

第 59 回 臨床研究審査委員会 議事録概要

開催日時：令和 5 年 6 月 9 日（金）17:00～18:10

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、時村委員、太田委員、森委員、濃沼委員、松嶋委員
奥田委員、山田委員、伊藤委員、山代委員、

出席者（事務局）：金井、吉岡、長谷川、渡邊

【審議事項 1：新規申請】

研究課題名	小児急性胃腸炎に伴う嘔吐症に対するオンダンセトロン OD フィルムの 特定臨床研究（単施設非盲検非ランダム化試験）
研究責任医師	都立小児総合医療センター 岸部 峻
実施医療機関	都立小児総合医療センター

<審議事項 1>

新規申請について研究責任医師より説明が行われた。小児救急外来において胃腸炎に伴う嘔吐で苦しむ子供を救う事を目的としている。現在国内では経口補水療法がメインで、外来では効果や安全性の確認がとれていない制吐剤を頻用している状況である。海外では制吐剤としてオンダンセトロンが汎用され、評価されている。

受付時間から 4 時間以内に 1 回以上の嘔吐を認めている患者で、月齢 6 か月以上 15 歳未満を対象とする。

<質疑応答>

1 号委員：1mg 製剤を制作する場合、薬剤のプロフィールを明確にする必要があるのではないかと。診断がついていない症例を数多く入れることによって、何を検討しているのかが不明瞭になるのではないかと。

2 号委員：第 2 相としての研究ではなく、外的妥当性を見すぎて第 3 相試験になっていないかと。体重に応じて用量設定をされているが、ある体重に対して用量を変えて投与し、最低用量を検討するのが第 2 相試験と考える。内的妥当性を検討するのではなく、外的妥当性を検討する研究になっている。もう少し細かい点を検討する基礎的研究を行ってから、医師主導や企業治験を行うのが良いのではないかと。

製剤学的にも苦みは舌の後ろで感じやすく、また苦みは嘔吐を誘発するが、貼ってから 1 分以内に吐き出してしまった症例は、効果を見ていることにはならないのではないかと。1 分以上たって吸収されたことを確認できた症例を対象にする事ではどうか。

3 号委員：注射剤を使用しないのはなぜか。除外基準の 8 kg 未満のものがあるが、BMI 等の別の基準を用いてはどうか。

責任医師：注射製剤に関して、救急外来で対応するという事から静脈路を確保するのが一般的ではないという点から、経口薬で使用できるものを探した結果、国内で対応できる OD フィルムを採用した。苦みに関して、成人で実験した結果、吐き出すことはなかったが、小児に投与することで吐き出してしまうようなフィルム製剤としての有害事象がな

いかを確認したい。基礎疾患の定義は難しいところではあるが、何かしらの専門性を有する疾患がある患者を除くために設定した。8 kg未満の体重設定は、月齢6か月を基準に設定した。

分担医師：Phaseについて、急性胃腸炎に対するオンダンセトロンの研究は広く行われているが、それは注射剤やシロップ剤を用いた研究になっており、急性胃腸炎に対してオンダンセトロンが世界で最も有効性が示されている制吐剤となっている。しかし、オンダンセトロンのフィルム製剤が実際にどのくらいきちんと投与できるのかがわかっていない。小児に対しても4歳以下の子供に対しての投与経験がないことから、安全に投与できるのかという情報が不足している。その点について、今後、治験に向けての情報収集をする目的である。

シロップ剤でエビデンスがあり、点滴でも投与量がわかっている状態であることから、投与量についても1用量で設定している。投与量は抗がん剤の制吐剤として用いる際と同様、体重に合わせて設定した。

薬理情報について、オンダンセトロンのフィルム製剤はすでに市販されているもので、大きなシートを作成し、パンチして製造している。ひとつひとつを製造しているのではなく、パンチのサイズで製造することから、どこをとっても濃度は一律であると考えられる。市販されているものと同じ製法で作ることから、問題はないと考える。

4号委員：試験薬概要書によれば、一旦製造されたものを開封して型を抜くことになっているが、添付文書によると開封後、すぐに服用することになっている。製剤の安定性についてデータはあるのか。

分担医師：今回は特別に製造いただくので、再包装されるという事ではない。製薬会社からも、製剤に吸湿性があるがために、置くとダメになってしまうことがあると言われている。

4号委員：GMP下で実施されるので問題はないと考えるが、吸湿性に関してしっかり管理して再包装されるという理解で良いか。

責任医師：その理解で良い。

4号委員：安定性があまりよくないものなので、しっかりデータで確認する必要があると考える。実施体制について、救急での実施とのことなので、多忙の中、信頼性の観点からどういう実施体制で行うのか。

責任医師：リクルートは平日の日中、医師・看護師が充足している時間帯での実施を検討している。通常の診療以上に医師等を配置させ、説明等を行っていく予定である。

4号委員：医師の意図しないところで、きちんと同意が取られていなかったり、割付ができていない、カルテに記録が残されていないなどの問題が発生する恐れがある。役割分担をきちんとする必要がある。

モニタリングに関して、オンサイトモニタリングではなく中央モニタリングで対応する理由は何か。Caseカードだけで、客観的にモニタリングするのは難しいのではないのか。

分担者：救急の体制の中での同意について、本研究ではCRCが関与して同意説明の際には同席する。研究のやり方が救急外来の看護師が理解でき、ルートに乗れるようになった時点で、CRCがフェイドアウトする予定。定期的にCRCが確認し、EDC入力にはCRCが担当し、データの質を担保する。単施設で実施するという事も含め、オンサイトモニタリングではなく中央モニタリングで対応可能と判断している。

4号委員：CRCが関与するという事で承知した。

分担医師：実施体制について、「研究担当医師」というのを全ての時間帯に配置する予定である。実施体制として、人手が多い状態で実施できると考えている。

4号委員：被験者は試験薬を投与してから、1時間経過してから帰宅を判断し、follow upに入るが、Primary End pointが、試験薬投与後4時間までの嘔吐の発生状況を確認することになっている。被験者が病院を出てからの3時間をきちんと情報提供するかについて、どのような形で検討されたのか。

責任医師：1時間の経過観察中に、家庭での経過観察の入力について説明を行う。さらに翌日、電話連絡を行なう。4時間後、8時間後、24時間後の電話再診で症状の確認と入力の確認を行う予定である。

分担者：症例日誌は電子日誌を採用し、タイムリーに入力することができるようになっている。電話再診の際に入力されていない被験者については依頼する。

4号委員：電話再診の際にお願いするという事は、欠測値が出るという事になるか。

分担者：基本的に電子日誌なのでその時に入力することになるが、電話再診時に入力されていない方は、あとから入力いただく。

4号委員：患者日誌等をご提示いただくと、実施可能性等についても検討できるのでお願いしたい。

またこの研究に参加された患者は、24時間は別の制吐剤を使用できないという事か。

責任医師：制吐剤に関しては、24時間制限させていただく。

4号委員：もしこの試験を行わなかった場合、急性胃腸炎で救急外来に来院された患者には他の制吐剤を使用しないのか。

責任医師：当院で一般的に行っている対処法を説明し、制吐剤を希望する場合は、出すこともあるが、どちらかという出していないことの方が多い。

2号委員：選択基準について、受付時間からとあるが、救急外来にきた受付時間であっているか。

責任医師：その通りである。

2号委員：実際に被験者の症状が出始めてからの時間は選択基準で考慮していないが、数日前から症状はあったが収まらないから来院する人や、その日から症状が出た人もいるが、選択基準で両者を同等と取り扱うか、サブグループ解析できるように別途データを取るなど、どのように扱うのか。

責任医師：嘔吐の発生日時や頻度は事前情報として記録を残すようにする。それをもとに時間帯や曜日での受信状況について、後日検討する。選択基準としては現状で考えている。

2号委員：嘔吐に対するスコアはいくつかあるが、服薬性の評価尺度として複数選択できるようにしてはどうか。予定症例数は実施可能性かと思うが、信頼区間が担保できるとした理由について教えてほしい。

分担医師：スコアに関して検討するが、複数選択については可ではないと考える。症例数設定は信頼区間ベースに設定した。信頼区間幅について絶対的な根拠はないが、この信頼区間幅であれば許容されるだろうというところから設定している。

分担医師：症例数について、小児でのフィルム製剤が安全に使用できるかを検討する試験であることから、探索的に評価して次の試験に進めるかどうかの試験であることから、明確な数値を持って判断するという事ではない。

2号委員：目標数の設定にその旨、記載した方が良い。

分担医師：参考にする。

4号委員：服薬可能性、特に小児の有効性について確認するという事で理解した。

分担医師：抗がん剤領域では有効性が確認されているので、急性胃腸炎に対するという点での有効性となる。

4号委員：今回年齢幅が広いが、広く設定したのは4歳以下に限らず有効性を見るためか。

分担医師：急性胃腸炎はどの年代にも発症するものであるが、特に重症化するのは幼少期であるが、中学生高校生にも発症する。当初、重症化する幼少期だけを対象とすることも検討したが、社会的意義を考え、全ての年代を見ていきたいと考えた。

5号委員：試験薬を1回のみ投与で、24時間は制吐剤を使用できないという事だが、患者に不利益になるとは考えていないのか。

責任医師：繰り返しの投与ができないという事についてか。

5号委員：他の薬なら、繰り返し使用することができるが。

責任医師：基本的に制吐剤を使用しない、経口補水液療法が一般的であることを伝え、それに加え1回投与で24時間以内にどのくらいの効果があるかを見ていきたいと考えている

が、捉え方によっては、それが不利益と思われるかもしれない。繰り返しの投与については24時間以降に考えており、その場合の投与は同じ製剤ではなく、一般的な制吐剤を使用することを説明する。

5号委員：他の薬なら何時間かで使用できるのに対し、まして急性期だとするなら研究に参加していただくことが難しいのではないかと。アセントBの中で、試験のスケジュールの中で、治験薬や試験薬という言葉が出てくるが、統一した方が良い。

<審議事項>

- 1号委員：意義のある研究ではあるが、意義を求めると外的妥当性をたくさん拾いたいところはあるが、意義を求めすぎて内的妥当性が薄まって、研究全体として内的妥当性が確保できるか疑念を抱く。
きちんと年齢を絞って有効性が確認できるようにした方が良いのではないかと。
- 4号委員：研究者との質疑応答の中で、何を目的にこの研究を行なうのか、ターゲットはどこで、何をみたいのか、この研究を行なうというのが、不明確になってしまった。色々な年代に使っていただきたいということで、あたりをつけることは必要かと思うが、今回はもう少し対象を絞って用法用量を検討した上で広げることはよいと考えるが、この研究デザインでは難しいと考える。PMDAや企業と相談した上で、企業から出されている4歳以下にターゲットを絞って探索的に研究を行なってから、広げた方が良いのではないかと。24時間レスキューがないのはどうかと考える。通常、小児科でこのような患者さんが来たら、おそらくナウゼリン等の投薬があると思う。説明を重ねたとしても、レスキューがない状態で24時間嘔吐している患者さんをそのままというのは、倫理的に問題があるかと考える。
- 1号委員：研究として欲張りすぎているように考える。レスキューがない状態も倫理的に問題がある。
- 2号委員：レスキューは出しても良いのではと考える。レスキューを使わなければそれはそれでよく、試験を阻害するわけではない。レスキューを使った人、使わなかった人の割合を出すことの方がよっぽど良い。レスキューを使った場合も何を使うのが安全性が高いのか、レスキューを使っても何時間経過したら使えるのかについては検討が必要。
- 4号委員：一般的な印象として、自分の子供が嘔吐して救急を受診して、研究の説明を受け参加し、服薬から1時間経過して帰宅を言われた時、患者家族の心理としてどうなのか。主要評価項目でもある「4時間観察」を病院で行います、と言った方が患者家族として安心するのではないかと。
- 6号委員：服薬後1時間で返されるのは、親として不安がある。本当は1日ぐらい病院で様子を見ていただける方が良いが、大変かと思うので、せめてもう少しいさせてほしい。
- 4号委員：個人的には1日入院でも良いかと考えた。
- 1号委員：その点は患者に対するインセンティブとして、倫理的な部分を回避するために必要かもしれない。
- 7号委員：この研究は入院を回避するためのものであるが、入院した方が、親としては良いかと考える。せめて容体が落ち着くまではいさせてほしい。技術専門員の永井先生のご指摘の中であった「安全性や有効性が高いと認められているものではありませんが…」という文言について、消せないとの事でしたが、国内で使用が認められている薬であればある程度、安全性や有効性が認められているのではないかと。記載があることで「オンダンセントロンは有効」と誘導しているように見える。
- 1号委員：市販後の薬でデータを取るとネガティブな結果が得られることもある。それを「効くのはありません」として、「効く薬を探索しています」とするのは問題がある。

<結果>

全会一致で継続審議とされた。

【審議事項2・3：定期報告・変更申請】

研究課題名	IV期非小細胞肺癌に対する初回治療として、胸部放射線治療後にニボルマブ+イピリムマブ+プラチナ製剤併用化学療法を行う第II相試験
研究責任医師	都立駒込病院 細見 幸生
実施医療機関	都立駒込病院 埼玉医科大学病院 他

<審議事項2>

定期報告について事務局より説明が行われた。3例実施し、うち1例は有害事象により中止となった。重大な不適合および安全性科学的妥当性の面からも問題は生じていない。

<質疑応答>

特に質疑は行われなかった。

<結果>

全会一致で承認とする。

<審議事項3>

変更申請について事務局より説明が行われた。添付文書（ニボルマブ）の改訂、分担医師の削除に伴う分担医師リストの変更、利益相反管理計画に添付している薬剤取扱い企業名の変更、説明同意文書の変更である。

<質疑応答>

1号委員：説明同意文書に追記された研究の中止についてどのように評価するか。

2号委員：中止になった研究の対象患者は、本研究よりも病状が進んでいる患者ではないと認識している。その研究が中止になったという事はかなり重要な情報として考える。単に説明文書に追記したからよいという事ではなく、この研究グループとしてこのデータに基づいて試験を継続する判断に至った説明が必要と考える。それが読み取れなかった。

1号委員：症例数が少ない時点ではあるが、現時点での見解を報告していただく。

<結果>

見解を確認後、全会一致で承認とする。

【報告事項 1：変更申請】

研究課題名	小児特発性ネフローゼ症候群の高血圧を対象としたアムロジピンの降圧効果に関する非盲検ランダム化比較試験
研究責任医師	都立小児総合医療センター 原田 涼子
実施医療機関	都立小児総合医療センター 他

<審議事項 3>

変更申請について事務局より説明が行われた。都立小児総合医療センター、宮古病院、都立墨東病院、国立成育医療センターの分担医師の異動に伴う変更である。

<質疑応答>

特に質疑は行われなかった。

<結果>

全会で確認した。

【その他】

・次回委員会開催日について

事務局は、第60回臨床研究審査委員会を2023年7月14日（金）17時15分より2階第1会議室にて開催することを確認した。

以上