

第4回新潟大学中央臨床研究審査委員会議事要旨

【開催日時】 2018年11月16日（金）16：01 ～ 16：58

【開催場所】 新潟大学医歯学総合病院内 病棟12階 小会議室

【議題1】

議題名称	前回議事要旨の確認
結論	承認
質疑応答内容	
<p>委員(医学)：上田委員の到着が遅れているが、会議を開始する。前回議事要旨を確認頂きたい。 意見がなければ承認とし、委員会ホームページに公開する。</p> <p><上田委員到着></p>	

【議題2】

議題名称	<新規審査（経過措置）>	
	研究課題名：小児期発症の新規バセドウ病を対象とした抗甲状腺剤単独療法と抗甲状腺剤とコレステロール吸収阻害剤併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較研究	
議題提出者	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院 小児科	氏名：長崎 啓祐
資料受取年月日	2018年9月21日	
出席者(委員)	西條、上田、横山、石上、鈴木、小池、若槻、種田、久保田	
(技術専門員)	山田 貴徳	
関与状況	企業等と利益相反関係なし	
結論	継続審査	
質疑応答内容		
<p>委員(医学)：審議に先立ち企業等とのCOIに該当するものがないか確認と署名をお願いしたい。もしある場合は申し出頂きたい。</p> <p><申し出なし></p> <p>成立要件を満たしていることを事務局で確認されたため、委員会が成立することを宣言する。</p> <p>(事務局)：今回の試験については既に症例登録等が始まっている。</p> <p>参考まで質疑の前に、申請者から当研究の進捗について簡単に説明頂く。</p> <p>(申請者)：本研究は2014年に開始した。目標症例数70のところ現在56例、8割方のエントリーが済んでいる。しかしながら、この3月までには目標症例数が集まる見込みがないため、今回審査申請した。</p> <p>委員(医学)：前回と同様、いくつかのポイントを抜粋して申請者から説明頂くということで良いか。</p> <p><申請者 了解></p>		

以降、別紙 1：委員・技術専門員意見書総括をもとに、質疑進行した。

委員(医学)：指示・提案 2 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：この研究を始めた当初は、中等症以上の重症度で小児は 0.5 から 1.0 mg/kg/日のメルカゾール投与が当時のガイドラインでは推奨されていた。0.5 というのは最低量には入っているが、重症例には若干少ない量からの開始ということで、low-dose という表現を使用していた。ただそれが日常診療を逸脱するほどの低さではないという認識であり、当初から通常量ということで使用していた。2016 年には小児バセドウ病のガイドラインが改定され、諸外国と合わせる形でメルカゾールの投与量が下げられ、0.5 という量を推奨するよう変更された。4 月からの研究に関しては、この量自体は low-dose には当てはまらず、通常量という認識でよいと考える。英語表記の low-dose は削除する。

委員(医学)：指示・提案 8 番の提案について、回答をお願いしたい。

(申請者)：コレバインと同薬のコレステラミンという別の薬剤があるが、その薬剤と抗甲状腺薬の併用療法について成人で報告がある。これによると、コレステラミンの投与量が低用量でも効果があり、成人量の 3 分の 1 の用量で効果があつたと読み取れるデータであつた。今回は同薬のコレバインが飲みやすいためにこれを用いることに決め、コレバインの成人量が 3 g という設定より、3 分の 1 となる 1 g のドーズを選択した。この薬剤は吸収を抑制する薬のため、あまり体格を考慮する必要はないと考え、すべての患者さんにおいてこのドーズで使用するのが良いという判断で 1000mg を設定した。この点に関しては研究計画書と患者説明文書に追記する。

委員(医学)：今まで投与された患者さんの中では、特に有害事象というのはないか。

(申請者)：重篤なもしくは重要な有害事象というの、特に上がってきていない。

委員(医学)：指示・提案 11 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：現在 80%ほどエントリーが終了しており、実際に参加者のほとんどが中学生以上である。アセント文書を用いた口頭説明で、理解できる範囲と判断していたが 10 歳 11 歳の参加者も含まれるため、小学校 4、5 年程度でも理解できる内容の文書が必要であるということであれば用意したいと考えている。4) は、事務局からの指摘で入れたが、患者さんが 16 歳の場合と組入れ時 16 歳未満であっても研究中 16 歳に達した時に、この患者さんに同意が必要のためこの内容になっている。

(事務局)：臨床研究法を確認したところ、施行規則で 16～19 歳の未成年者に関しては同意能力があるとされ、アセントではなく同意を取るように規定されていることに伴い、記載整備を依頼した。

委員(医学)：この提案では、『文書の準備をお願いしたい』とある。それについては、どのように対応したらよいか。

委員(医学)：お子さんに対して『こういったお薬を飲んでもらいます、検査がこのような形であります、等』をおさえた説明文書があるとよい。提出されたアセント文書ほど難しくなくて良いと考える。

委員(医学)：では小学生を対象としたやさしい文書を用意いただくことでよろしいか。

(申請者)：了解した。

委員(医学)：指示・提案 31 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：この点同意文書になかったため追記する。具体的には患者説明文書の項目 19 に、自宅での確認事項、自覚症状有無の確認、4 週間の間一緒に飲んではいけない薬があるため他院で処方を受けた場合には担当医に確認する旨の内容を記載する。またコレバインの内服の方法は添付文書で温水を避けるということ、200ml 程度の水で飲用する点も追記する。

委員(医学)：指示・提案 32 番について回答・指示の通りに修正するということだが、大事な箇所なので読み上げる。提案について回答をお願いしたい。

(申請者)：この点に関して指摘の通りに修正するということでよろしいかと考える。

委員(医学)：厚労省の倫理指針にのっとって改訂していただくことでよろしいか。

委員(医学)：質問 1 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：監査ができれば一番良いが、本研究開始時の時点では監査が必須ではなかったため当初から設けなかった。また COI 基準に照らしても監査は必須とはならないこと、研究資金の制約上監査を追加するのが難しいことが挙げられる。

委員(医学)：研究資金はどこから受けているのか。

(申請者)：開始時点では科研費だがその期間が終了し、現在は小児科の寄附金からまかなっている。

委員(医学)：質問 19 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：今回用いるコレステロール吸収阻害剤は腸管から吸収されないため安全性が高く、小児でも投与可能な薬剤と考えている。実際に家族性高コレステロール血症に対しては現在スタチン系薬剤が小児でもファーストチョイスで使われるようになったが、スタチン系の薬剤が使える前の段階は日本国内、米国等においても第一選択薬とされていた経緯がある。しかしながら小児に対する安全性に関するエビデンスは十分でないと考え、同意説明文書アセント文書に添付文書にはこのように書かれている点、以前から小児に対して使われているが、添付文書にこのような記載があるということは明記したい。

委員(医学)：質問 20 番についてお願いしたい。

(申請者)：今年度はこの 2 社からの寄附金はないことは確認しているが、申告は今年度分だけで良かったか。

(事務局)：COI 申告様式では前年度分も申告いただく様式である。

委員(医学)：では昨年度も確認して修正あれば報告して頂きたい。

(申請者)：承知した。

委員(医学)：これは多施設共同研究であり、他の施設の COI 確認をする必要がないか。

(申請者)：各施設確認する必要があるが、経過措置であるため研究開始 1 年以内に COI 確認を実施する。

委員(医学)：現在は適応外使用だが、いずれ実臨床で使用されることになった時どのように使用され

るのか。

委員(医学): この臨床試験が終了し、ポジティブな結果が出た場合、どのように実臨床に持っていくのかについてである。

(申請者): やはり企業治験等で保険適応をとらなければ難しい現状であると考えている。

委員(医学): 国内で比較対象を行ってプラセボに勝ったというようなデータが公表された場合には、それをもって承認・開発を要請できるようなプログラムが厚労省にある。是非良い結果が出たら学会に報告やアクションしてはどうか。

《申請者退室》

委員(医学): 指示提案、質問には回答のとおり修正等対応を指示し、また小学生対象のアセント文書作成いただく。そのほか、宜しいか。

<意見なし>

では意見決定をする。今回、指示提案・質問に答えては頂いていたが、それに対応した研究計画書・同意書の作成が必要となるため継続審査ということで宜しいか。

<意見なし>

審議終了

【議題3】

議題名称	<変更審査> 研究課題名：シスプラチンを含むがん化学療法における、シラスタチンの急性腎障害予防効果を検討するための予備的、非盲検薬物動態試験	
議題提出者	医療機関名：新潟大学大学院医歯学 総合研究科 腎研究センター 機能 分子医学講座	氏名：斎藤 亮彦
資料受取年月日	2018年11月7日	
出席者(委員)	西條、上田、横山、石上、鈴木、小池、若槻、種田、久保田	
(技術専門員)	—	
関与状況	上田委員を除く委員の企業等と利益相反関係なし 上田委員は過去共同研究者であったため意見資格なし	
結論	承認	
質疑応答内容		
<u>(事務局)</u> : 変更内容は、実施計画の中のその他の臨床研究機関への登録という欄について、UMIN登録システムに登録している内容の記載忘れに伴う追記修正の変更である。		
<u>委員(医学)</u> : この変更について意見はあれはうかがいたい。		
<意見なし>		
変更申請を承認とする。		

【議題 4】

議題名称	<変更審査> 研究課題名：2 型糖尿病合併不整脈治療デバイス植え込み患者におけるエンパグリフロジン介入後の重症不整脈数変化を評価するためのプラセボ対照二重盲検比較試験	
議題提出者	医療機関名：新潟大学院医歯総合研究科 循環器内科学	氏名：南野 徹 藤木 伸也
資料受取年月日	2018年11月15日	
出席者(委員)	西條、上田、横山、石上、鈴木、小池、若槻、種田、久保田	
(技術専門員)	—	
関与状況	上田委員を除く委員の企業等と利益相反関係なし。 上田委員は過去共同研究者であったため意見資格なし	
結論	承認	
質疑応答内容		
(事務局)：変更内容は一名参加されてる先生の漢字に誤記があり、実施計画と分担医師リストの氏名の漢字変更を行った。もう一点は同意文書のバージョンの番号の誤りを修正したとのことである。 委員(医学)：承認でよいか。 <異論なし>		

【議題 5】

議題名称	事務局連絡	
議題提出者	医療機関名：—	氏名：—
資料受取年月日	—	
出席者(委員)	西條、上田、横山、石上、鈴木、小池、若槻、種田、久保田	
(技術専門員)	—	
関与状況	—	
結論	—	
質疑応答内容		
事務局より模擬審査への参加，臨床研究法関連のトピック，現状報告，今後の審査スケジュールについて連絡を行った。		

以上

委員・技術専門員 意見書総括

事務局管理番号：SP18003

研究課題名：小児期発症の新規バセドウ病を対象とした抗甲状腺剤単独療法と抗甲状腺剤とコレステロール吸収阻害剤併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較研究

指示・提案		研究者回答
1	今回の臨床研究はTakakuwaらの論文の結果に基づいて実施するものと思われ ますが、その内容につきまして、研究計画書や同意説明文書に具体的にわかりや すく記載してはいかがでしょうか。	医学専門家 ご指摘に基づき当該の論文内容を研究計画書と同意文 書に記載しました。
2	研究課題名の英語表記と日本語表記が一致しません。 英語表記は、「low-dose」となっていますが、日本語表記には「低用量」は入って いません。統一が必要と思います。それに関連しますが、この研究は同意説明文書 にもあるように、これまでの治療法 vs 新しい治療法と思いますが、メルカゾール投 与量0.5mg/kgが、研究者は、中等度以上のバセドウ病では低用量であると考え ているようですので、メルカゾール単独群はアンダートリートメントになる可能性が あり、「治療法 vs 新しい治療法」にならないと思います。この研究で低用量MMI +コレステロール吸収阻害剤の優越性が検証されても、依然として高用量MMI (メルカゾール投与量1.0mg/kg) が推奨投与量になると思われますが如何で しょうか？ また、同意説明文書のp6 7.の9行目に「単独群になった場合でも、現在通常 バセドウ病に対して行われているふつうの治療法であり」とあるのは誤解を招くと思 いますので、低用量であることを説明する必要があると思います。	医学専門家 実施計画に記載の英語表記名のlow-doseを削除しま した。研究開始当初は、メルカゾール投与初期量は 0.5~1.0mg/kgが推奨されていましたが、2016年に発 表された「小児期発症バセドウ病診療のガイドライン 2016」では、特に年長例ではMMI 0.5mg/kg/日程度 から開始するのが妥当と考えられる。と記載されています。 従って、心不全などの重篤な症状を合併していない限り、 メルカゾール投与初期量は0.5mg/kg/日は、ふつうの治 療であると考えます。
3	研究期間について、研究計画書（15p）では2014年6月～、説明文 （5p）、アセント（3p）では平成26年4月1日～となっていますが、研究開始は 審査会承認後とすべきではないのでしょうか。特に説明文、アセントでこのように書 かれると、すでに研究が行われているものと取られます。	一般の立場 この研究は、既に研究開始した試験であり、記載の通りの 期間で間違いありません。
4	研究予定期間について ・新規審査依頼書では「2014年6月1日～2020年3月31日」と なっているが ・アセント文書同意書では「平成26年4月1日から平成32年3月31日」 となっている。 記述を統一したら如何か。	一般の立場 西暦に統一しました。
5	コレバインには投与禁忌がありますので、除外基準に反映したほうが良いと思 います。	医学専門家 研究計画書と同意文書に追記しました。
6	コレバインの添付文書に「小児に対する安全性は確立されていない」と記載され ておりますが、投与が可能であることの根拠を、同意説明文書で十分に説明したほう がよいのではないのでしょうか。	医学専門家 同意文書内に、「小児に対する安全性は確立されてい ない」旨、小児に使用されてきた状況を追記しました。
7	研究計画書ではコレバインの内服は28日間とされておりますが、同意説明文書 P4ではその部分が不明確でメルカゾールと同様の対応とも解釈できますので、記 載をわかりやすくしていただきたいと思います。	医学専門家 同意文書をコレバイン錠は1回1錠、1日2回、最初の 28日間だけ服用していただきます。下線部を追記しま した。
8	コレバインの投与量は1000mg/日とされておりますが、設定根拠が記載されてい ないようです。研究計画書「2. 背景と根拠」では「小児にも投与可能な薬剤であ る」あるいは「関連学会で推奨されてきた」と記載がありますが、投与量については 記載及び考察がなされていません。添付文書では「小児等に対する安全性は確 立されていない（使用経験がない）」とされていますので、妥当性を示すために追 記してはいかがでしょうか。	医学専門家 成人での報告で低用量（1/3程度）のコレステロール吸収 阻害剤の投与で効果あったとの報告を参考にしています。 コレバインの成人量が3g/日であることから、一律に 1000mg/日の量にしています。この内容を研究計画書 の背景と根拠ならびに6-1. 投与スケジュールと投与 量・投与方法の研究治療に追記しました。また患者説明 文書4（イ）に投与量の根拠について記載しました。
9	個人情報の扱いについて、多施設による共同研究では、自分の試料・資料がど のような流れで他の施設に行くのか不安が大きいです。アセントには匿名化等 が若干書かれていますが、説明文には匿名化や対応表の管理等が欠落してい ます。研究対象者・保護者の不安を少しでも和らげるためにも、試・資料の流れや個 人情報の管理方法を具体的に説明文に入れてほしいです。	一般の立場 説明文書の14. 参加した患者(かんじゃ)さんのプライ バシー保護(ほご)について追記しました。
10	研究計画書 P10 の4-1 3)と4)の関係が不明瞭、何歳までが対象なのか明確にすべきと考えます。	医学専門家 対象は、暦年齢10歳以上16歳以下の患者です。 16歳が含まれていますので、患者さんが16歳の場合は、 本人のアセント取得が必要です。また組入れ時16歳未 満であっても研究中16歳に達した時には、同意が必要に なります。

11	研究計画書 P10 の4-1	3)、4) 研究者が用意されているアセント文書の内容は、10才以上が対象であり特に年齢の若い小学校4、5年生が理解できるような内容が望ましいと思います。小学校4、5年生程度も理解できる内容の文書の準備をお願いします。(臨床研究法 規則第48条関係) また3)では、「登録時、10才以上16歳以下」とありますが、4)の意味も合わせて教えてください。	医学専門家	本研究はすでに80%の患者エントリーが終了しており、参加者の多くが、中学生以上であることから提出したアセント文書で対応可能と思います。内容が理解できるようにアセント文書を用いて、口頭で説明したいと考えています。また、上記の通り、16歳以上の未成年者である場合には対象者と代諾者の同意が必要であり、アセント取得を行う。は、患者さんが16歳の場合と組入れ時16歳未満であっても研究中16歳に達した時にという意味です。事務局からの要請のあった文章です。
12	研究計画書 P10 の5	登録・割り付け 下線のように記載をお願いします。 ACReSSへの登録・割付けを24時間体制でオンラインにて行う⇒システムへの入力作業であり、登録・割り付けは24時間行える。	医学専門家	ご指摘の通りに修正しました。
13	研究計画書 P11 研究治療	「MMIとコレバインの投与量は4週間固定とする」とあります。「研究薬剤の投与期間は1か月とする」とあり、研究薬処方にも関連することより、1か月の定義を整理された方がよろしいかと思ひます。	医学専門家	28日間に修正しました。
14	研究計画書 P12 の6-3	①併用を禁止する期間を具体的に記された方が良いと思います(例：研究薬を併用する4週間は指すのか、治療開始後24週までを指すのでしょうか) ②「4) 4週間以内の甲状腺剤の使用」とありますが、研究期間のどの期間に、4週間以上ならば使用可能なか意図が読み取りづらいです。P13には、「治療4週間以内に」等の表記もあります。治療とは、1群2群として計画している期間を指すならば適切な単語をご確認ください。	医学専門家	研究開始4週間の期間と追記致しました。
15	研究計画書 P12 の6-5	「原則として投与開始後の投与量の変更は行わない・・・」とあります。MMIは読み取れますが、研究薬(コレバイン)は1日2回服用であり用量変更は可能との見解でしょうか。記載整備をご確認ください。	医学専門家	研究開始4週間の期間は、MMIおよびコレバインとともに修正しました。
16	研究計画書 P13 7-3	重要な有害事象で低コレステロール血症が記載されておりますが、重要な有害事象とする、具体的な数値やその際の対応についての記載をしたほうがよいのではないのでしょうか。	医学専門家	具体的な数値を記載し、重要な有害事象も報告義務の対象としました。
17	研究計画書 p14 の7-4	臨床研究法で定められている安全性の取り扱いについて実施計画書7-4で手順書に従い対応する、との記載がありますが、手順書を提出の上、法で必要とされている手続きがとれるように設定されているかどうか説明してください。(ちなみに7-2では重篤な事象が報告義務となっておりますが、7-4では重篤または重要な有害事象が報告義務とされているようです。ご確認ください。)	医学専門家	重要な有害事象も報告義務の対象としました。
18	研究計画書 P17 8)	文章が完結していません。	医学専門家	「について」を追記しました。
19	研究計画書 P19 の17	「および、試験実施施設の承認」は不要と思ひます	医学専門家	ご指摘の通りに修正しました
20	同意説明文書 アセント文書同意書	アセントについて、研究対象者が10～16歳とあります、このアセントで小学生が理解できるか疑問です。小学生向けのアセントも必要と思われる。説明文も同様ですが、研究名の「～多施設共同非盲検ランダム化試験」と言われても一般の人には、どうしたことなのか分らないと思ひます。多施設共同というなら、〇〇大学病院など〇施設と具体的に明示すべきです。また、非盲検ランダム化比較試験とはどうしたことなのか分かりやすく、説明書・アセントに載せるべきではないのでしょうか。	一般の立場	本研究はすでに80%の患者エントリーが終了しており、参加者の多くが、中学生以上であることから提出したアセント文書で対応可能と思います。内容が理解できるようにアセント文書を用いて、口頭で説明したいと考えています。
21	同意説明文書	この説明文書は、患者さん(患児)にも読めるように準備されたものと思ひれます。しかしながら主語を「あなたまたはあなたのお子様」とされるより、代諾者に向けた主語のほうが内容に合うように思ひます。(P8,中止の理由、P9あなたが連絡を取る病院の担当者は・・・、P7 10.自由意思;あなたの自由な意思で決めることができます、同意書の主語は、「私」となっており、代諾者の同意であると思ひます)	医学専門家	代諾者に向けた主語に修正しました。また代諾者と本人向けの主語を「あなた方」としました。
22	同意説明文書 p2	臨床研究について3行目:「新しい治療法にすぐれた効果があることや」は一般的な定義ではありませんので記載をご検討願ひます。	医学専門家	第I,II,II相試験に関して、一般的な定義に基づき修正しました。
23	同意説明文書 p3 の1	臨床研究への参加について 最終行: 臨床試験は治験以外も含まれます。臨床試験を削除し、「治験」の記載のみではいかがでしょうか。	医学専門家	ご指摘の通りに治験のみにしました。
24	同意説明文書 P3 の2	「今回新しい治療法を考え、前から行われている治療法のどちらが優れているか比べる・・・」と記されています。 この度の研究目的は、①MMIの低用量群設定と、②MMI群と適応外のコレステロール吸収阻害剤(研究薬)を併用する群を設けること、と読み込んだことより、研究目的について記載整備をお願いします。	医学専門家	MMIの低用量群は、前から行われている治療法と同じになりますので、研究目的に関しても記載のままで差し支えないと思ひれます。
25	同意説明文書 P3～4	P3～P4の薬剤の表記がわかりにくい。一般名、その略語が、突然、商品名になり、また、その逆もあります。混乱しますのでわかりやすく願ひます。	医学専門家	「研究に使用する薬」の説明の際には、実際の商品名およびその略語を記載しております。また薬剤の添付文書に関する記載の部位も商品名を用いております。それ以外は、MMIやPTUなどの略語を用いております。

26	同意説明文書 P4 の4-(イ)	・研究薬として、適応外のコレバイン錠を用いる研究である旨わかるよう記載整備をお願いします。 ・患児及び代諾者が、研究のスケジュールとして、特に内服薬の状況を理解できるような図等でお示しいただくことは可能でしょうか。 ・コレバイン（研究薬）は4週間分処方されますが、飲み忘れた場合の方法も明記されてはいかがでしょうか。 ・ランダム化を設ける研究であることは、一行あけるなど記載整備をお願いします。	医学専門家	・研究薬として、バセドウ病に対するコレバイン錠の適応がない旨を記載しました。 ・内服薬の状況がわかるように表に追記致しました ・コレバインの飲み忘れについての記載も整備しました ・ランダム化を設ける研究である文書に関しては、改行しました。
27	同意説明文書 p5	3行目：「この研究独自の検査を行うため」と記載されていますが、その下の表ではどれに相当するのかわからないので注釈を入れてはいかがでしょうか。	医学専門家	表を修正しました
28	同意説明文書 P6 の7	併用群の期待・不利益は示されていますが、MMIを研究として体重に合わせ投与量を決定（低用量群）しているため、予測される不利益の可能性もお示しください。	医学専門家	通常、小児では体重に合わせた投与量を行なっている。本研究でのMMI投与量は低用量とは言えず、不利益を被ることは考えにくいと思われます。
29	同意説明文書 p6 の7, 8	8に記載されている、MMIの副作用は7に記載してください。 また、7に、「コレバインの現在の適応は成人高脂血症であり、小児に対する適応はない」こと、「ただし、これまでに本剤を小児に対して臨床研究で投与した報告は認められていること」、および文献によれば本剤の小児投与時の安全性はどうであったのか、以上を情報提供してください。	医学専門家	MMIの副作用は7に記載しました。またご指摘の点については、指示・提案6の回答に示した通りです。内容を追記しました。
30	同意説明文書 p7 の9・2つ目	全体的に丁寧で分かり易いと思います。 ただし、1点だけ、p6の9の7ページ丸・2番目 「これらの症状については・・・これらの症状があった場合・・・このような副作用に対しては・・・」 という記述になっているが、これらの・このようなという表現ではどのような症状なのか、どのような副作用なのか具体的に理解できないので、対象患者の方には、もう少し理解しやすい記述にした方が良いのではないのでしょうか。	一般の立場	具体的な症状については、同意説明文書の7に記載した副作用ですが、それ以外全ての症状ということになりますので、これらのという表現は削除しました。
31	同意説明文書 p9 の19	・外来にて行う研究であり、併用禁止薬も設定されています。他院受診等が予測されるため研究参加中の注意喚起の方策をご検討ください。 ・プロトコル（P12 6-2の内容）内には、自宅で観察してほしい事項の記載があるため、記載整備をお願いします。 ・研究薬（コレバイン）の添付文書より、「水で、200ml、腹部膨満、便秘に注意緩下剤考慮」とあります。一般診療の使用実績など考慮いただき使用時の注意点を記してください。	医学専門家	19.研究に参加するにあたって、患者さんが守らなければならないことに関して、研究計画書に記載の自宅での観察項目、併用禁止薬への対応、コレバイン内服の注意について箇条書きにしました。
32	研究計画書 p10	インフォームド・コンセントについて 厚労省の「臨床研究に関する倫理指針」の「第4 インフォームド・コンセント」の「2 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける手続」の「細則」には、臨床研究計画書に代諾者の選定方針を記載しなければならないとあります。 研究計画書の10ページには、「4-1-4）説明同意文書による同意が患者の両親または法的保護者から得られた患者。16歳以上の未成年者である場合には対象者と代諾者の同意が必要であり、アセント取得を行う。」との記載がありますが、「患者の両親または法的保護者」とあり、代諾者の選定方針が明確であるとはいえません。「法的保護者」の範囲も不明確です。厚労省の上記指針・細則の記載を踏まえ、以下のとおり修正したらどうでしょうか。 「説明同意文書による同意が代諾者から得られた患者。 代諾者の選定方針は以下のとおりとし、研究責任者は、患者の家族構成や置かれている状況等を勘案して、以下に定める者の中から患者の意思及び利益を代弁できると考えられる者を選定する。 ①患者の法定代理人（未成年者の場合は通常父母）であって、患者の意思及び利益を代弁できると考えられる者 ②患者の父母（法定代理人以外の場合）、成人の兄弟姉妹若しくは祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者 また、患者が16歳以上の場合には、代諾者とともに、患者本人からの同意が必要であり、アセント取得を行う。」	生命倫理・法律の専門家	ご指示の通りに修正しました。
33	同意説明文書 P11,12	同意書の宛先の記載整備をお願いします。	医学専門家	多施設で用いる様式ですので、効率化のため、あえて入れていません。
質 問				
1		本研究は第三相試験で、その結果はガイドライン等への反映が予想される重要なものです。監査を実施しない理由は何でしょうか。	医学専門家	本研究開始時期がヒト倫理指針以前であり監査が必須でなかったこと、COI基準に照らしても監査は必須とはならないこと、研究資金の制約上監査を追加するのが難しいことが挙げられます。
2		検査スケジュールではアロウワンスが設定されていないようですが、不要でしょうか。	医学専門家	EDCにはアロウワンスが規定されていますが、研究計画書の8. 観察・検査・評価項目とスケジュールに追記しました。

3		コレバインの慎重投与としては便秘、腹部症状、腸管疾患が添付文書に記載されています。適格条件にはこれらの項目はありませんが、考慮不要でしょうか。	医学専門家	除外基準にコレバインの禁忌である、胆道の完全閉塞した患者、腸閉塞の患者を加えました。
4		コレバインの適応外使用ですが、実臨床で使用する事になった場合の使用法について説明をお願いします。	医学専門家	本研究の対象者のように中等症以上のパセドウ病の初期治療に抗甲状腺剤に加えて少量のコレバインを短期間併用することを考えております。
5	研究計画書	コレバイン投与量を1000mg/日とした根拠を教えてください。また対象年齢では体重の個人差が大きいと思われそうですが、コレバインは同一量でよいのでしょうか。	医学専門家	成人での報告で低用量（1/3程度）のコレステロール吸収阻害剤の投与で効果あったとの報告を参考にしています。コレバインの成人量が3g/日であることから、一律に1000mg/日の量にしています。MMIなどと違い、微調整の必要性はない薬剤だと思います。この内容を研究計画書の背景と根拠ならびに6-1. 投与スケジュールと投与量・投与方法の研究治療に追記しました。また患者説明文書4（イ）に投与量の根拠について記載しました。
6	研究計画書	コレバインの投与量設定根拠について説明してください。	医学専門家	同上（質問5と同様）
7	研究計画書	併用群におけるコレバイン錠500mgの投与量（2錠/日）は、どのような根拠に基づいて決定したのか教えてください。	生命倫理・法律の専門家	同上（質問5と同様）
8	研究計画書	本研究におけるMMI（商品名：メルカゾール®）少量群の投薬量は、通常の治療における投薬量と比較して、同程度なのか、少量なのか教えてください。仮に、少量の場合には、MMI少量群のみの患者は、通常の治療の場合よりも、治療期間が長くなるなどの不利益を被る可能性があるという理解でよろしいでしょうか。また、効果が十分でない場合には、量の変更を行う旨の記載がありますが、これはどの時点で行うということになるのでしょうか。	生命倫理・法律の専門家	MMI単独群におけるMMIの投与量は、現行のガイドラインに照らし合わせて、適切な量と思います。したがって、MMI単独群において、治療期間が長くなるなどの不利益はないと思われます。MMIの量の変更は4週以降において可能としています。
9	研究計画書 p9の4-1	1) 検査所見 1 両方高値とありますが、施設基準に対して高値でしょうか？	医学専門家	施設基準に対してです
10	研究計画書 p14の8-2 3) (b)	ビタミンの測定項目はDだけでなく、A、E、葉酸も測定するようです。（同意説明文書より）記載整備をお願いいたします。	医学専門家	ビタミンの測定項目はDだけです。同意説明文書の内の表を修正しました。
11	研究計画書 P11	MMI投与量の設定の記載が、コレステロール吸収阻害剤併用群とMMI少量単独群で異なるのはなぜでしょうか。	医学専門家	紛らわしい記載で申し訳ありません。両群ともMMIの投与量は同じですので、修正しました。
12	研究計画書 P11	コレステロール吸収阻害剤(コレバイン錠)は小児には適応外ですが、本来の添付文書通りの用法用量の投与計画であり、適応疾患を有しない小児に投与する際のリスクと対処についてご見解をお伺いいたします。また①コレバインを選択された理由②コレバイン併用群の投与期間4週間の妥当性について教えてください。	医学専門家	小児に対するTakakuwaraらの先行研究においてもコレバイン錠使用による副作用は報告されていない。適応疾患に対する小児への治療経験からも便秘などの軽微な症状がでる可能性があるが、通常診療の範囲での対応（緩下剤の処方など）で十分対処可能と考えられる。また投与期間は4週間に限られている。もともと海外からの報告では、コレステラミンを使用した研究であったが、コレバインは同様の機序で錠剤で服用しやすい利点があり、コレバインを選択したものである。
13	研究計画書 P11	治療終了までの図 治療4週間の期間に、有害事象あり矢印の先に、「試験終了」→「登録取消」とあります。一度でも研究薬を使用したのであれば「試験終了」→「他剤治療選択」→「有害事象の経過を追う」となるため、「登録取り消し」の表記の意図を教えてください。	医学専門家	登録の取り消しは削除します
14	研究計画書 P13の7-3	それぞれCTCAE grade1以上でしょうか？	医学専門家	それぞれのGradeを記載します。 1)甲状腺機能亢進症状の悪化 Grade 2または3 2)甲状腺機能低下症 Grade 1 3)白血球減少（無顆粒球症）Grade 2または3 4)肝機能障害 Grade 2または3 5)発疹、皮膚掻痒感 Grade 2または3 6)低コレステロール血症（総コレステロール値100mg/dl未満） Grade 1 7)脂溶性ビタミン低下に伴う症状 Grade 1
15	研究計画書 P14の9-1	FT3正常化率を0.25としています。一般臨床で許容できる率でしょうか？低いのでしょうか？	医学専門家	小児のパセドウ病は難治例が多く、T3優位型のパセドウ病が多いとされています。しかも今回の対象は中等症以上の症例を対象としているため、MMI治療4週の時点で、FT3が正常化率0.25は妥当もしくはさらに低いと思われる。
16	研究計画書 p15 の10-1-2, 11-3	「症状軽快までの期間」について「脈拍の各時期・各時点の要約統計量（最大値、最小値含む）を算出する」とありますが、算出することで、期間がどのように検討されるのか分かりにくく感じましたので説明をお願いします。また、症状は脈拍のみでよろしいのでしょうか。	医学専門家	現在のCRFに症状記載の記載がありませんので、客観的に評価できる項目が脈拍しかありません。研究計画書の10-1-2の1)を脈拍に変更しました。同様に11-3の記載の整備を行いました。
17	同意説明文書	コレバインの使用目的と用量は適応外となりますが、説明文書にその旨の記載は不要でしょうか。	医学専門家	同意説明文書4（イ）研究に使用する薬に記載しました。

18	同意説明文書 アセント文書同意書	二つの文書の関係を教えてください。同意説明文書は代諾者からもらい、アセント文書同意書は16歳以上の未成年者からもらうという理解でよろしいでしょうか。	生命倫理・法律の専門家	同意説明文書は代諾者からもらいます。対象年齢が10-16歳の未成年であることから、可能な限りアセント文書にて本人から意思確認書をいただく予定です。16歳の場合または組入れ時16歳未満であっても研究中16歳に達した時点で、代諾者と同様に同意説明文書をお願いします。
19	添付文書	2頁の「7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）」と記載されています。本研究において、コレバインを小児に投与することについての安全性がどのように担保されているのか、教えてください（エビデンス等）。また、安全性に関するエビデンスが十分とはいえない場合には、同意説明文書・アセント文書に何らかの言及があったほうが良いかもしれません。	生命倫理・法律の専門家	研究計画書の背景と根拠に記載の通り、コレステロール吸収阻害剤は腸管から吸収されないため安全性が高く、小児にも投与可能な薬剤であります。実際、HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン系薬剤）が使用される前までは、家族性高コレステロール血症では小児期のコレバインの使用が日本国内、米国関連学会で推奨されていた経緯があります。しかしながら、小児に対する安全性に関するエビデンスが十分とはいえないので、同意説明文書・アセント文書にその旨を追記致しました。
20	COI	念のための確認ですが、小児科の寄附金には、田辺三菱製薬株式会社とあすか製薬株式会社からのものは含まれていないということよろしいでしょうか。	医学専門家	含まれておりません。
総 評				
1		唯一の小児バセドウ病の治療であるチアマゾール（MMI）は、副作用出現頻度に用量依存性があり、小児では体重換算するため成人に比べ比較的高容量のMMIを必要とし、副作用の危険性が増大する。コレステロール吸収阻害剤が腸管からの甲状腺ホルモン再吸収の抑制で甲状腺機能を低下させる効果があることから、本薬剤の短期併用による低用量MMIでの治療の可能性をみている。	技術専門員	
2		コレステロール吸収阻害薬およびMMIの副作用に留意する。 総コレステロール値に関しては、高桑らの報告では、甲状腺機能改善（正常化）による総コレステロール上昇が、コレステロール吸収阻害薬による低下作用を上回るようで、4週間の使用では総コレステロールの低下は見られなかった。	技術専門員	
3		メリットは、コレステロール吸収阻害薬併用によるMMI減量効果が示されれば、中等度以上のバセドウ病でも低用量のMMIで治療が可能になり、MMIによる副作用の危険性が軽減される。デメリットは、コレステロール吸収阻害薬による副作用に考慮する必要がある。	技術専門員	
4		小児バセドウ病は治療法が限定されている上、かつ中等症以上では成人に比べ高容量の薬剤が必要になる場合もあり、副作用の危険性増大が問題であったが、本研究でコレステロール吸収阻害剤併用により低用量MMIでの治療の可能性が示されれば、より安全な治療法の確立が期待される	技術専門員	
5		抗甲状腺剤とコレステロール阻害剤併用療法の有用性・安全性が確認できる可能性があり、実施する意義はあると思います。 コレステロール吸収阻害剤による副作用に対して十分な観察と対応が必要と考えます。	医学専門家	
6		安全性の取り扱い手順が確認されれば、承認して差し支えありません。	医学専門家	
7		小児バセドウ病の治療に貢献する臨床試験であり、実施すべきと判断します。	医学専門家	
8		研究実施の意義があります。ただ、コレバインの使用について小児での使用に関する文献の具体的引用とその考察が記載されておらず、特に安全性について十分に考察したことを示し切れていないことが気になります。文献名の提示だけでは不十分だと考えます。	医学専門家	
9		小児バセドウ病に対する治療薬（MMI）の投与量依存性の副作用軽減を図るために、MMI低用量群を設定し、腸管再吸収抑制作用を持つコレステロール吸収阻害剤を初期の4週間併用期間を設ける臨床研究として立案されている。小児適応医薬品が少ない現状より、小児集団における安全性と有効性を集積される意義ある研究と考える。 倫理的な観点より、選択基準の被験者(患児)の年齢に応じたアセント文書を用意し服用する患児へも説明と賛意を得るプロセスが必要と考える。(目的、服用する薬の種類と用法用量、予測される効果と副作用、スケジュール、採血のタイミング、代諾者に申し出てほしいことなど)	医学専門家	
10		特に問題はありません。	医学専門家	
11		本研究は、対照群（単独群）が低用量であり標準的治療でない点が気がかりです。また、小児におけるコレバインの安全性が検証されていけませんので除外基準の設定など注意深い実施が必要と思います。	医学専門家	
12		未成年者が対象ですので、倫理的観点から、未成年者及び代諾者へのインフォームド・コンセントの手続きについては慎重に行っていただきたいです。	生命倫理・法律の専門家	
13		研究対象者が年少者であることから、より丁寧な説明と個人情報の厳格な管理に留意されたい。	一般の立場	