

第6回千葉大学臨床研究審査委員会審査過程に関する記録

日 時 西暦 2018 年 9 月 18 日 (火) 15 時 20 分～15 時 50 分
 場 所 千葉大学医学部附属病院 セミナー室 2
 出席者 異 浩一郎 (委員長) 石井 伊都子 (副委員長) 大鳥 精司
 岡林 伸幸 星野 恵美子 鈴木 庸夫 丸 祐一 土田 直子
 欠席者 大塚 将之 (副委員長)

[1] 第5回臨床研究審査委員会審査過程に関する記録 (案) について諮られ承認された。
 (資料 1)

[2] 審議事項

I. 新規実施の適否について 1 件 (資料 2) (追加資料 1)

1) 新規審査依頼

2018/9/7 付

変更申請

2018/9/18 付

臨床研究課題名 CRB0005-18 研究代表医師	初回自家造血幹細胞移植後の多発性骨髄腫患者に対するエロツズマブ・レナリドマイド維持療法の安全性・有効性試験 (Chiba MM_EL_M study) 千葉大学医学部附属病院 血液内科 堺田恵美子
参加施設 症例数	千葉大学医学部附属病院 亀田総合病院 千葉市立青葉病院 成田赤十字病院 20 例
変更申請	研究計画書 (Ver1.3) : 記載整備 説明文書・同意文書 (Ver1.3) : jRCT に公表されることを明記 統計解析書 (Ver1.1) : 研究計画書変更に伴う変更

研究代表医師より、多発性骨髄腫は非常に難治性な造血器腫瘍であり、現在 10 万人あたり 5～6 人の罹患率である。人口の高齢化に伴い、発症率が上がっており、60 代、70 代、80 代と非常に患者さんが増加している。多発性骨髄腫に対しては新規薬剤の導入によって、治療内容が大きく変遷をとげており、これまでは治癒の難しかった患者さんに対しても延命効果が得られている。多発性骨髄腫の治療を考えるにあたっては、通常 70 歳程度までの患者さんを対象として、移植ができるかできないかが大きなポイントとなる。移植ができる患者さんに対しては、自家末梢血幹細胞移植を行い、さらに地固療法、維持療法を重ねることにより延命効果が得られる。サリドマイドの後継となる薬剤レナリドマイドを維持療法で用いることで Progression Free Survival や全生存率で有効性が示されており、昨年米国、ヨーロッパにおいてレナリドマイドが維持療法として承認を得た。一方、日本では多発性骨髄腫の患者さんの地固、維持療法に関しては定まったガイドラインはない。また、レナリドマイド・デキサメタゾン療法においても半数が再発・再燃を来しており、今回、より有効な維持療法を検証するためにエロツズマブを追加した試験を計画した。エロツズマブは抗体薬であり、既に安全性の認められている市販薬である。ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社が販売しており、再発難治性の多発性骨髄腫、さらに高齢の患者さんにも高い忍容性があり治療効果が得られる。本試験は自家造血幹細胞移植後であるため、安全性に関しては検証が必要と考えていることが説明された。

委員長より、本試験薬は保険承認薬剤であるか確認があり、研究代表医師より、再発難治性という縛りはあるが多発性骨髄腫に対して承認されている薬剤であることが説明された。委員長より、再発難治性という縛りに造血幹細胞移植後は入るか確認があった。研究代表医師より、血液内科の立場からは移植をしなければならない状態は十分難治性であることが説明された。委員長より、そうであるにも関わらず、保険適応にはなっていないということか質問があり、研究代表医師より効能効果については保険適応についても問題ないと考えている。添付文書に「明らかに再発した、再燃した」という文言があるため、事前確認においても検討したが、血液内科領域では微小残存病変という概念があり、明らかに臨床上再発したものでなくても、パラプロテインという微小なレベルで残存しているのは再発・難治と言えるのではないかという考え方が一般的であり、この薬剤の使用に関しては問題ないと考えていることが説明された。

委員長より、このような試験は日本の他の施設で既に実施されているか質問があり、研究代表医

師より、維持療法の検証という形で正式にまとめられているものはない。昨年の米国血液学会総会で MD アンダーソン（がんセンター）から少しまとまった報告があるが、それ以外はないと回答があった。委員長より、血液内科の先生方は保険の解釈上すでに安全な薬剤と思い普通に使用している療法を、今回改めて試験を行い、安全性を評価するという理解でよいか確認があった。研究代表医師より、パートが維持療法であること、移植後であるということを踏まえ、通常の再発難治の投与量に比べ半分の頻度での投与とした。本試験は維持療法であるため、通院回数の面で患者さんに利便性があることが説明された。

臨床試験部長より、今回は契約研究であり特定臨床研究に該当する。保険の適応に関して、適宜増減については通常診療において個人に関しての減量は認めているが、全ての人に対して減量することを承認していないため、PMDA が減量は保険適応外であるとの見解を出している。この見解に従い、国立がんセンターの JCOG 試験では約 40 試験を臨床研究法に移行することとした。このような状況を踏まえ、本試験に関しては保険適応外とされることが説明された。

属性①委員より、薬剤の投与量が減るため、安全面では問題がないと思われるが、投与量を下げるが故に再発率が上がる（有効性が低下する）ことにも検証するのか質問があった。研究代表医師より、通常エロツズマブはかなり腫瘍量が多い状態でスタートするが、本試験の対象は移植後の患者さんであり、微小残存病変（MRD）がかなり少ない状態から薬剤の投与がスタートすると考えられる。少ない MRD からの臨床試験であれば、レナリドマイド単独に比べエロツズマブを上乗せすることにより、より高い寛解が得られ、有効性に問題はないと期待している。そもそも再発した方は試験に入らないため、安全性は確保していることが説明された。

属性④委員より説明同意文書に関して、P. 27「11. この試験を中止させて頂く場合があります」に「自他覚所見」とあるが、もう少し分かりやすい表現にしてほしい。また、P. 25「7. この試験に参加しない場合の、他の治療方法」の「御説明」とあるが、他に合わせて「ご説明」と変更するよう指示があった。

属性③委員より、同意説明文書で「治験」という言葉が散見されるため訂正するよう指示があった。

事務局より、共同研究機関である成田赤十字病院の利益相反に関して、資料は提出されているが、10 月に成田赤十字病院において開催される利益相反に関する委員会後の最終承認となるため、本試験に関しては継続審査となることが説明された。

属性③委員より、モニタリングと監査の体制は今後作られるのか質問があった。研究代表医師より、本試験はブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社より資金提供を受けるため、委員会で承認後に資金が決まり、モニタリングや監査の業者を確定する。そちらが決まり次第、変更申請することが説明された。事務局より、現時点では当院のデータセンターを使用するため、データセンターでのリスクベースドモニタリングとなっているが、モニタリングについては外部委託のオンサイトでの品質管理も実施していくことが説明された。臨床試験部長より、本試験は当院の CRC が協力するか確認があり、事務局より、PMDA 提出が必要な安全性報告が 7 日/15 日で発生するため、CRC はその報告に関して協力することが説明された。

研究代表医師より、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社の資金提供を受けるに際し、厳しい安全性の報告が義務付けられている。また、適応外ということで、研究法下で義務付けられている安全性の報告もあり、2つの安全性報告を走らせることになり、大変さに関しては覚悟していることが追加で説明された。

属性①委員より、提供される資金で人件費をまかなわないと、実際に 20 例完遂するのは難しいように思われると意見が出された。研究代表医師より、本試験は 2017 年度（研究法施行前に）、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社に申請したもので、研究法施行後に上乗せはしてもらったが、法律に基づき実施するための人材を新たに雇用するのは資金的に厳しいことが説明された。

審査結果：継続審査（全員一致）

理由：委員会からの指示による誤記及び記載整備に伴う修正

成田赤十字病院の利益相反管理に関しては成田赤十字病院 COI 委員会の結果を委員会が確認した後、承認とする。

Ⅱ. 継続審査について 1 件 （資料 3）

1) 第 5 回臨床研究審査委員会にて継続審査となった試験

2018/8/27 付

臨床研究課題名 CRB0003-18	食道がんに対する術中センチネルリンパ節探索の有用性の検討
研究代表医師	千葉大学医学部附属病院 食道・胃腸外科 松原久裕

2) 第5回臨床研究審査委員会にて継続審査となった試験 2018/8/27 付

臨床研究課題名 CRB0004-18	食道胃接合部がんに対する術中センチネルリンパ節探索の有用性の検討
研究代表医師	千葉大学医学部附属病院 食道・胃腸外科 松原久裕

委員長より、本2試験は前回（第5回）臨床研究審査委員会で継続審査となったため、技術専門員からの指摘事項に関する回答及びそれを反映した変更申請書が提出された。ガイドラインに記載されている標準治療を逸脱することはないこと、通常の病理診断と同様の検査を行うこと、前回委員会で指摘された指示事項に関して変更がなされていることが説明された。

審査結果：承認（全員一致）

Ⅲ. 変更申請について 1 件 （資料4）

1) 2018/8/23 付

臨床研究課題名 CRB0001-18	インフリキシマブ投与下で寛解または低疾患活動性にある関節リウマチ患者を対象としたインフリキシマブ休薬療法における、関節超音波を用いた再発予測精度ならびにインフリキシマブ再投与の有効性・安全性を検証する、多施設共同前向き試験（OPTIWIT）
研究代表医師	千葉大学医学部附属病院 アレルギー・膠原病内科 池田啓
	実施計画：説明文書・同意文書改訂に伴う変更 説明文書・同意文書：情報公開について追記、記載整備 添付文書改訂 分担医師リスト、利益相反管理計画変更：大阪市立大学医学部附属病院 北海道内科リウマチ科病院

審査結果：承認（全員一致）

〔3〕 報告事項

1. 試験実施計画書等の変更 （資料5）

1) 研究計画書・説明文書・同意文書：委員会からの指示による修正 2018/5/25 付
簡便な審査により承認（2018/5/25）されたことが報告された。

臨床研究課題名 CRB0001-18	インフリキシマブ投与下で寛解または低疾患活動性にある関節リウマチ患者を対象としたインフリキシマブ休薬療法における、関節超音波を用いた再発予測精度ならびにインフリキシマブ再投与の有効性・安全性を検証する、多施設共同前向き試験（OPTIWIT）
研究代表医師	千葉大学医学部附属病院 アレルギー・膠原病内科 池田啓

以上