

2025年 第2回 名古屋市立大学臨床研究審査委員会議事録

日時：令和7年1月22日（水）午後4時31分から午後5時56分まで

場所：医学部研究棟2階 臨床セミナー室

出席者：委員長 齋藤 伸治 名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野教授
(医学/医療)

委員 ※1 岩崎 真一 名古屋市立大学大学院医学研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野教授
(医学/医療)

* 窪田 泰江 名古屋市立大学大学院看護学研究科先端医療看護学教授 (医学/医療)

佐橋 朋代 名古屋市立大学病院看護部副看護部長 (医学/医療)

葛島 清隆 名古屋市千種区保健福祉センター所長 (医学/医療)

塚田 敬義 岐阜大学大学院医学系研究科教授 (生命倫理)

* 杉島 由美子 中京大学法学部教授 (法律)

宮前 隆文 宮前法律事務所弁護士 (法律)

※2 * 天野 初音 天野社会保険労務士事務所社会保険労務士 (一般)

* 安藤 明夫 - (一般)

大島 尚美 一般社団法人パブリックサービス理事 (一般)

(* WEB参加)

※1 中途参加：午後5時03分より ※2 中途参加：午後4時48分より

事務局：神谷武、福田英克、多田昌史 (WEB)、嶋野佳代、小田可奈子、山本昌輝 (WEB)、小幡久美子、長濱亜衣子、星野俊則

1. 議事録確認

議長から審査委員に対し、2025年第1回議事録の確認があり、了承された。

2. 議 題

① 特定臨床研究 実施の適否の審査

整理番号	2025A001
課題名	難治性不育症に対する TNF α 阻害薬投与の安全性及び探索的に有効性を検討する非盲検非対照試験
実施計画提出日	令和6年12月9日
研究責任医師	北折珠央 (名古屋市立大学病院産科婦人科)
説明者	北折珠央 (名古屋市立大学病院産科婦人科)
審議参加委員	齋藤伸治、岩崎真一、窪田泰江、佐橋朋代、葛島清隆、塚田敬義、杉島由美子、宮前隆文、天野初音、安藤明夫、大島尚美
技術専門員	間邊利江 (名古屋市立大学病院臨床研究開発支援センター)
COI 該当委員	該当なし
審議対象研究に関与する委員	該当なし
審議結果	不承認 ・ 全会一致
審査意見業務の過程 (申): 申請者 (技): 技術専門員 (医): 医学/医療 (法・生): 法律又は生命倫理	(技) 4点の指摘がある。計画書については3点で、1つ目が「選択基準として難治性不育症と記載されているが、APS、夫婦の染色体異常以外の糖尿病や甲状腺疾患の検索は必須としなくて良いのか？」ということである。2つ目は「安全性確認試験であり、重篤な合併症を生じ得る患者は除外すべきであるため、除外基準に重篤な血液疾患の患者又はその既往歴のある患者を加えた方が良いと思われる。」、3つ目が「流産となった場合に、流産絨毛の染色体検査は不要か？有効性を評価する際に、流産の原因検索は必要であり、特に染色体異常の有無は重要な因子で

<p>(一):一般 (事):事務局</p> <p>注:(技)は技術専門員の評価書を議長が代理で読み上げた場合を含む</p>	<p>ある。」ということである。</p> <p>(申) 1つ目については、本院の不育症の原因検索の段階で甲状腺や染色体検査、糖尿病の有無などは必ず確認をしており、これらを行うことが前提となっていたので書いていなかった。研究計画書の「3.2. 選択基準」に、「甲状腺異常、夫婦染色体異常、糖尿病合併又は耐糖能異常が認められていないか、それに対する治療を行っても染色体正常流産となった既往がある」と追記した。2点目については、免疫を抑える薬でこういった重篤な血液疾患があってはよくないので、研究計画書の「3.3. 除外基準」に、「重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）を有する又はその既往歴がある場合」と追記した。3点目の流産絨毛の染色体検査は通常の診療で行っているため、特にこの研究計画書に記載する必要はないと考え、追記をしていない。</p> <p>(技) 主要評価項目が有害事象の発生率となっているが、「解析項目・方法」の安全性の解析のところには「(2)安全性の解析に、有害事象、副作用の発現率を算出」となっている。一方で、「(2)①」には「発現割合を算出する」となっており、使用している疫学用語の言葉の統一をされた方がよいと思う。次に、「解析項目・方法」の主要評価項目の解析で、「有害事象の種類、重症度、経過についての診療録から抽出する」とあるが、これはデータの抽出方法のみの言及になっているので、その方法の記載もお願いしたい。副次評価項目の解析も同様である。</p> <p>(申) 「発現率」で統一した。2点目の指摘も研究計画書の「10.4. 解析項目・方法」に具体的に記載した。</p> <p>(医) 免疫抑制剤を使用するが、難治性不育症の病因として、免疫が関わっているというエビデンスはあるのか。</p> <p>(申) 不育症の方では、子宮の頸管粘液中の IL-6 や IL-8 などが上がっていることが過去の研究で示されている。</p> <p>(医) それは不育症でない方と比べてか。</p> <p>(申) 比べてである。</p> <p>(医) データがあるのなら研究計画書に示していただきたい。</p> <p>(法・生) なぜこのアダリムマブを選択されたのか。</p> <p>(申) 過去に海外の不育症の方に使われた研究や、不育症ではなく不妊症に使われた研究の文献を集めてみたところ 8 割から 9 割がアダリムマブを使っている研究であった。やはり、有効性・安全性を確認するためには過去に使用された実績の多いものがよいと判断した。</p> <p>(法・生) そういった情報も研究計画書と説明文書に記載していただきたい。</p> <p>(法・医) 薬代は全額自費になると思うが。</p> <p>(申) 後発品が出ており、1本 25,000 円程度、2週間に1回で月に 50,000 円程度になる。</p> <p>(法・医) そういうことも書いておいていただかないといけない。バイオシミラーを選択すること、この薬になっているということについて、薬の選択のところで説明をされた方がよい。できれば初発でやるべきとは思うがどうか。</p> <p>(申) 研究費があまり獲得できておらず患者さんの自費負担が前提になる。後発品は先発品の半額になることから、出せない金額ではない。20万よりは10万円の方がいいかなということ、院内ですぐに手に入るものであること、何かあった時に対応していただく膠原病内科の先生が普段から使い慣れていることからこのアダリムマブの BS を選択した。これらの内容についても追記したい。</p> <p>(法・生) 研究計画書の「2. 研究の背景、意義及び科学的合理性の根拠」に、「免疫グロブリン大量療法で出生した児に早産と胎児発育不全の割合が高い」とあるが、これは通常の出産に比べてということなのか、他の不育症と比べてということなのか。</p> <p>(申) 通常の出産と比べてである。</p> <p>(法・生) 次のページに「催奇形性は認められず」と書いているが、アダリムマブを使った時の、そういった早産と胎児発育不全の割合を示したデータはないか。</p> <p>(申) 早産や先天異常の発生率は特に一般と比べて増えないというデータはあるの</p>
---	--

で記載する。

(医) そのデータがあるということはちゃんと書いた方がよいと思うが、この薬はリウマチのように激しい炎症のある人にしか使わない薬である。一般の人に使ったデータはあるのか。

(申) 調べた限りでは、一般の何もない妊婦さんに使ったデータはない。不妊症、不育症の方に使ったというデータは探すことができたが、逆にないからこそ、この研究が必要だと思った。

(医) ないものを使うというのは、基本的にはかなりハードルが高いと思われるので、その点をきちんと記載する必要がある。説明・同意文書に「報告では流産や早産のリスクが上昇したという報告はないものの否定はできません。」「児への毒性および催奇形性の報告は存在しません。」と書いてあるので、大丈夫だと受け取られると思うが、今の説明だとデータが無いのであって大丈夫だとは言えないと思うのだが、そこの書きぶりや事実関係に少し乖離があると思う。

(法・生) 書き方として、データが無いということははっきりと伝えていただきたい。

(一) 説明・同意文書に、「無投薬でも 50%程度の確率で出産できるとされています」という表現があるが、4 回以上流産した人でも 50%と考えてよいか。

(申) 4 回流産のあった方の 5 回目は 60%で、5 回目以上は 50%以上で横ばいとなる。

(一) この治療を行うための検査の費用は自己負担になるのか。

(申) 適格性確認のための検査は自己負担で、研究を開始した後の炎症反応とかの検査に関しては研究費で行う。

(一) 参加される方にとっては、いくらかかるのかということが、参加を判断する上での大きな要素だと思う。説明文書に金額をおおよそでいいので書いていただきたい。

(申) 何を自費で支払っていただいて、いくら位になるかを記載する。

(医) この手の研究は、多くの場合、研究者が負担するのがほとんどである。患者さんの負担が増えるというのは極めて稀な例である。患者さんの自己負担に関しては、それも含めて判断されることになるので、分かる範囲で、できるだけ正確に記載していただくのが適切である。

(法・生) 技術専門員指摘の、流産となった場合の流産絨毛の染色体検査について、日常診療でやっているのだから特に追記はしないとの説明であったが、もしも流産された時に日常診療と同様にされるのであれば、やはり研究計画書や説明・同意文書にも書いておいていただいたほうがよいと思う。

(申) 流産時には流産絨毛の染色体検査を行うことを追記する。保険診療なので、保険適用で行う旨も記載する。

(法・生) 研究データとしてどういう項目のものを研究者の元に残すのかということは、項目としてははっきりと書いておいていただかないといけない。

(医) データとして取られるのであれば、どこからお金を取るかは別にして、流産時には必ずやりますと書く方が研究として適切である。

(法・生) 投与スケジュールの「既往流産が 10 週以降の場合」というのは、1 回の流産で 10 週以降というのは分かるが、複数回流産されている時に、その週数が 10 週より前に流産した場合と 10 週以降に流産した場合が起こり得た時に、多い方、最長のところでみられるという理解でよいか。

(申) 最長の妊娠期間での流産を基に考える。

(医) その旨を記載した方がよい。読んだ人が、自分がどちらかが分かるようにしていただきたい。

(医) 研究計画書の「26. 引用文献」の「(5)」は雑誌名が書いてないのではないか。

(申) 真ん中に入ってしまったので後ろへ持っていく。

(医) 「(1)」の抗リン脂質抗体症候群以外の難治性の方に使った 10 例であるが、具体的に内容を説明していただけないか。

(申) 抗リン脂質抗体症候群ではなくて、原因がはっきりとしない不育症の方で、

どちらかという到着床不全とか、もう少し初期の段階の方である。

(医) そうすると「(1)」に出てくる10例というのは着床不全が10例か。

(申) 着床不全であったり、不妊症も入っている。

(医) それならば今回の研究とは対象が違うのではないか。

(申) 対象は違う。

(医) 「(12)」は抗リン脂質抗体症候群ということで、正当性があると私は思う。抗体が下がったとか、そういったエビデンスもとれる。対象とするカテゴリーがこれらの論文からはその根拠が出てこない気がしている。「(2)」も確か海外で有効な、というお話をされたが、内容は分からないが、タイトルをみるとレビューではないか。

(申) レビューだったと思う。

(医) そうすると、臨床データとしてのエビデンスに乏しいのではないか。

(申) 乏しいと思う。だからまず安全性の確認から始めたいと思い、この研究を計画した。

(医) 特段の根拠となるデータが無い中で取り組むためには、それなりの理由が必要で、その費用を患者に持たせるというのはあまり一般的ではない。効果がある可能性が十分高いということであれば分からなくもないが、効果があるという根拠が参考文献をみても分からないというご指摘だと思う。説得力を上げるような書きぶりにしていただかないと難しい。

(法・生) 探索的な要素を含んでいることは理解できるが、それだったら、やはり研究費を獲ってからやるべきではないか。

(申) 科研費が獲れたら。

(医) 研究費が獲れたからと言って認めるかどうかはまた別問題である。

(一) 説明・同意文書の「2. この臨床研究の目的と意義及び背景」の「今回の研究では4回以上の流産歴があり、そのうち1回以上染色体正常流産を含まれる方、抗リン脂質抗体症候群をお持ちの方では標準的治療が有効でなかった方」という表現が、「今回の研究では4回以上の流産歴があり、そのうち1回以上染色体正常流産を含まれる方」と「抗リン脂質抗体症候群をお持ちの方では標準的治療が有効でなかった方」の2つのパターンがあるように見えるが、「4. あなたがこの臨床研究の対象者として選定された理由」では「4回以上の流産歴がある方、流産時の絨毛染色体検査で1回以上正常核型と診断されている方、抗リン脂質抗体症候群を合併されている場合、標準的な治療を行っても1回以上染色体正常流産となった既往がある方、これらすべてを満たす方」となっており混乱するので修正いただきたい。

【以下は申請者退席後の審議において】

(医) まず、人を対象にして保険適応になっていない薬剤を投与する研究であるが、一定程度副作用が予想されるものを投与するのに根拠が弱い。それから効くか効かないか分からないような本当に探索的な研究を患者さんの負担でやることを認めるのかという点がある。藁にも縋るような状況の方に、いささか弱者に対する倫理的な問題があるのではないか。

(法・生) これは継続審査とはせず、差し戻し、不承認としてはどうか。

(一) 薬の安全性を確認するのに自分がお金を払うのはおかしくないか。この薬が安全かどうかを確かめたいというのなら、製薬会社かどこかがやればよいと一般人は思うのではないか。

(法・生) 胎児に何かの障害が出たりするのが懸念される。エビデンスでそういったところが担保されていないと。

(医) リウマチの人たちが実際に使ったデータを臨床的に集めてきて、そんなに影響はないのではないかという位置づけだと思うが、子どもへの影響のデータ、絶対大丈夫だというエビデンスはおそらく無い。

(医) TNF α が胎生に必要ないかどうかも分からない。ひょっとしたら、組織の発達に一部必要であるというようなことがあるかもしれない。リウマチの方はベース

	<p>ラインが高いからある程度中和してもいいが、普通の人は中和してしまうと0になるので、それで奇形が生まれることが無いとは言えない。そういった胎児への研究はされていないと思う。</p> <p>(医) 先天異常は偶然出ることもあるので、10人程度では安全とは絶対に言えない。胎児毒性に関しては1万人規模のデータがないと何も言えない世界である。</p> <p>(一) どうしても赤ちゃんが欲しいというお母さん、妊婦さんの気持ちは本当によく分かるが、ちょっとデータの的に弱い。もっときちんとした研究にできないものか。</p> <p>(医) 子どもに先天性疾患が現れて関係あるかと聞かれても、分かりませんと答えるしかない。</p> <p>(法・生) 薬を健康な人に対して投与することでどういうことが起きるのかといったことが、あまり分からないままで本当によいのか、劇的に確率が上がるわけでもないのに、薬の負担を患者さんに負わせながらやっていくのがどうなのか。</p> <p>(一) 期待値の高さと現実のギャップのところをエビデンスとか、そういったもので埋めていかないと。期待した上で駄目だった時の落ち込みは更に大きくなってしまうので、そのあたりも考えていただけたら。</p> <p>(医) 10例だけで安全性があると言えるのか疑問なので、研究計画から立て直していただいた方がよい。</p> <p>(技) 10名では何%出ましたという割合を言うだけ、記述するだけ。</p> <p>(医) 安全性という目的をそれで達成できるのかは疑問である。特に胎児毒性に関しては何のデータもない。</p> <p>(技) 保険はどうなっているのか。</p> <p>(事) 保険会社では、死亡とか障害の補償に関しては保険を請け負えないということで「死亡・後遺障害は補償対象外」となっている。</p> <p>(法・生) 生まれたお子さんに何かあった場合は、そもそも対象外ということか。</p> <p>(医) その通りである。</p> <p>(医) 今日はいろいろとご意見をいただいた。このまま認めることはかなり懸念がある。修正というよりも、全面的に書き直してもらって、新たに出していただくのが現実的である。本質的なところからしっかりと書き直していただき、新たな研究計画としての提出を求めたい。安全性に関する十分な説明がなされていないこと、安全性に関する設計が不十分であること、有効性を示す根拠が読み取れないこと、患者負担を正当化する十分なエビデンスとそれに見合う効果が確認できないこと、以上4点により本件は不承認としたい。</p>
--	--

審議：午後4時34分～5時54分

3. その他

次回開催予定

事務局より、次回は令和7年2月26日（水）午後4時半、今回と同様WEB参加可能なハイブリッド方式、会場は医学部研究棟2階の臨床セミナー室で開催予定であるとの案内があった。