

## 第24回 臨床研究審査委員会 議事録概要

開催日時：令和2年7月10日（金）18：10～19：55

開催場所：地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター2階第1会議室

出席者（委員）：原田委員、時村委員、森委員、太田委員、千葉委員、濃沼委員、八代委員、奥田委員、伊藤委員、那須委員、山代委員、松嶋委員、永井委員

出席者（事務局）：金井、吉岡、長谷川、伊藤、遠藤、橋本、宮本、工藤、権守、

### 【新規申請】

|         |  |
|---------|--|
| 研究課題名   | 新規発症高リスク神経芽腫に対するイソトレチノイン単独維持療法の安全性・有効性試験 |
| 研究責任医師  | 東京都立小児総合医療センター検査科/血液・腫瘍科 牧本 敦            |
| 実施医療機関  | 地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター                   |
| 実施計画受領日 | 2020年 6月 30日                             |

#### <申請事項>

研究の概要について研究責任者より説明が行われた。その後、事務局より技術専門員の評価書について説明した。

#### <質疑応答>

1号委員：臨床薬理の立場から、医療上必要だということは強く感じる。その上で2点、先生に確認したい。単施設で実施されるということで、小児総合医療センターだと、年間3～4例の新規患者で、東京エリアの病院と連携をして症例の集積としては、予定している25例前後というのは3年間で不可能ではないという記載だったが、実際のところ単施設でやられた場合、十分症例の集積が見込まれるのかという点が資料からはわからなかったもので差し支えなければ先生の考えと具体的なアクション、そういった点も含めて、3年間で集積可能というようなご説明をいただきたい。

研究責任者：現在は、未承認の薬剤を個人輸入すると非常に高いハードルがあるということもあるので、実際の対象患者としては、1、2例多いという印象である。それがまず1点。それから小児がんの世界は、日本全国の多施設共同研究の組織もあり、小児血液癌学会という極めてアットホームな学会もあるので、そのようなところで学会発表等も含めてPRをしていこうと思っている。確かに過去いくつか他施設共同研究も行なってきたが、結局、患者さんにとって最善な治療を行うということが最も重視される学会および研究グループなので、この治療が必要なことは皆さん理解している。逆に多施設臨床研究でエンドポイントが不明であるとか、目的がややあやふやなものに関しては協力いただけない傾向がある。もしこれに入らない場合も患者さんが

希望すれば個人輸入は出来る。今までの標準治療、日本での標準治療が終わった後の外来での治療となるので、当院をご紹介頂き、治療するのも外来に通える範囲であれば問題はないので、患者紹介に関するハードルも通常が多施設共同臨床試験よりは低いと考えている。

1号委員：多施設で実施するという事は想定されなかったのか。

研究責任者：例えば国立成育医療センターや国立がんセンターにしてもおそらくこれはなかなか難しい。逆に未承認薬の個人輸入であるがゆえに難しいものだと判断した。我々がしっかりPRしつつ、単施設で責任を持って引き受けますという立場でなければ、逆に実行可能性が落ちるのではないかと考えている。

1号委員：よく理解できた。2点目だが、薬物動態の評価もされるとのことである。特に海外での検証的試験があり、国内でも日大が過去に検討している。これら情報も踏まえると、薬物のプロファイルから見て人種差というのは想定されにくいだろうと考えられ、成績の関連付けも容易になると考える。1日2回の反復投与の定常状態で評価されるが、採血ポイントが6時間と10時間であり、12時間後は外来での採血の実施可能性の問題があるのか、また、6時間までのAUCで評価するとあるが、本薬について何か臨床的な意味のあるパラメータであるという報告はあるのかといった点について、背景を教えてください。

研究責任者：最高血中濃度到達時間は、3ないし4時間後であるが、それが後ろにずれて観察される例があるということで、例えばインドでも欧州の方法で行っている論文が出ており、実は6時間後までしか測定していない研究がある。逆に外来の採血を考えるとそれが限界なのだが、あえて10時間を設定した。12時間の方がベターであることは理解しているが、12時間にすると入院になり、外来もなかなか難しいところではある。国立がんセンターの類似の試験というのとはもう一つ違う試験があり、リムツキシマブという未承認薬があり、医師主導試験が行われた。これは34例の治療で17例と17例の比較があり、その17例でこのイソトレチノインを併用している試験があった。その先行事例の17例は、この採血ポイントで測定している。

1号委員：実測値ベースでAUC<sub>0-6</sub>を評価するのであれば、クリアランスを正確には反映できない。一方、モデル解析をされるようなので、クリアランスの評価は可能と思う。非常に大事なのは、採血時点の情報の記録だ。採血ポイントの時間さえしっかり記録され、ある程度のポイントが取れば、ポピュレーションアプローチで評価は可能になるので、結局、動態をどういう形で評価をするのかというところを整理した上で、採血のポイントを計画された方が良いのではないかと。どのくらいの症例で血中濃度の情報が見込まれるのか、それも踏まえモデル解析がどのくらい出来そうか、そういったところを再度PK担当者と相談されて、整理をされたらいいのではないかと。これに関しては、厚生労働省から1年ほど前に母集団解析のガイドライン（「母集団薬物動態／薬力学解析ガイドライン」令和元年5月15日付け薬生薬審発0515第1号：ガイドライン名を後日追記）も出ているの

で、参考にされると良いのではないかと。

1号委員：今後、先進医療を実施される予定とのことであるが、どの程度、相談に行かれているのか。

研究責任者：治験実施計画書作成当時のプランニングは、まず認定臨床研究審査委員会にかけ、意見等をうかがい最終化をすることだった。先生がおっしゃるように新たに組むのではなく、当院は医療特区なので、当院で先進医療を申請することができる。実は現在も神経芽腫の患者さんがおり、その患者さんを取りこぼさなくリクルートしたいという意図がある。まずは先進ではなく特定臨床研究として開始したあと、現在2例だが、そのデータで安全性を評価した後、同じプロトコルで先進に対応した修正を行い、先進医療に持って行こうと考えていた。

1号委員：私は統計家なので、その設定の方も追従させていただき、大体23例ぐらいということで、ほぼ同一になったが、既報を読んだところグレード3とグレード4の毒性を生ずる患者が約17%いるということで、そのために少し脱落症例を検討しておいた方が良いのではないかと考えた。よって、私の計算では30ぐらいの例数で設定した方が安心であると思う。どうしても1施設で30というのは、結構難しそうなのもあったが、最終的に先進医療として実施するのであれば、もう少し例数を増やし、頑健なスタディにした方が良いと考える。実施の可能性がある中で、ここはちょっと検討していただきたい。2点目は、個人輸入をされていたと思うが、やはり臨床研究用の試験で使う薬剤に関しては、偽薬というのはあまりそういう分野のものはないと思うが、調べてみるとかなり多くの偽造医薬品が流通しているということが現状にあり、医薬品の供給というところが非常に重要なポイントになっているので、購入に関するSOPとか手順書を設け、その品質は確保できるようにした方が良い。

研究責任者：症例数に関しては、かなり厳しい状況だ。たかだか5例もひよつとすると1年かかるかもしれないということがあるので、単施設でもあるので脱落させないことを第一に考えていきたいとは思っている。2例、3例のプラスというところに関しては、ちょっと協議はしたいかなと思っている。いきなり30例増やすというのは、かなりのパーセンテージで、現実的ではないという印象だ。個人輸入に関しては、現在でも自費診療として個人輸入して投与するということをしており、先発品を必ず提供してもらうようにしている。もちろん偽造されていないというのとはなかなか難しいところだが、輸入国が明示された形で提供いただいている。先ほど申し上げた国立がんセンターのランダム化比較試験もその業者を利用していた。信頼性の高い業者を通して。あとは当院の薬剤部に試験薬管理者を置き、手順書を整備し投与しようかと思っている。投与方法に関しても、米国のプロトコル等々かなり参照し、自分なりにまとめたものがこれになる。先生がおっしゃるように保護者の安全性ということと、患者用のパンフレットのようなものの作成は考えたいと思っている。人種差に関してはなかなかまとまった報告はなく、日本人は特に投与されて

おらず、データがないので、CYP3A4 や 2C19 の多型は日本人に多いと思っているが、そのようなものが主要代謝産物への代謝を司る酵素であるとは言われている。人種差にこれがどれくらい関係するかというと微々たるものではないかと考えており、一方この個体差は最大 10 倍にもなるといわれているので、人種差というよりは、個体差と考えている。

1号委員：服薬日誌は必須なのか。

研究責任者：必須である。

1号委員：イソトレチノインは、海外ではランダム化比較試験で良い結果があり、プロトコールにも記載があるが、海外でも未承認だ。その理由がもしお分かりだったらお聞きしたい。

研究責任者：あくまで推測になる。特に米国の事情は開発者にも聞いたことがあるが、FDA の承認申請を得ようとしたことがあるようだ。ただ、この CCD という臨床試験は、企業が主導するような臨床試験のレベルに達していないのであろうと推察する。この薬ではないが、骨肉腫の別の薬で日本の会社が導入しようとしたことがあったが、同じ理由で FDA も承認しなかったし、日本の PMDA は、治験を開始するのも承認していただけなかったような事例もあり、結局、承認されるには、最低限の科学性は保証されていると思うが、FDA が承認を与える要件には達しなかったようだと考えている。一方でアメリカの実情は、オバマ政権のあと皆保険を目指しているが、皆保険ではなく任意保険なので、任意保険の現状は、アメリカの専門病院、小児がんを専門とする病院の処方であれば、保険にといいいますか、承認のあるなしに関わらず、全て保険が通ってしまうので、研究者の興味が無いというのが最も大きな要因だと思う。

<審議事項>

何点か確認事項はあったが、社会的に非常に利益をもたらす研究ということで確認事項が解決できれば承認ということで良い。

<結果>

全会一致で継続審議となった。

#### 【変更申請】

|         |   |
|---------|---|
| 研究課題名   | 小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法の第 1 相試験 |
| 研究責任医師  | 東京都立小児総合医療センター泌尿器科 佐藤 裕之                            |
| 実施医療機関  | 地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター                              |
| 実施計画受領日 | 2019 年 9 月 2 日                                      |

<申請事項>

事務局より本研究の変更申請について説明が行われた。

<審議事項>

特に意見はなかった。

<結果>

全会一致で承認とされた。

【変更申請】

|         |   |
|---------|---|
| 研究課題名   | 食後高血糖を伴い食後低血圧、起立性低血圧を有するレビー小体病患者に対するシタグリプチン（ジャヌビア TM）投与の安全性に関する研究 |
| 研究責任医師  | （地）東京都健康長寿医療センター循環器内科 石川 譲治                                       |
| 実施医療機関  | 地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター  |
| 実施計画受領日 | 2018年 5月 29日  |

<申請事項>

事務局より本研究の変更申請について説明が行われた。

<審議事項>

特に意見はなかった。

<結果>

全会一致で承認とされた。

【変更申請報告】

|         |   |
|---------|---|
| 研究課題名   | シスプラチン関連腎障害の予防を意図したマグネシウム補充療法のランダム化第 II 相臨床試験 |
| 研究責任医師  | 東京都立小児総合医療センター血液・腫瘍科 松井 基浩                    |
| 実施医療機関  | 地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター                        |
| 実施計画受領日 | 2018年 12月 18日                                 |

<報告事項>

事務局より研究者の体制の変更ということで、本研究の内容に大きな影響はないと判断し、簡便な審査をして承認となったので報告した。

【変更申請報告】

|         |   |
|---------|---|
| 研究課題名   | 小児の神経因性排尿筋過活動による膀胱機能障害に対するボツリヌス毒素の膀胱内局所注入療法の第 1 相試験 |
| 研究責任医師  | 東京都立小児総合医療センター泌尿器科 佐藤 裕之                            |
| 実施医療機関  | 地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター                              |
| 実施計画受領日 | 2019年 9月 2日   |

<報告事項>

事務局より研究計画書の変更があり、体制の変更のため特段大きな問題はないと判断し、簡便な審査を行い、承認となったので報告した。

**【特定臨床研究の該当性について】**

＜依頼内容説明＞

事務局より標記の依頼内容について説明が行われた。

＜結果＞

現段階で特定臨床研究に載せ替えることは必須ではないとした。

**【その他】**

・次回委員会開催日について

事務局は、第25回臨床研究審査委員会を2020年8月14日（金）18時より2階第1会議室にて開催することを確認した。

以上