

## 第9回 臨床研究審査委員会 議事録概要

開催日時：平成31年4月12日（金）17：45～18：55

開催場所：地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター 2階第1会議室

出席者（委員）：原田委員、黒岩委員、森委員、中井委員、相田委員、奥田委員、  
千葉委員、濃沼委員、永井（尚）委員

出席者（事務局）：金井、吉岡、長谷川、人見、野口、遠藤、橋本、宮本、工藤

### 【開催審査】

研究課題名	高齢者血液疾患の同種造血幹細胞移植患者に対するトロンボモジュリンアルファの移植前処置併用効果の検討
研究責任医師	（地独）東京都健康長寿医療センター 血液内科 宮腰 重三郎
実施医療機関	地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター
実施計画受領日	2019年 4月 5日

#### <申請事項>

研究責任者より、本研究の概要について説明が行われた。本研究は、血管内皮障害を軽減することで移植関連の副作用や合併症も軽減できるとの仮説を立て、トロンボモジュリンアルファの移植前処置併用効果を検討するために実施するが、第一の目的は安全性を評価することである。

#### <質疑応答>

1号委員：本研究のような試験薬の使用方法に関する報告はあるのか。

申請者：報告はあり、当センターからも報告している。

1号委員：移植後1年後に予後調査を行うとあるが、この予後調査とは何をするのか。

申請者：生存と再発の有無等を確認する。

1号委員：予後調査を行うことが分かっているのであれば、スケジュールに記載しておくべきではないか。

申請者：そのように対応する。

1号委員：試験薬を投与し血管内皮細胞の炎症自体が治まっているにも関わらず、元々の処置が原因で出血する可能性はないのか。

申請者：当センターの移植症例で移植1週間において出血し、死亡した症例はない。

1号委員：出血自体、起こることはあるのか。

申請者：ないわけではない。5%未満である。

1号委員：元々の処置による出血であっても、試験薬による出血と判定されてしまうのは非常に残念なことである。それが5%未満であれば問題ないのか。

申請者：基本的に脳出血や腸管出血がある患者は移植適応とならない。しかし、試験薬の使用の有無に限らず、血小板は減少する。

1号委員：研究課題名をみると、通常何かに対してプラスアルファで行うことが「併用」を意味することになると思われるが、移植前処置による有害事象を減らすということを目的にしているのであれば、「移植前処置による有害事象減少効果」とするべきではないか。

申請者：実際には色々な相乗効果があることを想定して、このような表現にした。

1号委員：今回の探索的な部分だけを実施するのであれば、試験薬による出血性有害事象の発現に関する探索的調査、探索的研究という方がより良いような気がする。

1号委員：メインは安全性を見ることではないのか。

申請者：そうである。

1号委員：では、サブタイトルにしてはどうか。題名を見ただけでは安全性を見ているということが分からない。

1号委員：出血が起きた場合に対処する方法論等は確立されているのか。

申請者：凝固因子や血小板を補充することになる。

1号委員：リコモジュリンを投与して出血した後にAT-IIIや血小板を投与するという感じなのか。

申請者：そうである。

1号委員：確かに言われているようにDICというのは出血する方と止まる方とどちらかわからない。事前に入れることにより、入れるシチュエーションによって効果が違うので有害事象が起こる可能性があることは、もう少し書き込んでおいた方が良いのではないかという気はする。それに対する補償については、臨床試験の保険で行うことになると思うが、それらを理解して参加していただかないといけない。リスクもあるがベネフィットもあることを説明する必要がある。

申請者：実際に65歳以上に移植を行う施設というのは、非常に限られている。65歳以上に移植を行うということは、一般医療ではない。例えば駒込病院で70歳以上の人の移植を行うかと言うと、行わない。一方、我々の施設では行う。実験的な医療の意味合いがどうしても含まれてしまう世界である。そういうことを了解していただき、移植に入っていただくのが現状となっている。そこにこの研究が入ってくるのでより細かい説明は必要になってくる。

1号委員：そうするとこれを試験することは、あまり問題ないかもしれないが、昔から行っているがむしろ高齢者に対し治療することの方が実は、倫理審査が必要であったのかもしれないという気がする。

申請者：ここに赴任した時に倫理委員会には高齢者の症例をやりますと申請を出し、承認されており、昔の基準ではやらせていただいている。それが我々のこの病院の使命なのだろうと思っている。

1号委員：非常に新しい試みで、なかなか歩留まりで良くなかったものをこれで改善できるかもしれない。そして、それができると若い人にも応用できるかもしれないということがポジティブな側面であろう。

#### <審議事項>

1号委員：指摘された部分を修正することと、元々リコモジュリンを入れなくても出血の傾向にあるのかもしれないが、そういったことも含め、投与したことにより起こる可能性

がある有害事象等は文章にしておいた方が良い。

1号委員：リコモジュリンを元々投与されている方に対し、さらにDICになった場合の治療薬は果たして何が良いのか。AT-III等の補充もあると考えるが、その時に最適な薬剤の使用方法については、考えておいた方が良い。

1号委員：想定されるリスクについては、適切に記載する必要がある。

1号委員：これまでの根拠はないということなので、しっかりリスクについては記載する必要がある。リコモジュリンについては、あくまでも後から使用した結果しかなく、前に使用するという事は、本当に新しいことであるため、そこは丁寧に記載すべきである。

2号委員：何故、高齢者からこの研究を実施するのか。移植医療は高齢者では行わないということが一般的という中で、安全性の確認を高齢者で先行させる理由がわからなかった。

1号委員：先程の説明では、高齢者は血管内皮障害がベースにあるため、若年層よりも移植関連毒性が生じやすいという発想である。

1号委員：どちらの予後が良いのかということは、なかなか難しいところではあるが、予想される利益と不利益と、元々持っている寿命というかそういったこととの兼ね合いという表現になるのかもしれない。不利益が少なく、利益が多いという言い方の方が良いのかもしれないが、若い人で行くと長期的な不利益の方が大きくなるかもしれない、とはいえ利益もあると思われる。ロジックはそういうことであろう。元々の病態の重篤性でそれが上乗せされたことへの不利益は少なく利益が大きいという考えでPMDAの事前相談は進めていると解釈している。■■■先生もそれを狙っているが、移植前に使用したデータがないということになる。

1号委員：おそらく■■■先生のデータは、DIC様の症状の方に使用し、その方のほうが良かったというデータと考える。今回の研究とは異なっている。

1号委員：メカニズム的には移植前に使用しても良いのではないかといいことだが、実際にあるデータは、基本的にはDIC様の方に使用されたものしかないなので、それを移植前から使用するという事は、実験的な部分がある。

1号委員：今回の場合、出血傾向にある方にリコモジュリンを予防的に投与することに不安がある。

1号委員：研究の中止については記載されているか。

事務局：研究計画書の21ページに中止基準が記載されている。

1号委員：重篤な出血事象が起きた段階で中止になるということだ。

1号委員：出血時の対応マニュアルのようなもの用意しておいた方が良いのではないか。

1号委員：それは用意していただきたい。

3号委員：他の委員の意見と同様である。

3号委員：気持ち的には、高齢なのでリスクが減るのであればよいと思うが、今のような話を聞くとなかなか難しいのかなという気がする。

2号委員：追加はない。

1号委員：やはり安全性を調べるのにどうしてそんな危険な人から始めるのかが疑問であったが、副委員長の説明で納得した。

1号委員：移植をしなければ亡くなってしまふし、移植をしても半分位は亡くなってしまふと

なると、さらに予後が良くなるのであれば、非常に魅力的ではある。

1号委員：まだまだ同意文書が分かりにくい。語尾も言い切ってみたり、丁寧になっていたりしているのもう少し丁寧な見直しが必要ではないか。十分患者さんに説明をされればというところであろう。

1号委員：統計の部分記述だが20例の安全性について何かと比較するわけではないが、一応仮説検定するといった記述があり、「連続変数については、各々中央値・平均値を算出し、t-test または one-wayANOVA test を用いて2群の比較を行う」とあるが何と何の2群なのか、現時点ではないのでそのあたりがまだ書き込めていない。また、解析の基本方針にも「生命に危険のある出血が頭蓋内出血（0.5%）、肺出血（0.4%）、消化管出血（0.8%）が認められており、それ以下であることを確認する。」とあるがそれ以下というのが例えば20例中この程度までであったら次のステップに進んでも良いが、これ以上出現するようであれば次のステップには進まないとした基準がないといけないのではないか。例えば2例以上出た場合は、安全性が問題あると判断するなど、万全な取り決めが必要だ。統計解析は出来ないが何を持って次ステップへ行くのかということの基準が今の段階では必要ではないか。

1号委員：追加することはない。

オブザーバー：外部委員の方もおっしゃっていたが、被験者の安全性をどう確保するかということが肝要であると思う。危ない場合には、きちんと止められるようになっていくことが明確になっていることをもう一度確認していただきたい。説明同意文書についても十分な説明ができるような作りになっている必要がある。研究計画書の主要評価項目の実績だが15ページだと出血症状に関連する有害事象の発現率が主要評価項目ということになっているが、「生命に危険を及ぼす出血として脳出血、消化管出血、肺胞出血を重篤な出血事象と定義する」と記載されていたりするので、具体的にどの事象をメインにするのか。重篤なものをメインにするのか、それとも外のもの合わせたものをメインとするのか、そのあたりの主要な評価というものが今一つこの計画書を読むと混乱してくるので、分かりにくい。有効性のメインの評価も計画書から明確になるようにしていただきたい。

オブザーバー：解析の部分で2群の比較と記載しているが、コントロールの記述がないので、何を比較するのかという記述は必要である。

1号委員：一応ヒストリカルと記載しているが、今回の試験ではそこまでやるとは言っていないかった。

オブザーバー：仮説であればそのようなことはあるが、明確にそこは記載されていないと問題ではないか。1号委員も指摘されているが、これまでの先生の研究で後ろ向きに検討すると予後が良かったということであったが、説明だとファーストヒットから介入した方が良いのではないかという話もあった。科学的なエビデンス、ファーストヒットのところで介入することが予後の改善につながるということが今一つ見えづらい。動物実験でも良いので、何らかの参考情報があると良い。

1号委員：人体実験にならないためには、動物実験のデータをしっかり記載していただかないと納得できない部分もある。まだまだ手を入れないといけない。全体として良いこ

とを考慮しており、含まれてもいる。もしうまくいけば患者さんにとっても利益があると思われる。

<結果>

研究計画書等の修正が必要なため、全会一致で継続審議と判断された。

【開催審査】

研究課題名	食後高血糖を伴い食後低血圧、起立性低血圧を有するレビー小体病患者に対するシタグリプチン（ジャヌビア™）投与の安全性に関する研究
研究責任医師	（地独）東京都健康長寿医療センター 循環器内科 石川 譲治
実施医療機関	地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター
実施計画受領日	2018年 5月 29日

<申請事項>

事務局より、前回の委員会で意見があった重度の低血糖が生じた場合、研究を中止するの可否かを明確にすることということに対し、説明が行われた。指摘に対し、変更対比表を作成いただいた。研究の中止・中断の項目に「重度の低血糖を発現した被験者があった場合」研究継続の可否を検討するという内容を加筆修正した。

<審査事項>

（議長交代）

1号委員：何かあるか。

1号委員：研修や講習に行くときチェック項目に番号を記載するように言われることが多い。その番号が説明事項と対応していることが整合性をとる一つの方法でもあるので、記載した方がよい。

1号委員：42ページの同意文書のチェック欄のところ、右欄「自由医師による」とあるが「自由意思」ではないか。

1号委員：誤記であるので修正すること。

1号委員：元号が平成のままであるので、西暦の方が分かりやすいのではないか。

<結果>

誤記修正のうえ、全会一致で承認と判断された。

【報告】

研究課題名	全身麻酔後の高齢者におけるせん妄の予防へのラメルテオンの効果についての無作為化プラセボ対照比較試験
研究責任医師	（地独）東京都健康長寿医療センター 麻酔科 小倉 信
実施医療機関	地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター
実施計画受領日	2018年 8月 2日

#### <報告事項>

本研究についてモニタリングが実施された。これについて指摘があったため、事務局より委員会に報告が行われた。1. 同意書について (1) R-8は[ ]医師、R-18は[ ]医師が説明医師となっているが研究責任者・研究者等リストには記載されていない。(2) R-13において4/9付同意撤回書を確認したが、説明者の署名がなかった。リストに名前のある医師が撤回について説明する必要がある。また、その後の4/11に登録が行われているので同意撤回日が間違っていると思われる。2. CAM-ICUの評価について、本評価は、主要評価項目のせん妄の有無を確認するための重要な検査項目と考えられるため、以下の点について対応が必要であると説明した。①評価者が誰なのか明確ではない。シートに最終的に確認したという意味で[ ]医師の日付と署名があった方がよい。評価者がリストに記載されていないということもあったようだ。②評価者が不明なものがあった。きちんと評価したことが担保できないことが危惧される。(2) 評価者の研修記録が確認できなかった。リスト上にはCAM-ICU病棟研修の担当医師が明確になっており、また[ ]医師より、研修を開催していたことを聴取したので、その記録を作成しておく必要がある。(3) 被験者の名前が評価シートに記載されているので、黒塗りなど被験者名が分からないようにする必要がある。3. 症例報告書とカルテとの整合性についてR-5とR-16について確認した。(1) 併用薬について、内服薬のみ記載されていたが「せん妄」に係ると思われる薬剤についても記載の有無を検討いただくことが良いと考える。(2) 有害事象についてカルテから「ふらつき」や「不眠」の記載があったが、「不眠」についてはベルソムラ錠が投与されていたがCRFには記載されていなかった。再度、有害事象について確認しておくことが必要であると説明した。以下は、マイナーな指摘となる。この研究は臨床研究法に基づいて実施しているのでこのメジャーな指摘について重大な不適合に該当するか否かということで、法の中では重大な不適合とは、「臨床研究の対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。例えば選択除外基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守や臨床研究の危険を回避するためのその他医療上やむを得ないものや研究計画書に従わなかったものについては、含まない。」とある。法が施行されてから間もないので、重大な不適合についてどのように解釈するか委員会でまず意見を確認させていただきたい。あわせてラメルテオンデータ収集状況について31例中CAM-ICU欠測で不適格な事例が17例、解析対象13例という結果になっている。このような事態が発生しているということも併せて報告させていただいた。重大な不適合として厚生労働大臣に報告するべきか、また研究の継続、実施体制についてご意見をいただきたい。

#### <質疑応答>

(議長交代)

1号委員：何か意見はないか。解析対象症例が13例ということは重大な不適合になると思われるが、結果に影響を及ぼすようなエントリーや除外項目といった指摘ではなく、適切に実施できていないという意味での不適合で、先ほどの項目の中には含まれていないような気がする。

2号委員：研究の信頼性のところにあたる可能性が高いのではないかと。

1号委員：一つには、研究責任者がどこまで本気で実施しているかということであろう。研究責任者は■■■■先生か。

事務局：そうである。

1号委員：では、責任医師に一度ヒアリングを行うこととする。実施体制について確認を取ってみる。ヒアリングを行い実施体制について文書でいただければ継続は可能とすることはできる。1度改善命令を出す形が良いのではないか。いかかであろうか。

1号委員：実際CAM-ICUのところでは指摘が誰であったか不明であるといったことだが、評価自体は基準に係るということはない。

1号委員：次のステップに行くために1号委員からご提案があったようなことを行い、変わっていく、改善をしていく必要があるのではないか。

1号委員：育てるという側面もあるので、重大な不適合の元々の定義ではなく、信頼性の上がるような研究をしていただきたいということで要指導ということで良いのではないか。

<結果>

改善対策についてヒアリングを行い、文書で回答を行うよう勧告するとされた。

#### 【その他】

##### ・次回委員会開催日について

事務局は、第10回臨床研究審査委員会を2019年5月10日（金）18時より2階第1会議室にて開催することを確認した。

以上