

第14回 岩手医科大学臨床研究審査委員会 議事録

日 時：2020年8月17日（月） 18時02分～19時05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	出
委員	宮田 剛	①	外部	男	出
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	黒田 大介	③	外部	男	出
委員	齋藤 俊明	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 5名

開催に先立ち、委員15名の内、上記①～③の14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5名（出席委員の総数の半数未満）、本学に所属しない者が7名（5名以上）の出席により、「岩手医科大学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） 資料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

申請者：岩手医科大学 内科学講座呼吸器内科分野 教授 前門戸 任

2. その他

1) 治験・倫理審査委員会委員研修について 資料2

2) 臨床研究審査委員会の臨時開催について 資料なし

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） 資料1

(1) 臨床研究課題名：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 内科学講座呼吸器内科分野 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) 申請受理日：2020年8月5日

(5) 審査意見業務の内容：

ア 申請者（前門戸教授）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。

・本臨床研究は、18歳以上の非小細胞肺癌の診断を受けていて、パクリタキセルを含む化学療法を受ける患者を登録し、ラフチジン投与患者と投与しない患者にランダム割付（性別、年齢75歳未満/75歳以上、PS0.1/2）を行う。割付が決定した後、パクリタキセル投与開始とともにラフチジンも投与する。ラフチジンはプロテカジンというH2ブロッカー薬であり、10年以上も使用されている薬である。試験方法は、非盲検化ランダム化比較試験であり、研究を行う医師はどちらに割り付けられたかは分かるようにしている。

・適格基準等は、抗潰瘍薬を内服していないか、内服しておりラフチジンに変更可能と判断される症例等としており、除外基準は、既に抗潰瘍薬を内服しており、ラフチジンへの変更が不可能と考えられる症例やラフチジンに対して薬剤過敏症やアレルギーの既往

歴を有する症例である。

- 主要評価項目は、Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) という副作用をみる一般的な項目で、Grade 1 以上の末梢神経障害の発現割合としている。
副次的評価項目は、様々な QOL 調査の中で神経学的所見をスコア化するものを選んでコース毎にみていくことにしている。また、パクリタキセル初回投与から末梢神経障害が出現するまでの期間もみることとしている。使用する薬（ラフチジン）が末梢神経障害に直接関係していないもの（添付文書への記載がないもの）ということで、初回投与から末梢神経障害が出現するまでのところもみることができると考えてのものである。
- 薬（カルボプラチン等の抗癌剤）をいかにしっかり投与できるか、しびれによって投与できなくなる患者もいるが、そういう患者に十分投与できるようになれば無増悪生存期間や奏効率が上がってくる可能性があるのではないかと考えている。安全性もみていく予定であるがラフチジンは副作用が少ないといわれているものであり、どちらかというと同時に抗がん剤の安全性に関する報告があがってくるものと考えている。
- 目標症例数は 40 症例とした。これまでのパクリタキセルの副作用（末梢神経障害）の頻度は 79.4%と報告されており、これを 80%と予想し、少数ではあるがこれまでに行われた前向き試験から 45%以上の改善が期待できると考え、介入群では末梢神経障害を生じる患者の 60%以上に効果を認めると仮定し、末梢神経障害の出現頻度を 30%と仮定した。1 群を 19 例とし、合計で 38 例が必要となったが、脱落例を考慮し、40 例としたところである。
- ラフチジンはカプサイシン知覚神経を刺激して CGRP (Carcitonin gene-related peptide) の放出を促進し、NO を産生して胃粘膜の血流増加および保護、修復をもたらす作用があり、間接的に TRPV 1 (Transient Receptor Potential Vanilloid Subtype) 受容体を活性化することで知られている。しかし、一定の効果が期待されるにも関わらず、予防効果に対する症例報告や前向き試験は存在せず、本研究はラフチジンの CIPN 予防効果について検証することを目的とした。

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。

①委員：ラフチジンの費用負担について、保険収載されているため患者さんに負担させるとなっているがこれは混合診療になるかと思われる。事前に委員会事務局から本学の医事課に確認していただいたが、混合診療に該当するため患者に保険診療として請求することはできないとのことであった。

これを踏まえて患者負担ではなく、研究費で賄うかあるいは H2 ブロッカー薬を使用していてラフチジンに変更可能な患者のみを対象とするなど対応を検討していただきたい。

申請者：状況に応じて、薬剤部とも相談しながら混合診療にならないよう対応したいと思う。

①委員：ランダム割付で 75 歳をカットポイントとして前後するのは一般的なのか。

申請者：しびれの区分について、75歳のカットポイントが適正かは難しい問題である。肺癌に関して医薬品の効果を検証する臨床試験を実施する場合、ガイドライン上、75歳が高齢者で75歳未満が若年者と区分している。しびれには若い人の方が過敏ではないかと思われる話があるが、副次的評価項目の中に無増悪生存期間と奏効率という薬の効果に関する項目が入っている。そういうところをみる場合は、75歳以上と75歳未満に日本では分けて判断しているのでその点を割付登録の判断の一つとした。

①委員：プライマリーエンドポイントのところでCTCAEのGrade 1としているが、微妙な判定になると思われる。神経障害の方は症状なしになる。ブラインドがかかっていないため判定者が研究者だとバイアスが入ってプライマリーエンドポイントに与える影響が大きいのではないか。

申請者：Grade 1に関して、本臨床試験においては「全く症状を感じない」というものも入ってくると思われるのでGrade 2に変更することとしたい。

①委員：薬剤の効果を検証する今回の試験においては、Grad 1をGrad 2にするというよりは軽減させる効果をみるという方が現実的ではないかと思う。全く症状がないものと少しでもあるというものを比較するのは判定基準を明確にしないと難しいのではないかと思う。

申請者：Grade 2に変更することとしたいと思う。Grad 1とすると神経伝導速度などほとんど症状がない方との比較になり難しいとなるのでそのようにしたいと思う。

①委員：レジメンの件だが、ナブパクリタキセルは入らないのか。

申請者：入らないとした。パクリタキセルを一括で投与するかWeeklyで投与するかによってある程度しびれは軽減される。しかし、ナブパクリタキセルは一括投与は認められておらず全てWeeklyであり、それとパクリタキセルの一括投与を比べるとなれば大きな因子がでてきて問題が生じる。今回はよく肺癌で用いられる一括投与を中心にみていきたいと考えている。

①委員：研究計画書では、パクリタキセルそのものも一括と分割があるような記載になっている。混ざってしまうと神経障害に対する影響が異なってくるとも思う。パクリタキセルに限っては一括と分割が混ざるという理解で良いか。

申請者：ほぼ一括投与で進めることになるとは思うが、Weeklyの投与をどこまで許容するかは検討したいと思う。

①委員：許容するのであれば研究計画書に記載すべきと考える。レジメンが記載されていないため、化学療法がどのように入るのかとどのように比較するのが分からない。パクリタキセルの用量によって結果が変わってくると思われるので、必要ではないかと思う。

①委員：免疫チェックポイント阻害剤(ICI)が入ってくる症例もあると思うが、それを割り付け因子に入れなくてよいか。セカンダリーエンドポイントにPFS(無増悪生存期間)、RR(奏効率)等が入ってきており、レジメンの偏りが割付の際におきるとかなり影響を及ぼすのではないかと考えるがどうか。

申請者：現在のスタンダードとして肺癌ではICI（免疫チェックポイント阻害薬）が入ってくるということもある。しかし、ICI が PFS 自体を大きく変えるかということ、低プラトリーと言ってその後に薬が長く効いている人も一部出てくるが、影響はそれほど大きなものではないと考えている。また、プライマリーエンドである神経障害への影響について、ICI による神経障害はあるが、それは脳や髄膜に関するものが多く、末梢神経障害はそれほど多くない。なお、本試験の被験者について、パクリタキセルを使用するレジメンの中で ICI の投与を行わない方のみとしてしまうと症例数が少なくなるということもあり、ICI の投与の方も含めることとしたところである。

①委員：基本的にラインとすればどの段階のものになるのか。

申請者：ファーストラインである。

①委員：把握している限りでは常に（パクリタキセルの投与が）ファーストラインではないかと思うがどうか。色々選択肢を与えた中でパクリタキセルの投与を選択された方をこの研究に入れていくということか。

申請者：そのようなかたちになる。腺癌に関してはカルボプラチン+ペメトレキセド又はシスプラチン・ペメトレキセド±ICI である。腺癌と診断されなかった方に関してはカルボプラチン+パクリタキセルがメインのレジメンとなる。50%程は腺癌であるが、それ以外ということになる。

①委員：セカンドラインやサードラインでパクリタキセルの投与を行う患者は本研究に入っていないということの良いか。

申請者：そのような方を入れることも可能としている。ケモラジを行い、がん化学放射線療法後に維持療法としてデュルバルマブの投与が入ってくるが、その後に再発した場合はカルボプラチン+パクリタキセルの治療となる場合もあるためである。また、婦人科領域でもあると思うが、プラチナをレジメンでも6か月程空いた場合、ドラッグフリーの場合はその後再度プラチナということもあり、そういうところではセカンドラインの方、又は小細胞肺癌では3番目のレジメン、4番目のレジメンでこのようなもの（カルボプラチン+パクリタキセルの治療）が入ってくるときもあり、一部では後の方で効果をみることになる方もいる。

①委員：そういうことであれば、適格基準に末梢神経障害のグレード0であるなど、パクリタキセル以外にも神経障害を起こす薬もあるので、入れておいた方が良いと思うがどうか。

申請者：除外基準に「元々CTCAEver. 5.0 で Grade 1 以上の末梢神経障害を有する症例」とあり、その前治療で何か神経障害がある方は除かれるとしている。

①委員：神経障害が生じた場合の治療法について、取り決めの記載がないように思うがどうか。研究計画書の中には末梢神経障害に対する薬剤が様々であると記載されており、現時点では主治医の判断で治療が行われていると思うが、この点について何か規定はされないのか。

申請者：研究計画書に記載した薬剤については神経障害が起こってから使用するものであ

り、本研究で使用する薬剤（ラフチジン）に関しては神経障害が起こる前から使用するというので、神経障害が起こるまでの期間をみているところである。神経障害が起こった後に使用する薬剤に関しては特に制限はしていない。Grade 2以上の障害が起こってしまった時点でプライマリーエンドとなるものであり、その後については使用する薬剤に制限はかけておらず、患者の不利益にならないようにする。

①委員：CTCAEの判定とPMQ・FACT/GOG-Ntxの判定は主治医が診察の場で判定するのか。研究によってはコーディネータなどに別室で対応してもらうなどの場合もあると思うが、本試験はどのように計画されているのか。

申請者：このようなQOLに関して、患者さん自身があまりバイアスがかからないような状況で行うということが重要になると思うが、スタッフの配置や人力的な問題もあり、別な試験ではタブレットなどで患者さん自身に行ってもらおうということもあるが、今回については紙媒体で外来等の待ち時間にチェックしてもらうなどの対応をとる予定である。

①委員：薬剤の投与量（1日あたり20mg）について、適正と言える根拠はあるか。

申請者：先程説明した婦人科領域でやられている研究試験と同様の用量を選んだところである。この用量で効き目がなければ今後の臨床に応用していくことは厳しいと思われる。

①委員：この研究ではラフチジンを服用するグループと服用しないグループを分ける訳だが、ラフチジンは末梢神経障害を予防する薬ということで、何も服用しないグループは薬を飲まない訳だが、通常、医療として末梢神経障害を予防する薬は使用していないという理解で良いか。

申請者：ラフチジンがしびれに予防効果があることはよく分かっておらず、エビデンスが取れているわけでもないので、本試験において効果がないとなる可能性もある。副作用は少ないと言っても何が起こるか分からないというところもあり、何も投与しない方が標準的治療である。今回の試験において、ラフチジンを投与して副作用が発生しないか、神経障害の発生を遅らせる又は減らせるかというところをみたいと思っている。

委員長：技術専門員の方からの評価について、生物統計家からは、対象のランダム割り付けの方法については、「手順を具体的に記載した方が良いと思いますがいかがでしょうか。具体的にランダム化ですが、疫学的には①割り付け作業のコンシールメント、②性能の良い物理乱数の使用が原則とされております。

①のコンシールメントは、割り付け担当者は研究内容を知らないかつ、研究関係者と利害関係にない第三者となっております。しかし、実際はこれが無理であれば、どこまで徹底するか説明をいただければと思っておりました。

②の物理乱数については、理屈では極めて公平に作られた（例えば）サイコロ（実際は）を、公平な方法で振る作業によって作成した乱数となっておりますが、疑似乱数（コンピュータによる乱数）が現実です。そこで、乱数表をどうやって作

成したか、そしてその乱数表をどのように使って、どうやって割り付けるかの作業提示が必要かと思います。

①、②が徹底されるならば、割り付けのバイアスは無視できますので、調整因子（交絡因子）の器具は皆無となり、統計解析も記述の通りの方法で問題ございません。

①に関しては研究担当者自身が行うとなりますと、バイアスがかかる可能性が高まります。しかし、コンシールメントは絶対ではありません。

②に関しては、物理もしくは疑似乱数にも従わずに、「でたらめに割り付けた」のであれば、準ランダム割り付けになりますので、交絡の可能性を考慮した解析も必要になります。

臨床の事情もありますので、必ず上述のようにしないとならないというわけではありませんので、ランダム化の手順によっては解析手法や解釈も変わってくる可能性があります」との意見があった。これに対して、研究分担医師の才川先生から、「7.8節に記しましたとおり、研究に関与しない第三者に割り付けを依頼することが難しいため、研究事務局が最小化法で割り付けを実施します。研究事務局では、割付に必要な割付因子を割付システムに入力し、自動生成された割付票を施設へ送付します。作業手順に関しましては試験開始前までに別途定めます。」と回答があったが、何か追加の発言等はあるか。

申請者：本学の統計専門の高橋先生に相談しているが、第三者となるとコストもかかるというところもあり、検討中である。試験開始前までに作業手順書を作成する予定である。

①委員：説明文書ならびに同意書のチェック項目として、「可能な限りわかりやすく記載されており、研究対象者の年齢等にも配慮されているか」という項目があるが、今回の説明文書ならびに同意書については、少し読みにくい所があると思われる。2群に分ける等の画や専門的医学用語にふりがなを記載する等、配慮いただければと思う。

申請者：承知した。修正させていただく。

①委員：研究計画書5ページの末梢神経障害の頻度は81.3%となっているが、患者様への同意説明文書4ページでは化学療法全般に関してだが68.1%となっている。これは意図的なものなのか。

申請者：研究計画書の81.3%はパクリタキセルに関しての話であり、同意説明文書の方は化学療法に関しての全体としての頻度で広い所のデータを持ってきてある。パクリタキセルに変えた方がよければ変更は可能である。なお、一般的な所では68.1%でも問題ないと思われる。

①委員：研究計画書5ページの β エラー0.80の表現はよくないと思われる。1- β エラーまたは検出力としてください。

申請者：承知した。修正させていただく。

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：ラフチジンの費用負担については、適応外の医薬品を使用するという点でその取扱いに関しては一貫性がなければならないかと思う。よって、今回の研究に関しては研究費で負担するよう記載いただくこと。

化学療法についてもいくつか質問をさせていただいたが、使用する抗がん剤の規定が研究計画書や説明文書に記載されておらず、化学療法と薬剤をどのように使用するか、またどのような場合に減量するかが不明である。セカンダリーエンドポイントへの影響もあるので、化学療法のレジメンを研究計画書等に記載いただく必要があると思う。経験上、パクリタキセルの一括投与と分割投与による神経障害の頻度がかなり異なるので、これを同一に扱うとなると結果の解析に影響を及ぼすのではないかと思う。化学療法のレジメンに関しては一括投与か分割投与かどちらかに統一した方が良いと思う。

①委員：委員の先生方からだされた意見等を修正していただければと良いと思う。

①委員：他の委員の先生の意見と同じである。

①委員：委員の先生方からだされた意見等を修正していただければと良いと思う。

①委員：安価な薬で副作用も少なく効果が得られるということで価値のあるものと思うが、半盲検での試験であり、バイアスがかかる評価にならないかというところが少し気になったところである。特に神経障害に関しては客観的な評価ができず、主観的な評価のみになるため少し不安があると感じた。可能であればプラセボを使用したダブルブラインドでの実施が理想的ではあるが、現実的な事情が様々ものとも思う。主観的な評価になるところが心配である。

①委員：委員の先生方からだされた意見等を修正していただければと良いと思う。

②委員：委員の先生方からだされた意見等を修正していただければと良いと思う。

②委員：神経障害に苦しんでいる患者さんに有用な結果がでる研究だと思われる。

③委員：主体的な評価を考えると難しい部分もあるかと思われる。委員の先生方からだされた意見等を修正していただければと良いと思う。

③委員：他の委員の先生の意見と同じである。

③委員：委員の先生方からだされた意見等を修正していただければと良いと思う。対象者をどうやって選ぶか気になっている。既にラフチジンを服用している患者さんが対象者になるとランダムに振り分けができないのではないかと思った。対象者の選定についてもう少し明確に記載する必要があると思われる。また、患者さんの説明文書について、漢字が多く分かりにくいと感じる部分もあるので改善していただければと思う。

③委員：他の委員の先生の意見と同じである。

③委員：委員の先生方からだされた意見等を修正していただければと良いと思う。説明同意文書に関してもう少し丁寧な書き方になればよいと思う。

(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：

薬剤（ラフチジン）の費用負担、化学療法と薬剤の使用に関すること、化学療法のレジメン、説明同意文書の記載等、確認及び検討が必要と感じる。

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）：

- ・薬剤（ラフチジン）の費用負担について、保険収載されているため患者負担となっているが、担当部署（医事課）に確認したところ、混合診療となるため患者に保険診療として請求することはできないとのことであった。従って、患者負担ではなく、研究費で賄うかあるいは H2 ブロッカー薬を使用していてラフチジンに変更可能な患者のみを対象とするなど対応を検討すること。
- ・使用する抗がん剤の規定が研究計画書や説明文書に記載されておらず、化学療法と薬剤をどのように使用するか、またどのような場合に減量するかが不明である。セカンダリーエンドポイントへの影響もあるので、化学療法のレジメンを確認のうえ研究計画書や説明同意文書に記載すること。
- ・パクリタキセルの一括投与と分割投与による神経障害の頻度がかなり異なるのではないかとと思われる。また、これを同一に扱うとなると結果の解析に影響を及ぼすのではないかと思う。一括投与か分割投与かどちらかに統一した方が良いと思われるが、この点について再度検討すること。
- ・プライマリーエンドポイントで CTCAE の Grade 1 としているが、微妙な判定になるのではないかとと思われる。神経障害の方は症状なしになる。ブラインドがかかっていないため判定者が研究者だとバイアスが入ってプライマリーエンドポイントに与える影響が大きいのではないかとと思われる。この点について再度検討すること。
- ・説明文書について、漢字が多く、少し読みにくいと感じる。2群に分ける等の画や専門的医学用語にはふりがなを記載する等、分かりやすい内容に修正すること。
- ・研究計画書5ページに「 β エラー0.80」と記載されているが、この表現は思わしくないのではないかと。1 - β エラーまたは検出力とするなど、記載表現を見直すこと。

以上