

令和2年度 第2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5月15日（金）16:00~17:00

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。

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（第2版）」（令和2年5月8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	OCU0025
研究責任者	臨床感染制御学 掛屋弘 教授
研究課題名	COVID19 診療医療機関に勤務する医療従事者における濃厚接触後の発症予防を目的としたヒドロキシクロロキン予防内服の安全性および有効性の検討 -多施設共同オープンラベル非投与群対照非無作為化比較試験-
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から回答があった。 (委員長) N Engl J Med で公表された、ヒドロキシクロロキンに関する米国の大規模観察研究によると、副作用に注意すべきとの意見がある。 (共同研究者) 当該研究は、重症患者を対象とし、投与群と非投与群を比較したものである。投与量としては本研究より少し多いが、低投与量であり、重大な副作用は出現しなかったとの結果が出ている。 (委員長) 米国の大規模観察研究の結果等、アップデートされた情報を計画書や同意説明文書にその都度盛り込んでいただきたい。また、前向きコホート研究として追跡するのであれば、その旨も計画書に記載いただきたい。 (共同研究者) 追記する。 (委員長) 有害事象に対する対策についてお示しいただきたい。 (申請者) 主に不整脈や眼障害が考えられる。眼障害については、投与期間が1年以上など長期にわたる場合に発生が予想されるものであり、短期間の投与に関しては観察する必要がない旨、眼科学会からコメントが出ている。よって5日間投与では生じにくい事象であると考ええる。また、不整脈の既往がある方は研究対象から外れていただく予定である。 (1号委員) 抗体検査の感度についてお示しいただきたい。 (共同研究者) 抗体検査のゴールドスタンダードがなく、PCR 検査との比較もできない。そのため、従来の ELISA 法と新しいテストキットの結果を比較する予定である。 (1号委員) いくつかの評価項目の信頼性をどのように担保するのかお示しいただきたい。有効性の評価項目として、非曝露群の抗体陽転率が挙げられているが、薬剤の有効性を評価する項目に当たるのか疑問である。 (共同研究者) 非曝露群の抗体陽転率は有効性とは無関係であり、疫学的な重要な情報としての位置付けである。本研究とは関係なく、低リスク群がどの程度陽転するのかを確認する。 (3号委員) 研究計画書 P. 1 には「院内感染による（中略）曝露後の発症予防を目的として」との記載があるが、P. 4 には、「早期治療開始が感染・発症・重症化を抑制し、院内感染拡大を防ぐことができるのかを、検証する」とある。本研究の目的は、発症予防だけなのか、感染予防、重症化予防も含まれるのか。 (共同研究者) 重症化予防は含まないので、記載を削除する。 (3号委員) 計画書 P. 1 には医療従事者を対象とするとの記載があるが、例示され</p>

ている医師、看護師、准看護師以外にどこまでの範囲を想定しているのか。P. 10 表 1 の注 1 には、「医療従事者とは、医療機関で勤務するすべての職員を指す」とあり、事務職員等も含まれるようにみえる。

(申請者) 医師、看護師、准看護師、コメディカルスタッフを想定しているので、具体的に記載する。

(3号委員) 当初入院患者も対象だったが、今回対象から外した理由を教えてください。

(共同研究者) 元々疾病を持っている入院患者を含めるとベースが変わってしまうため、健康であると考えられる医療スタッフに限定した。

(3号委員) 計画書 P. 1 「対象」について「COVID-19 病棟の医療従事者から優先的に開始」とあるが、何を優先的に開始するのか。COVID-19 病棟の医療従事者から登録を優先的にスタートする、つまり対象は、COVID-19 病棟の医療従事者が優先、その他の病棟で勤務する医療従事者はその次、という意味か。

(申請者) 登録を優先的にスタートするという意味である。

(3号委員) 計画書 P. 4 「現在の標準治療及び治療成績」について、現在標準治療とは言えず、予防薬として薬事承認されたわけでもないが、レムデシビルは既に治療薬として薬事承認を得ており、アビガンは月内に薬事承認を目指すとして政府が発表しているが、その旨の記載は必要ないか。

(申請者) 情報をアップデートし追記する。

(3号委員) 計画書 P. 5 に「製薬企業と協調の上、ヒドロキシクロロキン適用拡大承認を目指す」とあるが、本研究の結果を用いて、具体的にどのように企業と協調する予定かお示しいただきたい。

(共同研究者) サノフィ株式会社には COVID-19 の予防として薬剤を使用する旨、共有している。国内での適応拡大の承認が取れるよう協調していきたい。

(3号委員) PCR 検査など今後確定診断を行う方向へ進むことが予想される。本研究では、確立されている PCR 検査や抗原検査をせずに抗体検査でまず陽性かどうかをみて予防研究に入る計画だと思われる。曝露覚知後に確定診断を受けられるなら受けたいという被験者がいるのではないか。今後確定診断が活発に行われるようになった場合、対象者のリクルートも含めどのような見通しを立てているのか。

(共同研究者) 研究として PCR 検査は行わないが、診断としては実施し、研究ではその既存情報を収集する。抗体検査は、曝露覚知直後と曝露覚知 15 日後に実施する。直後に実施する理由は、スクリーニングから時間が経過し、スクリーニング時点で陰性であったとしてもその時点で陽転化している場合は 15 日経過後でも陽転のままであり、薬剤の効果で予防できたかどうかはわからないことから、その科学性を見るため直後に実施する。ただ、被験者が PCR 検査や抗原検査を受けることは妨げていない。検査された方の検査情報は既存情報として収集する。また、曝露覚知直後の抗体検査で陽性であった方についても、希望があればヒドロキシクロロキンの投与を開始する予定である。

(委員長) 診療としては曝露後の接触医療者は通常早期に PCR 検査を受けるのではないか。

(申請者) 必ずしも全員が PCR 検査を受けるといわけではない。症状等によって、PCR 検査もしくは抗原検査を行うべきと考えられる。計画書 P. 7 のスケジュール表に、PCR 検査だけではなく抗原検査に関する記載も追加する。

(委員長) 曝露と判明した時に血液検査のみを実施し、症状がなければ何も行わな

ということか。

(申請者) 曝露と判明した時点では発症はしていないため、その時点で PCR 検査を実施しても陰性である。症状が出た時にしか基本的には検査は行わない。感度は 70%程度なので、発症していたとしても 10 人中 7 人しか陽性にならない検査である。抗原検査はさらに低い値である。

(3号委員) 投与群は、発症予防のため服用を開始するということか。

(申請者) そのとおり。

(3号委員) 抗体があっても服用する理由も前述と同様か。

(申請者) 抗体があれば発症しないかどうかはまだわかっていないためである。抗体の有無は問わず希望される方は投与群に入らせていただく。

(3号委員) 同意説明文書にもその旨を記載していただくことが望ましい。

(3号委員) スクリーニング時の抗体検査の結果は被験者へ伝え、その時点で陽性の方は対象から除外されるという理解でよいか。

(共同研究者) そのとおり。

(3号委員) 覚知直後の方は除外しないのか。またその方へは検査結果を知らせるのか。

(共同研究者) 除外はせず、検査結果は知らせる予定である。

(3号委員) 本試験の曝露対象は、日本環境感染学会のガイドの表 1 (計画書 P. 10) に挙げられる中リスク以上とするとあるが、この表によると、最後に曝露した日から 14 日間の就業制限がかけられるとある。対象となる医療従事者は就業制限があり、なおかつ計画書 P. 7 によると入院は行わないとのことなので、自宅またはホテル等で隔離されるものと思われる。その間に、計画書 P. 19 スケジュール表の被験薬投与、有害事象、併用薬・併用治療調査について、どのように検査観察を行う計画なのか。また、P. 20 にある治療期間中の観察項目は、誰がどのような方法で観察するのか。

(共同研究者) eCRF に電子でデータ取得できる機能があり、それを使用する。データでの取得が難しい場合は紙面で取得する。自宅隔離中でもデータを取れるようにする。

(3号委員) 計画書 P. 10 「4. 7 曝露後の治療割付」に「登録時の治療希望に従い」とあるが、登録後の希望の変更は許容されるのか。

(共同研究者) 許容されない。

(3号委員) 曝露後のステージ 1/ステージ 2 の割付方法を説明していただきたい。

(共同研究者) ステージ 1/ステージ 2 は割付ではない。最初の 15 人で安全性を確認した後、中間評価を行い、ステージ 2 に進み、残り 15 人への投与を行う。

(3号委員) 計画書 P. 16 「6. 1. 1. 研究対象者背景」に「人種及び国籍」とあるが、これらを問う理由は何か。

(共同研究者) 日本にいる日本国籍以外の方が対象となる可能性を記載している。

(3号委員) 大阪市立大学大学院の城戸准教授が Mokobio Biotechnology 社と共同開発し、先月臨床試験を開始した抗体検査キットを使用することであった。そのキットを使用することも研究の目的であるのなら、計画書に明記した方がよいのではないか。

(共同研究者) 疫学的な目的としての位置づけではあるので、その旨明記する。

(3号委員) 安全性評価項目について、主要評価項目・副次評価項目とも、投与期間中 (5 日間) 又は投与終了後期間 (15 日間) のみを対象としている。前回の委員会では例数の関係もあり安全性評価がメインのような意見を述べられて

いたが、そうであれば、長期的な観察も必要と考える。投与6か月後以降、研究期間中（2022年3月31日）までを評価対象としない理由を教えてください。

（申請者）研究期間中全てを評価することに変更する。

（3号委員）前回の委員会で、「安全性評価を行いたいで症例数を減らすことは考えていない」との発言があったが、目標症例数は投与群で前回107例、今回30例とされている。この症例数で安全性評価は可能か。

（共同研究者）今回の主目的は有効性ではなく、安全性の評価である。また実現可能性として、COVID-19の感染・発症自体が減ってきているので、107例は難しいと判断した。

（3号委員）ステージ1/ステージ2について、最初の15例で15日間の観察期間が終わってから、残りの15例が開始されるという理解でよいか。

（共同研究者）最初の15例が入った段階で研究自体は止めずに、データの仮固定をして検証を行う予定である。

（3号委員）15日間経過後にステージ2の被験者がスタートするわけではないということか。

（共同研究者）15例のデータが集まった段階で中間解析を行う。

（委員長）最初の15例の検証結果を待たずにステージ2を開始するということか。

（共同研究者）研究を止めることは難しいので、研究は継続したままとする。ただ、安全性に問題があるとわかり、委員会が判断した場合は中止することもありうる。

（委員長）ステージ1で安全性評価を行いつつ、並行してステージ2が開始され、安全性に問題があればステージ2を中止するということか。

（共同研究者）そのとおり。

（3号委員）同意説明文書P.13「予測される不利益」について、長期投与において、ヒドロキシクロロキン網膜症の薬害がかって本邦でも発生したことを紹介しておく必要はないか。

（申請者）記載する。

（副委員長）投与量の設定について、3パターンあるようだが、その根拠を教えてください。

（共同研究者）日本ではヒドロキシクロロキン1日投与量は、400mgを上限とする旨の指針が出ており、それに従っている。

（副委員長）理想体重での投与量も既定されているのか。

（共同研究者）添付文書に記載されており、それに従っている。

（1号委員）観察スケジュールについて、発症時に抗体検査を行うという理解でよいか。

（共同研究者）曝露覚知日と曝露覚知から15日後に実施する。発症時は研究として実施するものではなく、通常の医療を受けていただく。ただ、既存情報として研究に必要な情報は収集する。

（3号委員）同意説明文書について、ヒドロキシクロロキンの大量投与試験で報告されている副作用については記載があるが、少量投与試験についても副作用が報告されているものがあれば記載いただきたい。

（申請者）報告があれば追記する。

（副委員長）大阪市立大学知と健康のグローバル拠点事業から助成された研究費により実施するとのことで、金額面では調整中であると聞いている。今後確定し

	<p>た情報があれば、随時計画書をアップデートしていただきたい。</p> <p>○申請内容について審議が行われた。 研究計画書や同意説明文書の修正内容の確認が必要であり、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"> ・全体を通じ、混在がみられる「投与」と「投薬」についての記載を統一すること。「適用拡大」の記載を「適応拡大」と統一すること。 ・計画書「3. 臨床研究対象者の選択等に関する基準」について、研究対象者を COVID-19 患者の受け入れを行う医療機関のメディカルスタッフとすること。また、COVID-19 病棟のメディカルスタッフから優先的に登録を開始と記載すること。 ・計画書「2.2 臨床研究の意義」3 行目について、「早期治療開始が感染・発症・重症化を抑制し、」の重症化を削除すること。 ・計画書「2.3. 現在の標準治療及び治療成績」について、治療薬として薬事承認されたレムデシビルや薬事承認へ向けた治験を開始するファビピラビル等標準治療確立のための動向について追記すること。また、情報は都度アップデートするよう努めること。 ・計画書「2.4. 当該臨床研究の必要性につながる、現在の標準治療の課題、不明点等」について、上記同様標準治療確立へ向けた動向について追記すること。 ・計画書「2.5. ヒドロキシクロロキンの適用拡大についての今後の戦略について」について、ヒドロキシクロロキンの適応拡大に向けて、本研究結果を用いて、企業とどのように協調するのかより具体的に記載すること。 ・計画書「4.1 研究デザイン」について、3) 曝露覚知直後の抗体検査の結果陽性である場合も対象者本人に知らせる旨を明記すること。また、抗体が陽性である対象者が希望する場合は投与群への組入を行う旨を同意説明文書に記載すること。本研究において抗体検査の疫学研究の実施を予定していることから、その内容を研究計画と同意説明文書に明記すること。(4.1 以外の関連する項目にも疫学研究に関する内容を明記すること) ・計画書「5.1. 被験薬の概要」について、世界各国で実施している COVID-19 に対する試験結果について追記すること。 ・計画書「6.1.2. SARS-CoV-2 抗体検査」について、本研究の抗体検査は薬事未承認であり確立した手法ではないことを明記すること。また、寄生虫学城戸准教授が MokoBiotechnology 社と共同開発した抗体検査キットを使用することの疫学的な目的も明記すること。また、抗体検査キットは世界中で複数のものが研究開発等されているところ、寄生虫学城戸准教授が MokoBiotechnology 社と共同開発した抗体検査キットを使用する理由を明記すること。 ・計画書「9.1. 安全性の評価項目」について、投与後 6 カ月以降研究期間中も評価対象とする旨を記載すること。 ・計画書「21.3 ステアリングコミッティ」について、本研究においてどのような役割を担うのか説明すること。 ・同意説明文書「2 背景と目的 あなたがこの研究の対象となる理由について」について、治療薬として薬事承認されたレムデシビルや薬事承認へ向けた治験を開始するファビピラビル等標準治療確立のための動向について追記すること。ま

	<p>た、情報は都度アップデートするよう努めること。院内感染が発生した場合に濃厚接触者となる可能性があるためという趣旨の説明を検討すること。研究対象者を COVID-19 患者の受け入れを行う医療機関のメディカルスタッフと明記すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・同意説明文書「ヒドロキシクロロキンについて」について、世界各国で実施している COVID-19 に対する試験結果について追記すること。 ・同意説明文書「研究の目的」について、研究対象者を COVID-19 患者の受け入れを行う医療機関のメディカルスタッフと明記すること。 ・同意説明文書「3 研究に参加できる方」について、上記と同様に研究対象者を COVID-19 患者の受け入れを行う医療機関のメディカルスタッフと明記すること。 ・同意説明文書「4 研究の方法 投薬方法」について、2 行目 抗体結果→抗体検査結果 とすること。8 行目「治療は、あなたが勤務する施設で院内感染が発生し、あなたが SARS-CoV 2（新型コロナウイルス）に曝露した場合のみ行われます」等わかりやすい記載を検討すること。ステージ 1/ステージ 2 への割付方法についても記載すること。11 行目 「濃厚接触を自覚した場合」→「濃厚接触が確認された場合」への変更を検討すること。 ・同意説明文書「研究スケジュール【あなたが曝露しなかった場合】」について、中止および同意撤回時に採血を必要とする理由について記載を検討すること。 ・同意説明文書「5 研究期間と参加人数」について、研究全体の実施期間と被験者個人が研究に参加する期間を分かりやすく記載すること。 ・同意説明文書「6 予測される利益及び不利益 予測される不利益」について、長期投与において、クロロキン網膜症の薬害がかつて本邦でも発生したことを明記すること。また少量及び短期投与での副作用についても明記すること。 <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 3 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