

令和3(2021)年3月2日

東邦大学医学部長 殿

東邦大学医学部臨床研究審査委員会
委員長 島田英昭

2020年度 第9回 東邦大学医学部臨床研究審査委員会 議事録(通算32回目)

日時： 2021年1月18日(月) 18時30分から20時00分まで(90分)

方法： Web会議(Zoom)

出席者： 委員11名中10名出席(内訳：外部委員6名・内部委員4名)

外部委員(法人との雇用関係なし)：

(欠席) 医学/医療の専門家：持田泰行(持田医院、院長)

医学/医療の専門家：井関祥子(東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科、教授)

法律の専門家：面川典子(弁護士)

法律の専門家：田中早苗(弁護士)

生命倫理の専門家：瀧本禎之(東京大学大学院 医学系研究科 医療倫理学、准教授)

一般の立場の者：薄井賢司(会社役員)

一般の立場の者：神田恵里(主婦)

内部委員：

医学/医療の専門家：島田英昭(外科学講座一般・消化器外科学分野、教授(委員長))

医学/医療の専門家：亀田秀人(内科学講座膠原病学分野、教授(副委員長))

医学/医療の専門家：赤羽悟美(生理学講座統合生理学分野、教授)

医学/医療の専門家：堀裕一(眼科学講座、教授)

オブザーバー：神原かおり(大森赤十字病院)

事務局：高橋、村石、飯塚、出口、池田、河島

議事の記録

議事：(審査申請課題あり)

1. 前回議事録確認・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・【配布資料1】
2. THC20000_山田先生[模擬審査]・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・【配布資料2】
ヒアリング 18:45～
3. THC20001_根本先生[変更審査]・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・【配布資料3】
4. 新委員会の申請およびCRB移管に伴う委員会の開催時間・審査について・・・・・・・・・・【配布資料4】
5. 委員会業務規程について・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・【配布資料5】
6. その他・次回開催確認

【議事】

1. 第31回 東邦大学医学部臨床研究審査委員会 議事録(案)【配布資料1】

前回議事録案に沿って審査の振り返りおよび確認を行った後、出席者へ諮られ承認がなされた。

意見審査業務

- ・模擬審査1件、変更申請1件、計2件について審査・意見業務を行った。

審査結果：審査案件 2 件中、模擬審査 1 件、変更審査 1 件・・・承認 1 件、継続審査 1 件

2.

模擬審査①【配布資料 2】[特定臨床研究]															
研究課題番号	THC20000														
研究課題名称	初発膠芽腫に対する標準治療に薬剤Aを併用した際の有効性と安全性の検討														
研究責任医師/研究代表医師	氏名：山田 太郎 実施医療機関の名称：AB 大学病院 脳神経外科学講座														
審査意見業務に出席した者	<table border="0"> <tr> <td>外部委員（法人との雇用関係なし）：</td> <td>内部委員：</td> </tr> <tr> <td>医学／医療の専門家：井関祥子</td> <td>医学／医療の専門家：島田英昭（※）</td> </tr> <tr> <td>法律の専門家：面川典子</td> <td>医学／医療の専門家：亀田秀人（※※）</td> </tr> <tr> <td>法律の専門家：田中早苗</td> <td>医学／医療の専門家：赤羽悟美</td> </tr> <tr> <td>生命倫理の専門家：瀧本禎之</td> <td>医学／医療の専門家：堀裕一</td> </tr> <tr> <td>一般の立場の者：薄井賢司</td> <td></td> </tr> <tr> <td>一般の立場の者：神田恵里</td> <td></td> </tr> </table>	外部委員（法人との雇用関係なし）：	内部委員：	医学／医療の専門家：井関祥子	医学／医療の専門家：島田英昭（※）	法律の専門家：面川典子	医学／医療の専門家：亀田秀人（※※）	法律の専門家：田中早苗	医学／医療の専門家：赤羽悟美	生命倫理の専門家：瀧本禎之	医学／医療の専門家：堀裕一	一般の立場の者：薄井賢司		一般の立場の者：神田恵里	
外部委員（法人との雇用関係なし）：	内部委員：														
医学／医療の専門家：井関祥子	医学／医療の専門家：島田英昭（※）														
法律の専門家：面川典子	医学／医療の専門家：亀田秀人（※※）														
法律の専門家：田中早苗	医学／医療の専門家：赤羽悟美														
生命倫理の専門家：瀧本禎之	医学／医療の専門家：堀裕一														
一般の立場の者：薄井賢司															
一般の立場の者：神田恵里															
当事者/COI により審査を外れる委員	なし														
<p>【審議内容】悪性神経膠腫に対する術後の標準治療（放射線療法＋化学療法（アルキル化薬テモゾロミド））に対して薬剤A（ペグインターフェロンβ）上乗せの効果を検証することを目的とした無作為平行比較試験である。科学的妥当性および研究計画はほぼ妥当であるが、研究対象者への情報開示や効果安全性評価の客観性の担保などに修正を要する点がある。</p> <p>事前審査委員報告書、技術専門員評価書および予め出席委員からの質問・指摘を取り纏めた質問表を委員長が代読しながらヒアリングを通じて研究代表医師へ確認を取り、必要に応じて修正内容の対応を求めた。</p> <p>[委員長] 登録者 120 名に対して研究費が低予算で設定されているが、問題はないか。 [研究代表医師] 指摘通り少な目になっているので、メーカーに確認をする。 [委員長] 健康被害に対する補償範囲について、契約書類がなく内容が明確でなかったが、基本的にかかった医療費は全て補償するという理解で良いか。 [研究代表医師] その通りである。 [委員長] 標準治療がコントロールアームとなり、（薬剤Aが）上乗せ（アドオン）される形だが、仮にこの研究に参加しない場合は、その施設で第一選択されている標準治療を行うという事で問題ないか。また、その治療がコントロールアームの標準治療と同じ可能性もあるという理解で良いか。 [研究代表医師] 問題ない。 [委員長] 臨床研究の対象者から個人情報開示などの求めに応じる体制について記載されていないようである。 [研究代表医師] 体制は構築されているが、指摘通り明記がされておらず、追記をする。 [委員長] 監査の記述で曖昧な箇所があり、モニタリング実施担当者和同一の名前が記載されているようである。 [研究代表医師] ご指摘通り同じ企業が担当するが、部署が異なるので問題ないと考える。 [委員長] 研究課題名に、「検討」「探索的検討」の2通りが混在しているが、どちらが正しいか。 [研究代表医師] 「探索」になる。修正して統一する。</p>															

[委員長]	今回の研究は、上乗せするA薬の有用性と安全性を調べる研究とあるが、「探索」とは、複数や未知の選択肢を同定するという意味になる。観察項目は「探索」となるのか。
[研究代表医師]	検討する。
[委員長]	契約書類は後日追加提出という事で良いか。
[研究代表医師]	構わない。
[委員長]	臨床研究支援センターの具体的な連絡先の番号を追記いただきたい。
[研究代表医師]	追記する。
[委員長]	統計解析の技術専門員からも指摘があり、1群 60 例/60 例で合計 120 例との記載があったが、120 例全て登録しないと解析が出来ないということか。また、AB 大学で 60 例、CD 大学で 60 例との記載について、それぞれの大学でワンアーム(単一群)を登録するのか、毎層別してそれぞれの大学で 30 例/30 例登録するのか、或いはランダムなのか、どの様な方法を取るのか。
[研究代表医師]	PS(Propensity Score=傾向スコア)と年齢で割り付けるので、施設によって異なる。
[委員長]	施設での毎層別ではないと理解した。
[委員長]	テモゾロミドの保険適用時期について、2006 年 7 月という表記と 2006 年 9 月という表記が混在しているが、7 月で良いか。
[研究代表医師]	仰るとおり 7 月となる。
[委員長]	スタンドアローンという記載が分かりづらい表現なので、「インターネットに接続されていない」という事で良いか。
[研究代表医師]	その通りである。
[委員長]	効果安全性評価委員会のメンバーが、AB 大学附属病院の医師のみで構成されており、委員長が外科の講座の准教授とされているが、大学のヒエラルキーからして客観性・中立性が担保されているかが懸念される。出来れば AB 大学・CD 大学以外の、第 3 の大学の方が適切ではないだろうか。
[研究代表医師]	仰る通り、パワーバランス・客観性の観点から、委員の構成を再考する。手順書は別途作成予定である。
[委員長]	モニタリングの担当者の指名について、「研究責任医師が指名する」とあるが、研究代表医師ではないだろうか。
[研究代表医師]	研究代表医師に修正する。
[委員長]	脳外科の技術専門員から「最大限の外科的摘出がされており、画像上の腫瘍造影部が全摘出されている患者」との記載に対し指摘があったが、神経膠腫の場合はほぼ100%キヤンサーセルが残ってしまい再発率100%であるが、この記載についてはいかがか。
[研究代表医師]	ご指摘通り、画像上の全摘出が難しい場合もあるのでご提案頂いた事項も含めて、全摘出の基準を検討する。残存の難しい領域があってもそれが2箇所以内で、最大域が20mm以下であれば良いなどの記載もプロトコル作成時に検討していたので、再度検討する。
[委員長]	分子標的治療薬ベバシズマブ、カルムスチン徐放性ポルマー、交流電場腫瘍治療システムは、いずれも保険適用だが、標準治療に含まれるという理解で良いか。
[研究代表医師]	仰る通りである。
[委員長]	医療統計学の技術専門員からの指摘になるが、探索を目的としているのに、何故ランダム化するのか説明がないというのは、先ほども確認したとおり「探索」ではなく、2群比較の優劣性試験という理解で良いか。
[研究代表医師]	その通りである。
[委員長]	サンプルサイズの設定になるが、1群 60 例で、片側 $\alpha=0.2$ という事だが、計算して大体 60 例/60 例で $\beta=0.8$ かと思うが、その根拠が記載されていない。薬剤Aを上乗せする事で、高い蓋然性で優劣性が証明される。そのため $\alpha=0.2$ とした場合のサンプルサイズが 60 で検出出来るかどうか、それを担保する根拠のデータがない。
[研究代表医師]	先行研究の結果も踏まえ、1 年生存割合を、標準治療+薬剤A併用群 75%、標準治療群 65%

とし、 $\alpha=0.2$ (片側)、 $\beta=0.2$ 、登録期間 1.5 年、追跡期間 2 年として、必要解析対象ベースを求めると、両群計 116 例となり、不適格例や脱落例を見込んで、両群計 120 例を目標症例として設定した。

[委員長] 医学/医療の専門家からの質問になるが、術後 3 日以降、20 日以内に初期治療が開始できない場合には本登録から削除(除外)するという理解で良いか。

[研究代表医師] その通りになる。

[委員長] 休薬や減量について、研究責任医師(又は分担医師)の判断ではなく、一定の基準を設けるべきではないか。標準治療についてもないのであるか。という質問については、どうか。

[研究代表医師] 目安として、グレード 3 以上の E と定めている。標準治療も同様である。

[委員長] 死亡の報告期限が 7 日以内と記載されている。一般的には(治験の報告では)48 時間ではなかったか。

[研究代表医師] 法理に従った基準を記載した。

[委員長] データの 2 次利用については、研究計画の承認を倫理委員会または臨床研究審査委員会で得ることに加えて IC (オプトアウトを含む) を得る必要があるが、この辺りはどうか。

[研究代表医師] オプトアウトを追記する。

[委員長] 法律の専門家からの質問になるが、薬剤 A の医薬品の概要には「定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行うこと。」「定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと。」とあるが、説明文書の 4 項では「症状出現時に適宜」とある。症状出現にかかわらず、定期的に検査するなど具体的に記載すべきではないだろうか。

[研究代表医師] 仰るとおりである。

[委員長] 文字で記載された指摘は一通り網羅したが、個々の委員からもう少し説明が必要であれば、発言いただきたい。

[医学/医療の専門家] 先ほど説明いただいた内容で大丈夫である。

[委員長] (一般の立場の者へ) 仮登録基準の年齢について、75 歳未満となっているが、術後の 70 歳以上に(試験を)行っても体力的に問題はないかという質問をいただいていたが、恐らくそれほど侵襲性の高い治療ではなく、一般的にはがんの臨床研究では 75 歳未満というのが一番多いので問題ないと思うがいかがか。

[一般の立場の者] 術後の投薬とあるが、体力的に問題はないだろうか。

[委員長] 申請者からコメントはあるか。

[研究代表医師] 体調的に(試験の参加が)難しい場合には、医師の判断で組み入れない様にする。

[一般の立場の者] 理解した。

[医学/医療の専門家] 統計解析に関する指摘について、先ほどの説明内容は研究実施計画書にも記載がされており、それを讀んだ上で技術専門員は甘めに設定している事に対して指摘をしたのではないか。

[委員長] 片側 0.2 だと、両側 40 になるが、これは一般的な設定か。

[研究代表医師] 非常に緩く設定してある。

[委員長] 60 例/60 例、120 例で、検出出来ないかもしれないという事か。

[研究代表医師] 先の国内で実施された研究も $\alpha=0.2$ で実施しており、これは薬剤の上乗せが期待できる治療法になり得る事と探索する事が目的であり、傾向が捉えられれば良いとの事で緩く設定している。

[委員長] 空振りして見逃したくないという事か。

[研究代表医師] 仰る通りである。

[委員長] その他に追加の質問はないか。

[医学/医療の専門家] 特に追加の質問はない。

[法律の専門家] 結構である。

[委員長] 謝礼の有無に関する具体的な記載がないが、この辺りはどうか。

[研究代表医師]	謝礼はお支払いしない設定になっている。
[副委員長]	私の一番の疑問は、この研究の位置づけや科学的な合理性・必要性である。研究計画書に記載されているのはペグ化したインターフェロンの事であるが、先行研究の天然型インターフェロンでは成績が良くなかった。ペグ化することによって、本当に見えた根拠というのはどこにあるのだろうかという事がよく分からず、その後の方の内容をしっかりと記載する事で多くの人が納得出来るのだが、この研究をする意義があるのだろうかと思った。
[委員長]	先ほど仮設定した生存率が75%と、65%と仮説を立てていたが、その根拠はどのようなデータか。
[研究代表医師]	16例に全例上乘せされ、1年生存が75%である。
[委員長]	16例で75%という事は3/4、12例が1年をクリアしたという事になるか。
[研究代表医師]	その通りである。
[委員長]	ヒストリカルコントロールでは概ね65%位というのは広く知られているという事で良いか。
[研究代表医師]	仰る通りである。
[委員長]	(副委員長へ) 16例だが、この内容で良いか。
[副委員長]	結構である。
[委員長]	他に追加の質問はないか。
[生命倫理の専門家]	追加の質問はない。
[委員長]	今手元に契約書類はあるか。
[研究代表医師]	手元にある。
[委員長]	後日提出していただくが、今補償範囲についての文言を読んでいただけないか。
[研究代表医師]	補償の内容は「医療費・医療手当」である。 1. 医療費：本研究に参加したことによる健康被害の治療に要した治療費のうち、健康保険などからの給付を除く研究対象者の自己負担額を支払う。但し、差額室料等は治療上必要な場合など、特別な場合のみ支払う。なお、治療費は高額療養費制度増減額を上回る場合は、申請研究対象者に限度額適用認定書の申請、又は高額医療制度の申請を依頼する。申請後、給付された金額を除く研究対象者の自己負担額を支払う。 2. 医療手当：入院を必要とする健康被害の場合には、医療費以外の諸手当として以下の金額を支払う。 1日あたり36,000円の医療手当を支払う。
[委員長]	通院日数1日あたり何千円という表現ではないという事か。また、後遺症に対する補償もないという事でよいか。
[研究代表医師]	仰る通りである。
[委員長]	それでは一旦ご退出をお願いしたい。
—研究代表医師退出—	
[委員長]	事前にご指摘いただいた内容について、研究代表医師に概ねご回答いただいたが、順番に意見をお願いしたい。
[一般の立場の者]	治験を受ける目線で、説明文書等の文言をもう少し細かく書いた方がよいのではないかと。同意撤回文書について、例えばこれまで取り扱っていたデータはどうなるのか等も加筆した方がよいのではないかと。思った。
[委員長]	一般的に同意を撤回した時点で、参加した際のデータはキャンセルになると思われるが、(医学/医療の専門家へ)いかがであろうか。
[医学/医療の専門家]	一言添えていただいても良いと思う。
[一般の立場の者]	私も同意説明文書が分かりにくく読み難かった。標準治療との違いや、試験の開始時期がここには記載されておらず、研究に参加する立場としては不安な感じがした。

- [法律の専門家] 謝礼はないという事であったが、負担があるから謝礼をしていると思われる。この研究に対する負担は通常のものであって、ないと言われればそれ以上の対応はしなくて良いのか。
- [委員長] 標準治療を受けるのに比べて余計な外来診療が加わるのがよくあるパターンになるが、検査頻度に負担感があるかどうかにも関わってくる。(副委員長へ)この件に対して何かコメントはないだろうか。
- [副委員長] 逆にいうと謝礼自体がある事はおかしいと思うので、標準治療が受けられる。或いは標準治療に更にプラスした治療が受けられるチャンスという解釈になる。ただ、委員長の仰るとおり負担軽減費という制度もあり、頻回な通院がある場合は交通費の補助をする程度の負担軽減費が1回数千円単位で支払われる事がある。
- [委員長] 念の為に、単純に標準治療を受ける人よりも通院/検査の頻度が明らかに多いのかを確認する。もし明らかに多い場合は、負担軽減措置を講じた方が良い事とする。標準治療は毎週行っており、検査の採血は治療の時にいき、頭部CTも4週間に1回なので一般的の様に思える。
- [生命倫理の専門家] 私も同意説明文書が分かりにくいと思った。標準治療がどのように行われるのか、参加するかどうかを被検者が見比べて決めるために、情報をもう少し豊かに、そして分かりやすく記載いただきたい。
- [医学/医療の専門家] 追加のコメントはない。
- [医学/医療の専門家] 副委員長も仰っていたように、この研究の意義について薬剤Aを使う事でインターフェロンの血中濃度の維持が出来るようになった説明をもう少し追加した方が伝わると思った。また、同意説明文書の表などが分かりづらい部分があった。
- [委員長] 意義についての説明箇所は、同意説明文書の2.〈この研究で使用する試験品について〉の所へ追記する以外に、研究計画書へも丁寧に説明するべきだ、という事か。
- [医学/医療の専門家] 少なくとも研究計画書にはもう少し追記し、説明文書には分かりやすく説明していただいてもよい。
- [委員長] 説明文書には「この薬剤Aはインターフェロンの改良型で」という所に匂わせているだろうと思う。ポリエチレングリコールとバインドさせる事で血中濃度を高く維持出来る。だから従来のインターフェロンよりも効果が良いかもしれない、と言いたいのだと思う。(副委員長へ)研究計画書と説明文書の両方とも、もう少し追記いただく事で良いか。
- [副委員長] 両方だと思う。研究計画書もそうだが、説明文書についてはコメントを記載したように、他の治療方法の所に「天然型」と記載がされていない。適用があるとどこかに記載されていたのにもかかわらず、ペグ化したものは治験として行われるが、ペグ化されていないインターフェロンに関しては適用内使用ではないかと思われるのに全く記載されておらず疑問に思った。
- [委員長] もしかしたらこの試験へ参加せずに、標準治療として通常の天然型インターフェロンを使用する患者もいるかもしれない。
- [医学/医療の専門家] お聞きしたい内容は全て確認できたが、外部委員の先生方がご指摘されているとおり、同意説明文書の内容を患者さん目線で記載していただきたいのと、研究計画書と同意説明文書に、この研究の意義へ、ペグインターフェロンがどうして有効だと思えるのかという事も、追記していただく必要があるように思った。
- [法律の専門家] 追加で申し上げる事はない。

—研究代表医師再入室—

- [委員長] もう一度全ての委員からの意見を取り纏め、先ほど伝え足りなかった部分を補足する。この研究の意義についての表現について、もともとある天然のインターフェロンでは血中濃度が下がってしまうが、それに対してポリエチレングリコールをバインド(結合)させる事で、長時間に渡って血中濃度を比較的高く安定させるので、効果は良いだろう。パイロ

ットスタディー(先行研究)では、16 例中 12 例が 1 年サバイブしたのできつと効果が良いだろうというロジックは分かるのだが、その辺りの説明が、研究計画書ならびに同意説明文書では今一つはっきり分らない。例えば、同意説明文書の<この研究で使用する試験品について>の項の、最後の 2 行のセンテンスに「ポリエチレングリコールでインターフェロンを血中に長く留まらせ」と書いてはあるのだが、多分患者さんがこの文章を読んでも分らない。「もともと天然のインターフェロンがあり、血中濃度がすぐ下がってしまうので、今一つ効果が出にくかったが、その血中濃度を高く維持する技術開発により、もしかしたら効果が良くなるかもしれない。その仮説を検証するために今回の比較試験をデザインした」というロジックになるかと思うが、それが患者さんには伝わらないと思うので、もう一工夫していただけないかというご指摘が複数あった。

それから、検査日程と外来のビジット、4 週間おきの頭部 CT の表があり、間はあるのだが、何度見ても患者さんにとっては分かりにくいという指摘があった。患者さん目線で一致した指摘なので分かりづらいのだと思われる。その点だけもう一度強調させていただく。あとは一通り指摘した部分に対して網羅して回答をいただいている。

—結論—

[委員長]

Major な改訂点はなかったと思われる。言葉の表現や説明の分かりやすさに対し 10~20 箇所程度 Minor な改訂をしていただくため、「継続審査」とする事で良いか。

■審議■ 出席者である井関委員、面川委員、田中委員、瀧本委員、薄井委員、神田委員、堀委員、赤羽委員、亀田副委員長にそれぞれ確認を取り、全会一致で本件を継続審査とすることが確認された。

結論

- ・【判定】：継続審査
- ・全会一致

担当内訳：①=医学/医療の専門家、②=法律の専門家/生命倫理の専門家、③=一般の立場の者
④=技術専門員(技術専門員評価書より、指摘および質問形式の内容を抜粋) ⑤=事務

記載箇所	指摘事項・質問	担当
研究課題名について	課題名で「検討」「探索的検討」の 2 通りの名称が混在しているので統一してください。	①
◆ 実施計画		
1(2)研究に関する問合わせ先	山田 花子 (Taro Sato) ⇒ (Hanako Yamada) でしょうか。	⑤
3 特定臨床研究の実施状況の確認に関する事項(1) 監査の実施予定	監査実施予定は、なし で良いのでしょうか？	③
	監査の実施予定の有無がなしにチェックされていますが、研究計画書 14. に「監査は株式会社 ABC が実施する」と記載されており、監査実施手順書も提出されていますので「あり」にチェックを入れてください。	⑤
6 審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の名称等 (英)	School of Medicine, Toho University clinical study jury ⇒ Certified clinical research Review board of Toho University	⑤
◆ 研究計画書		
略語	略語を最初に使用する時に詳細を説明してください。	①
目標症例数	AB 大学で 60 例、CD 大学で 60 例の合計 120 例という意味と思われます。個別箇所での表記を工夫してください。	①
	目標症例数が異なっています。	①
使用制限	分子標的治療薬ベバシズマブは膠芽腫に対して保険適応として使用される一般的な薬剤であり、本研究における使用制限の有無についての記載が必要です。	④
	カルムスチン徐放性ポリマーは、膠芽腫を含む悪性神経膠腫の摘出腔に局所的に留置する一般的な保険的適応の治療であり、本研究での使用制限について記載が	

	必要です。 交流電場腫瘍治療システム(novo TTF)は、初発膠芽腫生存期間中央値を4-5ヶ月ほど延長する保険適応の治療であり、頭皮上の電極パッドから弱い中間周波を持続的に発生させて脳腫瘍細胞の分裂を阻害します。本研究での使用制限について記載が必要です。	
謝礼の有無	研究計画書の中に、謝礼の有無の記載をお願いします。	①
研究組織 <効果安全評価委員会>	効果安全性評価委員会のメンバーがAB大学附属病院所属の医師のみで構成されており、委員長が外科学講座准教授であるため、評価の客観性にパワーバランスが影響する可能性が危惧されます。客観性を担保するために外部の委員を含める必要があるのではないのでしょうか？また、厚労省のQ&Aによると、効果安全性評価委員会を設置する場合は手順書を作成し、それに沿って評価を行うことが望ましいとされています。 効果安全性評価委員が全員研究代表者と同じ所属機関の教員で良いのでしょうか。	① ①
1. 本研究を行うに至った経緯・意義及び目的	2006年7月という表記と2006年9月、という表記が混在していますので、統一してください。	①
1.4 本研究を行うに至った経緯 2) 本研究の意義	本研究の意義において天然型インターフェロン製剤が承認を得ている状況と上乗せ優越性を示せなかった具体的データを示し、改良型製剤が期待される根拠を明確に記載すべきではありませんか？ INF-βとTMZを併用した化学放射線療法の試みが過去に行われていますが、本研究で使用する薬剤Aはインターフェロンの血中濃度の維持が可能となったことですが、過去の研究とは血中濃度やその維持にどのぐらいの差があると考えられるのでしょうか。 薬剤AとTMZ化学療法との併用療法の評価についての記載が必要です。	① ① ①
4.1 仮登録基準 1)	「最大限の外科的摘出がされており、画像上の腫瘍造影部が全摘出されている患者」との記載について。 → 「最大限の外科的摘出」と「腫瘍造影部が全摘出されている」は必ずしも一致する術後画像所見の表現ではないと考えられます。したがって、「腫瘍造影部の何%以上の摘出」とするか、「腫瘍造影部の全摘出」を対象とするかを明らかにする必要があります。なお、本研究対象である膠芽腫は浸潤性発育を示すことが臨床上的の特徴であり、画像上の全摘出は困難なことが多いです。 摘出対象となる膠芽腫のサイズと予後に関連性はあるのでしょうか。	④ ①
4.1 仮登録基準 2)	同意書取得後の登録時等、具体的にしないでよいのでしょうか？ 年齢が75歳未満となっていますが、術後の70歳以上に行っても体力的に実施可能なのでしょうか？その基準が私にはわからないので・・・	③ ③
4.3 本登録基準 2)	腫瘍の外科的摘出について、研究責任医師（又は分担医師）の判断とあるが、これについては研究グループ内で一定の条件を定める必要があるのではないのでしょうか。全摘の基準を作成すべきと考えます。	①
6. 割付	探索を目的としているのに、なぜランダム化するのか、説明がないので記載してください。	④
7.2 スケジュール	術後3日以降20日以内に初期治療が開始できない場合には本登録から削除すると言う理解でいいのでしょうか。	①
7.3 休薬・減量について	休薬や減量について、研究責任医師（又は分担医師）の判断ではなく、一定の基準を設けるべきではないのでしょうか。標準治療についてもないのでしょうか。	①
8.3 報告対象となる有害事象（疾病等）と措置	「死亡」の報告期限が「7日以内」となっていますが「48時間以内」などのほうが適切ではないのでしょうか？	①
10.1 投与の中止基準	「本臨床研究全体が中止した場合」とありますが、具体的に中止をどなた方が判断するのかを文言にいれなくても大丈夫でしょうか？	③
11.2 目標症例数	「有効性と安全性を探索的に検討する」とありますが、通常臨床試験では有効性と安全性は「検証的に検討されるべき」ものであって、そのためにランダム化試験などの厳密な比較方法が適用されているのだと思います。「有効性と安全性を探索的に検討する」という研究デザインがあるのであれば、文献引用するなどして、その意義と方法論の理論的背景の説明など加えないと、この試験デザイン全体の妥当性が担保できませんので再考ください。 目標症例数に「無作為化並行群間比較のデザインとはしているものの、検証が目的ではないことから、有意水準は $\alpha = 0.2$ （片側）とした。」とありますが、片	④

	側有意水準20%というのは両側40%という意味であり、かなり基準が緩すぎると 思います。この根拠となる論文などを示して、「はじめから120例ありき」と疑わ れるサンプルサイズ設計ではないことを示してください。	
13.4 中間解析	両群の重篤な有害事象の発現率に著しい違いがあった場合、との表現がありますが が、「著しい」の客観的な基準を追記してください。	①
13.5 統計解析	「観察期間終了後に解析を行い、」などと書かれていますが、臨床試験であるの で、事前の解析計画を本欄に書くべきです。詳細については別途解析計画書に書 くのはかまいませんが、統計解析について何も研究計画書に何も書いていないの はおかしいです。「13.3 解析方法」の部分の内容を本欄にしめし、そのうえで 有意水準などを丁寧に記載すべきと思われます。	④
15.3 個人情報の保護	スタンドアローンとの表記は「インターネットに接続されていない」などの表現 に改訂してください。	①
	臨床研究の研究対象者から個人情報開示等の求めに応じる体制に関する記載が無 いので追記してください。臨床研究法施行規則第46条（9）に該当する項目です。	①
15.4 データの二次利用	データの二次利用については、研究計画の承認を倫理委員会または臨床研究審査委 員会で得ることに加えてIC（オプトアウトを含む）を得る必要があります。	①
17. 健康被害への対処および補償	保険会社と契約する旨の記載がありますが、契約書が確認できないので、契約内 容が不詳です。対照群は、標準治療を行うが、対照群における健康被害は、ど のように費用負担するのでしょうか？	①
	「17. 健康被害への対処および補償」ですが、説明文書によると本研究では、「あ なたの健康に被害が生じた場合は、通常診療と同様にあなたの健康保険を用い て行います。」とあります。しかしながら、それについては、研究計画書に明文化 されていないように思います。ご検討をお願いしたいと思います。	①
18.1 研究に関する費用	「18.1研究に関する費用」ですが、本研究では、薬剤Aの投与、研究に伴う各種 検査にかかる諸費用は、本研究の研究資金で負担する。」とあります。これは経過 観察の2年間で本研究にかかる検査費用（プロトコルに記載のある診察および検 査）はすべて研究資金で負担するという理解でしょうか。後に記載のある「本研 究以外の通常診療費用は患者本人の健康診療とする」というのは、別の病気でか かった一般診療という意味なのでしょうか？ 「本研究に伴う各種検査」で製薬会社からの費用負担で、どこまでが「通常診療」 で研究者が健康保険を用いて費用を負担するものなのかももう少し追記をお願いし ます。	①
18.2 利益相反	研究代表者ならびに分担研究者の利益相反の具体的情報がないので記載してくだ さい。	①
	「18.2 利益相反」 本研究の研究代表医師（および各施設の研究責任医師ならびに研究分担医師）に は開示すべき利益相反が無いとのこと。確認ですが、本研究がXYZ製薬から提 供を受けることで存在する利益相反はどこに（誰に）存在することになるのでし ょうか？	①
19.1 研究計画の承認	AB 大学の認定⇒東邦大学医学部へ変更願います。 (※免除事項かと思われませんが、実施計画 6 と齟齬が生じるため)	⑤
21. 研究結果の発表及び知的財産権	研究者と所属大学に帰属するとなっておりますが、治療薬剤提供企業との契約書の 内容を確認できませんので、妥当な表現であるかどうかを判断できません。	①
◆ 説明文書・同意文書		
	研究計画書 p.16 7.1 インフォームドコンセント 8), 9)に該当する内容が説明さ れていません。また、臨床研究の研究対象者から個人情報開示等の求めに応じる 体制に関する記載が無いので追記してください。	①
1. はじめに 特定臨床研究 について	「臨床研究により新しい治療法を確立することは病院の使命であり、あなたのご 協力により成し遂げることができるものです。」←当該病院の患者にとって、この ような文章は不当な影響を与える可能性がないでしょうか。「臨床研究により新し い治療法を確立することは医学界の使命であり、患者のご協力により成し遂げる ことができるものです。」と訂正してはいかがでしょうか。	②
3. この研究の方法	【参加いただけない方】で、術後に万が一昏睡状態になった場合の記載は必要な いものなのでしょうか？	③

	標準治療の詳細の内容の記述が不足しています。(原則、照射量や用量が固定されていること、病態に応じて変更可能であること) など。	②
	「手術後 3 日以降 20 日以内から投与を始める」・研究計画書 (P16) より→投与開始時期を記載したほうが良いのではないのでしょうか。	③
	<スケジュール表>には、薬剤 A の注射 (皮下注射) を 1 2 週目にも打つことになっていますが、それについての説明がないのはどうしてでしょうか。8 週目から大分経って 1 回のみ注射するのは、研究として有意義なのでしょう。	②
	第 4 項で研究計画書と観察期間の記載に齟齬があります。	①
	4. この研究の予定参加期間に加え「予定参加人数」を記載する必要はないのでしょうか?	③
5. この研究への参加により予期される利益と不利益	5. 「(予期される不利益) 本研究に参加することにより、通常診療に比べて来院回数が増加…」とあるが、標準治療の際の術後の来院頻度と具体的な内容がわかりづらいです。	③
	薬剤添付文書の副作用の記載が非常に読みにくいです。	③
	不利益の記載が充実しているようには思いますが、この研究対象者に遺伝的特徴に関する知見はない試験薬なのでしょう。	③
6. この研究に参加しない場合の他の治療方法について	第 6 項で他の治療方法として悪性神経膠腫の適応を有する天然型インターフェロン製剤を標準治療に併用、あるいは単独で投与する選択肢の提示が無い理由は何でしょうか?	①
7. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について	「7. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について」ですが、本研究では、「あなたの健康に被害が生じた場合は、通常の診療と同様にあなたの健康保険を用いて行います。」とあります。確認ですが、本研究は薬剤の適応外使用の有効性と安全性をみる特定臨床研究となりますが、薬剤 A の投与に起因した健康被害においても、患者様の健康保険を使って治療を行うのでしょうか?	①
	健康に被害が生じた場合に健康保険を用いるとあります。研究の参加に起因して被害が生じているにもかかわらず、患者が何割かを負担することになるのでしょうか。	②
	「研究の参加に起因して」とか「因果関係が否定できない」というのはどのように分けられるのでしょうか。	②
	この文章の中に補償されない場合のことも記載しなくてよいのでしょうか?	③
12. あなたから得られた試験料やデータの取り扱いについて	資料やデータの取扱いについて、個人情報是一切わからないようにしますが、どのように管理されるのかをきちんと説明した方がよいと思います。	②
	行った期間内のデータ扱い処理についても同意は必要ないのでしょうか?	③
14 あなたの費用負担について	「14. あなたの費用負担について」ですが、今回薬剤 A 以外に、「本研究に伴う各種検査にかかる諸費用」は XYZ 製薬株式会社から資金提供があるようですが、「それ以外の通常診療については、あなたの健康保険を用いた診療となる」となっています。どこまでが通常診療で、どこまでが研究に伴う各種検査にかかる諸費用なのでしょう。(後述しますが、研究計画書に費用負担に関する記載が無いように思います。)	①
	本研究に参加することによる謝礼の有無について記載をされた方がよいと思います。	①
	費用負担について、通常診療は健康保険を用いる以外患者の負担はないようですが、むしろ研究に参加してもらうことへの謝礼はないのでしょうか。この研究への参加の負担は小さくないと思います。	②
	14. あなたの費用負担について→謝礼の有無 (または方法) についての記載がありません。	③
15. 知的財産権と利益相反について	「15. 知的財産権と利益相反について」ですが、ここに記載していることだけでは、結局、利益相反があるのかないのか分からないように思います。	①
	「本研究に伴う各種検査に係る諸費用は、本研究の研究資金 (XYZ 製薬株式会社からの資金提供) で負担致します。」とありますが、500 万円で足りるのでしょうか。	②
連絡先 (研究代表医師・CRB)	臨床研究支援センターの連絡先内線番号を追記してください。	①

18. 認定臨床研究審査委員会について	AB 大学⇒東邦大学医学部へ変更願います。 (※免除事項かと思われませんが、実施計画 6と齟齬が生じるため)	⑤
◆ 医薬品等の概要を記載した書類		
薬剤Aの医薬品の概要	「定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行うこと。」「定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行うこと。」とありますが、説明文書4頁では「症状出現時に適宜」とあります。症状出現にかかわらず、定期的に検査すべきでないでしょうか。	②
◆ モニタリングに関する手順書		
モニタリング計画書	3. モニタリング担当者の指名：「研究責任医師が指名する」とありますが、本特定臨床研究は多施設共同研究であるため、研究計画の立案と統括を行うのは研究代表医師であり、研究計画書作成に際してモニタリング担当者を指名するはずで	①
モニタリング計画書	6. モニタリング報告書：モニタリング報告書の提出先は「研究責任医師が指名する」とありますが、研究代表医師です。	①
◆ 利益相反管理計画（様式E）		
研究費	治験薬提供者から研究経費が支出されていますが、2群合計120例に対して2施設合計500万円であり、この規模の治験を実施する経費として少額です。	①
◆ その他		
	XYZ製薬会社が提供する資金および本研究における役割や知的財産等について、契約書（案）を確認する必要があります。	①
	・臨床研究保険の契約書類（写し） ・XYZ製薬会社との契約書（案）の添付が必要と思います。	③

3.

変更審査①【配布資料3】[特定臨床研究]		
研究課題番号	THC20001	
研究課題名称	統合失調症に伴う社交不安症状に対するブレクスピプラゾールの改善効果の検討 ー多施設共同、非盲検、単群試験ー	
研究責任医師/研究代表医師	氏名：根本 隆洋 実施医療機関の名称：東邦大学医療センター大森病院 メンタルヘルスセンター	
審査意見業務に出席した者	外部委員（法人との雇用関係なし）： 医学/医療の専門家：井関祥子 法律の専門家：面川典子 法律の専門家：田中早苗 生命倫理の専門家：瀧本禎之 一般の立場の者：薄井賢司 一般の立場の者：神田恵里	内部委員： 医学/医療の専門家：島田英昭（※） 医学/医療の専門家：亀田秀人（※※） 医学/医療の専門家：赤羽悟美 医学/医療の専門家：堀裕一
当事者/COIにより審査を外れる委員	なし	
【審議内容】 前回 12/18 委員会にて「承認」された2種類の契約書類の記載変更内容に対し、利益相反の観点も含めた内容を確認し、いずれも大きな問題はない事が確認された。		
[医学/医療の専門家] 第4条の4項について「丙は乙の実施医療機関の契約状況を確認する事が出来る。」という内容が追記されているが、丙は製薬会社で、乙は研究事務局(CRO)になる。どこの実施医療機関と契約するか候補を丙がサジェスチョンしたりするような契約内容になっている事について、留意しておいた方が良いでしょう。		
[委員長] 穿った見方をすれば、製薬企業にとって有益な医療機関を選別する可能性があるかも		

	<p>しれないが、(副委員長へ)この辺りの立て付けは許容範囲でも良いか。</p> <p>[副委員長] これは許容範囲かと思われる。</p> <p>[委員長] 契約書類は重要なのでうっかりすると色々あるかもしれないが、他に意見はないか。</p> <p>[法律の専門家] 特になし。</p> <p>[医学/医療の専門家] 特になし。</p> <p>■審議■ 出席者である井関委員、面川委員、田中委員、瀧本委員、薄井委員、神田委員、堀委員、赤羽委員、亀田副委員長にそれぞれ確認を取り、全会一致で本件を承認することが確認された。</p>
結論	<ul style="list-style-type: none"> ・【判定】：承認 ・全会一致

4. 新委員会の申請および CRB 移管に伴う委員会の開催時間・審査について・・・【配布資料 4】

この 3 月で当委員会は認定期間が満了し廃止するが、同施設で別の委員会を設立する事については問題ないという事実上の救済措置が厚生労働省よりなされ、現在、新しい委員会の申請手続きを行っている。認定後に現委員会の研究課題を新委員会へ移管するために 2 つの委員会を同日に 2 部構成で開催する必要があり、その開始時刻および方法について協議した結果、①現委員会を 18:00 より、②新委員会を 18:30(予定)より、それぞれ Web 会議で開催する事について確認がなされた。

5. 委員会業務規程について・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・【配布資料 5】

委員会業務規程(委員会の廃止)第 19 条 第 2 項へ、委員会廃止に伴う移管手続きのみであれば、施設長許可の手續きが事後許可でも構わない事について諮られ承認された。

<p>(委員会の廃止)</p> <p>第19条 委員会を廃止する場合には、あらかじめ、当該委員会に実施計画を提出していた研究責任医師に通知するとともに厚生労働大臣に届け出る。その際、設置者は、委員会に実施計画を提出していた研究責任医師に対し、当該特定臨床研究の実施に影響を及ぼさないよう、他の認定臨床研究審査委員会を紹介すること、その他の適切な措置を講じる。</p> <p>【新設】</p> <p><u>2 委員会の廃止に伴い実施施設の管理者に許可申請を行う場合、委員会の変更のみであれば、事後許可でも良い事とする。</u></p>	<p>(委員会の廃止)</p> <p>第18条 委員会を廃止する場合には、あらかじめ、当該委員会に実施計画を提出していた研究責任医師に通知するとともに厚生労働大臣に届け出る。その際、設置者は、委員会に実施計画を提出していた研究責任医師に対し、当該特定臨床研究の実施に影響を及ぼさないよう、他の認定臨床研究審査委員会を紹介すること、その他の適切な措置を講じる。</p>
---	---

6. その他

これまで外部委員として重要な役割を担って来られた持田委員と交代する形で、新委員会設立時より外部委員に就任予定の神原医師がオブザーバーとして出席された。

※次回 2020 年度 第 10 回東邦大学医学部臨床研究審査委員会は 2 月 15 日(月) 18:00～開催予定

以上