

第9回千葉大学臨床研究審査委員会審査に関する記録

日 時 西暦 2018 年 12 月 17 日 (月) 15 時 50 分～16 時 45 分
場 所 千葉大学医学部附属病院 セミナー室 2
出席者 巽 浩一郎 (委員長) 石井 伊都子 (副委員長) 大塚 将之 (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 なし

〔1〕 第8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。

〔2〕 審議事項

I. 新規実施の適否について 2 件

1) 新規申請依頼
変更申請

2018/12/5 付

2018/12/12 付

臨床研究課題名 CRB0010-18	RESORCE 試験における sorafenib の用量基準を満たさない sorafenib 不応進行肝細胞癌症例に対する regorafenib の安全性と有効性を検証する無作為化第Ⅱ相試験 (REGAIN 試験)
研究代表医師	千葉大学医学部附属病院 消化器内科 加藤直也
参加施設	千葉大学医学部附属病院 安全性コホート終了後、有効性コホートを登録する際に多施設共同試験とする予定
症例数	64 例 (通常量開始群 32 例、減量開始群 32 例) (安全性評価コホート 12 例 (通常量開始群 6 例、減量開始群 6 例))
変更申請	千葉大学医学部附属病院 利益相反管理計画 (1.1 版) 提出

研究分担医師より、regorafenib は sorafenib と似た構造を持つため有害事象が懸念される。RESORCE 試験では sorafenib の開始用量の半分以上を飲めない患者さんは除外されたが、実臨床においては 1/4 量 (200mg) しか飲めない患者さんが 25～30% 存在する。このため、そのような患者さんに対して regorafenib は安全かつ有効性があるかを確認する試験を計画した。通常量 (160mg) 開始群と減量 (80mg) 開始群でランダム化するが、通常量開始群と減量開始群の TTP (無増悪期間) を比較するのではなく、RESORCE 試験での TTP とそれぞれの群を比較する。安全性において懸念があるため、初めの 6 例を単施設での安全性コホートとしてロックし、安全性を検証した上で有効性コホートに入るデザインとしたことが説明された。

技術専門員からの質問に対して、試験分担医師より以下の通り回答があった。

1. 疾患領域の専門家

① sorafenib 不耐用症例を対象とした試験であり、有効性は下回る可能性が高い。探索研究ではあるが、事前に期待される安全性・有効性を設定することで研究結果の評価が容易になる可能性がある。

(回答) 臨床試験では、さまざまなシナリオが想定され、それを踏まえ工夫した点は regorafenib の添付文書での最低用量 80mg に比べ、40mg という少なめの dose を設定した。また、TKI は血中薬物濃度の値にばらつきが大きく、個体差が大きい薬剤である。

② sorafenib 治療後の 2nd line の治療は研究期間中にも新規薬剤が承認される可能性があり、本試験にエントリーする症例が少なくなる、また臨床的に使用機会が減少してくる可能性がある。

(回答) 当院では患者数が多く、エントリーする症例が少なくなる心配はない。また、TKI が複数承認されている腎癌では、薬の選択肢が多くなったことは、患者さんのメリットとなり得ている。

2. 疾患領域の専門家

① 重篤な有害事象を起こす可能性があり、無増悪期間延長に寄与するか否かも不明というリスクがある。

(回答) スチバーガ自体が本邦で 800 例程度しか使用例がなく、5% の 40 例弱のデータは千葉大学医学部附属病院及び関連病院で持っている。実臨床において上手く handling すれば患者さんの OS に寄与すると考えているが、安全性は未知のため安全性評価コホートが設定されている。

3. 生物統計の専門家

①最初の安全性コホートでの参加者には安全である旨のエビデンスが無いというデメリットがある。

(回答) 臨床試験では、エビデンスを確立するために実施するものであり、安全性には十分配慮する。

属性④委員より、薬剤に関して成分名と商品名の記載をどちらかに統一する、または併記するといった対応をとるよう指示があった。

属性①委員より、試験実施計画書データモニタリング委員会はどれくらいの頻度で安全性モニタリングを行うか質問があった。研究分担医師より、「11.5.4. 中間解析」に記載の通り、初めの6例でデータをロックし、コホートを継続するか判断する。その後のモニタリングに関しては、1年に1度(定期開催するわけではないが)定期報告のデータを開示(フィードバック)した上で必要に応じて委員会を開催する内容に変更すると回答があった。

臨床試験部長より、定期報告とは別に、重篤な有害事象についてデータモニタリング委員会の委員に確認してもらうことが望ましいと意見が出された。

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

2) 新規申請依頼

2018/12/5 付

変更申請

2018/12/12 付

臨床研究課題名 CRB0011-18	肝内腫瘍量 50%以上、門脈本幹・胆管浸潤症例を含む Child-Pugh A および B の 進行肝細胞癌に対する lenvatinib の安全性と有効性を探索する臨床試験 (LAUNCH 試験)
研究代表医師	千葉大学医学部附属病院 消化器内科 加藤直也
参加施設	千葉大学医学部附属病院 (参加予定施設) ┌ 国保旭中央病院 ├ 日本医科大学千葉北総病院 ├ 国保直営総合病院君津中央病院 ├ 国立病院機構千葉医療センター └ 船橋市立医療センター
症例数	60 例以上 (各群 30 例以上、最大 50 例、双方のコホートが 30 例に到達するまで登録可能)
変更申請	千葉大学医学部附属病院 利益相反管理計画 (1.1 版) 提出

研究分担医師より、lenvatinib は進行肝細胞癌に対して、sorafenib に対して非劣性を示し 2018 年の 3 月に承認になった。先ほどの試験と同様、治験で除外された症例に対して安全性と有効性を検証する市販後の前向き臨床試験である。本試験は 1 次治療であり、他の TKI を使用したことのない患者さんを対象とする。Child-Pugh B に関しては過去に small sample size で PhII 試験が行われており、recommended dose は決まっている。肝臓の腫瘍量が多い患者さんや Child-Pugh B の患者さんの安全性をモニターするため、各施設の first patient in が終わった段階で、その施設が臨床試験を遂行するに適しているかをモニタリングするといった risk-based monitoring を計画していることが説明され、審査された。

1. 技術専門員の質問に対して、以下の通り回答があった。

①事前に期待される安全性・有効性を設定することで研究結果の評価が容易になる可能性がある。
(回答) CRB0010-18 に同じ。

②inclusion criteria をきちんと設定した方がいい。

(回答) 研究分担医師より、門脈一大循環シャントを認める患者さんは除外する。また、Child-Pugh B には 7 点、8 点、9 点とあるが、PhII で 8 点までの症例しか入っていなかったため、今回の試験でも 9 点は除外している。

③デメリットとして、症例によっては薬効を認める前に病態が進行する可能性があり、そのような症例が多く含まれた際、治療効果が低く見積られる可能性がある。

委員長より、臨床試験ではそのようなことも想定され、評価書には総評として本研究を実施することは妥当とされていることが述べられた。

2. 疾患領域の専門家

①デメリットとして lenvatinib は高度進行肝細胞癌に対する有効性が未知であり、安全性の担保がないこと、特に Child-Pugh B 症例ではさらに未知であり、参加者の安全性が懸念される。

委員長より、有害事象は特に注意を払いモニタリングを実施することで安全性を確保するよう指示があった。

②総評として、保険適応外使用を保険で行うことの妥当性について確認した方がよい。

(回答) 研究分担医師より、本試験は保険適応外使用とは判断していない。添付文書では、切除不能な肝細胞癌との記載があるのみであり、使用してはいけない条件の記載はない。治験では本試験の対象となるような患者さんが入らなかったと理解している。安全性に対しては処方医が責任を持つべきと回答された。属性①委員より、切除不能とはどのように判断するのか質問があり、研究分担医師より、unresectable の日本語訳で、切除不能と訳される。切除不能でも局所療法を行い、カテーテル治療を実施後、効果がない場合に全身治療となる最終的には外科の先生との discussion で決めていくことになることが回答された。

委員長より、同様に生物統計の専門家からも安全性に関して指摘が出されていることが報告され、試験実施に際し安全性に十分配慮するよう指示が出された。

審査結果：承認（全員一致）

II. 新規実施の適否について（臨床研究法経過措置による移行） 2 件

1) 2018/12/3 付

臨床研究課題名 CRB0007-18	筋萎縮性側索硬化症患者を対象としたラコサミドの安全性を検証するための臨床試験
研究代表医師	千葉大学医学部附属病院 脳神経内科 桑原聡
参加施設 症例数	千葉大学医学部附属病院 30 例（7 例実施中）

研究分担医師より、ALS の治療薬として、リルゾールとエダラボンの 2 剤が保険適応されているが、延命効果は数カ月程度である。ALS では運動神経の過剰興奮性が運動神経細胞死の原因と考えられ、神経興奮性を下げる薬剤投与により ALS の進行が抑制可能かを確認することが試験の背景である。具体的には抗てんかん薬ラコサミドを内服し安全性を確かめ、将来的な臨床試験につなげることを目的とする。疾患領域の技術専門員より、以下の内容がデメリットとしてあげられた。

- ① 試験薬の用量、投与期間、観察期間、患者数の設定根拠が明確でない。
- ② 血液検査（生化学検査など）の実施項目が少ないがその根拠が明確でない。
- ③ 5 週目には有害事象の観察を電話で問診するだけであるが、それで十分な安全性の確認（主要評価項目）ができるか懸念がある。

これを受け、委員長より、試験実施計画書に①及び②の内容に関する説明を加えるよう指示が出された。また、③に関しては、回答書を提出するよう指示があった。その上で、この試験から得られる情報の位置づけをもう少し明確にした試験実施計画書にするよう指示が出された。

また、必要に応じて監査を実施する規定が曖昧であること、金銭の支払いに関する適切な記載が必要であるという指摘に関しては実施計画書に加筆するよう指示が出された。

属性②委員より、ALS 試験の患者さんを対象としているが、POEMS の時のように同意能力はあるが体が動かない患者さんに対して、代筆の必要はないか質問があった。研究分担医師より、今回の inclusion criteria を満たす患者さんなら自身でサインできると回答があった。

属性④委員より、同意説明文書「1. はじめに」に「この試験については」と「この薬の臨床使用については」と 2 種類の記載があり、患者さんが混乱するかもしれないので記載方法を検討した方がよい。また、「7. この試験に参加しない場合の、他の治療方法」に通常の診療に関してもう少し詳しく説明があった方がよいと意見が出された。

審議結果：継続審査（全員一致）

理由：技術専門員からの指摘を反映し試験実施計画書及び同意説明文書を変更するため。

2) 新規申請
変更申請

2018/12/6 付
2018/12/10 付

臨床研究課題名 CRB0009-18	血管内超音波を用いた冠血流輝度解析による冠血流予備量比の検討
研究代表医師	千葉大学医学部附属病院 循環器内科 北原秀喜
参加施設 症例数	千葉大学医学部附属病院 31 例（8 例実施中）
変更申請	研究計画書（第 5 版）：予測される利益、予測される不利益及び不利益を最小化する対策を追記

研究代表医師より、冠動脈疾患に対してはカテーテルを用いた治療を行い、狭窄部に金属のステントを置く。その際、通常、血管内超音波検査（IVUS）で観察してバルーン、ステントサイズを決める。一方、FFR（冠血流予備量比）は、狭窄部に細いガイドワイヤーを通し、奥と手前の圧をとることで、機能的、生理的に狭窄の度合いをみるデバイスである。この両方のデバイスを用いて血流と狭窄度を評価するが、それぞれ高価なデバイスであるため、今回の試験では一つのデバイスで同時にできるかを検討する。過去の報告は全て後ろ向きで行われたもので、計測の場所が異なるなど条件が異なった。今回前向き試験を計画し、カテーテル治療の際に IVUS と FFR を同時に解析することが説明され、審査された。

技術専門員よりプロトコールに問題なく、デメリットはない独創的な試験であると意見が出されている。

審査結果：承認（全員一致）

Ⅲ. 継続審査について 1 件

1) 第 8 回臨床研究審査委員会にて継続審査となった試験

2018/12/2 付

臨床研究課題名 CRB0006-18	メトホルミンの子宮体癌増殖抑制作用の検討：探索的試験
研究代表医師	千葉大学医学部附属病院 婦人科 三橋暁

委員長より、記載不十分な箇所に説明を追加し、最新のデータを反映した内容に変更した旨が説明され、審査された。

審査結果：承認（全員一致）

以上