

第 55 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 2022 年 8 月 15 日 (月) 14 時～15 時 30 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	○
菱木 知郎	千葉大学大学院医学研究院・小児外科学	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	前千葉県看護協会会長	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	○※1
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 ※1 新規実施の適否に関する審査は欠席

・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 54 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

1 件

1)

2022/7/21 付、2022/8/7 付

臨床研究課題名 CRB0061-22	パーキンソン病におけるすくみ足を対象としたロボットスーツ HAL と経頭蓋磁気刺激の併用療法における安全性を検討する臨床試験
研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 浦安リハビリテーション教育センター 山中義崇
参加施設 症例数	千葉大学医学部附属病院、タムス浦安病院 5 例

研究代表医師より、以下のように本研究の説明がなされた。

本研究では神経変性疾患であるパーキンソン病の運動症状の一つであるすくみ足の改善を目標に、ロボットスーツ HAL と反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)を併用することの安全性を検討する。HAL は、体の筋肉の表面に筋電計を貼り、筋肉を動かそうとする信号を増幅させてモーターを動かす。既に筋萎縮性側索硬化症や遠位型ミオパチーのような筋疾患に対する適用は保険収載されているが、パーキンソン病に対する適用はない。また、rTMS は、頭の運動の調節に必要な部分である補足運動野を磁気刺激し活性化を促す。うつ病に対しては既に保険収載され安全性も確認されているが、HAL と同様にパーキンソン病では承認を取得していないため、本研究では適応外使用となる。1 週間のうち rTMS を 1 回、その他の曜日に HAL を 3～4 回行いリハビリテーションを 3 週間実施する。主な目的は安全性の検討であるため、重篤な有害事象、HAL で過去に報告された有害事象、rTMS で過去に報告された有害事象、想定外の有害事象を評価する。また、副次評価項目では、この治療の有効性を検討するための評価項目を設定している。千葉大学の浦安リハビリテーション教育センターはタムス浦安病院の施設内に設置されているため多施設共同研究とした。

技術専門員（疾患領域の専門家）より技術専門員評価書が提出され、rTMS は体内に刺激装置が埋め

込まれている患者に対しては禁忌となっているため、心臓のペースメーカーや埋め込み型除細動器の確認をしっかり行うことが注意すべき点としてあげられた。研究代表医師より、rTMS の禁忌事項についてしっかりと確認することが回答された。

技術専門員（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、以下検討すべき点があげられ、研究代表医師より、研究計画書に追記することが回答された。

- ① 添付文書に記載されている事項を超えた実施内容が存在する場合は、リスク及びリスク対策を記載する。また、新たなリスクが想定されない場合には、通常使用と異なる特有の操作/条件によるリスクは生じないことを記載する。
- ② マグスティム添付文書の【警告】に従い、「耳の近くで使用する場合には耳栓をすること」を記載する。

構成要件 1 委員より、説明文書に関して、以下の点について対応を検討するよう意見が出された。

- ① 「3-1. あなたが対象となる理由について」に記載の「ホーンヤール分類」について、説明を補足する。
- ② 説明文書と整合性を取り、研究計画書の選択基準に避妊に関して追加する。
- ③ その他、記載方法を統一する。
- ④ 「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」で、他の治療法により起こりうる有害事象を記載する際は、患者さんに配慮し医師が適切な治療を行う旨も記載する。

これを受け、研究代表医師より以下回答があった。

- ① パーキンソン病は指定難病の一つであり、認定の際にホーンヤールの重症度分類は重要である。そのため、パーキンソン病患者さんはホーンヤール分類を理解していると思われるが、簡単な説明を追記する。
- ② 可能性は低いが、若くパーキンソン症候群を発症する患者さんもいるため、修正を検討する。
- ③ 記載方法を統一する。
- ④ 他の治療として挙げた「パーキンソン病薬の増量」により体の不随意運動（ジスキネジア）が増える可能性はある。このフェーズではジスキネジアを回避したいと考えている患者さんが多いが、薬を増やしてみないとジスキネジアになるかどうかは分からない。予期される利益は、「薬を増やしてもジスキネジア等の合併症を生じることなく改善する可能性がある」という記載が考えられるとされた。

構成要件 1 委員より、④に関して、選択基準に「抗 PD（パーキンソン病）薬を十分量使用してもすくみ足が改善しない患者」とあるため、他の治療法の選択肢に薬の増量をあげることは適切ではなく通常のリハビリテーションについての記載が必要であるとされた。

構成要件 3 委員より、研究計画書の緒言に「HAL による運動アシスト前にすくみに関わる脳中枢のニューロモジュレーションを行うことで、より効率的なフィードバック形成ならびに運動の長期効果持続に有効である可能性を考えた」と記載がある。磁気刺激の後に運動アシストを行うことが効果的であると考えられるが、説明文書では、1 週目の磁気刺激の前に HAL による運動アシストが行われるスケジュールであることが確認され、研究代表医師より、研究計画書では、電気刺激後に運動アシストの順であるため、整合性を取って説明文書を修正することが回答された。また、HAL1 回目は、HAL 電気刺激が拾えるかの確認（環境を整えること）が主な目的であり、実質的な訓練は想定していないことが説明された。

構成要件 3 委員より、以下の 2 点が指摘され、研究代表医師より修正することが回答された。

- ① 「3-2. この臨床研究の方法について」の「表 1 スケジュール表」に「すくみ足質問票」と記載があるため、整合性を取って「5) スケジュール」の本文中にも「質問票にお答えいただきます」のような記載を追加すること。
- ② 患者さんの分かりやすさに配慮し、「ADL」その他説明が不足している箇所に説明を追記すること。

構成要件 2 委員より、千葉大学と浦安リハビリテーション教育センターとの関係について質問があり、研究代表医師より、タムス浦安病院は、千葉大学と浦安市とタムスの設立母体の 3 者が、研究を進め、また、リハビリテーションの指導ができるセンターとして設立した。浦安リハビリテーション教育センターは、千葉大学附属病院の他のセンターと同様の位置付けであることが回答された。また、事務局より、被験者はタムス浦安病院の患者さんであることが確認され、研究代表医師より、千葉大学医学部附属病院脳神経内科の患者さんをタムス浦安病院に紹介し、タムス浦安病院で同意取得及び試験が実施されることが想定されることが回答された。事務局より、千葉大学医学部附属病院のデータセンターを使用することが確認された。

委員長より、HAL の装着方法について質問があり、研究代表医師より、HAL の装着には理学療法士を中心に 3 人が必要である。適切に装着すると重さを感じないが、HAL 自体が 10 kg 程度あり、また、初回は電極を貼る位置を探索ため、時間を要することが説明された。

審議結果：継続審査（全員一致）

II. 継続審査について

4 件

- 1) 新規審査依頼 2022/5/23 付、2022/6/9 付
 変更審査依頼 2022/7/15 付
 変更審査依頼 2022/8/5 付

臨床研究課題名 CRB0056-22	プラチナ+タキサン治療耐性後の卵巣がん（上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌）患者を対象としたゲムシタビン+イリノテカン+ベバシズマブ併用療法、臨床第Ⅱ相試験
研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 婦人科 楯真一

委員会からの指示事項に沿って変更審査依頼書が提出され、委員長より、変更点について説明され、新たに追記された内容は、以下の通り。

- ① 適格性の確認において、先行する腫瘍減量術の有無を確認し、腫瘍減量術がおこなわれなかった症例を目標症例数(36 例)まで集積する。ただし、投与開始前に再発巣に対し手術が可能な症例は腫瘍減量術をおこなうことがあるが、試験薬投与期間中は、腫瘍減量術はおこなわない。
- ② 先行する腫瘍減量術がおこなわれなかった症例を目標症例数として設定する。腫瘍減量術がおこなわれた症例は、腫瘍減量術がおこなわれなかった症例が目標症例数に達するまで登録可能とする。
- ③ 腫瘍減量術をおこなわれなかった症例とおこなった症例を分けて解析をおこなう。

事務局より、解析対象例数 36 例（腫瘍減量術を受けていない症例）を目標被験者数として記載する場合の総症例数の記載方法について確認された。構成要件 1 委員より、主要評価項目をターゲットとし症例数を設定する研究の場合、通常は①主要評価項目の症例数に達した時点で、他の症例の登録も終了する旨を記載する、または、②主解析以外の症例数について上限を設定する。いずれにしても、主解析以外の予定症例数を確認する必要があるとされた。このため、目標被験者数は腫瘍減量術を受けていない症例が 36 例となった時に想定している腫瘍減量術を受けた症例数を含めた合算の例数とする。腫瘍減量術を受けていない症例数 36 例については内数として記載し、患者登録の終了は、腫瘍減量術を受けていない症例が 36 例となった時点であることを明記することとされた。

構成要件 1 委員より、統計の専門家による評価の必要性に関して質問があり、事務局より検証的な研究に関しては、外部の生物統計の専門家へ評価を依頼していることが説明された。

構成要件 3 委員より、説明文書の行頭の位置の不揃いについて指摘された。

審査結果：継続審査（全員一致）

- 2) 新規審査依頼 2022/6/13 付
 変更審査依頼 2022/8/12 付

臨床研究課題名 CRB0057-22	シェーグレン症候群合併ドライアイ患者におけるレバミピド点眼の有用性に関するランダム化 2 群比較試験
研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 眼科 清水大輔

委員会からの指示事項に沿って変更審査依頼書が提出され、委員長より、変更点について説明された。第 54 回委員会では委員会から指示した目標症例数の再検討に関しては、本研究は探索的研究とし実施可能性から設定した症例数を変更せず、今後、検証的研究を実施する際には統計的に症例数を算出することが説明された。

審査結果：承認（全員一致）

- 3) 新規審査依頼 2022/6/13 付
 変更審査依頼 2022/7/26 付

臨床研究課題名 CRB0062-22	大動脈弁狭窄症に対し経カテーテル大動脈弁留置術施行後の患者を対象としたアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬の有効性を検討する無作為化非盲検群間比較試験
研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 冠動脈疾患治療部 北原秀喜

技術専門員からの指摘に対する回答及び委員会からの指示事項に沿って変更審査依頼書が提出され、委員長より変更点について説明された。また、症例数の変更に伴い、研究期間が延長されたこと

が説明された。

構成要件 3 委員より、説明文書の目次にページ数も追記するよう指示が出された。

構成要件 2 委員より、説明文書「3-1. あなたが対象となる理由について」に、研究計画書に記載のある選択・除外基準のうち年齢等一部記載が省略されていることに関して質問があり、構成要件 1 委員より、概要があれば全てを記載する必要はないと意見が出された。構成要件 3 委員より、説明文書を用いて説明を受けている時点で、既に自身は対象となっているため、選択・除外基準の詳細な説明は必須でないとされた。委員長より、少なくとも年齢等、患者さん自身で判断できる基準は記載した方が良く意見が出された。構成要件 1 委員より、説明文書に、希望があれば研究計画書を閲覧できることが記載され、参加する人の権利は守られているため、具体的な記載内容については柔軟に対応してよいと意見が出された。構成要件 3 委員より、少なくとも説明文書を渡されている人は対象であると思うが、どうして自分に声がかかったのかには興味があるため、その理由が分かるような記載を検討した方が良くとされた。構成要件 1 委員より、他にも選択・除外基準があることが分かるように、「～などの条件を満たす方」等の記載を検討をするよう意見が出された。

審査結果：継続審査（全員一致）

4) 新規審査依頼

2022/6/21 付

変更審査依頼

2022/8/8 付

臨床研究課題名 CRB0060-22	腸管不全を背景とした低セレン患者に対するセレンサプリ経口補充療法試験
研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 小児外科 照井慶太

委員会からの指示事項に沿って変更審査依頼書が提出され、技術専門員からの指摘を受け各コホートにおいてセレン投与後に適切な後観察期間が設定されたことが、委員長より説明された。

構成要件 2 委員より、研究計画書「3.1. 選択基準 5)」では代諾者同意が認められているが、説明文書「3-1. あなたが対象となる理由について(5)」では代諾者同意の記載がない。整合性を取って、説明文書に代諾者同意について追記するよう指示が出された。

審査結果：継続審査（全員一致）

Ⅲ. 変更申請について

2 件

1)

2022/7/27 付

臨床研究課題名 CRB0045-20	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
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
	分担医師リスト、利益相反 A 及び E：分担医師追加

委員長より、分担医師追加に関して説明され、審査された。

審査結果：承認（全員一致）

2)

2022/7/25 付

臨床研究課題名 CRB0048-21	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
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
	研究計画書別紙 1：登録終了に伴う実施例数の記載整備 統計解析計画書：解析項目追加、層別解析を追加、定義等の明確化、記載整備、実施体制変更

委員長より、統計解析計画書変更、登録終了に伴う実施例数の記載整備に関して説明され、審査された。

審査結果：承認（全員一致）

Ⅳ. 不適合に関する報告書

1 件

1)

2022/7/13 付

臨床研究課題名 CRB0048-21	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
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
不適合の内容 不適合が発生した理	重大な不適合報告（2022 年 6 月 13 日付）が提出され、第 53 回委員会で審議された。（承認）

由、再発防止策等	<p>2022 年 7 月 13 日付で不適合報告が提出された。</p> <p>登録研究の選択基準では化学療法施行予定の方を対象としているため、化学療法を施行前に EDC 上で研究対象者登録が必要であるが、EDC 上の医師署名による『登録』が完了していない状態で、化学療法が開始された。このため結果的に選択基準 2 への抵触となった。</p> <p>重大でない不適合として再審査が申請された理由 臨床研究法施行通知によると、「重大な不適合」とは、<u>臨床研究の対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすもの</u>をいう。例えば、選択・除外基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守をいい…との記載がある。</p> <p>本事例は、登録完了に必要な EDC 上の医師署名を失念した手順不備の不適合であり、同意取得の手順には問題がなく、また登録時調査や選択除外基準の確認は化学療法の実施までに適切に完了していた。このことから「意図的に化学療法施行中の患者を組み入れる」といった本質的な選択基準からの不適合とは異なっていること、また、研究対象者の人権・安全性や研究の信頼性に影響を及ぼすものではないことから、発覚当初より「重大ではない」不適合であると判断している。また、同様の理解により重大と取り扱うことについては他施設の責任医師からも異議の連絡を受けている。</p> <p>結果的に選択基準 2 に抵触しているものの、重大性の判定で最も優先されるべきは上記引用文の下線部の理念であり、このような事例を一律に重大として取り扱うべきかは検討の余地があると考えため、当該不適合の「重大性」の再審査を要請する。</p>
----------	---

委員長より、上記内容に関しては、第 53 回委員会で「重大な不適合」として委員会審査し、当該事案発生後の研究者の対応は問題ないとして承認された。今回、研究代表医師より改めて「不適合」としての審査依頼があった経緯が説明された。事務局より、重大な不適合は臨床研究法の施行通知で定義されており、2022 年 4 月より、重大な不適合に関して各施設での公開が義務づけられた。公開方法に関しては今後検討する必要があるが、どこまでを重大な不適合とするかは、施行通知をもとに各認定委員会の判断により審査される。事務局では、施行通知に記載通りの基準で重大な不適合報告書の提出を依頼していることが説明された。

構成要件 1 委員より、重大な不適合報告書は研究代表医師からの提出かどうかについて確認され、事務局より「重大な不適合報告 (2022 年 6 月 13 日付)」、「不適合報告 (2022 年 7 月 13 日付)」いずれも研究代表医師からの提出であることが回答された。構成要件 1 委員より、EDC に情報を入力後、医師が署名しなければ登録とならないのであれば、例えば、抗がん剤を投与した結果体調が悪くなったので登録しないことも可能となり、試験結果に直接影響を与えるようなバイアスがかかる可能性があるという意見が出された。構成要件 2 委員より、前述の意見に賛成であるが、不適合報告書 (2022 年 7 月 13 日付) によると、形式上の瑕疵であり、本事例は研究そのものには何も影響がないとされていると説明があり、構成要件 1 委員より、署名が形式的なものであるなら、EDC に入力した時点で登録とし、署名を求めなければよい。署名をもって登録完了というプロセス自体を検討する必要があるという意見が出された。構成要件 2 委員より、署名をすることの意味と重要性を理解した上で、重大な不適合として委員会審査 (第 53 回委員会) したことに間違いはないという意見が出された。

構成要件 1 委員より、EDC 上で医師の署名がない症例の取り扱いについて質問があり、事務局より、症例の取り扱いについては、今後判断するとされていることが回答された。

構成要件 1 委員より、本来できないはずのエンロールがなされたプロセスについて質問があり、事務局より、EDC 入力と署名の 2 段階のプロセスについては、シミック株式会社 (CRO) の担当者から責任医師に十分説明していると聞いていることが回答された。

事務局より、臨床研究法施行規則一部改正に関わらず、臨床研究中核病院は不適合を全て公表しており、法律に沿って適切に報告するというスタンスであることが説明された。

構成要件 1 委員より、署名を恣意的に遅らせたか、失念したかの判断について質問があり、構成要件 2 委員より、過失の証明はできるが、故意の判断を立証するのは難しいため、恣意的か失念かを判断するのは無理であるとされた。

治験コーディネーターより、治験では医師の電子署名が終わらないうちは治験行為を開始しな

いようにモニターから説明を受けている。そのフローから逸脱する行為は重大と考えるとされた。
審査結果：不承認（全員一致）

「承認」以外の場合の理由等：報告内容は重大な不適合に該当すると判断されるため

V. 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) 新規審査依頼（第 53 回委員会） 2022/6/13 付、2022/6/14 付
変更審査依頼：委員会からの指示による修正（第 54 回委員会） 2022/7/14 付
変更審査依頼：委員会からの指示による修正 2022/8/2 付
簡便な審査により承認（2022/8/2 付）

臨床研究課題名	AI Breast (Anatomical Intelligence for Breast) 機能を用いた新たな乳癌超音波画像診断法の検討
CRB0059-22	
研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 乳腺・甲状腺外科 榊原淳太

2. 研究実施計画書等の変更（事前確認不要事項及び軽微変更） 3 件

以下の研究については、事前確認不要事項とされたこと、または軽微変更届が提出されたことが報告された。

- 1) 事前確認不要事項：記載整備 2022/7/26 付

臨床研究課題名	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
CRB0011-18	
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

- 2) 実施計画事項軽微変更：モニタリング責任者の変更 2022/7/15 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 Vonoprazan と Esomeprazole の多施設前向きランダム化比較試験
CRB0045-20	
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

- 3) 実施計画事項軽微変更：実施医療機関の管理者の許可 2022/8/3 付

臨床研究課題名	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／活性型 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
CRB0050-21	
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

なお、当委員会は、臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）第 23 条の規定に基づき認定され、第 23 条第 1 項に規定された審査意見業務を行っている。審査対象となる研究と利益相反関係にある委員は審議および採決には参加していない。

以上