

第2回千葉大学臨床研究審査委員会査過程に関する記録

日 時 西暦 2018 年 5 月 21 日 (月) 14 時 45 分～15 時 33 分
 場 所 千葉大学医学部附属病院 セミナー室 2
 出席者 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 巽 浩一郎 (委員長)

[1] 第1回臨床研究倫理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 (臨床研究法経過措置による移行) 1 件 (資料2)

1) 2018/5/10 付

臨床研究課題名 CRB0001	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
参加施設	宇多津病院 大阪医科大学附属病院 大阪市立大学医学部附属病院 岡山大学病院 北播磨総合医療センター 京都大学医学部附属病院 京都府立医大附属病院 慶應義塾大学病院 国保旭中央病院 国立病院機構千葉東病院 佐川昭リウマチクリニック 千葉大学医学部附属病院 東京女子医科大学八千代医療センター 東邦大学医療センター大橋病院 長崎大学病院 奈良県立医科大学附属病院 北海道大学病院 北海道内科リウマチ科病院 山梨大学医学部附属病院 横浜市立総合医療センター
症例数	200 例 (145 例実施中)

研究代表医師より当該臨床研究の概要とこれまでの試験の経過について以下の通り説明があった。
 今回対象となる薬剤インフリキシマブは TNF α に対するモノクローナル抗体で、関節リウマチに対する代表的な生物学的製剤の一つである。生物学的製剤は関節リウマチの治療を変えたと言われる有効性の高い薬剤ではあるが、一方で感染症を中心とする薬剤の有害事象のリスク、高価であるためコストが問題であり、活動性が落ち着いた後に休薬する戦略が長く求められている。一般的な炎症活動性を評価する DAS28 という指標が低い方が、休薬しても低疾患活動性を維持できると言われているが、DAS28 は精度が低い。一方、パイロット研究によると、関節超音波検査はより正確に滑膜炎を判断でき、より精度高く再発しない患者さんを見分けられる。しかし、あくまでもパイロット研究であり、本当にエコー検査で、より休薬できる患者さんを見分けられるかが大きな課題だった。そこで本試験では、インフリキシマブを半年以上投与し低疾患活動性を達成した患者さんに対して、インフリキシマブを休薬し、その後再発する患者さんを通常の評価方法である DAS28 と、エコー検査での PD スコアの評価方法で比べ、エコー検査の方がより精度高く同定できるかどうかを検証することを目的としている。本試験は国内 29 施設での多施設共同研究であり、目標症例数は 200 例、その内現在 145 例 (うち本施設では 29 例) 組み入れされていることが説明された。

副委員長より、本試験は当院の臨床研究倫理審査委員会で以前審議されたが、臨床研究法経過措置に該当するため認定委員会での審議が必要であることが説明された。

臨床試験部長より、臨床研究法の「経過措置について」が説明された。経過措置に関しては1. 研究開始から症例登録終了、2. 症例登録終了から観察期間終了、3. 観察期間終了からデータ固定、4. データ固定から研究終了までの4つの期間に分け、実施計画の記載事項・審査項目の再審議する事項が記載されている。今回の試験については1. 研究開始から症例登録終了の期間に該当するため、試験の背景、根拠、試験デザイン、目的等については審議不要だが、患者選択、対象者に対する治療、安全性の評価、統計解析、品質、倫理的配慮そして研究期間、利益相反、インフォームド・コンセントについては審議が必要ということになる。なお、本試験に関しては研究代表医師にご出席いただき内容及び書類等の事前確認をしている。また、厚生労働省から参考として配布された「臨床研究法の基本的理念に基づく認定臨床研究審査委員会の審査の視点」について、内容及び当委員会での運用方法について説明があった。

また、属性②委員より、技術専門員評価書に関しての質問があり、臨床試験部長より、基本的には3つの分野について3名の方から技術専門員評価書を提出してもらい、委員の先生方の審議の参考としていただく。今回は未承認薬、適応外ではないため臨床薬理の分野は該当せず、医学の専門家と統計の専門家の2人に提出いただいたことが説明された。

属性②委員より、技術専門員評価書に記載のデメリットについて、研究代表医師の意見を聞くことはできるのか質問があり、臨床試験部長より、それは構わないと回答があった。

また、研究代表医師より、以下の通りデメリットに関して説明があった。

本試験は、インフリキシマブを投与して落ち着いている患者さんに対して、インフリキシマブを休薬するところから開始するため、それがデメリットになり得る。ただ、本試験に入るから止めるわけではなく、そもそもインフリキシマブを休薬することが決まった方が組み入れられる。その上で起こりうるデメリットとしては、病気の悪化の可能性がある、パイロット試験の結果から半分くらいで再燃すると考えられる。本試験では現時点で3〜4割が再燃しており、おそらく半分近くの方で、リウマチが悪化すると考えている。ただ、そういった方でも、もう一度同様の治療を始めることで、同様の低疾患活動性が得られる可能性が極めて高いと思われる。ただ、インフリキシマブは生物学的製剤であり、再投与時にタンパク製剤に対するアレルギーのリスクがある。理論上アレルギーのリスクが高くなる懸念はあるものの、実際に高くなるという報告はなく、現時点で絶対リスクが高いとは言えない。本試験で、実際にインフリキシマブ休止後再発した人の中で、インフュージョンリアクションを起こした方は1例のみであり、特に重篤なものではなかった。今回探索的評価項目としてアレルギーに対するリスクを確認することが説明された。

属性①委員より、認定臨床研究審査委員会では、技術専門員評価書は外部委員でなければならぬか質問があり、臨床試験部長より、研究者と一緒に仕事をしている人は過去一年に遡って技術専門員にはなれないため、本試験では現実的にアレルギー・膠原病内科の先生方については難しい。結果的には院外の方に依頼する確率が非常に高く、大学病院臨床試験アライアンスで相互協力していくことが説明された。

事務局より、配付書類「臨床研究法の基本的理念に基づく認定臨床研究審査委員会の審査の視点」にあるチェック項目は、本委員会では、異なる専門分野の先生方にご出席いただいているため、必ずしも全ての先生が全ての項目に対する確認ができると考えてはいない。ご自身のご専門に基づいてチェック可能なところにチェックしていただきたい。ただ、(審査の視点の)「1. 社会的及び学術的意義を有する臨床研究を実施すること」について、もしチェックをされない先生がいらっしゃれば、それは会議で意見を述べていただきたいと説明があった。また、「審査の視点」は改訂を検討しているため、意見があるかを確認した。

属性④委員より、同意書の21番が「治験審査委員会」になっているため、「認定臨床研究倫理審査委員会」とするよう指摘があった。

また、研究推進課研究支援係より、以下の点に関する記載整備が提案された。

- ① 実施計画書のp5「治験審査委員会」を「認定臨床研究審査委員会」に変更
- ② 実施計画書のp5「実施医療機関の認定臨床研究審査委員会」は、千葉大学としては「実施医療機関」であるが他の実施機関の委員会ではないため、文言を修正する。
- ③ 実施計画書p14「当院の目標症例数」とあるが、実施計画書は中央審査となるため、全体の目標症例数のみ記載する。
- ④ 実施計画書p14参加施設数は、「30施設」とあるが、現在29施設のため変更する。

さらに、研究推進課研究支援係 廣瀬係長より、事務局に対してp35一番下「26. 研究資金及び利益の衝突」は臨床研究法の運用と整合性が取れているか確認があり、臨床試験部長より、臨床研究

法で定めた管理計画は別途提出していただいている。計画書に関して全ての整合性が取れているわけではないが、(厚生労働省の) 通知の中で再作成しなくていいと記載されている。今後、できる範囲で対応することが回答された。

審査結果：継続審査（全員一致）

「承認」以外の場合の理由等：委員会からの指示による誤記及び記載整備に伴う修正

指示事項

修正箇所	修正前	修正後
同意文書 〈説明事項〉 21.	<u>治験審査委員会</u> について	<u>認定臨床研究審査委員会</u> について
試験実施計画書		
p5 表及びその他該当箇所	<u>治験審査委員会</u>	<u>認定臨床研究審査委員会</u>
p14	<u>当院の目標症例数：35例</u>	削除
4.2目標被験者数と試験実施期間	予定参加施設数： <u>30施設</u>	予定参加施設数： <u>29施設</u>

以上