

## 第 35 回千葉大学臨床研究審査委員会審査の過程に関する記録

日 時 西暦 2020 年 12 月 21 日 (月) 14 時 40 分～15 時 15 分

場 所 千葉大学医学部附属病院 セミナー室 3

委員リスト

氏名	所属	性別	構成要件	出欠
○瀧口 裕一	千葉大学大学院医学研究院・臨床腫瘍学	男	1	×
◎花澤 豊行	千葉大学大学院医学研究院・耳鼻咽喉・頭頸部腫瘍学	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	○
星野 恵美子	医療法人社団鎮誠会	女	1	○
岡林 伸幸	千葉大学大学院社会科学研究院	男	2	○
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	NP0 法人支え合う会「α」	女	3	○
羽山 明	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

・成立要件：当該委員会は次に掲げる基準を満たす。

- 1 委員が 5 名以上であること・・・○
- 2 構成要件 1 委員に医師が 1 名以上含まれていること・・・○
- 3 男性及び女性がそれぞれ 1 名以上含まれていること・・・○
- 4 同一の医療機関（当該医療機関と密接な関係を有するものを含む。）に所属している者が半数未満であること・・・○
- 5 本学に属しない者が 2 名以上含まれていること・・・○

〔1〕 第 34 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)

2020/12/9 付

臨床研究課題名 CRB0044-20	慢性呼吸不全患者に対する L-menthol 嗅覚刺激が労作時呼吸困難に及ぼす影響：予備的研究
研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 坂尾誠一郎
参加施設 症例数	東京女子医科大学附属八千代医療センター、千葉大学医学部附属病院 34 例

担当者（研究代表医師及び研究分担医師同席）より、慢性呼吸器疾患の呼吸困難は、QOL の低下や生命予後とも関連することから治療が重要である。古くから、メントールをネブライザーのように吸入することにより呼吸困難が軽減することが知られている。しかし、効果は吸入刺激をしている間のみであるため、日常生活に直結するものではない。今回はメントールの嗅覚刺激によって、日常生活における歩行中の呼吸困難が軽減するかを検討したい。COPD と特発性間質性肺炎の患者さん各 17 例計 34 例を対象とし、東京女子医科大学附属八千代医療センターと当院の 2 施設で実施する。試験薬はアロマオイル（ハッカ）を使用する。先行研究で使用された 95%以上のメントールは、非常に高価で加工も必要であることから、利便性に欠けていたが、アロマであれば取り扱いが簡便かつ安価であるため、非薬物療法として患者さんが自己管理しやすい点が利点である。ハッカオイル 0.1mL（2 滴）をアロマシールに垂らし、そのシールをマスクに貼る。マスクに貼る前後で 6 分間歩行試験を行い、呼吸困難に違いがあるかを検討する。主要評価項目は修正ボルグスケールとし、副次評価項目として呼吸困難の質を評価する。本研究はメントールの嗅覚刺激の安全性と有効性を確認するパイロット試験であり、今後メントールの嗅覚刺激下で、患者さんに日常生活を送っていただき、呼吸困難や QOL の改善効果を検討する予定であることが説明された。

技術専門員（疾患領域の専門家①）より、臨床上しばしば問題になる慢性呼吸器疾患患者の呼吸困難感に対して、薬剤や器具などを用いない非侵襲的なアプローチの効果を検討する研究であり、ポジティブな影響を示すことができれば患者にとって有益な情報となり得る。本研究はいわゆる補完代替医療に対して科学的なアプローチを行うものであり、特定臨床研究として本研究が行われることは非常に意義のあるものと考えたと意見が出された。

また、技術専門員（疾患領域の専門家②）より、特定臨床研究として実施するにあたり、①試験薬の品質について、②プラセボ効果、研究デザインについて、③組み入れ基準と目標症例数について注意すべき点が挙げられた。

②プラセボ効果に関しては、今後計画する試験ではプラセボ効果を排除するデザインとすることが回答されている。③症例数設定根拠に関しては、回答書に合わせて研究計画書を修正する必要があるとされた。①試験薬の品質に関して、臨床研究法は、臨床研究の品質を向上することを目標としており、試験で使用する試験薬の品質を保証する必要があるが、今回使用予定の試験薬（エッセンシャルオイル）の情報は品質保証に関して不十分であるため、検討の必要があると意見が出された。

担当者より、試験薬について製造販売会社との契約はなく、購入時に添付されている説明書及びウェブ上の収集できる情報のみであることが回答された。研究分担医師より、本試験薬はアロマであり、日常生活上少しでも QOL を上げることを期待しており、厳密な医薬品等の基準を満たさなくても十分に臨床研究を行う意義があると考えることが説明された。構成要件 2 委員より、はっきりした基準がない限り、質の問題は判断が難しいと意見が出された。

技術専門員（疾患領域の専門家②）より、上記①に関して、品質を担保した方が良いと考える理由が 2 点あげられた。1 点目は、使用するエッセンシャルオイルにメントール以外イソプレゴール、ネオメントール等が含まれているが、これらが不純物なのか、効果を期待して添加されたものか分からない。2 点目は日本薬局方でメントールが収載され汎用されている中で、あえて違う物質を使うことに対して問題があるのではないかと。

副委員長より、日本薬局方のメントールを使用した方が結果を純粋に解釈でき、また、希釈可能であるため、アロマを使用する理由が明確でないと意見が出された。

担当者より、日本薬局方のハッカ油を検討したが、30%と濃度が低い。一方、アロマは使用方法が一般化されており、1 滴 0.05ml、2 滴で 0.1ml と使い勝手がよい。局方品を用いる場合は、シリンジやスポイトが必要となり煩雑であるため、アロマの使用としたことが説明された。

研究分担医師より、嗅覚は個人の感受性が異なり、また、どれくらい吸っているのかの定量化もできない。局方品を使用したとしても患者さんへの刺激が一定にはならない。アロマセラピーも同様にどれくらい刺激があるのか測定できない。今回は局方のメントール自体の効果を確認するのではなく、アロマセラピーに近い形で、広く、より簡便に、有害事象なく、患者さんに有効なものを提供することが原点であると説明された。

副委員長より、目の近くにシールを貼ることの刺激の強さについて質問があり、担当者より、襟元またはマスクに貼って使用することが一般的であり、自分たちも試したところ問題なく使用できたことが回答された。

臨床試験部長より、食品においても治療を目的として患者さんを対象に使用する場合は、健康食品ではなく薬機法下の医薬品としての規制を受け、医薬品より一段下げるというルールはない。もし、ランクを下げるのであれば、健康食品等のように、「血圧が高めの方」や「血糖の高めの方」とし、医学的治療を目指さないことになる。医薬品として目指すのであれば、薬機法下、臨床研究法下で実施することが原則である。その上でどうするかを検討することが必要であると意見が出された。

構成要件 2 委員より、以前アロマを使用した研究で有害事象が起こった際に、因果関係の有無を調べるのが大変だった。有害事象が起こった時に、契約せずに購入した商品に関する詳細なデータを貰えるかについて確認する必要があると意見が出された。

構成要件 3 委員より、一般人の立場から考えるとよい研究であると思うが、患者さんは通常お薬を飲んでいる。説明文書からはこの研究に参加すると通常飲んでいるお薬は飲めないのかと疑問となる。通常治療の上に、本研究があることを説明する方が良いと意見が出された。

構成要件 1 委員より、起こるかもしれない不利益の中で、研究実施計画書には不利益が起こった際の対処方法が詳しく記載されているが、説明文書では、「嗅覚刺激のために気分が悪くなったり、頭痛や吐き気を生じることがあります」と記載されているのみである。そのような症状が起こった場合の対処方法を記載した方がよい。また、研究方法のスケジュール表では後観察を実施することが記載されているため、図にも後観察を追記した方が良いと意見が出された。

審査結果：継続審査（全員一致）

2)

2020/12/6 付、2020/12/21 付

臨床研究課題名 CRB0045-20 研究責任(代表)医師	逆流性食道炎の治療後再発までを考慮した初期治療における Vonoprazan と Esomeprazole の多施設前向きランダム化比較試験 千葉大学医学部附属病院 消化器内科 松村倫明
参加施設	千葉ろうさい病院、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、国保多古中央病院、千葉市立海浜病院、東千葉メディカルセンター、JCHO 船橋中央病院、千葉メディカルセンター、千葉大学医学部附属病院
症例数	114 例

研究代表医師より、逆流性食道炎は健診で 10 人に 1 人に認める common disease である。一般臨床において胃酸を抑えるプロトンポンプインヒビター（PPI）を投与することで、8～9 割が改善するが、日常診療では薬剤の投与を止めた時点での再発率が非常に問題となる。4～5 割が再発し、結果として PPI を長期内服している患者さんが多い。昨今、PPI 長期投与により肺炎や認知症、胃癌発生等の副作用が報告されている。カリウムイオン競合型アシッドブロッカーの PPI であるボノプラザンが発売され、より強い胃酸抑制効果が報告されている。以前より初期治療として、一定期間しっかり胃酸を抑えることで、初期治療後の再発率が低くなることが知られている。今回ボノプラザンを初期治療として用いることで、初期治療後の再発率を下げることを発想の根拠とし、多施設共同、無作為比較、非盲検並行群間比較試験とした。当初、従来の PPI であるイソメプラゾールとボノプラザンを 1：2 で割り付け、イソメプラゾール 8 週投与とボノプラゾン 8 週投与を比較する研究計画を検討した。

事務局より、技術専門員（生物統計学の専門家）より指摘を受け、研究代表医師より新しい研究計画書が提出されたが、他の審議資料に関しては次回以降の提出となることが説明された。

研究代表医師より以前のデザインの場合、ボノプラザン群は、添付文書通りの投与では 4 週投与で効果がなかった人のみ 8 週投与に移行するため、イソメプラゾールの 8 週投与群とは、そもそも比較する 2 群が同一の対象といえないのではないかと技術専門員（統計の専門家）より指摘を受けた。再度、生物統計家に相談しイソメプラゾール 20 mg 8 週投与、ボノプラザン 20 mg 4 週投与と 8 週投与をそれぞれ 1：1：1 の 3 群に割り付けることとした。プライマリーエンドポイントは 8 週での比較とし、日本の保険に合わせて 4 週での効果も比較することが説明された。

構成要件 3 委員より、説明文書の割り付けに関して、いずれかの群にプログラムで割り付けが行われると記載があるが、一般の人にとってはプログラムで割り付けが行われるというのは分かりにくいため、詳しく説明して欲しいと意見が出された。

審査結果：継続審査（全員一致）

## Ⅱ. 変更申請について

5 件

1)

2020/11/25 付

臨床研究課題名 CRB0014-18	抗 VEGF 薬(ラニビズマブ)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(7.0 版)、説明文書、分担医師リスト、利益相反 A 及び E： 実施医療機関追加（国際医療福祉大学成田病院）、及びそれに伴う変更、実施体制変更、各医療機関での予定症例数変更、誤記修正 説明文書：実施医療機関追加、利益相反開示資料の追加

委員長より、実施医療機関の追加及びそれに伴う変更、実施体制変更等に関して説明され、審査された。

審査結果：承認（全員一致）

2)

2020/11/26 付

臨床研究課題名 CRB0017-18	抗アンドロゲン交替療法との併用における骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌に対する初回治療としての Ra-223 の有効性検討試験
-----------------------	---

研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 泌尿器科 坂本信一
	実施計画：研究中止に伴う変更 モニタリング手順書：研究中止に伴う変更、モニタリング方法等の変更 ※研究中止に関しては、V. 中止通知について 1) 参照。

委員長より、研究中止に伴う変更等に関して説明され、審査された。

審査結果：承認（全員一致）

3) 2020/11/10 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（通常治療群を対照とし、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
	実施計画、研究計画書（1.5 版）： 研究実施期間延長（2021 年 6 月 30 日まで→2023 年 6 月 24 日まで） 及び症例登録期間延長（2021 年末日まで→2023 年 1 月 24 日まで）等

委員長より、研究実施期間延長等に関して説明され、審査された。

審査結果：承認（全員一致）

4) 2020/12/2 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 リボシドおよびプロステシルベンの安全性・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
	実施計画、研究計画書（4.0 版）及び別紙、説明文書、同意文書等、INVESTIGATOR'S BROCHURE、試験薬管理手順書、モニタリングに関する手順書、監査に関する手順書、利益相反 A 及び E： 薬剤供給元変更に伴う薬剤変更（ニコチンアミド リボシド、プロステシルベン→ニコチンアミド リボシド）、及び関連する変更 【研究課題名変更】 「(新課題名) 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」 登録締切予定日（2020 年 12 月→2021 年 7 月） 薬剤投与量の変更：500 mg (2 カプセル)/日→1000 mg/日 (4 カプセル) 標準用量は 1000 mg/日 併用禁止薬に、本研究の試験薬（商品名 NIAGEN）を追加 症例登録変更（Web 登録→登録用紙）、旅費の支払いを削除、資金提供元削除、実施体制変更、誤記修正、記載整備等 分担医師リスト、利益相反 A 及び E：分担医師変更

委員長より、薬剤供給元変更に伴う薬剤変更及びそれに関連する変更等について、研究開始前であるため、当該変更に伴う患者さんへの影響がないことが説明され、審査された。

審査結果：承認（全員一致）

5) 2020/11/30 付

臨床研究課題名 CRB0040-20	COVID-19 に対する漢方薬の予防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 和漢診療科 並木隆雄
	実施計画、研究計画書（1.5 版）及び別紙、利益相反 A 及び E： 参加施設の削除（九州大学）及び追加（秋田大学）、症例登録方法の変更、及びそれらに伴う変更、各ステップでの症例集積方法を変更、実施体制変更 説明文書・同意文書（1.3 版）：実施体制変更、記載整備、誤記修正等

委員長より、実施医療機関の追加及び削除、症例登録方法の変更、実施体制変更等に関して説明され、審査された。

審査結果：承認（全員一致）



### Ⅲ. 定期報告

1 件

1)

2020/11/27 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 リボシドおよびプテロステ イルベンの安全性・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

委員長より、定期報告書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)

### Ⅳ. 重大な不適合に関する報告書

1 件

1)

2020/11/17 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
不適合の内容	本研究の再燃投与基準(糖尿病黄斑浮腫に対して抗 VEGF 薬の追加投与 を行う基準)に該当しない研究対象者に対し、抗 VEGF 薬を追加投与し た。
不適合が発生した理 由、再発防止策等	再燃投与基準についての認識間違いにより発生した。研究対象者への抗 VEGF 薬の投与自体は臨床的に妥当であり、当該対象者に関する安全性 への影響はないと考える。 再発防止策として、研究に参加している全ての研究責任医師及び分担医 師へ本事例を報告し、本研究における再燃投与基準の再確認及び該当性 の確認の徹底を行うよう注意喚起する。

委員長より、不適合の内容、発生理由及び再発防止策が説明され、本研究の継続については特に問題がないとされ、研究の継続が承認された。

審査結果:承認 (全員一致)

### Ⅴ. 中止通知について

1 件

1)

2020/11/19 付

臨床研究課題名 CRB0017-18	抗アンドロゲン交替療法との併用における骨転移を有する去勢抵抗性 前立腺癌に対する初回治療としての Ra-223 の有効性検討試験
研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 泌尿器科 坂本信一
中止理由	目標症例数までの症例登録が困難と判断したため 登録例数 4 例/目標症例数 30 例(登録期間 2020/10/31 まで 34 か月間) 実施中の対象者なし

委員長より、中止通知が提出されたことが説明され、中止については問題なしとされた。

審査結果:承認 (全員一致)

### 〔3〕 報告事項

1. 研究実施計画書等の変更 1 件

以下の研究については変更審査依頼書が提出され、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

2020/12/8 付

簡便な審査により承認 (2020/12/8)

臨床研究課題名 CRB0025-18	遅発性ジストニアに対するプラミペキソール徐放錠の有効性に関する臨床 試験
研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 精神神経科 伊豫雅臣

2. 研究実施計画書等の変更(事前確認不要事項) 1 件

以下の研究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) 誤記修正

2020/12/3 付

臨床研究課題名 CRB0038-20	社交不安症を対象としたアイコンタクト・トレーニング装置の有効性を 検討するためのパイロット試験
-----------------------	--

以上