

## 第 26 回埼玉医科大学臨床研究審査委員会 議事要旨

日 時：2020 年 4 月 28 日（火）16：00～18：05

場 所：埼玉医科大学 毛呂山キャンパス 丸木記念館 7 階 会議室 A

出席者：＜①医学又は医療の専門家＞小林 国彦(委員長)、※西川 亮(副委員長)、山田 健人(副委員長)、神山 信也(副委員長)、※天野 宏一、※大野 洋一、※山崎 力(外部委員)、※藤田 朋恵(外部委員)

＜②生命倫理に関する識見を有する者＞※掛江 直子(外部委員)

＜③法律に関する専門家＞※野木 尚郎(外部委員)、※山口 斉昭(外部委員)

＜④一般の立場の者＞※古川 隆(外部委員)、※井上 晶子(外部委員)

※Web 会議システムによる出席者

事務局：佐藤、福永、※浅見、古木

欠席者：－

- ・会に先立ち、今月より委員に就任した山口委員、掛江委員、天野委員から挨拶があった。
- ・学校法人埼玉医科大学臨床研究審査委員会規則 第 8 条に規定する臨床研究審査委員会の開催要件を満たしていることの報告がされた。ただし、整理番号：182004、182005、182006、182007、182012、182013、192001 の議決に際し、臨床研究法施行規則第 80 条に基づき小林委員長・神山副委員長が退席した。
- ・委員へ第 25 回議事録および議事要旨の確認があり、特に意見なく承認された。

### 1. 新規申請 1 件

CRB 整理番号	202001
研究名称	閉経期女性冠動脈疾患患者の血管内皮機能に対するエクオール摂取の有用性の検討
研究代表医師	獨協医科大学病院 心臓・血管内科／循環器内科 井上 晃男
当事者および COI 確認	事務局から委員に対して利害関係がないことを確認した。

＜説明者の説明および質疑応答＞

- ・①委員：研究計画書 5. 研究の背景及び意義についてご意見はあるか。
- ・①委員：最初にエストロゲンが減ると心血管疾患が増えると書いてある。その下には「閉経期の女性にエストロゲンを補充した場合、心血管疾患、脳卒中および乳がんが増加する」とある。このスタディの根幹に関わる文章だと思うが矛盾しているのではないか。
- ・①委員：更年期でエストロゲンが減ると動脈硬化が進むが、女性ホルモン補充療法を行った場合、以前のスタディはホルモン量が多く、特にプロゲステロンを多く使うと心血管合併症が増えてしまうということが示唆されている。エストロゲンの補充療法を比較的少ない量で行えば、心血管合併症は減らせる可能性があるというのが現状の認識と思われるが、実際にうまくいったスタディはなく、動物実験レベルだと思う。記載内容は説明不足の感があるが事実には合っている。
- ・①委員：承知した。ただ、今の話のような内容を書いて欲しい。
- ・①委員：追記していただく。
- ・①委員：「5. 研究の背景及び意義」に突然「PWV」という文言が出てくるが PWV とは何か。

- ・①委員：Pulse Wave Velocity の略である。脈波伝播速度で動脈硬化の指標になる。
- ・①委員：略さない形で記載していただく。
- ・①委員：急性冠症候群重症例は、もう少しきちんと定義しておいた方がよい。重症例とはどういった grade なのか臨床的な説明があった方がよいのではないか。
- ・①委員：特に循環器の世界では急性冠症候群の重症・軽症・中等症の定義はないと思うので、必要なら個別に定義するしかない。例えば、心不全を伴うかどうか、そういったものが重症の目安ではあるが、一般的には臨床症状が多いと考える。
- ・①委員：NYHA 分類のⅢ度以上など grade があると、被験者を選択しやすいのではないか。
- ・①委員：サジェスションとして申請者に伝える。
- ・①委員：9.1 研究デザインの設定根拠の記載について、健康食品であるが効能を求める臨床研究は、「医行為」が入っていると見做されて特定臨床研究に該当する。
- ・①委員：介入群と対照群の差が FMD で 1.5%の設定は、統計家の先生が n を出すための数字だというコメントがある。FMD1.5%というのは臨床上意味のある差と考えてよいのか。
- ・①委員：9.3 目標研究対象者数に「先行研究のメタアナリシスの結果、対照群に比べてイソフラボン投与群が (FMD の数値で) 2.22%が有意に改善した。」この FMD は正常下限が 6~7%という数字だ。動脈硬化がない人が高い数字になり、硬化がある人は 6~7%未満になる。この段階の研究であればある程度統計のことで決めてしまってもよいと考える。生物統計の技術専門員評価書にも、今話したような内容が記載されている。この研究の質や段階を考慮してよいのかという点についていかがか。
- ・①委員：エクオールが閉経期の女性に使えるかどうかをみる最初の研究としては、1.5%という数字で問題はない。ただ根拠論文などが書いておらず分かり難いところもある。
- ・①委員：引用文献から根拠のある数字を引いてきて、根拠のある数字を設定した方がよいと考える。
- ・①委員：この部分は、説明不足で記載が不十分である。  
①委員：9.5 症例登録及び割付け方法に「中止・脱落后に改めて組み入れられる…」とあるが、一旦中止になった人をもう一度臨床試験に組み入れるということを許容できるのか。
- ・①委員：許容できないので、削除していただく。
- ・①委員：9.6.3 この研究で使用されるサプリメントの用法・用量・投与期間に、1日 10 mgが「1日必要量」とあるが、薬理作用を発揮するのに 1日 10 mgでよいとする根拠はどこにあるのか。また、研究計画書に添付文書云々という記載があるが添付されていない。
- ・①委員：メタアナリシスの試験では、イソフラボン 50~80 mgで FMD が増加している。このエクオールはイソフラボンの含有量が 4粒で 6.4 mgなので、メタアナリシスの研究に比べると全然足りない。
- ・①委員：エクオールの用量 4粒は、先行研究のメタアナリシスの量と比較するとかなり少ないが、この量でよろしいのか。
- ・説明者：当初考えた時に婦人科のエクオールを研究している人が周りにおらず、新に赴任したエクオールの研究をある程度やっている婦人科の教授の話では、エストロゲンのレセプターの親和性がエクオール自体かなり低いという話なのでご指摘はごもっともである。先行研究の用量を踏襲すべきかと今は考えているので検討する。
- ・①委員：先行研究の用量は、健康食品として使われている通常量よりかなり増えると考えられるので、それを組み込むとしたら、有害事象が出るかなどを観察することを織り込まないといけない。
- ・説明者：承知した。
- ・①委員：併用禁止薬に関して、基本的にエストロゲンやプロゲステロンは禁止しなくてよいのか。また、

9.6.5 併用薬に関する規定もそうだが、動脈硬化に影響するような脂質異常症の薬や高血圧、糖尿病、血栓治療薬などは試験期間中に変更しないよう維持する記載があった方がよいのではないかと。

- ・説明者：検討はしたが、基本的にはサプリメントを投与するというアドオン効果を見るという意味では、原疾患の治療が優先されるべきと考え、あまり制限してはいけないかと個人的には考えている。
- ・①委員：動脈硬化等の交絡因子になり得るものの扱いをどのようにするのかということを検討していただいた方がよい。また、9.8.2の中には、エストロゲンとプロゲステロンを記載した方がよいと考える。
- ・説明者：承知した。
- ・①委員：FMDの検査は、普通に行うと主観が入ると思うが、誰が検査を行うのか。正確性と独立性。オープンラベルなので、それをどう担保されるのか。検査者にはどちらの群に入ったかブラインドできるのか。
- ・説明者：FMDとRH-PATの検査者は大規模の臨床研究でトレーニングを受けた者が1名いる。ブラインド化する。それ以外の人は検査を行わないため検査間のバラつきはないと考える。
- ・①委員：その辺について記載していただいた方がよい。
- ・①委員：患者さんに対するリスクの記載が15.2にあるが、特定臨床研究では、通常は添付文書上の有害事象や副作用等をすべて研究計画書に記載しなければならないが、それがない。調べてみると下痢、軟便、大豆アレルギーは起こり得るようだ。
- ・①委員：15.1「疾病発生が予防されることが考えられる。」や15.2「明らかな不利益はない。」は、いずれも言い切るべきではない。
- ・①委員：監査が要らない理由が、当該企業との利益相反がないと書いてあるがこれは正しいのか。
- ・①委員：監査が必須になるのは、利益相反管理基準で基準4以降である。PIと統計解析責任者に250万円以上の利益相反があると、原則、PIや統計解析責任者から外れなければいけないが、事情があり代えがたい場合は監査を入れなければならない。
- ・②委員：監査に関して、利益相反だけではなくリスクレベルに応じて監査の必要性は検討されるべきなので、その理由が書かれていないという指摘だと考える。
- ・①委員：健康食品の試験なのでリスクは少ないと思う。その旨を記載して監査は必要ないということに記載していただく。
- ・①委員：臨床研究保険については、保険に入らなければいけないという意見が出ているが、臨床研究保険に入らなくてもよいという意見の方はいらっしゃるか。（全員挙手なし）
- ・①委員：賠償、補償、医療費負担まであるが、どこまで求めるのか。
- ・①委員：添付文書があるという記載について指摘したが、健康食品に適応症というものはあるのか。もし添付文書に明記されているのであれば、適応外というのがはっきりするので、補償保険まで入るのが当然であるし、適応というものが存在しないのであれば、検討の余地はある。
- ・①委員：保険に関しては、CRB毎にかなりバラつきがある。アナフィラキシーが稀にあるということになるとまずいので、添付文書との関係によるということは一理ある。保険会社と交渉していただき、適切な価格の保険が組めるかどうかを大事だ。この間に我々も適応症と有害事象について調べておく。
- ・④委員：被験者になる立場として申し上げるが、一方でサプリメントなので、そういったことが起こらないということが匂わされていて、他方で健康被害が生じた場合ということになると被験者は迷うと思う。可能であれば補償がある方が安心感に繋がるのではないかと。
- ・①委員：被験者側の目線でのご意見ということだが、保険に関して交渉していただく。
- ・①委員：計画書の除外基準で、Primary endpointを測るための検査は、マンシェットで5分間血流遮断する。乳がんやリンパ節を切除した人、透析でシャントをしている人はやっつけてはいけない、抗凝固薬を使用し

ている人は何らかの配慮をしなくてはいけない等の記載が見つかったので、除外基準に適切に入れていただきたい。

統計解析に関して、色々な交絡因子がある。疾患背景、使用薬剤によってもかなり変わってくる。この交絡因子をどう潰すかということが問題で、通常はランダム化したときに階層化因子を入れて比較することだが、ANCOVA（共分散分析）を用いて因子を潰すというやり方も許容できる。ANCOVAは前値を入れてやった方がよいので、ロジスティック回帰は二次的な解析として、色々な因子を入れて解析するのが適切である。9.3.1でFMDが2.22%だったが、統計学的な都合で1.5%に決めて共分散分析をやるということでディスカッションしたが、探索的な研究の意味合いがあるので、1.5%という数値を設定してもよい。ただし、共分散分析を用いるときに事前に調整因子を明らかにしておかなければいけないため、統計解析計画書を解析する前に作成して、その後に解析しなければいけない。

- ・①委員：説明文書「5. この研究にご参加いただける方」は、研究計画書の除外基準の修正内容に合わせてこちらでも修正が必要である。
- ・④委員：4. 研究の目的と意義、6. 研究の方法で、「ソイチェック」という言葉が出てくる。通常こういった場合には用語解説が付いている。「ソイチェック 2」も含めて丁寧に書いてあげた方がよいのではないか。
- ・①委員：血管内皮検査についても、「マンシエットを5分間巻いて…」などの説明を追記した方がよいと考える。
- ・①委員：いずれも追記していただく。
- ・②委員：説明文書9. のオルタナティブの項目、前半の第1段落の6行は、任意性の担保の話でオルタナティブの説明ではない。オルタナティブとしては、薬物療法、ホルモン補充療法といった既存のものがあるのかと思っていたが、一切書いていない。疾患を持っている人へのオルタナティブというのは、必ず他の治療法の選択肢を明示すべきだ。第2段落は、同意の撤回に関する内容で、オルタナティブに関しては何も説明されていない。
- ・①委員：1段落目を削除してよいのではないかということだが。
- ・②委員：削除ではなく、任意性が担保されること、参加の自由と拒否の自由があることはきちんと項目立てて記載すべき。
- ・①委員：項目のタイトルと内容が一致していないという指摘だ。代替治療はあるか。
- ・説明者：代替治療はない。ガイドラインに沿った通常の冠動脈疾患の治療にアドオンするかしないかだ。
- ・①委員：この項目にはその点を記載していただく。
- ・①委員：説明文書の予想される不利益・副作用に「2010年の厚労省の調査で、…重大な副作用はないと報告されております」とあるが、と副作用のことが事実上ここしか記載されていないように思う。アレルギーや長期間投与時の乳がんの発生率への影響など、副作用の発生はないと行ってよいのか非常に疑問がある。
- ・①委員：この調査の内容は文献にないが拝見することはできないのか。
- ・説明者：厚労省のサイトで見たものなので、もう一度調べ直して提示する。
  
- ・誤記について次のとおり指摘があった。
- ・選択基準が「50歳以上」、「閉経以降」と文書毎に記載が異なるので「閉経以降」に統一。
- ・設定根拠の下から3行目、「7歳」は「75歳」に修正。
- ・説明文書2ページの中央付近「ステントやバルーン持って行って・・・」という表現を適切に修正。
- ・新規審査依頼書の研究予定期間「～2021年12月31日」を「2022」年に修正。
- ・説明文書5ページの実施予定期間「2020年4月1日～」を「2020年6月1日～」に修正。

- ・説明文書 20. の 2 行目「帰属しまず」の誤記を修正。
- ・その他、事務局から誤記の指摘があった。

<審 議>

多数の指摘事項が出ており用量設定や統計についても検討が必要なため継続審査となった。

<審議結果>

継続審査（全員一致）

- ・①委員：添付の文献を見ると、イソフラボン 50mL よりエクオール 10mL の方がいろいろな点で効果があるということが指標として出ており、随分多くの比較試験が過去にあったようだ。用量に関してはもう一度文献をよく見て検討していただければよい。
- ・②委員：文献の用量についてご指摘があったが、ここの 10mL の効果というのは更年期障害や肌のしわの改善など症状が違うので、当該研究 10mL の根拠にはならないと考える。
- ・①委員：dose に関してはしっかり検討されると思うので、その結果を見て検討したい。

## 2. 変更申請 5 件

CRB 整理番号	182004
研究名称	局所進行子宮頸癌根治放射線療法施行例に対する UFT による補助化学療法のランダム化第Ⅲ相比較試験
研究代表医師	埼玉医科大学国際医療センター 婦人科腫瘍科 藤原 恵一
当事者および COI 確認	事務局から委員に対して利害関係がないことを確認した。

<説明および質疑応答>

- 1) 研究分担医師の追加・削除（3 施設）、問い合わせ先担当者変更（2 施設）、管理者交代（9 施設）に関する変更が申請された。

<審 議>

- 2) 特に意見なく承認となった。

<審議結果>

承認（全員一致）

CRB 整理番号	182005
研究名称	上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜原発癌に対する Paclitaxel 毎週点滴静注+Carboplatin 3 週毎点滴静注投与対 Paclitaxel 毎週点滴静注+Carboplatin 3 週毎腹腔内投与のランダム化第 II / III 相試験
研究代表医師	埼玉医科大学国際医療センター 婦人科腫瘍科 藤原 恵一
当事者および COI 確認	事務局から委員に対して利害関係がないことを確認した。

<説明および質疑応答>

- 1) 研究責任医師の変更（1 施設）、研究分担医師の追加・削除（5 施設）に伴う変更が申請された」。

<審 議>

2) 特に意見なく承認となった。

<審議結果>

承認（全員一致）

CRB 整理番号	182013
研究名称	2型糖尿病を合併した急性冠症候群の冠動脈アテローム性プラークに対する SGLT-2 阻害剤ルセオグリフロジンと GLP-1 受容体作動薬デュラグルチドの前向き比較：非盲検無作為化比較試験
研究代表医師	獨協医科大学病院 内分泌代謝内科 麻生 好正
当事者および COI 確認	事務局から委員に対して利害関係を確認した。

<説明および質疑応答>

1) 当 CRB の所在地移転に伴う実施計画、説明文書の変更および実施計画の誤記修正に伴う変更が申請された。

<審議>

2) 特に問題なく承認となった。

<審議結果>

承認（全員一致）

CRB 整理番号	192001
研究名称	根治照射可能なⅢ期非小細胞肺癌で PS2 あるいは高齢者に対する低用量カルボプラチン連日投与と胸部放射線同時併用療法後、デュルバルマブ維持療法の第Ⅱ相試験
研究代表医師	埼玉医科大学国際医療センター 呼吸器内科 解良 恭一
当事者および COI 確認	事務局から委員に対して利害関係を確認し、小林委員長から利害関係がある旨の申し出があったため、審査意見業務から退席、山田副委員長が議事を進行した。

<審議>

1) 管理者許可「なし」→「あり」へ変更（2施設）、管理者交代による管理者名の変更（3施設）、研究分担医師の変更（1施設）、利益相反申告内容の変更が申請された。

2) 特に意見なく承認となった。

<審議結果>

承認（全員一致）

CRB 整理番号	182007
研究名称	EGFR 遺伝子変異陽性未治療進行非扁平上皮非小細胞肺癌を対象としたオシメルチニブ＋プラチナ製剤（シスプラチンまたはカルボプラチン）＋ペメトレキセド併用療法の第Ⅱ相試験
研究代表医師	埼玉医科大学国際医療センター 呼吸器内科 小林 国彦
当事者および	事務局から委員に対して利害関係を確認し、小林委員長から利害関係がある旨の申し出

COI 確認	があったため、審査意見業務から退席、山田副委員長が議事を進行した。
--------	-----------------------------------

<審 議>

- 1) 会社合併に伴う統計解析機関の名称変更、参加施設（19 施設）の削除、管理者名の変更（1 施設）、添付文書改訂の対応および COVID-19 の影響に関する対応等による研究計画書の改訂、説明文書〔追補〕の作成、研究分担医師の追加、削除（9 施設）、利益相反管理計画（様式 E）申告内容の変更が申請された。
- 2) 研究計画書の改訂については重要な変更点もあるが、基本的に根拠がしっかりと書いてあるので問題ない。
- 2) 特に意見なく承認となった。

<審議結果>

承認（全員一致）

## 2. 定期報告 3 件

CRB 整理番号	182007
研究名称	EGFR 遺伝子変異陽性未治療進行非扁平上皮非小細胞肺癌を対象としたオシメルチニブ＋プラチナ製剤（シスプラチンまたはカルボプラチン）＋ペメトレキセド併用療法の第 II 相試験
研究代表医師	埼玉医科大学国際医療センター 呼吸器内科 小林 国彦
当事者および COI 確認	事務局から委員に対して利害関係を確認し、小林委員長から利害関係がある旨の申し出があったため、審査意見業務から退席、山田副委員長が議事を進行した。

<審 議>

- 1) 2019 年 2 月 13 日に CRB で承認され、2019 年 3 月 11 日に jRCT 公表となった。今回、2019 年 3 月 11 日～2020 年 3 月 10 日を対象期間とした定期報告が提出された。
- 2) 全施設分の利益相反管理計画（様式 E）は、新規申請時に確認しており、利益相反管理計画に変更が生じた 5 施設に関しては、今回同時に提出された変更申請に最新版が添付されている。
- 3) 重篤な疾病等は 8 件ですべて軽快しており、内訳も記載されている。
- 4) 特に意見なく承認となった。

<審議結果>

承認（全員一致）

CRB 整理番号	182006
研究名称	レニン-アンジオテンシン-アルドステロン・システムに対するダパグリフロジンの影響の検討
研究代表医師	埼玉医科大学病院 内分泌・糖尿病内科 一色 政志
当事者および COI 確認	事務局から委員に対して利害関係がないことを確認した。

<説明および質疑応答>

- 1) 経過措置に該当する特定臨床研究として CRB で承認され、2019 年 3 月 14 日に jRCT 公表となった。今回、2019 年 3 月 14 日～2020 年 3 月 13 日を対象期間とした定期報告が提出された。
- 2) 全 8 施設の利益相反管理計画については、利益相反がない旨を確認済みである。

3) 定期報告書（統一書式5）の実施状況 4. 当該臨床研究の安全性及び科学的妥当性についての評価は、現在検討中とある。本件は、症例数が足りないことで Primary endpoint の結果は導き出せないという判断をして差し戻したため、この 4. は「検討中」と記載されている。

<審議>

4) 特に意見なく承認となった。

<審議結果>

承認（全員一致）

CRB 整理番号	182012
研究名称	下部直腸および肛門管癌に対するイリノテカン+S-1 併用術前放射線療法の治療効果予測に基づいた治療患者選別と効果の検証
研究代表医師	防衛医科大学校病院 外科 上野 秀樹
当事者および COI 確認	事務局から委員に対して利害関係がないことを確認した。

<説明および質疑応答>

1) 経過措置に該当する特定臨床研究として CRB で承認され、2019 年 3 月 15 日に jRCT 公表となった。今回、2019 年 3 月 15 日～2020 年 3 月 14 日を対象期間として定期報告が提出された。

2) 全 2 施設の利益相反管理計画については、利益相反がない旨を確認済みである。定期報告の内容については特に問題ないと考える。

3) タイトルでと実施状況の記載内容で一般名と商品名がそれぞれ書かれているので、次回から統一していただきたい。

<審議>

4) その他、特に意見なく承認となった。

<審議結果>

承認（全員一致）

### 3. 報告事項

(1) CRB 審査申請システム本稼働について（口頭説明）

事務局から、臨床研究審査委員会審査申請システム本稼働の予定について説明があった。

現在準備を進めているところだが、昨今の新型コロナウイルス対策の影響で業務が少し遅滞している。

本当は本日の新規案件からの適用を考えていたが、少し延びて夏頃からの稼働を目指していきたい。

(2) 次回臨床研究審査委員会開催予定について案内があった。

日時：2020 年 5 月 26 日（火）16：30～

場所：埼玉医科大学（毛呂キャンパス）内で会場調整中

今回と同様に WEB 会議システム主体で開催となる予定である。会場の方が未確定のため改めて案内する。

以上