

第 17 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019 年 9 月 9 日 (月) 14 時 00 分～16 時 00 分
開催場所 : 九州大学病院 ウエストウィング棟 6 階 613 会議室
議題 : 末梢血中肝由来細胞の DNA メチル化・microRNA 解析およびミダゾラムを用いた CYP3A4 活性の予測への応用について

実施計画を提出した研究責任医師の氏名 :

医療法人相生会 福岡みらい病院 吉原 達也

実施医療機関 : 医療法人相生会 福岡みらい病院 (単施設)

実施計画受領日 : 2019 年 6 月 27 日

出席者 (委員) : 笹栗委員長、小柳副委員長、江頭委員、野田委員、南谷委員、土井委員、眞部委員、岡見委員

出席者 (事務局) : 河原特任講師、笹原係長、原田係員、山城係員、原係員、久我係員

その他特記事項*

結論及びその理由 :

「継続審査」 賛成 : 8 反対 : 0 棄権 : 0

イ : 医学又は医療の専門家 ロ : 法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者 ハ : 一般の立場の者

※審査意見業務に参加できない者が、委員会の求めに応じて意見を述べた場合は、審議案件ごとの審査意見業務への関与に関する状況 :

【 審議課題 】

末梢血中肝由来細胞の DNA メチル化・microRNA 解析およびミダゾラムを用いた CYP3A4 活性の予測への応用について

(九州大学薬学研究院 廣田 豪先生より前回の指摘事項についてご説明いただいた。)

【 質疑応答 】

ロ 1 : 説明文書 2 頁 3 項の上から 1~2 行目の薬剤名に、「ミダゾラム (ドルミカム® ; 丸石製薬株式会社) 10mg 注」と書いてありますが、これは注射液ですか? 「注」となっているのですが…。

申請者 : 注射液なので「注」と記載しております。

ロ 1 : 注射液のことを注と書くのですか?

申請者 : はい。

イ 1 : 説明文書だからわかりにくいかもしれませんね。

申請者 : そうですね。それでは注射液であることがわかるように書き直します。

イ 2 : 特にありません。

- イ 3：特にありません。
- ハ 3：特にありません。
- ハ 2：特にありません。
- ハ 1：特にありません。
- ロ 2：特にありません。

(説明者退席後)

イ 1：一部誤記の取扱いで対応すべき箇所がありますので、修正していただいたら承認でよろしいですね。

全 員：はい。

以上

第 17 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019 年 9 月 9 日 (月) 14 時 00 分～16 時 00 分
開催場所 : 九州大学病院 ウエストウィング棟 6 階 613 会議室
議題 : 神経性やせ症におけるシンバイオティクス投与の有効性評価：無作為化比較試験

実施計画を提出した研究責任医師の氏名：

九州大学大学院医学研究院 心身医学 教授 須藤 信行

実施医療機関：九州大学病院（単施設）

実施計画受領日：2019 年 6 月 17 日

出席者（委員）：笹栗委員長、小柳副委員長、江頭委員、野田委員、南谷委員、土井委員、眞部委員、岡見委員

出席者（事務局）：河原特任講師、笹原係長、原田係員、山城係員、原係員、久我係員

その他特記事項*

結論及びその理由：

「継続審査」 賛成：8 反対：0 棄権：0

イ：医学又は医療の専門家 ロ：法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者 ハ：一般の立場の者

※審査意見業務に参加できない者が、委員会の求めに応じて意見を述べた場合は、審議案件ごとの審査意見業務への関与に関する状況：

【 審議課題 】

神経性やせ症におけるシンバイオティクス投与の有効性評価：無作為化比較試験
(心療内科 波多 伴和医師より資料に沿ってご説明いただいた。)

【質疑応答】

イ 1：ご質問等ございましたらどうぞ。

ロ 1：研究計画書 15 頁 2 段落目に「本研究で用いるシンバイオティクス (LBG-P) およびプラセボ食品は株式会社ヤクルト本社の製品を研究責任医師が研究費で購入して使用する。」と書いてあります。ところが、説明文書 8 頁 2 段落目には「試験に使用するシンバイオティクス (LBG-P) は、株式会社ヤクルト本社製のものを使用し」と書いてあります。説明文書の方には、シンバイオティクスとプラセボは研究費で購入することが明確に書かれていないのですが、シンバイオティクスの購入費用はどうなるのでしょうか。

申請者：患者さんの説明文書に「購入する」という文言がなかったので誤解が生じるかもしれません。我々の研究費で購入する旨を追記します。

ロ 1：ありがとうございます。

ハ 3：予備試験に入る 10 名の方は、本試験にも参加することはあるのですか？

申請者：おそらくないと思います。我々がこの治療のターゲットとして考えているのは、治療の初期の患者さんです。腸内細菌叢の異常があるのは治療の初期で、終盤になると腸内細菌叢も自然に回復してきます。しかし、初期に腸内細菌叢が乱れていると、回復が鈍いと見ていますので、一度予備実験で使用した方は対象にはしない予定です。

ハ 3：極度のやせた状態という基準はあるのですか？

申請者：あります。病気の診断基準で「痩せている」という基準もございまして、BMI 値 17.5 が神経性やせ症の診断基準に当てはまる体格です。

ハ 3：説明文書のアセントですが、これはもとの説明文書の内容がかなり抜けていて、同意書にも全ての項目が入っているわけではありませんが、アセントは必要なのでしょうか。

申請者：私の読み取りが間違っているかもしれませんが、アセントに記載する項目というのが決まっていて、それに沿って、このアセントを構成した次第です。本当は説明文書の方がより詳しい内容なのですが、大事な情報に絞ってあげるといってもアセントの中に含まれていると思ひまして、このようなかたちを取りました。どちらにしても、保護者の方には説明を致します。

ハ 3：本来であれば、文章ではなく、その方の様子を見ながら時間をかけて説明するのが良いのだらうと思います。このような精神状態の方は「読む気力があまりない」ということはないのだらうかと思ひました。

申請者：従来そのようにさせていただいて、この説明文書は予備的に使用している状態です。我々が絵を描く等してわかりやすく説明しておりますので、このアセントは審査用に準備したというところです。

ハ 3：わかりました。

イ 1：他にはいかがでしょうか。

ハ 2：説明文書が予備試験と本試験で分かれているわけではないのですね？

申請者：そうですね。

ハ 2：予備試験に入った方が実際に何をするのがわかりません。

申請者：この説明文書を手渡して「読んでおいて下さい」というようなことはなく、一人一人説明をするのですが、それでも不備があれば修正しますのでわかりにくい点を教えていただければと思います。

ハ 3：予備試験の方にも、この「臨床試験のご説明」を渡されるのですか？

申請者：予備試験の方にはこの説明文書の内容を削ってお渡しする予定はございません。「あなたは予備試験に該当する方です」ということをお伝えし、説明文書のフルバージョンをお渡しすることになるかと思ひます。

ハ 3：そうすると少しわかりにくいと思ひます。

ハ 2：本試験のスケジュール表は添付しているのに、予備試験の方はありません。先生のご説明を聞くとおもうのですが、患者さんが内容を忘れた頃にこの説明文書を見返すと思ひます。試験を受ける方がこれを読んで「あ、そうだった」と思ひ出せる内容が良いと思ひます。検査自体は予備試験でも本試験と変わらないようなので、同じように追加した

方が良いと思います。

申請者：必要であれば追加します。

イ 1：そうですね。ひとつの説明文書で両方の被験者に説明するとすれば、先に予備試験が出て、後に本試験となります。例えば、説明文書3頁6項の参加予定の被験者数でも、初めに本試験の人数が書いてあって、次に予備試験の人数が書いてあるので逆です。「まず予備試験を実施する」ということがわかるようにして、スケジュール表も添付していただいて、予備試験に参加する方にも「自分はどういうことをする」ということがすぐわかるようにしていただければと思います。

イ 1：他にはいかがでしょうか。

ハ 2：予備試験の結果で本試験に入る患者さんの数は変わるのですか？

申請者：基本的には40人で予定しているのですが、予備試験の結果で非常に劇的な差がついた場合は人数を減らすことも考えております。

イ 1：それはまたその時点で変更申請ということですね。

申請者：はい。

イ 1：予備試験と本試験が独立したプロトコルであれば不必要ですが、こちらは両方一緒になっているので、途中で変更が生じる場合は変更申請を出していただくことになります。

イ 1：説明文書5頁9項に、「この臨床試験は、通常の診療の範囲内で行われ、用いられる薬剤、検査はあなたの健康保険が適用されます。」と書いてありますが、通常の診療であれば必要ないのではないのでしょうか。

申請者：実際に治療に必要な検査は我々が負担する予定なのですが…。

イ 1：血液検査や通常の検査は患者さんの健康保険から支払われることになっていますが、研究のために頻度が高いということであれば、それはどうだろうか…と思います。

申請者：頻度自体は増やしていません。通常の検査のついでに研究用の採血もさせていただくというかたちです。

イ 1：6週と12週ですね。

申請者：そうです。

イ 1：血液検査くらいですか？

申請者：保険が効くのは血液検査くらいでしょうし、本来患者さんに必要のない検査は保険の範疇ではなく、我々の研究費で対応します。そういった意味で「保険適用のない」という書き方をしているのですが、少し伝わりにくいかもしれませんので細かく記載するように致します。

イ 1：そうですね。

事務局：研究計画書では、ヤクルト社で製造販売されているシンバイオティクスを研究費で購入して使用される、かつ、糞便の検査はヤクルト社の研究所で検査していただくという趣旨が含まれておりますので、ここの「通常の診療の範囲内で」という文言はそれと一見矛盾しているように見えます。したがって、説明文書5頁9項にはこの点も踏まえて記載していただいた方が良いということかと思えます。

申請者：「診療の範囲内で行われない」というニュアンスになるのでしょうか。基本的には通常の診療の中で追加としていただくというニュアンスで考えていたのですが、「診療から外れたことなのだ」ということを強調した方がよろしいのでしょうか。

事務局：研究にあたっての説明文書なので、通常の診療の部分よりも、研究に係る部分について書いていただくのが一般的かと存じます。

イ 1：評価書はご覧になりましたか？

申請者：はい、読みました。

イ 1：3点ほど意見がございますが、これについてはいかがでしょうか。

申請者：いずれも患者さんの食行動や、精神的に不安定な部分を考慮していただいたご質問だと思います。

1点目と2点目について、入院中の患者さんの食事の摂取量はしっかり管理をしております。隠れて嘔吐する患者さんもいらっしゃるのですが、体重やその他のパラメーターですぐにわかるようにしておりますので、そういったことで研究に差し支える方は除外しようと考えております。

3点目について、服薬拒否等も考えられるのですが、入院されている方は基本的に本人の同意で入院されていますし、服薬に関して不安定な方は、看護師の前で飲んでいただいて服薬確認をしています。したがって、確実に服薬できると考えています。

イ 1：二重盲検で実施するのは難しいですか？医師の評価も偏りが生じる可能性が無きにしも非ずだと思ったのですが、現実的には難しいでしょうか。

また、プラセボはわかる人が見ればわかるのでしょうか、それとも見分けがつかないのでしょうか。

申請者：私もまだプラセボは手にしていないのですが、ヤクルト社の方によればプラセボも実薬も見分けはつかないとおっしゃっていました。

イ 1：良い結果が出た場合にヤクルト社が利用する可能性がありますので、厳密に実施するべきだろうと思うのです。単盲検でなければ無理だという場合は仕方ないのですが…。

先生方は、飲んでいる人と飲んでいない人で少し先入観が出てくるようなことはありえないのでしょうか。評価に偏りが生じ得る余地がないならば良いのですが…。

データはヤクルト社が解析するのですね。そこは盲検化されているのですね。

イ 1：研究計画書9頁の「※併用禁止療法」のところに、「精神疾患に対する向精神薬の使用は禁止する。ただし抑うつ・不安症状に対する抗うつ薬・抗不安薬、睡眠障害に対する睡眠薬についてはその例外とし、」とありますが、この向精神薬というのは抗精神病薬ということになるのでしょうか。そもそも除外基準に精神疾患に罹患している人とありますので、「精神疾患に対する」というのはあり得ないのでしょうか。

申請者：書き方がわかりにくいと思います。鑑別本に神経性やせ症も精神疾患として書いてありますので、精神疾患と言えるのかもしれませんが。先生のご指摘のように精神病・統合失調症などを想定して記載したものになりますが、少しわかりにくい部分がありますので、言葉を足して記載したいと思います。

イ 1：そもそもこのような患者さんは入っていないという前提ですね。わかりました。

イ 2：シンバイオティクスの定義は、腸内細菌叢の異常を正常に戻すようなサプリメントであると理解しているのですが、対象患者さんの適格基準に「腸内細菌叢が異常である」ということを考慮する必要はないのでしょうか。それも含めて「どういう状態が異常なのか」ということを試験するということですか？

申請者：今までの研究で、神経性やせ症の方は腸内細菌叢が異常であることがほとんどです。それを想定して、改めて「異常である」ということを確認せずに実施します。投与前の糞便も検査に回しますので、「確かに異常だった」ということは後から解析をするとわかります。

イ 2：精神的に通常ではない患者さんで、腸内細菌叢が正常だというパターンはあり得ないということですか？

申請者：あり得ないとまでは言えません。正常寄りの方もおられますし、正常の方でも拒食症の方等がいらっしゃいます。全体像で見ると大きく分かれまして、腸内細菌の割合でわかるわけではないのですが、全体の動きとして捉えていけたらと思っています。

イ 2：個々の患者さん別に、投与前と投与後の腸内細菌のフローラの変化で評価されるという理解でよろしいですか。

申請者：その部分も評価項目として考えています。

イ 2：わかりました。ありがとうございました。

ロ 1：7) というのはどこにあるのでしょうか。

申請者：引用文献のことでしょうか。

イ 1：最初に引用されている1)の論文が研究計画書6頁上から6行目「AN患者の腸内細菌叢に異常があることを明らかにした¹⁾。」とありますが、研究計画書16頁28項の文献リストの1)を見てもみますと、動物実験の文献が掲載されています。これは違うのでしょうか。

申請者：1)の文献は確かに論文自体が間違えています。申し訳ございません。

イ 1：最後の文献まで確認してみてください。

申請者：はい。

ロ 1：注の付け方が2-4)といよように一括してつけてあるのですが、医学の世界ではこのような付け方をするのでしょうか。

イ 1：時々あります。

イ 2：客観性を担保するために、複数の論文を同時に掲げることはあります。

イ 1：そうですね。

イ 1：他にはいかがでしょうか。

ハ 1：患者さんの摂取カロリーを気にされる傾向にあるのでしょうか。

申請者：非常にあると思います。

ハ 1：シンバイオティクスのカロリーが1個あたり4kcalと書かれていますが、プラセボにあたった場合はどのくらいのカロリーなのかを知りたい方もいらっしゃると思うのですが

…。

申請者：実はプラセボもカロリーは同じですが、それも記載した方が良いかもしれません。

ハ 1：お願いします。

ハ 2：プラセボは薬効成分を含まないと書いてありますが、基本的にはシンバイオティクスと同じものですね？

申請者：そうです。カロリーのもとになるものも同等に入ることです。

イ 1：それでは以上と致します。ありがとうございました。

申請者：ありがとうございました。

(申請者退出後)

イ 1：たくさん指摘がありますので継続審議ですね。

二重盲検は難しいでしょうか…。二重盲検をした方が質は随分よくなると思うので、意見としては伝えておきましょうか。

せっかくプラセボも作って実施するわけですし…。

イ 2：貴重な情報の寄与にあたりますからね…。

イ 1：そうなのです。少しでも漏れたりすると大変です。

イ 1：修正点と、意見として先程のことを伝えることとして、継続審査と致します。

ありがとうございました。

以上

第 17 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2019 年 9 月 9 日 (月) 14 時 00 分～15 時 00 分
開催場所 : 九州大学病院 ウエストウィング棟 6 階 613 会議室
議題 : 特発性肺線維症合併進行非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+nab-パクリ
タキセル+ニンテダニブ療法とカルボプラチン+nab-パクリタキセル療法の
ランダム化第 II 相試験 (J-SONIC)

実施計画を提出した研究責任医師の氏名 :

九州大学病院 呼吸器科 岡本 勇

実施医療機関 : 九州大学病院を含む 113 施設

実施計画受領日 : 2018 年 12 月 15 日

出席者 (委員) : 笹栗委員長、小柳副委員長、江頭委員、野田委員、南谷委員、土井委員、真部委員、岡見委員

出席者 (事務局) : 河原特任講師、笹原係長、原田係員、原係員、久我係員

技術専門員 : 九州大学大学院医学研究院 九州連携臨床腫瘍学 馬場 英司

その他特記事項*

結論及びその理由 :

「承認」 賛成 : 8 反対 : 0 棄権 : 0

イ : 医学又は医療の専門家 ロ : 法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者 ハ : 一般の立場の者

※審査意見業務に参加できない者が、委員会の求めに応じて意見を述べた場合は、審議案件ごとの審査意見業務への関与に関する状況 :

【 審議課題 】

特発性肺線維症合併進行非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+nab-パクリタキセル+ニンテダニブ療法とカルボプラチン+nab-パクリタキセル療法のランダム化第 II 相試験 (J-SONIC)

(事務局より資料に沿って報告を行った)

【 質疑応答 】

事務局 : 疾病等報告につきまして、審査資料をご覧ください。

当 CRB で審査している試験で、他院からの報告になります。

1 件目は、大分大学医学部附属病院で発生した、因果関係「有」の呼吸困難で、現在未回復の第 1 報の報告になります。

2 件目は、愛知県がんセンターで起きた発熱性好中球減少症です。因果関係は「有」ですが、回復の状況にあるということで第 1 報の報告がございました。

イ 1：ありがとうございます。よろしいでしょうか？

イ 2：特にありません。

ロ 1：特にありません。

ロ 2：特にありません。

ハ 2：特にありません。

ハ 1：特にありません。

ハ 3：特にありません。

イ 1：以上と致します。ありがとうございました。

以上