

## 第 21 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 2019 年 10 月 21 日 (月) 14 時 45 分～15 時 45 分

場 所 千葉大学医学部附属病院 セミナー室 2

委員リスト

氏名	所属	性別	構成要件	出欠
◎巽 浩一郎	千葉大学大学院医学研究院・呼吸器内科学	男	1	○
○大塚 将之	千葉大学大学院医学研究院・臓器制御外科学	男	1	○
大鳥 精司	千葉大学大学院医学研究院・整形外科	男	1	○
○石井 伊都子	千葉大学医学部附属病院・薬剤部	女	1	○
岡林 伸幸	千葉大学大学院社会科学研究院	男	2	×
星野 恵美子	医療法人社団鎮誠会	女	1	○
鈴木 庸夫	鈴木庸夫法律事務所	男	2	○
丸 祐一	鳥取大学・地域学部地域学科	男	2	○
土田 直子	NPO 法人支え合う会「α」	女	3	○
三木 秀治	千葉銀行	男	3	○

◎委員長 ○副委員長

・構成要件：以下の番号を記載

- 1 医学又は医療の専門家
- 2 臨床研究の対象者の保護及び医学又は医療分野における人権の尊重に関して理解のある法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者
- 3 1 及び 2 に掲げる者以外の一般の立場の者

〔1〕 第 20 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)

2019/9/30 付

臨床研究課題名 CRB0031-19	ウェルナー症候群に対するニコチンアミド リボシドの安全性・有効性を検証するための前向き、単施設試験
研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科 横手幸太郎
参加施設 症例数	千葉大学医学部附属病院 16 例

研究分担医師より、ウェルナー症候群は早老症であり、実際の年齢より年がとったように見えてしまうだけでなく、いろいろな合併症を発症してしまう。30 歳前後で白内障を発症し、40 歳を過ぎると握力の低下や歩行速度が遅くなるサルコペニアの症状を起こす。さらに糖尿病や脂質異常症、高血圧等の疾患から動脈硬化性疾患（脳梗塞や心筋梗塞など）を発症する。また、癌になりやすいと言われ、50 歳、60 歳を前にして亡くなってしまうことが多い。日本においては 2,000 人程度の希少疾患である。本試験では 16 名の患者を対象とし、欧米で健康食品として販売されているニコチンアミド リボシドまたはプラセボをクロスオーバーで投与し、安全性を確認するとともに、糖尿病等の合併症や潰瘍に対する影響を評価することが説明された。

技術専門員より、注意すべき点として以下の 2 点が挙げられ、研究分担医師より、それぞれ回答があった。

- ① ニコチンアミド リボシドは高用量で肝毒性があるが、本研究での用量の場合その可能性は極めて低いと考えてよいのか。
- ② 電話でのフォローアップ期間に肝毒性について注意を払った問診（全身倦怠感、食思不振）が必要と思われる。

（回答）

- ① 過量投与の場合には肝毒性が言われているが、10 倍の投与量の際に生じると言われており、本投与量では生じることはない。
- ② ウェルナー症候群は福島県や鳥取県など遠方から通っている患者さんが多く、毎月通院することは不可能である。通常はかかりつけ医を受診し医学的なバックアップをしてもらい、何かあった時は来院いただく。電話での問診としたが、必要に応じて診察を行う予定である。

委員長より、健康食品のため患者さんが自費で購入可能か質問があり、研究分担医師より、欧米からの輸入となるが、オンラインで購入可能であるため併用禁止薬剤とし、また、ニコチンアミド リ

ボシドを含む健康食品の併用は禁止としたことが回答された。委員長より試験薬剤について質問があり、研究分担医師より薬剤と試験費用に関しては、ニューヨークのエリジウム・ヘルス社から提供があることが回答された。

事務局より、健康食品でも患者さんの治療に用いた場合は医薬品として試験をすることが説明された。研究分担医師より、研究計画書等には試験薬剤と記載したことが説明された。

構成要件1 委員より、6 カ月間実薬の後に偽薬の群と 6 カ月間偽薬の後に実薬の群で、識別は不能であるのか、クロスオーバー試験とした理由について質問があった。研究分担医師より薬剤は外見では区別はつかず、倫理的及び学術的な面からクロスオーバーとした。また、ウェルナー症候群は希少疾患のため 16 例を 2 群に分けると各群 8 名となり n 数が減ってしまうことが説明された。

委員長より、プライマリーエンドポイントは安全性であるか確認があり、研究分担医師より、本試験は第 I / II 相であるため安全性をプライマリーエンドポイントとしたことが回答された。

事務局より、臨床試験の医薬品管理者は、中央で管理するのであれば薬剤部長であるが、診療科で管理するのであれば薬剤部長から管理を委託する必要があることが説明され、研究分担医師より薬剤部長の下での中央管理を希望すると回答があった。

構成要件2 委員より、クロスオーバー試験でウォッシュアウトは必要ないか、食品を用いた研究であるが出口をどのように考えているか質問があった。研究分担医師より、早老症の一つであるコケイン症候群に対しての先行試験があり、そのデザインを踏襲しクロスオーバーとした。先行試験でもウォッシュアウトはされておらず、ニコチンアミド リボシドは半減期が半日程度と短いためウォッシュアウトは考慮しなくてよいと考えている。また、将来的に早老症の治療薬となればよいと考えているが、欧米では老化予防の健康食品として販売されていることが回答された。

委員長より、健康食品が医薬品になった例はあるか質問があり、構成要件1 委員より、会社の方針によると思われるが、医薬品として承認を取得するのはハードルが高く、健康食品であれば広く販売できることが回答された。研究分担医師より、ウェルナー症候群の患者さんは顕著に老化が見られ、結果が見えやすいことから本試験が計画されたことが回答された。構成要件1 委員より、薬効より、安全性を確認したいと思われる意見が出された。研究分担医師よりコケイン症候群に対しては認知効果があったようだが、ウェルナー症候群は認知機能が正常であるため、その点に関しては確認できないと回答があった。

構成要件1 委員より、同意説明文書の P4「3.1 試験の対象となる方<対象となる方の基準>3) 20 歳以上の男性もしくは女性」は、「20 歳以上の方」で良い。また、「<対象とならない方の基準>2) その他、研究責任医師または研究分担医師によって不適格と判断された方」は、対象とならない方の基準が細かく記載されているのと比べ主観的であり、記載の順番を考えた方がよいと意見が出された。また、事務局より研究計画書の除外基準の 2) と 15) の内容が重複することが指摘され、2) を削除するよう指示が出された。

構成要件3 委員より、説明文書「3.3 被験薬について 重大な副作用」の薬剤名を「ニコチンアミド リボシド」と修正するよう指示が出された。

審査結果：継続審査（全員一致）

指示事項：委員会からの指示、誤記及び記載整備に伴う修正

2)

2019/9/29 付

臨床研究課題名 CRB0032-19	ICU おける人工呼吸器関連肺炎の予防に対する Mechanical In-exsufflation の安全性と有効性についての臨床試験
研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 リハビリテーション科 村田 淳
参加施設 症例数	千葉大学医学部附属病院 30 例

研究責任医師及び研究者より、救急領域において人工呼吸器関連肺炎は発症すると死亡率が上昇することが危惧されている。気管吸引など従来の排痰手技が行われているが、侵襲性の少ない排痰機器の使用により人工呼吸器関連肺炎の予防に有効性があるという仮説の下に本研究を計画したことが説明された。

委員長より、従来の方法に肺痰機器を加えるのか、従来の方法と試験機器を対比することか質問があり、従来の気管吸引や気管支鏡下吸引、理学療法分野であれば肺理学療法、肺ドレーナージなどに加えて排痰機器を使用する。また、通常でも使用されているカフアシスト E70 という機器を使用するが、現在まで安全性や有効性の評価がされていないため、シングルアームの Ph II 試験を計画したことが回答された。委員長より比較対象について質問があり、統計専門家に相談し理学療法を

行った文献上の VAP 割合をもとに、奏効率と安全性を確認することとした。その結果に問題なければ PhⅢに進む予定であることが回答された。委員長より、本試験はシングルアームでヒストリカルコントロールと比較検討することか確認された。

技術専門員より、注意すべき点として以下の 2 点が挙げられ、研究責任医師より回答があった。

- ① 本機器の使用により、気道内圧が急上昇し、気胸や縦隔気腫といったエアリーク症候群の合併症リスクが上昇しうる。
- ② 患者本人の同意が必須でない（代諾者の同意でも可である）ため、治療が一方的にならないように注意する必要がある。

（回答）

- ① エアリーク症候群の可能性は高いと考えているが、そのリスクを軽減するため本試験では気胸や縦隔気腫の既往、直径 1 cm 以上の bulla を有する患者さんを除外した。
- ② 今回集中治療領域で、本人の意識レベルが低下していることが考えられるため、代諾者の同意を可とした。患者さんの意識レベルが改善し本試験参加の判断ができるようになれば本人から同意を取得する。

構成要件 3 委員より、注意すべき点で挙げられたことに関して、説明文書「6. この試験への参加により予想される利益と起こるかもしれない不利益」＜起こるかもしれない不利益＞に記載がない。リスクがあれば記載し説明すべきである。また、「2. この試験の目的」に「今までの期間吸引手技では～、できるだけ患者さんの負担を軽くできる画期的な装置です。」と記載があるが、画期的という表現は説明文書にふさわしくないため削除すべきであると意見が出された。委員長より、不利益としてリスクを追記するよう併せて指示が出された。

構成要件 2 委員より、主要評価項目は VAP（人工呼吸器関連肺炎）の発生率とあるが、患者さんの PRO (Patient Reported Outcome；患者による直接評価) は評価しないか質問があった。患者さんの意識がしっかりしていれば主観的な評価が重要になると思うが、本試験の患者さんでは難しいため、VAP を予防することで、発熱等を予防できるという観点からの評価としたことが回答された。

構成要件 1 委員より、VAP の判断基準について質問があり、今回 VAP の判断は 2016 年のアメリカ胸部学会/アメリカ感染症学会のガイドラインに従うことが回答された。構成要件 1 委員より、実際に CT では軽微な肺炎も見つかるが、レントゲンではなかなか分からない。ATS の基準では胸部 X 線での浸潤影となっているため、明らかな肺炎を拾うということか質問があり、VAP の診断は難しく、文献によるとそれぞれ CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) や CT など、スタンダードの基準がないなか、本試験では ATS の診断基準が一般的と考え採用したことが回答された。構成要件 1 委員より、BAL  $>10^4$  colony-forming units (CFU)/mL 及び plugged telescopic catheter  $\geq 10^3$  CFU/mL という記載方法が正しいかを確認し修正するよう指示が出された。

構成要件 2 委員より、説明文書の「16. 患者さんの費用負担」が少し分かりにくいと意見が出された。研究者より、MI 機器の使用の有無により費用の増減はない。健康保険に基づいて患者さんに自己負担分を負担してもらうことが説明された。構成要件 2 委員より、患者さんの自費での診療はないか質問があり、事務局より本試験は承認内の試験であるため全て健康保険で行われることが回答された。

構成要件 3 委員より、説明文書に「臨床試験」と「試験」が混在しているため統一した方がよい。また、「7. この試験に参加しない場合の治療方法」に「また、内視鏡を使用して～、気管支鏡を挿入する際に気管支粘膜を傷つけない等の注意が必要です。」とあるが、気を付けるのは患者さんではなく医療者であるため、この記載は適切ではないと意見が出された。事務局より、この試験に参加しない場合のリスク・ベネフィットの記載の表現について検討する必要があることが説明された。

審査結果：継続審査（全員一致）

指示事項：委員会からの指示、誤記及び記載整備に伴う修正

## Ⅱ. 変更申請について

4 件

1)

2019/10/2 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)
研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 消化器内科 加藤直也
	モニタリングに関する手順書、監査手順書： 実際の運用に併せた記載に修正、記載整備、誤記修正等



委員長より、モニタリングに関する手順書、監査手順書について変更申請等が提出されたことが説明され、審査された。

審査結果:承認（全員一致）

2) 2019/10/11 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）
研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 消化器内科 加藤直也
	実施計画、研究計画書、説明文書、モニタリングに関する手順書、監査手順書：除外基準の記載整備、詳細な説明追加、実運用に合わせた修正等

委員長より、実施計画、研究計画書、説明文書、モニタリングに関する手順書、監査手順書について変更申請等が提出されたことが説明され、審査された。

審査結果:承認（全員一致）

3) 2019/10/10 付

臨床研究課題名 CRB0014-18	抗 VEGF 薬（ラニズマブ）投与下の糖尿病黄斑浮腫を有する 2 型糖尿病患者を対象とした SGLT2 阻害薬（ルセオグリフロジン）の有効性及び安全性に関するグリメピリド対照、多施設共同、ランダム化、非盲検、並行群間比較研究
研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科 横手幸太郎
	実施計画、研究計画書：選択基準の緩和、実施体制変更、誤記修正等 研究分担医師リスト、利益相反：施設追加（千葉市立青葉病院） 説明文書：上記変更に伴う変更

委員長より、実施計画、研究計画書、説明文書について変更申請等が提出されたことが説明され、審査された。

審査結果:承認（全員一致）

4) 2019/9/20 付  
2019/10/17 付

臨床研究課題名 CRB0027-19	放射照度の異なる紫外線治療器を用いた紅斑反応の比較研究
研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 皮膚科 外川八英
	研究計画書：CRF を eCRF に変更 研究対象者募集のためのチラシ（新規作成）

委員長より、研究計画書の変更申請及び研究対象者募集のためのチラシ（新規作成）が提出されたことが説明され、審査された。

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（事前確認不要事項） 2 件

以下の試験については変更審査依頼書が提出され、事前確認不要事項としたことが報告された。

1) jRCT 登録のための事務的な変更（ステータスを募集終了に変更） 2019/9/20 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）
研究責任(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

2) jRCT 登録のための事務的な変更（試験進捗状況の変更） 2019/9/21 付

臨床研究課題名 CRB0024-19	全般不安症に対する新しい認知行動療法「安全確保行動消去法：False Safety Behavior Elimination Therapy」の臨床試験（通常治療群を対象とし、介入群の有効性に関するランダム化比較試験）
-----------------------	---

研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 認知行動療法センター 清水栄司
------------	-----------------------------

〔4〕 特定臨床研究への該当性の判断について 1 件

臨床研究課題名 G2019010	未治療日本人転移性腎細胞癌患者を対象としたニボルマブ・イピリムマブ併用療法の有効性と安全性に関する前向き観察研究
責任医師	泌尿器科 教授 市川智彦

事務局より、本研究は 2019 年 9 月の臨床研究倫理審査委員会で新規試験として審議された。企業主導、多施設で安全性及び有効性を検討する観察研究である。対象疾患が転移性腎細胞癌を対象にニボルマブ及びイピリムマブを併用するため、有害事象の報告が予測される。研究者は通常の治療であり介入ではないとしているが、有効性と安全性を評価する試験として提出されているため、臨床研究倫理審査委員会より、当委員会で特定臨床研究への該当性の判断が求められた。観察研究には特定臨床研究に該当性の判断が難しいものがある。このため、厚生労働省から Q&A が出されているが、中には矛盾するような記載もある。問 51 はいわゆる観察研究に該当するかという質問で、①～⑤を満たすものについては該当するということで研究法上の臨床研究に含めないとあり、他の Q&A では有効性・安全性をみるものは臨床研究に該当するとある。このように判断の難しい臨床研究についての問い合わせが厚生労働省に多く寄せられているため、直近に新たに Q&A が発出される予定であることが説明された。判断は Q&A の発出後に行うため保留とすることが確認された。

審査結果：保留(全員一致)

〔5〕 審議事項

Ⅲ. 医薬品の疾病等報告について 1 件

1) 2019/10/17 付

臨床研究課題名 CRB0028-19	局所進行直腸癌に対するFOLFIRI3療法及び分子標的薬による強化化学療法を加えた化学放射線療法の有効性に関する第 II 相試験
研究責任(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
疾病等の事象名 報告者の意見	発熱性好中球減少及び下痢 当該事象について、責任医師は FOLFIRI3 療法に伴う一般的にみられる既知の合併症のため、因果関係はおそらくあるものと判断している。また、入院を要するため、重篤な有害事象として報告する。

本研究の当院での試験の継続については特に問題がないとされ、試験の継続が承認された。

未承認・適応外で既知の重篤有害事象は、臨床研究法では定期報告となり、1 年に 1 回報告されることになる。一方、既承認で既知の重篤有害事象は 30 日報告である。当委員会としては、30 日を目途とした報告を推奨することが提案され、承認された(全員一致)。

以上