

第 46 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 11 月 15 日 (月) 14 時 30 分～15 時 10 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・学術研究院地域学系部門	男	2	○
土田 直子	NPO 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 45 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) 委員会への 15 日報告（適応外、既知、死亡）（第 2 報） 2021/10/28 付

臨床研究課題名 CRB0010-18 研究責任(代表)医師	RESORCE 試験に含まれなかった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 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	肺炎（既知、入院→死亡、関連あり） 手足皮膚反応 Grade2 のため休薬。その後減量して内服再開。2 カ月半後夜間から呼吸苦が出現し、3 日後予約外受診。肺炎の診断で入院。COVID-19 陰性。間質性肺炎、細菌性肺炎両者に対する治療を開始した。呼吸苦の改善が乏しく、入院から 4 日後に死亡。（第 45 回委員会で報告済）
報告者の意見	第 2 報として、研究対象者の詳細情報、入院後の経過を追記。 肺炎の原因は明確ではないが、間質性肺炎の他、細菌性肺炎、真菌・ウイルス性肺炎、膠原病肺などが鑑別に挙げた。レゴラフェニブの有害事象として間質性疾患は知られており、関連は否定できない。 （報告者のコメントは第 1 報から変更なし）

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、入院）（第 1 報・第 2 報） 2021/10/29 付、2021/11/9 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	高 K (カリウム) 血症、腎機能障害 (既知、入院、関連あり) 腎機能障害、高 K 血症を認め、レンバチニブ中止。治療により、高 K 血症、腎機能障害がベースラインまで改善し、退院となった。 (疾病等発現時に使用していた薬剤も因果関係ありとの判断)
報告者の意見	治療開始前は腎機能正常であり、開始後に腎機能障害を認めたことから、レンバチニブによる有害事象と判断した。

疾病等報告の遅延理由について、併せて説明された。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）

II. 新規実施の適否について

2 件

1)

2021/11/8 付

臨床研究課題名 CRB0050-21 (非特定)	全身性自己免疫疾患対象副腎皮質ステロイド性骨粗鬆症予防におけるビスフォスフォネート/活性化 VitD 製剤併用に対するビスフォスフォネート単剤投与の非劣性を検証するオープンラベル、多施設共同、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 アレルギー・膠原病内科 古田俊介
参加施設 症例数	千葉大学医学部附属病院、千葉市立青葉病院 132 例

研究分担医師より、自己膠原病などを含む全身性の自己免疫疾患に対してステロイドを中用量から高用量使用する際の副作用として、骨粗鬆症が知られている。「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン」では、骨粗鬆症の予防のためのアレンドロン酸等のビスフォスフォネート製剤の投与を推奨している (Grade A)。アレンドロン酸の有効性を示した海外の大規模臨床研究では、天然型ビタミン D 製剤や経口カルシウム製剤が併用されているが、日本では承認された天然型ビタミン D 製剤がないため、実臨床ではアレンドロン酸単剤投与、または、アレンドロン酸に活性型ビタミン D 製剤を併用している。本研究では、必ずしも全例にアルファカルシドールを併用する必要はないとの仮説を立て、アレンドロン酸とアルファカルシドールの併用群に対するアレンドロン酸単剤群の非劣性を検証する。選択基準、除外基準、評価項目、試験方法、スケジュールならびに目標被験者数等について説明された。

技術専門員（疾患領域の専門家及び生物統計の専門家）より指摘された点に対する回答書が提出された。統計に関する主な指摘として、①目標症例数の設定根拠、②主解析について、及び③副次評価の骨折の発生率の解析が挙げられた。

構成要件 1 委員より、説明文書「3.2 次の項目のいずれかに当てはまる患者さんはこの試験に参加していただくことはできません。」の「1) 6 ヶ月以内に、副腎皮質ステロイドの全身投与歴がある（吸入、外用の副腎皮質ステロイドは許容する。全身投与であっても、1 ヶ月以内の短期間の使用であれば許容します。）」が分かりにくいと意見が出された。研究分担医師より、基本的には 6 ヶ月以内に副腎皮質ステロイドの全身投与歴がある方は除外するが、吸入薬や外用薬のステロイドは長期間使用しても参加可能である。また、全身投与でも本研究開始前 6 ヶ月のうち 1 ヶ月以内の短期的な使用であれば除外はしないことが回答された。構成要件 1 委員より、分かりやすく記載した方がよいと意見が出された。

構成要件 3 委員より、説明文書「4 この試験の参加予定期間」に、「この試験に参加された場合の試験の期間は、同意書に署名されてから試験開始から、終了までの 52 週間になります。」は、記載整備をするよう意見が出された。その他説明文書での難しい言葉の使用についても、検討することとされた。

構成要件 2 委員より、「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」＜予想される利益＞には、個人へ利益と社会的な利益を記載する必要がある。2 剤併用療法に割り付けられた方は通常治療であり利益はないこと、単剤群では、より少ない薬剤で同じ効果が得られる可能性があり、個人及び社会的な利益であることを明記した方がよいと意見が出された。研究分担医師より、アレンドロン酸とアルファカルシドールの併用は通常治療ではなく、併用しないことも多い。併用することで、より骨粗鬆症の発症が予防できるのであれば併用群のメリットとなり、単剤群にとっては、併用しないことがメリットとなるような対立構造とした。アレンドロン酸を使

うことは推奨されているが、アルファカルシドールの併用に関しては定まっていないことが回答された。構成要件 2 委員より、被験者に利益があるかどうか分からないということであるため、社会的な利益を書くよう意見が出された。

構成要件 1 委員より、試験の目的に関して、2 剤が標準治療であるが、1 剤に減らしてもいいのではないかという時は非劣性試験で検証する。もし、分担医師がアレンドロン酸単剤投与を標準であると考えれば、本来のクリニカルエスチョンは、それに活性型ビタミン D を加えることによって有効となるかを確認する必要がある。どちらか有効か分からないのであれば、追加することによる優越性試験を行う必要がある。クリニカルエスチョンがはっきりしないため、利益と不利益が明確でなくなると意見が出された。研究分担医師より、日本においてはどちらも標準治療ではない。海外では、アレンドロン酸投与の際は天然型ビタミン D 製剤とカルシウム製剤を併用することが定められている。日本では天然型ビタミン D 製剤がなく、活性型ビタミン D の併用は各医師が判断している。ステロイド性骨粗鬆症に対しては、アレンドロン酸単剤で十分ではないかというクリニカルエスチョンを検証するために非劣性試験としたことが回答された。

構成要件 2 委員より、「9 この試験への参加は、患者さんの自由意思によるものです」に説明のある同意撤回については、データの破棄が可能な時期を併せて追記するよう指示が出された。

構成要件 1 委員より、治療期間が終わった後の治療法について質問があり、研究分担医師より、基本的には 52 週後の治療は制限しない。もし、解析結果より、もともとビタミン D が不足している方には併用した方が良いといった結果が得られれば、対象となるような患者さんには今後併用を推奨することを検討していることが回答された。

審査結果：継続審査（全員一致）

2)

2021/11/10 付

臨床研究課題名 CRB0051-21 研究責任(代表)医師	チオトロピウム/オロダテロール配合剤を服用する慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における低線量胸部動態 X 線画像の有用性の検討 千葉大学医学部附属病院 呼吸器内科 伊狩潤
参加施設 症例数	千葉大学医学部附属病院 35 例

研究責任医師より、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は喫煙が主な原因で気管支狭窄や肺気腫が起こり、息切れが生じてくる疾患である。標準治療としては気管支拡張剤による気流閉塞の改善が一般的であり、専門施設では呼吸機能検査により治療効果を確認する。一方、クリニック等の通常施設においては呼吸機能検査の普及率・実施率が低く、治療効果の評価が難しい。今回、患者さんの負担が少なく、簡便で繰り返し実施可能な検査法として、既に設置されている据置型デジタル式汎用 X 線診断装置を用いて X 線動態撮影を行い、肺の面積の変化、気管の太さの変化、換気・血流等の評価が可能かどうかを検討する。主要評価項目は肺野面積変化率とし、治療前後で吸気と呼気の肺の面積の変化の割合を確認する。副次評価項目は、X 線動態撮影から得られる横隔膜の動きや気管径の変化、換気状態、呼吸機能検査の指標、症状のスコアとする。安全性の副次評価としては有害事象・機器の不具合を評価する。現在治療中の方も対象とするため、COPD の治療薬を 2 週間休薬していただき、受診 1 で胸部動態 X 線撮影、呼吸機能検査、精密呼吸機能検査等を行う。翌日から、チオトロピウム/オロダテロールを 6 週間吸入し、受診 2 で検査を行う。2 週間の休薬期間は、患者さんの息切れ症状が悪化する可能性があるため、救援治療薬としてサルブタモールまたはプロカテロールを処方する。試験終了後は通常の外来診療を行うことが説明された。

技術専門員（疾患領域の専門家、及びその他臨床研究の特色に応じた専門家）より技術専門員評価書が提出され、指摘された点に関して研究責任医師より回答書が提出された。

委員長より、画像解析ソフトウェアが未承認であることが確認された。

構成要件 3 委員より、説明文書の「臨床研究の概要」は、医師の立場から考えた患者さんの動きの記載であるが、患者としては参加の判断の際に、服薬日誌の記入、アンケートへの回答等、実際に参加に伴い行うことが明確に分かった方よい。このため、スケジュールだけでなく、臨床研究の概要にも記載を検討するよう意見が出された。

構成要件 1 委員より、スケジュール表の注釈のスピオルト®レスピマット®吸入後 2 時間 30 分後の検査に関して、この待ち時間の過ごし方（安静にする等）を追記した方が良いとされた。また、「5. この研究に参加しない場合の他の治療方法と予期される利益と不利益について」は、「参加しない場合について」という見出しでよいのではないかとされた。参加されなくても不利益を被ることはないとの記載があるが、参加しない場合の不利益をさらに記載する必要性について質問があった。事務局より、参加しない場合の他の治療法と、その治療法についての利益と不利益は臨床研究法に定め

られた患者さんへの説明事項であることが説明された。研究責任医師より、COPD に対してはチオトロピウム/オロダテロール以外に治療薬剤があるため、本研究に参加しない場合は各薬剤の利益・不利益をそれぞれ記載することが回答された。

構成要件 1 委員より、本研究に参加することによる個人の利益はないとされているが、研究への参加により分かった心臓や肺の動きの詳細な情報を、今後に役立てることは個人の利益としてよいかが確認された。研究責任医師より、肺機能検査や薬物治療することに個人の利益はあり、患者さんの病態もより正確に分かることが回答された。構成要件 1 委員より、臨床試験への参加の有無に関わらず治療は行い、本研究では未承認の評価方法が役に立つかどうかをみるため、利益はなしとしてもよいと意見が出された。構成要件 1 委員より、その点については理解できるが、研究に参加することにより、通常診療では行わない詳細な検査を行い、その結果をフィードバックすることが、患者さんの利益になるのではないかと考えることが説明された。構成要件 2 委員より、患者さんの利益になるかもしれないが、それが目的にならないような配慮が必要であると意見が出された。研究責任医師より、患者さんに還元できるのは一般的な呼吸検査の結果であり、動態撮影の結果は匿名化されるため提供できない。基礎データが集積されることをメリットとして記載した方がよいと確認され、構成要件 1 委員より、個人への利益はないとしてよいと意見が述べられた。

また、構成要件 1 委員より、負担軽減費の妥当性に関して質問があり、委員会事務局より、治験では来院 1 回につき 7,000 円を負担軽減費としているが、10,000 円のクオカードを渡すことに関しては当委員会で承認されれば問題とはならない。また、治験において他県からの通院があった際に交通費として 10,000 円よりも高額な実費を負担したこともあるが、負担軽減費を高く設定することにより試験参加を誘導しないことに留意する必要がある。一般的には金額は一定とされていることが説明された。

構成要件 2 委員より、「3-1. 研究の対象となる患者さん」に関して、多くのプロトコルで選択・除外基準の記載は、「～の患者さん」より「～の方」とされている。記載について検討するよう意見が出された。

審査結果：継続審査（全員一致）

Ⅲ. 変更申請について

6 件

1) 2021/10/25 付

臨床研究課題名 CRB0019-18 研究責任(代表)医師	POEMS 症候群に対する G-CSF 併用少量シクロホスファミド法を用いた末梢血幹細胞採取効率の検討を目的とした第Ⅱ相試験 千葉大学医学部附属病院 血液内科 堺田恵美子
	実施計画、研究計画書 (3.1 版) : 研究実施期間延長 (2022 年 10 月 31 日→2024 年 10 月 31 日)、モニタリング担当責任者の変更 (誤記修正: 井関徹先生→大島渚先生、変更: 大島渚先生→武藤朋也先生)、記載整備等 研究分担医師リスト: 分担医師削除

委員長より、研究実施期間延長、実施体制変更、分担医師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）

2) 2021/10/26 付

臨床研究課題名 CRB0021-18 研究責任(代表)医師	初回同種幹細胞移植後の AF0 (Air Flow Obstruction) 発症患者を対象とした吸入ステロイド/長時間作動型 β_2 刺激剤・クラリスロマイシン・モンテルカスト 3 剤併用療法による呼吸機能改善効果に係る安全性・有用性検証試験 (Chiba AF0-01 study) 千葉大学医学部附属病院 血液内科 堺田恵美子
	実施計画、研究計画書 (2.6 版) : 研究実施期間延長 (2021 年 12 月 31 日→2022 年 12 月 31 日)

委員長より、研究実施期間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）

3) 2021/11/1 付

臨床研究課題名 CRB0031-19 研究責任(代表)医師	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 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
-------------------------------------	---

	研究分担医師リスト、利益相反 E：分担医師の変更
--	--------------------------

委員長より、分担医師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）

4) 2021/10/29 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
	実施計画、研究計画書（1.6 版）： 研究実施期間延長（2021 年 12 月 30 日→2022 年 3 月 15 日）

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）

5) 2021/11/4 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
	実施計画、研究計画書及び別紙、説明文書及び別紙・同意文書、研究分担医師リスト、利益相反 A 及び E： 研究を継続することの意義を追記、探索的評価項目の変更及びそれに伴う変更、実施体制変更、記載整備 施設追加(横浜市立大学附属病院、第 45 回委員会での削除を取り下げ、改めて追加)、施設取り下げ(名古屋大学医学部附属病院)

委員長より、研究を継続することの意義を追記、探索的評価項目、施設追加及び取り下げ、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）

6) 2021/10/28 付

臨床研究課題名 CRB0048-21 研究責任(代表)医師	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および介入研究 千葉大学医学部附属病院 脳神経内科 桑原聡
	実施計画、研究計画書及び別紙、説明文書及び別紙・同意文書、利益相反 A 及び B、分担医師リスト： 施設追加（群馬県立がんセンター、高崎総合医療センター）及びそれに伴う変更、分担医師の変更

委員長より、施設追加、分担医師の追加等に関して説明され、審査された。

審査結果：承認（全員一致）

IV. 定期報告について 1 件

1) 2021/10/22 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
-------------------------------------	--

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）

V. 報告事項

1. 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) 第 1 症例登録日を記載 2021/10/14 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
-------------------------------------	--

以上