

## 第 18 回 奈良県立医科大学臨床研究審査委員会 議事概要

開催日時	2020年1月20日(15:45~16:40)
開催場所	基礎医学棟5階 小講義室
参加者	吉栖 正典、鶴屋 和彦、長谷川 正俊、松本 昌美、広岡 孝雄、 平 葉子、池邊 寧、鶴飼 万貴子、林 良介、山本 忠行、吉川 郁子
欠席者	矢野 寿一、吉治 仁志、庄 雅之、高橋 裕子

### 【新規審査依頼】(15:45~16:23)

①nara0015 小児科 准教授 野上 恵嗣

「インヒビター保有血友病A患者を対象とした、エミズマブ投与下における破綻出血時/手術時止血管理におけるバイパス製剤投与時の凝固能測定に関する研究」

研究責任医師より、本研究の概要について説明がなされた。

委員長より、委員より事前に集めたコメントに対する研究責任医師の回答について確認がなされた。

委員長より、用量設定が添付文書通りであれば研究というよりも治療ではないかということとを前回(ヒアリング時に)発言したが、今回 3 剤のバイパス止血製剤の用量を固定した計画となっている旨、発言がなされた。

委員長より、ガイドンスでは推奨されているがエビデンスがないため、エビデンスを得るために企画された研究である旨、研究責任医師に対し、確認がなされた。

委員長より、「破綻出血時の治療介入というのは、介入に該当するか」という委員からの意見については、「医師の裁量による治療を制限するという点で介入研究である」という研究責任医師からの回答に対し、委員に対し意見があるか確認がなされた。

委員長より、「60 例を登録し、目標イベントが 20 例が発生する根拠は何か」という意見に対して、「治療を要する出血回数は投与量によって 1 年間で、0~1.4 回。また、国際共同第Ⅲ相試験の結果では、12 歳以上の患者においては、1 年間で 2.9~3.3 回、12 歳未満の患者においては、1 年間で 0.2 回。以上から、60 例の登録患者をこの確率にあてはめて計算すると、1 人あたり年 1 回程度は、治療を要する出血のイベントに見舞われる。」という研究責任医師からの回答の確認がなされた。

研究責任医師より、第Ⅲ相試験の試験の結果から、年間の年齢別で計算すると、60 例入ったときは、20 イベントは超えてくるだろうとの発言がなされた。

また、研究責任医師より、先に先生方にヒアリングしている中で、手術を受けなくてはいけないが、まったくモニタリングが今までできておらず、この期間で手術をしなくてはならない患者様がいることも聞いているため、20 イベントはクリアできるだろうと考えている旨、発言がなされた。

委員長より、手術というのは、関節内出血の止血を考えているのかとの質問がなされた。

研究責任医師より、血友病の手術で一番多いのは、抜歯であり、歯周が悪くなって抜くとなるとバイパス製剤がないと抜けず、インヒビターがある方は、抜歯すらも困難な状況で抜かずにおいている方がほとんどである旨、発言がなされた。ヘムライブラを投与することで止血能が少し上向きになり、そこにバイパス製剤を入れれば、抜歯することができることがある。考えられる手術としては、抜歯と慢性関節症の出血を起こす滑膜を切除する手術などがあげられる旨、発言がなされた。

## 第 18 回 奈良県立医科大学臨床研究審査委員会 議事概要

自然科学の有識者 A より、ヘムライブラは手術するときに、どれくらい効いているのか質問がなされた。研究責任医師より、ヘムライブラは 2 週間に 1 回、継続して皮下注射を打っている方が、バイパス製剤の投与対象となり、手術の直前にヘムライブラを打つわけではない旨、説明がなされた。

自然科学の有識者 A より、手術する抜歯の場合は、継続で打つということか確認がなされた。

研究責任医師より、場合にもよるが、切って歯を取り除くといった大きな出血を伴う手術の場合は、バイパス製剤を何度も投与することもあるが、主治医の見立てにもよる。ヘムライブラは同じ一定の力を持っている旨、説明がなされた。

自然科学の有識者 A より、抜歯をするときに歯医者も関係しているが、そのことを歯医者にご存知か質問がなされた。

研究責任医師より、これは新しい薬で、インヒビターがなくても血友病の方は、抜歯をする際は、専門の口腔外科に行かれるため、町の歯医者に行くことはない旨、発言がなされた。

研究事務局員より、ヘムライブラの添付文書の 3 ページにおいて、薬剤の体内動態が、 $T_{1/2}$  が 30 日であり、非常に長い時間体内で保てる薬剤である旨、発言がなされた。

また、定常状態になると数週間に 1 回程度補給し、一定量が体の中に保たれた状態にある患者が、出血の際、どうなるかということを見る研究になる旨、説明がなされた。

委員長より、今回、包括的凝固検査をされるが、出血と凝固はバランスの問題で、どの程度で血栓ができてくるのか、どの程度で出血性合併症が起こるのかは、わかっているのかどうか質問がなされた。

研究責任医師より、出血についてはある程度理解ができるが、血栓症については、ヘムライブラを投与しながら、ノボセブンを規定量投与することで、どれだけノーマルを超えてくるのかわからない。ノーマルレンジを超えると、血栓を起こすということはイコールではないが、血栓のスタンバイの状態にあるかもわからない。今回の凝固波形でかなりのことが分かるだろうということで主要ポイントに挙げている旨、説明がなされた。

委員長より、外科医と内科医とでは見解が異なり、出血と凝固というのはわかるようでわからないところがあるため、包括的凝固検査を行うことでわかってくるということなのかと質問がなされた。

研究責任医師より、多施設からサンプルを集めてできることから、最も使いやすく、世界でも使われつつあるとの発言がなされた。

委員長より、「当直医の内線番号を記載してほしい」との委員のコメントがあるが、当直医ではなく医局の番号でいいのではとの発言がなされた。

研究事務局員より、プロトコル上では夜間に連絡のつく番号を記載している旨、発言がなされた。

委員長より、委員からのコメントで「VISIT とありますが、緊急来院の方がわかります。破綻出血と言う言葉が使われていますが、一般的には使われないので、誰にでもわかる表現を使用してください。」という文言の指摘がある旨、発言がなされた。

研究事務局員より、すでに修正している旨、発言がなされた。

委員長より、「細かい投与量の説明は必要でしょうか。」というコメントに対する回答としては、「細かい投与量の設定を守ることが、今回の研究では必要となるため、記載しています。」とあるが、設定用量を守るところが介入の意義だと考えられるため、この回答でよいのではとの、発言がなされた。

委員長より、「微小血栓症について、3 種類の説明文でそれぞれ『なることがある』『なるという報告があ

## 第 18 回 奈良県立医科大学臨床研究審査委員会 議事概要

る』『発症するとの報告もある』と表現が分かれ、それぞれ微妙にニュアンスを異にするように思われます。参加の可否判断に影響を与える箇所とも考えられますので、なるべく正確な表現に統一されてはいかがでしょうか。」というコメントについては、回答で、「赤字で『なったという報告があります』(成人用/高学年用)『なったことがわかっています』(低学年用)と変更し、できるだけ統一しています。」とある旨、発言がなされた。

委員長より「『担当のお医者さま』となっているが、『担当の医師』が適切と考えます。」という委員からのコメントについては、「『担当のお医者様』を『担当の医師』に訂正しています。」という回答であった旨、発言がなされた。

委員長より「両親の同意がすでに得られているという説明は、幼児にとっては強力な誘導になると思われるので、省略が望ましいのではないか。」というコメントについては、「幼児にとって両親が説明を聞いていることは、この説明文を聞く上での最低限の安心を得られる条件と考えます。あなたが嫌なら参加する必要はないとはっきり説明しますので、問題はないと考えます。」という回答であった旨、説明がなされた。

委員長より、委員に対し特定臨床研究に参加することの任意性を確認する質問となるが、意見があるかの確認がなされた。

委員長より、「子供向けの説明文書に保護者向けの詳細が入るのは混乱しました。子供用に変更するか、別に説明と同意がされているかどちらかにしてはどうでしょうか。」というコメントに対する回答が、「混乱をされたのは大人の目線で読まれたからだと考えます。ご指摘を参考に、説明時には、混乱のないよう留意いたします。最終的に説明文書は持ち帰っていただくもので、あとで読み返すためにも保護者のための説明欄を同じ説明文書の中に入れることは有用と考えます。」であった旨、確認がなされた。

委員長より、患者様には、子供が多いことが考えられるため、ご両親に説明する時にそれぞれに十分に理解していただけるように説明していただきたい旨、発言がなされた。

委員長より委員に対し、他に意見等がないか確認がなされた。

委員長より、「バイパス製剤の添付文書も資料として必要ではないか。」とのコメントについての、確認がなされた。

研究事務局員より、3 製剤の添付文書をつけている旨、説明がなされた。

委員長より、委員に対し、他に意見・質問がないかの確認がなされた。

委員長より、この申請については、技術専門員に再度評価していただいたが、前回(ヒアリング時)と同様であった旨、発言がなされた。

委員長より、承認でよいと思われるが、他に意見等がないか確認がなされた。

委員より、追加の意見はなく、全会一致で「承認」となった。

審査結果	「承認」
備考	長谷川委員欠席、鶴屋委員審議時退席(利益相反申告により)

## 第 18 回 奈良県立医科大学臨床研究審査委員会 議事概要

<b>【変更審査依頼】(16:23～16:29)</b>	
<p>②nara0007 医師・患者関係学講座 教授 石井 均 「患者 QOL から考える、2 型糖尿病患者におけるダパグリフロジンの第一選択薬としての有効性の検討」</p>	
<p>委員長より、変更点の説明がなされた。 事務局より、すでに変更申請が jRCT 上で公開されており、不適合にあたるが不適合報告は、定期報告時に改めて提出される旨、説明がなされた。 委員長より、委員に対し変更点に対する意見がないか確認がなされた。 自然科学の有識者 A より、事務的なミスであり、委員会で良し悪しを判断することではないのではとの意見がなされた。 委員長より、以後このようなことがないよう留意していただきたい旨、発言がなされた。 自然科学の有識者 B より、医師・患者関係学講座は、厳密にいうと附属病院の所属名ではないのではないか、事務的なところを確認するのが望ましい旨、発言がなされた。 事務局より、確認する旨、発言がなされた。 委員長より、委員に対し追加意見等がないか確認がなされた。 追加意見はなく、全会一致で承認となった。</p>	
審査結果	「承認」
備考	石井均医師の所属部署名について事務局にて確認を行った。

## 第 18 回 奈良県立医科大学臨床研究審査委員会 議事概要

### 【その他報告】(16:29～16:40)

①nara0008 循環器内科 教授 齋藤 能彦

「高尿酸血症を合併した慢性腎臓病患者に対する積極的尿酸降下療法の有効性を検証するランダム化比較試験」

委員長より、不適切管理があった経緯とその対応について説明がなされた。

委員長より不適切管理に対する対応について、提示されている対応でよいかどうかについて委員に意見がないかの確認がなされた。

自然科学の有識者 B より、データを使用しないというのは適切だが、これは検体も改めて契約後に検査することが想定されているのか質問がなされた。

事務局より、今後 VISIT でとった検体は、検査する旨、発言がなされた。

自然科学の有識者 B より、200 以上の検体を、契約後に使用して改めて検査ができるということを想定しているわけではないのか。そうでないならば逆に協力していただいた方への問題がでてくる旨、発言がなされた。

事務局より、研究代表者が、申し出をしてきており、運営委員会で許可になったこと、測定したデータは使用しないとの報告を受けている旨、発言がなされた。

自然科学の有識者 B より、測定したデータを使用しないことは分かるが、今後それを活かさないとなると協力いただいた方に謝罪しなくてはならないという問題がでる旨、発言がなされた。

また、改めて残った検体で検査を行えるならいいが、それがいいかはわからない旨、発言がなされた。

自然科学の有識者 C より、契約していない検査にとった検体を使用するのは、不適切だと、発言がなされた。

自然科学の有識者 B より、その一方で、ご協力いただいたデータを結果的に無駄にしてしまうとの発言がなされた。

自然科学の有識者 A より、無下にしたことに関しては、説明しなければならない旨、発言がなされた。

自然科学の有識者 B より、患者様への謝罪が必要となると発言がなされた。

自然科学の有識者 C より、運営委員の上村先生の同意が空白になっている旨、発言がなされた。

事務局より、確認を行う旨、発言がなされた。

委員長より、可能な限り患者様に謝罪することは必要だという発言がなされた。

自然科学の有識者 B より、報告および謝罪すると書くことが望ましいとの発言がなされた。

委員長より、「参加医師ならびに被験者に対して発生した事象と今後の対応を報告する。」という一文に謝罪すると加えることで、参加医師にも謝罪することになり、少しおかしくなるのではとの発言がなされた。

自然科学の有識者 B より、参加医師にも迷惑をかけており、協力いただいているため、おかしくはないとの発言がなされた。

委員長より、提出された様式 A と様式 E だけで判断するのは難しいとの発言がなされた。

事務局より、本研究は経過措置であり、様式 E については、未提出の段階であるため、把握することが難しかったとの説明がなされた。

委員長より、利益相反は研究推進課でチェックをうけるのか確認がなされた。

## 第 18 回 奈良県立医科大学臨床研究審査委員会 議事概要

委員長より、他に意見がないかの確認がなされ、全会一致で「承認」となった。	
審査結果	「承認」
備考	広岡委員途中退席、審議時鶴屋委員退席(研究分担医師のため) 【委員会からのコメント】 対応⑤について、参加医師ならびに被験者に対し発生した事象と今後の対応を報告するだけでなく、報告・謝罪すること。