

## 第 37 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 2021 年 2 月 15 日 (月) 14 時 25 分～15 時 20 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

※ web 会議システムにより出席

・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 36 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 （資料 2）

1) 委員会への定期報告（適応外、未知、重篤） 2021/1/25 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	ポート破損（再挿入のための入院） 本剤との因果関係は関連なし、臨床研究実施上の要因なし。

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）

2) 委員会への 30 日報告（既承認、既知、重篤）（第 1 報） 2021/2/8 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
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
疾病等の事象名 報告者の意見	腹水（既知、入院、関連あり） 登録時ごく少量の腹水を認め、レンバチニブ開始後に徐々に増悪し利尿剤の投与開始。腹水の増悪は肝硬変、門脈腫瘍栓に伴うものであると考えられるが、経時的にレンバチニブとの関連性は否定できない。利尿剤のサムスカ治療開始に入院が必要であるため、重篤な有害事象として報告する。

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。

## Ⅱ. 新規実施の適否について

1 件

1)

2021/2/3 付、2021/2/10 付

臨床研究課題名 CRB0046-20	化学療法誘発性末梢神経障害に関する多施設共同前向き登録研究
研究責任(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	千葉大学医学部附属病院、国保直営総合病院君津中央病院、千葉県がんセンター、国立研究開発法人国立がん研究センター東病院、独立行政法人国立病院機構千葉医療センター、公益財団法人がん研究会有明病院
症例数	275 例（登録研究 220 例、介入研究 55 例）

研究分担医師より、脳神経内科 桑原聡医師を研究代表医師とし、共同研究者である第一三共株式会社より研究資金が提供される。がんの薬物療法において多剤併用の化学療法が標準的な治療法であり、重要な役割を果たしている。一方でこの化学療法に伴い、副作用としてびりびりとした痛み等の末梢神経障害が強く現れ、患者さんの QOL を損なっている。海外ではデュロキセチンが推奨されているが、本邦ではデュロキセチンは末梢神経障害に対する適応はなく、現在エビデンスのある治療法がない。日本人がん患者における CIPN（Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy；化学療法誘発性末梢神経障害）の発現頻度、リスク因子や治療実態を調査することが本研究の目的である。本研究は 2 つのパートに分かれており、1 つは抗がん剤投与によるしびれの程度とリスク因子をみる観察研究で、治療等に制限はない。もう 1 つは介入研究であり、末梢性神経障害性疼痛に適応があるミロガバリンを使用し、単群で疼痛の改善をみる。20 歳以上の成人で、CIPN 原因薬剤であるオキサリプラチンまたはタキサン系薬剤を使用している患者さんを対象とする。介入研究では、CIPN の発現した患者さんにミロガバリンを投与し、苦痛の程度を NRS（Numerical Rating Scale；数値的評価スケール 0～10 で示す）で数値化し、その変化量を評価項目とした。登録予定期間は、登録研究・介入研究ともに 2022 年 5 月まで、研究実施期間は登録研究が 2023 年 6 月まで、介入研究が 2022 年 9 月までとした。多施設共同研究で、国立研究開発法人国立がん研究センター東病院、公益財団法人がん研究会有明病院、その他千葉県内で癌の治療を行っている医療機関が参加することが説明された。

技術専門員（生物統計学の専門家）より、介入研究において、ランダム化を伴わない単群の結果のみである点がデメリットと指摘された。研究分担医師より、本来はランダム化比較試験を計画すべきであるが、本邦では標準的な治療薬がないため、対照群はプラセボとなる。このため、癌治療医として患者さんに配慮し、単群を選択したことが回答された。

技術専門員（疾患領域の専門家）より、未治療またはプラセボ群との比較試験でなく、+比較的副作用による中止のみられる薬剤を使用することから、単群で有用性が評価できるのかが疑問であると意見が出された。研究分担医師より、ミロガバリンは、プラセボ対照で帯状疱疹後及び糖尿病性の末梢神経障害性疼痛に対する治験を実施し承認を取得している。治験でも主要評価項目として NRS で評価されたため、本研究でも踏襲したことが回答された。

委員会事務局より、技術専門員からは研究としての科学性が問われている。現在の計画書では、探索的なデータしか得られない。既に探索的なデータはあると思うため、今回の試験の中で何を証明するかを明らかにする必要がある。本研究は、エビデンスを作るステップとして、また、いろいろな疾患に対して使用する必要性の面で重要であるが、どう証明していくかを検討して欲しいと発言があった。研究分担医師より、現在本邦で CIPN に対する標準治療はなく、国内からはエビデンスも殆どないため、初めからエビデンスレベルの高いものを出すのは難しい。バックグラウンドがないところから始めるため、探索的な側面が強く、第Ⅲ相やランダム化第Ⅱ相試験を計画するのが難しいことが回答された。

構成要件 1 委員より、ミロガバリンの使用経験に関して質問があり、癌患者さんは麻薬性の鎮痛薬であるオピオイドを使用していることが多く、眠気が出やすい。ミロガバリンは、プレガバリンと比べ若干眠気が少ないため、オピオイドを使用している患者さんに対しても使いやすい。根拠は少ないが、経験上ガバペンチノイド系薬剤でしびれが改善した唯一の薬剤であることが回答された。

構成要件 3 委員より、一般の立場からすると、説明文書の中で自由意思が保たれているかが気になる記載が 2 箇所ある。「2. 臨床研究とは」の「今回、あなたにお願いしようとしている臨床研究は、～」の「お願い」と、「4. あなたがこの臨床研究の対象として選ばれた理由」の「選ばれた」という表現である。それぞれ、「今回の臨床研究は、～」と「4. あなたがこの臨床研究の対象とな

る理由」とし、「お願い」や「選ばれた」等の自由意思に係る言葉を避けるよう意見が出された。登録研究、介入研究、同意書についても同様であるとされた。

委員会事務局より、課題名が登録研究とされており、単群の介入研究のことが読み取りにくいことが指摘された。研究分担医師より、「～登録研究または介入研究」のような記載を検討することが回答された。

委員会事務局より、利益相反管理に関する以下のQ&Aが説明され、同意説明文書の利益相反に必要な情報を患者さんに分かりやすい記載とするよう意見が出された。

Q1 利益相反管理基準において、「研究計画書及び説明文書に記載し」とは、どの程度の内容を記載すればよいか。

A1 利益相反の概要として、少なくとも、研究に関与する製薬企業等の名称及び利益相反の種類（例：研究資金の提供、物品の提供、役務の提供、在籍者の従事等）並びに利益相反のある利益相反申告者の有無について記載するとともに、認定委員会が必要と判断した事項について記載すること。また、論文や学会での成果公表の際は、発表される雑誌や学会ごとのルールにも従うこと。

構成要件1委員より、Q&Aによると、同意説明文書には①第一三共と利益相反関係があること及びその内容、②その内容が利益相反管理委員会で適切に管理されていることの記載が必要であることが確認された。

委員会事務局より、研究計画書「34. 実施体制」の「研究を総括する者」及び「研究・開発計画支援担当者」は、第一三共であるが、役割及び責任の表現が曖昧であると指摘された。また、プラグマティックトライアルであり、ある意味企業の販売促進であるため、後で研究者が非難を浴びないように研究資金等をはっきりさせ、一線を画した形で、科学的な意義を明確にした研究計画をたてる必要があるとされた。

構成要件1委員より、今回のプライマリーエンドポイントでは、どうなれば有効かが分からず、結果の解釈が難しい。また、症例数も有効性を検証するために設定されているわけではなく、登録できそうな症例数とされている。重要な研究であるため、予測有効率から症例数設計をする等、計画を工夫する方が良いと意見が出された。

委員会事務局より、もう少し分かりやすく研究計画書に記載した方が良い。外部コントロールのことも想定し設定したことが記載されており、間接的にでも外部コントロールに対しての有効性を証明すれば、探索的な目標は達成できるとされた。

研究分担医師より、本研究は脳神経内科 研究分担医師と呼吸器内科 研究分担医師とともに第一三共に提案したため、医師主導研究でオリジナリティは入っている。「12.2. 目標研究対象者数と設定根拠」の介入研究の設定根拠に記載のように、過去の第一三共で実施した研究において、ミロガバリン投与開始3か月後のNRS変化量の標準偏差が1.5～2.0であり、本研究では3か月後のNRS変化量の標準偏差を2.0～3.0と想定している。ヒストリカルコントロールとまでは言えないが、過去の研究に対し、今回想定した2.0～3.0を統計学的に優位に満たしたいと考えている。ヒストリカルコントロールとしては脆弱であるため、主要評価項目について検討したいと回答された。

委員会事務局より、第一三共が解析報告書作成の協業者とされていることについて質問があり、研究分担医師より、解析及び報告書作成は外部委託機関であるため、契約書の別紙4 役割分担表から第一三共を外すことが回答された。

構成要件2委員より、説明文書「10. 研究参加の撤回」に、「したがってあなたがデータの利用を希望されない場合、データは使用しません。」とされている。EUでは匿名化された、連結不可能な情報のみ使用可能である。本研究で匿名化したことを前提とすると、そのデータは使用可能であるが、データを削除することに支障はないのか質問があった。委員会事務局より、当委員会で審査された研究に関しては連結可能としているため、削除の希望があった場合は削除することが回答された。

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35回臨床研究審査委員会にて継続審査となった試験

委員会からの指示による変更等

2021/1/13付

臨床研究課題名	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
CRB0045-20	Vonoprazan と Esomeprazole の多施設前向き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 消化器内科 松村倫明

研究代表医師より、逆流性食道炎は健診で10人に1人くらいに見つかる common disease であり、初期治療は胃酸を抑える薬 PPI (Proton Pump Inhibitor ; プロトンポンプ阻害薬) で8~9割の人が改善するが、その高い再発率が日常臨床で問題となる。PPI を中止もしくは減量することで、1/4 から半分程度で再発することが報告されているため、PPI を長期投与されている人が多い。近年、PPI を長期投与することへの安全性の懸念が報告されており、世界的に注目されている。再発を抑えることに関しては、初期治療でしっかり胃酸を抑えることで再発を抑えていると報告があり、エソメプラゾールでは、4週投与と8週投与を比較すると8週投与した方が再発率は低い。今回の研究薬であるボノプラザンは、胃酸を強力に抑制することが報告されており、初期治療にボノプラザンを用いることで、エソメプラゾールと比較して優位に再発率を抑制できるかがクリニカルクエストである。研究計画書 1.0 版では2群 (エソメプラゾール8週投与、ボノプラザンは保険適用通り4週投与で効果不十分の場合に8週投与) としたが、技術専門員からデザインに関して、元々の患者背景が同一ではないと指摘を受けデザインを変更した。主要評価項目は、エソメプラゾール8週またはボノプラザン8週治療終了後12週までの症状再発率とする。また、日本での保険適用に合わせ、ボノプラザン4週治療後に関しても副次評価項目で検討することが説明された。

委員会事務局より、症例数の内訳を研究計画書「5.3 目標被験者数」に記載するよう指示が出された。

審査結果：継続審査 (全員一致)

#### IV. 変更申請について

5件

1) 2021/1/18 付

臨床研究課題名 CRB0035-19 研究責任(代表)医師	リストバンド型持続的脈拍測定端末と人工知能による発作性心房細動の早期診断アルゴリズム開発研究 千葉大学医学部附属病院 心臓血管外科 乾友彦
	研究計画書 (1.4 版) : 症例登録期間延長 (2021 年 3 月まで→ 2021 年 5 月まで)

委員長より、症例登録期間の延長に関して説明され、審査された。

審査結果：承認 (全員一致)

2) 2021/1/20 付

臨床研究課題名 CRB0038-20 研究責任(代表)医師	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 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)、統計解析計画書 : 副次評価項目、探索的評価項目及び安全性の解析を変更、記載整備 説明文書・同意文書 : ウェアラブル装置の写真削除、研究計画書改訂に伴う変更

委員長より、副次評価項目、探索的評価項目及び安全性の解析等の変更に関して説明され、審査された。

審査結果：承認 (全員一致)

3) 2021/1/21 付

臨床研究課題名 CRB0039-20 研究責任(代表)医師	C型肝炎ウイルス感染透析患者におけるグレカプレビル水和物/ピブレンタスビルの安全性および有効性に関する前向き研究 千葉大学医学部附属病院 消化器内科 中村昌人
	実施計画：第1症例登録日記載 研究計画書 (2.0 版) : 症例登録期間延長 (2021 年 3 月まで→ 2022 年 3 月まで)

委員長より、実施計画の追記および研究計画書の症例登録期間の延長に関して説明され、審査された。

審査結果：承認 (全員一致)

4) 2021/1/26 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(1.6版)及び別紙、説明文書・同意文書、研究分担医師リスト、利益相反E: 参加施設の追加(名古屋大学医学部附属病院、飯塚病院)、およびそれに伴う変更、割付調整因子追加、実施体制変更、誤記修正等

委員長より、参加施設の追加、割付調整因子追加及び書類の記載整備等に関して説明され、審査された。

審査結果：承認（全員一致）

5) 2021/2/1 付

臨床研究課題名 CRB0041-20	肺高血圧症患者を対象とした低線量胸部動態 X 線画像による肺換気・肺循環障害評価技術の有用性検討
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
	研究計画書(1.2版)、説明文書・同意文書: 情報提供方法の明確化、被験者背景を一部削除、誤記修正、記載整備

委員長より、情報提供方法の明確化、被験者背景一部削除及び記載整備等に関して説明され、審査された。

審査結果：承認（全員一致）

## V. 定期報告 3件（資料6）

1) 2021/1/14 付

臨床研究課題名 CRB0032-19	ICUに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、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）

2) 2021/2/8 付

臨床研究課題名 CRB0003-18	食道がんに対する術中センチネルリンパ節探索の有用性の検討
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

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）

3) 2021/2/8 付

臨床研究課題名 CRB0004-18	食道胃接合部がんに対する術中センチネルリンパ節探索の有用性の検討
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

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）

## 〔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 2021/2/3 付  
簡便な審査により承認（2021/2/3）

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

2. 試験実施計画書等の変更（事前確認不要事項） 2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 (特定臨床研究→非特定臨床研究)

2021/1/6 付

臨床研究課題名 CRB0032-19 研究責任(代表)医師	ICUに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 千葉大学医学部附属病院 リハビリテーション科 村田淳
-------------------------------------	---

2) 研究計画書：誤記修正

2021/1/5 付

臨床研究課題名 CRB0040-20 研究責任(代表)医師	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 千葉大学医学部附属病院 和漢診療科 並木隆雄
-------------------------------------	--

[4] IPD (deidentified individual clinical trial participant-level data) シェアリング  
に伴う法令の改正について

委員会事務局より、jRCT（臨床研究実施計画・研究概要公開システム）の登録内容に関して法令の改正が行われ、特定臨床研究の個々の対象者の個別化されたデータの共有を予定することの有無について記載することとなったことが説明された。

また、本改正は令和3年2月1日が施行日であり、既に提出された実施計画の追記に関しては包括的に承認することが説明され了承された。

以上