

第 63 回 臨床研究審査委員会 議事録概要

開催日時：令和 5 年 10 月 13 日（金）16:20～17:40

開催場所：地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター2 階第 1 会議室

出席者（委員）：原田委員、時村委員、太田委員、森委員、濃沼委員、松嶋委員、

奥田委員、山田委員、伊藤委員、山代委員、永井委員、八代委員、那須委員

出席者（事務局）：金井、吉岡、長谷川、渡邊

【審議事項 1：新規申請】

研究課題名	凍結肩に対する運動療法を併用した低用量ステロイド内服療法の無作為化 非盲検並行群間試験による多機関共同研究（LOST-FS study）
研究責任医師	都立多摩総合医療センター 永瀬 雄一
実施医療機関	都立多摩総合医療センター 他

<審議事項 1>

新規申請について研究責任医師より説明が行われた。凍結肩に対する低用量プレドニゾロン内服＋運動療法群は、非ステロイド性抗炎症薬内服＋運動療法群と比較し、初期の疼痛、可動域、肩関節機能、日常生活動作の改善に対して有効かを検証する。凍結肩とは 40 歳から 60 歳代の方を中心に腱板疎部などが退行変性して違和感を生じ、滑膜炎が起これ、その治癒過程として関節部の肥厚および線維化により可動域制限をきたした疾患で、男性で 8.2%、女性で 10.1%程度と言われている。凍結肩の臨床経過は、炎症期・拘縮期・回復期の 3 つの機関があり、概ね 1-2 年で回復するといわれている。凍結肩は過去の報告によると「Self-limited Disorder」といわれ、25 肩中 24 肩が軽快したという報告もあるが、92 年の論文では 50%に痛みや可動域制限が残ったという報告もある。凍結肩が自然治癒するとは言い難く、炎症期には著しい夜間痛から入眠障害を起し日常生活にも支障をきたすことが多く、病期にあった適正な治療を選択すべきであり、ステロイド注射治療による効果もあるが、軽微な侵襲を伴い、注射部位感染の危険性が存在するのが現状である。

凍結肩に対する標準治療の経緯は、病因自体未だに解明されておらず、国際的にも国内においてもガイドラインは作成されていない。治療法はそれぞれの病期で異なる。

プレドニゾロンは合成の副腎皮質ホルモンで、強力な抗炎症作用があり、高容量を長期間用いた場合は、免疫低下、骨粗鬆症、高脂血症などを併発する可能性がある。臨床的には 5 mg 以下であれば副作用の発生頻度は低下することが知られている。

凍結肩に対して低用量のプレドニゾロンを 5432 と一か月ごとに減らすスタディーは今のところ存在していない。プレドニゾロン内服は、緩やかに漸減するのが望ましいと考えることから、プロトコルを作成した。

凍結肩の炎症期から拘縮期の前半にかけて、低用量プレドニゾロン内服療法は、治療の選択肢になりうると思う。非盲検試験であり NRS 測定や肩関節可動域測定は責任医師以外も測定を行う。責任医師以外がデータを取り扱う。試験開始前に、測定方法についてミーティングを行い、リハビリについてもミーティングを行う事で、均一化を図る。

プレドニンは 70 年以上の使用歴史があり 5 mg 以下であれば副作用の発生はかなり低いことが臨床でわかっているが、対象薬であるセレコキシブについては副作用に留意して外来で変わった症状がないかを確認していく。特定臨床研究の結果次第では、安価で侵襲性がなく副作用の少ない低用量プレドニン内服療法が、凍結肩の炎症期、拘縮期前半に対して保険適用になる可能性があると考えている。

<質疑応答>

1号委員：凍結肩の診断について、多施設共同研究だと安定した診断が必要になってくるが、MRIやエコーは必要なく診断できるものなのか。

責任医師：MRIやエコーで腱板断裂がないことを基本とする。除外診断になるが、変形性肩関節でないことや大きな外傷がない中で、肩が固くなっているというところで凍結肩と診断する。今回参加する施設の先生方は肩のスペシャリストであるので、基本的に異なる疾患が混ざってくる可能性はない。

1号委員：炎症期や病期について、痛くなり始めてからなのか、臨床的にという事か。

責任医師：明確に病期の線引きができないが、痛いはまだ可動域が残っている状態が炎症期、炎症が起きた後、肩が肥厚してくる時が拘縮期の始まり、痛みが治まり肩の固さだけが残った状態が完全な拘縮期、だんだん動くようになってくると回復期となる。

1号委員：痛みが始まってからの時期は記録する必要はないのか。

責任医師：罹病期間を8か月未満としているので、必ず痛みが始まった時期はカルテ上に記録して、8か月未満の症例をインクルージョンクライテリアに入れている。

2号委員：同意説明文書について、1ページ目に「患者さん保護者の方へ」と記載されていて、同意書も代読ができる使用になっているが、今回の研究では対象が40歳以上から70歳の方を対象とされているが、同意はご自分でできるのではないのか。

責任医師：小児総合医療センターのものを参考にさせていただいたので、削除し損ねていた。

3号委員：今回対象にした患者さんはリハビリでは効かないということか。

責任医師：当院は基本的に紹介をされた患者様であることから、すでにリハビリやNSAIDs、ヒアルロン酸を使用しても良くならなかった患者様が対象になる可能性が高いと考えている。

3号委員：そうではない方も含まれる可能性はあるのか。

責任医師：大抵は紹介であり、いきなり痛くなってくることはないと考えている。3カ月程度、治療を受けられてからくると考えている。

3号委員：今回多施設共同研究であるが、他の施設でも同じようになるのか。

責任医師：一つの施設は総合病院であることから、同じようになると考えている。もう一つは地域の病院であることから、もう少し早い時期に来院される可能性がある。

3号委員：そこは揃えないとリハビリで効果が認められる方と、そうでない方が混ざってしまうと評価ができない可能性はないのか。選択基準に入れる等の検討はされないのか。

責任医師：リハビリを3カ月行っても効果がなかった方を対象とすることについて検討する。

分担医師：今回、ランダムに両軍に割り付けられることになっている。協力施設は割付調整因子として導入している。病院ごとに持っている様な特性のある患者ランダムに割り付けられることから、基本的には群間差はないものとする。病期については収集することを想定しているが、バラつきが生じるようならば調整解析することや、層別化を検討する。施設ごとの解析も探索的に行う事を検討している。3カ月以内を入れるかについても検討する。

3号委員：施設によってリハビリの内容が異なるのは割付で対応できるかと考えるが、どこのレベル患者さんなのかは選択基準で入れるべきかと考えます。

分担医師：重要な指摘として検討する。

3号委員：選択基準5-1-2について「受動屈曲100度未満かつ受動外旋40度未満かつ受動内旋第3腰椎未満の凍結肩患者」と記載されている。その設定は参考文献のレビューから設定されたと記載があるが、異なっているように見えるが、設定根拠は何に基づいて設定されたものか。

責任医師：文献は参考したが、外旋10度と第四腰椎L5はかなりの高度なものになってしまうことから、受動外旋40度未満かつ受動内旋第3腰椎未満については文献を参考に設定した。

3号委員：今回背景として日本のデータと海外のデータを出しているが、これまでに得られている臨床研究として報告された論文の対象と、今回の対象は同じと考えてよいのか。

責任医師：むしろここまで厳密にインクルージョンクライテリアを決めている論文はほぼないと考えてよいかと思う。かなり厳密である。

- 3号委員：海外の論文も同じか。ランダム化試験をやっているようだが。過去の臨床試験を元に研究を立案したのか確認しなかったが、ほぼ同じと考えてよいエビデンスはあるのか。
- 責任医師：「受動屈曲●度未満」としか書いていないものが多い。「frozen shoulder をインクルージョンした」としか書いていないものもある。そういった意味で、今回の研究の方がインクルージョンクライテリアは高くなると考えている。
- 3号委員：過去の海外の文献のエビデンスについては、今回参考とすることについて妥当であると判断されているという事か。
- 責任医師：そうである。
- 4号委員：この試験で医学的に炎症期である患者を捉えられれば、試験薬の機序から効くのではないかと推察する。それだけに、選択・除外基準で炎症期の患者が捉えられるかが重要となる。先行研究の中で、効いた試験と効いてない試験があったが、特に効いた試験の選択基準とほぼ一致しているという認識であるか。また盲検性を担保した研究もあったので、今回の試験でも盲検性を担保することは可能ではないか。非盲検での試験実施は様々なバイアスがかかることから、過去の盲検性を担保した研究デザインを参考に検討しなかったのか。
- 責任医師：盲検性について1臨床医でフォローがない中で試験を実施することを考慮すると、盲検性はかなり敷居が高い。非盲検性で行う事を考えた。基本的には海外の研究で可動域や屈曲外旋内旋という点で、全てを網羅することになり、ピュアな凍結肩の症例が組み入れられると考えている。罹病期間については8か月未満に設定しているので、比較的炎症期をとらえられる可能性が高いと予測している。NRS4以上である患者をインクルージョンしていることから、炎症期症例がしっかりと捉えられるデザインになっていると考えている。
- 5号委員：凍結肩になることで睡眠に悪影響を及ぼすと説明があったが、そのデータを何かしらの形で取られると良いのではないか。副次的評価項目としてでも有益なものになるのではないか。罹病期間で層別化するという点について、基本的に罹病期間は連続量になることから、層別化はできないのではないかと考える。
- 責任医師：睡眠障害についてはConstant Score「Unaffected Sleep」という選択肢からデータが取れる。ステロイドを飲むことで少し元気になったり睡眠障害が出ることも想定されるが、いままでの例を見ると、「痛くて眠れない」や「寝返りうつと目が覚める」などの方がプレドニンを飲むと眠れるようになったという患者さんが多い。不眠になったという事はこれまで聞いていないが、データとしてはとれるようになっている。罹病期間については、●ヶ月以上○か月未満という事を検討する。
- 分担医師：割り付け調整施設について、施設だけでなく罹病期間も含まれている。罹病期間は連続変数なのでその閾値を明確化することを検討する。
- 6号委員：患者として質問する。スケジュールでは先生の間診を受けられるのが4週に1度、リハビリが週に1回となっている。リハビリ時に先生の相談や質問をすることができるのか。
- 責任医師：基本はスケジュールになっているが、OTが患者に近い立場であるので、質問がある場合は呼び出してもらえれば対応する。
- 6号委員：リハビリについて、朝晩10回ずつとなっているが、痛みがある時はかなりの時間を要する。やった後も非常に痛い。夜ならやる時間はあるが、仕事をされている方が朝やるのは大変ではないか。
- 責任医師：プレドニンを2週間飲むことで痛みが軽減され、リハビリが進む傾向がある。現在、外来では1日トータル何分ぐらいやっているかを確認している。朝晩10回は大変だと思うので、1日トータル2セットというような形式を検討する。
- 6号委員：患者日誌について、効き手でない方の手でも対応できるのか。
- 責任医師：患者日誌はViedocを用いて記載してもらう事を検討している。
- C R C：患者日誌はViedoc Meを使って、スマホから入力できるように準備している。スマホを持たない方に、紙ベースも検討している。その場合でも、チェックすることで対応できるように検討している。
- 7号委員：プレドニンは保険適用外だが、現時点で病名をつけて処方しているのか。
- 責任医師：「肩関節周囲炎」をつけて処方していた。これまで査定されることはなかった。

- 奥田委員：プレドニンを最初の1か月5mg投与することになっているが、低用量としているがリウマチの患者ではない方に対して「低用量」と言ってよいのか。投与期間が短いからという事もあるのか。
- 責任医師：5mgは低用量と普通に使う量の境界線であると考え。期間を1か月以内と区切っていることと、その後、減らしていつていることから低用量と考えた。
- 1号委員：特に高齢者の観点からいうと、筋肉とか糖尿病に関して、あまり採血ができないことを考えると不安が残るので、注意が必要。
- 3号委員：容量の設定の設定根拠は何か。
- 責任医師：そもそも5mg以下のDoseで行いたい。海外の報告では30mgのあと15mgや、10mgのあと7.5mgになり、結構なDoseが6週未満で終了してしまっている。プレドニンは徐々に漸減していくのが体にも優しいと考えている。リウマチの患者さんにも1か月ごとに減らしていつている。疾患の状態から4か月は最低限必要と考えている。
- 3号委員：後ろ向き研究を実施しているが、5mgを4週、4mgを4週…と経時的にその痛みが改善するのか、減らしていくと痛みが増えるのかという検討したのか。その上で、この容量設定か。
- 責任医師：5-4mgの時に効いていて、3-2mgになると前ほど効果は感じていないという事であった。本当に痛い時期は抑えられて、3-2mgでは痛みがコントロールできていたので、このプロトコルで良いと考えている。
- 3号委員：本当に痛いときは、数値化しているのか。数値化できるものなのか。
- 責任医師：NRSの外來で腱板断裂などない場合、安静時痛と肩を外旋した時の外旋痛、夜間痛は聞くようにしている。
- 3号委員：研究であることから明確なクライテリアをもって容量設定しなければならないことになるので、その辺りが気になる。レスキューはセレコキシブ群に低用量プレドニンを内服することしかないが、低用量プレドニン群に割り付けられた方へ逆に、セレコキシブをレスキューとして使う事は検討されないのか。
- 責任医師：抗炎症作用としてプレドニンの方が強いので、プレドニン群に割り付けられた方へのセレコキシブのレスキューは考えていない。
- 3号委員：効果が弱くなってきた方がいたという事だったので、そういう方にはどのようなアプローチをされるのか確認した。
- 責任医師：アセトアミノフェンは屯用で使ってよいことにしている。
- 3号委員：重篤な有害事象が発生した場合について、重篤な副作用が発生した際の対応について説明を求める。
- 責任医師：発生した施設の責任医師から、研究代表者に至急連絡をいただき、代表者から効果安全性評価委員会（委員長と委員）に連絡をし、委員会を開催してもらう。
- 3号委員：効果安全性評価委員会についてプロトコルには、意見が分かれた場合は研究事務局と相談するとの記載があるが、研究事務局は誰になるのか。研究事務局を研究代表者が兼ねると客観性に欠けてしまうと思うが。
- C R C：研究事務局は友常が担当する。
- 3号委員：プロトコル上に事務局の記載がないので、追記すること。また疾病等報告の手順書にも説明の報告手順が記載されていないので追記すること。
- C R C：追記する。
- 3号委員：有害事象の評価項目としてプロトコル8.2.2に記載されているが、それ以外についても、有害事象の定義を確認し適切な記載にすること。採血について、Day56以降は採血しないということについて、プレドニンが生理的な分泌量保護に匹敵するためしないという事と思われるが、セレコキシブ群についても採血しないのか。
- 責任医師：そもそも整形外科では高齢者を含め、セレコキシブを使用している患者さんに対して採血は実施していない。Studyなので採決は必要とは考えるが、3回採血することになると参加いただける患者さんが減ってしまう事を危惧している。安全上は必要かと考えるので検討する。

3号委員：通常診療で採決をしにくい状況は理解できるが、今回研究を行なうので、どちらの群でどのぐらい有害事象が発生するかを検討する上でも必要と考える。

責任医師：3回目の採決について検討する。

<審議>

1号委員：本試験については適用外で使用している状況は望ましいことではなく、きちんと副作用を含めて評価することは必要と考える。

3号委員：丁寧にご対応いただいていることは理解できるが、経験側から、容量の設定や病期の設定をしている点が気になる。もう少し、背景情報に記載していただくことやレスキューがいらないと判断された根拠について、エビデンスをもって容量の設定や選択基準の設定をして欲しい。

1号委員：容量設定や選択基準について根拠をもって設定するよう依頼する。

5号委員：容量設定や選択基準については、技術専門員の評価の中でも指摘したが、根拠のある回答はなかった。セレコキシブを対象にやるよりは、同じプレドニゾロンの中で容量を設定する試験を行う方が良いのではないかな。

1号委員：修正点に対応し、建付けの検討を依頼する。

<結果>

全会一致で継続審議とされた。

【審議事項2：変更申請】

研究課題名	小児腹膜透析の長時間貯留におけるイコデキストリン透析液の2.5%糖濃度透析液に対する優越性試験
研究責任医師	都立小児総合医療センター 濱田 陸
実施医療機関	都立小児総合医療センター

<申請事項2>

事務局より変更申請について説明がなされた。試験実施期間の延長（終了報告書作成期間を加味し忘れていたため）、透析液テルモ社「ミッドペリック」の記載漏れの修正である。

<質疑応答>

特に質疑は行われなかった。

<結果>

全会一致で承認とする。

【審議事項 3：変更申請】

研究課題名	反応性アストログリオーシスを定量化する新規画像バイオマーカーの研究 開発：認知症疾患の層別化における[18F]SMBT-1の有用性の検討
研究責任医師	東北大学病院 田代 学
実施医療機関	東北大学病院 他

<申請事項 3>

事務局より変更申請について説明がなされた。レビー小体型認知症（DLB群）患者のリクルートを進めるための変更である。

<質疑応答>

3号委員：本研究は、疾患群を横断的に検討する研究であるが、類似しているからと言って、拡大することは可能なのか。変更する理由について説明はあったのか。

事務局：事務局で聞いているのは、レビー小体型認知症（DLB群）の方が、想定よりも集まらないことから、もう少し対象を広げたいと聞いている。

3号委員：今回の変更について、併用禁止薬に非可逆性MAO-B阻害薬が入っているが、安全性についての問題はないのか。

事務局：研究責任医師に改めて確認する。

<結果>

全会一致で継続審議とされた。

【報告事項 1：簡便な審査】

研究課題名	小児腹膜透析の長時間貯留におけるイコデキストリン透析液の2.5%糖濃度透析液に対する優越性試験
研究責任医師	都立小児総合医療センター 原田 涼子
実施医療機関	都立小児総合医療センター

<報告事項 1>

変更申請について事務局より簡便な審査にて承認とした旨、報告された。

埼玉県立小児医療センターの分担医師の変更である。

<質疑応答>

特に質疑は行われなかった。

<結果>

全会で確認した。

【報告事項 2・3：簡便な審査・軽微変更申請】

研究課題名	小児急性胃腸炎に伴う嘔吐症に対するオンダンセトロン OD フィルムの特定臨床研究（単施設非盲検非ランダム化試験）
研究責任医師	都立小児総合医療センター 岸部 峻
実施医療機関	都立小児総合医療センター

<報告事項 2：変更申請（簡便な審査）>

変更申請について事務局より簡便な審査にて承認とした旨、報告された。
分担医師追加、および実施計画の誤記修正に関する変更である。

<質疑応答>

特に質疑は行われなかった。

<結果>

全会で確認した。

<報告事項 3：軽微変更申請>

軽微変更申請について事務局にて受理した旨、報告された。
第一症例登録日が登録された（9/4）。

<質疑応答>

特に質疑は行われなかった。

<結果>

全会で確認した。

【報告事項 4：簡便な審査】

研究課題名	ヒドロキシクロロキンによる抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠での先天性房室ブロックの再発抑制：医師主導臨床試験（J-PATCH）
研究責任医師	都立多摩総合医療センター 横川 直人
実施医療機関	都立多摩総合医療センター

<報告事項 4>

軽微変更申請について事務局にて受理した旨、報告された。
国立成育医療センターの実施許可が取れたため、なし→ありに変更された。

<質疑応答>

特に質疑は行われなかった。

<結果>

全会で確認した。

【その他】

・次回委員会開催日について

事務局は、第 64 回臨床研究審査委員会を 2023 年 11 月 10 日（金）17 時 00 分より 2 階第 1 会議室にて開催することを確認した。

以上