

第6回 岩手医科大学附属病院臨床研究審査委員会 議事録

日 時：2022年1月17日（月） 18時00分～18時40分

場 所：岩手医科大学附属内丸メディカルセンター1号館3階 医学部大会議室

岩手医科大学附属病院 10階中会議室

Web会議システム（Fresh Voice）を利用

出欠状況：以下のとおり。

	氏名	区分	内部/外部	性別	出欠
委員長	福島 明宗	①	内部（同一医療機関）	男	出
副委員長	肥田 圭介	①	内部（同一医療機関）	男	出
委員	別府 高明	①	内部（同一医療機関）	男	出
委員	岸 光男	①	内部（同一医療機関）	男	出
委員	工藤 賢三	①	内部（同一医療機関）	男	欠
委員	宮田 剛	①	外部	男	欠
委員	川村 実	①	外部	男	欠
委員	小田中 健策	①	外部	男	出
委員	奥野 雅子	①	外部	女	出
委員	高橋 耕	②	外部	男	出
委員	遠藤 寿一	②	内部（同一医療機関以外）	男	出
委員	相澤 文恵	③	内部（同一医療機関以外）	女	出
委員	江本 理恵	③	外部	女	出
委員	赤石（鈴木）真美	③	外部	女	出
委員	石堂 淳	③	外部	男	出

<区 分>

- ① 医学又は医療の専門家
- ② 臨床研究の対象者の保護及び医学又は医療分野における人権の尊重に関して理解のある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
- ③ 上記以外の一般の立場の者

<陪 席>

- ・岩手医科大学臨床研究審査委員会事務局 6名

開催に先立ち、委員15名の内、上記①～③の12名の委員の出席（5名以上）、男性及び女性がそれぞれ1名以上含まれていること、上記①～③の1名以上の出席、内部委員（同一医療機関（本学附属病院に所属している者及び附属病院と密接な関係を有する者））が4名（出席委員の総数の半数未満）、本学に所属しない者が6名（5名以上）の出席により、「岩手医科大学附属病院臨床研究審査委員会規程」第9条の成立要件を満たしていることにより委員会が成立したとの報告が行われた。

また、審査対象の特定臨床研究の研究者等と利益相反関係にある委員がいないことを確認した。

議 題 1. 特定臨床研究の審査（新規審査）1件 資料1

- 1) 研究課題名：発作性心房細動患者におけるダパグリフロジンの心房細動発作抑制効果に関する臨床研究

研究責任医師：岩手医科大学附属内丸メディカルセンター

糖尿病・代謝・内分泌内科 講師 武部 典子

2. 特定臨床研究の審査 変更申請 1件 資料2

- 1) 研究課題名：オシメルチニブ耐性非小細胞肺癌に対してのアファチニブ＋カルボプラチン＋ペメトレキセド併用療法（ACP 療法）の第 II 相臨床試験（NEJ025B）

研究代表医師：岩手医科大学附属病院 呼吸器内科 教授 前門戸 任

3. 特定臨床研究の審査 定期報告 1 件 資料 3

- 1) 研究課題名：パクリタキセル投与患者における神経障害に対するラフチジンの予防効果に関する研究

研究代表医師：岩手医科大学附属病院 呼吸器内科 教授 前門戸 任

4. その他

議 事：

福島委員長の司会進行で、以下のとおり審議した。なお、審査を実施するにあたり、委員会の成立要件を満たしていること及び出席委員の利益相反について確認した。（利益相反関係にある委員は無し。）

1. 特定臨床研究の審査（新規審査）1 件 資料 1

- (1) 研究課題名：発作性心房細動患者におけるダパグリフロジンの心房細動発作抑制効果に関する臨床研究

- (2) 研究責任医師名：岩手医科大学附属内丸メディカルセンター 糖尿病代謝内分泌内科 講師 武部 典子

- (3) 研究責任医師の実施医療機関名：岩手医科大学

- (4) 申請受理日：2022 年 1 月 11 日

- (5) 審査意見業務の内容：

ア 研究責任医師（武部講師）より、申請した特定臨床研究の概要について、以下のとおり説明があった。

- ・発作性心房細動を新規に認めた患者について、標準的な治療：抗凝固療法に加えて、ダパグリフロジン（SGLT2 阻害剤）あるいはプラセボを投与した際の心房細動の発作出現や持続性心房細動への移行割合を比較する無作為化二重盲検群間比較臨床研究である。
- ・研究実施期間は 2026 年 3 月 31 日、研究対象者登録期間は 2025 年 3 月 31 日である。
- ・目標研究対象者数は研究計画書に 100 例と記載しているが、技術専門員より疑義照会があり、156 例で各群 78 例に変更する予定である。
- ・プライマリーエンドポイントは、研究薬の投与開始から 6 か月間の観察期間中に心房細動に再発が認められた方における対象者の割合である。
- ・ダパグリフロジンが適応とされているのは糖尿病、慢性心不全、慢性腎臓病となっており、心房細動の患者に投与するのは適応外となる。

イ 申請者からの概要説明を踏まえ、以下のとおり質疑応答が行われた。

委員長：最初に、技術専門員（疾患領域の専門家、生物統計家）からそれぞれ質問があったので回答いただきたい。

疾患領域の専門家からの質問について、DECLARE-TIMI 58 試験に比し薬剤投与期間ならびに想定される観察人年（最大約 50 人年）が著しく小さい。観察期間（6 か月）の設定根拠は何か。同解析における心房細動発症数と心房細動再発数も考慮すると、本臨床研究の仮説の検証に必要なイベント数の確保と生存時間解析は難しいのではないか。サンプルサイズ、投与期間、投与後観察期間の再検討が必要と考えられるがどうか。

責任医師：本研究は初発の心房細動（AF）患者を対象としており、その診断を受けている患者の再発率を解析するため、DECLARE-TIMI 58 試験よりも小さくなる。カナダで実施された前向き試験（CARAF ; PMID 11352885）では、新たに AF と診断され

た方の自然経過を観察し、1年以内に50%が再発しているという報告がある。100人のAF患者を観察した場合、50人ほどが再発することになるが、各群では25人が再発することとなり、必要な39人に足りない。そこで、各群を $39 \times 2 = 78$ 人ずつとしたいと思う。まずは単施設で実施する予定なので、本研究で有効性が示唆されてから、さらに大規模な研究を実施予定である。

委員長： 研究の正当性を示す予備調査的データとして、研究薬と心房細動抑制効果の関連についての基礎的データがあることが望ましいと思うがどうか。

責任医師： 心房細動に対するSGLT2阻害薬の効果は多くの論文で報告されている。心筋細胞へのSGLT2阻害薬の影響としては、SIRT1の活性化を通して、オートファジーフラックスが増強し、心筋細胞保護につながることを示されている（PMID; 32243505）。心房筋においても同様のメカニズムが考えられる。

委員長： 文献としてN Engl J Med 2019; 380: 347-357に加え DECLARE-TIMI 58試験サブ解析(Circulation 2020;141: 1227-1234)を追加すべきと思うがどうか。

責任医師： NEJM (PMID; 30415602) とCirculation (PMID; 31983236) の論文を参考文献として追加する。

委員長： 「発作性心房細動に対する標準治療」の治療目的（再発予防か血栓形成予防か、またはその両者か）とその内容（プロトコール）を明示する必要があると思うがどうか。

責任医師： 「2. 研究の目的」には「標準的な治療に加えてダパグリフロジン・・・」となっていたので、「抗凝固治療に加えてダパグリフロジン・・・」と修正する。本研究では初発のAF患者について心房細動抑制効果を認める薬剤を投与せず、SGLT2iの調律管理の有効性を確認することが目的である。一方、初発の発作性心房細動とはいえ脳梗塞のリスクは6-7%認めるため、併用する必要があると考える。

委員長： 併用禁止薬の中止（ウォッシュアウト）に伴う害と害が生じた際の対応について明示する必要があると思うがどうか。

責任医師： 併用禁止薬としてあげている抗不整薬により原疾患の増悪が考えられる。あらかじめ抗不整脈を投与中で中止できないと考えられる症例は対象から除外する予定だが、もし中止により原疾患が増悪した場合、循環器内科へ紹介して対処し、研究の中止等も含め検討する。

委員長： 10.1主要評価項目 副次評価項目の④の心機能に関する評価項目、評価基準が不明確であると思うがどうか。

責任医師： 副次評価項目④については、心臓超音波検査によって、左室拡張期径、左房径、左室駆出率の変化を観察する。

委員長： 安全性の解析指標の「腎機能障害」発現の定義が不明確であると思うがどうか。

責任医師： 安全性評価項目のうち、腎機能障害は、試験前に比べてeGFRの40%低下、あるいはeGFR $< 60 \text{ml/min/1.73m}^2$ を認めた場合とする。

委員長： 生物統計家からの質問について、割り付け（コンシールメント）、マスク化、対象者数の設計は計画的に為されている。解析手順である Kaplan-Meier 法では、ログランク検定などを適用されると思うがどうか。

責任医師： Kaplan-Meier 法ではログランク検定で評価する。

委員長： 仮に2群の背景因子が異なる結果となった場合は、多変量解析（例えば一般化線

形混合モデルや、COX比例ハザード分析)の考慮も検討されることを希望する。
責任医師：ご指摘の通り、解析の結果、2群間で背景因子が異なる可能性もあり、その際にはCOX比例ハザード分析で評価する。

委員長：欠席の委員から事前に指摘事項を伺っていたので内容を確認のうえ修正すること。
説明同意文書2ページ1行目の「併症もあるので」部分は「併症もあり得るので」ではないか。

説明同意文書2ページの2.この研究の目的の「プラセボとは、見た目はダパグリフロジンとほとんど～客観的に評価するためです。」部分について、改行し文字を小さくするなど、注釈としての文章であることが明確に分かる方がよいと思われる。

説明同意文書4ページの3.2研究のデザイン、研究薬の投与スケジュール及び投与量・投与方法 試験のフローチャート部分の「心房細動に対する標準治療」について、「抗不整脈以外の標準治療」とは何か分かりやすく記載した方がよいのではないか。

説明同意文書8ページの6.この研究への参加により予想される利益と起こるかもしれない不利益 <起こるかもしれない不利益> (1) 低血糖 (頻度不明) の「飴屋食品を」部分は「飴や食品を」ではないか。

責任医師：確認のうえ修正する。

委員長：研究実施計画書及びモニタリングの実施に関する手順書等の研究課題名を確認のうえ正しい課題名に修正すること。

責任医師：確認のうえ修正する。

①委員：対象の患者さんは血糖値が正常な患者で糖尿病薬(ダパグリフロジン)を投与するとのことで一番怖いのが低血糖発作だと思われる。低血糖を起こしやすい症例(脳下垂体機能不全、副腎機能不全、食事摂取が不規則、肉体労働者、等)を除外項目に入れるべきだと思われる。

責任医師：承知した。

①委員：ランダムに割付けと思うが割付因子について、研究実施計画書等に記載されているか。

責任医師：研究実施計画書5.4.症例登録・割付方法に記載されているとおりで、割付担当者が通し番号に対し、ランダムな順序で被験薬又は対照薬を割り当て(1:1の割合で割り当てる)、各通し番号に研究薬組番を対応させた表(研究薬割付表)を作成して割り当てる。

①委員：年齢や背景因子などは考慮せずに割り付けるということか。

責任医師：そのとおりである。

①委員：実施医療機関の長が指名した割付担当者が行うとなっているが、具体的には誰が担当するのか。

責任医師：治験の方との話合いがまだできていない。本研究が登録されてからになる。

①委員：プラセボカプセルの供給先もまだ決まっていないのか。

責任医師：アストラゼネカ株式会社に依頼する予定である。

①委員：COIにはならないのか。

責任医師：COIにはならない。

①委員：患者さんへの説明同意文書について、詳しく丁寧に記載されているが少し字数が

多く患者さんには読みづらく理解しがたい印象を持つ。もう少し読みやすいように修正していただきたい。

本研究に参加される患者さんを2群にランダムに割付けられることが明確に記載されていないと思われる。患者さんがみて分かるように記載した方が良いかと思われる。

責任医師：修正する。

①委員：研究資金について、岩手医科大学附属内丸メディカルセンターの運営費と記載されているが、講座研究費ではないのか。

責任医師：講座研究費を使用するので修正する。

①委員：今回の研究は先行研究の対象を変えての研究で、フェーズ3を見据えたフェーズ2に該当するものと思うが、副次評価項目に安全性に関する項目を加えた方が良いと思われる。

責任医師：承知した。

①委員：循環器内科に心房細動で紹介になった患者さんに関して、研究期間中は糖尿病代謝内分泌内科のみに通院するのか。それとも循環器内科と糖尿病代謝内分泌内科どちらにも通院することとなるのか。

責任医師：2つに通院することとなる。

①委員：糖尿病ではない患者さんが糖尿病代謝内分泌内科にも通院しなければならないということになるのであれば、負担が増えることであり、適切な説明が必要になると思う。

責任医師：説明を記載するよう修正する。

①委員：患者さんの負担を考えると、診察時間など、負担にならない部分があれば明記しておいた方が良いと思う。

①委員：初発の心房細動の患者さんに対する標準的治療は、抗凝固療法のみになるのか。また、プラセボ薬が投与された患者さんが受けるデメリットはないということでのよいか。

責任医師：抗凝固療法のみとなり、プラセボ薬を投与された患者さんが受けるデメリットはない。

②委員：COIに関する事で確認だが、被験薬とプラセボ薬についてはアストラゼネカ株式会社から無償提供ではなく購入するという事でよいか。

責任医師：確認して回答する。

②委員：アストラゼネカ株式会社は研究薬及び研究薬に関する情報のみを提供するという事でよいか。これのみでインセンティブなものはないと考えてよいか。

責任医師：検討して回答する。

③委員：年間心房細動と診断される患者さんの人数を教えてください。

責任医師：年間40例ぐらいになると思われる。

③委員：説明同意文書について、患者さんの立場になって考えた時に気になったのは、研究に参加するにあたり従来の心房細動の標準治療が行われるかどうかであり、説明同意文書4ページのフローチャートでは全期間通して標準治療が並行して行われることも読み取れると思うが、文書として明示された方が良いのではないかと思う。この研究がプラスアルファの効果を期待できる治療だと分かれば患者さ

ん理解を得られるのではないかとと思われる。
責任医師：承知した。説明同意文書に追加する。

ウ 申請者からの説明及び質疑応答の内容を踏まえ、申請された特定臨床研究の実施の可否について以下のとおり審議した。

①委員：いくつか指摘事項があったので、継続審査でお願いしたい。

①委員：継続審査でお願いしたい。

①委員：継続審査でお願いしたい。

①委員：継続審査でお願いしたい。

②委員：継続審査でお願いしたい。

③委員：継続審査でお願いしたい。

①委員：継続審査でお願いしたい。

②委員：継続審査でお願いしたい。

③委員：継続審査でお願いしたい。

③委員：継続審査でお願いしたい。

③委員：継続審査でお願いしたい。

①委員：継続審査でお願いしたい。

(以上、委員会出席者 12 名の意見を確認)

(6) 結論

1) 判定：継続審査（全会一致）

2) 「承認」以外の場合の理由等：

サンプルサイズ、対象に対する標準治療、使用禁止薬の中止に伴う害とその場合の対応、解析方法、説明文書の不備や誤字脱字等、見直しが必要と思われる。

以上のことから「委員会からの意見」に対応したうえで再審査（簡便な審査）を受ける必要があると判断したため。

3) 委員会からの意見（結果通知書への記載事項）：

- ・本研究で必要なサンプルサイズについて、委員会での回答を踏まえ、実施計画、研究計画書等を適切に修正すること。
- ・文献として N Engl J Med 2019; 380: 347-357 に加え DECLARE-TIMI 58 試験サブ解析 (Circulation 2020;141: 1227-1234) を追記すること。
- ・「発作性心房細動に対する標準治療」の治療目的（再発予防か血栓形成予防か、またはその両者か）とその内容（プロトコール）を明示すること。
- ・併用禁止薬の中止（ウォッシュアウト）に伴う害と害が生じた際の対応について明示すること。
- ・10.1 主要評価項目 副次評価項目の④の心機能に関する評価項目、評価基準が不明確である。確認のうえ適宜加筆又は修正すること。
- ・安全性の解析指標の「腎機能障害」発現の定義が不明確である。確認のうえ適宜加筆又は修正すること。
- ・割り付け（コンシールメント）、マスク化、対象者数の設計は計画的に為されている。解析手順である Kaplan-Meier 法では、ログランク検定などを適用されると思うがどうか。検討すること。
- ・仮に 2 群の背景因子が異なる結果となった場合は、多変量解析（例えば一般化線形混合モデルや、COX 比例ハザード分析）の考慮も検討するのが良いと思うがどうか。検討すること。
- ・研究実施計画書及びモニタリングの実施に関する手順書等の研究課題名を確認のうえ正しい課題名に修正すること。
- ・対象の患者は血糖値が正常な患者さんで糖尿病薬（ダパグリフロジン）を投与するとの

ことで一番怖いのが低血糖発作だと思われる。低血糖を起こしやすい症例（脳下垂体機能不全、副腎機能不全、食事摂取が不規則、肉体労働者等）を除外項目に入れるべきではないか。検討のうえ、適宜追加すること。

- ・本研究は先行研究の対象を変えての研究で、フェーズ3を見据えたフェーズ2に該当するものと思うが、副次評価項目に安全性に関する項目を加えた方が良いと思われる。検討すること。
- ・説明同意文書2ページ1行目の「併症もあるので、」部分は「併症もあり得るので、」ではないか。確認のうえ、修正すること。
- ・説明同意文書2ページの2. この研究の目的の「プラセボとは、見た目はダパグリフロジンとほとんど～客観的に評価するためです。」部分について、改行し文字を小さくするなど、「注釈」としての文章であることが明確に分かるように修正すること。
- ・説明同意文書4ページの3.2 研究のデザイン、研究薬の投与スケジュール及び投与量・投与方法 試験のフローチャート部分の「心房細動に対する標準治療」について、抗不整脈以外の標準治療とは何か分かりやすく記載した方がよいと思われる。確認のうえ、適宜追記すること。
- ・説明同意文書8ページの6. この研究への参加により予想される利益と起こるかもしれない不利益 <起こるかもしれない不利益> (1) 低血糖（頻度不明）の「飴屋食品を」部分は「飴や食品を」ではないか。確認のうえ、修正すること。
- ・患者への説明同意文書について、詳しく丁寧に記載されているが、字数が多く患者には読みづらく理解しがたい印象を持つ。もう少し読みやすいように修正すること。また、参加する患者が2群にランダムに割付けられることが明確に記載されていないと思われる。患者がみて分かるように修正すること。
- ・研究資金について、岩手医科大学附属内丸メディカルセンターの運営費と記載されているが、講座研究費ではないか。確認のうえ、修正すること。
- ・糖尿病ではない患者が糖尿病代謝内分泌内科にも通院しなければならないということになるのであれば、負担が増えることであり、適切な説明が必要になると思う。確認のうえ、適宜追記すること。
- ・説明同意文書について、患者の立場になって考えた時、気になるのは研究に参加するにあたり従来の心房細動の標準治療が行われるかどうかであり、説明同意文書4ページのフローチャートでは全期間通して標準治療が並行して行われることが読み取れるとは思いますが、文書として明示された方が良いと思う。この研究がプラスアルファの効果を期待できる治療だと分かれば患者さんの理解を得られるのではないかとと思われる。検討のうえ、適宜追記すること。

2. 特定臨床研究の審査 変更申請 1件 資料2

- (1) 研究課題名：オシメルチニブ耐性非小細胞肺癌に対してのアファチニブ+カルボプラチン+ペメトレキセド併用療法（ACP療法）の第II相臨床試験（NEJ025B）
- (2) 研究代表医師名：岩手医科大学附属病院 呼吸器内科 教授 前門戸 任
- (3) 研究代表医師の実施医療機関名：岩手医科大学
- (4) 変更申請受理日：2022年1月11日
- (5) 審査意見業務の内容：

福島委員長から、今回の申請（変更申請）について、資料に基づき説明があった。

- ・旭川医科大学病院及び仙台厚生病院の研究分担医師の削除に伴う変更である。
- ・北海道大学病院の研究責任医師の連絡先の所属部署、e-Rad番号及び研究に関する問い合わせ先の担当者所属部署の変更である。
- ・春日部市立医療センター、仙台厚生病院の研究に関する問い合わせ先の担当者の変更である。
- ・国立病院機構 旭川医療センターの研究責任医師の所属する実施医療機関の管理者の変更である。

- ・医薬品（ペメトレキシド）の後発品販売開始に伴う販売名及び承認番号の変更である。

結 論

- (1) 判定：承認（全会一致）

3. 特定臨床研究の審査 定期報告 1件 資料3

- (1) 研究課題名：パクリタキセル投与患者における神経障害に対するラフチジンの予防効果に関する研究

- (2) 研究代表医師名：岩手医科大学附属病院 呼吸器内科 教授 前門戸 任

- (3) 研究代表医師の実施医療機関名：岩手医科大学

- (4) 定期報告申請受理日：2022年1月11日

- (5) 審査意見業務の内容：

福島委員長から、今回の申請（定期報告）について、資料に基づき説明があった。

- ・当該臨床研究に参加した臨床研究の対象者の数について、別紙様式3のとおりで予定症例数は40例であり、報告期間における症例数（実施例数）は18例である。
- ・当該臨床研究に係る疾病等の発生状況及びその後の経過について、これまで疾病等の発生は無いこと。
- ・当該臨床研究に係るこの省令又は研究計画書に対する不適合の発生状況及びその後の対応について、これまで不適合の発生は無いこと。
- ・当該臨床研究の安全性及び科学的妥当性についての評価について、これまでのところ安全性が危惧される事例は無い。また、科学的妥当性についても問題は無いこと。
- ・当該臨床研究に対する第21条第1項各号に規定する関与（利益相反）に関する事項について、すべての研究責任医師、分担医師に利益相反状況を確認したとのこと。

結 論

- (1) 判定：承認（全会一致）

4. その他

- 1) 福島委員長から、次回の委員会の開催について、2022年2月21日（月）を予定していることと次回も内丸会場及び矢巾会場、Web参加での開催を行いたいことの連絡があった。

以上