

第29回 金沢医科大学臨床研究審査委員会議事録概要

日時	令和2年6月25日(木) 午後5時30分～午後6時30分					
場所	本部棟2階 会議室1					
委員の出欠 状況		氏名	性別	法人の内外	属性※	出欠
	委員長	横山 仁	男	内	①	○
	副委員長	高村 博之	男	内	①	○
	委員 ※Zoomによる非 対面参加	川崎 康弘	男	内	①	×
		新井田 要	男	内	①	○
		本田 康二郎	男	内	②	○*
		鶴澤 剛	男	外	②	○*
		舟橋 秀明	男	外	②	○
		宮本 謙一	男	外	①	○
		長瀬 克彦	男	外	①	○*
		市川 政枝	女	外	③	×
		和田 真由美	女	外	③	○
	※属性 ①医学又は医療の専門家 ②臨床研究の対象者の保護及び医学又は医療分野における人権の尊重に関して理解のある法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者 ③上記以外の一般の立場の者					
1 議 題						
1. 審査事項	1.) 特定臨床研究の新規申請に関する継続審査 (1件) ① T013 RESOLUTION Study 2.) 特定臨床研究の定期報告に関する審査 (2件) ① T008 LCI ② T009 ALSIvig 3.) 特定臨床研究の変更に関する審査 (1件) ① T009 ALSIvig					
2. 報告事項	1.) 厚生労働大臣へ実施計画提出(jRCT公表)の報告(当院)(2件) 2.) 多施設共同特定臨床研究の状況報告 ① 一括審査結果報告(変更6件) ② 一括審査結果報告(定期6件) ③ 一括審査結果報告(疾病等2件) ④ 厚生労働大臣へ実施計画提出(jRCT公表)の報告(2件)					
2 その他						
3 記 録						
1. 審議事項	1.) 特定臨床研究の新規申請に関する継続審査(資料1.1) 審査資料(新規申請依頼書、実施計画、研究分担医師リスト、実施計画書、同意説明文書、利益					

相反管理計画等)に基づいて、以下のような審議がなされた。

① T013 腎機能障害を合併した2型糖尿病患者に対するルセオグリフロジンの腎機能に及ぼす影響の検討 (RESOLUTION Study)

研究責任医師：北田 宗弘 准教授 金沢医科大学病院 内分泌・代謝科

実施計画を受け取った年月日 (受付日)：2020年3月26日

技術専門員評価：審査意見業務の対象となる疾患領域の専門家

古市 賢吾 (金沢医科大学病院 腎臓内科)

臨床薬理学の専門家 不要

生物統計の専門家 不要

【前回委員意見】

m 委員(属性①)：修正事項を修正できれば、問題ないと考える。

h 委員(属性①)：検討すると説明された事項の修正状況を確認するべきである。

c 委員(属性①)：安全性は問題ない。慎重投与患者を対象としているので保険内容を確認すること。また、データ2次利用について詳細を記載するべきである。

i 委員(属性②)：基本的な計画は問題ない。監査が同一施設は気になる。説明文に追記すべきである。

e 委員(属性②)：特に問題はないと考える。指摘事項を修正する。同意撤回書これまでのデータ使用することに修正するべきである。保険で補償されることの記載が必要、また監査は別組織にするべきであると考ええる。

j 委員(属性②)：各委員からの意見を検討いただき修正を確認する必要がある。

f 委員(属性①)：指摘事項をご検討いただき補償のところは対応を詳細に記載するべきである。

k 委員(属性①)：治療する群としない群、糖尿病薬を上乗せで使用するリスクが不安である。ある程度コントロールされている患者B群は不利益は少ないだろうが、A群は低血糖のリスクがあり、本来見たい腎保護作用は判断できるのか。ある程度糖尿病の基準があった方がよいと考える。研究代表医師の説明は理解したが不安が残る。しかし、修正指摘事項を確認すればいいのではないか。

g 委員(属性③)：自分が治療を受ける立場として、重大な副作用という記載がとても気になる。これまでの研究では重大な副作用という表現はみたことがない。重大なという表現をする以上、保険内容の詳細を記載するべきであると考ええる。

l 委員(属性③)：研究計画自体は承認とする。指摘事項を再検討し患者にとって不利益にならないよう誤解されないように検討されるべきである。

a 委員(属性①)：患者の不利益にならないように表現と補償を再考するべきであり、継続審議とする

【前回指摘事項まとめ】

- ・ 実施計画書の指摘事項を修正すること
- ・ 患者同意説明文書の指摘事項を修正すること (患者の不利益にならないよう表現を再検討すること)
- ・ 慎重投与患者を対象としているので保険内容を確認し、詳細に記載すること
- ・ データマネジメントとモニタリング、監査が同一施設 (総合医科学研究所) で行うとなっているため、総合医科学研究所の組織図を提示すること

【研究計画書に対する修正点】

- ・ 研究計画書 23 ページ

「研究中止と基準」は抽象的な表現で分かりづらく具体的に記載できないか。

⇒「本研究 (全体) の中止に関する基準」に修正した。

- ・ 研究計画書 27 ページ

「選択基準、除外基準」尿タンパクの上限を設定する。

⇒除外基準「15. 尿中アルブミン（クレアチン換算値）の値が 5000mg/gCr 以上の方」追記した。

- ・ 研究計画書

A 群の治療介入、中止基準対応

⇒ルセオグリフロジンの腎排泄に関する詳細資料として、以下を提出する。

○ Samukawa Y, Haneda M, Seiyo Y, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Luseogliflozin, a Selective SGLT2 Inhibitor, in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mild to Severe Renal Impairment. Clin Pharmacol Drug Dev. (2018) 7: 820-828

Figure 1 に、ルセオグリフロジン自体の腎排泄に関するデータが掲載されている。軽度(G2; $60 \leq eGFR < 90$)～中等度(G3a, G3b; $30 \leq eGFR < 60$)腎機能障害群においても、ルセオグリフロジンの血漿中濃度は正常群 (G1; $eGFR \geq 90$)と同程度であったことが示されている。

○ ルセオグリフロジンインタビュー・フォーム

p. 19 に、ルセオグリフロジンによる尿糖の排泄効果について、腎機能別の 1 日尿糖排泄量のデータが示されている。尿糖排泄量の増加は eGFR が低いほど小さくなる傾向が認められたことが示されている。

○ Haneda M, Seino Y, Inagaki N, et al. Influence of Renal Function et al. Influence of Renal Function on the 52-Week Efficacy and Safety of the Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Luseogliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Clin with Type 2 Diabetes Mellitus. Clin Ther. (2016) 38:66-88

Figure 3 に、ルセオグリフロジン投与後の腎機能別の eGFR の推移が示されている。腎機能が正常 ($eGFR \geq 90$)、軽度障害 ($60 \leq eGFR < 90$)、中等度障害 ($30 \leq eGFR < 60$)、いずれの場合でもルセオグリフロジン投与後 2 週間で一過的に eGFR が低下するものの、その後投与開始前のレベルまで回復することが示されている。

- ・ 研究計画書（全体）

・ 尿中アルブミン/Cr の表記は、検査値の単位としてではなく、評価項目としての比率を示す意味のため「尿中アルブミン（クレアチン換算値）」と表記。検査値の単位としては「mg/gCr」と、それぞれ表現を統一した。

【説明文書に対する修正点】

- ・ 同意説明文書 5、6 ページ 3.1 研究者として選定された理由

⇒「この研究は腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者が対象となっており、具体的には以下の選択基準にすべて該当し、いずれかの除外基準に該当しない方にご参加いただけます。」に修正。

除外基準「15. 尿中アルブミン（クレアチン換算値）の値が 5000mg/gCr 以上の方」追記。

- ・ 同意説明文書 9、11 ページ 3.3 収集させていただくあなたの具体的な情報

⇒尿中アルブミン/Cr の表記は、検査値の単位としてではなく、評価項目として尿中アルブミン（クレアチン換算値）として記載しており「尿中アルブミン（クレアチン換算値）」と修正。

「⑬等疾病・・・」を「⑬疾病等・・・」に修正。

- ・ 同意説明文書 13 ページ SGLT2 阻害薬の副作用

⇒「SGLT2 阻害薬（ルセオグリフロジン）の副作用」と併記。

別紙「ICF の副作用」の内容を記載し、不安を煽らないような表現に修正。

- ・ 同意説明文書 14 ページ 「この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について」
⇒臨床研究賠償責任保険の補償内容を追記し、誤解のないような表現に修正。
- ・ 同意説明文書 16 ページ 「14. あなたから得られた試料やデータの取扱いについて」
⇒データの 2 次利用は予定していないため、「ただし、解析の為に収集した・・・承認を得た上で実施します。」の文章を削除。
- ・ 同意撤回書
⇒「これまでに取得された・・・」を「これまでの取得された・・・」に修正。

【研究全体に関する指摘事項】

事務局より補足説明

同意説明文書 13 ページ 副作用

A 群に割り当てられた方には、・・・追記

重大な副作用・・・添付文書通りの内容のまま記載

その他副作用・・・添付文書通りの内容のまま追記

不安を煽らないように、最後 3 行追記した。

保険の既知未知の判断時に添付文書内容で判断するため、情報はそのまま、前回より記載内容がふえている。

15 ページ下から 4 行目を追記した。因果関係がある場合に補償されると明記した。

【今回質疑応答】

- ・ i 委員(属性②)：説明文書 3 ページの「SGLT2 阻害薬には、・・・ルセオグリフロジンには記載がありません」とある。いくつかの薬剤には制限があるかもしれないが、何に記載がありませんのか患者には伝わらない可能性がある。
- ・ (研究代表医師)：添付文書に記載がありませんという意味であるが、表現を検討する。
- ・ j 委員(属性②)：説明文書 8 ページ、研究スケジュールに特殊な検査については研究費で測定、保険診療で実施できない場合とある。その保険診療で実施できないという判断はいつするものなのか。
- ・ (研究代表医師)：測定回数に制限があること、都道府県により相違があることからそれぞれの施設にて確認をするということである。
- ・ j 委員(属性②)：正確に説明しないと、研究費で測定されていると思っていたら保険請求されていたということになりかねない。また、15 ページ「7. この研究に、あなたの健康に被害が生じた場合について」の補償に関する記載がとてもわかりにくい。医薬品副作用救済制度、製造物責任法、生産物賠償責任保険がどのような場合に対象となるのかわからない。記載があいまいでわかりづらい。「なお、医療費・医療手当に関しましては、13、14 ページに記載のある副作用に対しては補償の対象外となります」とあるのは何の対象外なのかわかりづらい。素人が読んでもわかりやすい文章にすべきである。
- ・ (研究代表医師)：情報を漏れなく記載しようとするこのような表現になってしまった。
- ・ a 委員(属性①)：この部分は、いつも定型文になっている。既知の場合は臨床研究保険の対象とならず通常の副作用としての扱い、未知の場合は臨床研究保険での対応となる。
- ・ e 委員(属性②)：「なお、医療費・医療手当に関しましては、13、14 ページに記載のある副作用に対しては補償の対象外となります」の部分では、13、14 ページは既知の副作用なので健康保険の対象になり、未知であれば臨床研究保険の対象となるとい

うことか。全くの対象外ではなく、既知事象は、健康保険を使用できるという記述はあったほうがよい。

- c 委員(属性①)：医薬品副作用救済制度の対象となるのはどのような場合か。全て適応外だから臨床研究保険の対象となるのではないか。保険制度が3本立てとなっていて①健康保険、②医薬品副作用救済制度、③臨床研究保険であり、知られている副作用は健康保険で、知られていないのは臨床研究保険で対応すると記載したらよい。
- l 委員(属性③)：患者の立場からすれば既知は自己負担とわかればよい。補償に関する記載がたくさんあると全て補償の対象となるように誤解を生じる可能性がある。知られている副作用はご自分の健康保険で対応としたほうがよい。発生確率は多くないようだが入院して治療するようなものはあるのか。
- (研究代表医師)：いくつかの副作用が合わせて発症した場合に入院することもあるかもしれない。
- l 委員(属性③)：その場合は、自分の健康保険を使用するのか。
- a 委員(属性①)：既知であるため自分の健康保険を使用する。
- f 委員(属性①)：対象患者は腎機能が悪い患者であり、適応外にあたるのではないか、または慎重投与である患者が今回の研究の対象であるので、この場合は、医薬品副作用救済制度の対象となるのか。
- (研究代表医師)：2型糖尿病の患者に使用するので、適応内であり、禁忌の患者に使用するわけではないと判断している。
- f 委員(属性①)：他のSGLT2阻害薬は腎機能低下患者を対象に治験を実施している。この研究も治験に匹敵する。
- (研究代表医師)：治験は非糖尿病患者の心不全患者や腎機能障害などの患者を対象とし実施したものである。
- a 委員(属性①)：) 糖尿病に基づく合併症での使用は、適応内である。

【委員意見】

- m 委員(属性①)：承認である。
- c 委員(属性①)：文言整備のうえ委員長確認の簡便な審査とする。既知の副作用は、健康保険で治療する、臨床研究保険に加入し、未知の副作用は対象となること、医薬品副作用救済制度の対象となるかどうかはこちらでは判断できないことを明記すべきである。
- i 委員(属性②)：承認であり、修正点については、委員長確認でよい。ICF3ページの記載がありませんの部分はとても気になるので、修正すること。
- e 委員(属性②)：研究としては承認である。補償のところは議論にあったように修正され委員長確認の簡便な審査で良い。
- j 委員(属性②)：費用負担と補償に関して再度確認が必要である。委員長の確認でよい。
- f 委員(属性①)：議論にあったところを追記した方がよいと考える。委員長確認で簡便な審査とする。
- k 委員(属性①)：研究自体は承認である。新井田委員の意見にあった整理が必要。対象薬は、実質上は適応内の投与であり適応外使用ではない。副作用救済制度の対象となるかどうかは申請してみないとわからない。また、研究者が申請するものではなく患者が申請するものであることを記載すべきである。

l 委員(属性③)：承認するが、文言を整理する必要がある。

a 委員(属性①)：ICFの修正が必要なため継続審査となるが、修正点は試験実施に重要な影響を与えるものではないため、委員長確認の簡便な審査で対応する。

【審議結果】

審議の結果、以下の点について修正が必要と判断され、満場一致で「継続審査」とされた。

- ・ ICFの3ページ「記載がありません」の表現をわかりやすくすること。
- ・ ICFの15ページの健康被害の箇所をわかりやすく整理すること。

2.) 特定臨床研究の定期報告に関する審査(資料2.1)

① T008 新画像強調処理(LCI)を用いた極細径内視鏡による胃腫瘍病変の検出能に関するランダム化比較試験

研究責任医師：伊藤 透 金沢医科大学病院 消化器内視鏡科

- ・ 本研究の目的は、新画像強調処理(LCI)を用いた胃における腫瘍性病変の検出能に関する有用性を従来白色光観察(WLI)と比較評価(優越性評価)する。
- ・ 2020年5月30日現在、目標症例数1500例に対し、実施症例は252例である。2019年5月20日～2020年5月19日の報告期間における症例数は252例であった。
- ・ 疾病等発生及び臨床研究法等の省令及び実施計画に対する不適合発生状況等については、発生なしとなっている。
- ・ 研究責任医師、分担医師の利益相反に関しては、なしと報告されている。
- ・ 中間報告では有意性がなく、研究中止の可能性はある。

【委員意見】

e 委員(属性②)：問題なし

f 委員(属性①)：問題なし

k 委員(属性①)：問題なし

j 委員(属性②)：問題なし

l 委員(属性③)：問題なし

i 委員(属性②)：問題なし

c 委員(属性①)：問題なし

m 委員(属性①)：問題なし

a 委員(属性①)：問題なし

【審議結果】

審議の結果、定期報告に関して大きな問題はなく、満場一致で承認とされた。

② T009 筋萎縮性側索硬化症に対する大量免疫グロブリン療法

研究責任医師：松井 真 教授 金沢医科大学病院 脳神経内科

- ・ 本研究の目的は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者におけるヒト免疫グロブリン大量静注療法(intravenous immune globulin: IVig)の有効性・安全性を見出すとともに、治療反応性が予測可能なバイオマーカーまたはその組み合わせを探索することである。
- ・ 2020年5月26日現在、目標症例数30例に対し、実施症例は5例である。2019年5月27日～2020

年5月26日の報告期間における症例数は5例であった。

- ・ 疾病等発生は1例2件「無菌性髄膜炎」が報告されており、試験薬と関連あり、重篤性はなし、転帰は回復となっている。
- ・ 臨床研究法等の省令及び実施計画に対する不適合発生状況等については、該当なしとなっており、安全性の評価として、疾病等が2件発生しているが、予測される事象であり安全性には問題無しとなっている。
- ・ 研究責任医師、分担医師の利益相反に関しては、なしと報告されている。

【委員意見】

e 委員(属性②)：問題なし

f 委員(属性①)：問題なし

k 委員(属性①)：問題なし

j 委員(属性②)：問題なし

l 委員(属性③)：問題なし

i 委員(属性②)：問題なし

c 委員(属性①)：問題なし

m 委員(属性①)：問題なし

a 委員(属性①)：問題なし

【審議結果】

審議の結果、定期報告に関して大きな問題はなく、満場一致で承認とされた。

3.) 特定臨床研究の変更に関する審査 (資料3.1)

① T009 筋萎縮性側索硬化症に対する大量免疫グロブリン療法

研究責任医師：松井 真 教授 金沢医科大学病院 脳神経内科

- ・ 本研究の目的は、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者におけるヒト免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immune globulin : IVig) の有効性・安全性を見出すとともに、治療反応性が予測可能なバイオマーカーまたはその組み合わせを探索することである。

主な変更内容：研究計画書 第2版→第3版 (再投与までの期限設定、記載整備のため)

同意説明文書 第1.1版→第2版 (再投与までの期間設定記載整備のため)

研究分担医師追加 宇多野病院2名 (人事異動のため)

代表実施医療機関管理者変更 北山道彦 → 伊藤透 (人事異動のため)

【委員意見】

(鵜沢委員)：問題なし

(宮本委員)：問題なし

(長瀬委員)：問題なし

(舟橋委員)：問題なし

(和田委員)：問題なし

(本田委員)：問題なし

(新井田委員)：問題なし

(高村副委員長)：問題なし

(横山委員長)：問題なし

【審議結果】

審議の結果、変更申請に関して大きな問題はなく、満場一致で承認とされた。

2. 報告事項

1.) 厚生労働大臣へ実施計画提出（jRCT公表）の報告（当院）（2件）

2.) 多施設共同特定臨床研究の状況報告

多施設共同特定臨床研究の状況について、一覧表にて相川（事務局）より報告がなされた。

- ① 一括審査結果報告（変更6件）
- ② 一括審査結果報告 定期報告（6件）
- ③ 一括審査結果報告 疾病等の報告（2件）
- ④ 厚生労働大臣へ実施計画提出（jRCT公表）の報告（2件）

- ・ 次回の第30回臨床研究審査委員会は、令和2年7月30日（第5木曜）の予定とする。（横山委員長）

以上