

東邦大学医学部長 殿

東邦大学臨床研究審査委員会
委員長 島田英昭

2021年度 第1回 東邦大学臨床研究審査委員会 議事録 (通算3回目)

【日時】: 2021年4月19日(月) 18時00分から19時40分まで(100分) 【開催方法】: Web会議(Zoom)

【出席者】: 委員11名中11名出席(内訳: 外部委員7名・内部委員4名)

氏名	所属	構成要件	性別	区分	出欠
◎ 島田 英昭	東邦大学医学部 外科学講座一般・消化器外科学分野(大森) 教授	①	男	内部	○
○ 亀田 秀人	東邦大学医学部 内科学講座膠原病学分野(大橋) 教授	①	男	内部	○
赤羽 悟美	東邦大学医学部 生理学講座統合生理学分野 教授	①	女	内部	○
堀 裕一	東邦大学医学部 眼科学講座(大森) 教授	①	男	内部	○
井関 祥子	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 教授	①	女	外部	○
神原 かおり	大森赤十字病院 循環器内科 副部長	①	女	外部	○
瀧本 禎之	東京大学大学院 医学系研究科 医療倫理学 准教授	②	男	外部	○
面川 典子	わかば法律事務所 弁護士	②	女	外部	○
田中 早苗	田中早苗法律事務所 弁護士	②	女	外部	○
神田 恵理	主婦	③	女	外部	○
薄井 賢司	会社役員	③	男	外部	○
▶ ◎=委員長、○=副委員長 ▶ 構成要件: 以下の番号を記載: ①=医学・医療 ②=法律・生命倫理 ③=一般の立場 ▶ 区分: 内部=内部委員、外部=外部委員(法人との雇用関係なし) ▶ 成立要件: 当該委員会は次に掲げる基準を満たす。 1. 委員が6名以上であること。 2. 構成要件1委員に医師が1名以上含まれていること。 3. 男性及び女性がそれぞれ1名以上含まれていること。 4. 同一の医療機関(当該医療機関と密接な関係を有するものを含む。)に所属している者が半数未満であること。 5. 本学に属しない者が2名以上含まれていること。					
事務局	高橋、村石、出口、飯塚、河島、谷	陪席者	なし		

上記のとおり、認定委員会の成立要件を満たしている事について確認がなされた。

	議案内容	資料
1	前回(第2回)議事録確認	配布資料1
2	THC18003_岩田先生(特定臨床研究)[新規審査・ヒアリング]	配布資料2
3	THC18002_松岡先生(特定臨床研究)[新規審査・ヒアリング]	配布資料3
4	THC18001_根本先生(特定臨床研究)[変更審査]*確認	配布資料4
5	その他・次回開催確認	—

【議事】

1. 第2回 東邦大学臨床研究審査委員会 議事録(案)【配布資料1】

前回議事録案に沿って審査の振り返りおよび確認を行った後、出席者へ諮られ承認がなされた。

2. 審査・意見業務

申請・報告課題：3 件	内訳：新規審査 2 件、継続審査 0 件、変更審査 1 件、確認・報告 0 件
審査結果 *審査・意見業務対象外	承認 1 件 (*確認 0 件を含む)、継続審査 2 件、不承認 0 件

審議 ①	研究区分	特定臨床研究	審査区分	新規審査	配布資料 2
研究課題番号	THU 2 0 0 0 3	JRCT 番号	公開前	受付日	2021/3/12
研究課題名	認知症を伴わないアルツハイマー病病理を有する高齢者に対するリファンピシンの二重盲検、プラセボ対照試験				
研究代表医師	岩田 淳	実施医療機関名	医療法人相生会 墨田病院		
審議内容	本研究の目的と科学的根拠は明確であり、リファンピシンの効果と安全性を二重盲検法で検証しようとする研究デザインは妥当である。しかしながら幾つかの点を確認する必要がある。				
審査意見	<p>事前審査報告書、技術専門員評価書および予め出席委員からの質問・指摘を取り纏めた「審査前意見書」を委員長が代読し、ヒアリングを通じて確認が必要と思われる内容を抜粋して研究代表医師へ確認を取ると共に、必要に応じて修正内容の対応を求めた。</p> <p>[委員長] 認知症の症状を伴わないアルツハイマー病の方を登録する時に、高い確率で多分この人は認知症の症状はないがアルツハイマー病だろうということで同意を取ると思われるが、それはハイリスクグループの絞り込みで、今までのご経験で大体当たるものか。</p> <p>[研究代表医師] はっきり申し上げると当たらない可能性もある。アミロイドβ (Aβ=蛋白が異常に重合した構造物)や Tau(Tau protein=タウ・タンパク質) は蓄積していても、全く症状がない方は沢山おられる。そういった方々を臨床症状で見つけ出す事は不可能であるため、バイオマーカーを採取すると異常がある。その際にバイオマーカーが少しでも陽性になる努力はするという事になる。</p> <p>[委員長] その際、大体の当たる確率(Positive predictive value)は何%位か。</p> <p>[研究代表医師] 大体、高く見積もって 3 割強位になる。</p> <p>[委員長] 残りの方々は、例えば髄液検査まではしていただくが、残念ながら登録出来ないという場合もあるか。</p> <p>[研究代表医師] そういった事もあり得る。</p> <p>[委員長] 本研究実施施設が主たる所属施設と異なる理由についてご説明いただきたい。</p> <p>[研究代表医師] 私の勤務する東京都健康長寿医療センターは一般病院であり、通常の診療業務も沢山ある中で、医師主導治験に近い本研究の実施は困難であると考え、墨田病院での実施協力を得た。</p> <p>[委員長] 非常勤医師として墨田病院へ正式にご所属されているという理解で良いか。</p> <p>[研究代表医師] そのように理解していただく事で結構である。</p> <p>[委員長] 大阪市立大学でも同様の臨床試験を行っているようであるが、リファンピシンの投与量を決めた切っ掛けをお尋ねしたい。</p> <p>[研究代表医師] もともと大阪市立大学の教授が見つけれられた結果であるが、臨床家ではないため、友人である私が依頼を受けて実施を手伝うことになったという経緯である。</p> <p>[委員長] 今までの歴史的な経緯をもとに、内々のデータを把握したうえでのデザインという事か。</p> <p>[研究代表医師] その通りである。大阪市立大学では、全て臨床研究ではなく基礎研究として実施しており、そのデータをもとに安全性も考慮して 300ml と決めた。</p> <p>[委員長] 登録期間と観察期間が短い、介入した場合に、どれ位の期間でバイオマーカーの変化が出るかというのを推測されていると思うが、その根拠について説明をお願いしたい。</p> <p>[研究代表医師] 臨床症状ではないので、薬が効けばバイオマーカーの動きは非常に速い事を想定しており、1年2年という単位の治験を組む必要はないと考えている。</p> <p>[委員長] バイオマーカーの選定理由は、アルツハイマー病を含めた複数の神経疾患のバ</p>				

	イオマーカーとして何らかの論文が出ているかと思われるが、これでアルツハイマー病だという確定診断をしても良いものか。
[研究代表医師]	アルツハイマー病の病理に必要なのは、脳脊髄液 Aβ42 の低下と Tau の上昇、この 2 つを以って決める事が出来るといわれている。この 2 つが異常であれば、アルツハイマー病も少なくとも異常はあるという事になる。
[委員長]	アルツハイマー病の疑いがある方に同意を取り、髄液検査を行い、アルツハイマー病の確定診断の取れる 3 割ぐらいの方の随伴するバイオマーカーをモニタリングすればこの研究は達成出来るという事か。
[研究代表医師]	そういうことになる。
[委員長]	研究課題名を拝見すると二重盲検のランダムイズスタディで、言わばフェーズ III (第三相試験) ぐらいのイメージのタイトルになっているが、実際の標準差から計算される α エラー、β エラーから見たサンプルサイズが足りないのではないか。1:2 の割り付けが何故なのか(という懸念が技術専門員からなされている)。実際問題としてこれで最終的な結論を出すという研究なのか、それとも基礎研究しかないのか、まずはヒューマンでのフェーズ I・II 或いはアーリーフェーズ II のような位置づけなのか、その辺はいかがか。
[研究代表医師]	本研究は先ず目的としてバイオマーカーが動くかどうかという事を見る事が目標となるので、数や期間が短いという事もそういうところにある。本試験を以って薬が成立する事は考えていない点をご理解いただきたい。
[委員長]	バイオマーカーの推移というところ、変化するののかというところに力点があって、そもそも臨床症状の軽快がないので、アルツハイマー病の確定診断となる 2 つのマーカーの値が軽快するという作業仮説でもないのか。
[研究代表医師]	実際にはそうだが、結果的に 2 つのバイオマーカーがアルツハイマー病を例えば良くした時に(そのような薬はまだ出ていないが)、バイオマーカーが実際どうなるかがわかっていない。プライマリーエンドポイントを 1 つ変更して脳脊髄中の Neurofilament Light chain (ニューロフィラメント軽鎖) というものに変えているが、そのもの自体が変化するという事が、アルツハイマー病を良くしている、もしくは病気の進行を止めているという事だろうと推定をして、こう言ったものを選んでいるということになる。
[委員長]	先ほど標準偏差を 80 と設定していたかと思うが、その設定根拠は大阪市立大学における、いわゆる動物実験から類推した人間の場合という計算で良いか。
[研究代表医師]	そのように考えていただく事で構わない。
[委員長]	リファンピシンでこのバイオマーカーの変化を見るというのはヒトでは世界初という事になるか。
[研究代表医師]	その通りである。
[委員長]	説明文書の中で打率が 3~4 割の場合、残りの 6~7 割の方は登録対象外となる。その方に何も障害が起こらなければ良いが、髄液検査となると通常の採血に比べれば、場合によってはタップで頭痛が起こり得る。その方は試験に入った方と見なされるのか。
[研究代表医師]	スクリーニングを受けていただいているので、スクリーニング脱落扱いになる。
[委員長]	その場合、その方の健康被害は、加入する臨床研究保険でカバー出来るか。
[研究代表医師]	そのように思っている。
[委員長]	(委員に対し)他に追加の質問や意見があればお願いしたい。
[副委員長]	申請書にはこの研究の位置づけが明確には記載されておらず、例えば先行研究としてどこまで分かっている、そして何が分かっているのかがあまりはっきりしなかった。即ち、本研究がプラセボを対照として少人数で行われているが、例えばこれが single arm であるかどうかという事によっても当然位置づけが違って来るし、この対象が実際のアルツハイマー病の患者であるのか、それともこの申請のように、Pre という前段階なのかによっても違って来る。そうすると、何故アルツハイマー病の確定した患者でなく前段階なのか、何故少人数であってもプラセボをおいた 2 重盲検なのかについてご説明いただきたい。
[研究代表医師]	この薬がもし成立した場合、効果が認められる方々は症状がかなり進行した方ではない可能性が高い。それはアルツハイマー病の様々な異常たんぱく質の蓄積が残ってからだ症状が良くなると治療等でもいわれている。そのために例えバイオマーカーが動くか動かないかを見る研究であったとしても、早期、それも無症状の段階、即ちこれが最終的に投与対象の可能性のある方々に対して行うべきと考えた。これはプルーフオブコンセプト (POC=ヒトでの有効性と安全性の確認) を得るための研究なので、リファンピシンを投与することによって

	<p>バイオマーカーが全く動かないという事であれば、この薬自体の最初の目的が達成されない事が想定されるので、そのためにはプラセボをおいてきちんとした形で比較検討する必要があると考えた。</p>
[副委員長]	<p>臨床的にはまだ症状がないという事は、臨床ではまだ取れず、バイオマーカーの推移を見るだけになる。そうすると、アルツハイマー病の進行した患者でも効果は得られないのは結局同じであって、主要評価項目がバイオマーカーであれば、何故アルツハイマー病ではなく、その前段階であるかの理解が難しい。本来であればバイオマーカーをプライマリーエンドポイントの指標にするのであれば、先ずアルツハイマー病の患者で行い、それで下がったか確認したうえで、更に前段階を対象にした方が臨床的にも良いのではないかと、そういう順番かと思ったがこれについてはいかがか。</p>
[研究代表医師]	<p>アルツハイマー病のバイオマーカー異常というのは症状が出る 15~20 年位前から起こる事が知られており、15~20 年経つと症状が出て来る。症状が出るといっても軽度認知障害と違って、認知症の更に前段階になるので、そこから更に 5 年位経たないと認知症という状態にはならない。即ちバイオマーカー異常が 20 年以上続いている方が我々の目の前にいる認知症の患者という事になるので、その様な状態の方に例えばこの薬の効果がなかったとしても、この薬を投与して進行を止めたいという対象であろうと思う前段階、即ち全く症状のない前臨床期のアルツハイマー病の方に効果がないという事が言えなくなってしまう。</p>
[副委員長]	<p>バイオマーカーを見るのであれば、アルツハイマー病の患者(が対象)でも良いのではないか。逆に言うとアルツハイマー病になった場合にはバイオマーカーに変化がなく、前段階だとバイオマーカーが変化すると言えるだろうか。</p>
[研究代表医師]	<p>ご指摘のとおり言えるかどうかは分からないが、そのバイオマーカーの異常というものが、アルツハイマー病の方だと今回プライマリーエンドポイントに設定した Neurofilament Light chain、こういったものがどの位改善するかというと、あまり改善しない事が想定される。何故かと申すと、脳の中の異常が余りにも大きすぎるからという事になる。そのような方々を対象にしてこの薬が POC を取れなかったとしても、結局は前段階の前臨床期の方々を対象にしないと分からないだろうという結論になると推察しており、そのために敢えて認知症という段階の方々に最初から投与する事は行わない事を決めた。説明になっているだろうか。</p>
[副委員長]	<p>その辺りをきちんと背景の部分へ記載していただく事が重要と考える。</p>
[研究代表医師]	<p>承知した。</p>
[委員長]	<p>説明文書にももう少し追記があるとよい。この説明を受けられた方は、もしかしたら自分はアルツハイマー病の予備軍で、この治療を受けることで確率は分からないが単純に良くなるかもしれないという期待を持って参加すると思われる。全く期待がなくボランティアでいきなり参加するという事はあまり考えられないので、今仰っていただいた事、あとはバイオマーカーが下がったからといって予防効果が出るかどうかはまだ分からないという事でよいか。</p>
[研究代表医師]	<p>そのとおりである。</p>
[委員長]	<p>そうすると 2 重仮説があり、A ならば B、B ならば C という 2 つの所を同時に検証したいお気持ちはよく理解出来る。基本の基本としては、アルツハイマーの前臨床からアルツハイマーに向かう仮定でこれから検証しようと思っているバイオマーカーは、濃度依存性に病状が進行して行く事は動物実験でも分かっているか。</p>
[研究代表医師]	<p>Neurofilament Light chain については、ヒトにおいてそれなりのデータが出ていると思っている。</p>
[委員長]	<p>そちらについては既に診断基準で確率されているので問題ないが、surrogate marker (代用マーカー) として見ようとしているものがある。</p>
[研究代表医師]	<p>セカンダリーエンドポイントの別のものになるか。こういったものは探索的バイオマーカーとご理解いただきたい。</p>
[委員長]	<p>現状では、これら(のバイオマーカー)の効果が出る・出ないというのは、今回の試験自体とは関係がないという理解でよいか。</p>
[研究代表医師]	<p>指摘を受けてセカンダリーの項目に移したという事になる。</p>
[委員長]	<p>これまでご説明いただいた内容や当然と思われるロジックも含めて、もう少し詳しく記載いただけると読んでいる方は安心できるのでお願いしたい。</p>
[医学/医療の専門家]	<p>今の議論に関しては前臨床の研究から始まり、アルツハイマー病の発症のかなり早い段階で起こるイベントの所にリファンピシンが効くのではないかと</p>

	<p>いう事で、症状には出ない代わりにバイオマーカーで見ようとする部分に対しもう少し説明を加えていただくと審査委員の先生方や患者にも伝わりやすいと思うのでお願いしたい。</p> <p>[研究代表医師] 承知した。</p> <p>[医学/医療の専門家] リファンピシンは代謝酵素を誘導する作用があるので併用を避けなければならない薬が多いが、高齢者が対象の場合は血圧や諸々の薬等を服用している方が多いと思われる。併用禁止或いは併用注意の薬が多い中で研究対象者を見つけるのは難しくないか。</p> <p>[研究代表医師] 私の経験上は何とかなると考えているが、(研究実施施設へ)いかがだろうか。</p> <p>[研究事務局] 現在、募集団(被検者候補募集)の依頼をしており、承認後に今のご指摘を踏まえて被検者の選定を行うようにする際、リファンピシンを長期投与しない方がよい薬剤を服用されている方は除外されていくようになって考えている。</p> <p>[委員長] この数を上手くエントリーするためには、最終的には3~4割の打率という事では10倍位の候補者リストから合致しない条件が色々除外されていくと理解した。</p> <p>[一般の立場の者] 2つのバイオマーカー(Aβとtauの数値)でアルツハイマーの特徴が分かるということだが、逆に他の神経系の病気がある場合、その病気に対して2つのバイオマーカーは変わることはないのか、それとも、アルツハイマー病だけの特徴という理解で良いか。</p> <p>[研究代表医師] まず1つは、例えばアルツハイマー病にパーキンソン病が合併している人がいるとして、その場合にはアルツハイマー病のバイオマーカーが異常になる。しかしながら、パーキンソン病のみの方は、アルツハイマー病のバイオマーカーが少なくとも両方同時に異常になることはないので、2つのバイオマーカーが異常になる場合は、アルツハイマー病の病理学的には必ず脳にあるが、それ以外の病気がないという証明は出来ない。</p> <p>[委員長] リファンピシンで介入した場合に、もしかしたら偶然併発している神経疾患の方が改善して、セカンダリーエンドポイントのバイオマーカーが動いてしまう可能性があるが、それは確率的に非常に低いという事か。</p> <p>[研究代表医師] 少なくともその可能性はあると思うが、実際に症状が全くないという観点において、そういった併発する神経疾患が紛れ込んでくる可能性は非常に少ないと考える。</p> <p>[生命倫理の専門家] 研究デザインと背景が理解出来た。細かい指摘はこの場以外でも構わない。</p> <p>[法律の専門家] 特に追加の意見はない。</p> <p>—結論—</p> <p>[委員長] 今回指摘した内容の改訂を次回吟味するため「継続審査」とする事で良いか。</p>		
判定	・継続審査 (全会一致)	当事者/COIにより審査を外れる委員	なし
記載箇所	指摘事項・質問		
【3】 研究計画書			
2.2 研究の意義	<ul style="list-style-type: none"> ・大阪市立大学での基礎研究の成果を基にした研究デザインであることをさらに詳しく追記願います。 ・臨床症状発症前にバイオマーカーのみの異常を呈する患者において、バイオマーカーの値が改善することがアルツハイマー症状の発症抑止につながるという作業仮説の根拠について追記してください。 		
3 目的及び評価項目 主要評価項目	Neurofilament lightは神経損傷により細胞間質内に逸脱するとあります。その後アルツハイマー病などの神経変性疾患で検出されるとありますが、ここで引用されている文献は少なくともアルツハイマーに関するものだと思います。「などの」と使用すると、リファンピシンが他の神経変性疾患にも効果があるのかのように理解される可能性もあると思います。		
4.2 科学的合理性の根拠	<p>主要評価項目がバイオマーカーであるため、通常はアルツハイマー患者のみを対象とした探索的研究が先であり、その後今回対象に進んだり、プラセボ対照の比較試験に進むのが一般的です。従って、これまでに行われた先行研究について簡素に述べて、上述の先行研究をスキップして今回の研究を行う場合にはその理由を明確に述べてください。</p> <p>臨床症状発症前にバイオマーカーのみの異常を呈する患者において、バイオマーカーの値が改善することがアルツハイマー症状の発症抑止につながるという作業仮説の根拠について追記してください。</p>		
5.1.1 選択基準	アルツハイマー病確定診断のための2種類のバイオマーカーの根拠を明記してください(おそ		

	らくは診断ガイドラインなどで)。
5.2 目標症例数 5.2.1 目標症例数 5.2.2 症例数の設定根拠	投与量や標準偏差仮説についての動物モデルからの類推の根拠をわかりやすく追記してください。 ・記載内容をみるかぎり、一群前後比較のときのサンプルサイズ計算になっており、試験デザインで示されている「平行群間比較」が示す2群比較のサンプルサイズ設計になっていません。 ・標準偏差60という数字はサンプルサイズを8例と見積もるための恣意性がぬぐいきれないため、この値の根拠を示す必要があります(2群比較であるので、20~30例は必要ではないでしょうか)。
11.2 予想される不利益	リファンピシンによる治療を受ける事により、症状が改善しないかもしれない事を追記してください。
15 統計学的事項	現状の15例の解析では、ランダム化による群間の比較可能性が崩れる可能性が高いです。その場合は交絡等が発生しますが、総計解析ではその点について記載してください。 ⇒本件についてのご対応をお願いいたします。 現状の15例の解析では、欠損の影響が大きいと思われます。その場合バイアスが生じると考えられますが、総計解析でその点について記載してください。 ⇒本件についてのご対応をお願いいたします。
【4】 説明文書・同意文書	
2 研究の目的	臨床症状発症前にバイオマーカーのみの異常を呈する患者において、バイオマーカーの値が改善することがアルツハイマー症状の発症抑止につながるという作業仮説の根拠について追記してください。
6 予測される利益及び不利益 予測される不利益	リファンピシンによる治療を受ける事により、症状が改善しないかもしれない事を追記してください。
【10】 利益相反管理計画 (様式E)	
利益相反管理計画	様式B Q2 現時点での「契約締結状況」をプルダウンより選択し、利益相反管理基準が様式Eに反映する形でご提出願います。
【12】 その他	
臨床研究等の資金等の提供に係る契約書(案)	第7条(研究資金等)に記載されている金額および、利益相反管理計画(様式B) Q2に記載されている研究経費の整合性をお取り願います。 また、別紙3 研究資金等の内訳: 委託業務費用の消費税額についてご確認のうえ、適宜修正願います。
レスポンスレター	各「審査前意見書」「審査後意見書」に対し、レスポンスレターをご提出願います。

審議 ②	研究区分	特定臨床研究	審査区分	新規審査	配布資料 3
研究課題番号	THU20002	JRCT 番号	公開前	受付日	2021/3/11
研究課題名	活動性遠位潰瘍性大腸炎に対するブデソニド注腸フォーム剤治療の有効性評価と血清バイオマーカー (LRG/CRP) 測定の有用性を評価する多施設共同研究				
研究代表医師	松岡 克善	実施医療機関名	東邦大学医療センター佐倉病院 内科学講座消化器内科学分野		
審議内容	元来、潰瘍性大腸炎の治療薬として用いられている治療に対する、単群、非盲検、前後比較のスタディであり、大腸内視鏡検査に替わる低侵襲なバイオマーカーの探索を行う研究であり、倫理的に大きな問題は認めないが、研究の目的が LRG と CRP の有用性評価であれば、本研究薬に限定する必要がないので、全身投与ではなく注腸であることを生かした記載が研究の意義などに見られれば本研究計画の説得力が増すのではないかと考える。				
審査意見	事前審査報告書、技術専門員評価書および予め出席委員からの質問・指摘を取り纏めた「審査前意見書」を委員長が代読し、ヒアリングを通じて確認が必要と思われる内容を抜粋して研究代表医師へ確認を取ると共に、必要に応じて修正内容の対応を求めた。 [委員長] 本試験は通常の保険診療で行われ、CRP (C 反応性蛋白) を普通に採り、CRP を採るタイミングで LRG (Leucin rich α 2-glycoprotein) も採って、もしかしたら				

	LRGの方がCRPよりも良く臨床像を表しているかもしれないという作業仮説という理解で良いか。
[研究代表医師]	LRGは新規のバイオマーカーで保険にも収載されており、仰るとおりである。
[委員長]	炎症性のマーカーとして収載されてはいるが、潰瘍性大腸炎（UC=Ulcerative colitis）の病像のモニタリングという事で保険収載はされていないのか。
[研究代表医師]	炎症性腸疾患という事で保険収載されている。
[委員長]	今でもLRGとCRPは高い確率で両方測っているのか。
[研究代表医師]	まだ保険適用になってから半年なので、ようやく測り始めたところである。
[委員長]	保険適用になったところで前向きにきれいなデザインとして行い、保険適用を補強するようなデータを作りたいという事か。
[研究代表医師]	その通りである。
[委員長]	ガイドラインはこれから改訂されるものには入って来る予定か。
[研究代表医師]	おそらく来年頃に入ってくると思われる。
[委員長]	非盲検一群前向きの介入観察研究なのか、それとも介入とは言わず単純な観察研究なのか。
[研究代表医師]	レクタブルを使用することを介入と捉えるかどうかだが、基本的に臨床に必要なだと思った方に使用するので、限りなく観察研究に近いと思っている。
[委員長]	安全面に配慮し、特定臨床研究として申請したと思われるが、論点としては保険適用とはいえ介入があるという事と、LRGとCRPを両方測るという事か。
[研究代表医師]	今の保険の縛りで、LRGとCRPは同時に測れず、LRGのみ研究で採る事になる。
[委員長]	保険診療で実施する試験にLRGのみ患者に請求しないという事か。
[研究代表医師]	その通りである。
[委員長]	研究(治療)薬投与、6週間の間隔等々、内視鏡の検査回数等については、全てガイドライン或いは全国の専門家の判断レベルに基づいているのか。
[研究代表医師]	レクタブルが6週間治療というのは標準的な治療期間ではあるが、内視鏡検査を6週で行うというのは、通常の8~12週に対して少し早いのは事実である。
[委員長]	6週に設定した理由はあるか。
[研究代表医師]	レクタブルの治療期間が6週であることに合わせた。
[委員長]	治療薬自体は普通の保険診療だが、保険適用の治療期間が実際の検査間隔に比べて少し短いので、出来れば一番効いているところで実施するという事か。
[研究代表医師]	その分負担軽減費も同じという事になる。
[委員長]	一般の審査委員からも6週間で2回大腸内視鏡はきついのではないかという意見があったが、その辺りは十分に説明を行ったうえで同意取得をしていただきたい。技術専門員からも確認があったが、ステロイドとB型肝炎のキャリア等について、除外基準としてはいかがか。こちらは既に対応済みか。
[研究代表医師]	除外基準には入っていないが、通常は内視鏡の前に測るので、そこで引っ掛るようであれば医師の判断で不相当と見なしたという事になる。
[委員長]	一般的な感覚としては、CFを行う前にB肝チェックをするのは普通であり、B肝ポジティブの場合は、ステロイド注腸を行わないというのは一般的な感覚という理解で良いか。
[研究代表医師]	注腸はあまり全身的な免疫に影響を出さないなので、実際のところそこまでB肝に対して気を遣っていない。
[委員長]	逆にいうとガイドラインレベルでB肝の場合に対する中止の記載はされていないのか。
[研究代表医師]	注腸の場合は記載されていない。Systemic(の場合)はある。
[委員長]	抗生剤抗菌剤の除外基準は大体妥当という事で良いか。

[研究代表医師]	基本的にはUCの治療に抗菌薬を使用する事はないが、感染性腸炎をもし合併して使用した場合を想定している。
[委員長]	IBS(過敏性腸症候群)を合併した場合は除外することになっているが、実際は結構いるのではないか。
[研究代表医師]	厳密に言うと完全に数値は良くなっているのにIBSの様な症状の方がいらっしゃるのではこの基準になる。
[委員長]	炎症性サイトカインのメッセンジャーを見るという記載があったかと思うが、同意説明文書の日程表の中には検査回数が記載されていない。
[研究代表医師]	これは生検組織で測ることになる。
[委員長]	2回の内視鏡検査いずれでも測るという事か。そのメッセンジャーでRCT-PCRを行い、quantitativeな発現レベルが下がるのではという作業仮説があるのか。
[研究代表医師]	基礎的な話になるが、CRPはインターロイキン-6(IL6: Interleukin-6)に完全に依存している。ただ、LRGというのは、IL6以外でも上がるといわれているので、CRPが陰性の方でもLRGの数値が上がっている事があり、IL6以外のどういったサイトカインがLRGに影響しているのかを見るのが目的である。
[委員長]	例えば、最初のCFである程度炎症所見は強いが意外とCRPは高くないという症例があり、LRGはしっかりと陽性で、6週間後確かに2回目の所見で改善し、CRPは元々高くないのであまりあてにはならないが、LRGを見たら確かに下がっている。そういった症例を見つけたいという事か。
[研究代表医師]	そのとおりである。
[委員長]	補償の話になるが、今の説明によると基本的に試験の内容によって何らかの有害事象が起こるようなデザインではないと思われる。例えばLRGを採るために5cc余分に採血して貧血になったという様な事はないので、純粹に保険診療の枠組みで行った際に、たまたま偶然副作用が起こった場合は、通常の医薬品副作用被害救済制度で補償するという事で良いか。
[研究代表医師]	はい。臨床研究保険というのは変っていて、プロトコルに瑕疵があって何か起こった場合の保険と思われる。例えばブデソニド注腸だが、本当は1日2回のところを1日4回のプロトコルで行った場合に健康被害が起きた場合の補償になるかと思う。
[委員長]	仰るとおりで契約書を読むと殆ど補償しないように読める。ただ、本研究については基本的にこの臨床研究のデザインから起こる部分はないと思われる。研究費が概算の状態で提出されているが、現時点で大枠は決まっていれば記契約書へもその金額を記載いただきたい。
[研究代表医師]	決まっている。
[委員長]	バイオマーカーの新規性については、半年前に保険適用になった際に然るべき学会HP等で速報的に公開されている、もしくはプレスリリースはされているのか。
[研究代表医師]	HPには出ていないが、プレスリリースはされている。
[委員長]	それを担保するための論文は出ているのか。
[研究代表医師]	論文は出ている。
[副委員長]	そもそもブデソニドの注腸を(試験薬として)選択した理由はあるのか。つまり、何でも良かったのか、それともシステミックな治療よりもブデソニドという局所のステロイドの方がCRPとLRGの戦いをした際に、LRGに分があることから敢えて選んだのか。
[研究代表医師]	資金提供を受ける企業との関係で本製品を使用するために選択した。

- [副委員長] システミックな投与よりも、局所の投与の方が、LRG が勝つ(優位なバイオマーカーとなる)可能性は少し上がると思われる理由から選択したのかとも思った。もう1つは確認だが、選択基準のスコアの排便回数がここだけ平均が0から3と記載されている。スコアというのは全て0から3で、その中で1から2というのであれば基準として理解出来るが、何故敢えて0から3が記載されているのか。全ての患者が当てはまることを基準にわざわざ記載する必要はあるのか。
- [委員長] 適格基準に「人間」と書いているのと同じことか。
- [研究代表医師] 仰るとおりである。
- [医学/医療の専門家] ブデソニドの注腸フォームを治療に使用した場合には、内視鏡検査を6週間という(通常の診療で行われない)短いインターバルで受けるというのは普通に行うのか。
- [研究代表医師] どちらかといえば実臨床では殆ど実施しない事が多い。
- [医学/医療の専門家] この研究(LRG との比較)のために行うのであれば、先ほど臨床研究保険の事についてディスカッションをされていたが、やはりリスクがあり得るので、(それにより有害事象が発生した時のために)この保険に入らなくてはならない1つの requirement になると思われる。その代わりにもしかすると内視鏡検査の回数を減らす事がゴールになるかもしれない。
- [研究代表医師] この試験の結果によっては将来的に患者に対してと理解した。
- [生命倫理の専門家] 除外基準についてだが、先ほどの説明だと UC が寛解した後に IBS の症状を入れないための除外基準の説明のように聞こえたのだが、元々適格基準に今 UC がある人は入れないので、何故 IBS とわざわざ敢えて記載されているのか違和感がある。
- [研究代表医師] 便回数の幅も同じ理由で記載しているが、確かに違和感があるので検討する。
- [医学/医療の専門家] 除外基準について分かり難いのだが、実際に局所作用をするものの効果を見るからという事でシステミックを排除する事で良いのか。あとは UC になっている人を選定するという事で良いのか。
- [研究代表医師] 基本的な薬だけを飲んでいる方を選定したいと考えているが、実際に治療を行っている人でないと分からないと思う。
- [委員長] フォローアップしている候補の患者へ声を掛けるという理解で良いか。
- [研究代表医師] そのとおりである。
- [法律の専門家] 補償の所がよく分からなかったのだが、2回の内視鏡検査の際に身体を傷付けてしまった場合には臨床研究保険による補償がされるのか。
- [研究代表医師] 通常診療という形になる。
- [委員長] 通常に比べると8週間隔でも良かったかもしれないものを6週間隔で行ったがために、8週目ならバイオプシーをした際には出血しなかったが、6週だから出血した事までは証明が出来ないので、ごく普通の診療で経過観察のために1泊入院という事になるかと思うが、コメントに対して調べてレスポンスしていただきたい。
- [一般の立場の者] 注腸フォームは大腸の最初の方でも薬は届くのか。薬は全体に効くのか。
- [研究代表医師] お尻から15~20cmの範囲になるので全体には効かない。UCの特徴で、必ず直腸から奥の方に広がっていく。
- [委員長] 特殊な症例でかなり奥まで酷い場合は被検者にならないと思われる。
- [一般の立場の者] 選択基準に16歳以上と記載されていたが、上限や危険性はないのか。
- [研究代表医師] UCの患者は若い方が多いがご高齢の方でも結構いらっしゃるので敢えて年齢の上限は設けておらず、主治医の判断としたい。

	<p>[委員長] 一般論として若干侵襲があるのは注腸の治療を行うかどうかだが、実際臨床を行っているPSが良ければ90歳以上でも可能か。</p> <p>[研究代表医師] 注腸は非常に使用しやすいので、90歳以上でも可能である。</p> <p>—結論—</p> <p>[委員長] 通常の保険診療を行っている中で、保険適用となっているCRPとLRGの体外診断薬を測るが、半年前に適用となったLRGの検査回数には制約がかかっているためLRGの検査に関しては研究扱いとされている。本研究は倫理的に大きな問題はないが、幾つか修正していただき、今回指摘した内容の改訂を次回審議するため「継続審査」とする事で良いか。</p>
判定	<p>・継続審査（全会一致）</p> <p>当事者/COIにより審査を外れる委員</p> <p>なし</p>
記載箇所	指摘事項・質問
【1】 新規審査依頼書	
	添付書類は「その他」欄へ記載いただくとともに、提出書類との整合性をご確認願います。
【2】 実施計画（省令様式第1）	
1(1)研究の名称 (英名)	正式名の記載をお願いいたします。
【3】 研究計画書	
4 研究の内容	LRGがすでに保険承認されていることを明記してください。ただし、現時点では検査間隔などの規制があるため、この研究においては、LRG検査については保険医療ではなく、研究目的で検査することをわかりやすく明記してください。患者説明文書も同様です。
4.4 研究デザイン	本来であれば8週から12週程度の間隔で内視鏡を行うのが標準であるが、今回は6週間間隔としている理由を明記してください。
5.3. 選択基準 2. (1)	スコアが0～3に分布するために記載不要ではありませんか？
5.4 除外基準 4	除外基準にIBS(過敏性腸症候群)の記載があるが、これはUCにIBSが併存しているケースを想定しているのでしょうか。UCがあればIBSの診断はつかず、IBSであれば本研究の対象からそもそも外れるものと思われます。(IBSの記載があることで、違和感が生じます)。
16.2 予測される不利益、 16.3 リスクを最小化する方法	内視鏡生検による合併症について追記してください。
19.2 補償	<ul style="list-style-type: none"> ・もしも生検・出血となった場合の処置および賠償について明記してください。 ・本研究のために活動性遠位潰瘍性大腸炎の患者さんが6週間という（通常の診療では行われない）短いインターバルで大腸内視鏡検査を受けることには、リスクがあり得ると思われます。それにより有害事象が発生した時のために、臨床研究保険に加入する必要があるのではないのでしょうか？ ・2回目の内視鏡検査でなんらかの合併症が発生した場合には、臨床研究保険による補償がされるのでしょうか。
【4】 説明文書・同意文書・同意撤回書	
3. 研究の目的および意義	LRGがすでに保険承認されていることを明記してください。ただし、現時点では検査間隔などの規制があるため、この研究においては、LRG検査については保険医療ではなく、研究目的で検査することをわかりやすく明記してください。患者説明文書も同様です。
18 特定臨床研究の実施による健康被害に対する補償および医療の提供に関する事項	<ul style="list-style-type: none"> ・もしも生検・出血となった場合の処置および賠償について明記してください。 ・本研究のために活動性遠位潰瘍性大腸炎の患者さんが6週間という（通常の診療では行われない）短いインターバルで大腸内視鏡検査を受けることには、リスクがあり得ると思われます。それにより有害事象が発生した時のために、臨床研究保険に加入する必要があるのではないのでしょうか？ ・2回目の内視鏡検査でなんらかの合併症が発生した場合には、臨床研究保険による補償がされるのでしょうか。
【11】 利益相反管理計画（様式E）	
研究資金	予定されている研究資金の受入金額を記載願います。
【13】 統計解析計画書	

表紙	研究代表医師および統計解析責任者名等を明記願います。
【14】 その他	
共同臨床研究契約書(案)	利益相反管理計画(様式E)Q2に記載された研究資金の予定額との整合性が確認出来るよう、適宜記載願います。
契約書(案)	臨床研究支援センター契約締結担当からの確認連絡に伴い、4月12日以降に改訂された契約書(案)は、改めてご提出願います。 ※本件承認後も、契約書の改訂時には委員会への確認が必要です。
レスポンスレター	各「審査前意見書」「審査後意見書」に対し、レスポンスレターをご提出願います。

審議 ③	研究区分	特定臨床研究	審査区分	変更審査	配布資料 3
研究課題番号	THU20001	jRCT 番号	jRCTs031200258	受付日	2021/3/24
研究課題名	統合失調症に伴う社交不安症状に対するブレクスピプラゾールの改善効果の検討 一多施設共同、非盲検、単群試験一				
研究代表医師	根本 隆洋	実施医療機関名	東邦大学医療センター大森病院 メンタルヘルスセンター		
審議内容	契約書類の改訂内容について確認がなされた。				
審査意見	なし				
判定	・承認 (全会一致)		当事者/COI により審査を外れる委員		なし

3. その他・次回開催確認

※次回 2021 年度 第 2 回東邦大学臨床研究審査委員会は 5 月 17 日(月) 18:00～開催予定

以上