

国立大学法人東北大学東北臨床研究審査委員会 議事録

- 日時 2023年1月24日(火) 14時00分～16時00分
- 場所 東北大学病院管理棟4階 会議室(※委員長以外 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、野田委員、西郡委員、小早川委員、藤井委員、高橋委員、米村委員((1)新規審査のみ)、丸山委員、高嶋委員、田代委員、阿部委員、郷内委員

欠席:

圓増副委員長、神宮委員、佐藤委員

(2) 審査案件説明者

<2022-6-085>

今井 源(東北大学病院 腫瘍内科)

<2022-6-075>

永島 道雄(小倉記念病院 循環器内科)

岡庭 由美子(バイオトロニックジャパン株式会社)

○ 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: 2022-6-085

研究代表医師	石岡 千加史(東北大学病院 腫瘍内科)
研究責任医師	柴田 浩行(秋田大学医学部附属病院 腫瘍内科) 高橋 信(仙台厚生病院 化学療法センター) 坂本 康寛(大崎市民病院 腫瘍内科) 大塚 和令(宮城県立がんセンター 腫瘍内科) 佐藤 温(弘前大学医学部附属病院 腫瘍内科) 天貝 賢二(茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター 消化器内科)
研究課題名	T-CORE 2201: 進行膀胱癌に対する GEM/nabPTX 療法とレボフロキサシンの併用効果に関するランダム化前向き第II相試験
変更審査依頼書作成日	2022年11月29日

実施計画作成日	2022年11月24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：1名 生物統計の専門家：1名
議決不参加	—

委員の利益相反の確認後、審査案件説明者より研究の概要についての説明があった。その後、事務局から技術専門員の評価書、及び委員・技術専門員からの事前質問について報告があり、委員による審査案件説明者への質疑が行われた。

医学・医療の専門家①「70%の方が腫瘍内に細菌がいることが分かっているとするなら、標準治療で最初から抗菌剤を投与すべきであるような気もする。抗菌薬を乱用してはいけないことは分かるが、ステージⅣの人に対してRCTを実施していいのか。」

今井医師「抗菌薬の添付文書上では細菌感染しか適応が認められていないため、抗がん剤の効果を確認するために臨床研究ではない方法で添付文書上にない抗菌剤の投与をすることは倫理的に許されな  
いと思う。今後、標準治療にすることを目指して、今回のランダム化試験を立ち上げた。」

医学・医療の専門家①「それが理想ということはわかっている。RCTで対照群となった人に対して、70%の方が細菌感染しているが抗菌剤による治療は行われなことを説明しないとかわいそう  
だと思った。」

医学・医療の専門家②「どこまで有効性が期待できるのかは、実際には不明なところが大きいと思う。先生方が発表された後ろ向き研究では、抗菌剤を使用した方が予後が良いという結果が出ているものの、時間に依存する因子を別の時間に依存するアウトカムで解析をすることは、バイアスがかか  
って正しい評価にならないことがある。抗菌薬を使用したということは抗菌薬を使う機会が多か  
ったということになるので、後ろ向きの解析をすると、実際には全く効果が無くても抗菌薬を使  
った群の方が予後が良くなる結果になることが実際に起こり得る。そのことも踏まえ、正しく解  
釈したうえで説明文書へ効果があるか分からないということを記載していただく方が正しいと考  
えている。」

医学・医療の専門家②「一般的には、PⅡ試験と言えば、単Armで閾値や期待奏功割合を設定し、ま  
ずは有効性の検討を行うと思う。なぜいきなりPFSを検討する大規模な試験を計画したのか、理由  
があれば教えていただきたい。」

今井医師「PⅡをやる場合、通常では過去の報告との比較となると思うが、過去の報告では抗菌薬を  
投与した人、していない人がごたまぜのデータになる。抗菌薬を投与することと抗菌薬を投与し  
ないことの比較をしないと治療効果を見ることができなと考え、PⅡではあるがランダム化比較試験  
とした。」

医学・医療の専門家②「過去のPⅢの試験成績では、GEM/nabPTXではPFSとして5.5ヶ月、GEM単  
剤の場合は3ヶ月との結果であり、消化器癌の国内の報告でも各施設そのくらいの成績となっ  
ている。一方で、先生方が実施した過去の研究での成績はそれより悪く、その理由として、も  
ともと状態の悪い患者さんが多かったり、膵癌以外にも予後が悪い患者さんが入っていたこ  
と、GEM単剤の人しか入っておらず全体的に成績の悪い方向へ行っている可能性などが考  
えられる。本試験では先生方の過去の試験成績を基に例数設定をしているが、過去のPⅢの  
試験成績を基準にどれだけの有効性の上乗せがあるかを考えて、例数設定するというのが  
普通ではないだろうか。今回は、過去

に先生方が実施した試験より予後の良い方が入ってきて、より強い治療強度となるため、想定しているより、もっと良い成績が得られることが予想される。そうした場合、検出力不足になる恐れがあるのではないかと。せっかく実施していただいても有意差が得られなかったという、検出力不足で試験が成功しないリスクが高いのではないかと危惧している。」

今井医師「我々の後方視的解析試験で PFS は 2.5 ヶ月から 4.93 ヶ月だが、色々な癌腫が入っているため膀胱癌だけを見たよりは少し悪くなるかもしれない。しかし、後方視的解析に続き報告された他の報告では膀胱癌かつほとんどが GEM アブラキサソを使った症例であり、それらの後方視的解析では抗菌薬を使っている場合の PFS の延びが 2 ヶ月から 4.4 ヶ月、2.7 ヶ月から 5.8 ヶ月となっている。そのため、概ね 2 ヶ月から 3 ヶ月の延びが望めるのではないかと考え、統計の専門の先生と相談した上で、ベースを 3 ヶ月、保守的に延びを設定して 3~5 ヶ月とした。根拠としては希薄だが、過去の 3 本の後方視的解析をベースに設定せざるを得なかった。」

医学・医療の専門家②「個人的には非併用群の PFS が 3 ヶ月という設定は低すぎるように思う。もう少し高く見込んだ方が、試験結果が得られるのではないかと考えている。」

法律の専門家①「この研究の想定されるメカニズムを教えてください。腸内細菌によってゲムシタピンの効果が弱まり、それにより制癌作用が十分に発揮されないため、ニューキノロン抗菌薬を使うことで腸内細菌が抑えて効果を発揮させるということが先生方の仮説なのかと思った。しかし、先ほどの説明では腫瘍の中に細菌がいるとのことだったので、腸内細菌との関係を説明してほしい。また、レボフロキサソソを経口投与した場合に、腫瘍の中の細菌に抗菌効果を発揮するといったことについてもよく分からないので、追加でご説明いただきたい。」

今井医師「腸内細菌については考えておらず、あくまでも組織内の細菌が問題だと考えている。組織内にシチジンデアミナーゼを分泌する細菌が多数あり、それがジエムザールという抗がん剤を分解してしまう。そのことにより、腫瘍組織内のジエムザール濃度が下がることが起きる。これは、in vivo で science の論文で発表されている。腫瘍内の細菌が抗菌薬で本当に除菌されるかは、検証されていないが、抗菌薬は血液によって回るため、癌組織内にも抗菌薬は到達するものと考えている。抗菌剤により腫瘍組織内の細菌が減り、シチジンデアミナーゼも減ることで腫瘍組織内のジエムザール濃度が上がる。それによってジエムザールの効果が改善されるというメカニズムを考えている。」

法律の専門家①「もう少し基礎的なデータがないと本当に抗がん剤の作用を増強すると言えそうなのかどうか、よく分からないといった印象を受けている。ニューキノロン抗菌薬が併用制限薬になっていないため、他の疾患でニューキノロンが投与される患者さんがいるのではないかとといった点を事前に照会させていただいたところ、そういう人はいるかもしれないけど数が少ないから良いという回答だったと思う。先ほどの例数設定の根拠も含めて、見通しが甘いのではないと思う部分がある。PII なのでそれで良いという考えなのかもしれないが、そうであっても今後につながるデータを得るためにはもう少しデザイン自体を作り込んでいただいた方が良いのではないだろうか。先生方の方では、これだけのデータで行けそうだと率直な感触をお持ちなのかもしれないが、出来ればデータの裏付けを説明いただけるとありがたい。」

今井医師「直近では Cancer Cell でも別の研究者たちが、TCGA コホートを用いて、腫瘍内にいる細菌が分泌する物質がある場合とない場合で Kaplan-Meier 法による生存曲線を書いており、同じ研

究結果が出たと言っている。そのことから再現性は高いと考えている。もう少し基礎的なデータや考察を含めた説明を研究計画書へ追加したい。」

医学・医療の専門家③「付随研究については、今後、別の研究計画書として倫理審査委員会に申請するのか。」

今井医師「生命・医学系指針に基づく第IV種の研究計画書を作成し、それが承認されたら解析を始めた。」

医学・医療の専門家③「この特定臨床研究から得られた検体を解析にすることになるが、特定臨床研究の枠組みで審査する必要は無いのか。」

今井医師「この研究に参加する同意とは別に、追加で検体を提供していただくことについての同意書を添付している。研究に参加する患者さんにとってはこの研究内で抗菌薬を投与され、プラス検体を提供するということになる。本研究で集めた検体を用いた研究は別の研究になる。国立がん研究センターで実施していた別の特定臨床研究でも、その際に取得した血液検体を用いた付随研究については、別の第IV種研究として申請しているので、今回も同様であると認識している。」

医学・医療の専門家②「総括報告書を書く際に、主要評価項目、副次評価項目を全部書かなければいけない。付随研究の解析はだいたい後から解析するということもあるため、別にしておかないと困ったことになる。国立がん研究センターなどでも、昔からこういう研究は付随研究として別扱いとすることはよく実施されていると理解している。ただし、同意説明においては付随研究に関する同意を取得したり、本体となる研究との間で矛盾がない形で書いていただく必要があるため、注意が必要だと思う。」

審議の結果、研究計画書等の修正が必要と判断し、全会一致で申請を「継続審査」とした。

② 受付番号：2022-6-075（※「継続審査」後の修正審査）

研究代表医師	安藤 献児（小倉記念病院 循環器内科）
研究責任医師	西井 伸洋（岡山大学病院 循環器内科）矢崎 恭一郎（東京女子医科大学病院 循環器内科）井手口 武史（宮崎大学医学部附属病院 循環器内科）佐々木 真吾（弘前大学医学部附属病院 循環器内科）福沢 公二（神戸大学医学部附属病院 循環器内科）蜂谷 仁（総合病院土浦協同病院 循環器内科）増田 慶太（聖路加国際病院 心血管センター 循環器内科）成瀬 代士久（浜松医科大学医学部附属病院 循環器内科）草野 研吾（国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門 不整脈科）原田 智雄（聖マリアンナ医科大学病院 循環器内科）大江 征嗣（久留米大学病院 循環器病センター）森島 逸郎（大垣市民病院 循環器内科）橘 元見（心臓病センター榊原病院 循環器内科）内山 貴史（船橋市立医療センター 循環器内科）南口 仁（大阪警察病院 循環器内科）仲村 健太郎（浦添総合病院 循環器内科）三宅 泰次（岐阜ハートセンター 循環器内科）林 達哉（自治医科大学附属さいたま医療センター 循環器内科）佐藤 公洋（名古屋ハートセンター 循環器内科）古荘 浩司（石川県立中央病院 循環器内

	科)南 健太郎(獨協医科大学病院 心臓・血管内科/循環器内科)西村 和久(愛媛大学医学部附属病院 循環器病センター)森田 純次(医療法人札幌ハートセンター 札幌心臓血管クリニック 循環器内科)静田 聡(京都大学医学部附属病院 循環器内科)遠藤 秀晃(岩手県立中央病院 循環器内科)里見 和浩(東京医科大学病院 循環器内科/不整脈センター)谷本 耕司郎(東京医療センター 循環器内科)松井 宏光(八戸市立市民病院 循環器内科)野田 崇(東北大学病院 循環器内科)
研究課題名	抗頻拍ペーシングの送出タイミングの安全性と有効性を評価する多施設前向き無作為化臨床研究(BIO ATP)
研究計画書等修正審査依頼書作成日	2022年12月7日
実施計画作成日	2022年12月6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:1名 生物統計の専門家:1名 医療機器の専門家:1名
議決不参加	野田委員

委員の利益相反の確認後、審査案件説明者より研究の概要についての説明があった。その後、事務局から委員からの事前質問について報告があり、委員による審査案件説明者への質疑が行われた。

医学・医療の専門家②「実際に承認されている機器なので、あまり疾病等が生じることは想定していないのかもしれないが、起こる可能性があるものはしっかりと報告体制を作っておくことが大事だと思っている。事前照会に対して、研究責任医師あるいは研究事務局にメールで報告すると回答をいただいたが、研究計画書には、報告先となる研究責任医師や研究事務局のメールアドレスが書かれていない。この状態では、どこに報告したら良いかわからないため、修正いただきたい。」

医学・医療の専門家④「日本における監査は実施するという点なので良いと思うが、ドイツでのデータの解析は社内の監査に留まるということになっている。資金を提供している企業なので、データの改ざんが起これないよう独立性が担保出来るのかを危惧している。ドイツの会社に外注して実施してもらうことも出来るのではないかとも思う。」

岡庭氏「研究代表医師とも何度も協議したが、ドイツの会社で外注についてまでは想定はしていなかった。本社で受け入れられるかどうか、今の時点では何とも言えない。監査を行うにあたってのSOPがあり、SOPに基づいて監査が行われる。監査が行われる前に監査の枠組みが作られ、責任者が任命され、監査の計画書が作られ、一般的な手順書に従い監査を行い、その結果を監査報告書として作成され、必要に応じ監査のCertificationという形になっている。弊社のSOPの提出が必要であれば提出することは可能である。研究代表医師の管理監督が重要になってくると思う。国内については研究代表医師が指名した会社によって監査を受ける。また、海外にて行う業務については、社内監査を行った後にその報告書を見て研究代表医師と協議した上で、ドイツの外部の会社が必要という判断となった場合は追加で検討することは出来ると思うが、今のところは社内の監査を行うことを考えている。」

医学・医療の専門家②「企業で考えると、信頼性保証部門はあると思う。ある程度体制はあると思うた

め、海外の企業のためどこまでこちらから要求するかといった点があると思う。監査部門がしっかりと会社にあるのであれば、少なくとも誰が責任者かは書いていただきたい。監査責任者を書いてほしいとの事前照会に対して今後決定するとの回答で、記載いただけていない。」

岡庭氏「監査責任者は、本研究の監査を実際行う際の責任者と認識していたため、プランが作られてからと回答させていただいた。枠組みの記載が必要とのことであれば、きちんと計画書に記載する。」

医学・医療の専門家④「目標症例数の根拠として、研究開始前の埋め込み実績について出していただいた。これを見ると、過去2年分の全例を登録したとしても目標症例数に足りない。そもそも、参加しない方もいらっしゃると思うので、全例を登録ということにもならないと思う。実際に目標症例数に達するのであれば、販売が伸びることを目的にしているのではないかと批判が出る可能性が十分あるのではないかと感じている。どのような見積もりなのか、聞かせてほしい。」

岡庭氏「コロナの影響によりここ数年のICDの埋め込み数は大幅に減っているが、高齢化社会ということもありICDを必要とする症例数全体は増加傾向にある。2019年の実績とするとかなりギリギリの設定ではあるが、昨年秋くらいから全体の症例数は回復しはじめて、目標症例数は達成できている。」

医学・医療の専門家④「埋め込んだ方の何パーセントを試験に登録出来ると考えているのか。」

岡庭氏「基本的にはバイオトロニック社の機器を新規で埋め込んだ方で、同意いただければ参加できる適格基準となっている。埋め込んだ方の全員ということは無理があると思うが、かなりの確率で参加いただけるのではないかと。」

一般の立場①「説明文書の、最初の部分に『この臨床研究の依頼者は、BIOTRONIK SE & Co. KGです。』とある。また、医療機器の概要が冒頭に出ているが、いつも見ている説明文書と構成が異なり、対象者となる方がちゃんと理解できるのか疑問である。機器の説明は詳細に記載されているが、情報量が多すぎてそこまで知る必要があるのだろうか。被験者が納得したうえで参加するのが前提と思う。読む側にわかりやすく書いてほしい。」

岡庭氏「使用する機器は身近なものではないので、なるべく患者さんに丁寧に説明した結果、ボリュームが結果的に大きくなってしまった。研究者の先生と相談し、わからない患者さんが読んでわかるようにと足している。言葉の問題も先生にチェックいただき、修正したものである。」

生命倫理に識見を有する者①「もともと作られていた研究計画書では、バイオトロニックがスポンサーとなり全体を仕切るという形で臨床研究法の枠に合わないため、研究者の先生方との共同研究という形で役割を分けて、資金提供やデータ解析をバイオトロニックが、実施の部分や研究計画書や同意説明文書を作る部分は臨床研究法に則して研究者が対応するという整理にさせていただいた。しかし、その整理が説明文書には全然反映されていない。これを読むと誰が主体なのか、非常に分かりにくくなっている。表現に関しては色々あると思うが、その箇所は前回の指摘事項と非常に関係しているところのため、ぜひ修正いただきたい。」

生命倫理に識見を有する者②「改めて説明文書を読んで、確かに長いと思った。例えば、この研究に入っただけことを決める一番大事な情報から抽出していただき、詳しく説明した方が良い内容は別に、補助資料や参考資料に落として、こちらの資料をご確認くださいという形にさせていただけるのであれば、読んでいて分かりやすくなるのではないかと。以前、患者会の方と話をしたときに、専門用語が連なってくると集中力が無くなってきて理解するのが辛くなってくと話もあった。

その辺も含めてご検討いただきたい。」

医学・医療の専門家②「ドイツに個人情報を提供するとなっているが、その辺の書きぶりが分かりにくい。書いてあると言えば書いてあるが、日本人が読んで納得できる内容なのだろうか。例えば、監督官庁に苦情を申し立てる権利と書いてあるが、これはドイツの監督官庁なのか、日本からドイツへ苦情を申し立てることは出来るのか。日本人の患者を対象とした分かりやすい形で書いていただく必要があると思っている。」

#### <説明者退室>

生命倫理に識見を有する者①「臨床研究法や指針の作成にあたって、かなり議論をして監査に関しては必須としないこととした。諸外国でも法制化されていないということもあるが、それ以上に試験ごとにデータの信頼性の確保の仕組みがうまくいっているのかどうかということ全体として判断するのが大事であって、外部の人間が監査をすることにこだわる必要はないということだったと思う。全体を見たうえで、この試験には外部監査が必要という判断はあり得るのだが、今回は外国法人なのでどれくらい意味があるのか分からないところもある。現地の規制に従ってやっているのだろうという信頼のもとにやらざるを得ないところがある。少なくとも外国の場合はどういう仕組みになるのか、国内の分に関してはやれることをやっていただくのが、要求するぎりぎりなのかと感じている。」

医学・医療の専門家④「監査が外部の者でなければいけないとまでは思わないが、どのデータをどう使ってどう解析が行われたかを、透明な形で示していただければ、改ざんはなかったと検証できるような形になっていれば問題ないと思う。現在は抽象的な話ばかりで、本当にデータの改ざんが無いと言えるのかわからない。手順書に従ってと言っても、いくらでも出来ると思ってしまう。そこまで求めてはいけないのだろうか。」

医学・医療の専門家②「色々な考え方があると思う。一般的には、開発部門とは別で独立した部門として監査部門があるので、そこは性善説でも良いのかと思う。ただ今のところ、その部門があるということが明示されていないので、あるのであればちゃんと書いてほしい。どこの部門の誰が責任者か、そこがあるからちゃんと監査をすると言っていたらよいくらいと考えている。」

医学・医療の専門家①「性善説に基づいてある程度信頼していくのが現実的と思う。企業だけではなく、普段の研究でもそうだと思う。ある程度規制をかけることは大事だが、現実的には限界がある。」  
審議の結果、研究計画書等の修正が必要と判断し、全会一致で申請を「継続審査」とした。

## (2) 変更審査

① 受付番号：2022-6-084

研究責任医師	福土 審（東北大学病院 心療内科）
研究課題名	過敏性腸症候群（IBS）の不安に対する TJ-83 抑肝散加陳皮半夏の有効性および安全性に関する探索的検
変更審査依頼書作成日	2022年12月2日
実施計画作成日	2022年12月2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、事務局より変更の概要について説明があり、その後、委員による質疑が行われた。審議の結果、全会一致で変更を「承認」とした。

② 受付番号：2022-6-087

研究代表医師	石井 智徳（東北大学病院 リウマチ膠原病内科・臨床研究推進センター）
研究責任医師	城田 祐子（東北医科薬科大学病院 血液・リウマチ科）
研究課題名	自己抗体分類に基づく高安動脈炎に対するトシリズマブの有効性・安全性探索試験
変更審査依頼書作成日	2022年12月27日
実施計画作成日	2022年12月27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、事務局より変更の概要について説明があり、その後、委員による質疑が行われた。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：2022-6-084

研究責任医師	福土 審（東北大学病院 心療内科）
研究課題名	過敏性腸症候群（IBS）の不安に対する TJ-83 抑肝散加陳皮半夏の有効性および安全性に関する探索的検
定期報告書作成日	2022年11月29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、その後、委員による質疑が行われた。審議の結果、全会一致で報告を「承認」とした。

(4) 終了通知報告審査

① 受付番号：2022-6-086

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



終了通知書作成日	2022年12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、その後、委員による質疑が行われた。審議の結果、全会一致で報告を「承認」とした。

## 2. その他

### (1) 2022年12月の議事録について

2022年12月の議事録について、事務局より報告があった。

### (2) 令和5年度の委員会開催日程（案）について

令和5年度の委員会開催日程（案）について、事務局より報告があった。

### (3) 次回開催日時

2023年2月28日（火）14時～

## 3. 委員研修（病院臨床研究倫理委員会との合同教育研修）

### (1) 「倫理委員会講習」

講師：浅井 篤（東北臨床研究審査委員会/病院臨床研究倫理委員会 委員長）