

議 事 要 旨

区 分	摘 要
会 議 名	徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会
日 時	平成22年12月27日(月) 17時00分 から 18時50分
場 所	ミンクスカンファレンス室
<p>委員長から、11月15日以降に提出された前回保留申請分 No.1096、新規申請分 No.1101～ No.1103、No.1106～ No.1109、No.1113～ No.1117、他施設からの審議依頼分 No.167、変更申請分No.1415～No.1418について、12月13日の事前審査の結果、申請者から説明を必要とする申請はなかった旨の説明があり、了承された。</p> <p>なお、利益相反委員会において、特に指摘すべき事項はなく、申請は承認された旨の報告があったとの説明がされた。</p> <p>審議に先立ち、委員長から、10月25日と11月22日の委員会で審議され、保険の見積を依頼し、保険に関して再審議することとなっていた申請(No.1081「ロスバスタチンの急性冠症候群患者に対する冠動脈プラーク性状変化に関する臨床試験」(循環器内科からの申請))について、保険に加入することとなったため、平成22年11月22日付けで承認となったことについて報告があった。</p> <p>1)新規申請分</p> <p>(1096) 「高血圧症患者に対するCa拮抗薬とRA系抑制薬の併用効果—動脈硬化に及ぼす影響の検討—」 (循環器内科からの申請)</p> <p>委員長から、11月22日の委員会で審議され、保険の見積を依頼し、保険に関して再審議することとなっていた申請につき、見積と保険に加入しないことについての理由書の提出があったことについて説明があった。</p> <p>審議の結果、今回の研究で使われるCa拮抗薬とRA系抑制薬の併用は通常診療内でありガイドラインでも推奨されているものなので、保険加入無しで承認することとした。</p> <p>(1101) 「DPP-4阻害薬の血管障害に対する効果(PROLOGUE)」 (循環器内科からの申請)</p> <p>委員長から、事前審査での変更点の説明があった。計画書9ページ「10-2試験スケジュール」の「注3) Recommendation」について「シタグリプチンをスルホニルウレア剤(SU剤)に併用する際には、2010年4月に以下の内容のリコメンデーションが糖尿病学会および糖尿病協会から出されているので注意すること」とあるが4月以降にリコメンデーションが更新されているので、最新の内容に更新したことについて説明があった。</p> <p>また、委員長から、糖尿病専門医のリコメンデーションが必要であることについては、申請者から、循環器内科と内分泌・代謝内科が検査および治療を連携してあたる体制を取りますとの返事がきたことについて説明があった。</p> <p>審議が行われた結果、承認することとした。</p> <p>(1102) 「糖尿病網膜症合併高コレステロール血症患者を対象としたスタチンによるLDL-C低下療法(通常治療/強化治療)の比較研究(EMPATHY)」 (循環器内科からの申請)</p> <p>委員長から、事前審査での変更点の説明があった。中央研究機関での臨床研究保険加入の書類の添付をしたことについて説明があった。また、計画書16ページ「13-2 被験者に生じる危険性と不利益に関する事項」の4行目に「おの処方薬剤」とあるが、「その処方薬剤」の誤りと思われるので修正したことについて説明があった。</p> <p>審議が行われた結果、承認することとした。</p> <p>(1103) 「糖尿病網膜症合併高コレステロール血症患者を対象としたスタチンによるLDL-C低下療法(通常治療/強化治療)の比較研究(EMPATHY)」 (内分泌・代謝内科からの申請)</p>	

委員長から、事前審査での変更点の説明があった。中央研究機関での臨床研究保険加入の書類の添付をしたことについて説明があった。また、計画書16ページ「13-2 被験者に生じる危険性と不利益に関する事項」の4行目に「おの処方薬剤」とあるが、「その処方薬剤」の誤りと思われるので修正したことについて説明があった。

審議が行われた結果、承認することとした。

(1104) 「大腸がん化学療法に起因する口腔粘膜炎に対する半夏瀉心湯の有効性を検討する二重盲検無作為化比較第Ⅱ相臨床試験」

(消化器・移植外科からの申請)

説明者から研究の概要について説明があった。

委員から、漢方のプラセボというのはどのようなものなのかとの質問があり、説明者から、中央研究機関事務局からはにおいも味も似せて作ってあると聞いていますとの回答があった。

審議の結果、保険に加入することを条件に承認することとなった。

(1105) 「切除不能進行・再発胃癌症例に対するTS-1の連日投与法および隔日投与法のランダム化第Ⅱ相試験」

(消化器・移植外科からの申請)

説明者から研究の概要について説明があった。

委員から、実際に臨床で隔日投与したデータはあるのかとの質問があり、説明者から自治医科大学のデータがあり、そこでは連日投与と隔日投与がほぼ同じ奏効率でしたとの回答があった。

審議が行われた結果、承認することとした。

(1106) 「膵がん切除患者を対象としたゲムシタビンとS-1の併用療法(GS療法)をゲムシタビン単独療法と比較する術後補助化学療法のランダム化第Ⅲ相試験」

(消化器・移植外科からの申請)

委員長から事前審査結果の説明があり、審議が行われた結果、特に指摘すべき点はなく承認となった。

(1107) 「National Clinical Database (日本臨床データベース機構)における登録事業」

(消化器・移植外科からの申請)

委員長から、事前審査での変更点の説明があった。計画書3～4ページの「11. 同意の取得について」同意書で同意を取ることとなっていたが、ポスター掲示で同意を取得する方法に変更したことについて説明があった。また、ポスターの文面の提出があったことについて説明があった。

審議が行われた結果、承認することとした。

(1108) 「StageⅡ/StageⅢ結腸癌治癒切除例に対する術後補助化学療法としてのmFOLFOX6療法の認容性に関する検討」

(消化器・移植外科からの申請)

委員長から、事前審査での変更点の説明があった。共通プロトコル31ページ「8. 3. 10 予後因子や副作用予測因子の探索(付随研究)」について、本院でも付随研究をするのかしないのか、計画書内に記載をしたことについて説明があった。

審議が行われた結果、承認することとした。

(1109) 「治癒切除不能進行・再発大腸癌に対する初回化学療法の治療成績のプール解析による検討」

(消化器・移植外科からの申請)

委員長から事前審査結果の説明があり、審議が行われた結果、特に指摘すべき点はなく承認となった。

(1110) 「膵癌・胆道癌に対する抗癌剤併用でのバルプロ酸ナトリウムの有効性の検討」

(消化器・移植外科からの申請)

委員長から、事前審査での変更点の説明があった。計画書3ページの「3. 実施計画の経緯」について計画の根拠をもう少し詳しく記載したほうがよい、との意見がありその旨依頼することとした。具体的には、1.

細胞レベルでの実験データ 2. 動物レベルでの実験データ 3. 患者レベルでの試験データ の3点について資料の提出があったことについて説明があった。

説明者から研究の概要について説明があった。

委員から、抗てんかん薬を癌に使用して安全であるのか、また癌に使用する根拠についての質問があった。説明者から、バルプロ酸ナトリウムはエピジェネティックな遺伝子の発現を抑制するので癌に効果があり、血液癌の治療には使われていますとの回答があった。委員から、実際に使用しているという資料をつけてほしいとの意見があった。

委員から、安全性のチェックはどのようにするのか、また動物実験で使用した薬剤を人間に応用する場合に濃度をどうするのか、濃度の根拠はどのようなのかとの質問があった。説明者から、抗癌剤として人間に使用している例としては文献6に示しており、そこでは大腸癌・乳癌での第I/II相試験が行われ、安全性が認められていますとの回答があった。

委員から、細胞レベルでの試験を人間に応用する場合、投与方法や濃度に関してもっと検討した方がよいのではないかとの意見があった。

委員から、最初の数例の使用後に、安全性を先にチェックすることを検討したほうがよいとの意見があった。

説明者から、バルプロ酸ナトリウム単剤投与で22パーセントの奏功率が得られたことや、抗癌剤(5FU)併用で60%の奏功率が得られたことについて説明があった。

委員から、月に1回の血中濃度のモニターでよいのかとの質問があった。説明者から、回数を増やすことは可能との回答があった。

委員から、膵臓癌や胆道癌にバルプロ酸ナトリウムを使用している施設はあるのかとの質問があった。説明者から、バルプロ酸ナトリウムはないが、同じHDAC阻害剤であるSAHAを使用している施設があるとの回答があった。

委員から、SAHAではなくバルプロ酸ナトリウムを選んだのはなぜかとの質問があった。説明者から、日本ではまた保険適用のないSAHAを使用するよりも、日本でよく使われているバルプロ酸ナトリウムを使用することを考えたとの回答があった。

委員から、TS-1とバルプロ酸ナトリウムの相互作用に関する報告はあるのかとの質問があった。説明者から、まだありませんとの回答があった。

委員から、動物実験でもTS-1とバルプロ酸ナトリウムの相互作用に関する報告はないのかとの質問があった。説明者から、TS-1の報告はありませんが、5FUを使った報告はありますとの回答があった。

委員から、バルプロ酸ナトリウムの副作用のデータはあるのかとの質問があった。説明者から、特に重篤な副作用の報告はありませんでした、また今回の研究で設定した量の10倍の投与量でしびれなどの副作用が発生しました、との回答があった。

委員から、TS-1の投与方法が隔日になっているが、この方法は保険適用外なので、保険適用内の投与方法にしたほうがよい、との意見があった。

委員から、バルプロ酸ナトリウムを使う根拠の資料が少ない、安全性のチェックが問題である、動物や細胞レベル以外でのデータがほしいとの意見があった。

委員長からの提案で、HBS倫理委員会との合同で審議するか、この委員会で再審議するかに関して審議が行われた結果、以下の修正をした後に、本委員会で再審議することとなった。

1. TS-1の投与方法は隔日投与ではなく、保険適用される投与方法にすること
2. バルプロ酸ナトリウムの抗癌剤併用での患者データ等を計画書の背景に追加、また資料も追加をして、委員の理解が得られる説明にすること
3. 安全性のチェックを早めに行う体制をとったプロトコルに修正すること
再審議して結論が出なければ、HBS倫理委員会と合同審査をすることとした。

(1111) 「症候性多発性骨髄腫(MM)に対する自家末梢血幹細胞移植後のレナリドミド強化維持療法の有効性と安全性を確認する第II相臨床研究(JSCT-MM10)」

(輸血部からの申請)

委員長から、事前審査での変更点の説明があった。計画書1ページ「3. 実施計画の経緯」に「わが国でもレナリドミドが承認され」とあるが、具体的にどのような疾患で承認されたのか記載したことについて説明があった。また、計画書に「多施設共同研究実施計画書 ○○ページ参照」と書かれている部分が数カ所あるが、簡潔に記載したことについて説明があった。

説明者から研究の概要について説明があった。

委員から、レナリドミドはどのような疾患に保険適用があるのか、また移植前に使用するのかとの質問があった。説明者から、保険適用は再発難治性骨髄腫で今回の研究では移植後に使用しますとの回答があった。

委員から、今回の研究が第Ⅱ相試験になっている理由について質問があった。説明者から、以下の回答があった。再発難治性骨髄腫はレナリドミド+デキサメタゾンが保険承認となっているため、基本的には保険診療内で行う治療であると考えている。保険適用上では自家末梢血幹細胞移植後に使用するという縛りはないので、移植を受けた方も受けていない方も保険適用がある。本研究では比較的若年の方に限って、一年間という期間に区切って自家末梢血幹細胞移植+レナリドミドの治療をして一年間の治療の終了後の無増悪生存期間を評価項目としている。レナリドミド療法は保険適用なので、もっと長期に継続治療をすれば効果があるかもしれないが、この臨床試験に登録することでそのメリットが失われるかもしれない。逆に自家移植で治癒される方は少ないが、レナリドミドをプラスすることで副作用等のデメリットが生じる可能性がある。世界的にはこの治療法が一番妥当であるとされているが、各国での臨床試験では第Ⅱ相試験として研究が行われている。この治療法の安全性が限られた症例数で確認されれば、第Ⅲ相試験としてレナリドミド使用群と不使用群にランダムに分けた臨床試験を行いたいと考えている。既にヨーロッパやアメリカなどではレナリドミド使用群が有効であるとの結果が出ている。今回は海外での研究の追試として、保険診療内ではあるが、一定の条件を決めて試験を行うということで第Ⅱ相試験とした。また、既に行われている治療方法であるが、前向きに試験を行うということで第Ⅱ相試験とした。

審議が行われた結果、承認することとした。

(1112) 「進行・再発大腸癌に対する二次治療としてのIrinotecan+TS-1+Panitumumab (IRIS/Pmab) 併用臨床第Ⅱ相試験」

(消化器内科からの申請)

説明者から研究の概要について説明があった。

委員から、イリノテカンとTS-1を併用する治療は標準治療であるのかとの質問があった。説明者から、標準的に行われている治療であり、イリノテカンと5FU併用療法 (FOLFIRI) とイリノテカンとTS-1併用療法 (IRIS) は同等の成績であるという第Ⅲ相の試験データがあるとの回答があった。

委員から、イリノテカンとTS-1併用療法に分子標的薬を追加するという事だが、いままで実施したことはないのかとの質問があった。説明者から、TS-1とイリノテカン+パニツムバムの併用の臨床データはないとの回答があった。

委員から、評価項目は安全性ということだが、3剤併用することで副作用の出現頻度が高くなる可能性があるという認識でこの研究を実施されるのかとの質問があった。説明者から、既に大腸癌の患者さんの二次治療としてイリノテカンと5FU併用療法 (FOLFIRI) +パニツムバムというレジメンは世界でも広く受け入れられていて第Ⅲ相の臨床試験でも有効性安全性が認められている、また5FUをTS-1に変更するという事だが、実際には5FU系統の薬を3剤併用したデータもあり、比較的重篤な副作用が発生することは少ないと考えているとの回答があった。

委員から、イリノテカンと5FUを使うのは標準的治療であり、それに加えて分子標的薬のパニツムバムを使用するという事は世界的にもよく行われていて、有効性も安全性も認められており、イリノテカンと5FU併用療法 (FOLFIRI) とイリノテカンとTS-1併用療法 (IRIS) は同等の成績であるというデータがあることから、今回の5FUをTS-1に変更して実施するという事は5FUを使用することと同等と考えられるので、今回この研究をすることになったという理解でよいのかとの質問があった。説明者から、その通りであり、5FU と異なりTS-1は経口投与できるので、患者さんの利便性を考えて計画しましたとの回答があった。

委員から、大腸癌のKRAS 遺伝子が野生型である割合はどのくらいであるのかとの質問があった。説明者から6~7割くらいが野生型でその患者さんには効果がないので投与しないことになっている、また保険診療でも野生型の患者さんには投与しないこととなっているとの回答があった。

審議の結果、実施計画書1ページの背景に説明者が委員会で説明した内容をわかりやすく記載することで承認することとなった。

(1113) 「頸椎形体学的解析」

(整形外科からの申請)

委員長から事前審査結果の説明があり、審議が行われた結果、特に指摘すべき点はなく承認となった。

(1114) 「歯周炎に対するFGF-2投与の長期効果及び安全性の検討」
(歯科からの申請)

委員長から、事前審査での変更点の説明があった。計画書4ページ「11. 同意の取得について」に「ホームページで公開」とあるが、併せてポスター掲示でも同意を取得するように修正をしたことについて説明があった。また、ポスターの文面の提出があったことについて説明があった。

審議が行われた結果、承認することとした。

(1115) 「糖尿病を発症者に対する、実行可能な積極的支援プログラムの開発」
(糖尿病対策センターからの申請)

委員長から事前審査結果の説明があり、審議が行われた結果、特に指摘すべき点はなく承認となった。

(1116) 「大脳基底核病変を持つ患者における中枢神経系に対する自己抗体の検索および同定」
(神経内科からの申請)

委員長から事前審査結果の説明があり、審議が行われた結果、特に指摘すべき点はなく承認となった。

(1117) 「眼内悪性リンパ腫に対するメトトレキサート硝子体内注射の有効性の検証」
(眼科からの申請)

委員長から事前審査結果の説明があり、審議が行われた結果、特に指摘すべき点はなく承認となった。

(1118) 「代謝モニターを用いた術中エネルギー消費量の測定と輸液の検討」
(麻酔科からの申請)

委員長から、事前審査での変更点の説明があった。

保険の見積の提出を依頼したほうがよい、との意見がありその旨依頼することとした。

計画書1ページ「3. 実施計画の経緯」に通常はどのような治療を行っているのかについて記載をしたことについて説明があった。

計画書と患者説明文書に、3群(糖なしリンゲル群・1%ブドウ糖リンゲル群・2.5%ブドウ糖リンゲル群)それぞれの被験者の不利益についての記載をしたことについて説明があった。

また、委員長から、患者説明文書の1ページ「試験の方法」に無作為に3群に分ける旨を記載したことについて説明があった。

説明者から研究の概要について説明があった。

委員から、通常はブドウ糖なしの点滴を行っているが、ブドウ糖を加えることで不利益になる可能性があるということで第I相試験にしたと思うが、単なる血糖値だけの問題なのか、またブドウ糖1%よりも2.5%にしたときの危険性はどうなるのか等がこのプロトコルだけではよく分からないとの意見があった。また、主要評価項目に安全性を含めるべきとの意見があった。説明者から、糖を加えないのが主流となっているのは、術中は血糖値が上昇しやすいためであるが、近年麻酔薬の改善により、術中ストレスが抑制され、血糖値の上昇は抑制されたので、血糖値の上昇は考慮すべき危険事項のレベルとしては下がってきているとの説明があった。

委員から、試験の安全性の評価と中止基準はどうなっているのか、との質問があった。説明者から、血糖値が100以上200以下にコントロールするが、血糖値が上がりすぎたらインスリン持続投与でコントロールし、さらにコントロールできない場合は、試験を中止し従来の糖を含まない輸液に変更し引き続き血糖値のコントロールをするとの説明があった。

委員から、輸液の作成というのは、糖の入っていない輸液にブドウ糖を加えて作製するということかとの質問があった。説明者から、そのとおりですとの回答があった。

委員から、試験中止基準の「著しい高血糖」というのは血糖値が200以上なのかとの質問があった。説明者から、インスリン治療を行っても200以下にならないときは試験を中止しますとの回答があった。

委員から、血糖値のサンプリングは1～2時間おきとあるが、その根拠は何かとの質問があった。説明者から、手術中に投与するインスリンは比較的作用の早いインスリンを使用することになっているが、その作用が発現するのは30分から1時間くらいであるとの説明があった。

委員から、インスリンは皮下注射するのかとの質問があった。説明者から、静脈注射しますとの回答があっ

た。

委員から、静脈注射だと半減期は2分くらいなので、このプロトコルには問題があるのではないかとの意見があった。

委員から、プロトコルに記載されているのは、血糖が高かった場合の血糖測定時間だが、通常のモニタリングはどれくらいの間隔ですかとの質問があった。説明者から、通常は1時間おきを考えているとの回答があった。また、プロトコルに「手術中は1～2時間おきに血糖値の測定を行う」と記載したのは手術中なので決まった時間に測定できない場合もあるかもしれないので多少の幅を持たせたとの回答があった。

委員から、患者説明文書3ページには「手術中は血糖値の測定を決められた時間に行い」と記載があるが、今の説明では行えないのではないのかとの質問があり、説明者から修正しますとの回答があった。

委員から、4回採血するとかいてあるが、麻酔導入前の採血はいつ実施するのかと質問があった。説明者から、点滴開始後に採血しますとの回答があった。

委員から、ブドウ糖を入れた輸液を使った消化器の手術は行われているのか、との質問があった。説明者から、本院では近年はやっていないが他施設ではやっているところもあると思うとの回答があった。

委員から、他施設でブドウ糖を入れてやっているところでは、どれくらいの濃度でやっているのかとの質問があった。説明者から、製剤では1%と5%があるが、1%を使用しているところが多いと考えているとの回答があった。

委員から、2.5%の製剤を使うことの根拠がよく分からないとの意見があった。

委員から、説明文書3ページ2行目以降「手術中は血糖値の測定を決められた時間に行い、明らかな血糖値の異常が生じた場合は直ちに対応させていただきます。その他の異常が認められた場合はただちに、考える最も適切な医療手段を用いて対処いたします。」が重要な部分と思われるが、この記述ではよくわからないので、どのくらいの時間で血糖値を測定するのか、適切な医療手段とはどのようなものなのか等を具体的に記載したほうがよいとの意見があった。

委員から、目的は血糖値を正常に押さえることか、あるいは早期離床かなのかとの質問があった。説明者から、糖を加えつつ血糖値をコントロールするのが第1段階の目的であり、早期離床はその次の段階のことであるとの回答があった。

委員から、主要評価項目、副次評価項目がよく分からないとの意見があった。

委員から、どれだけ血糖値を測定するのか、また血糖がいくら以上になったらどのような対処をするのか等、詳細に記載したほうがよいとの意見があった。

委員から、300例は多すぎるのではないかとの意見があった。

審議の結果、以下の修正をした後に、本委員会でも再審議することとなった。

1. 第I相試験であるので、安全性を確認できる最小限の症例数に減らすこと
2. 安全性の評価(主要評価項目と副次評価項目を具体的に記載)や、著しい高血糖の基準とその対応についてプロトコルと患者説明文書に具体的に記載すること
3. 中止基準を具体的に記載すること
4. 除外基準に糖尿病の患者を入れること
5. 他施設で、輸液にブドウ糖を入れている例があれば、その状況を実施計画書1ページの背景に記載すること

2) 他施設からの審議依頼分

(167) 「FGF23関連低リン血症性疾患全国疫学調査」

(社会医療法人母恋 日鋼記念病院からの申請)

委員長から説明があり、審議が行われた結果、特に指摘すべき点はなく承認となった。

3) 変更申請分

(1415) 「高LDLコレステロール血症を有するハイリスク患者(75歳以上)に対するエゼチミブの脳心血管イベント発症抑制効果に関する多施設共同無作為比較試験(EWTOPIA75試験)」

(循環器内科からの申請)

委員長から説明があり、審議が行われた結果、特に指摘すべき点はなく承認となった。

(1416) 「エゼチミブの急性冠症候群患者に対する冠動脈プラーク退縮効果に関する臨床試験」

(循環器内科からの申請)

委員長から説明があり、審議が行われた結果、特に指摘すべき点はなく承認となった。

(1417) 「切除不能大腸癌に対する5-FU/1-LV/oxaliplatin (FOLFOX) +bevacizumabとTS-1/oxaliplatin (SOX) +bevacizumabとのランダム化比較第Ⅲ相試験」

(消化器・移植外科からの申請)

委員長から説明があり、審議が行われた結果、特に指摘すべき点はなく承認となった。

(1418) 「進行性多巣性白質脳症に対する塩酸メフロキン (商品名：メファキン) 療法」

(神経内科からの申請)

委員長から説明があり、審議が行われた結果、特に指摘すべき点はなく承認となった。

(1419) 「脳卒中患者に対するファブリー病の有病率の検討」

(臨床神経内学からの申請)

委員長から説明があり、審議が行われた結果、特に指摘すべき点はなく承認となった。

(1420) 「局所進行直腸癌に対するTS-1/CPT-11併用術前化学放射線療法の臨床第Ⅰ相試験」

(消化器・移植外科からの申請)

委員長から説明があり、審議が行われた結果、特に指摘すべき点はなく承認となった。

(1421) 「保健指導を受けた健診受診者の生活習慣改善過程におけるストレンクス」

(地域看護学分野からの申請)

委員長から説明があり、審議が行われた結果、特に指摘すべき点はなく承認となった。

3) その他

委員長から別紙1により臨床試験の終了報告があった。

委員長から別紙2により先月の条件付き承認案件の状況について報告があった。

委員長から、資料により 22.9.27 承認分 No.1075 「頸動脈内膜摘除術 (CEA) 施行患者におけるイコサペント酸 (EPA) の効果に関する研究」 臨床研究保険加入者証について報告があった。

委員長から、資料により「ヒト受精胚の作成を行う生殖補助医療研究に関する倫理指針」の策定について報告があった。