

### 第3回 国立大学法人信州大学臨床研究審査委員会議事要旨

日 時 : 令和2年5月10日(月) 18時30分~19時16分

場 所 : 医学部基礎棟5階 第2会議室

出席者 : 駒津委員長、下島副委員長、上村委員、田中委員、太田委員、相澤委員、川委員、高委員、栗田委員、中澤委員、池内委員、高附委員

欠席者 : 由上委員

#### 議 題

##### 1 申請の審査について

新規申請1件、変更申請2件について、審査を行った。

審査意見業務の対象となる実施計画の研究責任医師と同一の医療機関の診療科に属する者であるため、下島副委員長が退室した。

##### 1) ATTRv アミロイドーシス患者の下痢に対するコレステミドの有効性・安全性の評価

(研究責任医師: 医学科内科学(3) 関島 良樹 教授)

(担当者(以下、説明者): 医学部附属病院 内科(3) 望月 祐介 医員)

(実施計画提出年月日: 令和3年3月16日)

(評価書を提出した技術専門員: 信州大学医学部医学科内科学(2) 梅村 武司)

駒津委員長からの技術専門員評価書の内容について説明後、説明者から研究概要の説明があった。

○相澤委員: 比較は、投与しなかった時期において、投与した時期において、投与しなかった時期に比べて投与した時期に改善したことを見ようとなさるといふことか。

○説明者: はい。

○相澤委員: いわゆるプラセボのような偽薬のようなものは使用しないのか。

○説明者: すべて実薬で考えている。

○相澤委員: 統計的なことは、Pairedの検定をなさるのが妥当かと思うが、Mann-Whitney U検定は、Pairedなのか。

○説明者: 確認する。

○駒津委員長: この方法をやろうというのは、どなたか詳しい方が考えたのか。

○説明者: はい。

○駒津委員長: 統計的なことは確認しておいてほしい。

○駒津委員長: 投与方法だが、本来は高コレステロールの薬なので基本的には持続的に飲んでいただく薬だと思うが、拝見すると、下痢になったときに1回3錠朝夕というのを、謂わば頓用という形でやると読めるが、よろしいか。

○説明者: はい。経験的な話になるが、止痢作用が強く、継続して飲み続けると便秘になってしまう方がいるため、今回は頓用という形で予定した。

○駒津委員長: そうすると、やめるやめないは患者さんにブリストル難治性の便形状を見ながら判断していただくということか。

○説明者: はい。

○駒津委員長: 既存の治療をいくつか具体的に書かれているが、どのくらいまで既存の治療を行

ったらという具体的な決めのようなものはあるか。

- 説明者：具体的なものはない。研究計画書に書いてあるものを、極端な話、全て投与しても下痢が続くというのが、アミロイドーシス患者の下痢の特徴なので、それが改善するかどうかというのが今回の主眼のところである。
- 駒津委員長：そうすると、研究計画書に書いてある既存の治療のひとつだけ投与してみて効かないから、これ（本研究）をやってみましょうということではなくて、書いてある薬は全て投与した後のことを考えているということでしょうか。
- 説明者：基本的には書いてある試薬に加えてアドオンの形でコレバインを使うという形である。
- 太田委員：登録数が、目標が10例と書かれているが、これで統計学的なディテクションは得られるのか。
- 説明者：欲を言えば、もう少しn数が欲しいところではあるが、実際に外来でそこまでの患者数が見込めないというところで、10例と設定した。
- 駒津委員長：全く効果が見込めないという研究として問題だが、10例でも明らかな変化があれば統計が出ると思うが、先生方の感触や過去の文献的なところから、ある程度見通しはあるということでしょうか。
- 説明者：はい。
- 相澤委員：研究計画書の「本研究の必要性につながる、現在の標準治療の課題、不明点等」に「当科の経験」があるが、引用文献その他はこれについては書いてないようだが、全く未発表ということか。
- 説明者：未発表のものである。
- 駒津委員長：先生の仮説の中では、胆汁酸がたくさん出ることにより…ということをおっしゃったと思うが、アミロイドーシスで自律神経がやられるから胆汁排泄が増えるということだが、そのような仮説か。
- 説明者：増えるかあるいは不適切な分泌が起きるか、そのどちらかと考えている。
- 駒津委員長：胆嚢摘出した方は下痢とかに悩まされるということはあまりない気がするが、アミロイドーシスが原因というのは、単純に消化管にアミロイドがつくことで下痢になるのだろうかと思っていなかったが、それ以外のことも考えているということでしょうか。
- 説明者：病理学的には、自律神経のアミロイド沈着が過去の研究で証明されているので、それもある胆汁酸の分泌過剰あるいは不適切分泌により胆汁性比率が上がって、難治性下痢になるのではないかとというのが仮説である。
- 相澤委員：技術専門員評価書の注意すべき点に、予めニボーがないことの確認についてはどうなるか。
- 説明者：レントゲン確認については検討する。
- 駒津委員長：それでは、研究の必要性、科学的に妥当かということ、研究が必要としてそれが患者さんのリスクや負担を上回るかということだが、下痢は患者さんが困っていることなので、これに対する簡便な既存薬で効果があるということがエビデンスになれば、これは役に立つということで、みなさんよろしいか。
- （異議なし）
- 駒津委員長：リスクという点で、コレバインを飲んだことによって患者さんに起こる不利益あるいは、研究プロトコルに入ることによる不利益のようなことは何か考えられるか。説明の中では、あまりそういう印象は受けなかったが、強いて言えば何かあるか。
- 説明者：副作用にある便秘。また、スケジュールによる時間的な拘束。
- 駒津委員長：便秘のことは考えて、治ったらやめるという方法をとっているということだった。相澤委員が指摘した、腸閉塞のリスクも添付文書には書いてあるので、そのことについて予め

お腹の写真を撮っておくことをしておけば、防げるのではないかということである。臨床的には幅広く服用されている薬のひとつであるので、薬としての特別なリスクというのではないと思う。

○高委員：アミロイドーシスは難治性の下痢で、患者さんにとっては困っていることなので非常にいい研究だと思うが、対照はおかないのか。10人に対して使った前と後で比べるということだが、従来の治療法だけでやっている人と、コレバインを追加した群とで比較対照というのは考えていないのか。

○説明者：はい。

○高委員：アミロイドーシス患者がたくさんいらっしゃると思うので、経験的に効いたということを実感しているなのでこの研究をやると思うので、対照も同じような下痢をする人をおいて、投与した群と投与してない群で比較検討したほうが科学的にはよりはっきりしたエビデンスがとれると思うので、対照について考えられてはどうか。

○駒津委員長：科学的な方法としてはコントロールをおいていただいたほうがいい。もっというとダブルブラインドにさせていただけるとよりいい。あくまで参考意見であり、最後に決めるのは研究者なので、考えてきてほしい。

○駒津委員長：必要性は明らかであり、リスクという面でも注視すべきではない。研究の方法については高委員から意見が出たので、それに対しての考えをお考えいただく。利害関係については下島委員のご退席いただいているので問題はない。インフォームドコンセントは妥当かということについて、いかがか。

○栗田委員：血清C4濃度測定について、その必要性を説明文書の中に追加いただくと疑問がなくなるのではないかと思う。

○駒津委員長：かなり辛い病気で、医師と患者さんの信頼関係もできあがった中での話になるので、患者さんが疑念を持ったままということはないと思うが、逆に親しくなればなるほど丁寧な説明をしないということもあるので、そういうことのないようにしてもらいたい。

○駒津委員長：研究対象者の弱さに配慮しているかということだが、特殊な病気で主治医との関係があるので、主治医の機嫌を損ねたくないで断りにくいという側面があるが、リスクがあるかどうかという問題になってくると思うので、客観的に見て患者さんの弱さに対して問題があるとは言えない。

プライバシーに十分配慮しているかということだが、診療の流れの中で止痢剤という形で研究に参加するということなので、患者さんのプライバシーが阻害されるということはない。

研究の信頼性の確保の手立ては十分かということだが、データはどういう形で集めるのか。シートのようなものを作成するのか。

○説明者：電子カルテのテンプレートを作り、そこに入力していくか、あるいはエクセルに入力していくか、そのどちらかでやろうと思っている。

○駒津委員長：10という数字からいうと、やる先生がしっかり決まっていれば大丈夫だと思うが、それが客観的に正しいかどうかということの評価しなくてはいけなくて、監査までは必要ないということでもいいと思うが、モニタリングはどういう形でモニタリングすることになっていたか。

○説明者：当院の支援センターの方に依頼して行っていただくかたち。

○駒津委員長：それはどういうときか。最初に登録した1例についてだけか。

○説明者：基本的には登録された症例各々について。

○駒津委員長：全部やるとなるとけっこう大変。モニタリングの場合に患者さんの書かれている記載とデータが正しいかとか、アルブミンのデータの写し間違いがないかとかというふうにするので、全部やると大変になるので、普通は、例えば1例目と5例目とか。全部やったださ

いという臨床研究支援センターの業務が増えるので、要は客観的に行われていることが正しいということについて第三者が入ってもらえればよいので、具体的に決めておかれるとよい。

○説明者：わかった。

○駒津委員長：目的もわかりやすいし、内容も比較的シンプルな研究なので、全体像としてはいいと思うが、研究デザインこと、それから事務的なことだが、統計解析担当者の加藤先生のご所属が移られたので、新しいご所属を書いていただければ。

○駒津委員長：相澤委員から指摘のあった統計についてと、シングルアームでやるのか対照群を設けるのか、このままいくのであればこういう理由でこれでいくということを説明していただくこと、加藤先生の所属を変更してもらうこと、安全性という観点から投与前に腹部 X 線撮影でニボーを確認すること、他の方法でもいいと思うがそれが妥当だと思われる理由、もし採用しないのであればどういう理由でそれは不要だと思うのか教えてもらいたい。

○田中委員：便中の胆汁酸量を測定する方法はないのか。

○説明者：具体名は忘れてしまったが、外注でどこかの機関に出せばやってくれるというのはあるようだ。

○田中委員：先生方の仮説を裏付けるための評価として C4 を評価されるということだったが、C4 を前観察期間の最初、内服開始の投与期間の最初、投与期間の最終日の 3 回というように設定されているが、これを投与した場合、糞便中の胆汁酸排泄と負の相関を持つということは、投与すると当然 C4 は下痢に効果あった/なしに関わらず、C4 はもしかすると変化するかもしれないとも少し考え、実際に C4 の測定の仕方と C4 の動きだけで仮説を裏付けるのに足りるのか、もうすでに患者さんで C4 を測られていて、このターニングポイントで測定してこんな感じの動きをするだろうという予測のもとでこのスケジュールと指標の評価をやられるのであれば、それはそれでいいと思うが、設定の仕方や仮説を裏付けるのにもう少し別のダイレクトに胆汁酸を測定するといった方法があるのかどうかと考えた。

○駒津委員長：ここですべての質問に答えるのは厳しいと思うので、今のことについても答えを作ってきていただけるか。C4 だけでいいのか、便中の胆汁酸を測るといのはどうなのか。

○申請者：わかった。

審議のため、説明者は一旦退室した。

○駒津委員長：基本的には 8 つの観点で臨床研究をお認めするというので、ただ、科学的妥当性というところで研究デザイン、C4 以外のマーカー、統計的なこと、いくつかのことが出た。それについて回答を持ってきていただくことで、次回もう一度ここで審査させていただくので、本質的なことがあれば今日言っていただきたい。

説明者が再度入室。

○駒津委員長：基本的には価値のある研究だと納得した。繰り返しになるが、統計の方法のこと、リスクのことを考えた腹部 X 線写真を撮ること、方法的に対照群をおかなくていいのかどうか、C4 だけで大丈夫なのか、加藤先生の所属について、このあたりについて検討・修正いただいて、継続審査ということでお願いしたい。

審議の結果、次回委員会で再度審議を行うこととした。

下島副委員長が入室した。

2) 特発性小脳失調症に対する免疫療法の有効性及び安全性を検証するランダム化並行群間試験

(研究代表医師：岐阜大学医学部附属病院 脳神経外科 吉倉延亮 助教)

駒津委員長より、変更申請の内容について説明があり、特段の意見がなかったため、承認することとした。

研究分担医師である駒津委員長が退室し、下島副委員長が司会となった。

3) SGLT2 阻害薬服用中の糖尿病合併高血圧患者におけるエサキセレノンの有効性及び安全性を評価するための臨床研究

(研究代表医師：医学科内科学(5) 元木 博彦 准教授)

下島副委員長より、変更申請の内容について説明があり、特段の意見がなかったため、承認することとした。

駒津委員長が入室し、引き続き報告が行われた。

## 2 臨床研究の定期報告について

下記1件の定期報告について、審査を行った。

1) 成人型シトルリン血症患者における経口 LOLA (L-ornithine L-aspartate) 投与の有効性の検証：非盲検小規模先行試験

(研究責任医師：先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所 矢崎 正英 教授)

駒津委員長より、定期報告の内容について説明があり、特段の意見がなかったため、承認することとした。

## 3 臨床研究の終了報告について

下記1件の終了通知書について、審査を行った。

1) 装着型超小型酸素濃縮器システム構築および使用者負担低減検証

(研究責任医師：医学部 保健学科 藤本 圭作 教授)

駒津委員長より、終了通知書の内容について説明があり、特段の意見がなかったため、承認することとした。

次回は6月7日(月)に開催予定である旨説明があり委員会を終了した。

以 上