



日時・場所 2023年5月18日（木曜日）17：00～ 於：各職場等（Web開催）

出席委員：高橋委員長、江花副委員長、原田委員、森委員、田中委員、石橋委員、関口委員、廣田委員、齋藤委員、長谷部委員、浅香委員、影近委員

欠席委員：

陪席者：小池センター長、神谷特任助教、石黒准教授、荒川薬剤師（CRC）、臨床研究中核病院設置準備室 磯部様、生命倫理研究センター 八百野様 明野臨床試験係長、川崎同係員、大石同係員、堀川同係員

議題	資料番号	整理番号	審議名	審議内容	実証診療科 責任医師名	医薬品、医療機 器、再生医療等製 品の別	実施計画の提出日	技術専門員 氏名	審議・ 報告の別	議論の概要	審議結果	備考	議事概要
議題1	1	-	2023年度 第1回東京医科歯科大学臨床研究審査委員会議事録 (案)	議事概要・ 議事録(案)	-	-	-	-	-	-	-	-	2023年度第1回東京医科歯科大学臨床研究審査委員会議事録(案)について委員長から意見等がある場合には、当該委員会終了までに申し出るように説明があった。
議題2	2	NR2023-002	健康中高年男女を対象としたジクロフェナクNa製剤の剤型違いによる上部消化管粘膜への影響の検討試験	特定臨床研究 新規申請	クリニカルリサーチ東京病院 深瀬 広幸	医薬品	-	-	審議	実施の 妥当性	継続審査	-	研究責任医師から、当該研究の実施に関する新規申請があり、審査意見業務を行った結果、全会一致で継続審査となった。(議事内容の詳細は、別紙を参照。)
議題3	3	NR2021-006	急性期破綻脳動脈瘤の塞栓術における術前アスピリン投与の効果と安全性に関する多施設共同二重盲検比較試験	特定臨床研究 変更申請	血管内治療科 青美田 一貴	医薬品	-	-	審議	継続の 妥当性	承認	-	研究責任医師から、当該研究の実施に関する変更申請があり、審査意見業務を行った結果、全会一致で承認となった。
議題4	4	NR2022-002	歯科インプラント露出部に対するサイトランス グラニュールおよびサイトランス エラシールドを併用した骨再生誘導法（GBR法）の有効性評価のための臨床研究	特定臨床研究 変更申請	口腔インプラント科 丸川 恵理子	医療機器	-	-	審議	継続の 妥当性	承認	-	研究責任医師から、当該研究の実施に関する変更申請があり、審査意見業務を行った結果、全会一致で承認となった。
議題5	5	NR2018-009	脳脊へモシデリン沈着症に対する致キレート剤フェリプロン、および人工内耳移植術の有効性の評価	特定臨床研究 定期報告	脳神経内科 三條 伸夫	医薬品	-	-	審議	継続の 妥当性	承認	-	研究に関する定期報告があったことについて委員長からの説明があり、全会一致で承認された。
議題6	6	NR2018-010	新型歯科矯正用アンカースクリューを用いた矯正歯科治療の臨床研究	特定臨床研究 定期報告	顎顔面矯正学分野 森山 啓司	医療機器	-	-	審議	継続の 妥当性	承認	-	研究に関する定期報告があったことについて委員長からの説明があり、全会一致で承認された。
議題7	7	NR2021-010	先天性FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症に対するTM5614の有効性及び安全性を検討する探索的臨床試験	特定臨床研究 定期報告	整形外科 麻生 義則	医薬品	-	-	審議	継続の 妥当性	承認	-	研究に関する定期報告があったことについて委員長からの説明があり、全会一致で承認された。
議題8	8	NR2021-012	歯周組織再生誘導法（GTR法）適用患者を対象としたサイトランス グラニュールとサイトランス エラシールドの併用療法の安全性及び有効性評価のための臨床研究	特定臨床研究 定期報告	歯周病科 若田 隆紀	医療機器	-	-	審議	継続の 妥当性	承認	-	研究に関する定期報告があったことについて委員長からの説明があり、全会一致で承認された。

議題	資料番号	整理番号	審議名	審議内容	実施診療科 責任医師名	医薬品、医療機 器、再生医療等製 品の別	実施計画の提出日	技術専門員 氏名	審議・ 報告の別	議決の概要	審議結果	備考	議事概要
議題 9	9	NR2021-006	急性期破綻脳動脈瘤の塞栓術における術前アスピリン投与の効果と安全性に関する多施設共同二重盲検比較試験	特定臨床研究 疾病等報告	血管内治療科 青美田 一貴	医薬品	-	-	審議	継続の 妥当性	承認	-	研究責任医師から、当該研究の実施に関する疾病等報告の提出があり、審査意見業務を行った結果、全会一致で承認となった。
議題 10	10	NR2021-006	急性期破綻脳動脈瘤の塞栓術における術前アスピリン投与の効果と安全性に関する多施設共同二重盲検比較試験	特定臨床研究 重大な不適合報告	血管内治療科 青美田 一貴	医薬品	-	-	審議	継続の 妥当性	承認	-	研究責任医師から、当該研究の実施に関する重大な不適合報告書の提出があり、審査意見業務を行った結果、全会一致で承認となった。
議題 11	11	NR2021-007	頸椎症性神経根症による末梢性神経障害性疼痛を有する患者を対象とした NSAIDs 治療中の患者にミロカバリンベシル酸塩を添加併用処方した際の有効性と安全性の検討—多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間、介入研究—	特定臨床研究 報告事項	整形外科 平井 高志	医薬品	-	-	報告	-	-	-	研究に関する軽微変更通知書の提出があったことについて委員長からの説明があった。
議題 12	12	NR2022-003	少数転移を有するホルモン未治療前立腺癌に対するアバルタミド及び標的放射線療法併用に関する多施設共同ランダム化第III相試験	特定臨床研究 報告事項	獨協医科大学病院 木島 敬樹	医薬品	-	-	報告	-	-	-	研究に関する軽微変更通知書の提出があったことについて委員長からの説明があった。
議題 13	13	NR2019-004	無作為化比較試験による3Dプリンティング義歯の臨床効果の検証	特定臨床研究 中止通知書	鶴見大学 有床義歯補綴学講座 大久保 力廣	医薬品	-	-	審議	中止の 妥当性	承認	-	研究責任医師から、当該研究の実施に関する中止通知書の提出があり、審査意見業務を行った結果、全会一致で承認となった。
議題 14	14	NR2019-004	無作為化比較試験による3Dプリンティング義歯の臨床効果の検証	特定臨床研究 定期報告	鶴見大学 有床義歯補綴学講座 大久保 力廣	医療機器	-	-	審議	継続の 妥当性	承認	-	研究に関する定期報告があったことについて委員長からの説明があり、全会一致で承認された。
議題 15	15	NR2020-005	転移が骨に限局するオリゴメタスタティックな去勢抵抗性前立腺癌患者に対する標的放射線療法及びソニーの併用と標的放射線療法とを比較する多施設無作為非盲検期相試験 (MEDAL trial: Randomized study of Metastasis-Directed therapy with Alpha emitter Radium-223 in men with Oligometastatic Castration-resistant prostate cancer)	特定臨床研究 定期報告	泌尿器科 吉田 宗一郎	医薬品	-	-	審議	継続の 妥当性	承認	-	研究に関する定期報告があったことについて委員長からの説明があり、全会一致で承認された。

委員区分	意見内容	回答
1号委員	<p>・説明文書p.19 8.1:ジクトルテープおよびジクロフェナクNa錠の予想される効果として、「この臨床研究による治療上のメリットはありません」とあり、参加者リクルートが困難となる可能性が予測されます。また、研究計画書p.32 症例数設定根拠の記載によると、上部消化管粘膜への影響について、過去の試験や疫学調査の結果からジクロフェナクNa錠>ロキソプロフェンNa錠>ジクトルテープであることは明らかなのですが、リスクベネフィットの観点からあえて本試験を行う意義、必要性について教えてください。また、消化管潰瘍、出血などの重大な副作用が生じた場合の対応、体制について、説明文書に具体的に記載することをご検討下さい。</p> <p>・説明文書p.27 10.:負担軽減費が第3来院日だけ、他の来院日よりかなり高額なのはなぜでしょうか。医療機関で定めた基準によるとのことですが、どのような基準に基づくものでしょうか。</p> <p>・研究計画書p.15 5.3:除外基準において、過去(例えば半年以内など)の健診での内視鏡検査で、無症状だが食道裂孔ヘルニアや逆流性食道炎、胃のポリープなどの所見があった場合は、除外しなくて問題ないでしょうか。</p>	<p>・昨年実施した「健康中高年男女を対象としたHP-3150による上部消化管粘膜への影響の検討試験(HP-3150-CR-04)」では十分な研究対象者を確保できていたことから、今回の試験においてもリクルート面については問題ないと考えております。同じ成分で剤型の違い(経口剤と全身性貼付剤)による上部消化管粘膜への影響を直接比較した臨床データは存在せず、本研究の結果によりジクトルテープの方がジクロフェナク経口剤よりも上部消化管粘膜への影響が小さいとなれば、投与経路の違いにより上部消化管粘膜への影響が低いことを直接的に示すことができます。また、世界的にはロキソプロフェン経口剤よりもジクロフェナク経口剤の方が広く販売されており(ロキソプロフェン経口剤:28ヶ国、ジクロフェナク経口剤:140ヶ国以上)、売り上げもジクロフェナク経口剤の方が多いことから、学術的な意義は大きいと考えます。消化管潰瘍、出血などにおいては、説明文書「8.4 臨床研究中の不便について」に実施医療機関又は他院の紹介を受けて抗潰瘍薬の処方、内視鏡での処置等、症状に応じて適切な処置や治療がされるように体制を整えている旨、追記いたしました。</p> <p>・来院1、来院2は同意取得や各種検査を行うのみであり、来院3で2週間投薬、試験に参加したことに対する対価を一括して支払うことになるため、高額となっています。</p> <p>・今回の対象集団が「健康成人」であることを鑑み、研究開始時に実施する上部消化管内視鏡検査にて食道、胃、十二指腸での所見を含め、試験参加により悪化が懸念されるようなその他疾患を有している場合、除外基準14の「研究責任医師又は研究分担医師が本研究の対象として不適格と判断した者」として除外されますので、ご懸念のような場合も除外となるため、問題ないと考えております。</p>
1号委員	<p>対象者が健康者となっており、かなりの頻度で潰瘍等の発生が予想されますが、対象を患者としていない点につき、理由をご説明願います。技術専門員からも懸念が示されており、よろしく願っています。</p>	<p>腰痛等の患者は既にNSAIDs等の薬剤を服用している患者が多いことが想定されるため、他NSAIDsによる影響が無い純粋な安全性評価(潰瘍又はびらんの発現割合の評価)を行うためには、健康成人で実施した方が適切であると考える。また、健康成人を対象とすることで、他疾患での治療を併用していない対象者が登録されるため、合併症の治療薬による潰瘍への影響の可能性を排除したより適切な安全性評価を実施することができる。過去に実施されたセレコックスの製造販売後臨床試験(試験実施計画書:A3191345)や「健康中高年男女を対象としたHP-3150による上部消化管粘膜への影響の検討試験(HP-3150-CR-04)」では多くて25%程度とそこまで多くの潰瘍が発現した訳では無く、また、重篤な副作用が発現した報告はないため、万が一発現した場合でも被験者の試験を中止することでリスクを最低限にすることを考えている。</p>
1号委員	<p>計画書にある除外基準の(7)ジクトルテープ又はボルタレン錠の添付文書において禁忌とされている疾患を有する者は具体的に記載をしてください。</p> <p>全身性貼付剤(全身性製剤もあり)という用語が使われていますが、これでは全身に貼付する薬剤となります。全身作用型貼付剤など別の用語に変更すべきではないでしょうか。</p> <p>被験者のリクルートはどのようにされるのでしょうか。計画書に記載はございますでしょうか。説明文に内視鏡による合併症等の説明記載がないように思います。</p>	<p>研究計画書「除外基準(7)」に禁忌とされている患者の詳細を追記いたしました。</p> <ul style="list-style-type: none"> 消化性潰瘍のある患者 重篤な血液の異常のある患者 重篤な腎機能障害のある患者 重篤な肝機能障害のある患者 重篤な高血圧症のある患者 重篤な心機能不全のある患者 ジクロフェナクNaに対し過敏症の既往歴のある患者 アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作)又はその既往歴のある患者 インフルエンザの臨床経過中の脳炎・脳症の患者 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 トリアムテレンを投与中の患者 <p>日経メディカルの記事(https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/eye/201403/535298.html)でも全身作用型の貼付剤のことを全身性貼付剤という単語で表現されており、一般的に使用される用語と認識しているため、説明文書においても現行の記載とすることを考えております。募集会社のWEBサイトで募集をかける予定となります。募集会社資料を合わせて提出させていただきます。なお、PRTでは「8.9 研究手順」として同意取得から症例登録の流れを記載しております。</p> <p>説明文書「8.4 臨床研究中の不便について」に内視鏡により生じた胃腸の出血や穿孔の症状に応じて適切に治療されるように体制を整えている旨、追記いたしました。</p>

委員区分	意見内容	回答
2号委員	<p>1. 研究対象者の募集はどのように行うのでしょうか。SNSなどですか。 2. 胃粘膜障害の原因となりそうな、喫煙やアルコールの制限などは不要でしょうか。 3. 技術専門員の指摘のうち、PPIのないジクロフェナク投与についてリスクが高い一方、得られる知見は限定的とのことで、デザインの再考が必要ではないでしょうか。</p>	<p>1. 募集会社のWEBサイトで募集をかける予定となります。募集会社資料を合わせて提出しております。 2. 潰瘍のリスクファクターとしてはH.pyloriとNSAIDsが2大要因と考えられており、喫煙や飲酒による発現は大きな要因ではないと考えられています。また、喫煙や飲酒を制限する事によるストレスによる潰瘍発現への影響を考慮し、適切な評価を行うため、特に制限を設ける必要はないと考えております。 3. 全身作用型のNSAIDsの剤型違いでの消化管粘膜への影響を検討することが本試験の目的でありますため、PPIを併用すると消化器粘膜への影響が小さくなり、ジクトルテープ、ジクロ経口での真の消化管粘膜への影響度合いが測れないこととなります。同じ成分で剤型の違い(経口剤と全身性貼付剤)による上部消化管粘膜への影響を直接比較した臨床データは存在しないこと、世界的にはロキソプロフェン経口剤よりもジクロフェナク経口剤の方が広く販売されており(ロキソプロフェン経口剤:28ヶ国、ジクロフェナク経口剤:140ヶ国以上)、売り上げはジクロフェナク経口剤の方が多くことから、一定の学術的な意義はあると考えております(本試験結果は海外ジャーナルへ投稿予定)。また、潰瘍等の発現について報告されているジクロ経口の論文を確認する限り、発現割合は30%以下であり、決してリスクが極めて高い訳では無いと考えています。仮に研究対象者の安全性確保として何かあった場合には治療的処置が施せる体制を整えているため、目的を鑑みPPI投与等のデザイン変更はしない形を考えています。</p>
2号委員	<p>同意説明文書12の二次利用については、「国は」という主語で文章が始まっていますが、貴院がどのような二次利用(や提供)を行う可能性があるのかが分かる形でご修正いただけますでしょうか。</p>	<p>下記の通り、修正いたしました。 説明文書「12. データの二次利用について」 あなたから提供されたデータや血液検体は、将来、現在はまだ計画・予想されていない別の研究に利用する可能性があります。なお、二次利用を行う場合には、事前に倫理審査で承認を得た上で活用させていただきますが、あなたの個人情報は厳重に守られます。</p>
2号委員	<p>技術専門員評価書が2件とも厳しい記載がされています。特に研究の必要性、安全性については、技術専門員の指摘をクリアせずに進めることは難しいと感じます。</p>	<p>技術専門委員への回答をご参照ください。</p>
3号委員	<p>説明文書 P9 3)研究薬貼付部位に体毛が少なくとありますが、剃毛、脱毛等の処置をしなくても良い程度の毛量という認識でよろしいでしょうか？また、体毛の多い方はこの研究に参加することは困難ですか？</p>	<p>ご認識の通りです。皮膚の安全性を鑑み、貼付可能部位が複数ありますので、体毛が多い部位を避けてローテーションできるだけの投与箇所を確保して頂けるのであれば参加は可能です。体毛により貼付部位が複数確保できない場合は参加困難となります。</p>
3号委員	<p>・患者説明書P9 参加の条件に、スマホのアプリを使って自身で日誌の入力が出来ることを加えた方が良いと思いました。</p>	<p>下記の通り、追記いたしました。 説明文書「6.3 この臨床研究に参加いただくための条件」 12)スマートフォンにて日誌(アプリケーション)を毎日入力が可能な方</p>

委員区分	意見内容	回答
技術専門員評価書への回答 (疾患領域の専門家)	<p>1 症例数の設定根拠の元データとして採用している報告について、H.ピロリ感染有無に関する時代背景の違いや、文献の症例数ならびに薬剤の投与期間が、今回の研究に対して適切かどうか再考を要する。</p> <p>2 5.3除外基準において、前述のガイドラインに記載のあるとおり、NSAIDs潰瘍のリスクとして、記載の条件に加え、抗凝固薬・抗血小板薬が知られている。健康であっても予防内服している被験者を除く必要がある。また研究に大きな影響を及ぼしかつ潰瘍および出血リスクの高いH.ピロリ陽性症例の除外に、計画書内に明記はないものの表9.1のスケジュールおよび9.2.4H.pylori検査からは抗H.ピロリ抗体測定を行うと予想されるが、偽陰性例・既感染例(自然除菌)の除外のために、「H.pylori感染の診断と治療のガイドライン」にあるとおり、単独でgold standardとなる検査はないため複数の検査を組み合わせるべきである。また初回内視鏡での胃粘膜萎縮等H.pylori感染を示す内視鏡所見(同ガイドライン表3)をみとめる症例は内視鏡中央判定をもって除外することが望ましい。</p> <p>3 「研究使用薬を含むNSAIDs」とあるが、NSAIDsを含有する鎮痛薬・総合感冒薬等OTC市販薬等も除外対象と明記すべきである。「抗潰瘍薬」も同様である。研究背景に貼付剤は血中薬物濃度が低く、消化性潰瘍の発現割合が引くと考えられるとあるが、9.評価項目として血中濃度測定を行い粘膜傷害との相関の検討が有意義である。9.3主要評価項目である安全性評価について、上部消化管内視鏡での胃十二指腸病変での評価を実施するとされているが、内視鏡検査は術者によって施行医間差異が大きく発生することがわかっており、内視鏡検査の均一化した観察がなされる必要がある。使用するスコープの種類(少なくともhigh-resolution endoscopyが望ましい)や詳細な観察方法の記載があるべきである。また、上記理由により内視鏡判定は通常中央判定がなされるが、近年では静止画ではなく動画判定が一般的でありビデオ保存を行い動画による中央判定を行うことが、研究の質を保つためには強く推奨される。潰瘍を直径3mm以上と定義しているが内視鏡上どのように測定するか記載が望ましい。</p> <p>4 ICF: 今回の主要評価項目であるNSAIDsによる消化性潰瘍および消化管出血については、「8.予想される臨床上の・・・」に添付文書の記載情報を掲載するだけでなく、別途メタアナリシスやガイドライン情報からその頻度と消化管出血のリスク、また消化管出血発生時の一般的な対応方法の明記が必要である。6.3参加条件の1)に計画書にあるとおり「健康な」の追記が望ましい。7.参加していただく上で守っていただきたい事項p18驚くべきことに「この研究使用薬は妊娠、出産、胎児にどのような影響を及ぼすかわかっていません」とある。依頼者である久光製薬も周知のことと思われるが、シクトルテープおよびシクロフェナクNaともに妊娠禁忌である。明記の上修正を強く要求する。6.3参加条件の10)にも「禁忌」の追記が望ましい。今回の試験ではNSAIDs投与により故意に消化性潰瘍を発生させるため、被験者において消化管出血のリスクを伴う。心窩部痛出現時や消化管出血発生時の緊急対応(緊急内視鏡および入院受け入れ)体制の構築とそれらの計画書およびICFへの明記が必要である。またそれらの費用負担について別途記載が望ましい。</p>	<p>1 ピロリ感染有無の違いや投与期間が参照している文献と異なるという点はありませんが、同じ条件で投与された薬剤での潰瘍発現リスクの大小関係に違いは無いものと考えています。ピロリ陰性であったり、投与期間が参照論文より短くなることを考慮すると、論文よりもリスクは下がることが考えられますが、薬剤間でのリスクの大小関係は変わらず、潰瘍の発現は少なくともロキソプロフェン経口剤での発現を下回ることは無いと考えたため、CR-04と同じ症例数とすることで、剤型による違いを最低限確認することができると考え、計画しました。</p> <p>2 研究計画書「除外基準(4)」に「抗凝固、抗血小板作用をもつ薬剤」を追記いたしました。ピロリ検査について、確かに複数の検査を組み合わせる方が感度が良くなりますが、内視鏡モニタリング委員の消化器内科専門医にも意見聴取した結果、血液検査のみでの組み入れに問題がないことを確認しているため、血液検査のみで問題ないと考えます。なお、内視鏡検査にて症状を確認する事やCR-04試験でも重症化した症例は確認されていません。また、胃粘膜萎縮等、安全性に懸念のある所見が認められる場合、一律初回内視鏡検査の時点で除外することにしています。</p> <p>3 研究計画書「除外基準(4)」に一般用医薬品についても除外とする旨を追記いたしました。血中薬物濃度はそれぞれの薬剤で既知情報であり、来院時点の濃度のみ測定しても潰瘍発現した時の血中濃度にはならず、粘膜障害との相関の検討が困難と考えるため、測定しません。内視鏡判定は3名の消化器内科専門医によるモニタリング委員会を実施いただきます。内視鏡検査の手法やモニタリング委員会での判定についてCR-04試験でマニュアル(撮影と判定)を作成して実施しており、本試験でも同様に作成する予定です。動画での判定については、内視鏡モニタリング委員の消化器内科専門医へも意見聴取した結果、内視鏡画像を網羅的に確認の上、判定することで問題ないとの見解をいただいているため、静止画での判定を考えています。なお、CR-04試験も同様の判定方法を行っていますが、判定に問題は見られませんでした。</p> <p>4 説明文書「8.4 臨床研究中の不便について」に海外や日本の報告をもとに消化管出血、潰瘍の発現割合やそのリスクと、出血、潰瘍が起きた際の処置について追記いたしました。説明文書「6.3この臨床研究に参加いただくための条件」の1)に「健康な」を追記いたしました。説明文書「7. 参加していただく上で守っていただきたい事項」の「7.この研究使用薬は妊娠、出産、胎児にどのように影響を及ぼすかわかっていません。」を「この研究使用薬は妊婦や妊娠している可能性のある女性には禁忌であり、・・・」に修正します。6.3は参加するための基準の記載であるため、あえて禁忌である旨を追記する必要はないと考えています。説明文書「8.4臨床研究中の不便について」に緊急時の体制について追記いたしました。研究計画書では20.1に疾病等が起きた時には適切に処置する旨の記載があり、また、費用負担として補償についての内容を研究計画書(22.3章)及び説明文書(3.3章)に記載しておりますので、現行の記載とさせていただきます。</p>
技術専門員評価書への回答 (生物統計家)	<p>デザイン: 本試験の仮説(優越性、非劣性)が明確でないため、具体的な仮説とその設定根拠を記載すべきである。サンプルサイズ設計: 上記の仮説が適切に評価できる統計学的な症例数設計が必要である。各群の期待胃・十二指腸の潰瘍又はびらん発現割合、アルファエラー、検出力を明記する必要がある。統計解析手法: 試験実施計画書にも主たる統計解析については記載すべきである。</p>	<p>本研究は、「類薬と比較し、発現割合が少ないことの検証」を目的とした研究ではなく、あくまで「類薬と比較した際の発現割合を確認すること」が目的であるため、仮説検定(優越性、非劣性)は行わない方針です。そのため、サンプルサイズもあくまで過去試験の発現割合から発現割合の差が確認出来ると考えられる例数として設定しております。臨床研究法上、研究計画書が統計解析計画書のどちらかに統計解析手法(計画)について記載があれば問題ないため、研究計画書への追記しない方針となります。</p>
審議結果	<p>全会一致にて「継続審査」とします。</p>	