

令和4年度 第6回

大阪公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4年9月22日（木）16：30～17：53

開催場所： 臨床研究・イノベーション推進センター センター会議室

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	内田 潤次	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 眞理	女	外	無	1号	○
	竹村 眞紀子	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. 審査案件」(11)について、1名の学外委員から委員長へ申し出があり当該研究審議時に退席した。

なお、内部委員1号である内田潤次委員及び日高眞理委員、外部委員2号及び3号は、大阪公立大学医学部附属病院臨床研究審査委員会規程第4条第2項に基づき、オンラインにより参加した。

構成要件（大阪公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

議題：

1. 審査案件

- (1) 新規申請 非特定臨床研究
- (2) 新規申請 特定臨床研究（継続審査）
- (3) 重大な不適合報告 特定臨床研究
- (4)～(7) 変更申請 特定臨床研究
- (8) 変更申請 非特定臨床研究
- (9)～(12) 定期報告 特定臨床研究

2. 報告案件

- (1) 軽微変更通知

3. その他

議題：

1. 審査案件

(1) 新規申請 非特定臨床研究

研究課題番号	OCU015E
研究責任医師	整形外科 病院講師 高橋 真治
研究課題名	ロモソズマブ投与後の逐次療法としてのデノスマブに対するゾレドロン酸水和物の非劣性比較試験
審議内容	<p>○申請者入室前に技術専門員評価書及び事前質問への回答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>○事前質問の他に委員から質問があり、申請者から回答があった。 (委員長) 技術専門員より顎骨壊死について歯科との連携はできているかとの指摘があるが、その点についてはいかがか。 (申請者) 顎骨壊死は極めて稀な頻度で発生するが、生じた場合は即時歯科との連携を行う。 (3号委員) 試験薬の費用負担と健康被害が生じた場合の補償について事前質問を行った。今回の試験薬2剤がゴールドスタンダードであり、この2剤以外の薬剤を選択する可能性もあることについても理解している。説明文書において骨粗鬆症の治療薬が多岐に渡ると記載がある中で、概ねこの2剤を選択するのであるから補償については考慮しない点と、試験薬の費用を試験に参加する者が負担する点が事前質問での回答では妥当なのか判断しかねるため、再度説明を願う。 (申請者) 委員が述べられた見解については異論はない。ゴールドスタンダードであるこの2剤を使用することが最も効果が高く望ましいと考える。治療を受けないというのも、使用頻度が高い経口薬(ビスホスホネート)等を使用するのも選択肢のひとつである。それらの点を十分説明した上で、賛同を得られた研究対象者に参加いただき、本試験への誘導を促すことのないよう努める。あくまで通常診療の範囲内で効果の高い薬剤を割り付けるため、費用は患者負担、副作用に対する補償についても通常診療での健康保険を用いることとする。 (3号委員) 試験薬2剤は骨粗鬆症治療薬として承認されているので、申請者の説明を理解できるが、説明文書に研究対象者の自己負担額(プラリア及びリクラスト各々)について1回当たりの金額を具体的に示すことは可能か。 (申請者) 承知した。試験薬1回当たりの金額を追記する。 (3号委員) できれば1回当たりの金額と合計金額を示してほしい。今回の試験デザインは無作為割付であるため、研究対象者は自己で薬剤を選択できない。それらを踏まえて試験参加の理解を得るための説明として重要ではと考える。 (申請者) 承知した。 (1号委員) 実施計画を確認したところ、特定臨床研究の対象者への補償の有無は「なし」、保険への加入の有無は「あり」となっているが、これについてはいかがか。 (申請者) 臨床研究保険については最低限の補償を行うものに加え、既知の有害事象については健康保険の範囲内で補い、未知の有害事象については補償を行うことを考えている。 (3号委員) 当方も特定臨床研究の対象者への補償の有無について、同様にチェックすべきところが誤っているのではと考えていた。</p>

(申請者) 確認し、適宜修正を行う。

(委員長) 未知の有害事象を臨床研究保険で補填することは難しいのではと考える。

(申請者) そのとおりと考えるが、確認は行う。

(委員長) 試験薬各々の薬価はどれくらいか。

(申請者) プラリア：6万円／年、リクラスト：2.5万円／年、経口薬等と1万円未満／年が概ねの金額である。

(委員長) 2剤間で薬価に差があるということか。

(申請者) そのとおり。3万円程差がある。

(委員長) 1年に1万円くらい差があるのは研究対象者にとって負担が大きいのではないか。

(申請者) それに加えてロモソズマブが60万円程かかる。

(委員長) 研究対象者に意思決定がないため、薬価に大きな差がある点について説明文書への記載は必要であると考ええる。

(申請者) 承知した。

(3号委員) 無作為割付で対象者が薬剤を選択できない点はかなり重要だと思われる。どちらの薬剤も骨粗鬆症の治療薬としてよく知られているが、副作用が2剤の間に差があると読み取れる。実際副作用の発生等の差はどの程度あるのか。

(申請者) 副作用に関してはリクラスト(年1回注射)のほうが関節痛等が多くみられる。重篤な有害事象については顎骨壊死等があり、大きな差はないと言われている。

(3号委員) 副作用の記載方法として、重篤なものの差は大きくみられないが、非重篤なものについては差があることを明記することは、無作為割付の試験に参加することへの説明として望ましいと考える。

(申請者) 承知した。

(1号委員) 参加した研究対象者に顎骨壊死が発生した際、研究の中止について検討することはないか。

(申請者) 骨粗鬆症患者が試験薬を投与することで顎骨壊死になることはほぼないと思われ、3年以降顎骨壊死へのリスクが発生し、5年経過すると顎骨壊死のリスクが高くなると言われている。顎骨壊死が発生した場合、一般的には骨粗鬆症薬を中止して歯科医による治療を行う、あるいはテリパラチド等他の骨粗鬆症薬に変更することとなる。本試験で顎骨壊死が発生した場合は、研究自体を中止することではなく、合併症のひとつとして必要な処置を行う。

(1号委員) 歯科との連携等顎骨壊死についての対応はどのように行っているか。

(申請者) ロモソズマブ投与を開始する前に顎骨壊死や歯科についての説明等を行っている。本試験開始以降も顎骨壊死に関するチェックは引き続き行う。

(1号委員) 承知した。

(1号委員) 事前質問に対する回答を踏まえて質問する。症例割付方法について動的割付は避けたほうがよい理由だが、動的割付を行うと先を予想しやすく、無作為割付を行っても完全にマスクされない可能性が指摘されているためである。静的割付の場合は、ブロックサイズが公表されないよう割付担当者と十分協議することが望ましい。

(申請者) 承知した。

(1号委員) 研究計画書にて“ゾレドロン酸水和物がデノスマブに対して非劣性であることを示すこと”が目的とされているが、ゾレドロン酸水和物の方が劣る可能

	<p>性はないか。比較する2剤のどちらかが優れていることに対してもう片方が劣っていないことを非劣性と定義すると理解しているが、申請者の説明によると、どちらが優れているのか明確でないようなので、非劣性ではなく同等性を明らかにすることがよいのではないか。</p> <p>(申請者) 同等性を求めることもひとつあるかと思うが、一般的にビスフォスフォネートよりデノスマブが骨密度の上昇効果が高いという論調が多いので、非劣性について調べたいと考える。同等性を調べるとなると、nが必要となる。</p> <p>(1号委員) 一般的にデノスマブが優れているというのであれば、説明文書に「デノスマブが優れていることがわかっているが、ゾレドロン酸水和物がデノスマブも同等に優れているのだということを示したい」等明記すべきであり、逐次療法としてデノスマブが優れているということならば、その旨を明記していただきたい。感覚だけでは研究として危ういと思う。デノスマブが劣っていた場合は検出できないことになるがいかがか。</p> <p>(申請者) 経口薬のビスフォスフォネートだとRCTの論文等があり、デノスマブが優位だという結果があるのだが、注射薬のほうがより効果が高いと考えられる。デノスマブとゾレドロン酸水和物両者を比較したコホート研究だと同等性が示されているものがあるが、RCTでの優劣を示した研究がなく、ゾレドロン酸水和物が劣っていないかについて示している研究結果はないのが現状である。その上で一般的な感覚としてゾレドロン酸水和物が劣っていないことを示したい。ゾレドロン酸水和物のほうが優れているということは考えにくい。</p> <p>(1号委員) 一般的な感覚とはデノスマブとゾレドロン酸水和物両者ともロモソズマブ投与後逐次療法によるものか。</p> <p>(申請者) そうではない。それに関するエビデンスはなく、ゾレドロン酸水和物についての報告は見受けられない。</p> <p>(1号委員) 症例数の設定根拠で、非劣性マージン2.0については一般的にBMDの計測誤差が2%程度あることから設定したと回答いただいたのだが、2群の差0.4、標準偏差2に設定した根拠についてはいかがか。</p> <p>(申請者) 事前質問での指摘後に引用した論文の2年次データを根拠に設定した。ただ、正確な標準偏差が拾えていないため、予想的な点は否めず、懸念事項である。</p> <p>(1号委員) 症例数の設定にかなり効いてくると思われる。</p> <p>(申請者) そのとおり。lostの設定も多めにしている。</p> <p>(1号委員) 承知した。</p> <p>(委員長) 素朴な疑問だが、重症の骨粗鬆症の患者は大学病院の整形外科へ紹介されるものなのか。</p> <p>(申請者) 圧迫骨折の患者が来ることが多い。純粋な骨粗鬆症の患者が来るとはほぼない。他院(開業医等)で治療しており、圧迫骨折を併発している患者が来る。</p> <p>(委員長) 開業医の整形外科から本学の病院への紹介が多いということか。</p> <p>(申請者) 重症の骨粗鬆症に加えて骨折の症状がある患者が紹介されて来る。</p> <p>(委員長) 骨粗鬆症なら骨・内分泌内科で整形外科は手術のみという印象が強かったが理解した。現状症例集積に問題はないという点についても承知した。</p> <p>○申請内容について審議が行われた。</p>
<p>審議結果</p>	<p><u>継続審査</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究対象者に健康被害が生じた場合の補償について整理し、検討すること。

	<ul style="list-style-type: none"> ・デノスマブとゾレドロン酸水和物の同等性を明らかにする研究デザインについて検討すること。 ・使用薬剤の費用負担及び副作用について研究対象者にわかりやすく説明文書に記載すること。
--	---

(2) 新規申請 特定臨床研究（継続審査）

研究課題番号	OCU0039
研究責任医師	膠原病・リウマチ内科 講師 渡部 龍
研究課題名	ウパダシチニブで加療中の日本人関節リウマチ患者における組み換え帯状疱疹ワクチンに対する免疫反応に関する探索的臨床研究
審議内容	<p>○前回継続審査となった審査結果とそれに係る修正内容を委員で確認した。</p> <p>○委員全員による書面審査が行われた。</p> <p>前回の審査で指摘があった点（研究対象者への負担軽減費の支払方法）について適切に修正されていることを確認した。</p>
審議結果	承認

(3) 重大な不適合報告 特定臨床研究

研究課題番号	OCU0021
研究責任医師	大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科 顧問 原 純一
研究課題名	小児髄芽腫に対し新規リスク分類を導入したチオテパ／メルファラン大量化学療法併用放射線減量治療の有効性と安全性を検討する第 II 相試験
審議内容	<p>○申請者 1 及び申請者 2 入室後、重大な不適合報告について説明が行われた。</p> <p>報告内容概略：</p> <p>参加施設にて発生。年度切替時期の人事異動で小児科の研究分担医師が不在となる。その不在期間に小児科の担当医が症例登録（同意取得自体は脳神経外科にて実施、症例登録票をデータセンターへ提出）及びプロトコル治療を実施した。参加施設と試験事務局との連絡の行き違いにより、研究分担医師追加等の変更事項が 7 月 28 日 CRB で審査を行った変更申請に盛り込まれていなかったまま、現在に至る。</p> <p>○報告内容について委員より質問があり、申請者から回答があった。</p> <p>（副委員長）研究責任医師の管理下であれば、研究分担医師ではない医師がプロトコル治療を行ってよいということか。</p> <p>（申請者 1）そのとおり。実際そのような体制で研究を行っている。また、「臨床研究法の施行等に関する Q & A（統合版）について（令和元年 11 月 13 日厚生労働省医政局研究開発振興課／医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）」によると、</p> <p>引用ここから-----</p> <p>問 4-11 臨床研究の対象者等への説明を研究責任医師又は研究分担医師以外の臨床研究に従事する者が行ってよいか。</p> <p>（答）説明と同意取得は研究責任医師又は研究分担医師が行わなければならない。なお、臨床研究の対象者等が理解を深めた上で、意思決定ができるよう、臨床研究に従事する者が説明の補助を行うことは差し支えない。</p> <p>-----引用ここまで</p>

	<p>対象者への説明及び同意取得については研究分担医師が行うべきとわざわざ明記されている。研究責任医師の監督下であれば、プロトコール治療等研究に係わる行為について研究責任医師及び研究分担医師が行わなければならないということではないと考える。</p> <p>(副委員長) 研究分担医師は最小限でよいということか。</p> <p>(申請者 1) 最小限ということではなく、あくまでも実行者として研究責任医師の管理監督下で行うということである。クリティカルな問題として年度切替の人事異動による研究分担医師の変更等を新年度 4 月以降に申請を行う場合が多く、登録上の研究分担医師と現場での研究分担医師に齟齬が生じ、変更が承認されるまで数ヶ月を要することがある。今回もその典型である。</p> <p>(委員長) 当該研究は小児の髄芽腫という非常に重篤な疾患に対する臨床研究である。多くの医療機関が参加している共同研究のため、研究事務局として参加施設の管理は困難だと思う反面、4 月の人事異動で研究に参加している医師の変更が生じるのは自明であり、研究代表として把握しておくべきである。今回の報告については、年度切替から約 5 ヶ月経過し、しかも不適合事案が発生した施設の実施許可を審議する場で発覚して指摘を受けたという経緯は極めて遺憾である。今後は管理体制の見直しと強化を図っていただきたいと当委員会の委員長として申し述べる。</p> <p>○報告内容について審議が行われた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 今回の不適合事案は重大であるか否か ・ 不適合事案を受けて研究継続の適否についてはどうか ・ 研究分担医師ではない小児科担当医が行った試験治療の中止とその症例を除外する点についてはどうか
審議結果	<p><u>承認</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 報告内容について審議した結果、研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものと判断し、重大な不適合を妥当とする。 ・ 当該研究継続の適否については継続を適とする。 ・ 小児科の研究分担医師が不在の状況下で行った研究対象者の試験治療中止及びその症例除外については、研究対象者の不利益等を考慮し、試験治療の継続と症例へ組込むことを認める。

(4) 変更申請 特定臨床研究

研究課題番号	OCU0013
研究責任医師	国立がん研究センター中央病院 精神腫瘍科 科長 松岡 弘道
研究課題名	オピオイド不応性がん関連神経障害性疼痛を対象に、14 日間のデュロキシセチンの有効性および安全性をプレガバリンと比較する、国際多施設共同二重盲検用量漸増第 III 相ランダム化比較試験
審議内容	○委員全員による書面審査が行われた。
審議結果	<u>承認</u>

(5) 変更申請 特定臨床研究

研究課題番号	OCU0016
研究責任医師	国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門 肺循環科 医長 大郷 剛

研究課題名	治療抵抗性肺高血圧症に対する肺動脈自律神経叢除神経治療の安全性と有効性に関する探索的臨床試験
審議内容	○委員全員による書面審査が行われた。
審議結果	承認

(6) 変更申請 特定臨床研究

研究課題番号	0CU0021
研究責任医師	大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科 顧問 原 純一
研究課題名	小児髄芽腫に対し新規リスク分類を導入したチオテパ／メルファラン大量化学療法併用放射線減量治療の有効性と安全性を検討する第II相試験
審議内容	○委員全員による書面審査が行われた。
審議結果	承認

(7) 変更申請 特定臨床研究

研究課題番号	0CU0036
研究責任医師	膠原病・リウマチ内科 教授 橋本 求
研究課題名	疾患活動性が安定した関節リウマチ患者におけるペフィシチニブ減量治療の有効性に関する前向き無作為比較試験
審議内容	○委員全員による書面審査が行われた。
審議結果	承認

(8) 変更申請 非特定臨床研究

研究課題番号	0CU013E
研究責任医師	感染制御部 教授 掛屋 弘
研究課題名	新型コロナウイルスワクチン（COVID-19 ワクチン）2回接種後の免疫応答の推移に関する疫学研究
審議内容	○委員全員による書面審査が行われた。
審議結果	承認

(9) 定期報告 特定臨床研究

研究課題番号	0CU0018
研究責任医師	杏林大学 循環器内科 講師 小山 幸平
研究課題名	高度石灰化を伴う冠動脈病変に対するカッティングバルーンの治療効果に関する臨床研究
審議内容	○委員全員による書面審査が行われた。 特筆すべき意見や異議等はなく、研究継続について問題はないとした。
審議結果	承認

(10) 定期報告 特定臨床研究

研究課題番号	0CU0020
研究責任医師	腎臓内科 准教授 森 克仁

研究課題名	2 型糖尿病における SGLT2 阻害薬・カナグリフロジンの blood oxygenation level-dependent (BOLD) MRI を用いた腎酸素化に対する影響を検討する非盲検非対照前後比較試験 (Diamond study-8)
審議内容	○委員全員による書面審査が行われた。 特筆すべき意見や異議等はなく、研究継続について問題はないとした。
審議結果	承認

(11) 定期報告 特定臨床研究

研究課題番号	OCU0026
研究責任医師	国立循環器病研究センター 移植医療部 部長 福嶋 教偉
研究課題名	新型コロナウイルス肺炎に対する高性能新規 ECMO システムの安全性及び有用性に関する多施設共同単一群試験 (COVID-19_ECMO)
審議内容	○委員全員による書面審査が行われた。 特筆すべき意見や異議等はなく、研究継続について問題はないとした。
審議結果	承認

(12) 定期報告 特定臨床研究

研究課題番号	OCU0032
研究責任医師	国立循環器病研究センター 輸血管理部 部長 吉谷 健司
研究課題名	心臓手術におけるシンバイオティクスの術後せん妄発症予防効果に関する単施設 2 群間二重盲検比較試験
審議内容	○委員全員による書面審査が行われた。 特筆すべき意見や異議等はなく、研究継続について問題はないとした。
審議結果	承認

2. 報告案件

(1) 軽微変更通知

研究課題番号	OCU0020
研究責任医師	腎臓内科 准教授 森 克仁
研究課題名	2 型糖尿病における SGLT2 阻害薬・カナグリフロジンの blood oxygenation level-dependent (BOLD) MRI を用いた腎酸素化に対する影響を検討する非盲検非対照前後比較試験 (Diamond study-8)
通知日	統一書式 14 : 2022 年 9 月 9 日

研究課題番号	OCU0032
研究責任医師	国立循環器病研究センター 輸血管理部 部長 吉谷 健司
研究課題名	心臓手術におけるシンバイオティクスの術後せん妄発症予防効果に関する単施設 2 群間二重盲検比較試験
通知日	統一書式 14 : 2022 年 8 月 30 日

研究課題番号	OCU0034
研究責任医師	化学療法センター 講師 金田 裕靖
研究課題名	胸水合併 EGFR 遺伝子変異陽性進行再発非扁平上皮非小細胞肺癌に対するエルロチニブ+ラムシルマブの単群第 II 相試験-RELAY-Effusion-
通知日	統一書式 14 : 2022 年 8 月 30 日

研究課題番号	OCU06E
研究責任医師	国立循環器病研究センター 心臓血管内科 部長 草野 研吾
研究課題名	心臓再同期療法 (CRT) 適応患者におけるヒス束ペーシングの臨床的有用性を検討する探索的試験
通知日	統一書式 14 : 2022 年 9 月 9 日

3. その他

(1) 次回開催予定日

令和 4 年度 第 7 回臨床研究審査委員会

【日時】令和 4 年 10 月 27 日 (木) 16 : 30~

【場所】臨床研究・イノベーション推進センター センター会議室