

**2018年度 第2回 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター臨床研究審査委員会
公開用議事要旨**

日 時：西暦2018年7月6日（金） 17時00分 - 18時20分
 場 所：国立精神・神経医療研究センター TMC棟2階 会議室
 出席者：荒木委員長、菅原委員、関口委員、樋口委員、井上委員、
 小川委員、佐藤委員、高島委員、堂東委員、永井委員、馬場委員（2課題目以降退席）
 欠席者：高橋委員、富澤委員

委員長より審議及び採決の要件が満たされていることが確認され、開催宣言を行った。

1. 報告事項

- ① 特定臨床研究に係る疾病等及び不具合への対応に関する手順書について
- ② 臨床研究審査業務に関する契約書について

2. 次回の開催予定

西暦2018年8月3日（金）

3. 新規申請：実施計画の審査（計2件）審議事項

受付番号	CR18-001
研究課題名	前治療抗精神病薬からブレクスピプラゾールへの切り替えを実施する統合失調症患者及び統合失調感情障害患者を対象とした服薬継続率に関する多施設共同単群非盲検介入研究
研究責任医師名 所属	中込 和幸（精神保健研究所）
審査区分	<input checked="" type="checkbox"/> 委員会審査 <input type="checkbox"/> 簡便な審査（審査日： 年 月 日 実施者： ） <input type="checkbox"/> 緊急な審査（審査日： 年 月 日 実施者： ）
審査内容	<input checked="" type="checkbox"/> 新規審査依頼書 <input type="checkbox"/> 変更申請書 <input type="checkbox"/> 疾病等報告書 <input type="checkbox"/> 不具合報告書 <input type="checkbox"/> 定期疾病等報告 <input type="checkbox"/> 定期報告 <input type="checkbox"/> 重大な不適合報告書 <input type="checkbox"/> 中止通知書 <input type="checkbox"/> その他（ ）

【審議内容】

【事前の質問事項に対する説明】

質 問 1：本研究において他の先行研究の結果と十分比較できる母集団であることが重要であるという指摘に対して考慮した点とその考えについて。

中 込 医 師：各薬剤の薬理特性を考慮して通常臨床で行われる切替に近い時間軸で切替を行った場合に、先行治験の結果と比較し、どの程度脱落率の低下をみる試験であるため、研究対象者の選定方針や、中止基準を先行治験と同様とし、研究対象者の集団が先行治験と均一となるよう留意した。なお、本研究で得られる服薬継続率は、先行研究で得られた服薬継続率と比較し、1群の母比率の検定において、必要な目標症例数を設定していると説明。

質 問 2：服薬継続率の研究は一般的に24-56週間の評価であり評価期間が短く、切り替え初期に起こる問題に焦点を当てた研究であるとの指摘がありますが、申請者の認識はどうか。

中 込 医 師：本研究もそのとおりである。服薬継続率、長期間の服薬継続率はなく、あくまで切り替え時のリスクに焦点を当てたと説明。

質 問 3：副次評価項目の評価の客観性をどう担保されているかについて。

中 込 医 師：副次評価項目は主要評価項目の妥当性を確認するためのものと考え、副次評価項目の結果から、脱落、継続の判断が恣意的なものであるか否かが確認可能となることを期待すると説明。

質 問 4：企業の論文への関与の仕方について

中 込 医 師：研究実施後、データ固定や統計解析業務には関与せず、総括研究報告書のレビューから大塚製薬が関与し報告書の記載内容を確認する予定。結果の解釈は研究代表医師らと協議し、最終的な決定は研究代表医師に委ねると説明。

質 問 5：実施医療機関となるクリニックにおける、研究責任医師とそれ以外のスタッフとの連携と連絡体制の詳細について

中 込 医 師：3施設の医師(研究分担医師)、スタッフ等とは、日常診療でも連携が取れる状況にある。本研究の臨床研究コーディネーターは、研究実施支援の対応を行うこととなっており、研究責任医師及び臨床研究コーディネーター間の情報共有が図れる体制としている。各クリニックの緊急時医療体制・後方支援体制として連携体制を整備しており、複数の治験での実績があると説明。

【質疑応答】

一般の立場①：企業提案型の臨床研究ということで、研究経費もかかると考えるが、CRC等の経費も大塚製薬が負担するのか。

中 込 医 師：おっしゃる通りである。本研究にかかわる業務や人件費など、すべて大塚製薬が負担する契約になっている。

一般の立場①：計画書に記載があるように最初は申請書作成に大塚製薬がかかわるのは理解できるが、最後の論文執筆は専門業者に委託するのに、全面的に大塚製薬が介在するとある。本来は研究者本人が行うのがあるべき姿ではないか。

中 込 医 師：統計解析結果に基づいて論文が作成されるため、内容に不整合があれば確認は行う予定である。外聞的な面についても考慮し検討させて頂く。企業との共同研究の中で、業者に委託した経験はこれまでもある。

一般の立場①：症例数について、当センターが15例、渡部医師が75例と多く中心的になる。研究責任医師が最終的な責任を負うのは分かるが、企業の関与の仕方が気になる。

中 込 医 師：適切な関与の仕方については検討の余地があるので、慎重に検討させて頂く。渡部医師のクリニックの方が症例数が多いというのはあるが、研究等における進捗管理や計画書の対応等、研究マネジメントについては我々の方でやり取りをしていくので、研究体制としては私自身が行う事で問題ないと考えている。

一般の立場①：論文執筆の際、症例数の差は考慮して症例数の多い渡部医師が最初の執筆者になり、最後の執筆は研究責任医師がなる形式か。大塚製薬も著者になるのか。

中 込 医 師：共同研究なので、大塚製薬も著者に入る。まだそこまで詳細に決めてはいないが、本来は研究責任者がファーストオーサーになると思う。ご指摘を踏まえ渡部医師と詰めていきたい。

中込医師、研究・開発計画支援担当者 退席

生命倫理専門家：渡部医師と大塚製薬との利害関係はあるため留意頂きたい。一定の基準に照らしてその管理を受けるべきである。データ管理やモニタリング・統計解析には関与しないとおっしゃっていたが、研究計画の役割では作成委員会に入っている。監査実施の手順書などを見ても研究責任医師として統治しますということが書かれているので、この通りやっていただきたい。

一般の立場①：渡部医師のクリニックに関しても本委員会で実施可否の審査をするという理解で良いか。

医学・医療専門家①：特定臨床研究の審査では、各研究機関の審査も本委員会で一括して審査する。

一般の立場①：臨床研究法ができた経緯がディオバン事件であるため、そのことを念頭に本研究においてもデータの改ざんや企業にとって都合の良い方向に変えられないよう、きちんと保障されていれば研究に参加した被験者にとって不利益になるものではないと考える。

〔審査結果〕

採決を行った結果、実施計画の審査について、全員の一致をもって異議なく承認された。

受付番号	CR18-002
研究課題名	認知症及び軽度認知障害の認知機能に対する経頭蓋直流電気刺激の効果に関する盲検ランダム化比較試験
研究責任医師名 所属	稲川 拓磨 (病院・第一精神診療部)
審査区分	<input checked="" type="checkbox"/> 委員会審査 <input type="checkbox"/> 簡便な審査 (審査日： 年 月 日 実施者：) <input type="checkbox"/> 緊急な審査 (審査日： 年 月 日 実施者：)
審査内容	<input checked="" type="checkbox"/> 新規審査依頼書 <input type="checkbox"/> 変更申請書 <input type="checkbox"/> 疾病等報告書 <input type="checkbox"/> 不具合報告書 <input type="checkbox"/> 定期疾病等報告 <input type="checkbox"/> 定期報告 <input type="checkbox"/> 重大な不適合報告書 <input type="checkbox"/> 中止通知書 <input type="checkbox"/> その他 ()

〔審議内容〕

【事前の質問事項に対する説明】

質 問 1：ADAS-Cog の治療群間差 1.61 で例数設計を行うことの妥当性について

稲 川 医 師：今回の研究は第Ⅱ相レベルと考えており、統計的に得られた場合にどういった症例が有効に得られるか集団部分解析を行って検討する。予備研究で、最も有意な差が得られているのが ADAS-Cog であり妥当であると説明。

質 問 2：限られた期間内に症例数を集めるための実現性との Trade off と考えられる指摘について

稲 川 医 師：対象症例を軽度認知障害に絞ることで、効果量を上げられる可能性はあるが、MCI のみならず初期認知症も対象にすることで、実現性は高まると説明。

医学・医療専門家①：例えば特定の薬を飲んでいる人を薬ごとに分ける等の意見が事前に挙がっていた点について質問。

稲 川 医 師：認知症患者を同じ対象サンプルサイズで NCNP 内に絞ったサンプル設計は困難である

確実な試料収集を実現することに関し参加対象者からみて問題ないと説明。

質 問 3 : 主要評価項目に影響を与える併用薬と治療履歴に関しての統制を行う必要性について

稲川 医師 : 指摘の通りだが実現可能性との Trade off になると考える。ベンゾジアゼピン系薬剤に関しては、tDCS に影響を与えうるので、先行研究同様、ジアゼパム換算で 20mg 以内とすることが現実的である。他の薬剤も 2 週間前から用量固定とすることで問題ないと説明。

質 問 4 : 有害事象にある頭痛などの症状について

稲川 医師 : 先行研究では少なくとも 24 時間以内に症状は消失していた。治療が必要な有害事象は発生しておらず、現時点では治療は不要なレベルであると説明。

質 問 5 : 対象者に健康被害が生じた場合の補償について

稲川 医師 : 加入予定の保険の補償内容は補償金・医療費・医療手当である。医療費・医療手当に関しては、未知の健康被害のみ補償される。三井住友海上火災保険に加入する予定であると説明。

【質疑応答】

一般の立場① : アメリカでは医療機器として承認されているのか。

稲川 医師 : アメリカでも医療機器にはなっていない。ごく一部の数か国では承認されている。

一般の立場① : 世界各国で臨床研究が行われ、効果が期待されているのか。

稲川 医師 : 臨床研究で効果は期待されているが、適正に実施する事が重要視されている。

一般の立場① : 日本では本研究のみか。

稲川 医師 : 軽度認知障害と認知症に関しては NCNP のみである。

一般の立場① : 他は何の疾患に対して有効とされているのか。

稲川 医師 : 統合失調症やうつに対しても有効と考えられています。

医学・医療専門家④ : 認知症を対象としたのは、別治療と併用する事で相乗効果が期待出来るのが特徴的であった為と思われる。

一般の立場① : 認知機能トレーニング無しの単独研究は検討しなかったのか。

稲川 医師 : 先行研究で認知機能トレーニングと合わせて行う方が効果が期待された。

医学・医療専門家④ : 補償内容について確認したい。症状にかかわらず補償するものか。どこからが補償対象になるのか。

稲川 医師 : 既に有している疾患以外での事象であれば補償する。

医学・医療専門家④ : 医師が判断した上で補償ということでよいか。

稲川 医師 : はい。

稲川医師退席

医学・医療専門家① : 資料 7 のモニタリングに関する手順書について、遵守する法律、申請者から委員会への審査依頼および報告手順の修正、実施医療機関の長が実施すべき手順の修正が必要と思われる。臨床研究法に沿って適切に修正頂きたい。

〔審査結果〕

採決を行った結果、全員の一致をもって継続審査とされた。