

2020年5月 鳥取大学医学部附属病院臨床研究審査委員会 議事要旨

日時	西暦2020年5月18日(月) 17:00~17:55
場所	鳥取大学医学部附属病院 第二中央診療棟2階 会議室3
出席者	山本一博委員長(男性・1号委員)、二宮治明副委員長(男性・1号委員)、森田俊博委員(男性・学外・1号委員)、尾崎米厚委員(男性・2号委員)、丸祐一委員(男性・医学部、医学部附属病院以外・2号委員)、有江文栄委員(女性・学外・2号委員)、勝部芳子委員(女性・学外・3号委員)、森由美子委員(女性・学外・3号委員)、多林美智子委員(女性・学外・3号委員)
欠席者	なし
陪席者	遠藤祐輔、砂田寛司、瀬野尾剛、城戸隆秀、川副しのぶ、戸田なぎ子、別所麻寸美の各事務局員、今村武史(薬物療法内科教授)

出席委員の構成について、「鳥取大学医学部附属病院臨床研究審査委員会規程」に定められている開催要件を満たしていることを確認し、開催が宣言された。

議事に先立ち、委員の教育研修を実施。説明後、質疑応答を行った。(10分)

内容：臨床研究登録データベースと情報共有

【議 事】

1. 審 査

(1) 新規申請

整理番号	20C001
研究課題名	健康成人男性及びうつ病患者を対象とした D-β-ヒドロキシ酪酸を投与した際の血中薬物濃度、有効性及び安全性を評価する2パート、二重盲検、無作為化、多施設共同臨床研究
研究代表医師	鳥取大学医学部附属病院 精神科 准教授 岩田 正明
書類受領年月日	2020年4月23日
委員以外の出席者	鳥取大学医学部附属病院 精神科 岩田 正明
委員以外の出席者出席理由	新規申請説明
評価書提出者(技術専門員)	藤岡 洋平(疾患領域の専門家) 島田 美樹(臨床薬理学の専門家)
退席委員	なし
審査結果	承認
審査結果の理由	研究実施が適切と判断

議論の内容：

研究代表医師より研究の概要説明

委員長より、審査資料については事前に各委員から意見を聞き、意見に対して別紙のとおり研究代表

医師から回答（意見を受けての審議資料の改訂を含む）を得ている旨の説明があった。

疾患領域（内分泌代謝）と臨床薬理の専門家の技術専門員評価書をもとに確認を行い、次いで各委員からの意見について確認を行った。

【1号委員意見】

除外基準にある臓器障害についての定義が必要ないか。

【研究代表医師回答】

臓器障害の程度を「重度（日常生活（睡眠、動作、仕事、外出、食事、運動、入浴等）を著しく妨げる、及び加療を必要とする。）」と変更した。

【1号委員意見】

重度の定義は、「日常生活を著しく妨げられる、加療を必要とする」という事だが、これはよく使用される定義か。

【研究代表医師回答】

治験で使用されている定義です。

【1号委員意見】

食事療法のみの糖尿病患者は除外しないとしているが、コントロールレベルでの基準は必要ないか。

【研究代表医師回答】

研究対象から「薬物治療を要する糖尿病を合併している患者」を除外した理由は、主に SGLT2 阻害薬使用患者を除外するためです。

SGLT 阻害薬使用患者では、ケトアシドーシスを呈する可能性が指摘されており、本研究薬の影響が否定できないと判断した。

指摘のあった通り、「食事療法のみの糖尿病患者」では、コントロールレベルの基準が不明確なため、「糖尿病を合併している患者。ただし、食事療法あるいは運動療法のみでコントロール可能な患者は組入れ可。」と変更した。

【1号委員意見】

パート A は鳥取大学のみで実施されるため、安全性評価の段階で施設名を blind とすることができない。安全性を評価する医学専門家に、症例登録を行う施設の医師が入るのは避けるべきではないか。

【研究代表医師回答】

医学専門家を院外の医師に変更した。

【1号委員意見】

投与のタイミングについて：補充療法において吸収は重要な因子であるため、本来ならパート A の前試験として健常成人におけるクロスオーバー単回投与試験（ $n \geq 6$ ）を行い、食事の影響を確認しておく必要があると思われる。先行研究の結果（大阪ガスでヒトへの予備投与試験を実施した際の D-BHB

血中濃度の推移は、6gのD-BHBを単回朝食前投与した場合、血中濃度のC_{max}は1.25～5.0倍まで上昇した。(一方、食後に摂取すると2.5倍程度にまで下がる。)を参考に投与タイミングを決めるのであれば、「食後」よりも「食前(空腹時)」の方が吸収が良く、最終的には投与量の削減につながると考えられるがどうか。

【研究代表医師回答】

吸収の観点からは指摘のとおり食前が良いと考えるが、うつ病患者は標準治療薬を食後投与しているため、食前と食後の薬剤の混在が、服薬コンプライアンスの低下につながる可能性がある。また、疾患の観点から複雑な服薬方法に対応できない可能性があり、総合的に判断して食後投与とした。

【1号委員意見】

投与回数について：補充療法において有効濃度の維持は重要な因子であるため、持続投与(持続点滴や頻回服用)もしくは持続吸収(皮下注射や徐放性製剤)が活用されている。先行研究の結果(非臨床試験(マウス)においては、同用量を1日2回皮下投与することで抗うつ効果を認めている。D-BHBは消失が早く、血中濃度は投与後2～3時間で投与前値まで低下することが明らかになっている。)およびP/T比を小さくして夜間の症状を緩和する観点からは、「1日3回」よりも頻回の服用、例えば「1日4回、毎食前および寝る前」などの方がリーズナブルと考えられるがどうか。

【研究代表医師回答】

過去の非臨床研究(ラット)にて1日2回投与で十分な効果を認めたが、その際の血中動態は、比較的速やかに定常状態に戻っており、AUCを増やす必要性は必ずしも大きくないと考えた。また、1日3回を食後摂取で、残り1回を空腹時摂取となると、血中動態に大きな変化が生じる可能性も考えられる。本研究薬は、比較的酸味が強く、うつ病患者の服薬コンプライアンスも考慮した結果、就寝前の服用は適切ではないと判断した。

【1号委員意見】

運動の影響について：「正常な健康状態ではβ-ヒドロキシ酪酸はマイクロオーダーの低濃度に維持されているが、90分の激しい運動後や、2日の絶食後には1～2mMまで上昇する」との報告がある。禁止事項に「ジムでの運動やジョギングなどの激しい運動」も加えた方が良いのではないかと。

【研究代表医師回答】

パートA、パートBともに、除外基準に「研究薬投与期間中、過度な運動(ジムでの運動やジョギングなどの激しい運動等)を控えることに同意できない者」を追加した。

【1号委員】

技術専門員からの評価書でも指摘されていたが、激しい運動を控える事に同意できない方は除外するという事でよいか。

【研究代表医師回答】

よい。

【2号委員意見】

パートAの研究対象者は健常成人男性であるが、研究に参加した際の検査等により異常が発見され

た場合、どのような対応を予定しているか。情報提供をするのであれば、説明文書に追加されてはいいかがか。

【研究代表医師回答】

パート A では 12 誘導心電図および一般的な血液検査を予定している。健康にかかわるようなデータが見つかった場合は、知らせる予定であることを説明文書に追記する。

【2号委員意見】

パート A の研究対象者の募集はどのように行うのか。

【研究代表医師回答】

リクルートの手順については、研究計画書 P13「4. 研究対象者」に記載。鳥取大学の学内および病院等で掲示による募集をする予定。

【2号委員意見】

多施設共同研究の実施医療機関はどのような医療機関を予定しているか。

【研究代表医師回答】

パート B の実施医療機関は、現在 3 施設であるが、最終的には 20 施設を予定している。大学病院を中心に考えている。

【2号委員意見】

説明文書には、共同研究関連組織に製薬企業名があるが、データは製薬企業に提供しないという事によいか。

【研究代表医師回答】

本研究の資金提供企業として 2 つの企業名が記載されているが、1 社は製薬企業ではなく、研究薬提供企業である。この企業に対しては row data の提供は行わないが、結果の開示は行う。また、本研究で有用なデータが得られれば、共同で製薬企業への導出を行う。もう 1 社は製薬企業であるが、バイオマーカーの測定のみに関与する予定であり、現時点で導出先の候補ではない。

研究代表医師の退席後、意見の開陳を行った。委員長が出席者全員に一人ずつ意見を求めた。

審査結果：出席者全員一致で研究の新規申請を承認した。

(2) 変更申請

整理番号	C2449 jRCTs061180043
研究課題名	合成セクレチン製剤を用いた膵液細胞診による膵癌診断に関する検証試験
研究責任医師	鳥取大学医学部附属病院 第二内科診療科群 教授 磯本 一
書類受領年月日	2020年4月27日
委員以外の出席者	なし

委員以外の出席者出席理由	なし
退席委員	なし
審査結果	承認
審査結果の理由	研究継続が適切と判断
<p>議論の内容：実施計画、研究計画書、説明文書・同意文書、医薬品の概要を記載した書類および分担医師の変更</p> <p>委員長より、上記の変更について、研究継続の可否の審議願いたい旨の説明があった。</p>	
<p>審査結果：出席者全員一致で研究継続を承認した。</p>	
(3) 変更申請	
整理番号	C2069 jRCTs061180090
研究課題名	神経型ゴーシェ病に対するアンブロキソールを用いたシャペロン療法
研究責任医師	鳥取大学医学部附属病院 脳神経小児科 教授 前垣 義弘
書類受領年月日	2020年4月17日
委員以外の出席者	なし
委員以外の出席者出席理由	なし
退席委員	なし
審査結果	承認
審査結果の理由	研究継続が適切と判断
<p>議論の内容：実施計画、研究計画書、説明文書・同意文書および分担医師の変更</p> <p>委員長より、上記の変更について、研究継続の可否の審議願いたい旨の説明があった。</p>	
<p>審査結果：出席者全員一致で研究継続を承認した。</p>	
(4) 定期報告	
整理番号	18C001 jRCTs061190001
研究課題名	アシクロビル眼軟膏で治癒しない上皮型角膜ヘルペスに対するアメナメビル内服治療（パイロットスタディ）
研究責任医師	鳥取大学医学部附属病院 眼科 教授 井上 幸次
書類受領年月日	2020年4月20日
委員以外の出席者	なし
委員以外の出席者出席理由	なし
退席委員	なし
審査結果	承認
審査結果の理由	研究継続が適切と判断
<p>議論の内容：定期報告</p> <p>委員長より、定期報告について研究継続の可否の審議願いたい旨の説明があった。</p>	

審議結果：出席者全員一致で研究継続を承認した。

(5) 定期報告

整理番号	C2069 jRCTs061180090
研究課題名	神経型ゴーシェ病に対するアンブロキシソールを用いたシャペロン療法
研究責任医師	鳥取大学医学部附属病院 脳神経小児科 教授 前垣 義弘
書類受領年月日	2020年4月18日
委員以外の出席者	なし
委員以外の出席者出席理由	なし
退席委員	なし
審査結果	承認
審査結果の理由	研究継続が適切と判断

議論の内容：定期報告

委員長より、定期報告について、研究継続の可否の審議願いたい旨の説明があった。

審議結果：出席者全員一致で研究継続を承認した。

2. 報告

多施設共同試験の分担施設として当院で発生した重大な不適合について

整理番号	C1997 jRCTs032180333
研究課題名	人工股関節全置換術における Aquala®ライナーの有効性と安全性を評価する多施設共同研究（特定臨床研究）
研究責任医師	鳥取大学医学部附属病院 整形外科 准教授 榎田 誠

報告の内容：重大な不適合について

委員会事務局より本件不適合に関する経緯および本院で指示された対応への現状について説明。
(委員会添付資料参照)

当委員会からの指示事項：

施設モニタリングの結果をうけ、その結果を2020年6月の委員会にて報告とすること
前回の報告時の指示事項である e-learning を完了すること

3. その他

委員長および副委員長の選出

2020年5月24日からの委員長および副委員長について、鳥取大学医学部附属病院臨床研究審査委員会規程第5条第1項に基づき、委員の互選により山本委員が委員長となった。また、同条第3項に基づき、山本委員長の指名により二宮委員が副委員長に選出された。