

## 第4回国立大学法人福井大学臨床研究審査委員会議事要旨

日 時:平成 31 年 3 月 18 日(月) 13:00 ~ 14:00

場 所:福井大学松岡キャンパス 管理棟 3F 中会議室

### 【委 員】

#### ○出席委員

松峯昭彦(委員長), 西村高宏 (内部 2)、野村元積, 欠戸郁子, 酒井和美 (外部 3)

#### ○欠席委員

石塚 全, 小坂浩隆, 吉川奈奈, 吉田俊博

### 【陪席者】

(医学研究支援センター)渡邊講師

(総務管理課)小林課長、高橋主査、佐藤主任、鈴木事務補佐員

#### 1. 前回の議事要旨の確認

委員長から、第 2 回・第 3 回委員会の議事要旨について確認があり、承認された。

#### 2. 議事 【審議事項】 新規審査

整理番号	C2018001F
区分 1	<input type="checkbox"/> 医薬品医療機器等法における未承認・適用外の医薬品等の臨床研究 <input checked="" type="checkbox"/> 製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究
区分 2	<input type="checkbox"/> 単施設研究 <input checked="" type="checkbox"/> 多施設共同研究
研究課題名	福井県の対策型検診に参加した 27 歳～45 歳で細胞診正常であった女性に HPV4 価ワクチン (ガーダシル®) を接種することによる HPV16 型と HPV18 型の持続感染予防効果を評価する 2 群間比較試験
研究責任医師	吉田 好雄(産科婦人科)
実施医療機関	福井大学医学部附属病院を含む 11 施設

#### 1) 研究概要の説明

研究分担医師 産科婦人科 黒川准教授から、子宮頸がんに対する予防ワクチンとして、HPV4 価ワクチン(ガーダシル)の有効性を比較検討するため、HPV4 価ワクチン(ガーダシル)群とコントロール群(非接種群)の2群間比較試験を実施し、その持続感染率を比較し、有効性を確認する旨の概要説明があった。

#### 2) 質疑応答

各委員から、資料に基づく質問・意見があり、研究責任医師から回答があった。

主な質疑応答の内容は次のとおり。

《申請書全体について》

質問 No.	委員 属性	質問・意見等	回答
--------	-------	--------	----

1	③	子宮頸がんワクチンについては、重篤な副作用の報告により接種勧奨が中止された経緯がある。この研究を審査する前提として、この副作用について原因究明がなされ、対処法が確立されているのか、また、研究対象年齢の患者さんのリスクの度合いなど、このワクチンに関する情報について、きちんと説明してほしい。	<p>前回、接種が勧奨され、副反応が問題になった時には、相談窓口の開設などの対応が不十分であったために、不安があおられ、正しくない情報が流れてしまった部分もあったと思う。</p> <p>本院でも副反応の相談例はあるが、接種からかなりの時間が経過している場合もあり、因果関係が明らかではない場合もあると考えられる。</p> <p>これまでは、接種対象は若年層であり、親が子どもの接種を決めたことから精神的な負担も大きかったと思われるが、今回は接種者自ら決定するという違いがある。</p> <p>また、本研究では、27歳から45歳を対象としているため、この年齢層における副反応等のリスクについても情報が得られると期待される。</p>
2	①	研究課題名が長すぎないか。	研究内容を全て入れ込むと長くなる。

《実施計画》

質問 No.	委員属性	質問・意見等	回答
3	③ ① ①	目標症例数 2800 名の計算は、ワクチン群と非ワクチン群の両群合わせた数なのか。ワクチン接種率（各群の比率）は想定できないと思われるが、それを加味した計算法は不要か。多施設共同研究施設の選定基準は何か。県内全域を網羅する必要はないのか。参加施設の実績は調査したか。	県内全域を網羅することが理想であるが、県内 40 施設全てを入れることは不可能と判断した。そして、有意差を得るための必要最小限の対象者数を計算し（ワクチン群 551 名、非接種群 1653 名、脱落率等を加味して、合計 2800 名必要と試算）、その参加者数を確保するための最少施設数を、過去の受診者数から計算して 10 施設と考え（2017 年受診者合計 4605 名）、県内の受診者数上位 10 施設を選択した。
4	①	<b>特定臨床研究の目的および内容</b> ：研究計画書の内容と異なる部分がある。	記載を統一する。

《研究計画書》

質問 No.	委員属性	質問・意見等	回答
5	①	<b>研究デザイン</b> ：「前向き、多施設共同、非無作為、非盲検、2 群間比較試験」ではないか。	修正する。
6	①	<b>主要評価項目</b> ：患者の対象年齢と 2 年後に検査する旨を記載すべきではないか。	加筆修正する。
7	①	ギラン・バレー様の副作用のチェックのためには、プラセボを接種するような control が必要では。	<p>プラセボを筋肉注射するようなコントロールを入れるのは、参加者を集めるうえで難しい。</p> <p>ギラン・バレー様の副作用の発生については、「ワクチン接種なし」をコントロールとして比較する本臨床研究で、ある程度の情報が得られると考えている。</p>
8	①	二重盲検にはできないか？ Control 群に入ってしまうと、2 年後に患者は来ないかもしれないが、プラセボの注射があれば来院する可能性高くなると思う。	<p>行政が 2 年ごとの定期健診を推奨しているため、「接種なし」の研究参加者も健診に来られると考える。</p> <p>また、ランダム化比較試験のほうが Study の質として良いと理解しているが、現在の日本の現状を鑑みると、ワクチンに対する拒絶が強いと予想されるうえに、さらにプラセボを入れるとワクチン非接種群となる可能性が生じることから、研究参加者が減るのではないかと考え、プラセボ注射は行わないこととした。</p>

9	①	成熟女性に対する HPV ワクチン効果を検討するためには、HPV 接種前に HPV 感染の既往について検討する必要があるのでは。すなわち、HPV 接種前に HPV-DNA 検査または血清 HPV (16・18) 抗体測定を行う必要はないか。	接種前に当該検査を行うのが理想的であるが、入れなかった理由は以下のとおりである。 ①今後、ワクチン接種が再勧奨され、実際に接種する場合にも、HPV-DNA または血清 HPV 抗体等の感染検査をしてからワクチンを接種するというよりは、検診の際に勧められて、感染検査はせずに接種することになるであろうと考え、同じ条件で行う計画としたこと。 ②先行研究で、細胞診が陰性の方においては、HPV-DNA 検査陽性率は約 1%程度と低いことがわかっていること。③2800 名に対する HPV-DNA 検査を導入すると研究費が高くなるが、その分の研究資金は提供されないこと。 ④採血は通常検診にないため、血清 HPV (16・18) 抗体の測定のためだけに採血を追加するのは難しいこと。
10	①	5.1.1 対象集団の選択基準：NILM でも HPV 感染がないとはいえないのでは。	これまでの研究で、細胞診で陰性の方は、ほとんどウイルスに感染していないという結果を得ている。
11	②	(1) 重大な副反応：異常の発生頻度が「頻度不明」とあるが、ほとんど生じないものと理解してよいか。	ほとんど生じないと考えている。
12	②	同上：「臨床研究の説明文書」9 頁に同様に記載されているが、患者へはどのように説明するのか。	厚生労働省のリーフレットを使用して説明を行う予定である。
13	①	同上：登録期間 2020 年 3 月 31 日終了から、観察期間 2023 年 3 月 31 日までの 3 年間は必要なのか (P19)。1.3 研究スケジュール (P7) には 720 日で終了する記載がある。	単独の受診者にとっては、登録から観察終了まで 720 日となっているが、登録期間が約 1 年間あり、登録から 2 年間の間にワクチン接種ならびに観察を行い、その後 2 年間集計解析報告書作成等に従事するため、研究全体としては約 5 年の予定としている。
14	①	被験者の経済的負担：被験者に車代の支払いはないか。	研究参加者が、行政が推奨している 2 年毎の定期健診で来院した際のサンプルを使わせていただく形をとるため、検診の際の車代等は必要ないとする。ワクチン接種のための来院については、ワクチンは無料であるが車代は出ない。
15	①	同上：コントロール群の患者も 2 年後の診察料は実費を支払うのか。	検診で採取した細胞の一部を利用するだけであり、診察は不要である。
16	① ① ①	部分集団解析：Partner の数を患者さんは正確に申告するか。 ① 同上：Partner の数は、現在の数か。 ① 同上：層別因子として適当か。	正確に申告するかどうかかわからないが、過去の論文にない、層別因子として申告していただくこととした。 現在である。 HPV は性感染症であり、パートナー数に比例して感染率が上がると考えられているため、過去の報告同様お聞きすることにした。

《同意説明文書》

質問 No.	委員 属性	質問・意見等	回答
--------	-------	--------	----

17	①  ③	<b>4. 併用薬・併用療法の制限:</b> 「2年後の検診で・・・病変発見後6か月間は治療できません。」と6予測される利益及び不利益:「2年目の検診でCIN2もしくはCIN1・・・直ちに治療を行います。」の整合性について疑問がある。 また、説明が理解しにくい。	「病変発見後6か月間は治療できません」は間違いである。修正するとともに、理解しやすい表現に加筆する。
18	③	<b>5. 研究機関と参加人数:</b> (2)参加者が、参加予定者数2,800名に達する前に、接種者希望者が600名に達した場合、残りの参加者はすべて非接種者になるのか。	接種者が600名に達した後も、出来るだけ接種者を登録したいと考えているが、この点についてはMSD株式会社との協議が必要となる。
19	①	<b>6. 予測される利益及び不利益:</b> 2年後の検診で感染が判明した場合、告知する必要があると思うが、対応は。	感染が判明した場合、保険診療に移ることとしている。
20	②	<b>同上:</b> 被験者に理解しやすいよう、「研究計画書」25頁の「11.2 予測される不利益」に記載されている内容をつけたしされてはどうか。	ご指摘のとおり加筆修正する。
21	③	<b>9. 研究終了後の治療について:</b> 研究終了後の副反応について、研究参加との因果関係が明らかであっても自己負担が生ずるのか。	ワクチン接種後、規定された観察期間内に発生した副作用等に対しては保険診療となるため、医療費の一部自己負担はあり得る。重度の場合には、臨床研究保険が適応され、またはPMDAによる副作用被害救済制度の対象となる場合も考えられる。
22	③	<b>研究参加同意文書:</b> 研究計画書○選択基準に「代諾者から同意を取得するものは含めなかった。」とあるのに、代諾者の同意欄があるが。	代諾者の同意欄は不要なので削除する。
23	③	<b>13. 試料・情報について:</b> 情報の保管と廃棄:「…電子媒体の情報は、パスワードかけてパソコン内に保管し、ファイルにパスワードをかけて…」は、「…電子媒体の情報は、電子ファイルにパスワードをかけて、HDDやCD-Rのような電子記憶媒体に保存し…」ということか。	そのとおりであり、ご指摘の箇所についてわかりやすく加筆修正する。

《研究分担者リストについて》

質問 No.	委員 属性	質問・意見等	回答
24	①	研究分担医師の教育・研修について	研究開始前に「e-learning」等の受講を必須としている。

3) 結論

審議の結果、加筆修正が必要なことから、全会一致で『継続審査』と結論された。

4) その他

委員長から、次回の委員会は4月15日(月)13時から開催する旨の案内があった。

以上