

令和元年度 第10回臨床研究審査委員会議事要旨

日 時 : 令和2年2月3日(月) 18時30分~19時55分

場 所 : 医学部基礎棟5階 第2会議室

出席者 : 駒津委員長、下島委員(副委員長)、田中委員、上村委員、太田委員、相澤委員、川委員、伊藤委員、由上委員、後藤委員、中澤委員、池内委員、河上委員

欠席者 : 野見山委員、高委員

議 題

1 模擬審査について

厚生労働省が実施する「認定臨床研究審査委員会審査能力向上促進事業」の一環として、1件の新規申請について、模擬審査を行った。

1) 小児治療抵抗性統合失調症を対象とした[]の安全性及び有効性検討研究

(説明者: イーピーエス株式会社 臨床開発事業本部 臨床開発推進センター
プロジェクト推進部 コンサルタント 樽川 博光、
株式会社EP 総合 札幌支店 サイトマネジメント課 SMA グループ
治験事務局支援担当 浅野 洋)

駒津委員長より技術専門員評価書について説明があった。

(説明者入室)

○説明者から、参考資料に沿って研究の概要について説明があった。

○駒津委員長: 質疑応答の前に、技術専門員の評価に関してご見解をお聞かせ願いたい。

○説明者: 「DSM-V」の表記は修正したい。代諾者の説明書の妊娠について、このような方は若年で妊娠する方が多いので、ご懸念されることがあるかと思う。指摘に従い修正したいと考えている。統計的な話について、実際に対象者を集めることが困難なため非常に poor な内容となっている。前と後の比較、FAS と PPS を分けて解析するという点は非常に有益な suggestion だと思うので、統計解析計画書を作成する際の参考とし、試験を実施したいと考えている。

○駒津委員長: 8つの視点での審査を行う前に、研究の説明を受けて一般的な質問があればお願いしたい。

○太田委員: 表記法に関して、HLA ハプロタイプ分析では B*59:01 以外を調べるということか。

○説明者: ハプロタイプ自体は全て調べて、59:01 の方のみを除外するということである。

○太田委員: ハプロタイプを調べて決定するということか。B*59:01 のみを調べればよいのではないか。

○説明者: そうである。

○太田委員: また、遺伝子を調べるのであればアスタリスクの記載が必要ではないか。

○説明者: 抜けているので記載する。

○太田委員: 患者さんへの説明文書のハプロタイプに関する概念がおかしいかと思う。

○説明者: はい。

○川委員: 未成年者本人の同意を得ることはできるのか。

○説明者: この研究では毎週採血を行うため、法的な問題とは別に、ご本人の同意が得られる方のみを対象としている。

○川委員：アセント文書には目的が書かれているか。

○説明者：記載されていたかと思う。

○駒津委員長：それでは順番に議論していきたいと思う。まず「①研究の必要性」については技術専門員からの評価も踏まえて、意義の高い研究ということを確認した。次に「②研究方法の科学的妥当性」についてはいかがか。

○中澤委員：今回は2施設で実施するため研究参加者が限られるとのことだが、今後実施施設を増やす予定、あるいはそれができない根拠を伺いたい。

○説明者：海外では RCT 8 本の実績があり、施設を増やして全国的に実施したいのはやまやまだが、日本でのデータがなく危険であることから、実施できる施設が限られる。今回は最初の試験として試行し、今回の結果を元に、5%未満にしか出ない副作用のため、最低 200 例に増やしていく予定である。

○駒津委員長：15 例という限定された被験者で、主要評価項目が白血球のデータであるため、これまでのデータによると確率的にまず起こらない可能性が極めて高いと考えられる。むしろ有効性を主要評価項目として、副作用は副次評価項目として評価というデザインもありうると思うが、いかがか。

○説明者：BPRS の点数が 20%改善された方の率が一番の有効性の評価指標となっている。これと PANSS の有効率が一番見たいところではあるが、本薬剤がなぜ使えないかという一番のクリニカエルクエスションとしては副作用の心配があったため、このような設定としている。ただ、仰る通り、元々 10 倍以上発生する方を除いて 5%以下のものをとっているのだから、15 例実施しても発生しない可能性は極めて高いと考える。小児で容量が上げられない一番の理由として、錐体外路系の副作用が出やすく色々な不随意運動が起きやすいということがある。これに対しては第 2 相試験で 10 例中 10 例効果があり、非常に有効性が高いということが分かっている。これと同じような効果が得られるかを評価項目とすることは有意義であると考えられる。必ずしも安全性ということではなく、小児を対象に有効性と安全性を確認した上で、次に広げる為の試験とすることが今回の目的のため、アドバイスいただければそれに沿って行いたい。

○駒津委員長：当然、有効性・安全性両方を見るべきと考えるが、安全性を主要評価項目とするとイベントなしの結果になることも考えられる。科学的には有効性の方を見て、安全性も担保するとした方がロジックが成り立つと思う。

○川委員：科学的研究においては目的は 1 つに限定すべきで、第一に有効性を評価項目とすべきと考える。

○中澤委員：研究の必要性の部分にも少し関わるが、海外で RCT を含めた 8 件の研究が行われているということだが、全て欧米か。アジアでも実施されているか。

○説明者：アジアでは実施されていない。使用、報告ともにアメリカ、ヨーロッパ圏がほとんどである。

○中澤委員：後ろ向き観察研究の状況はいかがか。

○説明者：十分に掘めていない。遺伝子のみを対象とした大きな研究はあるが、日本でもそれほど実施されていない。現実的に、厚労省でももっと使うべきではないかと評価している。本来使うべき方の 1~2%しか使われていないので、特にアジア圏では十分な症例数を集められていない。

○中澤委員：同時並行して、後ろ向き研究も重要であるということによろしいか。また研究を行う予定はあるか。

○説明者：特に日本ではそうであると考えられる。今の時点では計画していない。

○駒津委員長：科学的妥当性に関して、修正する可能性を示唆いただいたので、次に進みたい。「③研究の必要性は研究対象者のリスクや負担を上回るか」についてはいかがか。

○後藤委員：副作用の説明をお子さんにどのように説明するか。

○説明者：本薬剤はほとんどの患者さんに副作用が発生する。特に多いのが流涎、次に傾眠。特に重要な副作用は顆粒球減少症、耐糖能異常の2つと考えている。発言頻度はそれほど多くないが、もし発症して対処が遅れた場合は致命的な結果になる可能性がある。その対策として週1回の採血で基準を下回った場合はさらに検査を行い、下がらないか確認する。下がった場合は血液内科の医師と相談してG-CSFの大量投与、きれいな環境に隔離し、医療者も感染防御の体制で経過観察を行うことでリカバリー可能である。これにより、日本での市販後再評価では死亡者ゼロとなっているため、リスクはあるが、十分コントロール可能な範囲であると考えている。毎週の採血は必ず行うため、その負担はあると思う。

○駒津委員長：薬剤によっては、無顆粒球症の場合G-CSFの投与が効かないこともあると思うが、本薬剤では顆粒球数が上がるか。

○説明者：上がる。日本ではモニタリングシステムが採られており、また担当医師・血液内科の他に第三者のセカンドオピニオンの血液内科の医師と24時間連絡がつく体制があるため、現在まで事故は起こっていない。過去に16例の顆粒球減少症が発生し、8例が亡くなり開発・発売中止となったため、この体制が厚労省の承認条件となっている。

○駒津委員長：対象者のリスクへの対策もあり、治療できる可能性が高いことから、リスクベネフィットのバランスは問題ないか。

○伊藤委員：薬剤の有効性は高いとして、使用の有無の確認は問題ないか。

○説明者：基本的に期間中は入院下で行っているので問題ないと考える。ただ、半年経過すると退院に移行できるようになり、好中球減少症は投与初期のみ起こるため採血が間延びになると、薬剤の使用の確認は課題と思う。

○伊藤委員：副作用は容量依存的か。

○説明者：顆粒球減少は非容量依存的である。それ以外は基本的に容量依存的である。

○相澤委員：研究スケジュールでは、糖尿病が発症したら2週ごとに血糖値を測定することとなっているが、糖尿病の専門家としては、2週ごとでは完璧とは言い難いと思う。糖尿病にも色々なサブタイプがあり、そういうものと運悪く重なることがないとは言い切れない。毎週採血するのであれば、血糖値測定も毎週行うべきではないか。

○駒津委員長：これまで劇症発症の糖尿病はないか。

○説明者：ない。

○駒津委員長：採血するのであれば、血糖値の推移も毎週確認するのがよいのではないか。

○相澤委員：血液・糖尿病の領域で比較的重篤な副作用が起こる可能性があるのであれば、血液内科の専門家、糖尿病の専門家を共同研究者に加えるべきではないか。実際に顆粒球減少が起こった場合、かなりの専門家がいないと手に負えなくなると考える。

○説明者：専門の医師でないと対応が難しいため、加えるべきと考える。

○駒津委員長：施設として使用するのであれば実際には専門家が登録されているかと思うので、追記をお願いしたい。

○伊藤委員：対象者は就学している年齢かと思うが、入院中のプライバシーの保護等については問題ないか。

○説明者：法律で定められた義務は遵守しており、研究の情報が出るということはない。

○中澤委員：経済的なリスクに関して、半年入院して3000円の負担軽減費ということだが、リスクが高すぎるように思う。この試験に参加しなければ入院する必要はない患者さんを対象としているか。

○説明者：社会的な生活がほとんど遅れないレベルで、少なくとも開放病棟程度には入院しなければならない患者さんを対象としている。

- 中澤委員：費用の設定根拠を伺いたい。
- 説明者：根拠は特にない。
- 中澤委員：高くすることも可能か。
- 説明者：可能である。
- 中澤委員：検討願いたい。
- 由上委員：対象のお子さんが本薬剤で改善したかどうかは誰が、いつ、どのように判断されるのか。
- 説明者：主治医が BPRS と PANSS のスコアで、ほぼ 3 か月おきに行う。
- 駒津委員長：次に「④審査する研究との利害関係」に関して、本委員会には○×製薬と利害関係にある方はいないということによろしいか。次の「⑤インフォームド・コンセントの妥当性」、「⑥研究対象者の「弱さ」に配慮しているか」、「⑦プライバシーに十分配慮しているか」は関連する項目かと思うので、この観点に関してはいかがか。
- 川委員：アセント文書に研究の趣旨が書かれていないかと思う。本研究では薬剤の有効性の評価を目的としており、副作用があるかもしれないが十分に対応する、といった内容であれば説明可能かと思うが、いかがか。
- 説明者：同意説明文書に関しては十分に練れていない部分があるので、ご意見にあわせて改訂していきたい。
- 駒津委員長：IC は主治医が受けるのか。
- 説明者：本来はコーディネーターでもできるが、統合失調症には色々な方がおり、初めての人と話せない方もいるので、それに関しては主治医が対応したい。
- 駒津委員長：患者さんの場合はそのような症状もあるのでよいかと思うが、代諾者の方は主治医に説明されると断りにくいことも考えられるが、問題ないか。
- 説明者：精神科専門のコーディネーターが少ないことと、患者さんのご家族でも既往のあるケースもあるので、ケースバイケースになるかと思う。
- 駒津委員長：可能であればコーディネーターに補助説明者という形で入ってもらい、且つ、当日中に決めず、考えていただく期間を与えるといった配慮は最低限必要ではないか。
- 説明者：承知した。
- 後藤委員：代諾者の方への説明文書 8 ページの上から 5 行目に「是非参加していただきたい」とあるが、主治医が説明することを考えると、この表現はいかがか。
- 説明者：「参加を検討してください」といった形に修正する。
- 後藤委員：16 歳以下のアセント文書に関して、小学校 3・4 年生から、全てこのアセント文書で説明を行うか。
- 説明者：実際のところ、発症年齢によりアセント文書を使う機会は少ないかと思う。イメージとしては中学 2 年生以降なので、低学年よりに作成したが、実際のターゲットに対しては同じような説明の方がよいのではないかと思う。
- 後藤委員：実際に 10 歳くらいの患者さんであれば、さらに易しい文章の方がよいのではないかと思う。
- 田中委員：B*59:01 というタイピングは、他の疾患や他の体質でリスクと言われているものはないか。
- 説明者：ない。
- 田中委員：検査の結果はどのようにお伝えするのか。
- 説明者：保護者の方にはハプロタイプはお教えする予定で、ご本人に対してはお伝えすること自体は問題ないが、特に希望がなければお伝えしない。
- 田中委員：タイピングの情報をただ聞いてもよく分からず、不安に思われる方もいるかもしれ

ないので、例えば遺伝カウンセリングの専門家のフォローの準備といったことを検討してはどうか。

○駒津委員長：結果を知りたいかどうかを確認するチェック欄はあるか。

○説明者：保護者の方にはお知らせすることを記載している。

○田中委員：B*59:01のみで、他、AやCであることは調べないか。

○説明者：検体を出すとどのタイプであるか結果が出るので、どの場合でも伝える。

○田中委員：そうすると、B*59:01のリスクのみではなく、他のタイプであることが分かることにより付随的に問題が生じる場合もあるので、カウンセリングの体制や、不安に思われる方に対して専門家として説明ができる体制の準備があった方がよいのではないか。

○太田委員：B*59:01のみを調べるのが一番シンプルかと思う。その場合は、HLA 遺伝子タイピングと記載すればよいのではないか。

○田中委員：このような情報なので、慎重に取り扱う体制、フォロー体制を検討願いたい。

○説明者：検討する。

○伊藤委員：このような研究は有害事象を全て報告することになっていたかと思う。本研究では顆粒球減少症といった副作用に着目しているが、薬剤に全く関係ない事象が発生することもあるかと思う。どのような方向性で対処するか。

○説明者：市販されている薬剤のため、有害事象のうち添付文書に記載されているものは既知となるため、有害事象報告としてはまとめる。緊急の対応が必要な未知の有害事象は当局対応とする。

○伊藤委員：研究継続の可否については、主治医が判断することになるか。

○説明者：未知・重篤な場合は研究をストップすべきか判断する。既知の場合で、添付文書と著しく発現率が異なる場合は検討が必要である。

○駒津委員長：治験 GCP とは異なるので、全ての事象を逐一チェックする必要はないかと思うが、重大な疾病が発生した場合は委員会に報告するという扱いになるのではないか。

○相澤委員：アセント文書の「良いこと」に比べて「良くないこと」の記載が多く、この研究に参加すると良くないことが多いような印象を受けるので、書き方を工夫するとよいのではないか。アセント文書 P9 の「それ以外の良くないこともあるかもしれません」の記載は意味がないように思うが、必要か。また、大人の白血球減少症を何人か診たことがあるが、必発で来るのは発熱、喉の痛みを伴う風邪のような症状である。このことは記載がないが、小児の場合、発熱はないのか。

○説明者：感染症状が出る。

○相澤委員：患者さんへの説明事項として突然の発熱は必須ではないか。

○説明者：検査をしないと白血球減少は分からないので、風邪のような症状、発熱、咳の記載が適切かと思う。

○中澤委員：代諾者が基本的に親だが、結婚している場合など親でない場合もあるので「お子さん」の表現は検討願いたい。また代諾者と本人の意図が違ったとき、本人が意思が妄想などに基づいている場合はどのように判断するのか。

○説明者：本人の同意がない場合は入院中のトラブルや検査・評価への支障が想定されるため、記載はないができれば入れたくはない。

○中澤委員：いかなる方法でも本人が拒否的な反応を示した場合は、当該検査をスキップするのではなく、試験全体が中止になるということだと、かなり脱落率が増えるかと考えるのがいかがか。

○説明者：積極的に治りたいという方が多いので問題ないかと思う。

○中澤委員：拒否的な反応が妄想によるものである場合を想定して質問したが、以上とする。入院に関して、入院下で参加できる方を対象としているが、同意撤回後は入院・退院が自由になる

かと思う。入院が条件だと、強制的に入院させるというバイアスがかかってしまうかと思う。これを避けるために、試験と関係なく入院している方を対象とすることも考えられるので、検討願いたい。措置入院の場合は入るのか。

○説明者：今のところ考えていない。

○中澤委員：そのことが抜けているので入れてほしい。また HLA スクリーニング検査において除外される方への記述が不足しているので、追記願いたい。

○説明者：追記したい。

○駒津委員長：最後に「⑧研究の信頼性担保」についてはいかがか。

○後藤委員：研究で発生した健康被害の補償は保険診療で十分か。

○説明者：不十分であれば保険加入を検討する。委員会の意見に従いたい。

○下島委員：血球減少や高血糖、錐体外路系の症状など想定内の有害事象をみることも重要な臨床研究かと思う。研究保険で補償される場合は不安を与えないよう直接的な表現は避けてもよいかと思うが、保険診療で対応するのであれば、特に発生率が高いと想定される副作用、生じた場合の対策と患者負担が生じる可能性があることを明確に、また不安を与えないように言葉を加えるべきではないか。

○説明者：副作用は添付文書の発現頻度そのままに全て記載しており、重要な副作用との書き分けがないため不安になると思う。書き方を検討したい。

○下島委員：実施計画の保険への加入の内容が「なし」となっている。特定臨床研究であり保険適用ではないなら、保険加入は必須ではないか。

○中澤委員：CD 病院の様式 E には利益相反の記載がないが、問題ないか。

○説明者：CD 病院に対しては製薬企業からの研究費受け入れはない。

○中澤委員：株式会社△△が監査まで全て担当するようだが、監査の担当のみ役職なしとなっている。監査の担当のみ別に会社にすることは考えられるか。

○説明者：委託業務のため、別の会社にすることも不可能ではない。

○中澤委員：ぜひお願いしたい。

(説明者退室)

○駒津委員長：臨床研究として価値があると思うが、具体的な指摘について、基本的に全て前向きに対応いただけるとのことなので、継続審査でよいと考えるがいかがか。

○伊藤委員：問題ない。

○中澤委員：問題ない。

○川委員：問題ない。

○太田委員：問題ない。

○下島委員：問題ない。

○後藤委員：問題ない。

○河上委員：問題ない。

○相澤委員：代諾者への説明文書 P19 の図に耐糖能検査とあるが、血糖値と A1c を測るのみで実際に OGTT を行うわけではないので、間違いではないか。「血糖値・A1c 値の検査」に修正の上で、問題なしと考える。

○田中委員：問題ない。

○由上委員：問題ない。

○上村委員：問題ない。

○池内委員：問題ない。

(説明者入室)

駒津委員長より、臨床的に大変意義のある研究のため、具体的な意見について対応の上、次回継続審査を行いたい旨、説明があった。

(説明者退室)

2 変更申請の審査について

変更申請1件について、審査を行った。

- 1) 糖尿病黄斑浮腫治療におけるアイリーア硝子体注射に網膜光凝固を併用した Treat and Extend 法の治療効果について (延長研究)
(研究責任医師：医学部 医学科眼科学 村田 敏規 教授)

駒津委員長より、変更申請の内容について説明があり、特段の意見がなかったため、承認することとした。

次回は3月2日(月)に開催予定である旨説明があり委員会を終了した。

以 上