

第 22 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 11 月 18 日 (月) 14 時 55 分～15 時 55 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 21 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. 医薬品の疾病等報告について

2 件

1) 最終報

2019/11/1 付

臨床研究課題名 CRB0028-19 研究責任(代表)医師	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 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 第 21 回臨床研究審査委員会で報告（第 1 報）。その後、下痢が軽快、血液検査所見が改善し、退院した。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た。

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。

(報告事項)

2) 第 1 報

2019/10/31 付

最終報

2019/11/11 付

臨床研究課題名 CRB0028-19 研究責任(代表)医師	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 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	カテーテル感染 (第 1 報) 2019/10/29 外来受診時に両下肢痛、右前腕発赤腫脹、ポート挿入部発赤を認め、身体所見・血液検査及び CT 検査でカテーテル感染と診断しセフェピム投与開始。本人希望により一旦帰宅し、10/30 に入院加療開始。責任医師は、試験薬との因果関係はないと考えている。 (最終報) 10/30 血液培養で MSSA を検出。11/1 血液検査は改善傾向であり現行治療継続し、11/7 軽快退院した。責任医師は、試験薬との因果関係はないと考えている。

本研究は未承認・適応外で既知の重篤有害事象であり、「因果関係なし」と判断されているため、報告とされた。

1)

2019/11/6 付

2019/11/15 付

2019/11/18 付

臨床研究課題名 CRB0034-19 研究責任(代表)医師	卵巣がん（上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌）患者を対象としたリポソーム化ドキソルビシン・シスプラチン併用療法、臨床第Ⅰ相試験 千葉大学医学部附属病院 婦人科 楯真一
参加施設 症例数	千葉大学医学部附属病院 3-24 例

研究責任医師より、卵巣がんは、比較的抗がん剤がよく奏功する癌腫であり、標準的な化学療法はパクリタキセルおよびカルボプラチン併用療法である。しかし、進行した卵巣がんでは再発と寛解を繰り返す。カルボプラチンは、投与回数が増すにつれアレルギー反応の頻度が高くなる薬剤であり、8 コース以上で 20%から 30%にカルボプラチンアレルギーが起きると言われている。一度カルボプラチンのアレルギー反応を起こした後の再投与は、より重症なアレルギー症状を引き起こすと言われるため、カルボプラチンの再投与は行わず、パクリタキセル・シスプラチン併用化学療法を行ってきた。多くの場合シスプラチンアレルギーは起こらないが、一割程度の患者さんでアレルギーを経験している。卵巣がん治療のキードラッグであるシスプラチンとカルボプラチンに対してダブルプラチナアレルギーになった患者さんをレスキューするために本試験を計画した。一方、新規薬剤であるリポソーム化ドキソルビシン（ドキシル）は、初回治療から 6 か月以内のプラチナ耐性再発卵巣がんに対して使用される。副作用としてパクリタキセルのような脱毛や神経毒性はないものの、インフュージョンリアクション、手足症候群、口内炎などがあげられる。ドキシルとカルボプラチンを併用した場合、機序は不明であるがカルボプラチンアレルギーの頻度が 15%から 3%くらいに少なくなると報告されているため、シスプラチンアレルギーの予防にドキシルとシスプラチンの併用療法という考えに至り、MTD (Maximum Tolerated Dose) 法に基づき最適推奨用量を決定する臨床第Ⅰ相試験を計画したことが説明された。

委員長より、①第Ⅰ相試験のため臨床用量を決定することが目的であるか、②安全性を確保しつつ投与する目安量はあるか質問があった。研究責任医師より①推奨用量を決定することが目的であり、②投与量に関しては、既報での 4 週に 1 回の投与量や 3 週に 1 回の投与量を参考に、毎週投与に換算した用量をレベル 0 とした。レベル 0 ではドキソルビシン 7.5mg/m² とシスプラチン 15mg/m² を 3 名の患者に毎週投与し DLT (Dose Limiting Toxicity) が出なかった場合はレベル 1 へ進む。同様に各投与量レベルで 3 例ずつ投与し DLT のないことを確認後増量していくことが回答された。

委員長より、卵巣癌に対してはプラチナ製剤がキードラッグとなるか質問があり、研究責任医師よりプラチナ製剤がキードラッグある。カルボプラチンでアレルギーが出た後にシスプラチンでアレルギーの出た患者さんにキードラッグを用いて治療するため本試験を計画したことが回答された。

技術専門員（臨床薬理学の専門家）より、総評として目的や必要性は明確であり、意義深い抗がん剤の組み合わせと考えられる。注意すべき点としては、ドキシルは休薬なしに次コースに進んだ際に、蓄積毒性に十分な注意が必要である。シスプラチンにおいても骨髄抑制や腎障害に十分な注意が必要と考えられる点が挙げられた。これに対し、研究責任医師より、婦人科の多くの化学療法と同様に 3 週レジメンに統一した方がよいと考え休薬なしのレジメンとした。今回の試験で不利益がないようであれば毎週投与とし、推奨用量を設定したい。投与方法は、レベル 0 で 2 コース終了し DLT がなければ、次の症例（4 例目）から増量されたレベル 1 の投与となる。投与量レベルは患者さん毎に決まり、増量はしない。レベル 0 の患者さんの投与量が少ないことが患者さんに対しての不利益となりうるということが説明された。構成要件 1 委員より、第Ⅰ相試験では仮に投与量が少なくても、レベル 0 で始めた患者さんに対して 3 コース目から増量する必要はないと意見が出された。

技術専門員（疾患領域の専門家①）より、通常の化学療法に比べ、治療効果が低い可能性が考えられると意見が提出された。研究責任医師より、カルボプラチンとパクリタキセルはファーストラインで治療効果が確立しているため、それと比べ効果は見劣りすると予想される。ただ本試験は第Ⅰ相試験であるため、治療効果が低くても投与量レベル 0 の患者さんに対してはレベル 0 のままで増量はしないことが回答された。

また、技術専門員（疾患領域の専門家②）より、総評としてプラチナ過敏反応を生じた場合は、プラチナ耐性に準じた治療を行うのが一般的であるため、本試験の正当化には研究計画を修正す

る必要があると意見が出された。委員長より、患者さんにプラチナ製剤を使用しないと予後が悪い
ため、プラチナ製剤を使いたいと試験が計画されたことは妥当であると考えたと意見が出され
た。その後各委員から以下の意見が出された。

(構成要件 3 委員) 専門家の意見が分かれている理由は分からないが、新しく可能性を開くため
の研究であり、2つの意見のうち一方が、意義ある試験と判断しているならば問題ない。

(構成要件 2 委員) 第 I 相ならばよい。

(構成要件 2 員) 技術専門員 (疾患領域の専門家) の懸念は第 II 相に進んだ段階に進んでも回避
できないため、意見を言うのは難しいが、現行でデータがないから試験を行う。

(構成要件 3 委員) 専門家の評価書を読むと本試験を正当化するには研究計画を変更する必要が
あるとか、治療効果が低い可能性が考えられるとか、重篤な副作用が発言する可能性が考え
られるなどマイナスのイメージが入ってくる。妥当かどうかは分からないが、患者としては
不安が強い。

また、研究責任医師より、技術専門員 (疾患領域の専門家) 評価書を受け取った後、以下の 2 つ
の論文を提出したことが報告され、カルボプラチンとシスプラチンはプラチナ製剤ではあるが、
アレルギーの出かたや反応性に関しては違う薬剤と考えていると意見が述べられた。

① 「Carboplatin 過敏反応例に対する Cisplatin 投与の安全性と治療効果」

カルボプラチン投与でアレルギーのあった患者さんにプラチナ製剤を投与し 8~9 割でアレ
ルギー反応なしで完遂できたという報告である。

② Cisplatin can be safely administered to ovarian cancer patients with hypersensitivity
to carboplatin

構成要件 2 委員より、呼吸器内科領域でも両薬剤を使用するにあたり違う薬剤と感じ使用してい
る。技術専門員 (疾患領域の専門家②) の懸念はその内容が研究計画書や同意説明文書に記載され
ているかであり、危険性はあるが意義があると説明されれば、医学的に問題はないと考えると意見
が出された。研究責任医師より、シスプラチンを投与し死亡例が報告されていると技術専門員 (疾
患領域の専門家②) からの指摘を受けた。その 1 例の死亡例が重篤なカルボプラチンアレルギーの
患者さんに対するシスプラチン投与であったため、重症度が関係していると考え、選択・除外基準
に「重症度分類の Grade3 以上を除く」と追加した。また、当院において 2011 年から通常診療で 137
人のカルボプラチンアレルギーの患者さんに対してシスプラチン投与を行った結果、シスプラチン
アレルギーは 10%であり、死亡例はなかったことを研究計画書に追記したことが報告された。(3. 1
版に改訂)

構成要件 3 委員より、新しい治療を開始するにはリスクが伴うため、患者さんに十分その説明を
し、患者さんの変化等を注意深く診ていけばよいと意見が出された。

構成要件 3 委員より、これらの意見を踏まえ、技術専門員 (疾患領域の専門家②) がもう一度意
見を出すことはないか質問があり、事務局より、技術専門員 (疾患領域の専門家②) からのメー
ルの内容は、医療安全部との連携等、内容を詰めていく必要があるという考えのため、研究計画
書の記載を明確にしていく予定であることが説明された。

委員長より、懸念点に対応していただくため、継続審査とするのはどうかと意見が出された。

構成要件 3 委員より、説明文書について以下にあげる質問・意見が出された。

- ① 患者さんが実際にどのレベルの治療を受けるかを同意説明文書の中で明記する必要がある
か。
- ② 「2-1. この試験の目的」に既にプラチナ製剤でアレルギーのある患者さんを対象とすること
を追記した方がよい。
- ③ 「2-2. 従来の治療と試験治療について」に「~しかし、両者を一緒に投与する方法は保険
では適応外となっています。」とあり、「16. 患者さんの費用負担について」では、「通常の保
険診療と同様に自己負担分を支払っていただきます。」とあるが、どちらなのか。
- ④ 「3-2. この試験の方法について」「今回の試験では、4 週ごとに投与するところ、1 回のく
すりの量を減らして毎週投与する方法 (毎週分割投与法) でおこない、~」の 4 週ごとに投
与というのは通常の治療方法のことか。
- ⑤ 「3-6 この試験の参加予定期間と参加予定人数について」に「前観察期間 2 週間、可能な場
合 2 コース以上を予定しています。3 週間ごとの投与ですので、試験薬投与期間 6 週間で、
その後の観察期間 4 週間を入れると計 11 週間となります。」とあるが、合計は 12 週間では
ないか。
- ⑥ 「4. この臨床試験の実施により予想される利益と不利益<予想される利益>」に「一般的に
再発した型の抗がん剤の効果は低く」は、「一般的に再発した方の抗がん剤の効果は低く」

と修正すること。また、「報告されている抗がん剤の治療ではどれも 30%前後です。そこで今回の治療は、初回治療時と比較すると治療効果は今までの報告と同じように低いと考えますが、今回の試験薬の組み合わせでもこれらと同等程度の効果が期待されます。」のように、低いと同程度と聞くと心配になるため表現を修正した方がよい。

- ⑦ 「＜起こるかもしれない不利益＞」に「～2種類の薬剤を投与することで、副作用が増強することが考えられます。」はどの程度増強するか心配になるため表現を修正した方がよい。

全体として、本試験は懸念事項が多いと思うが、心配になることが多いため、見直すよう指示が出された。

構成要件3 委員より、患者さんとしては治りたいという気持ちはあるが、リスクのある「試験」である。医学的に分からないことを行うため、本試験を行うにあたっては患者さんにしっかり説明すべきである。この同意説明文書ではリスクの種類、程度が分かりにくいいため、分かりやすい文章で説明する必要があると意見が出された。

構成要件2 委員より、技術専門員（疾患領域の専門家）の懸念はプラチナ製剤を使ってアレルギーが出た患者さんに対しては支持療法、バックアップ体制をしっかり担保した上で慎重に行う必要があるということである。患者さんにとって、もう治療法がないと言われるか、副作用の懸念があるがバックアップするからこの治療を選択するかでは大きく異なる。今回は実施に際し、支持療法や周辺治療を含めてしっかり行うとした上で、本試験を実施できるようにしたらよいと意見が出された。

構成要件1 委員より、再発で治療が難しい方に対して、同意説明文書のスケジュールの注釈に「病期が悪化するまでは 3 コースごと」という表現があるが、治療すると良くなると期待しているのに、ドキッとしてしまう表現である。また、「9. この試験を中止させていただく場合があります」に記載のある「患者」を「患者さん」に、「15. 利益相反に関する事項」の「利益相反委員会」を「利益相反管理委員会」に修正するよう指示が出された。

委員長より、現状医師は患者に対し最悪の事態まで説明しないと法律違反となり得るので、説明は必須となることが説明された。一方で安全管理をしながら新しい治療法を進める必要がある。

構成要件3 委員より、患者さんにしてみれば、新しい治療法があった方がよい。薬がないと言われるより、これをやれば可能性があると言われた方が嬉しい。そのためには難しい部分のあることをじっくり説明してもらい、自分で選択したのなら納得できる。不利益があることを含めて臨床試験であること説明すればよいと意見が出された。

構成要件2 委員より、パクリタキセルを止めることによってしびれを回避できるとあるが、カルボプラチンを継続すればしびれは出てくるのではないかと質問があり、研究責任医師より、神経毒性の原因が主にパクリタキセルにあり、カルボプラチンでは神経毒性はあまり出ない。パクリタキセルを止めると神経毒性はそれ以上には悪くはならないという意味であることが回答された。構成要件2 委員長より、試験自体には委員全員一致で肯定的と思われるが、リスクの記載方法に問題がある。構成要件2 委員より、第Ⅰ相だから、分からないからやるのであり、危険がありますということは言えるが、どの程度あるかは言えない。ただし、書けないから書かなくてよいのかという問題もあると意見が出された。

事務局より、リスクの記載事項のみならず、病院としてのバックアップ体制を整備する必要があり、当該技術専門員（疾患領域の専門家②）に、本研究の実施に関しての委員会としての意見を報告し、医療安全部との連携等を検討するとされた。

構成要件3 委員より、第Ⅰ相試験では、本人がどの用量を投与されるかを開示しなくてよいのか質問があり、事務局より、効果安全性評価委員会等で安全性が担保されると投与量を上げていくが、患者さんには投与量（レベル）を伝えている。同意説明文書は毎回は改訂できないため説明文書に全てを載せ、口頭でレベルを説明することが一般的であると回答された。患者さんからレベルも含めて同意を取得する必要はないか質問があり、事務局より、治験の場合でも、投与レベルごとの同意を取得していないことが説明された。

審査結果：継続審査(全員一致)

Ⅲ. 継続審査について

1 件

1) 第21回臨床研究審査委員会にて継続審査となった試験

2019/11/7 付

臨床研究課題名	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

委員長より、第 21 回臨床研究審査委員会での審査結果（継続審査）を受けて変更申請が提出された。委員会の指示通り対応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）

IV. 変更申請について 2 件

1) 2019/11/8 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
	研究計画書、説明文書：探索的項目（ドップラー超音波による血流変化を削除し、STAT3 遺伝子多型の解析を追加）、実際の運用に併せた記載に修正、記載整備、誤記修正等 医薬品等の概要を示した文書：添付文書改訂

委員長より、研究計画書、説明文書、医薬品等の概要を示した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）

2) 2019/10/25 付

臨床研究課題名 CRB0022-18	high-risk Stage II/Stage III 大腸癌治癒切除例に対する術後補助化学療法としてのUFT/LV療法とTEGAFOX療法のランダム化第 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
	研究計画書：解析対象集団及び解析対象項目の変更

委員長より、研究計画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] 報告事項

1. 試験実施計画書等の変更 1 件

以下の試験については、変更申請が提出され、簡便な審査により承認されたことが報告された。

1) 研究計画書：委員会からの指示による修正 2019/11/7 付

簡便な審査により承認（2019/11/7）

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

[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 責任医師	G2019010 泌尿器科
-----------------	------------------

事務局より、本研究は臨床研究倫理審査委員会より特定臨床研究の妥当性に関して当委員会に審査依頼があったが、直近で Q&A が発令されるとの情報があったため審査を保留とした。（第 21 回委員会）その後、令和元年 11 月 13 日付で臨床研究法の施行等に関する Q&A（統合版）が発出された。

本研究は同意取得後に通常診療の中で既承認薬を投与した患者さんに対して行う観察研究であるが、新規の治療法は研究法下で行わなくてもよいかと意見が出され判断が依頼されたものである。

（臨床研究の施行等に関する Q&A（統合版）抜粋）

問 1-11 研究の目的で検査、投薬その他の診断又は治療のための医療行為の有無及び程度を制御することなく、患者のために最も適切な医療を提供した結果としての診療情報又は試料を利用する研究（いわゆる観察研究）は、法の対象となる臨床研究に該当するか。

（答）該当しない。

なお、「研究の目的で検査、投薬その他の診断又は治療のための医療行為の有無及び程度を制御することなく、」とは、例えば、患者の割付けや他の治療法の選択を制御する行為、研究を目的とした検査の追加等を行わないことなどをいう。

同意を取得した後に薬剤の投与を開始したとしても、それが通常の診療として薬剤の選択が行われるプロトコルに関しては観察研究という委員会としての見解が改めて示された。（全員一致）

以上