

第 11 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時：平成 31 年 3 月 25 日（月）13 時 30 分～15 時 00 分

開催場所：九州大学病院 ウェストウイング棟 6 階 613 会議室

議題：エドキサバンとプラスグレルの臨床応用

実施計画を提出した研究責任医師の氏名：

医療法人相生会 墨田病院

実施医療機関：医療法人相生会 墨田病院（単施設）

実施計画受領日：平成 31 年 2 月 21 日

出席者（委員）：笹栗委員長、津田副委員長、江頭委員、野田委員、西田委員、土井委員、
真部委員、岡見委員

出席者（事務局）：河原特任講師、笹原係長、原田係員、山城係員、原係員、久我係員

その他特記事項*

結論及びその理由：

「継続審査」 賛成：8 反対：0 棄権：0

イ：医学又は医療の専門家 ロ：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 ハ：一般の立場の者

※審査意見業務に参加できない者が、委員会の求めに応じて意見を述べた場合は、審議案件ごとの審査意見業務への関与に関する状況：

【 審議課題 】

エドキサバンとプラスグレルの臨床応用

（墨田病院 生島先生より変更内容を資料に沿ってご説明いただいた。）

【質疑応答】

申請者：「意見」につきましては、口頭にて説明させていただきます。皆様が懸念されているのは、「なぜ高齢者で行うのか」という点と、一般的に薬を使う場合において、「高齢者の方が参加した時に被る不利益や副作用が多いのではないか」という点だと思います。前回もお話をしたと思いますが、実際にこの薬が使われているのは、エドキサバンだけで言うと 50%以上がこのくらいの（65 歳以上の）年齢だということ、そして抗血小板剤というのはもう一剤加えますので、そのことについてだと思っています。

今まで臨床で全然使われていない組み合わせで使うとか、未知の組み合わせで使うということではありません。心房細動という不整脈に対して抗凝固薬を使うのですが、その凝固薬を使って他の抗血小板剤を使わなければならないような病気に罹られた方で、この二つの組み合わせで治療されている方は、九大の久山町研究での 2007 年のデータでは 12%いらっしゃいます。2011 年から 2014 年の京都の伏見区の伏見 AF レジストリ

という試験もあるのですが、その場合は、今回使う二種類の薬を組み合わせさせて使っている 60 歳以上から 80 歳までの高齢者は 15%から 20%ということで、決して普段から使われていないような組み合わせで行っているわけではありません。

あと、私は心臓が専門なのですが、動脈が細くなると「風船治療」と言って、風船を広げステントをはめて治療するのですが、風船治療をするときのガイドラインでは、基本的には両方を使うことが認められています。期間としては 3 か月や半年という縛りはあるのですが、ガイドラインに載っていることなので、未知の薬で未知のことをお年寄りに実施しようということではないということをご理解いただきたいと思います。

今回の主眼は何かと申しますと、「薬を組み合わせを使った場合の出血時間がきちんと伸びているか」ということです。薬の効果がきちんと出ているのかということ、データをとして出したいのです。これはなぜかと言いますと、臨床の先生方が使われている段階で、高齢者の方をたくさん診て投薬されているのですが、この薬の組み合わせで本当に出血時間が伸びるのか？という、しっかりしたデータがないので、要求としては、自分たちが診ている年齢層の患者さんで、且つ、この組み合わせできちんと治療ができるのか？ということが知りたいのです。ベースとしておさえるためには、ベースを実際の臨床の年齢に合わせて試験を組まなければ、試験のデータの信頼性が担保できなくなります。若い方を試験に入れてしまうとバイアスが入ってしまって、実際に高齢者と若い人は違うのか？違わないのか？という話になります。そういったことが背景にありましたので「高齢者」ということで設定させていただいております。

長い間使用されてきた薬ですので、未知の副作用が出るようなことはないと予測できますし、副作用に対してもきちんと対処することとしております。

もう一点の意見で、「BMI」が低いのではないかという点ですが、日本の統計学会では基本的には 18 を下回ると「痩せ」や「低体重」となります。WHO の基準ですと、16 以下が「痩せ」で非常に問題になります。16 が極端に低く、問題があるというわけではありません。世間一般の話になりますと、肥満の方が問題になって BMI が大きい場合には「肥満」だと言われて、そこばかりが注目されて下の方があまり理解されていないということがあると思うのですが、決して 18 を切るから病的である、ということではありません。今世界で、スーパーモデルなどが痩せすぎていることが問題になっているという話を聞きました。一定の基準以上の者は排除してショーに出さないということですが、この基準というのが、BMI 値 16 前後らしいのです。16 が世間に流布されているような分類の中で、18 から下が出ていないからダメだというわけではありませんので、ご理解いただきたいと思います。もう一つの理由が、60kg 以下という体重制限を設けていますので、それを考えると 16 ぐらいだということです。もし体重が 60kg 以上 80kg 未満くらいの高齢者だとすると、BMI 値は 18 から 30 くらいで、ある程度フレキシビリティを持って変化させて実施するというのを普段からしていますので、非常に病的に感じるような値ではないということで、ご理解をいただきたいと思います。厚生労働省から BMI の表が出ているのです。男性で BMI 値が 16 代の方は人数的にもそれほど多くないので、たくさんこのような方がいて問題になるということはないので

はないかと考えております。

イ 1：その表は資料にありますか？

申請者：これは個人的な資料になりますが、厚生労働省のホームページからダウンロードできます。高齢者が対象ですので、臨床検査を含めて慎重に行うようにしておりますので、それについては問題ないと考えていただけるとありがたいです。

イ 1：ありがとうございます。それではご意見やご質問がございましたらどうぞ。

ロ 1：細かい質問で申し訳ないのですが、患者さんに対する説明文書の20頁11項のタイトルが「臨床研究への参加を中止する場合について」となっています。ところが、同意文書の方を見ますと、チェックボックスは「この臨床研究を中止する場合について」という記載になっています。説明文書11項の内容には「厚生労働省や海外の同様の機関の要請により、研究を中止する場合」と書いてありますので、研究対象者の参加の中止なのか、研究自体の中止なのかが明確ではありません。メインで書かれているのは、前者の参加の中止のほうだと思うのですが…。

申請者：説明文書21頁11項「臨床研究への参加の中止について」で、箇条書きにある中の、上から2段目が反映されているか？というご指摘でしょうか。

ロ 1：はい。そうです。研究対象者の参加の中止だけではなくて、研究自体の中止についても書いてあるわけです。一番問題なのは、同意文書と説明文書の表現が一致していないということです。ご検討いただきたいと思います。

イ 1：説明文書20頁10項「参加とその撤回について」というところにも関わってきますね。こちらは参加者が取りやめを申し出た場合ですが、どちらかというとなり研究中止の場合についての内容を11項に記載しないといけません。

ロ 1：参加の撤回と研究中止が混同しているように思います。

申請者：はい。わかりました。

イ 1：他にはいかがでしょうか。

申請者：今のご指摘の部分ですが、同意書のチェックボックスのところ、「厚労省からの要請により中止することについて」という項目を追加したら良いということでしょうか？

ロ 1：委員長がおっしゃったように、20頁の10項と11項の内容の仕分けが曖昧なのです。11項の中に撤回の話がありますよね、「取り止めを申し出た」というのは撤回でしょうか？これは「研究自体の中止」とは質が違うので、そのあたりをクリアにしていきたいということです。持ち帰って検討なさってはいかがでしょう。

申請者：わかりました。

イ 1：ここは整理していただければ良いですね。

イ 1：指摘事項に関しては修正していただいていると思います。意見として出したうちの、「高齢者でなければならぬ根拠」はある程度理解はできますので、高齢の方で実施する根拠がきちんと示されているか、ということになりますが、いかがでしょうか。先程生島先生がご説明されたようなことを、背景や意義のところに記載していただければ良いと思うのですが。

説明文書ですと、2項の「目的・背景・意義」のところに書かれるべきだと思うのですが、いきなり「高齢者を対象に」と始まっていますので…。研究計画書にはある程度書かれていると思うのです。説明文書に「どうして我々が対象になるのか」ということが、なぜ65歳から80歳の方々を対象としなければならないのか、ということの根拠が不足している気がします。

BMIなのですが、生島先生がご説明くださった話を聞くと、16じゃなくても良いような…。ほとんどそのような人はいないということですので。なぜ16の人を入れないといけないのかがわからないですね。

申請者：この研究の論文は欧文誌への投稿を予定しております。日本肥満学会ですと低体重はBMI値18ですが、WHOですと16以下ですので、WHOの基準としております。

イ 1：WHOの基準に合わせないと海外の論文に通らないということはありませんので、あまり意味はないと思います。16というのが現実にとどのくらい痩せているかわかりですか？16というとガリガリです。そのような高齢者をこういった試験に入れて、薬の容量も調整しないというのは非常に問題が有り得ると思うのです。むしろ、安全性を考えて範囲を狭くしたというのであれば、理由は十分通ると思いますが、18にすると試験ができない理由があるのか？と言われると、理由はないような気がします。実際に16や17の人がいたとしても、何か病気なのではないかと疑われるべきレベルだと思うのです。その場合は適格基準・除外基準がこれで良いのか？ということになってきますし、ほとんど問題ないのであれば除いた方が良いでしょう。

イ 1：どうでしょうか。

イ 2：私も先生と同じ意見です。積極的にBMI値16というのを入れる理由が全くわかりません。数がないのにそういう人をあえて範囲に含めるというのが…。

申請者：持ち帰って検討させていただきます。

イ 1：それと関係があるのですが、一番心配なのは腎機能ですね。腎機能によって容量の調整があるのなら良いのですが、施設基準に一致したら良いというプロトコルになっているので、施設基準がどうなっているかを知りたかったのです。そういうことで提出していただいたのが、付録7「臨床検査値基準値一覧」です。これを見ると、腎臓の機能に関しては、クレアチニンですね。それ以外にクレアチンクリアランスという基準がないのですよね。そうすると血清クレアチニンだけで判断されるということになるとすれば、高齢者だとあてにならないですね。特に筋肉量が少なくなっているような人だと、クレアチニンは上がりませんので、血清クレアチニンでは物は言えません。腎機能の評価をもう少し厳しくしないと少し心配です。特に痩せた人が入るとなると更に心配ですね。痩せた人は筋肉量が少ない方が多いので、そうするとクレアチニン値は下がりますので、それで正常の腎機能と判断するのは危険ですね。そこは安全性の問題にかかわってきますので、Carefulにしていきたいというのが私の願いなのです。本当は実測のクレアチンクリアランスが欲しいところですが、入院しないとできないと思いますので…

申請者：実測は難しいですね…。腎学会の計算式になります。

イ 1：あれもパーフェクトではないですからね…。

申請者：そうですね。

イ 1：高齢者ですとけっこうズレが生じますので…。少なくとも血清クレアチニンだけを見る

よりは良いですね。

イ 1：グレープフルーツの件はよろしいですか？

イ 3：はい。問題ありません。

イ 1：ミカン類というのはどこまでがミカン類なのでしょうか。

申請者：分類でそうなっています。それこそポンカンと文旦というような話になってきますので、レモンとミカン類だけは低いということがわかっていますので、そこは外しています。

イ 1：普通のみかんですね。

申請者：私たちは通常 Phase I で新薬の試験を行うときは、説明文書にグレープフルーツと記載はしていますが、説明のときに「柑橘類は全部やめなさい」ということで説明をしていますので、今回もそのスタンスで行うつもりです。

イ 1：わかりました。他はいかがですか？

イ 1：ではありがとうございました。

申請者：ありがとうございました。

(申請者退出後)

イ 1：もう一回検討していただいた方が良いですね。また継続審議になってしまいますが、Study の意義は十分理解できますので、安全性が一番重要ですね。

ハ 2：またお越しになるのですね。

イ 1：大勢でなくても、どなたか代表で来てくだされば良いですよ。

ハ 2：東京からお越しになるから、分担医師に福岡の先生を入れる…とかですね。

イ 1：それでも良いと思います。

ハ 1：こちらの言う数値と、あちらの数値が合うことがあるのかな、と心配しています。今後数値が合わないのであれば、承認しないということになるのか…。

イ 1：治験には慣れておられると思うのですが、自主研究の経験はあまりないようですので。これを受けるか受けないかということで審査にかけてかれているのですが、そうはいかないのです。

ハ 1：結果として、「具体的に〇〇しなければ承認にならない」ということを示されるような可能性はあるのでしょうか。例えば、BMI 値のことですが、具体的な数値を示さないとまた同じことの繰り返しになってしまうのではないかと思います。

イ 1：BMI 値が 16 や 17 の方を試験に入れることの意味が、全然説明になっていないですし、あまり現実的ではないと思うのです。WHO の基準に合わせるというのもどうですかね…。治験ではどうですか？

ハ 2：16 とか聞いたことがありません。「WHO の基準に従いたい」という第一三共さんの希望で、16 の人とかほとんどいないですし…。

イ 1：いないですよ。

ハ 2：ただただ基準値として、paper にした時に見た目が良いという製薬企業の希望だけだとは思っています。

イ 2：そういう人を排除できるプラスの基準を付けて…。

- ハ 2：そうですね。
- イ 1：日本の基準に従って、18 から 25 で良いのではないかと思います…。18 でもかなり痩せていますよね。
- ロ 1：先程のご質問に戻るのですが、申請者が「やはり BMI 値が 16 からの人を組み入れたい」と言った場合、我々としてはどのような対応をしたら良いのでしょうか。
- イ 1：それでは、「BMI 値の下限を 18 にしなさい」と指示しましょうか。
- ロ 1：そうですね。そうでなければ、また堂々巡りになってしまいますので。
- ロ 2：製薬会社も、こちらの言うとおりにしないと承認にならないと思ったら、BMI 値も 18 になる可能性はありますね。
- ハ 1：基準を調整してもらった方が良いですね。
- ロ 2：「16 や 17 だと危険なので、基準を 18 以上に設定して下さい」と、そうでなければこちらとしては心配で、承認はできませんという伝え方をした方が良いかと思います。
- ハ 2：体重が 40kg から 60kg で、BMI 値が 25 以下ですと集まりますか？
- ハ 1：けっこう難しい…。
- ハ 2：厳しいですよ？
- ロ 2：体重が 60kg 以下というのを基準として出していただくことは、おかしくはないと思いますが、BMI 値が 16 というのは基準として出すこと自体が心配です。
- イ 1：体重はどうですか？体重の根拠もよくわからないのですが。
- ハ 2：添付文書に書いてあるとおっしゃっていましたよね。
- イ 1：添付文書ですか。
- ハ 2：はい。
- イ 1：では、具体的に指示を出しましょう。「日本の基準と一致させて、18 から 25 にしなさい」ということですね。
- ハ 1：そうすると、先生が先ほどおっしゃっていたクレアチニンも…
- イ 1：そうですね。eGFR は計算だけで出ますから、クレアチンの値と性別と年齢で計算する式がありまして、「どのくらいの幅におさまっているのかというのを、基準として出しなさい」ということですね。お年寄りで完璧な方はいらっしゃらないと思うので、60 以上であれば良いと思います。90 から 100 が正常、60 から 90 が軽度腎機能低下、30 から 60 が中等度腎機能低下、30 以下ですと重度です。書くとするとも 60 ぐらいが良いではないかと思えます。
- ハ 1：選択基準の中に書いていただきますか？
- イ 1：選択基準の中に入れてもらいましょう。
- ハ 1：数字も示していただいた方が良いですね
- イ 1：「eGFR 60（軽度腎機能低下）以上の人」ということで良いですか？
- ハ 1：はい。
- ロ 1：はい。
- イ 1：あとは先ほどご指摘がございました、説明文書の項目の整理ですね。
- ハ 3：ちょっと気になったのですが、「入院期間中に 23 回の採血」というのはすごく多いと思

ったのですが、上限は決まっているのですか？

イ 1：上限はないですね。採血量ですと決まっていますが、回数の上限はありません。どこ
の頁でしたか？

ハ 3：説明文書の16頁の表のところですよ。

イ 1：薬物動態を調べるので、採血はけっこう多いです。これは仕方ないですね。

イ 1：ありがとうございました。

第 11 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時：平成 31 年 3 月 25 日（月）13 時 30 分～15 時 00 分

開催場所：九州大学病院 ウェストウイング棟 6 階 613 会議室

議題：JCOG1402：子宮頸癌術後再発高リスクに対する強度偏重放射線治療（IMRT）を用いた術後同時化学放射線療法が多施設共同非ランダム化検証的試験実施計画を提出した研究責任医師の氏名：沖縄県立中部病院 放射線科 戸板 孝文

臨床研究審査委員会：国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会（CRB3180009）

出席者（委員）：笹栗委員長、津田副委員長、江頭委員、野田委員、西田委員、土井委員、真部委員、岡見委員

出席者（事務局）：河原特任講師、笹原係長、原田係員、山城係員、原係員、久我係員

【課題】

JCOG1402：子宮頸癌術後再発高リスクに対する強度偏重放射線治療（IMRT）を用いた術後同時化学放射線療法が多施設共同非ランダム化検証的試験

（放射線科 松本先生より疾病等報告をしていただいた。）

本件について、委員一同で確認を行った。

なお、第 2 報として、シスプラチンの副作用による血栓塞栓症であることを、コメント欄に一行追記いただくことで申し合わせが行われた。

第 11 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 平成 31 年 3 月 25 日 (月) 13 時 30 分～15 時 00 分
開催場所 : 九州大学病院 ウェストウィング棟 6 階 613 会議室
議題 : 切除不能進行再発大腸癌の 2 次治療患者を対象とした
fluoropyrimidine+irinotecan+bevacizuma 療法と
trifluridine/tipiracil+bevacizumab 療法のランダム化比較第 2/3 相試験
(TRUSTY)

実施計画を提出した研究責任医師の氏名 :

国立がん研究センター東病院 先端医療科/消化管内科 久保木 恭利

臨床研究審査委員会 : 国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会 (CRB3180009)

出席者 (委員) : 笹栗委員長、津田副委員長、江頭委員、野田委員、西田委員、土井委員、
真部委員、岡見委員

出席者 (事務局) : 河原特任講師、笹原係長、原田係員、山城係員、原係員、久我係員

イ : 医学又は医療の専門家 ロ : 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 ハ : 一般の立場の者

※審査意見業務に参加できない者が、委員会の求めに応じて意見を述べた場合は、審議案件ごとの審査意見業務への関与に関する状況 :

【 課題 】

切除不能進行再発大腸癌の 2 次治療患者を対象とした
fluoropyrimidine+irinotecan+bevacizuma 療法と trifluridine/tipiracil+bevacizumab 療法
のランダム化比較第 2/3 相試験 (TRUSTY)

本件について、委員一同で確認を行った。

【質疑応答】

イ 1 : 不適合報告がございました。

ロ 1 : 以前は「逸脱」と言っておりましたが、臨床研究法での呼称は「不適合」となります。
事務局 : 重大な場合の書式しかないものでして、本件は「重大」とまで言えるのかというところ
で、その場合の書式がございましたので、重大な不適合報告様式 (統一書式 7)
を用いまして、重大とは言えないかもしれない案件をご審議いただくかたちとなりました。

ロ 1 : 報告書のタイトルは「重大な不適合」になっていて、消化器・総合外科から提出
されている報告書には、「下記の臨床研究において、以下のとおり重大な不
適合が発生しましたので～」と書いてあります。これは、担当の先生が「重大
である」と認めているかたちになっていて、不適合の内容欄には「本件は重大
とまでは言えない」と書いてあります。

事務局 : これは事務局がそのように指示しまして、先ほど申し上げた理由で仕方なくそ
のように書いていただいたものです。

ロ 1：CRB の意見書も、重大な不適合報告にチェックされています。

事務局：この委員会で「重大か否か」ということについてもご確認いただくということで、ひとまず国の様式にて運用させていただきました。

ロ 1：認定臨床研究審査委員会の意見書の宛名なのですが、これは「厚生労働大臣」ではなく「地方厚生局長」で良いのですか？

事務局：地方厚生局長で結構です。重大な問題がございまして、「重大な不適合」でしたら、この CRB の名義で地方厚生局に届け出なければいけません。ところが、CRB 協議会という会議体で出た通知文によれば、重大とまで言えないような不適合は、病院長への報告は必要となりますが、厚生局まで提出しなくて良い、と明示してあります。

ロ 1：この委員会は病院長の下にあるのですよね？

事務局：この委員会は厚生労働大臣の下にございます。厳密に言えば、病院長へ報告する場合、意見書というのは内部運用の問題に過ぎません。CRB にすらかけなくて良いという考え方になります。事務局としましては、全て CRB で確認いただいたうえで、倫理指針同様の機関長の決裁ということで自主運用しようと考えています。

ロ 1：新しい流れがわからないので確認ですが、研究責任医師が病院長へ報告をして、病院長が CRB に審議を依頼するかたちになるのですか？

事務局：後半の部分（病院長が CRB に審査を依頼する）は、国が求めているところではありません。病院長が受理して、決裁をとることができればそれで終了です。とは申しましても、実際の運用上、病院長の決裁だけでは心もとない部分もございますので、CRB で自主的に運用している状況でございます。

ロ 1：わかりました。ありがとうございました。

イ 1：何が起きたのかを確認しましょうか。

事務局：プロトコルに記載されている通りの治療を行えない患者さんが出てきたということです。意見書では副委員長が丁寧に対応して下さった内容が書かれておりますが、患者さんが倦怠感、食欲不振から休薬を申し出たため、それに従ったところ、プロトコルに逸脱するかたちになったという内容です。そのことについて、副委員長が意見を記載してくださいました。

ロ 1：これはどのように発覚したのですか？

事務局：これは診療科からの報告です。

ロ 1：誰に報告が行ったのですか？

事務局：こちらの事務局です。

イ 1：患者さんの安全のために減量したということですね。

イ 2：休薬です。

イ 1：それがプロトコルにはないから逸脱にあたるということですね。

イ 2：プロトコル 58 頁、62 頁、67 頁、74 頁に「Bevacizumab の単剤投与は不可」と書いてあるのです。

ロ 1：今回間に合わなかったとは言え、プロトコルも送っていただかなくては。

事務局：大変失礼致しました。

- ハ 2：通常患者さんにおいて Bevacizumab の単剤投与はあり得るのでしょうか。
- イ 2：抗がん剤はあまり詳しくありませんが、目的からすると、一つは血管新生を抑制するようなお薬で、もう一つは癌に直接作用するようなお薬なので、血管新生阻害剤だけでは抗癌になりませんよね。
- ハ 2：なるほど…そうですね。
- イ 2：効果上乘せのような感じですね。
- ロ 1：休薬希望というか、ここから逸脱することはいつでもできると書いてあるでしょうか？
- イ 2：このお薬のそもそもの使用方法として、休薬ではなく減量が一つのやり方なので、減量していけば単剤にはならないので、基本的には逸脱にはなりません。
- ハ 1：この患者さんは元の治療に戻ることはできるのでしょうか。
- イ 2：この試験から外れれば、それなりの治療はできると思います。
- ハ 1：試験から外れてしまっているということですか？
- イ 2：そこは私にはわかりません。
- ハ 2：試験からの脱落になるのか…

事務局：プロトコルをお送りする時間がなく、委員長と副委員長にひとまず送るという緊急措置を取っております。不適合に関する報告について、当該プロトコルに記述している部分がございます。重大な逸脱以外の事案にあっても、プロトコルに則って粛々と対応して下さったということがございます。後程プロトコルを委員の先生方にお送り致します。

- イ 2：逸脱という扱いになってくると、自分から「この臨床試験をやめる」と申し出る前にそのような事例が発生してしまったということですね。
- ロ 2：「休薬」としてしまったからです。
- イ 2：やめたいという申告があった後に休薬する場合は問題なかったですね。
- ロ 1：それは「撤回」になりますからね。
- イ 1：ご意見がございましたらご連絡下さい。
- イ 2：あと、不適合報告の日付が 2018 年になっていますので、ここは修正していただいたほうが良いです。