

## 第14回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019年6月10日(月) 14時00分~16時30分  
開催場所 : 九州大学病院 ウエストウィング棟6階 613会議室  
議題 : 特発性肺線維症合併進行非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+nab-パクリタキセル+ニンテダニブ療法とカルボプラチン+nab-パクリタキセル療法のランダム化第II相試験 (J-SONIC)

実施計画を提出した研究責任医師の氏名:

九州大学病院 呼吸器科 岡本 勇

実施医療機関 : 九州大学病院を含む120施設

実施計画受領日 : 2018年12月15日

出席者(委員) : 笹栗委員長、小柳副委員長、野田委員、南谷委員、真部委員、岡見委員

出席者(事務局) : 河原講師、笹原係長、原田、山城、原、久我

技術専門員 : 九州大学大学院医学研究院 九州連携臨床腫瘍学 馬場 英司

その他特記事項\*

結論及びその理由:

「承認」 賛成:6 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】

特発性肺線維症合併進行非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+nab-パクリタキセル+ニンテダニブ療法とカルボプラチン+nab-パクリタキセル療法のランダム化第II相試験 (J-SONIC)

(呼吸器科 田中 謙太郎先生より修正点についてご説明いただく)

#### 【質疑応答】

イ 1:今回は、「再同意の取り方」が難しいポイントです。大幅なプロトコルの変更が行われたため、説明文書が大きく変わります。新たに参加される患者さんには、新たに説明を行い、同意を得ますが、すでに試験に参加されている患者さんで、古い説明文書で説明を受けておられる方々に対してどのように変更を伝えるか、というところです。

「新しい説明文書を用いて、改訂されたプロトコルを説明し、署名をいただく」という「再同意」が一番厳格な手段なのですが、現実的に難しい点があるということでした。臨床研究法上でもこの点については明確に定められていないことから、「新しい説明文

書を以て口頭で説明し、同意をいただければカルテに記載をする」という「口頭同意」のかたちで、再同意をいただくことではどうか、というところです。

- ロ 1：口頭同意でもよろしいのですか？
- イ 1：規則上は直ちに問題が生じることはないのではないかと思います。
- ロ 1：規則上は問題ないとしても、やはり臨床研究ですからね…。後でこじれた時に問題にならないでしょうか…。
- イ 1：介入方法自体が変わるわけではなく、参加人数が増えるということなのですが…。
- ロ 1：前回の議論の際に、第Ⅱ相が第Ⅲ相になることは大きいのではないか、ということでしたよね。
- イ 1：試験の意味が変わってくるので、そういった点では確かに大きいですね。
- ロ 1：私の頭が固いのか、気になってしまいました…。
- イ 1：私も大変悩んだところではありますが、患者さんへのリスクは変わらないですからね…。新しい説明文書を渡して、十分に説明を行うということですね。新しい説明文書を見て、「これはいやだ」ということであれば、撤回をすることはできます。
- ロ 2：同意書に署名ではなく、口頭で同意を得るということですか？
- イ 1：いいえ。これから参加される患者さんには、同意書に署名をしていただきます。古いプロトコルで同意をされている方へ変更を伝える場合に、同意書を以て同意を得ることが必要か、ということです。
- ロ 1：第Ⅱ相から第Ⅲ相に変更するということを前提として、「このような場合の同意の取り方は口頭でも良い」というような通知は厚生労働省から発表されていないのですか？
- 事務局：臨床研究法に関して、口頭同意およびカルテへの記録という Q&A は、今のところ確認できておりません。
- ロ 1：厚生労働省への問い合わせはなさらなかったのですか？
- 事務局：問い合わせまでに至らなかった理由と致しましては、研究計画書 43 頁 17.3 項（研究計画書等の改訂）に、研究計画書を改訂した後の対応について、「改訂内容が、既に研究に参加している患者にも影響を与える場合、改訂後の同意・説明文書を用いて再度同意を取得しなければならない。」と記載されていることが挙げられます。委員の先生が今、疑義を呈された部分は、事務局から再三にわたり、研究者側に確認をしておりました。しかし、「治療内容や観察期間などに変更はなく、既に研究に参加している患者さんには何ら影響を与えるものではないため、再度の同意取得は不要と考えております。」ということでした。したがって、「17.3 項で示される対応は本件には当てはまらない」という旨の研究者側からの回答でございました。
- もしこれに当てはまれば、再同意を文書で取り直していただくための明確な根拠になるのですが、今申し上げた事情により、研究計画書で示される再同意を文書で行う旨が適用できない状態にありました。まずは、CRB での価値判断を仰ぐことができればと考えていたため、現時点で、厚生労働省医政局研究開発振興課（以下、「研発課」という）に再同意についての質問はしておりません。

今回の経緯については、議事録にきちんと記録を致しまして、それを踏まえた指示事項

は厚生局にも審査結果通知書(統一書式4)として提出されます。もし、問題等があれば、指導等が行われることになるかもしれません。

ただ、治験の対応でも、口頭同意・カルテの記録といった対応が考慮されることが全くないものでもなく、議論されてきた経緯はあろうかと思えます。臨床研究法ではいずれも出てこない文言ではございますが、委員長および事務局も一歩踏み込んだことはしなかった状況です。

イ 1: 17.3 項は臨床研究法の文言なのですか?

説明者: 研究者側で自主的にプロトコルに規定された文言となります。

イ 1: そうなのですね。わかりました。

ロ 1: 問い合わせをされて「口頭同意で良い」という意見であればそれで良いし、「CRBで判断を」という意見であれば、今日の審議で議論したようなことで良いと思います。念のため、問い合わせをされた方が良いと思います。

イ 1: 委員会としての考えはまとめておき、厚生労働省へ確認した結果、「それで構わない」ということであれば、承認にしたいと思います。

該当する部分は 17.3 項 2) ですね。「既に研究に参加している患者さんにも影響を与える場合」の「影響」が、どこまでを「影響」と言うのかというところです。リスクに関しては、影響を与えることは考えにくいということですが、参加している試験の意義や目的が違ってくるとどうなのでしょう…。

説明者: 安全性に関しては、これまでのところ問題は生じていない中で、「より意義を深めて結果を出したい」ということが目的でございます。今回はそういったことも含めて、ご理解いただければと思っております。

イ 1: これから参加される患者さんに対しては、新しい説明文書でしっかり説明は行っていくのですが、既に参加されている患者さんについては、ここでお認めいただければ、委員会として「口頭で確認して、カルテに記載で良い」ということで結論付けたいと思います。

事務局: それでは、ひとまず当委員会として「承認」ということにしつつ、それを確認するため、研発課に問い合わせることになりますでしょうか。

イ 1: そうですね。

事務局: わかりました。「九州大学病院 CRB として承認しようとしているが、このような事情であるため、念のため確認させていただきたい」ということで、厚生労働省に連絡を取るよう致します。

ロ 1: もし、厚生労働省が「文書同意でなくてはならない」という回答を出した場合には、再度ここで審査をするということですか?

イ 1: もちろんそうです。

ロ 2: 念のためですが、口頭同意でカルテに記載をされる場合には、できるだけ詳しく記載をすることが望ましいと思います。

イ 1：以上でよろしいでしょうか。

イ 1：ありがとうございました。

説明者：貴重なご意見をありがとうございました。

事務局注：本件において、登録済の患者さんへの再同意取得にあたっては、改訂後の説明文書をお渡しして、今回の変更について説明するとともに、「口頭による同意、及び、当該同意取得についてのカルテへの記録」による対応で良い旨を、当 CRB より厚生労働省医政局研究開発振興課に確認した。

(2019年6月19日 厚生労働省 医政局 研究開発振興課 (併) 経済課/医療経営支援課 大臣官房 総務課 主査 西川 玄希様よりご回答)

## 第 14 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019年6月10日(月) 14時00分~16時30分  
開催場所 : 九州大学病院 ウエストウィング棟 6階 613会議室  
議題 : 軽度アルツハイマー型認知症を対象とする八味地黄丸の認知機能に対する有効性と安全性を確認する探索オープン標準治療対照無作為化割付多施設共同試験

実施計画を提出した研究責任医師の氏名 :

九州大学地域医療教育ユニット 貝沼 茂三郎

実施医療機関 : 九州大学病院を含む3施設

実施計画受領日 : 2019年3月28日

出席者(委員) : 笹栗委員長、小柳副委員長、野田委員、南谷委員、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 :

「承認」 賛成 : 6 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 】

軽度アルツハイマー型認知症を対象とする八味地黄丸の認知機能に対する有効性と安全性を確認する探索オープン標準治療対照無作為化割付多施設共同試験  
(貝沼 茂三郎医師より、前回の指示事項に対する修正点についてご説明いただいた。)

### 【質疑応答】

イ 1 : 指摘したことに关しましては、ご対応いただいていると思います。指示事項以外は、採決時間の規定を追加されていますね。

承認ということによろしいでしょうか？

イ 2 : はい。

ロ 1 : はい。

ロ 2 : はい。

ハ 2 : はい。

ハ 3 : はい。

イ 1 : ありがとうございます。

以上

## 第 14 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019年6月10日(月) 14時00分~16時30分

開催場所 : 九州大学病院 ウエストウィング棟 6階 613会議室

議題 : 慢性肝疾患におけるペルフルブタン バブル製剤の動態評価研究

実施計画を提出した研究責任医師の氏名 :

福岡大学筑紫病院 消化器内科 助教 野間 栄次郎

実施医療機関 : 九州大学病院を含む3施設

実施計画受領日 : 2019年5月10日

出席者(委員) : 笹栗委員長、小柳副委員長、野田委員、南谷委員、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

技術専門員 : 九州大学病院 放射線部 小宮 勲

その他特記事項\*

結論及びその理由 :

「継続審査」 賛成 : 6 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 】

#### 慢性肝疾患におけるペルフルブタン バブル製剤の動態評価研究

(福岡大学 先生より資料に沿ってご説明いただく)

#### 【質疑応答】

イ 1 : 今のご説明対しまして、ご質問やご意見がございましたらお願い致します。

イ 2 : 超音波による検査なのですが、薬を投与してからどのタイミングで行うのですか？

説明者 : 通常の超音波検査の場合ですと、2名の検査者がいるとして、1名が投与しながらもう1名が検査をしなければ消えてしまいます。

イ 2 : それは、時間が非常に短いからですね？

説明者 : そうです。非常に短いからです。ナノバブルの方は比較的長いので、「〇分後」というのは最終的にプロトコル上でも定めていないのですが、おそらく急がなくても良いです。

イ 2 : 侵襲性が低いから様子を見ながら測っていける、ということですか？

説明者 : そうですね。むしろ、プロトコルとして我々が最初の段階で想定していたのは、その日に投与して、投与した段階で超音波を撮り、翌日にもう一度来ていただいてまだ超音波で見えるかどうかを検査するということでした。ただ、そうなりますと、被検者の方に

2度来院していただかなくてはならず、それは負担が大きいということになりました。投与した直後と、可能であれば30分後、1時間後、2時間後くらいまで継続的に追うことができると考えています。

イ 2：わかりました。その具体性が見えなかったので確認しました。

説明者：ありがとうございました。

イ 2：試料の保存期間ですが、研究計画書9頁では「試験終了後5年または論文発表後10年のいずれか」と記載がありますが、患者さんへの説明文書7頁17項では「試験終了後10年間厳重保管の上」と記載があります。これはどちらかに統一したほうが良いのではないのでしょうか。

説明者：そうですね。そこは統一させていただきます。

事務局：臨床研究法では、臨床研究法施行規則第53条第2項で5年と規定されています。

説明者：ありがとうございます。では5年に修正致します。

ロ 1：患者さんへの説明文書6頁12項は、この臨床試験に参加しない場合の治療法・検査法について記載するところになります。したがって、この検査を受けなかったらどのような検査になるのか、ということを書くのではないかと思います。また、「不利益を被ることはありません」というのは、11項に記載すべきことだと思います。

説明者：では、ここに記載の内容は、10項に記載すべきことで、12項では標準的な治療について記載するのですね。

ロ 1：委員長、この場合は個人情報の管理責任者は記載しなくてよろしいのでしょうか。

イ 1：記載は必要です。

ロ 1：そうしますと、説明文書7頁17項ですが、個人情報の管理責任者が必ず必要となりますので、野間先生のお名前を書いていただくこととなります。

説明者：わかりました。

ロ 1：そこが少しわからなくて…。こちらは野間先生になるのでしょうか。

説明者：野間は福岡大学筑紫病院 消化器内科の所属になります。我々が解剖学講座で基礎研究になるものですから、自前で病棟を持っておりませんので…

ロ 1：解剖学講座というのは、筑紫病院ではなく本学の方になるのですか？

説明者：はい、そうです。

ロ 1：最終的にどちらで管理されるのですか？

説明者：最終的には、統計解析を我々（解剖学講座）が主体になって行う可能性が高いので、管理責任者としては、当科の科長の立花 克朗とさせていただくのが適切かと存じます。

ロ 1：委員長、それでよろしいのでしょうか？

イ 1：管理体制がきちんとしていれば良いと思います。

ロ 1：では立花先生ですね。

説明者：承知しました。

イ 1：立花先生が解剖学の教授なのですね？

説明者：はい。研究体制につきましては、患者さんの説明文書の8頁21項に記載しております。

す。

ロ 1：貴田先生は「研究支援者」となっておりますが…

説明者：記載を誤っておりまして申し訳ございません。私は「助教」で、説明文書 21 項の実施体制で申し上げますと、植木先生までが研究分担医師になります。我々に関しては、共同研究者という扱いになります。

ロ 1：どういうことをなさるのですか？

説明者：この研究においてですか？

ロ 1：はい。

説明者：匿名化された情報を確認して、統計解析を行います。論文化する際には主体的にさせていただくということになります。

ロ 1：そういった役割も、患者さんがわかるように研究計画書に明記された方がよろしいと思います。

説明者：承知しました。それぞれの担当業務を記載するように致します。

事務局：実施計画（様式第一）2 頁目の（3）に、「データマネジメント担当機関」や「モニタリング担当機関」等がございます。個人情報管理者と記載していただくことを妨げるものではございませんが、厚生労働省の課長通知（平成 30 年 2 月 28 日医政系発 0228 第 1 号厚生労働省医政局経済課長/医政研発 0228 第 1 号同研究開発振興課長通知）で、それぞれの施行規則に沿った役割分担の記載方法が示されております。もし、データマネジメントに関わる先生がおられる場合は、より忠実構成な見地から、データを取り扱われる方などを参照していただきまして、ここに当てはめることをご検討ください。一般的に、統計解析を行う方が対照表等をすべてわかっている場合等は、中立公正性が問われることとなります。

説明者：分担者になった方が良いということですね。

事務局：はい。

説明者：データマネジメント機関に関して、「教授でなければならない」とか「診療部長でなければならない」というような役職等はないのでしょうか。

事務局：はい。

説明者：ではこちらは記載させていただきます。

イ 1：そうですね。

ハ 3：患者さんへの説明文書についてですが、文章の中に「この試験では」「本研究では」と色々な言い方が出てきますので、統一したほうが良いと思いました。

説明者：用語の統一ですね。わかりました。

ハ 3：説明文書 2 頁 4 項に「本剤は、ガスを油の膜で覆った小さな泡状の薬剤です」とありますが、これだけだと自分の想像を超える感じがしたので、もう少しわかりやすく記載していただくことはできないでしょうか。

説明者：例えば、図示するということですか？

ハ 3：私は前の文章を読んだからわかりましたが、ここだけの文章だと「これは何だろう」と思いましたので…。

説明者：ガスを油の膜で覆った小さな泡…。

ハ 3：そこがもう既にわかりません。

説明者：なるほど、それでは図表だとわかりやすいでしょうか。縮尺まで入れて、適切な図にして、超音波に反応するガスということで説明するかたちではいかがでしょうか。

ハ 3：そうですね。

説明者：わかりました。もう少し考えてみます。

ハ 3：説明文書3頁7項の参加者のスケジュールですが、もう少し大きく読みやすくしていただければと思いました。

説明者：わかりました。

ハ 3：この検査にかかる時間が書かれていないので、可能ならば書いてください。

説明者：そうですね。1回の検査の所要時間と負担を追記致します。

ハ 3：それと説明文書5頁9項ですが、「参加者の費用負担は発生しません。」ではなく、「し」が抜けていますので「参加者の費用負担は発生しません」ですね。

説明者：はい。わかりました。

ハ 3：説明文書2頁1項で、「臨床試験倫理審査委員会」と記載がありますが、「臨床研究審査委員会」が正しい名称になります。

説明者：失礼いたしました。修正します。

ロ 2：説明文書6頁11項の「健康被害が発生した場合の特別な補償の制度はない」というのは、保険には加入しないということでしょうか。過失がなく、万が一有害事象が発生した場合に、補償ができるような制度がないのでしょうか…

説明者：我々が調べた限りでは臨床試験用の保険はありますが、予算の関係上保険に加入して実施することが困難です。ソナゾイド自体が上市されているお薬になりますので、リスク&ベネフィットを考え、今回は保険等には加入せずに研究を実施するという事で進めようと思っています。

ロ 2：臨床研究用の保険はあるけれど、今回は加入していないということですね。一般的に安全性が確認されている医薬品でも、医薬品副作用被害補償制度に当たらないのでしょうか。「補償がない」と言い切ってしまうのが気になりました。

説明者：副作用の補償制度に該当するの否か、私どももあまりわかりませんので、ご存知の先生方がおられましたら教えていただきたいです。

イ 1：これは保険が必須だと思います。臨床研究保険に加入していただかないと実施できない試験だと思います。

説明者：そうですね…。では保険への加入をということですね。

イ 1：保険会社へ見積もりは取られましたか？

説明者：見積もり自体はまだ取っておりません。

イ 1：どのくらいの金額になるかはわかりませんが…。そもそも、このCRBの審査に相当な費用がかかりますので、資金不足で保険に入れないというのは良くないですね。これは必ず求められると思います。

説明者：そうですね。

イ 1：他はいかがでしょうか。

ハ 2：説明文書2頁4項の2行目に、「正常な肝臓内でのどのように見えるかを」とありますが、ここは違いますよね？

説明者：はい、ここは記載ミスです。

ハ 2：2006年から販売されているもので、添付文書や承認前の臨床試験の副作用の報告しか載っていないものなのでしょうか。

説明者：添付文書に載っている副作用ということでしょうか…。

ハ 2：あと、研究計画書9頁14.1項に、このお薬の造影効果が〇分と書いてあるのですが、このお薬自体の半減期はあるのですか？

説明者：血中の半減期ということでしょうか。

ハ 2：はい。

説明者：能動的な意味での半減期で、正確に時間を記憶しておりませんが、ガスの状態になってはじけた後に血中から排泄される時間というのがあります。泡の形を保って描出できる時間と言うのは、ソナゾイドの全成分の場合は30分程度になります。

ハ 2：そもそも、この検査を受けなくても良い方に受けていただくのですか？

説明者：そうですね。この場合に関しては、慢性肝疾患ということで非常に大括りの疾患になるのですが、腫瘍性の病変等々が見つかる場合は、是非使用した方が良いでしょうということになります。逆に、健康診断で脂肪肝が見つかったような方に関しては、使用する必要はないだろうと思います。

ロ 1：研究計画書4頁4項の適格基準と除外基準がよくわかりません。先ほどの質問にも関連するのですが、適格基準には「何らかの慢性肝疾患を有する者」と書いてあって、除外基準には「肝機能障害疾患」と書いてあります。

説明者：これは間違いです。

ロ 1：説明文書の4頁を見ると、適格基準が「慢性肝疾患」、除外基準が「肝臓の異常の指摘された方」とあります。

説明者：申し訳ありません。除外基準の方が間違っていますので削除致します。

ロ 1：研究計画書も同様ですか？

説明者：はい。すみません。

イ 1：これはどうして肝臓病の方を対象にしなくてはならないのでしょうか。

説明者：そうですね。一つは、実際にどのように見えるのかを見る超音波造影剤ですので、非常に細かい内腔に入ります。もともと併用して用いる東芝のAPLIOという機械が、SMIというモードを搭載しておりまして、肝臓の線維化を測定することができます。ソナゾイドナノバブルで有用性が考えられるとすれば、一つは、腫瘍性の病変で病態の描出ができるということ、もう一つは、肝臓の線維化状態をより委細に見ることができるのではないかと考えています。そうすると、正常な肝臓よりも脂肪肝や肝線維化がある状態の方を想定した方が良いでしょうと思いました。

イ 1：5名の患者さんでそのようなことができると思えません。例えば「脂肪肝の患者」と限定して実施するならば考え方も変わってくるかもしれませんが、「何でもいから5

名」ということでは、これで何かと言えるのかという気がします。

ロ 1: それに関連しますが、説明文書に「あなたの病気について」という項目が抜けています。だから対象者が特定できないのです。

説明者: 脂肪肝や肝障害ということで対象疾患を絞った方が…

イ 1: これは「人」に対して全く初めて投与する段階ですよ。まず、正常な肝臓がどのように描出されるか、半減期はどのようになるのか、安全性はどうなのか、といった基本的な動態を知らなければ、「病気だからこうなりました」とは言えませんし、正常がわからないのに病気で変化しているというのは全然わからないと思います。どうして健常者を対象にされなかったのだらうと思いました。

説明者: 先生がおっしゃったように、肝機能が正常な方にご協力いただいて、正常な肝臓内での動態を調べるということが適切でしょうか。

イ 1: そもそも先生方は何をみたいということで、ナノバブルだけを取り出すことにされたのでしょうか。「時間を延ばす」ということが目的ですか？

説明者: マイクロバブルというのは描出がやすく、キラキラ光って非常にわかりやすいのです。ところが、キラキラ明るく光ってしまうものですから、その背景にナノバブルが画像の造影効果を示していても、それを見出すことができない。つまり、キラキラ光っていることでマスクされてしまって見えないのです。したがって、ナノバブル造影剤のナノバブル成分のみでの造影効果がどういったものなのか、ということを知りたいと思っています。

イ 1: そうしますと、まずは動物実験が必要だと思うのです。

説明者: ラットで実験しましたが、まだ論文発表には至っておりません。

イ 1: やはりそのデータが要ると思います。ナノバブルだけでこれまでの混合バブルよりも検査の精度が上がるということや時間的なことなど、利点が期待できるという動物実験データがあって初めて人間に投与できるのではないかと思います。

研究計画書4頁3項に「確認を進めている」と記載がありますが、もしラットで良い結果が出なければ、人で試験をする意味はあまりなくなりますし、いきなり人が対象では難しいですね。

あと、「ナノバブルだけを取り出す方法を開発した」とありますが、これはどの程度確率した方法なのでしょうか。安全に、無菌的にできるのか、管理された状態でできる設備があるのか、ということについてはいかがでしょうか。

説明者: ナノバブルの分離方法に関しましては、非常に単純です。注射用水2ccをバイアルの中に入れますと泡立ちます。添付文書上では「すぐに使用すること」となっていますが、我々の場合はバイアルを逆さまにして、上が気泡面、下が液面というかたちで、一定時間4℃で保存しておきます。その状態のまま下からシリンジで取り出すと、上にマイクロバブル成分が分離されているため、下の部分はナノバブルだけを取り出せるということになります。「開発」というほどの工夫した方法ではないのですが、そのような手技でナノバブル成分を取り出すことができているというのは、フローサイトメーター等で確認ができております。

イ 1：いずれにせよ添付文書とは異なる方法で作ったものなので、安全性が確認されていないですね。まずは、最低限動物で実験して、安全性や肝機能を含めて「このような利点がある」ということを示さなければなりません。

障害性は低い気もしますが、肝毒性があっても肝障害がある人だとマスクされてわからないということもあります。正常であれば「数値が上がれば有効」ということはわかるので、肝臓が悪い人に投与しての結果では難しいと思います。

一般的には健常者を対象にして安全性試験を実施するということですね。

説明者：そうですね…。

イ 1：この医薬品の製薬会社はどこですか？

説明者：第一三共株式会社です。

イ 1：第一三共には相談されていますか？

説明者：まだ相談はしておりません。今回の結果に応じて相談することを考えています。

イ 1：もし、研究がうまくいった場合の特許等を考えておられるのであれば、最初から契約を締結しておいた方が良いと思います。

説明者：そうですね…。

説明者：正常肝を想定して進めてみた方がよいということでしょうか…。

イ 1：もし、「病気で何か変化が起こるか」ということになると、正常と比較をしないとなんとも言えないと思うのです。

説明者：これは、我々の方でも研究を立ち上げる時に意見の紆余曲折がありました。「正常肝が良いのではないか」「いきなり慢性肝疾患の方を対象とするのが良いのではないか」といった色々な意見を集約しまして、最終的に慢性肝疾患になりました。

イ 1：「いきなり慢性肝疾患の方を対象とした方が良いだろう」という意見は、どのような根拠によるものなのですか？

説明者：研究代表医師の野間は「慢性肝疾患に期待」という意見で、私たちは基礎研究者なので、どちらかというと「正常肝臓での効果が見たい」という意見でした。野間は、臨床の医師で肝臓が専門なのですが、今の時点で肝臓の線維化を正確に見ることのできるバイオマーカーが非常に少ないということで、「もしかしたらソナゾイドのナノバブルが肝臓の線維化の描出に使えるのではないか」という考えから、慢性肝疾患を見るということになりました。そういったことから「慢性肝疾患」の方向に話が進んだという状況です。

イ 1：そのお話はわかりませんが、このプロトコルではわかりませんよ。

説明者：そうですね。

イ 1：「線維化が起こったからこうなった」ということが言えないです。

説明者：そう考えますと、まずは正常肝ですね…。

イ 1：私たちの感覚ですと、そのような気がします。

説明者：質問してもよろしいでしょうか。

今回私たちは、研究計画書7頁に図示しておりますとおり、検査前に採血を入れていきます。ところが、「検査後48時間で来ていただいて採血」という点が、被検者の方に来

院していただく回数が増えるということと、ただナノバブルを分離しただけだからあまり必要ないのではないか、という意見で、48時間後の採血は予定しておりません。安全性を想定した場合はプロトコルにそういったことを含めておいた方が良いでしょうか。

イ 1：注射した後のフォローアップですね？

説明者：そうです。

イ 1：安全性ということを目的にするのならば当然でしょうね。

イ 1：投与量としては、ソナゾイドを通常投与する量と同じなのでしょうか。通常投与量からマイクロバブルを除いたものということですか？「ナノバブル自体は量的には増えない」「量的には同じ」ということですか？

説明者：液量自体は同じになります。マイクロバブルが全体のおよそ75%で、25%くらいがナノバブルと言われております。この場合、75%の成分が抜けて、残りの25%の成分だけが残った液量を、全量投与の時と同じ量で投与することになります。

イ 1：ナノバブルが入る量としては「同じ」ということですね。

説明者：そうですね。同じです。

ロ 1：試験実施期間ですが、研究計画書7頁ですと、「登録期間と試験期間」が記載されています。ところが説明文書3頁7項は表現が違って、「研究対象期間は病院長の許可日、データ集積期間は医学部長許可日」と記載されています。こちらは矛盾しませんか？

説明者：試験期間の記載が統一されていないということですね。こちらは統一致します。

イ 1：その他には何かございませんでしょうか。

全 員：ありません。

イ 1：それでは以上と致します。

説明者：ありがとうございました。また内容を詰めまして提出させていただきます。

イ 1：ありがとうございました。

(申請者退出後)

イ 1：色々と問題がまだあるようですね。まず動物実験でどうなったのかを知りたいです。そのうえで、結果がよさそうであれば人間で…というように、順序立てて進めてくださると良いのですが、いきなり病気の方で、しかも5例というのはおそらく何のデータにもならないでしょうから…。今回の意見を聴いたうえで、全体を書き直していただきましょう。やはり、基礎研究がきちんと示されていないと判断しにくいですね。

イ 2：病変を見るようにしたいのか、検出できる長さを求めているのか、よくわからないからそこも明確にしてほしいですね。

イ 1：そうですね。

イ 1：継続審議ということに致します。

以上

## 第 14 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019 年 6 月 10 日 (月) 14 時 00 分~16 時 30 分  
開催場所 : 九州大学病院 ウエストウイング棟 6 階 613 会議室  
議題 : ドセタキセル不応去勢抵抗性前立腺がんに対する 9 種類の腫瘍抗原ペプチドを用いたテーラーメイドがんペプチドワクチン療法の第 II 相試験

実施計画を提出した研究責任医師の氏名 :

久留米大学病院 泌尿器科 末金 茂高

実施医療機関 : 久留米大学病院 (単施設)

実施計画受領日 : 2019 年 5 月 20 日

出席者 (委員) : 笹栗委員長、小柳副委員長、野田委員、南谷委員、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 : 6 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 】

ドセタキセル不応去勢抵抗性前立腺がんに対する 9 種類の腫瘍抗原ペプチドを用いたテーラーメイドがんペプチドワクチン療法の第 II 相試験

(久留米大学病院 末金 茂高 医師より資料に沿ってご説明いただいた。)

### 【 質疑応答 】

イ 2 : 先ほど、データの保存は 5 年とおっしゃっていましたが、それはどこに記載されていますか？

申請者 : 5 年間保管する義務があるかどうか、という意味でしょうか。

イ 2 : 口頭でご説明になられた、「情報は 5 年間保管する」ということが、説明文書のどこに書かれているのかということです。説明文書 13 頁 (試料の保管と廃棄) の項目に「保管期間は特に定めず」という文章がありますが、この項目とマッチしないと思ひまして。私の捉え違いかもしれませんが…。

イ 2 : すみません。見つけました。

イ 1 : 技術専門員の評価書が提出されていますので確認しましょう。泌尿器科の専門の先生が評価書を作成して下さっています。評価の内容としては、「ドセタキセル療法に不応の

去勢抵抗性前立腺癌に対するテラーメイドがんペプチドワクチン療法に関する第Ⅱ相臨床試験である。ドセタキセル療法後のカバジタキセル療法は、前立腺癌診療ガイドライン 2016 年版において推奨グレード A であるが、本計画書にはカバジタキセルに関しては触れていない。その点に関して計画書への記載、患者への説明が必要と思われる。」という意見です。標準治療の次の段階としては、カバジタキセルを使用することになっているようですが、カバジタキセルを使用せずにこちらを実施するというのでしょうか。

申請者：ご指摘ありがとうございます。これについては、研究計画書 6 頁の上から 7 行目をご覧ください。「併用禁止薬 1) BSC 治療で併用可能薬剤に示した以外の前立腺がんに対する療法（化学療法、エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物）」という文章の、「化学療法」がカバジタキセル療法を指しています。ご指摘のカバジタキセルにつきましてはここで触れていたつもりです。また、患者さんへの説明としましては、説明文書 9 頁冒頭部分に同じ文章を記載しておりますが、この「化学療法」もカバジタキセル療法を示した文言となります。

したがって、「カバジタキセル」という言葉は使っておりませんが、ここでカバーしているものと理解しておりました。

因みに、前立腺がんにつきましては、「前立腺がん治療の流れ」という資料をお配りしております。（資料を見ながら説明）下の軸は時間軸になっておりまして、縦の軸は前立腺の腫瘍マーカー PSA の低値から高値を示しております。局所がんから進行がん、症候性から無症候性、転移のないところから転移が出てくる、去勢感受性から去勢抵抗性になるわけですが、基本的に去勢抵抗性前立腺がんにはドセタキセルはキードラグになります。「ドセタキセルの前後に何をを使うのか」ということについては資料 2 枚目をご覧ください。去勢抵抗性前立腺がん、いわゆるドセタキセル前後にこれだけのフローチャートの薬剤使用可能性が出てきます。したがって、一つ一つ言及しますとかなりコンフューズすると思ひまして、わかりやすく「化学療法」という言葉で説明させていただいております。

第Ⅲ相臨床試験で、カバジタキセルを使用する群、使用しない群を検討しました。その資料は 3 枚目になります。左側はカバジタキセルを使用した場合、右側がカバジタキセルを使用していない場合の結果になります。今回の対照群、好中球比率 64%未満、かつ、リンパ球 26%以上の症例で、がんワクチンの PPV 群 17 例、BSC 群 10 例を見ますと、カバジタキセルを使用した場合の中央値が 28.8 ヶ月となっております。BSC 群はカバジタキセルを使用すると 15.6 ヶ月、カバジタキセル単剤で見ますと 15.3 か月ですので、BSC 群でも遜色のない結果です。一方、カバジタキセルを使用しなかった群、ワクチン治療のみ 38 例で見ますと、中央値が 23.8 か月、ワクチン治療とカバジタキセルを使用した群を見ますと 5 ヶ月短くなります。BSC 群ではカバジタキセルを使用しない場合 12.6 ヶ月と非常に短いです。したがって、ワクチン治療を行ってカバジタキセル治療を行っても十分効果は得られるのではないかと解析しております。必要であれば、「化学療法」という部分を「カバジタキセル」に変更することは可能です。

ございます。

イ 1：通常説明文書では、「標準的な治療」という項目で、こういった患者さんに行う治療を記載するのですが…。説明文書3頁に「病気について」という項目がありまして、その次に、従来標準的に行われている治療の項目を立てます。そして、「どのくらいの効果が期待できる」ということを記載した後、「新しい治療法があります」ということを記載します。

こちらにはそういったことは書かれていませんよね？

申請者：先ほどお示ししましたように、多岐にわたっております。

イ 1：それをわかりやすく書かなければいけませんね。場合によっては、この図を貼付しても良いので、記載をしてください。

ロ 1：患者さんの説明文書3頁に個人情報の取扱いという項目がございますが、ここには個人情報管理責任者のお名前が必要だと思います。それと、14頁16項（研究組織）には、研究責任医師の末金先生のお名前しかありませんが、実施体制として申請書や研究計画書には他の先生方が列記されていますので、研究計画書と同様に役割も含めて記載した方が良いでしょう。

イ 1：そうですね。

ハ 3：説明文書2頁の「同意について」と「同意撤回について」とありますが、同意のところに同意撤回についても記載があるので、ここは一つにまとめた方が見やすいと思います。

また、11頁3）「因果関係の否定できない重篤ない有害事象」の「い」は要らないですね。

申請者：はい。ありがとうございます。

ハ 3：研究参加同意文書ですが、こちらは「同意書」が良いのではないかとおっしゃいました。あと、宛名が必要です。それと、説明事項の字が小さいので、もう少し大きくした方が良いでしょう。

申請者：ありがとうございます。

ハ 3：同意担当医師の署名が後で、同意者が先になっていますが、説明をした先生が先で、「私は説明を聞きました」ということで同意者が後の方が良いでしょう。それから、担当医師署名欄の「私は、この研究についての説明文書を使用して十分な説明を行いました。」とありますが、ここの「十分な」というのは、患者さんが感じることなので不要だと思います。そして、附随研究についての同意欄はもっと下の方が良いでしょうし、同意はいつでも撤回できる旨の文章が必要ではないかと思えます。

イ 1：こちらは久留米大学様の同意書の様式なのですか？

申請者：はい。

イ 1：当院で使用している同意書と随分異なっていて見慣れませんでした。

イ 1：先ほどのご指摘に重要な意見もありましたので、反映していただければと思います。

申請者：はい。わかりました。

イ 2：情報のことについて、研究計画書 31 頁 15.1.2 項（情報の保管方法・保管期間）に「保管期間は研究終了後 5 年間」と記載がありますが、15.2.1 項（情報の廃棄方法）には「永久保存を行う」となっています。ここの違いとは何でしょうか。

事務局：ここは、保管の期限を定めないことが明確なのであれば、5 年と記載せず、「廃棄せず将来に向けて保管する」旨を明記したうえでご対応いただくということが、倫理指針の下でも行われてきました。

イ 2：それならばわかります。

事務局：先ほど、委員の先生からご指摘がありました個人情報の管理責任者につきまして、研究計画書 31 頁 15.1.2 項（情報の保管方法・保管期間）の 3 行目から 4 行目にかけて、「久留米大学がんワクチンセンターにて保管する」「診療記録は医事課に依頼して保管を継続する」と書いてあります。久留米大学がんワクチンセンターに紙媒体あるいは電子媒体の情報が保管されると思われませんが、実施計画（様式第一）2 頁（3）データマネジメント担当責任者の欄に、「久留米大学ペプチドワクチン事務局 事務員 牟田 恵子」様のお名前がごございます。実際には個人情報管理はこの方が担当されるということでしょうか？

申請者：そうですね。久留米大学がんワクチンセンターの中にある、がんペプチドワクチン事務局の牟田さんが保管することになります。

イ 1：これまでの倫理指針とは少し異なりまして、役割分担がはっきりしていて、記載があれば良いのですね。

事務局：実施体制のところにもきちんと記載していただければ良いです。

イ 1：データマネジメント担当者が個人情報管理責任者にあたるのですね。

ロ 1：説明文書 14 頁 15 項（研究費と利益相反）ですが、患者さんはそもそも「利益相反」について詳しくわかっておられないと思うので、「利益相反とはこういうことです」という説明や、「東洋紡に製造を委託するけれど、利益相反はない」ということを、丁寧に書いていただけると良いと思います。

申請者：わかりました。

イ 1：他にはよろしいでしょうか。

全 員：はい。

イ 1：それでは以上と致します。ありがとうございました。

（申請者退出後）

イ 1：修正していただくことがいくつかありますので、継続審査になりますね。

ロ 1：各大学で、特に説明文書では違いがありますね。

ハ 2：これは、審査依頼書では「適応外」ということで申請がなされていますが、適応外で行う試験なのですか？

事務局：こちらは未承認です。誤記で提出されましたので修正版を本日お配りしています。

ハ 2：これで何かあった時に、保険診療で対応可能なのでしょうか。混合診療になりませんか？

事務局：おっしゃる通り、混合診療の疑義が生じる案件ではあるのですが、先進医療に乗る案件なので問題ありません。

ハ 2：ありがとうございます。

イ 1：患者さんの負担額も大きいですね。

ハ 2：補償はないのでしょうか…。

イ 1：臨床研究保険は対象外ですかね…。

ロ 1：説明文書 11 頁 7 項（健康被害の補償について）に、「しかしながら、あなたの受けられた健康被害に対する金銭的補償は行いません。」は削除していただいた方が…。

事務局：それなりの医療対応はきちんと行う必要がありますので、金銭的な補償がない場合は明確に書いていただいた方がよろしいです。

イ 1：これはやはり臨床研究保険の対象には難しいですかね…。癌の末期ですし…。

イ 1：それでは、継続審査ということで以上と致します。

以上

## 第 14 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019年6月10日(月) 14時00分~16時30分  
開催場所 : 九州大学病院 ウエストウィング棟 6階 613会議室  
議題 : 乳癌化学療法の頭皮冷却実施追加による脱毛抑制の有効性と安全性に関する研究

実施計画を提出した研究責任医師の氏名 :

独立行政法人国立病院機能 九州がんセンター 乳腺科 徳永 えり子

実施医療機関 : 九州がんセンター (単施設)

実施計画受領日 : 2018年12月25日

出席者(委員) : 笹栗委員長、小柳副委員長、野田委員、南谷委員、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 :

「承認」 賛成 : 6 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 :

### 【 報告課題 】

乳癌化学療法の頭皮冷却実施追加による脱毛抑制の有効性と安全性に関する研究  
(事務局より資料に沿って報告を行った。)

使用する医療機器が保険収載されたことにより、臨床研究法の対象となる「未承認・適応外」の案件ではなくなり、「適応内」となった。その場合において臨床研究法上の「努力義務」に該当するものの、一旦特定臨床研究を中止し、人を対象とする倫理指針にて再度開始することとなったため、CRBへ中止通知が提出された。

### 【質疑応答】

イ 1 : 九州がんセンターの案件ですか？

事務局 : 九大は一切関与していない案件で、経過措置の際に当院へ審査依頼があり、審査・承認を致しました。その後すぐに医薬品医療機器総合機構にて承認されたことから、今回の通知に至っております。

イ 1 : 頭皮冷却装置が承認されたということですね。

事務局 : そうです。

イ 1: この件は中止ということになりました。

以上