

第3回国立大学法人福井大学臨床研究審査委員会議事要旨

【審査期間】平成31年3月7日(木)～平成31年3月11日(月)

【委員】

○出席委員

松峯昭彦(委員長), 小坂浩隆, 西村高宏 (内部3)

野村元積, 吉川奈奈, 吉田俊博, 欠戸郁子, 酒井和美 (外部5)

○欠席委員

石塚 全

【審議事項】

経過措置(継続審査)

整理番号	C2018029F
区分1	■医薬品医療機器等法における未承認・適用外の医薬品等の臨床研究 □製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究
区分2	■単施設研究 □多施設共同研究
研究課題名	免疫チェックポイント阻害剤の治療効果予測における FLT-PET/MRI の有用性の検討
研究責任医師	梅田 幸寛(呼吸器内科)
実施医療機関	福井大学医学部附属病院

【審議】

前回委員会において継続審査となった標記研究について、各委員に次の資料を送付し審議を依頼した。

(送付資料)

No.1: 加筆修正内容一覧

No.2: 実施計画(加筆修正箇所を朱書き)

No.3: 研究計画書(加筆修正箇所を朱書き)

No.4: 同意説明文書(加筆修正箇所を朱書き)

No.5: 同意説明文書(加筆修正箇所を朱書き)

【変更内容】

《保険加入・医療費について》

従来の方針のとおり、保険には加入しない。また、事務局より、研究費による医療費補償は難しいことが確認された。これを受けて、「研究対象者に健康被害が生じた場合には、保険診療内で適切な診察と治療を行う」こと、「その際の医療費に関して、金銭面での補償はない」ことを明記した。

質問 No.	頁 (項目)	修正前	修正後
実施計画			
1	p. 6 4	「特定臨床研究の対象者への補償の有無」は「補償あり」。	「補償なし」に修正した。

2	p. 6 4 「保険以外の補償の内容」	「本研究の参加または終了後に本研究に参加したことが原因となって、重篤な副作用などの健康被害を受けた場合には、保険診療内で適切な診察と治療を行い、 <u>その際の医療費は研究責任者および研究分担者の研究費からこれを補償する。</u> 」と記されていた。	「これまで ¹⁸ F-FLT PET 検査での有害事象は当施設及び世界的に見ても報告されておらず、本研究の参加または終了後に本研究に参加したことが原因となって、重篤な副作用などの健康被害が引き起こされる可能性は極端に低いと考えられる。もし、健康被害を受けた場合には、 <u>保険診療内で適切な診察と治療を行い、その際の医療費に関する金銭面での補償はない。</u> 」に加筆修正した。
研究計画書			
3	p. 14 13 「研究対象者の健康被害への対応と補償」	「本研究の参加または終了後に本研究に参加したことが原因となって、重篤な疾病等の健康被害を受けた場合には、保険診療内で適切な診察と治療を行い、その際の医療費は研究責任医師および研究分担医師の研究費からこれを補償する。また、本研究の実施にともない、医薬品副作用被害救済制度など規制当局への対応が必要となる健康被害が生じた場合、研究責任医師はこれに対処し、必要に応じて十分な協議を関係者を行うものとする。」と記されていた。	「これまで ¹⁸ F-FLT PET 検査での有害事象は当施設及び世界的に見ても報告されておらず、本研究の参加または終了後に本研究に参加したことが原因となって、重篤な副作用などの健康被害が引き起こされる可能性は極端に低いと考えられる。もし、本研究の参加または終了後に本研究に参加したことが原因となって、重篤な疾病等の健康被害を受けた場合には、保険診療内で適切な診察と治療を行い、 <u>その際の医療費に関する金銭面での補償はない。</u> また、本研究の実施にともない、医薬品副作用被害救済制度など規制当局への対応が必要となる健康被害が生じた場合、研究責任医師はこれに対処し、必要に応じて十分な協議を関係者を行うものとする。」に修正した。
説明同意文書			
4	p. 7 17 「健康被害が発生した場合の対応と補償について」	「この臨床研究は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。もし、臨床研究の期間中あるいは終了後にあなたに健康被害が生じた場合には、通常の診療と同様に保険診療内で医師が適切な診察と治療を行い、 <u>その際の保険診療で生じた医療費は研究費から補償します。</u> 」と記されていた。	「この臨床研究は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。FLT の量は非常に微量で、これまで FLT-PET 検査による健康被害の報告もないため、安全性に問題ないと考えられますが、もし臨床研究の期間中あるいは終了後に <u>FLT-PET/MRI 検査によってあなたに健康被害が生じた場合には、通常の診療と同様に保険診療内で医師が適切な診察と治療を行います。その際の医療費の補償はありません。</u> 」と、誤解のない表現に加筆修正した。

《実施計画》

質問 No.	頁 (項目)	指摘箇所	加筆修正内容
5	p. 2 1(3)	「統計解析担当機関」に、研究計画書 p. 17 「統計解析担当者：梅田幸寛」に基づき修正すること。	【統計解析担当機関】の欄へ、「統計解析担当者：梅田幸寛」についての情報を記載した。

《研究計画書》

質問 No.	頁 (項目)	指摘箇所	加筆修正内容
6	p. 7 (3)	¹⁸ F-FLT の急性毒性試験に関する論文を記載すること。	『 ¹⁸ F-FLT 注射液製品標準書』の参考文献(2)』が該当するため、研究計画書に参考文献(5)として記載した。
7	p. 7 (4) その他	¹⁸ F-FLT 注射液投与量について記載すること。	「 ¹⁸ F-FLT 注射液に含まれる非放射性 FLT 量は、毎回作製ごとに確認試験を行い FLT の同定を行う際に 1 µg/mL 未満であることを確認している。1 回投与時の製品の容量は 8~10 mL であることから最大投与量は 10 µg(0.041 µmol) 未満となる。」と加筆した。
8	p. 7 参考	TBA-HCO ₃ の毒性データがあれば記載すること。	「また、 ¹⁸ F-FLT 注射液に含まれる TBA 量は、ヨーロッパ薬局方では 2.6 mg/V 未満と規定されている(8)。最大容量が 10 mL の場合 TBA 濃度は 260 ppm 未満となるが、本施設ではよ

			り低値の 200 ppm を規格値としている。」と加筆し、参考文献(8)を追加した。
9	p. 8 4.6	平成を西暦に変更すること。	西暦表記に変更した。
10	p. 12 10.2 <FLT の毒性について>	「 ¹⁸ F-FLT 注射剤中の FLT の物質量はトレーサー量であるために、上記のような薬理作用を発現すること可能性は非常に低いと考えられる。」について、わかりやすく記載すること。	「 ¹⁸ F-FLT 注射液に含まれる非放射性 FLT 量は、毎回作製ごとに確認試験を行い FLT の同定を行う際に 1 μg/mL 未満であることを確認している。1 回投与時の製品の容量は 8~10 mL であることから最大投与量は 10 μg (0.041 μmol) 未満となり、上記のような薬理作用を発現すること可能性は非常に低いと考えられる。」に加筆修正した。
11	p. 12 10.2	TBA-HCO ₃ の毒性について記載すること。	<TBA-HCO ₃ の毒性について>の項目を設け、以下を加筆。 「TBA-HCO ₃ (tetrabutylammonium bicarbonate) の毒性データは存在しないが、類似構造の tetrabutylammonium iodide (TBAI) の毒性データは存在する。どちらも生体内では tetrabutylammonium イオンとして作用するので TBAI の毒性データを参考にできると考えられる。TBAI をマウスに経口投与した場合の LDLo (Lowest Published Lethal Dose) は 1600 mg/kg である。標識合成に使用する TBA-HCO ₃ は 45mg なので、仮に全量が注射剤に混入したとしても、致死量には全く達しないと考えられる。また、 ¹⁸ F-FLT 注射液に含まれる TBA 量は、ヨーロッパ薬局方では 2.6 mg/V 未満と規定されている(8)。最大容量が 10 mL の場合 TBA 濃度は 260 ppm 未満となるが、本施設ではより低値の 200 ppm を規格値としており、安全性に問題はないと考えられる。」
12	p. 12 10.2	被ばく量について記載すること。 (質問 No. 20 も関連項目)	p.13 10.2 に<被ばく量に関して>の項目を設け、「 ¹⁸ F-FLT PET/MRI を 1 回実施した場合の被ばく量はおよそ 5mSv である。保険診療で肺癌の病気診断に用いられている ¹⁸ F-FDG PET/CT での被ばく量は 10-30mSv とされており、今回用いる機器が PET/MRI 装置であるため CT 撮影に必要な被ばくが軽減されている。本研究に参加し 3 回の ¹⁸ F-FLT PET/MRI 検査を実施することによって、発がん性などのリスクが上昇することはないと考えられる。」と加筆した。
13	p. 15 16	誤記	「研究実施による発生する」を「研究実施により発生する」に修正。
14	p. 15 17.4	「当初は想定していなかった、研究対象者及び研究対象者の家族の生命に重大な影響を与える偶発的所見が発見された場合には、研究責任医師、研究分担医師等で開示すべきかどうかを協議して決定する。偶発的所見を開示することとなった場合には、開示を希望した研究対象者に対してのみ知らせることとする。」を、わかりやすい記載にすること。	「当初は想定していなかった有害事象など、研究対象者の生命に重大な影響を与える偶発的所見が発見された場合には、研究責任医師、研究分担医師等で開示すべきかどうかを協議して決定する。有害事象等の偶発的所見を開示することとなった場合には、開示を希望した研究対象者に対してのみ知らせることとする。」に加筆修正した。

《説明同意文書》

質問 No.	頁 (項目)	指摘箇所	加筆修正内容
15	p. 1 2	研究対象者にとって「担当医師」は誰のことを指すのか。	「担当医師 (呼吸器内科の主治医および担当医)」と加筆修正した。

16	p. 2 4	「PET 検査には FLT という遺伝子の材料となる薬剤を用いて画像診断を行い FLT-PET 検査と呼ばれています」を、説明等を加えるなどして理解しやすい記載にすること。	「PET 検査では FLT という遺伝子の材料となる薬剤を用いて画像診断を行います。これを FLT-PET 検査といいます。FLT が腫瘍に集まる程度は、腫瘍の増殖の速度に関連していると考えられています。また、MRI 検査では免疫治療による腫瘍の中の炎症による腫瘍の浮腫みや細胞密度の低下を評価できると考えられます。」の説明を加筆した。
17	p. 4 5(1)①	8(2) : 「入れ墨や眉墨」を受け、p. 4 5(1)① : 「入墨」を「入墨等」に修正すること。	p. 4 5(1)①の記載を「入墨等」に修正した。
18	p. 5 5(2)	誤記	「全治療」を「前治療」に修正した。
19	p. 5 8(2)	8(2)放射線の影響についてもう少し理解しやすい説明がほしい。	「また、1 回の FLT-PET/MRI 検査によって受ける被ばく量は約 5mSv であり、現在広く行われている FDG-PET/CT 検査の被ばく量 10~30mSv よりもかなり少ないですが、ご不明な点はお問い合わせください。」と加筆修正した。
20	p. 4	西暦表記とすること。	すべて西暦表記に統一した。

(回答)

全委員(8名)から書面にて回答があった。

・承認 (8) ・不承認 (0)

【審議結果】

全会一致で『承認』された。(承認番号:2018017F-2)