

## 第 65 回 臨床研究審査委員会 議事録概要

開催日時：令和 5 年 12 月 8 日（金）16:50～17:50

開催場所：地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター2 階第 1 会議室

出席者（委員）：原田委員、時村委員、太田委員、八代委員、山田委員、森委員、

松嶋号委員、濃沼委員、那須委員、伊藤委員、山代委員、奥田委員、永井委員

出席者（事務局）：吉岡、宮本、長谷川、渡邊

### 【審議事項 1：新規申請（継続審査）】

研究課題名	凍結肩に対する運動療法を併用した低用量ステロイド内服療法の無作為化非盲検並行群間試験による多機関共同研究（LOST-FS study）
研究責任医師	都立多摩総合医療センター 永瀬 雄一
実施医療機関	都立多摩総合医療センター 他

#### <審議事項 1>

研究責任医師より提出された用量設定の根拠に関する資料について、事務局より説明がなされた。後ろ向きのパイロット研究では、低用量のプレドニゾロン内服漸減療法群 + 運動療法は、セレコキシブ + 運動療法群と比較して可動域、臨床スコアが有意に改善していることが示されており、後ろ向きではあるが漸減プロトコルでも優越性が示されており、用量設定試験を行わなくても問題ないと考えている、と説明された。

#### <質疑応答>

- 1 号委員：用量設定について、永瀬先生の後ろ向きのデータから有効性は確認済みとのことであり、特に変更はないが、今回 Visit（Day14）が追加されている。
- 2 号委員：基本的な研究倫理として用量設定は重要な点である。どの投与方法が良いのかわかっていない状況であるから、ステロイドのどの投与方法が一番良いのかについて結論を出してから行うのが、いきなり対象をセレコキシブとする研究よりも倫理的な面で重要と考える。
- 1 号委員：個人的な意見だが、ステロイドが有効なのはよく知っているが、ほんとに有効なのかは分かっていない。効くというデータを出しすぎているのではないかと。個人的には効かないリスクを心配した。投薬する時はどのデザインが良いのかの問題もあるが、投与方法同士の比較というよりは、ステロイドが有効なのかどうかの問題。ガイドラインにもないものではあるが、患者さんにいち早く届けたという事から、本来であれば得られているデータをパブリッシュした方が良いが、若干探索的であって詰めが甘い部分はあるが、本当に効くかどうか、このぐらいの用量で有効かどうかを早く示すことは、有意義であるとする。
- 3 号委員：用量設定の説明の中で「プレドニゾロン 5mg を 56 日内服した群と 5mg 28 日、4mg 28 日内服した群を 2 ヶ月の時点で疼痛、可動域、臨床スコアを比較しても、科学的にそれ程大きな臨床的な違いは出ないことが予想されます。」とあるが、そのエビデンスはあるのか。
- 事務局：エビデンスについては確認できていない。
- 3 号委員：5mg×28 日をもう少しのばして使った方が、痛みが消える方もいるのではないかと。患者さんの痛みを無視して、強制的に減量していくのは倫理的に問題があるのではないかと。例えば、5mg を 28 日服用して、痛みが消えたら減量し、痛みが消えなかったら 5mg を継続するというデザインを組んで、その後 RCT を行う方が良いと考える。痛みのある患者をそのまま減量するという事もなく、倫理的

にも許容できると考える。現時点で後ろ向きにエビデンスがあるとしても対象患者さんがそろっていない状況で、それを前面に出してこの用量で行うのは、CRBの責務として「用法用量の設定根拠が明確であることを確認しなければならない」ということから、本研究での用量設定は明確ではないと考える。

- 4号委員：ステロイドについて、長期間使用していきなり中止するのは離脱症状の恐れがある。減らすことでの効果は分からないが、離脱症状を避けるためステロイドを漸減する方法はよいと考える。
- 5号委員：そもそも整形外科医がステロイドを大量に使用することには抵抗がある。これまでの経験上、肩にステロイドを使用したことはない。説明を聞き限りでは、ステロイドは有効なんだろうという印象は持った。責任医師は副作用を考慮し、低用量の5mgで手ごたえがあったことから、研究をしてみたいと考えたのではないかと。3号委員がおっしゃった通り、痛みが引いたら漸減するというのもリーズナブルかと考えるが、少しずつ漸減していくのが副作用を考慮すると安全で、尚且つ5mgで開始した場合の効果はよいと考えたのではないかと。プレゼン時に実臨床での実績から今回の投与方法に設定したとの事で、確かに科学的ではない点はあるが、肩の夜間痛が強い方にステロイドを少量使用する研究が進んでほしいと考える。
- 1号委員：CRBとして学問的精密さは必要ではあるが、効果があるかどうか分からないステロイドを、研究責任者自身の実臨床でのデータや文献をもとに、早く導入したいというのは、臨床家としては理解ができる。
- 6号委員：自分自身、肩や足の裏（足底筋膜炎）、腰の痛みがあるが、自然と治癒するといわれてた。しかし、痛みが強くどうしようもない時もある。強い薬を使用することにも抵抗があるが、強い痛みの時に少量で効く薬があるのであれば、試していただきたい。ステロイドは怖い薬というイメージがあるので、なるべく少量で効くのであれば、それで試してほしい。肩の痛みに苦しんでいる方が早く効く薬にあえて、少しでも楽になればと思う。
- 1号委員：専門医の時村先生にご意見を聞いたのは、CRB承認され、試験の結果が出て、少しでも早くパブリッシュされればガイドラインに取り入れられれば、社会的貢献が大きいのではないかとという事からであった。
- 7号委員：用量設定に関しては2号委員、3号委員同様の懸念点がある。資料を見る限り、これまでの議論からの懸念点を整理し、用量に関するエビデンスは今回までに整理していただいたと考える。用量設定に関しては大事な点であり、新薬であればこういう試験はできないが、ステロイドの使用経験もあり、その作用機序を考慮すると手ごたえがあるのではないかと。今回までの様々な議論を踏まえ、ベストな用量のエビデンスをしっかりとって、試験を行う事はよいと考える。ただ倫理的な面から、参加される患者様に臨床試験であることを十分に説明し、サポートすることを強調して伝える必要がある。臨床医が手ごたえを感じている治療法を医療現場に提供できるようにするという事は、この試験を行う意義があると考えます。
- 1号委員：倫理的な側面を考慮し2週間後も診ることになったかと思う。
- 8号委員：試験をやる意義はあると思う反面、ステロイドを減量していく中で、痛みがあるにも関わらず減量していかなくてはいけない点、倫理的に引っかかる。脱落等で対応できれば良いが、機械的に減量していく点に抵抗がある。
- 9号委員：患者さんのQOLやニーズを考えると、機械的に漸減していくのは慎重になるべきと考える。
- 10号委員：機械的に漸減するのは怖いと感じる。本当に機械的にするのか、そうじゃないならどうやってそれを明確にできるのかがわからない。
- 11号委員：医学的な事は分からないが、皆さんの納得いく基準を設けるのは難しいのではないかと。臨床の現場から見ると有用な治療法であろうことはわかった。しかしもう少し慎重になった方がよいと考える。
- 12号委員：患者だった経験から研究責任者とお話したが、かなり短期間で痛みが軽減することなので、つらい時期に患者だったらやってみたいと思った。一方で、「短期間で痛みが軽減される」と自信をもって発言されていたが、本当にそうかという疑問も沸いた。ステロイドを使用したことがないの

で、使用するのが怖いとも思った。自分の中でも考えが2局化している面がある。

13号委員：減量することについて、承諾した方が参加すればよいのではないかと。いろいろな痛みをあきらめている方が多い中で、病院まで来るぐらい痛みのある方なので、そういう方に向けた効果的な治療方法が見つかるなら大事な研究と考える。

2号委員：ステロイドとNSAIDsがどちらに当たるか、その時点で分かってしまう。割り付けられた方をみてやめてしまう方がいるのではないかと。散剤を用いて、ブラインド試験をするのも一つではないかと。

1号委員：倫理的な側面は考慮していただく。

7号委員：これまでの評価書や議論の中でも指摘しているが、過去の論文を見ても盲検化しているものもある。そのような工夫もできるのではないかと。本試験ではかなりバイアスがかかるので、評価が難しい面があるのではないかと。しかしながら、そういうリスクを負うということと、被験者さんにきちんと試験について説明し、納得して研究に参加していただくことを前提に、この試験を止めるまでは言えない。デザインについてはかなりバイアスがかかると考える。

3号委員：現時点でRCTをやるのは時期尚早ではないかと。確かに早くエビデンスを出してガイドラインに乗せることも重要ではあるが、探索的前向きにおこなってエビデンスを出し、症例数を設定できるデータを出してからRCTをやらないと、やっても差が出ないことになるのではないかと。せっかく良い治療なのに世の中に出ないことになる。患者さんにきちんと説明して参加していただくことはひつようだが、現時点でRCTを行う事は時期尚早と考える。

#### <審議>

1号委員：全体的な意見から、RCTに至る前の探索的研究ではあるが、社会的意義を考慮し、倫理的な部分を担保することをお伝えすることで承認とする。

#### <結果>

全会一致で承認とされた。

#### 【審議事項2：定期報告】

研究課題名	新規発症高リスク神経芽腫に対するイソトレチノイン単独維持療法の安全性・有効性試験
研究責任医師	都立小児総合医療センター 牧本 敦
実施医療機関	都立小児総合医療センター

#### <申請事項2>

事務局より定期報告について説明がなされた。報告期間における実施例数は2例である。特にSAEは発生していない。

#### <質疑応答>

特に質疑は行われなかった。

#### <結果>

全会一致で承認とする。

**【審議事項 3：変更申請】**

研究課題名	小児膠芽腫に対する NovoTTF-100A の安全性確認試験
研究責任医師	都立小児総合医療センター 湯坐 有希
実施医療機関	都立小児総合医療センター

## &lt;申請事項 3&gt;

事務局より変更申請について説明がなされた。医療機器添付文書の改訂である。

## &lt;質疑応答&gt;

2号委員：SAE 報告について、CRB への報告は必要ではないのか。

事務局：確認する。

2号委員：疾病定期報告は jRCT に登録してから 1 年プラス 2 カ月以内に報告しなくてはならないが、11 月になった理由は何か。

事務局：研究事務局より先進医療については定期報告したものの、CRB への報告を失念したと聞いている。

2号委員：再発防止策等は聞いているか。

事務局：SAE 報告と合わせて、再発防止策も確認する。

## &lt;結果&gt;

全会一致で確認の上、承認とする。

**【審議事項 4・5、報告事項 1・2】**

研究課題名	IV 期非小細胞肺癌に対する初回治療として、胸部放射線治療後にニボルマブ＋イピリムマブ＋プラチナ製剤併用化学療法を行う第Ⅱ相試験
研究責任医師	都立駒込病院 細見 幸生
実施医療機関	都立駒込病院 他

## &lt;審議事項 4 (疾病等報告)・5 (中止通知書)、報告事項 1.2 軽微変更通知&gt;

事務局より疾病等報告から軽微変更、中止通知に至るまでの報告について説明がなされた。重篤な有害事象の発生を受け、研究代表者によって研究の組み入れについて一時中断と判断（軽微変更通知）、疾病等報告を受け効果安全性委員会が開かれ「試験中止」と判断された（疾病等報告）。効果安全性評価委員会の判断を受け、研究代表者によって試験の組み入れ中止を jRCT へ通知した（軽微変更通知）。その後、中止通知書が CRB へ提出された。中止時点で、同意取得例数、実施例数は 10 例、そのうち実施中は 6 例となっている。試験中止後の措置として、中止年月日より 90 日間観察を行う。

## &lt;質疑応答&gt;

1号委員：以前、同系列の研究においては試験中止となったが、この研究は効果安全性評価委員会の意見を踏まえて大丈夫と回答があった。SAE 報告を受けてタイムリーに対応されていれば、新たな患者組み入れは発生しなかったのではないかと。SAE 発生後、組み入れは止まっていたのか。

事務局：今回の疾病等報告をうけて効果安全性評価委員会が開催されたので、それまでは組み入れされていた可能性が高い。

3号委員：JCOG の研究が中止になった際の今年の 4 月頃に、当 CRB から本当に大丈夫かと確認したが、その際も「慎重に対応する」と回答があった。しかし、今回の報告が遅れたことも含め、被験者保護の観点から研究実施体制にかなり問題があるように思われる。オンサイトモニタリングを実施していれば、防げたのではないかと。本研究は中央モニタリングとなっていたが、事務局ではどのよ

うにシグナルを把握することになっていたのかが、気になる。中止という事から、これ以上、委員会として意見することはできないと考えるが、研究グループの実施体制としてはかなり懸念が残る。被験者保護の観点からも問題が大きいと考える。

1号委員：再発防止策についてはこれ以上は難しいが、委員会として他の試験においても注意深く見ていく必要があると考える。

<結果>

報告については全会一致で確認、審議事項については承認とされた。

### 【その他】

・次回委員会開催日について

事務局は、第66回臨床研究審査委員会を2024年1月12日（金）17時00分より2階第1会議室にて開催することを確認した。

以上