

第 17 回埼玉医科大学臨床研究審査委員会 議事要旨

日 時：2019 年 8 月 29 日（木）16：00～18：50

場 所：埼玉医科大学 毛呂山キャンパス 第 2 ビル 2 階 中教室

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、大野 洋一、※山崎 力(外部委員)

＜③法律に関する専門家＞※野木 尚郎(外部委員)

＜④一般の立場の者＞井上 晶子(外部委員)、古川 隆(外部委員)

※Web 会議システムによる出席者

オブザーバー：千本松 孝明、種田 佳紀

事務局：佐藤、福永、中島、浅見、小鷹、古木、長田

欠席者：田坂 大象(①医学又は医療の専門家/副委員長)、藤田 朋恵(①医学又は医療の専門家/外部委員)、浮ヶ谷 幸代(②生命倫理に関する識見を有する者/外部委員)、岩志 和一郎(③法律に関する専門家/外部委員)

- ・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、学内委員の出席が外部委員を上回ったため、臨床研究法施行規則 第 80 条に基づき、審査意見業務にあたっては小林委員長が退席した。
- ・委員へ第 16 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	192002
研究名称	非小細胞肺癌におけるフルルビプロフェンアキセチル周術期投与による術後再発予防効果を検証するための多施設共同ランダム化第 II 相比較試験（FLAX 試験）
研究代表医師	国立病院機構横浜医療センター 呼吸器外科 渡部 克也
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：術前のロピオンの費用負担に関しては、研究計画書に適切に記載いただきたい。
- ・①委員：対象疾患領域の技術専門員から次の指摘があった。対応いただきたい。
 - (1) 研究計画書 5.2 除外基準：ロピオンの禁忌が網羅されていないため、追記いただきたい。
 - (2) 研究計画書 6.5 治療計画：NSAIDs の治療期間の規定が不明瞭である。1 回の術前投薬のみが必須でその後は推奨となっている。一方、NSAIDs 無投薬群で NSAIDs の解禁がいつからか不明瞭である。
服用量に関しては、乳癌と肺癌への術前 1 回投薬の NSAIDs の再発抑制効果が Forget らの後向き観察研究で示されているため、そこから術前 1 回投薬としているが、障害（ストレス）に対する反応は、第 1 期（障害期）、第 2 期（転換期：～およそ 72 時間）、第 3 期（同化期：～5 週）とされている。
NSAIDs の治療期間を決定する前試験を挟む戦略があり、この代替えとして、本試験でロピオン投薬の記録をしっかり行う戦略もあると思われる。
 - (3) 研究計画書 6.5.2.2 併用禁忌薬：ロピオンの併用禁忌薬が記載されていないため、対応いただきたい。

- (4) 研究計画書 6.5.5.3 プロトコル治療終了（中止）後の後治療：「本研究では該当しない」との記載があるが、「本研究では規定しない」が適切と思われる。
- (5) 研究計画書 7.1 スケジュール表：Kaplan-Meier 法による解析を予定しているならば、CT 検査の頻度が粗い可能性がある。また適時に脳転移検索や骨転移検索を施行すべきと思われる。
- (6) 研究計画書 14.3.1 予測される利益：社会的な利益のみならず、個人の利益の記載も求められているため、次のように記載してはどうか。「再発抑制を検討する試験です。その可能性がありますが、現時点では証明されていません。すなわち、本研究参加により研究対象者に現時点で証明された直接の利益はありません。研究参加により将来の…」
- (7) 研究計画書 19. 健康被害に対する補償：臨床研究賠償責任保険に加え、医療費・医療手当保険に加入しているようなので、それも記載すべきだ。
- ・①委員：生物統計家の技術専門員から次の指摘があった。対応いただきたい。
 - (1) 研究計画書 9.3.1.1 「主要な解析」では、9.2 「目標症例数の設定根拠」で記載した「片側 $\alpha = 0.05$ 」を考慮して、有意水準を片側 5% と設定している。検定の有意水準だけでなく、区間推定の信頼水準も明記すべきである。
 - (2) 研究計画書 9 章の記載より、有効性の解析はすべて「FAS を対象」という記載のみである。解析対象集団として、PPS が定義されているが（9.1.2）、PPS を対象とした解析を計画しているかどうかが不明確であった。
 - (3) 研究計画書 9.3.3 「安全性解析」の解析対象集団が全手術例なのか、全治療例なのかが分かりづらいと思われる。もし全治療例を対象にしているのであれば、「SAS を対象」と記載してもよいのではないかな。なお、安全性解析対象集団が SAS と定義されているので、5 ページの略語表にも追加すべきである。
 - (4) CT 検査の頻度により、RFS の Kaplan-Meier 推定にはバイアスが入ってしまうのではないかな。この点に対して、解析計画書では感度解析を計画した方がよいのではないかな。
 - ・①委員：2 年再発生存率が 0.75 とされている先行研究の論文のサマリーを見ると、stage ごとの % に対してハザード比 0.6 との設計があるようだが、この試験で集まる症例の stage 分類の頻度の割合（distribution）が先行研究と同じになるという担保はどこで取れるのか。

説明者：同じにはならないと考えている。肺癌が早期で見つかる頻度が高くなっており、進行癌の割合は先行研究よりも少なくなると考えている。全く同じにはならないという点は矛盾をはらんでいる。

①委員：先行研究と同じ比率にできないのであれば、stage ごとのデータを比較すれば良いのではないかな。今回の研究の方が若い stage が多いのであれば、それだけでサバイバルは良くなると思うが、それを承知で 0.6 と設定したのか。

説明者：サバイバルは良くなる。先行研究では全体として 0.6 だが、症例が集まるハザード比がこれ以上大きくなってしまうと、ものすごい数が必要になり、差を見るために症例が集まらないということもある。先行研究を基にして前向きにデザインする場合には、0.6 が妥当と考えた。今後研究していく中で早期癌の比率が高くなることは予測しているが、それを加味して設定している。

①委員：stage ごとのハザード比を見るにはパワーが弱いので結論は導き出せないが、stage の高い人の再発をロピオンによって抑えられたとすると、それはそれで非常に良い情報であるので、secondary endpoint に stage ごとのハザード比を出すことを加えてはどうか。

①委員：endpoint が 2 年後の無再発生存率とされているが、もしこれが phaseⅢ に進む場合も endpoint は同じなのか。肺癌の世界では、術後 2 年の無再発生存率は全生存期間に効いてくるものなのか。肺癌の場合では、PFS（Relapse-free Survival）が勝てば OS が勝つということならば、PFS を見ることで OS を見る

ことを代用するということが正当化されるものなのか。

説明者：再発の有無で患者の人生は大きく変わるので、2年までの無再発生存率に重きを置いている。また肺癌の世界では、その点に関するエビデンスは確立していないと認識している。

①委員：PFSをサロゲートマーカーとして良いのか調べていただき、studyを組み上げる論拠のところに無再発生存率をendpointにした理由を追記いただきたい。

- ・①委員：モニタリング担当者として1名しか記載がないが、1名でセントラルモニタリングを行うのか。

説明者：モニタリングの責任者としては1名だが、各施設の担当の病院スタッフが実務を行う。

①委員：実務者がいるのであれば、手順書に記載いただきたい。

- ・①委員：ロピオンを術前から1回投与することが有用か否かを探ることがメインの試験であり、片群はロピオンとNSAIDsの使用に制限がなく、もう片群はNSAIDsを使用しないとされている。研究計画書6.5.1.3NSAIDs無投薬群に記載されている「原則として、NSAIDs製剤を使用しない」という曖昧な表現は、片群がNSAIDsを際限なく使用したり、ロピオンを術後1週間使用したりする場合に、効果の度合いをどうやって比較するのか分らないところがある。

説明者：運用の面は悩んだところだ。そもそも術後に使用するものは疼痛コントロール目的であり、術後の鎮痛のベースは硬膜外麻酔、神経ブロックや経口鎮痛薬になるので、術後にロピオンはほぼ使用しないと考えている。しかし、硬膜外麻酔も麻酔科の技術的なもので個人差があるので、必要に応じて、ロピオン執刀時投与群はNSAIDsを使用し、NSAIDs無投薬群はアセリオを使用することを考えている。疼痛あるときにNSAIDsを絶対使ってはいけないということになると、それは難しい。

①委員：手術中の炎症が1番ひどい時にロピオンを投与すれば予後に効く、ということを示したい研究なのであれば、炎症が1番ひどい時以外はNSAIDsの使用が認められると考えることもできる。

説明者：癌を抑制する効果のある術後の内服薬によって、有意差は出ないにしても予後を改善する効果があるという論文がいくつも出ている。術後の使用であってもそのような効果が見られる可能性があるだけに、NSAIDs無投薬群に対して術後早々にNSAIDsを慢性的に使用することで結果が分からなくなってしまうことを危惧して、継続期間はあえて否定しないということになってしまった。例えば術後4週間後であって疼痛コントロール目的の場合に限り、NSAIDs無投薬群もNSAIDsの使用を許容するというような形はどうだろうか。

①委員：NSAIDs無投薬群のNSAIDsを使用しない期間を入院期間にリンクさせてはどうか。NSAIDs無投薬群でNSAIDsを使用して良い期間については、今日の議論を踏まえて検討し、研究計画書に記載いただきたい。

- ・①委員：研究計画書14.3.2予測される不利益に「本研究で用いる試験薬は本研究の対象に対して適応が承認され保険適用されているものであり」との記載があるが、ロピオンの術前投与は保険適用外なので、修正が必要と考える。
- ・④委員：説明文書3.1選択基準に「Performance status（日常生活の指標の一種）が0から2」とあるが、これがどういうことなのか説明が見当たらないので、その点を記載いただきたい。
- ・④委員：説明文書4.特定臨床研究の実施により予期される利益及び不利益の主な副作用として「ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、A1-P上昇」が記載されているが、これらの用語について説明があった方がよい。またここには社会的な利益のみならず、個人の利益についても記載した方がよいのではないかと。
- ・①委員：患者さんにとって、試験はどのような流れで、実際にどう治療されるかが読み取りにくい説明文書になっている。1.6臨床研究の方法及び期間に、研究計画書のシェーマを挿入し、適切にA群、B群の治療方法も記載いただきたい。

- ・①委員：説明文書 1.6 臨床研究の方法及び期間の「あなたがどちらのお薬を投与されるかは～あなたにお知らせすることはできません。」という一文は、非盲検の試験のため削除いただきたい。
- ・①委員：説明文書 14. 特定臨床研究の実施に係る費用に関する事項の記載は、ロピオンの術前投与は保険適用外なので、研究計画書同様に修正が必要だ。
- ・①委員：次の事項に対応いただきたい。
 - (1)説明文書 1.6 臨床研究の方法及び期間：「ランダムに」という文言は削除すること。
 - (2)説明文書 3.2 除外基準：ロピオンの添付文書の除外基準を網羅すること。
 - (3)説明文書 4. 特定臨床研究の実施により予期される利益及び不利益：重篤な副作用についてロピオンの添付文書を網羅すること。
 - (4)説明文書 10. 特定臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項：「直ちに」という文言は削除すること。
 - (5)説明文書 13. 苦情及び問合せへの対応に関する体制：当該委員会の苦情及び問い合わせを受け付けるための窓口の連絡先を追記すること。
 - (6)説明文書 16. 特定臨床研究の実施による健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項：臨床研究賠償責任保険に加え、医療費・医療手当保険についても記載すること。
- ・①委員：NSAIDs 無投薬群において NSAIDs を使用できない期間が生じるので、説明文書 4. 特定臨床研究の実施により予期される利益及び不利益に、薬の制約について追記した方が良いのではないかと。
- ・④委員：説明文書 15. 他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により期待される利益及び不利益との比較に、「あなたがこの薬の投与を希望しない場合には」とあるが、「あなたがこの試験に参加しない場合には」の方が適切ではないかと。
- ・③委員：本試験は、対象者として成年被後見人を想定しているのか。
説明者：代諾者を必要とする方を対象者とすることは想定していない。
- ・①委員：説明文書内の代諾者に関する記載を削除いただきたい。また選択基準の「本研究の参加に関する同意が得られている症例」は、「本研究の参加に関する本人からの同意が得られている症例」に修正いただきたい。研究計画書も同様である。
- ・①委員：実施医療機関の要件にも設定されているため、各施設最低でも2名以上の体制になるよう整備いただきたい。
- ・①委員：説明文書 3.2 除外基準に「NSAIDs の常用者で、術前1週間の休薬が不可能な方」とあるが、術後の休薬もあるので、休薬期間の記載については検討が必要だ。

<審 議>

- ・①委員：NSAIDs 無投薬群が標準よりも低いレベルの治療になってしまうので、それが許容範囲なのか検討した上で結論を出す必要がある。

<審議結果>

継続審査（全員一致）

2. 疾病等報告 1件

CRB 整理番号	182008
研究名称	上皮成長因子受容体 (Epidermal Growth Factor Receptor) 遺伝子変異陽性・非扁平上皮非小細胞肺癌に対するエルロチニブとカルボプラチン、ペメトレキセド、ベバシズマブ併用療法の第 II 相試験 (NEJ035)

研究代表医師	関西医科大学附属病院 呼吸器腫瘍内科 倉田 宝保
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、西川副委員長が議事を進行した。

<審 議>

- 1) 関西医科大学附属病院の被験者において発生した既知の疾病について、当 CRB の事前検討における結果を踏まえて、指摘事項に対応した第 3 報が提出された。
- 2) 特に意見がなく、承認となった。

<審議結果>

承認（全員一致）

3. 重大な不適合報告 1 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。

<審 議>

- 1) 東京医科大学病院において、研究責任医師及び研究分担医師が不在であることが判明したため、研究代表医師の判断により重大な不適合報告書が提出された。なお、試験全体の症例登録期間は終了し、登録症例 2 例の投薬についても 2015 年に終了している。現在は観察期間中とのことである。
- 2) 再発防止策として挙げられている複数名での実施体制に関しては、研究責任医師 1 名、研究分担医師 1 名の計 2 名となったため、CRB においては当該研究の進捗状況、被験者への影響を勘案し、研究継続について承認となった。しかし、臨床研究法の下で特定臨床研究を実施するという認識が低い研究者が存在した為、研究代表医師から参加施設の各研究責任医師に対して、手続きに関する注意喚起を行うよう意見を述べることにした。

<審議結果>

承認（全員一致）

4. 変更申請 2 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。

<審 議>

- 1) 実施医療機関の名称変更、誤記修正、東京医科大学病院における研究責任医師及び研究分担医師に関する変更が申請された。
- 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	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。

＜審議＞

- 1) 共同研究機関の研究分担医師、追跡期間、東京大学医学部附属病院の利益相反管理計画（様式 E）、その他記載整備に関する変更が申請された。当 CRB で承認した平成 31 年 4 月 22 日付の東京大学医学部附属病院の利益相反管理計画（様式 E）に、現時点では申告必須ではなく、且つ、施設の確認が取れていない者の記載があった。そのため、それらの者を削除し、適切な内容に変更したものが提出された。
- 2) 特に意見なく承認となった。

＜審議結果＞

承認（全員一致）

3. 報告事項

- (1) CRB 整理番号 182001、192001、182010、182003 の 4 件について、業務規程書に基づく「事前確認不要事項」に該当する変更申請があったため、事務局で内容を確認し受理した。

4. その他の事項

- (1) 事務局から、埼玉医科大学特定臨床研究に関する研究者向けマニュアル（第 1.2 版）の改訂について次の説明があった。ご意見がある場合には 9 月 6 日までに事務局まで連絡いただくこととした。
 - ・未承認・適応外の医薬品等で既知の重篤な疾病が発現した際の委員会への報告期日が誤っていたため、運用通知に基づき、「30 日」に修正した。
 - ・委員会への疾病等報告の際の提出書類として、検査値データの写しを追加した。
 - ・研究計画書及び説明文書の必須記載事項、説明同意に関する留意事項について、運用通知に基づいて詳細を追記した。
- (2) 事務局から、臨床研究審査申請ワークフローシステム BV Clinical-CRB についての説明があった。
- (3) 事務局から、次の研修会に関する案内があった。
 - ・臨床研究研修会 AMED における患者・市民参画 ―患者と研究者の協働を目指す取り組みとして―
 - ・認定臨床研究審査委員向けセミナー

以上