

## 令和2年度 第1回

### 大阪市立大学医学部附属病院 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時： 令和2年4月30日（木）14：15～15：30

開催場所： 医学部学舎1階 応接室

出席委員（敬称略）：

	氏名	性別	法人の内外	認定委員会設置者との利害関係	構成要件	出欠
委員長	藤原 靖弘	男	内	有	1号	○
副委員長	角 俊幸	男	内	有	1号	○
委員	泉家 康宏	男	内	有	1号	○
	福井 充	男	内	有	1号	○
	日高 真理	女	外	無	1号	○
	竹村 真紀子	女	外	無	2号	○
	八木 香織	女	外	無	2号	○
	沖田 章子	女	外	無	3号	○
	上甲 恭子	女	外	無	3号	○

上記委員の参加により、委員会は成立した。

1号委員より、自身のご家族が、審査対象となる研究の申請者が主催する教室で勤務（実験補助）しているが、当該研究には関与していない旨、申し出があった。委員会事務局は、大阪市立大学医学部附属病院 臨床研究審査委員会規程第6条第2項で規定する利益相反には当たらず、1号委員が審査意見業務に従事することは可能であることを確認した。その他、審査対象となる研究等に関係したり、当該研究に関与している者と利害関係にあるとして、委員長に申し出た委員はいなかった。

なお、外部委員は、「新型コロナウイルス感染症に係る緊急事態宣言等に基づく本学の方針について」（令和2年4月9日付、大阪市立大学新型コロナウイルス緊急対策本部）に基づき、オンラインにより参加した。

構成要件（大阪市立大学医学部附属病院 臨床研究審査委員会規程 第3条）：

1号 医学・医療の専門家

2号 臨床研究の対象者の保護及び医学又は医療分野における人権の尊重に関して理解のある法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者

3号 上記1号及び2号に定める委員以外の、一般の立場の者

陪席：臨床研究審査委員会事務局7名（うち2名は、オンラインにより陪席）

議題：

1. 審査案件

2. その他

(1) 新規申請 特定臨床研究

議題：

1. 審査案件

(1) 新規申請 特定臨床研究

研究課題番号	OCU0024
研究責任者	寄生虫学 金子明 教授
研究課題名	COVID-19 院内感染拡大予防を目的としたヒドロキシクロロキンの曝露後予防内服の有効性および安全性の検討
審議内容	<p>○申請者入室前に技術専門員評価書を委員全員で確認した。</p> <p>○申請者入室後、申請者より研究の概要および実施体制について説明が行われた。</p> <p>○事前質問を含め委員から質問があり、申請者及び共同研究者の新谷歩教授（医療統計学）から回答があった。</p> <p>（委員長）ヒドロキシクロロキンの投与量は 400mg のため副作用で重大なものはそれほど見られない見込みということか。</p> <p>（申請者）そのとおり。観察期間中に問題がみられた場合は、眼科の専門医に受診できる体制を考えている。</p> <p>（委員長）院内感染が疑われるということの定義をお示しいただきたい。</p> <p>（申請者）最初の 1 例ではなく、数例の症例が発生した段階を想定している。</p> <p>（委員長）クラスターのような状況が発生した病院が対象か。</p> <p>（申請者）そのとおり。</p> <p>（委員長）PCR 検査が今後普及していくと、本研究の対象患者を柔軟に変更する必要があると思われるが、その点はどうか。</p> <p>（申請者）医療従事者への予防投薬は、スクリーニングせずに実施することを前提としている。</p> <p>（副委員長）研究課題名「COVID-19 院内感染拡大予防を目的としたヒドロキシクロロキンの曝露後予防内服の有効性および安全性の検討」という記載では、ヒドロキシクロロキンの曝露後ともとれる。「COVID-19 院内感染拡大予防を目的としたヒドロキシクロロキン予防内服の有効性および安全性の検討」または「COVID-19 院内感染拡大予防を目的とした COVID-19 曝露後のヒドロキシクロロキン予防内服の有効性および安全性の検討」としてはどうか。</p> <p>（申請者）「COVID-19 院内感染拡大予防を目的とした曝露後のヒドロキシクロロキン予防内服の有効性および安全性の検討」に変更予定である。</p> <p>（3号委員）本研究では、曝露前投与はしないという理解でよいか。</p> <p>（申請者）プロトコルを 2 つに分けて考えており、今回審査いただいているのは曝露後予防投薬である。曝露前予防投薬についても今後申請予定である。</p> <p>（3号委員）研究タイトルに「曝露後」とあるが、どの場合に新型コロナウイルスに曝露したとみなすのか。</p> <p>（申請者）院内感染が発生した病院の医療従事者あるいは入院患者が対象である。</p> <p>（3号委員）本研究は、大阪市立大学医学部附属病院（市大病院）のみが対象施設とある。市大病院全域、病棟単位、病室単位のいずれを対象とするのか。</p> <p>（申請者）現時点では、市大病院で院内感染が発生していないので実施はできないが、外部の病院も今後対象に含める予定である。</p> <p>（3号委員）対象者が施設内のどこまでの範囲なのかについて、具体的にお示しい</p>

ただきたい。

(申請者) ある病院で COVID-19 の院内感染が起きた状況を前提とし、府や市と連携して情報を得て開始する予定である。

(委員長) 計画書では市大病院のみの記載となっている。

(申請者) 多施設共同研究を想定しており、今後施設を追加予定である。計画書を修正する。

(3号委員) 府や市が院内感染が起きたと判断した時に、本研究を実施するという事か。また、繰り返しの質問になるが、どういう人を対象と想定しているのか。例えば、発症した患者の治療にあたった方、同室に入院していた患者さん等、具体的にお示しいただきたい。

(申請者) 病棟ごとに発症率が異なることが分かっている。特定の病棟で症例が出たとなれば、その病棟の関係者が対象となる。複数の病棟で症例が出た場合は、症例が出ている病棟の関係者が対象となる。

(3号委員) 病院全域ではなく、発症した患者さんと何らかの接点のあった方が対象ということか。

(申請者) そのとおり。

(3号委員) 海外のクロロキンの臨床試験では、有効性・安全性に関してネガティブな結果がいくつか出ているとの報道がある。国内外で実施中のクロロキンを使用した類似試験と本研究を比較し、本研究を実施することの意義、本研究が他試験と比べて有効性・安全性が見込めると考える理由を説明いただきたい。また、類似試験と比較した資料を委員にも送付をお願いしたい。

(申請者) 海外の臨床試験は、有効性や有害事象のエビデンスが乏しい。特にアメリカの臨床試験は投薬プロトコルのレジメンの記載がなく評価ができない。ただ、中国の武漢およびフランス(2例)での試験では、効果があったことが報告されている。有害事象として QT 延長および死亡が認められたのは、ブラジルおよびアメリカでの試験である。特にブラジルでの試験は、重症の COVID-19 肺炎患者を対象としており、高投与群と低投与群を比較するものである。高投与群では 600mg を 1 日 2 回 10 日間投与しており、低投与群でも初回は 900mg その後 450mg が 4 日間投与されている。全体で 13.5%が死亡しているが、クロロキンを使用しなかった場合の重症患者の予想される死亡率は 15~20%であり、ヒストリカルデータと比較して死亡率は同等であると考えられる。武漢での試験は、軽症者に対して 200mg を 1 日 2 回 5 日間投与するという低投与であり、臨床的な改善が認められたとともに、有害事象は発疹および頭痛だけであった。ひとつの重要なエビデンスであると考えます。

(3号委員) 計画書には武漢での試験の 2 倍の量を投与すると記載されているが、口頭説明では武漢の試験と同量にするとのことで内容が異なる。計画書を変更する予定か。

(申請者) 安全性担保のため、200mg を 5 日間投与する計画に変更したい。

(3号委員) 同意説明文書には、ブラジルでの試験 450 mg 投与群に関する記載がないが追記する必要はないか。研究に参加する方のうち、入院患者は何らかの疾患を持っており、副作用が重く出る可能性もある。死亡例が出て中止になった試験があることは記載すべきではないか。

(申請者) 記載する。

(3号委員) プラケニル錠(ヒドロキシクロロキン)の添付文書には、体重・身長・性別等の違いにより用量が詳細に設定されている。実体重に基づき投与した場

合、特に肥満患者では過量投与となり、網膜障害等の副作用発現リスクが高まる可能性があるため理想体重に基づき投与量を設定するよう注意喚起されている。本研究では研究参加者に一律の用量を投与し、用量・スケジュール変更は許容しないとしているが、安全性上問題はないか。

(申請者) 添付文書に従い理想体重に基づき投与量を決定したい。

(3号委員) 添付文書によると、眼障害のリスクが懸念され、投与に際しては、眼科検査による慎重な観察が必要とされている。本研究において、被験者登録前、投与期間中、後観察期間中、投与後中止後に、観察項目として、眼科検査を実施する必要はないか。また、安全性評価項目として、眼科検査の結果を追加する必要はないか。あわせて、研究体制や効果安全性評価委員等に眼科専門家を入れる必要はないか。

(申請者) 日本の第Ⅲ相臨床試験では、1日2錠が365日間投与されており、その試験において眼障害が懸念されている。5日間投与の本研究においては眼障害のリスクは低いと考える。だが、観察期間中に異常があった場合は眼科専門医を速やかに受診いただく予定である。

(3号委員) 臨床研究期間について、症例登録が2021年3月末、研究実施期間が2022年3月末となっている。コロナウイルス予防薬の開発は一刻を争う喫緊の重要テーマであるが、本研究期間は長いように思われる。

(共同研究者) 論文発表の準備期間を含め長めに設定している。エンロールメントを遅らせるという意味合いは含めていない。

(3号委員) 新型コロナウイルスの感染拡大が世界的な問題となっている中、早急な治療薬の開発が望まれ、クロロキンの適応拡大により薬事承認を取得し、早期に製品化することがその早道と考えられる。クロロキンが新型コロナウイルス治療薬として有効であるとすれば、現時点でやるべきは承認申請に向けたデータ収集のため、企業とも密接に連携して治験として実施することが、リソース削減や早期に医療現場に薬剤を届けられることにつながると考える。本研究の実施により、クロロキンの製品化に向けて、開発の時間軸や企業との連携を含め、開発ロードマップをどのように考えているのか説明いただきたい。

(申請者) 本研究により COVID-19 の予防投薬に関するエビデンスを確立し、今後製薬会社等と連携し、クロロキン製品化に向けた動きを作れるようにしたい。

(1号委員) 実施体制が明確ではないが、研究責任医師、分担医師計3名はいずれも基礎講座の所属である。体制として十分か。また、同意取得も3名で行うのか。

(申請者) 全て基礎講座の3名で実施するわけではない。当院の副院長や感染症内科学および救急医学の医師とも連携して実施する予定である。

(委員長) 院外で発生した場合はどのような体制で実施するのか。

(申請者) 事前にネットワークを構築しておく予定である。

(委員長) 院外で発生した場合、申請者等(院内の研究責任医師および分担医師)が同意取得に向かうのか。

(申請者) 対象の病院の医療従事者と協力して実施する。

(委員長) 院外の病院の医療従事者を分担医師に追加するとしても、手続きに1ヵ月程度かかる見込みだが問題ないか。

(申請者) 予め市病院機構および府病院機構等と話し合い、早急にネットワークを構築する予定である。

(1号委員) 計画書上は、研究責任医師および分担医師が全て担うことになってい

る。実際は臨床の医師の協力を得るとのことなので、計画書の記載方法を見直す必要があると思われる。

(1号委員) アビガン等の COVID-19 の治療効果が見込まれている薬は併用禁止薬・併用禁止療法に含まれているのか。また、含めなくてよいか。

(申請者) 「併用禁止薬剤・併用禁止療法」の項目に、「他の試験への参加」を含めている。当院で行われているのはアビガンの試験だけと思われるので、アビガンを服用している方は除外されると考える。

(1号委員) 計画書には、観察スケジュールとして、10日間を投与期間、5日間を後観察期間との記載があるが、期間としては十分か。

(申請者) 5日間を投与期間、10日間を観察期間として変更する予定だが、十分だと考える。

(1号委員) 有効性が見られなかった場合に中止する計画はあるようだが、中間解析で明らかかな有効性が見られた時に研究を切り上げる予定はないか。

(共同研究者) 安全性の評価を行いたいので、症例数を減らすことは考えていない。また、発症率が通常の研究より低い可能性があり、中間解析の中止水準に達するような有効性の効果はないと見込んでいるため、有効中止は考えていない。

(1号委員) 目標症例数の設定根拠として、陽性率を投与群/非投与群で 3%/15%とした根拠をお示しいただきたい。

(共同研究者) 非投与群 15%の根拠は、他院（永寿総合病院）の報告データを根拠としている。投与群の 3%は、臨床的に効果が確認できる差として設定している。

(1号委員) 主要評価項目の解析方法として、症例数設定根拠の陽性率から、イベント数(PCR 陽性者数)は両群で 20 例程度と推測される。ロジスティック解析を行うにはやや少ないように思うがどうか。

(共同研究者) 症例数が多ければ無作為化の際の調整因子を最終調整することが理想的であるため計画書にはそのように記載したが、症例数が足りない場合は調整が行えない。ただ、本研究はランダム化比較試験であり交絡が起こらないので、症例数が達しない場合は、通常のカイ二乗検定等で行う予定である。その旨も記載するようにする。

(1号委員・副委員長) 計画書 P. 29 に「本研究は、助成された研究費により実施する」との記載があるが、具体的にはどのような研究費なのか。また、同箇所に「サノフィ株式会社からの資金や便益等の提供はなく」との記載があるが、計画書 P. 9 には「被験薬はサノフィ株式会社より提供される」とある。これらのことから被験薬を「助成された研究費」で購入するのかと考えていたが、同意説明文書 P. 14 では「この研究で用いる医薬品は、この薬を開発したサノフィ株式会社より無償提供されます」との記載がある。資金源やサノフィとの利益相反関与等について、臨床研究法の肝にあたる重要事項であることから、明確にお示しいただきたい。

(申請者) 現時点で、本研究チームがサノフィから直接試験薬の提供を受けることはない。研究費の調達方法として、国ないし府がサノフィから提供を受け、そこから分配してもらうことはありうるので、記載内容を修正する。

(委員長) 同意説明文書において、事前質問時に委員より指摘のあった記載の誤りについてはいかがか。

(申請者) 全て指摘いただいたとおり修正する。

(3号委員) 同意説明文書 P. 4 「病気について」に、「あなたが現在治療中の新型コ

「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は」との記載があるが、COVID-19 の診断を受けている患者は対象ではないためこの記述は誤りという理解でよいか。

（申請者）誤りのため修正する。

（3号委員）研究課題名に含まれる「曝露後」という言葉は、患者さんにとって極めてわかりにくいと思われる。なぜ自身が対象者となるのかはっきり患者さんに説明いただきたい。また、研究の目的として、治療投与ではなく予防投与であるということについても丁寧に記載いただきたい。最後に、過去に甚大な薬害を起こしている薬剤であり、対象患者の違いはあれどアメリカでの試験が中止になっていることを、全て丁寧に分かりやすく記載いただきたい。以上のことを対象者が理解した上で、臨床試験への参加を判断できるようにしていただきたい。

（副委員長）対象者があいまいで分かりにくい。院内感染が発生したと思われる病院での濃厚接触者が対象となるのか。

（申請者）濃厚接触した可能性のある方が対象である。

（副委員長）おそらく濃厚接触者は府や市でPCR検査を受けるはずであるが、その検査結果を待って陰性であった人を対象とするのか。

（申請者）府や市の結果を待たずに登録する。

（副委員長）3～6時間程度で結果が出るといわれているが、その結果を待たずに登録するのか。

（申請者）3～6時間で結果が分かるのであれば結果を待ってから陰性であった方を対象に登録する。

（委員長）病院によっては結果が出るのに3～4日かかるケースもあるが、元々は結果を待たずに開始することを想定しているのか。

（申請者）陰性の方だけを対象とするのではなくスクリーニングせずに研究を開始する予定である。

（委員長）研究開始後に陽性結果が出た方は除外するという事か。

（申請者）除外せずに観察する予定である。

（委員長）研究開始後、例えば4～5日経過した時点で陽性が判明した場合はどうするのか。

（申請者）登録した症例は全て観察する予定である。登録した患者さんの中には、無症候性の人や発症前の人もいると想定して登録する。

（副委員長）PCR検査の結果に関わらず院内感染を起こした病院の濃厚接触者で同意が得られた方は、ただちに投薬が開始されるということか。

（申請者）そのとおり。

（副委員長）PCR検査の結果が陽性と出た場合でも、患者登録を続行するという事か。

（申請者）そのとおり。

（副委員長）本研究では、試験薬400mgを1日1回5日間投与するという事だが、参考に提供いただいた海外試験の資料には含まれていない投与方法である。本研究の投与方法の根拠は何か。

（申請者）中国武漢での試験は400mgの投与で同一である。

（副委員長）武漢での試験は、200mgを1日2回投与するものであり、投与方法は異なる。

（申請者）武漢での試験の報告に、1日1回投与しても2回投与しても結果が変わらなかったことが記されていた。

(副委員長) 200mg をそれぞれ朝晩服用することと、400mg を 1 回で服用することでは、最高血中濃度には差が出ると思われる。その場合、有害事象の発生状況も武漢の試験とは変わってくると思われるがどうか。

(申請者) 最高血中濃度が変わる可能性はある。

(副委員長) 400mg を 1 日 1 回投与する根拠を教えてください。

(申請者) 日本で承認されている投与方法が 1 日 1 回 400mg の投与であるため、それに準じている。

(副委員長) 理想体重が少ない人については用量を減らすといったことも発言されていたので、計画書にもその旨を記載いただきたい。

(申請者) 記載する。

(1 号委員) 観察中に何か他の有害事象が出たときに適宜対応すると発言されていたが、計画書はそういった観察スケジュールにはなっていないように思われる。

(申請者) 毎日観察するとの記載があったと記憶している。

(1 号委員) バイタルで体温のみ測定するとの記載しか見当たらず、医師の診察や問診を受ける等といった記載はない。

(共同研究者) 記載漏れのため追記する。

(1 号委員) 試験薬については現時点で提供されるかわからないということだが、それ以外は通常診療であると記載されている。PCR 検査は通常診療外であると思われるが、その経費はどこから捻出するのか。

(申請者) 研究費から捻出する。

(1 号委員) 研究費は確保されているということか。また、同意説明文書には、保険診療の範囲内で治療や診療を行うといった記載があり、通常診療の範囲内であるような書きぶりになっている。

(申請者) 修正する。

(副委員長) 計画書 P. 29 で「助成された研究費」というあいまいな表現があるが、臨床研究法に最も抵触する書き方だと思われる。例えば府や市が集めている基金などから資金提供されるのであれば、具体的に記載すべきである。

(申請者) 府および市大と相談中であるが、現時点では確定したものはない。

(副委員長) 先ほどの説明で、試験薬についても府や市から提供される可能性があると言っていたが、その点も明確に記載すべきである。

(1 号委員) PCR 検査で陽性だった対象者が本試験に参加して既にクロロキンを服用していた場合、アビガンやレムデシベル等は服用できないのか。

(委員長) 参加同意を撤回したら服用できるのではないか。

(申請者) そのとおり。

(3 号委員) 計画書 P. 22 には、最初に登録された数例でモニタリングをし、その中に逸脱があった場合は、さらに登録された数例についてモニタリングを行う計画であるとの記載があるが、もう少し充実したモニタリングを行うには人間的に難しいということか。

(共同研究者) フルのモニタリングが入るかどうかは人間的に難しい見込みのため、計画書のような記載としている。モニタリングの結果に従って数例から増やしていくというのは検討させていただきたい。

(3 号委員) 重大な逸脱や手続きの問題等があると分かれば、幅を広げ数を増やしてモニタリングを行うということか。

(共同研究者) オンラインのモニタリングが数例というだけで、リモートのモニタ

	<p>リングは通常の特定期間臨床研究どおり行う予定である。臨床研究法ではオンサイトに関する規定はないので、数例を見た状況で判断する。</p> <p>(3号委員) 計画書にその旨を明記した方が望ましいと思われる。</p> <p>(共同研究者) 記載する。</p> <p>(1号委員) 元々計画書には市大病院のみが実施医療機関であると記載されていたが、口頭説明により市大病院だけでなく大阪府全域にわたって実施することになった。市大病院のみが実施医療機関として記載がある現段階で本研究が開始された場合であって、府内の別の病院で院内感染が起きた際に、市大病院の医師が多院で研究目的で処方をするのは許されるものなのか。また、想定される参加施設はあらかじめリストアップして記載し、どういった連絡系統で参加を呼び掛けるのかについても記載する必要があるのではないか。抗体の測定は確立された方法なのか。</p> <p>(申請者) 寄生虫学の教員が新規の抗体測定法の臨床研究を行っており、それを使用する計画である。</p> <p>(1号委員) 確立した測定法ではないということか。</p> <p>(申請者) そのとおり。</p> <p>(1号委員) そうであれば、計画書にその旨を記載いただきたい。</p> <p>(申請者) 記載する。</p> <p>(1号委員) 心室性不整脈が除外基準に含まれているが、軽症から重症までいるため症状レベルに合わせて除外基準に含めるべきかどうか検討いただきたい。</p> <p>(2号委員) 曝露の疑いが発生した時点でPCR検査の結果に関わらず投薬を開始し、医療従事者は自宅等で服用、入院患者は元々入院していた病院で服用するということだと思われる。PCR検査で陽性になった患者は、別の病院に転院する可能性もありうるが、その場合はどのようにフォローするのか。</p> <p>(申請者) フォローを続けること自体は可能であると思われる。</p> <p>(2号委員) 誰がフォローし、どの病院に行って検査を受けてもらうのか等の問題があると思うが、その点についてはどうお考えか。</p> <p>(申請者) 濃厚接触が疑われた場合には、行政機関で最初の検査を行うと思われる。そういった情報が後追いで入ってくることは想定している。</p> <p>(2号委員) PCR検査は行政が行うとして、対象者への対応は研究開始から終了まで同一医療機関の担当医師が行うのか、入院先の医療機関で行うのか。</p> <p>(申請者) 場合によるが、転院先の協力を得てフォローアップしたいと考えている。</p> <p>(委員長) 新型コロナウイルス感染症に関する臨床試験はかなりの数が進んでいるため、クロロキンを扱った試験も多く存在すると思われる。例えば他の試験で害が多いという結果が出れば本研究も中止する等、アップデートされた情報をもとに実施するようご留意いただきたい。</p> <p>○申請内容について審議が行われた。</p> <p>研究計画書や同意説明文書に不明確な点や不備が多く、継続審査が必要と判断された。</p>
<p>審議結果</p>	<p><u>継続審査</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 研究対象者の定義を明確に記載すること。</li> <li>・ 研究実施体制を再検討し、明確に記載すること。</li> <li>・ 試験薬の副作用、除外基準、観察項目等の記載を再検討し、明確に記載すること。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>・研究の資金源や研究対象者の費用負担について明確に記載すること。</li><li>・研究対象者が試験の参加を検討しやすいよう、説明文書において試験内容の仔細を平易な表現で記載すること。</li></ul> <p>上記の点のほか、研究計画書に記載がなく委員からの質疑に回答した内容や、委員会の質疑応答の場で修正すると返答した事項についても適切に対応すること</p>
--	---

## 2. その他

### (1) 次回開催予定日

令和2年度 第2回臨床研究審査委員会

【日時】 令和2年5月28日（木）16：30～

【場所】 医学部学舎1階 応接室