

三豊総合病院

薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)の発症と治療に関する後ろ向き研究

研究責任者 : 岸本晃治

三豊総合病院

〒769-1695 香川県観音寺市豊浜町姫浜708

TEL:0875-52-3366 (内線2165)

FAX:0875-52-4936

E-mail:koujik@mitoyo-hosp.jp

2024年6月10日	計画書案	Ver.0	作成
2024年7月10日	計画書	Ver.1	作成

目次

1. 研究の背景と目的.....	- 2 -
2. 研究対象者.....	- 2 -
3. 研究の方法.....	- 2 -
4. 観察項目.....	- 2 -
5. 臨床研究を実施することにより期待される利益及び予想される不利益.....	- 3 -
6. 研究の終了、中止、中断.....	- 3 -
7. 対象症例数と研究期間.....	- 3 -
8. 解析・分析方法.....	- 3 -
9. 倫理的事項.....	- 3 -
10. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況.....	- 4 -
11. 情報の保管、廃棄および二次利用について.....	- 4 -
12. 研究機関の長への報告内容及び方法.....	- 4 -
13. 研究成果の帰属.....	- 5 -
14. 研究組織.....	- 5 -
15. 参考資料・文献リスト.....	- 5 -

1. 研究の背景と目的

1.1 研究の背景

薬剤関連性顎骨壊死(medication-related osteonecrosis of the Jaw: MRONJ)は、骨粗鬆症やがんの骨の転移などで使われるビスホスホネート(bisphosphonate、BP)製剤およびデノスマブ(denosumab、Dmab)製剤の骨吸収抑制薬(antiresorptive agent; ARA)や、血管新生阻害薬等[これらをすべて含め骨修飾薬(bone modifying agent; BMA)と呼ぶ]が原因になる顎骨壊死・顎骨骨髓炎である^{1,2)}。本邦でのMRONJの発症頻度は、BP製剤の高用量で投与された患者の1.6～12.4%に発症しており、低用量で投与された患者の約16倍の頻度が報告されている²⁾。一方、Dmab製剤の高用量を投与されたがん患者の3.6～33.3%にMRONJの発症が報告されている²⁾。また、Dmab製剤の低用量を投与された骨粗鬆症患者の0.133%にMRONJの発症が報告されている²⁾。今後も、高齢化に伴いBMAの使用頻度の増加が予想されるため、MRONJの予防と対処法が重要である^{3,4,5,6)}。

1.2 研究の目的と意義

本研究では、MRONJと診断された患者の臨床情報を収集し統計解析を行う。そして、MRONJの発症、治療法、予後に関連する因子の同定を行うことを目的とする。これらの因子を同定することは、今後、当科を受診するBMA投与予定または投与患者に対して、MRONJの発症予防のための歯科治療方針に繋がるとともに、MRONJの治療方針決定に寄与し、意義あるものと考えられる。

2. 研究対象者

三豊総合病院歯科口腔外科を受診し、MRONJと診断された患者を対象とする。

2.1 選択基準

以下の基準を全て満たす患者を対象とする

- 1) 診療内容と予後の情報が診療録から取得出来る患者
- 2) 年齢が20歳以上の患者
- 3) 性別不問

2.2 除外基準

公開された情報から本研究に対して不参加の申し出があった患者

3. 研究の方法

3.1 研究の種類・デザイン

後ろ向き研究(生体試料を用いない探索的研究)

3.2 研究のアウトライン

三豊総合病院歯科口腔外科を受診し、MRONJと診断された患者について、臨床情報を収集し統計解析を行う。そして、解析データをもとにMRONJの発症、治療法、予後に関連する因子の同定を行い、当科におけるMRONJの予防と治療方針を確立する。

4. 観察項目

背景(年齢・性別、既往歴)、当該薬の使用状態(種類や期間、併用薬)、加療内容(画像検査、病期、採血、疾患の経過)、転帰。

5. 臨床研究を実施することにより期待される利益及び予想される不利益

5.1 臨床研究に参加することによる利益

本研究は既存情報を用いた研究であり、研究対象者に直接的な利益は生じない。しかし、研究成果により今後の MRONJ の予防や治療の進歩に貢献できる可能性がある。

5.2 臨床研究に参加することによる不利益

本研究は既存情報を用いた研究であり、研究対象者に対して介入を伴うことがないため不利益は生じない。

6. 研究の終了、中止、中断

6.1 研究の終了

研究の終了時に研究責任者は、速やかに研究終了報告書を病院長に提出する。

6.2 研究の中止、中断

治験及び人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会(以下倫理審査委員会と略す)から実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

7. 対象症例数と研究期間

7.1 対象症例数

約100例

7.2 研究期間

研究対象とする期間:2004年4月1日～2029年3月31日

研究期間:倫理審査委員会承認後～2029年3月31日

8. 解析・分析方法

MRONJの発症、治療法、予後に関連する因子の同定を多変量解析を用いて行う。

9. 倫理的事項

9.1 遵守すべき諸規則

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(最新版)及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(2014年12月22日)に従って本研究を実施する。

9.2 研究実施計画書等の承認・変更、改訂

研究責任者は、あらかじめ研究計画書等を病院長へ提出し、研究の実施に関して倫理審査委員会の承認及び病院長の許可を得る。また、研究実施計画書等の変更又は改訂を行う場合は、速やかに定められた作業手順にしたがって病院長に改訂版を提出し、倫理審査委員会の承認および病院長の許可を得る。

9.3 説明と同意

①オプトアウトの場合

本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針「第12-1 インフォームド・コンセントを受ける手続き等(2)イ 人体から取得された試料を用いない研究」に基づき、必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、本研究の実施についての情報を三豊総合病院のホームページに公開し、調査対象者となる患者又はその代諾者が研究対象者となることを拒否できる機会を設ける。

9.4 個人情報の保護

研究実施に係る情報を取扱う際は、研究対象者の個人情報とは無関係の番号を付して、対応表を作成し、連結可能匿名化を行うことで研究対象者の秘密保護に十分配慮する。対応表は個人識別情報分担管理者が管理する。研究の結果を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。

9.5 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者又は関係者から本研究に関する相談を受ける窓口を研究グループ内に設置する。なお、本研究に関する事項については、研究者が適切に対応するが、本研究に関連したその他の問い合わせ（例：診療情報等の開示請求等）については、院内の関係部門へ連絡調整を行う。相談窓口は公知フォーマットに記載する。

9.6 個々の研究対象者における研究によって得られた検査結果の取扱い(ある場合のみ記載)

なし。

10. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究には研究費は必要としないが、もし必要な場合は歯科の研究費を用いて実施する。

本研究の計画・実施・報告において、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しない。また、研究の実施が研究対象者の権利・利益をそこねることはない。

11. 情報の保管、廃棄および二次利用について

11.1 情報の保管と廃棄について

研究責任者は、定められた保管方法に従って研究担当者等が情報等（研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料）を正確なものにするよう指導し、情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。本研究で得られた情報等は、歯科外来の施錠できるキャビネットに保管する。保管期間は、当該研究結果の最終の公表について報告された日から5年を経過した日とする。保管期間終了後は、紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し廃棄する。その他媒体に関しては、匿名化のうえ適切な方法で廃棄する。

11.2 情報の二次利用について

本研究で得られた研究対象者の情報は、同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いる可能性がある。その場合には、改めて研究計画書を作成し、倫理審査委員会の審査を経て承認を受け実施する。

12. 研究機関の長への報告内容及び方法

(1) 進捗状況等の報告

研究責任者は、少なくとも年に1回、研究の進捗状況を病院長に文書で報告する。

(2) 重篤な有害事象の報告

非該当

(3) 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実等の情報を得た場合

研究責任者は、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって、研究の継続に影響を与えられらるものを得た場合には、遅滞なくその旨を病院長に報告する。

(4) 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実等の情報を得た場合

研究責任者は、研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかにその旨を病院長に報告する。

(5) 研究終了(中止の場合を含む、以下同じ。)の報告

研究責任者は、研究を終了したときは、その旨及び研究の結果概要を文書により遅滞なく病院長に報告する。

(6) 研究に用いる情報の管理状況

研究責任者は、人体から取得された情報の保管について、11に従って必要な管理を行い、管理状況について病院長に報告する。

(7) 研究結果の公表と報告

研究の結果は研究責任者が研究を終了した2029年頃に投稿論文として公表する。

研究責任者は、結果について最終の公表を行ったときは、遅滞なく病院長へ報告する。また、最終の公表を行ったとして報告した後に、研究結果を公表することとなった場合は、速やかにその旨を病院長に報告する。

13. 研究成果の帰属

本研究で得られた知的財産権の帰属先は三豊総合病院である。

14. 研究組織

(氏名)	(所属機関)	(診療科)	(職名)	(連絡先)
○岸本晃治	三豊総合病院	歯科口腔外科	部長	0875-52-3366 (内線 2165)
後藤拓朗	三豊総合病院	歯科保健センター	医長	0875-52-3366 (内線 2165)
宮下志織	三豊総合病院	歯科保健センター	医員	0875-52-3366 (内線 2165)

(○: 研究責任者)

15. 参考資料・文献リスト

- Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 61: 1115-1117, 2003.
- 岸本裕充、萩野 浩、北川善政、野村武史、新井さやか、栗田 浩、梅田正博、井上大輔、田口 明、池田 通、田口 哲也、原田浩之: 薬剤関連顎骨壊死の病態と管理: 顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2023 (https://www.jso.ms.or.jp/medical/pdf/2023/0217_1.pdf).
- 五月女さき子、林田 咲、船原まどか、川北晃子、鳴瀬智史、坂本由紀、六反田 賢、柚島宏和、柳本惣市、梅田 正博: 薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)の発症契機と予防法に関する臨床的検討. 日口診誌、30: 249~255、2017.
- 梅田正博: 薬剤関連顎骨壊死の治療と予防に関する最新の知見: 多施設共同臨床研究の結果より. 日口外誌、63: 52~60、2020.
- 谷口弘樹、山本莉菜、小松享祐、千田 正、中野晋太郎、矢田光絵、山田龍平、石原 修: 当科における薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)の臨床的検討. 大阪急総医誌、42: 17~22、2020.
- 依藤俊暉、福本正知、澤谷祐大、上村亮太、大島 遼、長谷川智則、泉 さや香、藤田温志、和久井崇大、川又均: 薬剤関連顎骨壊死における一保存療法の効果と限界および外科療法への切り替え時期の検討—。獨協医学会雑誌、48: 211~218 2021.