

第4回国立大学法人熊本大学臨床研究審査委員会 議事要録

日 時 令和3年7月19日(月) 18:00~19:20
場 所 管理棟3階 第三会議室
出席者 鈴木委員長、松井委員、福山委員、門岡委員、若色委員、川崎委員、岩原委員、松崎委員、日浅委員
欠席者 なし
事務局 金丸総合臨床研究部特任助教、山下経営戦略課長、飯尾経営戦略課係長、東経営戦略課課員、米岡経営戦略課事務補佐員、山田経営戦略課事務補佐員

議事に先立ち、鈴木委員長より、本委員会は厚生労働大臣の認定を受け、臨床研究法上の特定臨床研究(未承認・適応外の医薬品等の臨床研究、製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究)を審査する委員会である旨の説明があった。

また、委員の交替により新たに委員となった日浅委員の紹介があった。

I. 審議事項

(1) 通常審査 2件

<ヒアリング審査>

特臨第1号(変更申請)

名 称 : 「経カテーテル的大動脈弁留置術を施行する心房細動合併重症大動脈弁狭窄症の無症候性血栓弁の形成におけるエドキサバンによる血栓の消退効果の評価」

研究代表医師 : 熊本大学病院・循環器内科・教授・辻田 賢一

説 明 者 : 熊本大学病院 循環器内科・特任助教・石井 正将

他、参加者 : 菊池 章代(循環器内科 調整・管理実務担当者)

委員会事務局より、配付資料について説明があった。

引き続き、計画説明者からのヒアリングに基づき、質疑応答及び協議を行った。

(質疑応答・指摘事項等)

○アスピリンが必須でなくなったことで、臨床研究のデータには影響はないのか。

→主要評価項目については影響はない。出血合併症自体は減る可能性がある。

○今回バイアスピリンを併用必須としなくなった理由として、添付資料②に出血合併症例の報告事例を提示いただいているが、それぞれバイアスピリンによる合併症であるといえる明確な理由・根拠はあるのか。

→はっきりとした理由はない。もともとバイアスピリンを飲んでいなかった人、今回改めて追加した人で、バイアスピリンによる影響が大きいと思われる。

○添付資料②の出血合併症例について、バイアスピリンが要因と断定しているのが気にかかる。今回のプロトコルの変更にも影響するため、貧血及び血小板減少の原因をバイアスピリンの影響と言い切ってしまうのには気をつけた方が良いと思う。今回のプロトコルの変更にも影響するのであれば、内容についてもっと明確にする必要があるのではないか。
→他施設の報告になるため、確認させていただきたい。

○今回の変更で、VARC-2の criteria（基準）の記載をを省略したことについて、特別な理由はあるのか。せっかく日本語に翻訳したものを添付していただいております、実際に研究分担者はプロトコルを見るので、できれば残しておいた方が良いのではないかと。
→今回、記載を簡略化したもので、日本語に訳したものは症例報告書に記載して各施設にはお送りしているが、criteriaの記載は残すように修正する。

審議の結果、以下の指摘事項を修正の上、継続審議（委員長及び委員長が指名する委員等による「簡便な審査」）となった。

- 添付資料②の出血合併症例について、詳細を確認し、転帰について詳細に説明いただき、バイアスピリンの影響といえるのかについて説明いただく。
- VARC-2の criteria（基準）の記載について、省略した基準を残していただく。

<ヒアリング審査>

特臨第9号（疾病報告）

名 称：「切除不能 Intermediate stage up-to-seven 基準外肝細胞癌における
アテゾリズマブ+ベバシズマブ療法の有効性、安全性を検討する多施設共同
第II相臨床研究」

研究代表医師：近畿大学病院 消化器内科・教授・工藤 正俊

説 明 者：九州大学病院 肝臓・脾臓・門脈・肝臓移植外科・講師・伊藤 心二

他、参加者：中野 充貴（中外製薬株式会社）

青木 謙一（中外製薬株式会社）

坂本 佐奈枝（一般社団法人九州消化器癌化学療法研究会）

委員会事務局より、差し替え分を含む配付資料について説明があった。

引き続き、説明者からのヒアリングに基づき、質疑応答及び協議を行った。

（質疑応答・指摘事項等）

○参考1の朱書きの部分について、研究事務局が発生を知った日からCRB事務局への報告までの期間について、研究計画書に定める期限を逸脱している。また、死亡症例について、死亡から1ヵ月以上経って研究事務局へ報告がなされており、こちらについても臨床試験を行うにあたって問題ではないかと思っており、しっかりご説明いただけないか。

→倦怠感の事象について、施設より代表医師に第一報があり、規定の様式を作成し、CRBに審査依

頼を予定していたが、CRB 認定取り消し等もあり支援事務局にて一旦保留とした。その後、既知の有害事象があり、軽快報告と併せて報告することとしたが、この判断は研究計画書の解釈の間違いであることが判明した。

施設外の把握が6月までかかってしまい、修正を重ねることとなったことと、研究事務局の判断としては、食欲不振での入院治療ということで、報告は不要であるとの判断で時間がかかった経緯がある。ただ、担当医師が因果関係ありと主張されているため、今回 CRB へ報告することとなった。

死亡の件に関しては、1 コースのみの投与となっており、プロトコルを中止されている。その時点で疾病報告の提出は不要と考えている。ただ、プロトコル上は因果関係ありということで CRB へ報告は必要ということで、報告を提出しなければならなかったので、「因果関係あり」と事務局が知ってから CRB への提出となった。

- 研究計画書(P46)には、因果関係が否定できない死亡は緊急報告の義務があると記載されているが。
→研究事務局と担当医師間でのやりとりに時間を要したことも、遅延が生じた要因と考えている。
本件については、研究事務局と担当医師間で何度かディスカッションを重ねており、実際、他の加療をされていたことから、判断に時間を要した。

ただ、CRB のご指示のとおり疑わしきものはご報告をするべきだったと考えるので、今後に関しては、周知徹底、並びに死亡されてから当該研究事務局への報告にタイムロスがあったことから、その点を含めて周知徹底を図っていきたいと考える。

- 原病死か本研究の有害事象で亡くなったのかやりとりがあつて遅れたということか。
→研究事務局と担当医師との見解がずれていたため、その点を含めてかなりやりとりしている。研究事務局サイドとしては、一時的に腎機能が回復したとしても、因果関係は否定できないということで確認作業を行っていた。

- 5/21 に亡くなってすぐに、実施機関の責任医師から研究事務局には連絡を行っているのか。
→研究事務局が詳細を知ったのは6/24である。この1ヵ月、施設からの報告が遅かった。
研究事務局から CRB 事務局への報告はプロトコルを守って報告を行っている。

- 今の点について、結局、分担医師の方はプロトコルをよく理解されていなかったということか。
→施設側としても、これが因果関係ありかどうかかなり悩まされていたのは事実で、報告すべきかどうかプロトコルを熟読されて報告に至ったと思われる。ただそれに時間を要したということになる。

- そうすると結果的にはプロトコルの逸脱ということになるので、どのように周知徹底されるのか。
→定期モニタリングを行っており、本事象も含めて、各施設に定期モニタリングを配布する。その中で周知徹底ということで有害事象のタイムラインについてアナウンスさせていただく。

- 定期モニタリングということで、臨時モニタリングはしないということか。
→定期モニタリングで行う。

- 今回報告の事象は因果関係ありという担当医師のご評価判断になると思うが、もし各対象患者が登録しなかった場合は、異なる転帰を迎えていたという理解でよろしいか。QOL を含めてどちらが望ましいかという評価についてはどう考えるか。同等と考えてよろしいか。

→実臨床下でもアテゾリズマブは使っている現状があり、中外製薬の3月までの調査で3000例に対して800例の何かしらの有害事象が生じている。うち、腫瘍崩壊症候群は3例であり、本臨床研究に参加しなかったとしても起こりうると思われる。

また、頻度の問題になったとき添付文書の用法用量に準じた臨床研究であり安全性のリスク評価

という観点から言うと大きな問題にはならないと考えられる。

○今回の報告も含めて、当初の想定される範囲内と考えられるか。

→報告は既知であり、大きな影響はないと考えている。

仮にこのような死亡例が立て続けに出た場合は、プロトコルの早期中止に該当してくると思われる。

1例2例と同じ事象が出た場合は、効果安全性評価委員会の答申の下、CRBに中止勧告、プロトコルの改訂の手続きを行う必要があると思われるが、現時点ではそのような傾向は見られていないというのが研究事務局サイドの見解である。

○今回説明同意文書の改訂は必要ないか。

→既知の事象のためICに含まれていると考える。

○資料 P49 の検査結果報告書について、大事な単位の記載が抜けている。きちんと単位の記載をすべき。

→指摘の通り。

○資料 2-3, 2-4 の報告書について、事務局が認識できるような画像上の報告がなされているのか。画像が添付されていないが。

→画像を確認し、わかるような資料を添付する。

○資料 P7 参考資料 3 に準じてそれぞれのプロセスが踏まれていたか確認いただきたい。

つまり、各機関の担当医師・分担医師・責任医師がいて、実施機関の管理者がいるが、それぞれ報告を受けるべき人がきちんと報告を受け、管理者がきちんと覚知していることを確認しているか。

例えば、プロトコル P48 10.2.2 が行われているかということについて確認しているか。

特に死亡のケースについてはどうか。

→確認できている施設はあるが、全てではない。確認するようにする。

○今回の各事例について、プロトコル 10.3.2 記載の効果・安全性評価委員会には報告しているか。

→していない。理由としては、プロトコルに記載のとおり、全てを審議するというフローではない。

研究代表医師、研究事務局が判断に困った場合にする可能性があるということになっている。

○では、実際にはどういう時に判断するのか。先程の説明では主治医と事務局の見解がずれており、ずいぶん議論がなされたとのことであるが、そうであるならば、むしろ効果・安全性評価委員会にかけた方が妥当ではないのか。

→研究事務局として最終的に効果・安全性評価委員会に打診するかということについて検討事案として上がったが、今回、担当医より死亡例については、「因果関係あり」ということで報告して欲しいということで、研究事務局としてはそれを尊重した。

○結局事務局は因果関係ありと判断されたということか。そうすると、やはり 72 時間以内にしかるべき所に報告する必要があったということでのよろしいか。

→最終的にはそう考える。

○先程の説明で、臨床研究法の解釈間違いにより報告が遅れたとのことであるが、どのように解釈を間違っておられたのか。

→因果関係ありの事象でも、既知の有害事象であるということは既に知っているということで定期報告で良いのではないかと解釈していた。

○参考資料 2 で「CRB へ審査を予定していたが、認定取り消しがあったため申請を一旦保留した」と記

- 載があるが審査委員会へ打診したが断られたということか。
→打診はしていない。
- だとすれば、遅延理由に述べるのは適切ではないのではないか。
→申し訳ございません。
- 資料 2-6 の実施施設について、研究機関として加えられたことについて判断が適切であったということについては変わらないのか。
→変わっていない。
- 今回の資料 2-6 の患者について因果関係を議論する中で、(資料 P58) 一旦腎機能が回復したので動注療法を行ったとの発言があったが、実際に情報共有されている過程で、事務局も把握されているか。
→把握している。クレアチニン値に関しては今すぐには出てこないが、担当医としては、若干の数値が低くてもできると判断したと聞いている。
- 資料 P65 によると、4/26 腎障害ありで、このタイミングで治療を行うのは正しかったのか。
→我々であればこの治療には行かない、という考えではある。リスクを考えると進めるべきではないと考えている。
最終的には因果関係ありとしたが、CDDP+5FU 投与というこのような報告を受けて、事務局としては、因果関係を完全に否定できないということから担当施設とのやり取りが続いていた。
- 5/19 のステロイドパルス療法の目的は何か。
→皮膚科のコンサルによりかゆみが発生していたということが言われている(4/13 の報告)。5/17 の段階で色々なコンサルをした結果ということで後手後手に回っていることは否定できない。
- irAE であることも可能性の一つであったということで行ったのか。
→皮膚科にコンサルをかけているということであるが、通常この段階でステロイドパルスをかけることはないと思われる。
- 詳細な経過が分からずコメントは難しいが、主治医が因果関係ありと考えるのであればそれに応じた対応をすべきであったと考えるが。
→やはり疑わしきものは報告するということを徹底させる。

審議の結果、以下の指摘事項を確認の上、継続審議(9月開催の委員会による審議)となった。

- 資料 2-3, 2-4 間質性肺炎の事例について、報告書に CT 画像を添付いただく。
- 各報告事例について、研究分担医師が有害事象の発生をいつ知り、それが研究責任医師にいつ報告されたのか。また、研究責任医師は自施設の管理者へ、いつ報告を行っているかについて、調査・報告いただく。
- 事務局の臨床研究法の解釈間違いについて、どのような解釈間違いだったのか書面で内容がわかるよう記載いただく。事務局で 1 人だけが間違えたのか、それ以外も認識できていないのか明らかにしていただく。
- 有害事象が発生した場合の対応について周知徹底を行うということであるが、方法等についてもっと具体的に説明していただくこと。
- 結局、効果安全性評価委員会の役割がよく分からないので説明してほしい。

今回の死亡例は、事務局が折れて因果関係ありとしているが、評価委員会にかけても良かったかもしれない事例であり、被験者の立場としては、いかにダメージを小さくするかという観点から評価委員会にかけて、しっかり判定してもらっても良いのではないかと。

- 疾病等報告書の数値（単位の記載）等については修正すること。
- プロトコル P49 10.3.3 に従い、CRB の審査結果を実施医療機関へ遺漏なく報告すること。

（2）その他（報告・確認）

特臨第 7 号

名 称：「左室肥大合併高血圧患者を対象としたエサキセレノンの有効性と安全性評価のための多施設共同臨床研究
Efficacy and Safety of Esaxerenone in Hypertensive Patients with Left Ventricular Hypertrophy — ESES-LVH study —」
研究代表医師：熊本大学病院・循環器内科・教授・辻田 賢一

委員会事務局より、配付資料に基づき報告があった。

（報告内容）

- 令和3年5月開催の委員会にて審議された特臨第 7 号の変更申請のうち、「他施設の研究責任医師の職名変更等による再同意の負担を軽減するため、別紙を本体から分離する」ことについて、資料3-1のとおり、各委員よりご意見をいただいた。
- 委員の意見を基に九州厚生局へ問い合わせを行った結果は資料 3-2 のとおりであり、同意説明文書から「別紙（研究に参加している医療機関）」を分離することは不可であるが、同意説明文書の一部を変更した場合、全ての研究対象者から一律に再度同意を取ることは、必ずしも必要ではない旨回答いただいた。

以上の報告により、同意説明文書の一部を変更した場合、具体的には、1 機関の研究責任者が変更となった場合において、他の全ての研究対象者から一律に再度同意を取ることは、必ずしも必要ではないことが確認された。

次回開催：令和 3 年 9 月 21 日（火）18：00 予定