

東北大学臨床研究審査委員会 議事録

- 日時 2020年11月24日(火) 14時00分～14時45分
- 場所 東北大学病院管理棟4階 会議室(※委員長、米村委員以外 WEB 会議システムによる参加)
- 出席者

(1) 委員

出席:

浅井委員長、山崎副委員長、正宗委員、池添委員、西郡委員、小早川委員、高橋委員、米村委員、田代委員、圓増委員、高嶋委員、阿部委員、郷内委員

欠席:

丸山委員、佐藤委員

(2) 審査案件説明者

<2020-6-041>

諸井 林太郎(東北大学病院 消化器内科)

<2020-6-043>

青柳 哲史(東北大学病院 総合感染症科)

佐々木 駿太(東北大学病院 臨床研究推進センター)

安部 文江(東北大学病院 臨床研究推進センター)

今 寛太(東北大学病院 臨床研究推進センター)

議事

委員長の開会あいさつと開催要件の確認後、委員長が議長となり、配付した資料に基づき、次のとおり審査等を行った。また、WEB 会議による参加者については、適宜通信が接続されていることを確認しながら進行が行われた。

1. 審査事項

(1) 新規審査

① 受付番号: 2020-6-041

研究責任医師	諸井 林太郎(東北大学病院 消化器内科)
研究課題名	小腸良性狭窄に対するバルーン式小腸内視鏡下 FlushKnife Long type を用いた内視鏡的切開拡張術の技術的成功率と安全性を評価する pilot 研究
新規審査依頼書作成日	2020年10月5日
実施計画作成日	2020年10月1日
評価書を提出した	対象となる疾患領域の専門家: 1名

技術専門員	医療機器の専門家：1名
議決不参加	正宗委員

委員の利益相反の確認後、研究者から試験の概要の説明があり、その後、事務局から技術専門員の評価、委員からの事前質問と研究者からの回答について報告があった。

医学・医療の専門家①「食道や大腸と実施しようとしていることは技術的には同じでだが、手技が少し難しくなることが本治療法の注意すべき点と思う。特定臨床研究に該当するが、手技に関しての有効性・安全性を見る試験なのだと思う。一般的に小腸は壁が薄く、大腸でやったことをそのまま小腸でできるかは分からない。ESDにしても通常のポリペクトミーにしても十二指腸ではリスクが上がると言われている。小腸で実施した経験あまりなく、大腸よりもリスクが上がるということを、研究計画書にも同意説明文書にも書く必要があると思う。」

諸井医師「小腸は技術的に手技が難しいところであり、しっかりと注意を払って行っていきたい。その旨、研究計画書や同意説明文書へ記載したい。」

医学・医療の専門家①「狭窄部位がどれだけ肥厚しているかの検討を、十分に行う必要があると思う。過去に実施したという大腸と小腸の吻合部の壁は厚い。また、小腸病変、クローン病などにより小腸と小腸とを吻合した場合も多少厚さがある。しかし、膜様狭窄には CT でほとんど分からない狭窄がある。ただ単に、小腸の狭窄を全部研究の対象として良いのか。」

諸井医師「原疾患により壁の厚さが変わる可能性があるため、慎重に検討すべきと考えている。クローン病に関しては壁が厚くなっているため、問題になる可能性はないと思う。一方で NSAIDS 潰瘍の癒痕などは元々の筋層の厚さは変わらないため慎重に検討すべきである。場合によっては、MR エンテロなどを併用しても良いと考えている。」

法律に関する専門家①「超音波内視鏡のようなもので壁厚がどれくらいかを確認するのは難しいのか。事前に壁厚を確認するプロセスを設けることが可能なのであれば、より良いように思う。」

諸井医師「超音波では届かなかつたと記憶している。代替法として MR エンテロを使うか、可能な範囲で腹部超音波検査も併用して、見える範囲の評価をすることを考えたい。」

法律に関する専門家①「症例ごとに対応を変えろということであれば、研究計画書の記載として問題があるかもしれない。プロトコルとして画一化し、患者さんに説明をして同意を得るというプロセスが必要になる。患者によってやる内容が違うため、あなたに対しては何をするかよく分からないというのではなく、明確化していただくと良い。」

生命倫理に識見を有する者①「本来、妊娠検査は本人の自覚や希望があり、それを受けて実施するものである、スクリーニングとして他の血液検査と同列に実施するものではないように思う。事前照会に対しては、術式自体は妊娠に影響がないという回答であるが、本人の自己申告ではなく、妊娠検査をする必要があるのだろうか。本人の自己申告では妊娠に気が付かず、術後に妊娠が発覚するというケースはあり得るのだろうか。」

諸井医師「手技に関しては妊娠の経過に影響を与えるものではないと考えているが、何かあったときに患者さんご本人が気にされる可能性があると考えた。術後に妊娠が発覚したという経験はないが、ゼロではないと考えて設定している。」

生命倫理に識見を有する者①「ご本人のためを思っているのだとしても、他の血液検査などと同列ではないように思う。説明文書の記載項目を分けて説明するか、少なくとも検査結果は本人に知らせるこ

とを記載するなどの配慮をしていただきたい。」

一般の者①「経口と肛門から内視鏡を入れるというのが、被験者への説明文書から見つけられなかったが、どの辺に記載があるのか。」

諸井医師「説明文書の 8 ページ、研究スケジュールの表のスクリーニング小腸内視鏡検査とある。そこで経口経肛の話をしたい。日常診療でも両方実施することもある。」

審議の結果、全会一致で研究計画書等の修正が必要と判断し「継続審査」とした。

② 受付番号：2020-6-043

研究代表医師	青柳 哲史（東北大学病院 総合感染症科）
研究責任医師	國島 広之（聖マリアンナ医科大学病院 感染症センター）高山 陽子（北里大学病院 感染管理室）光武 耕太郎（埼玉医科大学国際医療センター 感染症科・感染制御科）金光 敬二（福島県立医科大学 附属病院 感染制御部）
研究課題名	COVID-19 重症例に対するエトポシドおよびコルチコステロイドを使用する HLH-94 プロトコルの有効性・安全性評価を行う第 II 相臨床試験
変更審査依頼書作成日	2020 年 10 月 16 日
実施計画作成日	2020 年 10 月 16 日
評価書を提出した技術専門員	対象となる疾患領域の専門家：遠藤 史郎（東北医科薬科大学病院）
議決不参加	—

委員の利益相反の確認後、研究者から試験の概要の説明があり、その後、事務局から技術専門員の評価、委員からの事前質問と研究者からの回答について報告があった。

医学・医療の専門家①「重症の COVID-19 患者に対する現在の治療体系では、デキサメタゾンの投与が WHO や NIH のガイドラインでも、日本のガイドラインでも Strong Recommendation とされている。現在は、全世界で中等症から重度の患者にはデキサメタゾン 6mg を強く推奨するというのが標準となっており、本試験の対象となる人工呼吸器を必要とする患者さんは、普通であればデキサメタゾンを投与することになる。デキサメタゾンをを用いた治療では死亡率が 40%から 30%となり 10%減らしている。今回のプロトコル治療では治療強度を下げってしまう可能性もあるのではないか。このプロトコル治療がどこまで妥当性があるのか。」

青柳医師「COVID-19 により人工呼吸器を必要とする方や、中等症の酸素投与となった方にはデキサメタゾンが投与されるが、COVID-19 はデキサメタゾンが投与されていても増悪する疾患である。本研究では、人工呼吸器が装着される際にデキサメタゾンが投与された症例は除外するが、人工呼吸器の装着前にデキサメタゾンが投与された症例については、次の一手を考えなければいけないということもあるため除外はしない。人工呼吸器を必要とする COVID-19 患者では、デキサメタゾンを投与しても死亡率が 10%しか下がらないというのは現実的な問題であり、必ずしもデキサメタゾンが投与されれば良いとは考えておらず、我々としては新しい治療法として本研究を提案した。先行研究では有用性を評価されており、動物実験でも有効性を確認できている。海外ではエトポシド単剤

療法が行われており、有効性が蓄積されている。」

医学・医療の専門家②「エトポシドそのものがどういう機序で効くのかについての細かい記載がされていない。デキサメタゾン投与することで助かる 10%の人が、このプロトコル治療を行うことで消える可能性もある。この部分についての記載があまりされていない。新しい治療法が必要なのは理解しているが、この治療を行うことにより助からなくなってしまう可能性に関してはどうか。」

青柳医師「明確に答えるのは難しいが、エトポシドやプレドニンは他の疾患にも使っている。EB ウイルスの陰性 HLH や悪性腫瘍の陰性 HLH や膠原病の HLH に使われている。また、少数ではあるが、先行でデキサメタゾンが入っている無効例やアクテムラが入っている無効例に対して適応外使用ということで有効性は確認できている。少数では有効性が確認できているためもう少し大規模な研究を行いたいと考えている。エトポシドについてはマクロファージを消去する期待がされており、本研究ではエトポシドを投与してマクロファージの活性化を完全に抑えたいと考えている。」

医学・医療の専門家②「それらの説明を書きこんでいただきたい。先行例ではデキサメタゾンが無効だった人に使ってリカバーできた人がいたということであれば、デキサメタゾン無効例を対象とした方が良いのではないか。」

青柳医師「研究というところだけを考えると、様々な薬剤が入っていない方を見たい。また、デキサメタゾン無効例に限定すると、症例数集積についての危惧がある。重症例では転院してからの治療スタートとなることが多いため、前院・自院において、なにかしら介入が行われているのが普通であり、なんらかの介入が行われていて悪くなった症例を対象とするというのも一つの方法として考えたい。」

医学・医療の専門家①「参考としている HLH94 のプロトコルでは、デキサメタゾンが 10mg であり、本研究計画では治療強度を下げている。十分に慎重に考えていった方が良いと思う。デキサメタゾン無効例をプロトコル治療へ切り替えるという方法と、デキサメタゾンの治療に上乘せするという方法の二つが考えられる。それであれば倫理的に許容されると思う。また、別の考え方として、例えば明らかに HLH を合併している患者さんで、そちらの状態も重いためこちらを使うというのであれば許容できるかもしれないが、背景の記載には HLH を合併しているのかはよく分からないとある。」

青柳医師「デキサメタゾンが無効な例に対してのみ行うことも一つの方法だと思うが、デキサメタゾンが先行投与されていなくても我々が示したような適格基準に当てはまる患者に対しては本治療法の適用になると考えている。COVID-19 の患者で HLH を診断するのは非常に困難であるが、海外でも COVID-19 のマクロファージの活性化に着目して様々な薬剤が投与されている。本研究ではそれらの適格基準を参考に計画している。」

医学・医療の専門家①「単群試験であり、どういう結果であれば有効と判断して次の試験に繋げていくかが曖昧である。ある程度の判断基準となるものを主要評価項目に置かないと、試験終了後に有効性の判断がつかず、次にどうしていいか分からない結果にならないか危惧している。」

青柳医師「単群のためそういった危惧はあると思うが、本研究の評価のスコアリングシステムは本研究だけではなく、他の研究に用いられている。そのため、経時的に day35 までに呼吸状態をスコアリングするということが問題ないと思っている。COVID-19 の人工呼吸器が必要となる重症度の患者の死亡率や人工呼吸器の着脱期間が様々な論文で報告されており、先行研究を含めて自分の研究の立ち位置を考え、有効性を検討したいと考えている。」

生命倫理に識見を有する者②「標準治療への上乗せか、無効例を対象とするのであれば、標準治療はされ

ているということになるため、ランダム化比較試験が出来るようになるのではないか。そういう可能性は検討したのか。」

青柳医師「検討していない。このプロトコルで有効性のある程度確認するのが第一優先であり、次相研究として既存の治療法との比較も考えている。急ぎの研究であるため単群で行いたいと考えていた。」  
生命倫理に識見を有する者②「10例で有効性の手ごたえが出て、次の段階で標準治療とのランダム化比較試験をやるというイメージは描いていたということか。」

青柳医師「その通りである。」

法律に関する専門家①「デキサメタゾンを使用することが標準的治療というほど、エビデンスが画一された状況とは認識していない。既存の治療の中では最も有効性が高いというところで推奨されているのは確かであるが、十分に有効性が見込まれる治療法であれば、デキサメタゾンを使わないから直ちに反倫理的だという非難を受けるということまでではないのではないか。ただ、今回のプロトコル治療が、本当にオルタナティブになり得るほどの有効性を見込まれるほどの治療法なのかという、ある程度の見通しが提示されているかという点が大きな問題と思う。先生がこの治療法をどういう形で日本の中で普及拡大させていきたいと考えているのか、説明いただきたい。」

青柳医師「新型コロナに限らず、呼吸ウイルス感染症は今後も起こり得る可能性がある。その中で、抗ウイルス薬が存在しない中でどうやって重症例をみていくのか、色々な試みがされている。コロナだけの重症患者に対してだけでなく、インフルエンザ等々今後起こり得るパンデミックが起きた際に、この治療法は新しい感染症に使えるのではないかと考えている。高用量のプレドニンを入れると、二次性の感染症が必発するため、低用量のプレドニンにエトポシドを入れることを我々は意義を感じている。コロナの患者さんを助けることは第一だが、将来的なことも含めて研究を計画した。」

法律に関する専門家①「将来的なことを考え、あるいは COVID-19 以外の感染症に対することを考えてというのは夢のある良い目標だと思うが、そうだとすれば急ぎの研究のため細部はあまり拘らずとにかく 10 例という形で行う必要があるのか疑問だ。COVID-19 の治療に有効な選択肢を示すということであれば、若干拙速気味でも認めてもいいという考えはあるかもしれないが、将来的なものだけだと、もっとちゃんと考えてしっかりデザインして出し直すことが良いと思う。」

青柳医師「現状で問題となっている死亡率 30%をなかなか割ってこないというところに、風穴を開けるような期待を込めている。感染症の流行状況を考えてみてもこのくらいの規模の研究をまずはやってみて、もう少し大規模な研究を重症例も見ながら出来ればと考えている。」

医学・医療の専門家③「説明文書にエトポシドの説明を追加する案を出しているが、投与量は少ないため安全だというメッセージが患者さんに伝わってしまうのではないか。晩期毒性として血液がんの発生リスクがあるため、骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病が発症するリスクがあるということは記載した方が良い。」

法律に関する専門家①「個人情報の取り扱いということに関しては、いただいた回答で対応いただくことで問題ないと思う。得られたサンプルを保管する期限を設けるということと、目的を特定するのは、通常の研究であれば望ましいのだが、covid19 の治療法開発研究は、まだわからないことがあまりにもたくさんありすぎる状況で、今後様々な知見が出てくる中で、既存資料情報の利用研究という形でバイオマーカーの探索やその他の研究をデザインするということがあり得る状況と思う。そういうことが不可能になるという形で事前同意を取ることが必ずしも望ましいとは思えない。」

もし研究責任医師が今後のそういう研究を考えたいのであれば、通常の研究の基準を当てはめて限定的に利用目的を特定してしまうのは良くないのかもしれない。今後の研究の予定を教えてください。」

青柳医師「covid19 はまだまだ分からないことが多い。その中で、残余検体だけではなく新たに血液検体を採取しこの研究の中において既存のバイオマーカーの検索をしていくつもりである。それとは別個に、将来的に新たに基礎研究の中で得られた知見を実際の臨床例においてどうだったかを振り返ったときに検体がないということになるかもしれない。私が他の研究予算を獲得しその中で得られた検体を二次利用すると考えている。」

法律に関する専門家①「現状の予定としては、ある程度期間をかけるとしても利用目的は特定せずに、将来の研究に開かれた形で保管するというを考えているのか。」

青柳医師「そのように考えている。」

一般の者①「被験者向けの説明文書 13 ページの健康被害の補償についての項目で、通常の臨床試験では一般的な記載と思うが、今回の COVID-19 の場合に、丸々該当するのか疑問がある。因果関係がない場合や試験薬が効かなかった場合などの見極めはだれがするのか。」

青柳医師「本研究は一部の施設のみで症例数 10 例の限られた中で実施する、安全性も主眼に置いた研究と考えていただきたい。研究者と治療が安全に行われているかと適宜すり合わせながらやっていく。健康被害との因果関係は最終的には私が判断することとなるが、既に使われている薬であるため新しい重篤な何かが出てくるとは思っていない。」

一般の者①「患者本人が重症化しているとなると、代諾者が代諾する可能性も高くなると思っている。その場合、研究者の説明を代諾者に本当に理解してもらわないと、後々トラブルなど研究者を守ることが出来なくなる可能性もある。急ぐ事情も分かるが、十分に対策をしてもらいたい。」

生命倫理に識見を有する者②「今回 10 例で実施してぼんやりとした結果が出たときに、次の相でデキサメタゾンとのランダム化比較試験が成立するのか、成立しないのではないかと思った。この 10 例実施したことが行き詰まりになってしまいそうな気がした。」

医学・医療の専門家①「どうやって判断するのか難しいと思う。比較対象がなく、10 例であれば患者の背景が変わってくる場合もある。非常に良い結果になる場合も非常に悪い結果になる場合もどちらも可能性がある。しいて言えるとするれば、安全性で大きな問題がなかったということであれば言えるかもしれない。有効性に関しては、全く見当がつかないと思う。」

生命倫理に識見を有する者②「そうなった場合、ほとんどの病院で比較試験を実施しないのではないかという気がする。開発のロードマップが不安に思った。」

審議の結果、全会一致で研究計画書等の修正が必要と判断し「継続審査」とした。

## (2)変更審査

### ① 受付番号：2020-6-040

研究責任医師	菅原 準一（東北大学病院 産婦人科）
研究課題名	ニコチンアミドによる妊娠高血圧腎症の新規治療法開発を目的とした探索的臨床試験

変更審査依頼書作成日	2020年10月13日
実施計画作成日	2020年10月13日
評価書を提出した 技術専門員	—
議決不参加	—

委員の利益相反の確認後、事務局より報告の概要について説明があり、審議の結果、全会一致で変更を「承認」とした。

② 受付番号：2020-6-042

研究代表医師	高山 真（東北大学病院 総合地域医療教育支援部）
研究責任医師	並木 隆雄（千葉大学医学部附属病院 和漢診療科）中永 士師明（秋田大学附属病院 救急科）石上 友章（横浜市立大学附属病院 石上友章）田中 耕一郎（東邦大学医療センター大森病院 東洋医学科）小林 誠一（日本赤十字社 石巻赤十字病院 呼吸器内科）三村 将（慶應義塾大学 医学部漢方医学センター）
研究課題名	軽症、中等症 COVID-19 患者の感冒様症状に対する漢方薬追加投与に関する多施設共同ランダム化比較試験
変更審査依頼書作成日	2020年10月9日
実施計画作成日	2020年9月10日
評価書を提出した 技術専門員	—
議決不参加	山崎副委員長

委員の利益相反の確認後、事務局より報告の概要について説明があり、審議の結果、全会一致で変更を「承認」とした。

(3)定期報告審査

① 受付番号：2020-6-034

研究責任医師	江草 宏（東北大学病院 分子・再生歯科補綴学分野）
研究課題名	CAD/CAM 硬質レジックラウンの大白歯適用に関する治療効果の検討
定期報告書作成日	2020年9月18日
評価書を提出した 技術専門員	—
議決不参加	—

委員の利益相反の確認後、事務局より報告の概要について説明があった。

浅井委員長「定期報告の期限の遅れについて、不適合となることをコメントに付記することとしたい。」

審議の結果、コメントを付記し、全会一致で定期報告を「承認」とした。

## 2. 報告事項

### 簡便な審査（変更審査）結果報告

「国立大学法人東北大学臨床研究審査委員会の運営に関する手順書」の基づき行われた簡便な審査の審査結果について報告があった。

#### ① 2020-6-038

研究責任医師	小山 重人（東北大学病院 歯科インプラントセンター）
研究課題名	インプラント治療における Bio-Oss、 $\beta$ -TCP を用いた骨増生術のそれぞれの経過と予後についての前向き研究
変更審査依頼書作成日	2020年10月2日
実施計画作成日	2020年10月2日
評価書を提出した 技術専門員	—
議決不参加	—

## 3. その他

- (1) 次回開催日時：2020年12月15日（火）14時～