

第 58 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 11 月 21 日 (月) 14 時 35 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	○
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	○
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 57 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 1 件

1) 委員会への定期報告（適応外、既知、入院）（第 2 報） 2022/10/18 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	帯状疱疹（既知、入院、関連あり） （第 1 報）第 45 回委員会報告済 レゴラフェニブ内服開始約 1 年後に左顔面に水疱が出現し、翌日顔全体に広がった。眼も口も開きにくくなったため、レゴラフェニブ休薬。汎発性帯状疱疹の診断となった。食事摂取が難しい状態であり、入院し治療開始。
報告者の意見	（第 2 報） 12 日後症状改善にて退院。4 か月後、紅斑は残るものの、痂皮は取れ症状は落ち着いている（軽快） 慢性肝疾患、進行癌を有している等、免疫力低下をきたす複数の要因がある症例であるが、レゴラフェニブ内服との関連も否定はできない。（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）

II. 新規実施の適否について 1 件

1) 2022/11/9、2022/11/17 付

臨床研究課題名 CRB0064-22	牛乳アレルギー児に対する少量段階増量におけるビタミンD併用効果の研究 プラセボ対照二重盲検比較試験
研究責任(代表)医師	千葉大学医学部附属病院 小児科 中野泰至
参加施設 症例数	千葉大学医学部附属病院 24 例

研究責任医師より、以下のように説明された。

牛乳アレルギー児に対して、通常、牛乳摂取量を少しずつ増やしながら緩解を目指す少量段階増量を行っている。本研究では通常診療に加えてビタミンDを併用することにより、より早く緩解できるかどうかを検討する。本研究の背景として、以下4点が挙げられた。①乳幼児の10%が食物アレルギーに罹患し、日常生活において著しいQOLの低下を来す。②2012年12月には牛乳アレルギーのある小学校5年生の女児が給食時の誤食でアナフィラキシーにより死亡する事故があり社会的に大きな問題となっている。③牛乳アレルギーは乳幼児で頻度が高く、同じく頻度の高い鶏卵と比べて自然寛解が得られにくい。④近年、ビタミンDは様々な免疫疾患に関与し、体内ビタミンD濃度の低下が食物アレルギーに関連することが報告されている。食物アレルギーの治療・管理の原則は、2000年代前半までは完全除去がスタンダードだったが、2017年の食物アレルギー診療の手引きでは、正しい診断に基づき必要最小限の原因物質を除去することとされている。入院して少量の食物経口負荷試験（OFC）を行い、陽性であれば基本は完全除去、問題なければ少量を3～6か月間維持する。その後、負荷する量を中等量に増やしOFCを行い、問題なければ3～6か月間維持し、陽性であればOFC前に維持していた量が食べられる範囲であることを確認する。これを繰り返し負荷試験により段階的に食べられる範囲を広げることが標準治療とされている。また、少量摂取の継続により、摂取可能量が増えることがあり、増量に伴う症状出現のリスクがないことが報告されている。また、適格基準、研究の流れ、主要評価項目等、本研究の概要について説明された。

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、以下注意すべき点が挙げられた。

（注意すべき点）

1回目OFC（0.5mL）で判定保留（グレード1症状）、2回目OFC（2.5mL）で陽性となった場合には、1回目OFCで摂取した0.5mLが閾値を超えている可能性がある。特に1回目OFC判定保留者で、2回目OFCでアドレナリン投与を要するアナフィラキシーであった場合には、自宅での0.5mLの摂取が安全でない可能性がある。日常診療の食事指導として行う場合、このような患者群は自宅で摂取開始する際には0.5mLより低用量で開始することが多い。この患者群では自宅での0.5mL摂取は症状誘発の可能性が高いかもしれないことに留意が必要である。また、1回目と2回目のOFC間の牛乳摂取に関して明記した方がよい。

（回答）

グレード1は、口周りの接触部位の蕁麻疹であり、よだれかぶれのように、牛乳以外でもかぶれるような接触部位の反応であり、牛乳による症状と考えるものも含まれる。このようにちょっと反応が出るお子さんに対しては、通常診療においても摂取を継続しており、大きな問題はないと考える。

事務局より、アレルギーの患者さんにアレルゲンを負荷する上での救急体制について確認があり、責任医師より、千葉大学医学部附属病院へ定期的に通院可能、又は救急病院の近くに居住する児を選択基準としており、アレルギーが出て緊急で対応できる体制をとっている。当院に関しては毎日小児科の当直医がおり、また、アナフィラキシーは一般小児科で対応可能である。また、事前のエピペン処方については、アレルゲンを少量維持する患者さんに対しては、通常診療においてエピペンを処方していることが回答された。

構成要件1委員より、アセント文書の3ページに「牛乳がのめるようになっていたらせいこうです！」の記載に関して、この時点で研究は終了しておらず、またプラセボ対照のランダム化比較試験のため、「せいこう」と表現するのが適切であるか確認があった。もし「せいこう」と書いてよいのであれば、半年程度摂取を続けてきた患者さんに対して、フォローの言葉があった方がよいと意見が出された。責任医師より、ビタミンDの含有されていないプラセボであっても、0.5mLを摂取し続けることで2.5mLに到達する方もおり、プラセボであるかに関わらず、牛乳を2.5mL飲めることは成功と考えることが回答された。構成要件1委員より、牛乳を飲めるようになることが目的であるため、基本的には成功と言ってもよいと考えるが、プラセボ群もあるため、成功

ではない患者さんに対して、フォローの一言があるとよい。また、ほとんど有害事象は発現しないと説明文書等に記載があるが、観察日誌でアレルギー症状や発熱のチェックでありとする場合、対処方法についても併せて記載があるとよいとされた。その他、アセント署名欄の追加及び誤字について指摘があった。

構成要件3 委員より、説明文書に関して以下のように意見が出された。

1. 一般の立場で読むと、全体的に専門用語が多く難しい。「食物経口負荷試験」は、本研究において重要な検査であるため、最初に OFC という略語を含めて説明を追記した方がよい。その他、「誤食」や「除去」、「単回投与」という言葉にもそれぞれ説明を追記した方がよい。また、食物経口負荷試験の方法として、研究計画書には「牛乳の単回摂取を行い、摂取後は安静下で最低 120 分間の症状経過の確認を行う」とあり、120 分の安静は患者さんや保護者にとって大きな負担であるため、説明文書にも追記した方がよい。
2. 「3-2-4. 併用禁止薬および併用禁止療法について」に「ビタミン D 強化食品などでビタミン D を積極的に摂取することは避けて、～」とあるが、スーパーで売っているビタミン D 入りヨーグルト等はビタミン D 強化食品に入るか、また、摂取はやめた方がよいのか等、具体的な記載があるとよい。
3. 「4-2-1. 起こりうるリスク」に「試験薬による副作用として「高カルシウム血症」と「ビタミン D 過剰症」がありますが、これらは、軽度ではほとんどが無症状です。」とあるが、判断の目安となるような具体的な症状を追記した方がよい。
4. 「4-2-2. 介入によって生じる不便」の「1) 研究参加による負担 家庭で日誌を記入していただくため、負担がかかります。」は、日誌を記入することが必ずしも負担ではないため、「家庭で日誌を記入していただきます。」のような記載でもよい。
5. 「4-2-2. 介入によって生じる不便」の「2) 採血による痛み」に「患者さんには、1 回約 10 mL の採血にご協力をお願いします。」とあるが、通常診療の採血量と比較し、研究参加による負担が多くなるかどうかを明記した方がよい。

上記につき、責任医師より、以下回答があった。

2. 以前よりビタミン D 強化食品を摂取していてもビタミン D 値が低いのであれば、研究参加に問題はない。ただし、研究参加の前後で食習慣を変えないように説明する。
5. 通常診療で血液検査により免疫について確認しており、本研究でも採血量に変わりはない。

構成要件2 委員 A より、説明文書の個人情報についての記載は、改正個人情報保護法の内容に沿って個人情報の定義および取り扱いについて理解し、記載する必要がある。今回、個人情報が海外に行くかどうか分からないのに同意だけは取得するとされているが、行くなら行くとして記載すべきであり、データが海外に行く場合の記載に関しては十分配慮すべきである。個人情報と個人的情報は違うため、個人情報の定義を理解し、個人的情報などという使い方をしないよう注意があった。また、利益相反に関しては、疑われること自体が問題であるため、現在の説明文書では記載が不十分であるとされ、本研究で使用するビタミン D 食品を限定した理由が質問された。責任医師より、小児で使えるビタミン D は錠剤が多く、シロップ剤は 1 社のみ販売している。本研究に参加する全てのお子さんが錠剤を飲めるわけではないと考え、同様の先行研究でも使用したシロップ剤を試験薬としたことが回答された。構成要件2 委員 A より、他の薬剤を使用する可能性についても検討したのが確認され、事務局より、当委員会に先立ち、利益相反委員会において、利益相反のマネジメントが十分に行われることについて審議されていることが説明された。構成要件2 委員 A より、申請の段階で 1 社に絞られていたかどうかであるとされた。事務局より、治験等で薬剤を 1 社に絞る必要があり、利益相反がある場合でも、どのようにマネジメントされているかが重要であるとされた。また、当該試験薬を選択した経緯については研究計画書に記載されていることが説明された。構成要件2 委員 B より、説明文書には試験薬を提供する会社と利益相反はあるがマネジメントしていることを記載する。そして、利益相反があるが、それによって研究が歪められていないかどうかを当委員会が審査する必要があるとされた。構成要件2 委員 A より、利益相反がどういうものかについては説明が必要であると意見が出された。事務局より、研究計画書にデータはデータセンターで集計し、臨床試験部で解析することが明記されている。臨床研究で認められた利益相反のマネジメント方法であり、研究結果が恣意的に操作されないようにしていることが説明された。構成要件2 委員 A より、説明文書の記載が不十分である旨の指摘であるとされた。構成要件2 委員 B より、「15. 知的財産権と利益相反について」に、利益相反委員会で利益相反について確認していることは記載されている。全てを説明するためには説明文

書のボリュームが増え、患者さんの負担となるため、患者さんが必要な範囲で適切に説明すればいい。そのために当委員会が存在し、内容を確認していると意見が出された。

また、構成要件2委員Bより、撤回はいつでも可能であるが、解析した後や論文化された後の撤回はできない旨を記載した方がよい。「14-1. データ等の保管および廃棄の方法」に記載があるが、同意撤回に関連する内容のため、「7-2. 不参加及び同意撤回について」に移動させた方がよい。また、参加しない場合、「5-3. 起こるかもしれない不利益」に「標準治療となるため、引き続きアナフィラキシーなどのアレルギー症状が誘発される可能性があります。」とあるが、本研究は探索的であり、ビタミンD摂取によりアナフィラキシーが誘発されないとは言えない。ビタミンDを摂取しないことに悪い印象を持つことのないように、公平な記載とするよう指示があった。

最後に、事務局より、責任医師に以下の点について整合性の確認が依頼された。

1. 追加で提出された医薬品の概要を記載した文書に「高カルシウム血症・高マグネシウム血症の方は本品の摂取をさけてください。」とあるため、除外基準に追加する。
2. 食物経口負荷試験で牛乳を摂取する際のアナフィラキシーについてもリスクへの記載する。
3. 探索的評価項目に記載の「牛乳特異的免疫細胞の特徴の変化の解析」は、本研究の中で実施を検討しているのであれば記載方法を修正する。

審査結果：継続審査（全員一致）

Ⅲ. 変更申請について

4件

1) 2022/10/24 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
	分担医師リスト、COI-A 及び E：自施設での分担医師変更、職位変更

委員長より、自施設の分担医師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) 2022/10/24 付

臨床研究課題名 CRB0033-19 研究責任(代表)医師	REACH-2 studyを補う目的とした日本の実臨床下における進行肝細胞癌に対するramucirumabの安全性と有効性を探索する臨床試験 千葉大学医学部附属病院 消化器内科 小笠原定久
	実施計画、研究計画書： 研究期間延長（2022年12月31日→2023年12月31日）

委員長より、研究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) 2022/11/4 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： 研究実施期間延長（2024年3月31日→2025年3月31日）及び研究登録期間延長（2022年12月31日→2023年12月31日）、施設削除

委員長より、研究実施期間延長、施設削除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) 2022/10/20 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
	医薬品の概要を記載した文書、分担医師リスト及び医療機関の要件： 添付文書改訂、他施設での分担医師削除

委員長より、医薬品の概要を記載した文書、他施設での分担医師削除に関して説明され、審査さ

れた。

審査結果：承認（全員一致）

IV. 定期報告について 2 件

1) 2022/10/25 付

臨床研究課題名 CRB0010-18	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
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

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) 2022/11/4 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

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. 終了報告について 1 件

1) 2022/10/25 付

臨床研究課題名 CRB0036-19	日本人閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対するアトモセチンとオキシブチニンの併用治療に関する検討
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

委員長より、終了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）

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