

第 6 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 12 月 21 日（金） 16：00～17：12

【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	<新規審査（新規）> 研究課題名：HMG-CoA 還元酵素阻害剤/コレステロール外用剤を用いた汗孔角化症に対する多施設共同二重盲検探索的研究	
議題提出者	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院	氏名：新熊 悟
資料受取年月日	2018 年 11 月 16 日	
出席者(委員)	西條、上田、横山、石上、鈴木、小池、宮坂、種田、久保田、長村 (TV 会議参加)	
(技術専門員)	上田 隆宏	
委員 COI 関与状況	企業等と利益相反なし	
結論	継続審査	
質疑応答内容		
<p><u>委員(医学)</u>：審議に先立ち関連企業等との COI に該当するものがないか確認と署名をお願いしたい。もし該当す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にて確認されたため委員会成立を宣言する。</p> <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></p> <p><u>委員(医学)</u>：指示・提案 1 番について回答をお願いしたい。</p> <p><u>(申請者)</u>：当初指定した 10 箇所の変に対して塗布することを計画していたが、塗布する箇所の判断が煩雑になることを踏まえ、体の中央から左右で薬を塗り分ける形式を考えている。</p> <p>なお、発疹すべてを観察対象にすることは現実的でないため、その中から計 10 箇所の観察病変を選び評価することを考えている。評価の対象となる発疹については、左右同じような部位から平等に選択する。</p> <p><u>委員(医学)</u>：10 箇所とは、左右 10 箇所ずつか。</p> <p><u>(申請者)</u>：5.箇所ずつである。</p> <p><u>委員(医学)</u>：指示・提案 2 番の提案について、回答をお願いしたい。</p> <p><u>(申請者)</u>：①の塗り分けについては指示・提案 1 番と同様である。確実に塗布しているかについては、塗り始め 2 4 週間は 4 週間ごとの来院で確認する。使用済み薬剤を回収して交換する際に、適切に塗布しているか確認する。②の評価方法について、中央判定委員会という第三者機関を立ち上</p>		

げ、そこで判定妥当性を確認する方法を検討している。そこでは判定員が経時的に写真を確認し、改善度・病変面積を測る際の境界を正しく辿っているかの点について妥当性を確認する。

委員(医学)：写真の撮影方法について定めがないと面積測定など基準がないと支障があるのではないか。

(申請者)：審査資料として省いてしまったが、写真撮影及び病変面積に関する手順書を作成している。

委員(医学)：指示・提案 3 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：一研究施設で安定性を確かめるのは難しいと考える。しかしながら、1%のアルトバスタチンと2%のコレステロールを精製水に溶かして外用する試験を実施していた先行の類似研究では、1ヶ月おきに患者さんに薬を提供して使用し効果に問題がなかったと口頭で伺っている。また、今回は精製水でなくワセリンに溶かすが、アルトバスタチンは水よりもワセリンに懸濁した方がより安定であると推測され、少なくとも1ヶ月は安定な状態であると推測される。ただし、このことを同意説明文書に記載するのは難しいと考えており、もし良い記載案があればご教授いただきたい。

委員(医学)：治験ではないため、資金的な問題があるということ、先行研究があり問題はなかったと口頭で意見を聞いているとのことだが、質問された委員の先生、良いだろうか。〈意見なし〉

委員(医学)：指示・提案 8 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：盲検化の部分に、「なお、試験薬管理者は非盲検者であるため、評価医を兼ねることはできない。」という文言を追記した。2点目については、均一化を図るためにそれぞれの配合量を調整ごとに大きく異ならないように留意したい。ただ、調整する時に実際目視で溶けているかどうかを確認していく過程により、若干の違いが生じてしまうことが推測される。そのため、開始1例目の第1回目の薬剤で、どれ位のお薬を使用したかというデータとして記載して残し、その量から大きく変化がないかどうかを確認していきたいと考えている。詳細基準については手順書を整備したい。

委員(医学)：この研究で試験薬を作製するのは1箇所か、2箇所か。

(申請者)：この委員会で討論・助言いただきたいところである。薬剤が郵送等で温度管理が難しいことや、理想は各施設で作成するのが望ましいと考えるが、各施設で作製方法に差が生じることや、施設基準をどのように当てはめるかについて問題があるため、相談させていただきたい。

委員(医学)：一般的には1箇所で作った方が良いように考える。郵送も温度管理して発送する方法が良いと考える。

委員(医学)：指示・提案 11・12 番についてだが、類似の内容のため 12 番にて回答をお願いしたい。

(申請者)：スタチン系剤を内服している患者さんを除外するかは、処方しているドクターに休薬等が可能か確認し、「代替薬で問題ない」という助言をいただいた場合には4週間スタチンを休薬して治療を開始したいと考えている。

血液検査については指摘のとおりである。実際にアルトバスタチンの添加文書に記載されている副作用の報告で、異常が指摘されているものについて、広く検査をすることとした。検査のタイミングは、治療前と治療後4週間後、また治療24週間後に異常がないか確認したい。

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)：回答文の通り追記することとした。

委員(医学)：指示・提案 34 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：回答文の通り追記することとした。

委員(医学)：指示・提案 36 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：アルトバスタチンに関する説明には「内服治療薬として「本研究で使用するスタチン剤はアルトバスタチンカルシウムです。高コレステロール血症に対するリピートル」といった名前で販売されています。」と追記した。重症・重大な副作用に関して、特に難しい病名から類推が難しいような疾患に関しては説明を記載した。

委員(医学)：指示・提案 37 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：回答にあるとおり斜線部分を追記した。

委員(医学)：指示・提案 38 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：誤記があり、今回の研究で採尿は実施しない。血液に関しては副作用チェックのために検査を行う。そのため、同意説明文書 8.個人情報の保護の部分に、「この研究のためにあなたから提供された血液は外用剤による副作用の確認以外の目的で使用することはなく、検査を終えた検体はすみやかに廃棄いたします。」という文言を記載した。なお、同意説明文書 9.試料、情報の保管と廃棄の項において「この研究により得られた血液などの検体は、検査を終えた後に速やかに廃棄いたしますが、残った皮膚の検体は一見して個人が特定できないように匿名化して 5 年間保管し、保管期間が終了した後に廃棄いたします。」と記載した。

委員(医学)：質問 1.2 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：実臨床現場における外用剤の混合は一般的に調剤薬局や大学の薬剤部で行っており、いわゆる GMP の基準を満たした場所ではない。本研究における調剤施設は、必ずしも GMP グレードに準拠する必要はないと考えており、皮膚科研究室のクリーンベンチをブリーチし、本研究の外用剤作製専用とする予定である。他施設に送付する際の安定性や含有量の定量などの問題もあるため、各施設で製剤を作製した方が良いのか、又は皮膚科の研究室で作製しても良いかなど、委員会の先生方から是非意見を頂戴したい。

2 番の安定性に関しては先ほどの質疑で回答した通りである。

委員(医学)：皮膚科研究室で作成されるということであるが、当院薬剤部に当審査が承認されればそちらで作製頂くという内諾を得ている。よってそちらの方がより適切かと考える。そしてこの試薬は一か月ごとに作成していくのか。

(申請者)：使用期限 1 ヶ月と考えてそのように作成する。

委員(医学)：これは室温保存か。一回の投与期間が 1 ヶ月であるため、1 ヶ月間ではなくプラスアルファの

1ヶ月半くらいは保つ必要があるのではないか。

(申請者)：室温保存である。指摘のとおりであり、1ヶ月で完全に使えないとするより、期間に少し幅を持たせたい。

委員(医学)：質問4・5番、8番は回答済と考える。

次に質問11番について回答をお願いしたい。

(申請者)：対象数を10としたことに関しては、ドクター側のマンパワー、実際に通院されている患者数がそれほど多くないことを勘案して10名くらいが妥当だと考えた。「治療」と誤解させる表記の指摘に関しては、先述した通り「必ずしも効果があるわけではありません」という文言を追記した。三つ目の項目の治療抵抗性に関して、汗孔角化症は基本的にどの方も治療に難渋することがあるため、全ての患者さんを対象とし、以前どのような治療をしたかというのはあまり関係なく、4週間ウォッシュアウトした後に希望のある、同意をいただいた患者さんにエントリーしていただきたい。

委員(医学)：本学の患者数はどのくらいか。

(申請者)：現在、本学に来院されている患者数は10名程である。

委員(医学)：対象者数は参加いただけるだろうという予想数と北海道大学を加味しているということでしょうか。

(申請者)：頻回に受診するわけではなく実際に来てくださるかも不明なことも加味している。

委員(医学)：質問12番について回答をお願いしたい。

(申請者)：ロバスタチンとは最初に作られたスタチン薬剤で日本では未発売。ロバスタチンは通常肝臓で代謝されて薬効が生じると言われており、実際に類似物質であるシンバスタチンが日本ですでに発売されている。そのため、可能性としては類似薬を追加しても意味がないということでロバスタチンが日本では売られていないと推測するが、なぜ認可されていないか実際のところは不明である。アトルバスタチンは活性型であり、肝臓での代謝は不要であるというのが違う点である。

委員(医学)：質問22番について回答をお願いしたい。

(申請者)：研究費で賄う。基本的に診断がついており、患者さんにとってアディショナルな検査となるので、こちらで負担する。

委員(医学)：総評2番について回答をお願いしたい。

(申請者)：汗孔角化症は多様な亜型があり、タイプによりどちらが効くか明らかでない。様々なタイプがあるが、患者ごとに治療群、基剤群と分けた場合など比較が難しく、左右を分けて複数回塗布することを検討している。また、10平方センチを超えるタイプは **ptychotropica** 型という極めて稀な病型であり、この研究でも一人、もしくは二人での参加しか見込みがない。その場合に例えば一人のみエントリーされ、仮に基剤の群に当たった場合は、評価に値しない結果になってしまうため、一つの病変を塗り分けるのは難しいが、大きな病変は塗り分けて「片側は皮膚が少し滑らかになりました」という具合に見極めていきたい。

委員(医学): 10 平方センチを超える患者さんは極少数だが、なんとか試験を実施するための方法として回答頂いたが宜しいか。その他委員から追加質問等はあるか。

委員(医学): 五か所塗布するとのことだが、残りの所は何もしないのか。五ヶ所をどう選択するのかという問題がある点、もしも副作用がそんなにないのであれば、片側は全箇所塗布するのがいいのではないか。

(申請者): 当初五か所だけと考えていたが、意見を参考に、体の右側、左側全ての病変に薬を塗布する方法に変更する予定である。その中の五か所だけ病変チェックしていくとしたい。

委員(医学): 副作用は大丈夫か。塗る場所が多いと、塗る量も増えるが副作用に問題はないか。

(申請者): リピトールは通常 10m g (1錠) 一回内服されるものであるが、4錠まで増量可能で、一日 40m g 内服可能な薬剤である。今回処方する塗り薬を一か月全部塗ったとしても、平均させると一日 10m g よりも少ない量になるように設定している。そのため全量吸収されたとしても一錠内服しているのと基本的に変わらないと考え、代謝等の細かい点で吸収率は多少変化するが、恐らく問題ないと考えている。

委員(医学): 全病変に塗布し、そこから五か所だけ評価するとのことだが、客観性の面で非常に大事なポイントであるため是非治療前に、評価部位を決めていただきたい。その他いかがか。

委員(医学): 右と左を塗り分ける際、患者さんに対してどのような指導を行うのか。混ざるのを防ぐために手洗いなどの指導が必要と考える。

(申請者): 手順書に絵で表現して、こちら側には何を塗ってくださいと分かるようにしたい。また塗る際に、連続して塗ってしまうと薬剤が混ざってしまう可能性があるため、しっかり手を洗ってから塗る点も表記する。

委員(医学): その他よろしいか。

<意見なし>

(事務局): 確認事項がある。提案があった、薬剤の調整場所は当院の薬剤部に変更されるということ
でよいか。

(申請者): 可能であればそうさせていただきたい。

《申請者退室》

では意見決定をする。多数意見があり修正箇所があるため、継続審査ということになるかと思うが宜しいか。簡便審査は修正箇所が多いため適応しないとする。

<その他意見なし>

審議終了

【議題 3】

議題名称	<継続審査(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	氏名：長崎 啓祐
資料受取年月日	2018年12月10日	
出席者(委員)	西條、上田、横山、石上、鈴木、小池、宮坂、種田、久保田、長村 (TV 会議参加)	
(技術専門員)	山田 貴穂	
委員 COI 関与状況	企業等と利益相反なし	
結論	継続審査	
質疑応答内容		
<p><u>(事務局)</u>：修正指示を出した部分については、修正されていることを確認した。しかしながら、小学 生向けアセント文書は新規に文書が作成されたため、一通り確認いただきたい。</p> <p><u>委員(医学)</u>：既に読まれていると思うが、委員の方々から意見があれば伺いたい。</p> <p><u>委員(医学)</u>：3 ページ目の「あなたのバセドウ病が良くなるかもしれない薬」とあるが、「バセドウ病の 症状が良くなる」というのが適切な表現と考える。</p> <p><u>委員(医学)</u>：6 ページ目のところで、「心配なことは、聞いてください」の“先生の名前”との表現につ いて、自分が説明する資料に“先生”を用いるのは如何だろうか。以前、当院の倫理審査会 にて、一般の委員の方に同様の指摘を受けた経緯があるため、“担当の医師”などにしては いかがだろうか。</p> <p><u>委員(医学)</u>：「医師の名前」や「担当の医師」が相応しいと考える。他はいかがか。</p> <p><u>委員 (生命倫理)</u>：途中からフリガナが無い。</p> <p><u>委員(医学)</u>：フリガナがある漢字とないものがある。これはどういう理由なのだろうか。 先ほどの指摘に加えて、「先生の名前」を「担当医師の名前」に変更、それから“ふりがな について確認が必要ということ。これらにつき簡便審査で修正を確認されたら承認と して宜しいか。</p> <p><u>(事務局)</u>：フリガナについては、意見書上は「ふりがなについて整備する」と示して理由を確認し、 何か明確な理由の回答があれば良いか。</p> <p><u>委員(医学)</u>：理由が示されれば良い。</p>		

【議題 4】

議題名称	<変更審査(経過措置)> 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：新潟大学医歯学総合 病院	氏名：南野 徹
資料受取年月日	2018年12月17日	
出席者(委員)	西條、上田、横山、石上、鈴木、小池、宮坂、種田、久保田、長村 (TV 会議参加)	

(技術専門員)	山田 貴穂
委員 COI 関与状況	企業等と利益相反なし
結論	承認
質疑応答内容	
<p>(事務局)：当委員会で承認後に分担施設からも承認を得る必要があるが、その段階で医師の氏名や記載に指摘が入り、何回か変更申請が届いている。ある程度変更事項をまとめて申請するように依頼しているが、この試験については、企業との契約の都合により今月も審査されたいとのこと。医師の氏名の修正と、一施設において研究計画書に補遺資料を別添で付けたいとの変更内容である。</p> <p>委員(医学)：別添資料を付ける旨は実施計画の変更ではないが、良いだろうか。</p> <p><意見なし></p> <p>委員(医学)：承認とする。</p>	

【議題 5】

議題名称	事務連絡
質疑応答内容	
<p>以下事務局より報告した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 継続審議となった試験の進捗 ● 疾病等報告に関する検討 ● 模擬審査 ● 審査受付状況 ● 次年度スケジュール 	

以上

委員・技術専門員 意見書総括

事務局管理番号：SP18006

研究課題名：HMG-CoA還元酵素阻害剤/コレステロール外用剤を用いた汗孔角化症に対する多施設共同二重盲検探索的研究

指示・提案		研究者回答
1	<p>研究計画書 同意説明文書</p> <p>同一被験者内での対照研究です。対象病変が最大10箇所と多く、また、長期のため、誤塗布が懸念されます。研究計画書あるいは説明文書からは特に配慮の記載をよみとれませんでした。既に立案されているかもしれませんが、これらの文書に記載されてはいかがでしょうか。</p>	<p>医学専門家</p> <p>ご指摘の通り、第1.0版では外用の誤塗布が懸念されるため、観察部位だけでなく、全ての病変にスタチン・コレステロール軟膏もしくは基剤を外用することとしました。また、塗分け方法は分かりやすいように体の中央から右側、左側とし、軟膏容器にも分かりやすいよう、右・左と記載いたします。以下のように研究計画書および同意説明文書を変更致します。</p> <p>研究計画書 4-(2)-③ 修正前) ③ 投薬・治療 10個以下の病変を無作為に割り付け、10cm²以上の病変については左右に、試験薬（1%アトルバスタチン・2%コレステロール）もしくは基剤を1日2回、24週外用する。その間、研究対象者は4週毎に通院し、評価者による皮疹の評価および被験者の自己評価（VAS）を行う。また、外用薬の回収と残量の確認、新しい外用薬の提供を行う。</p> <p>修正後) ③ 投薬・治療 外用はすべての病変部に対して行う。体を正中から左右に分け、左右のどちらかにはスタチン・コレステロール軟膏（1%アトルバスタチン・2%コレステロール）を、もう一方には基剤をそれぞれ1日2回、24週外用する（ただし、観察する皮疹は合計で最大10個まで）。10cm²以上の病変については左右に、スタチン・コレステロール軟膏もしくは基剤を1日2回、24週外用する。その間、研究対象者は4週毎に通院し、評価者による皮疹の評価および被験者の自己評価（VAS）を行う。また、外用薬の回収と残量の確認、さらに受診時に正しく外用できているかを確認し、新しい外用薬の提供を行う。なお、容器の蓋および側面に左右どちら側に外用する薬剤が分かりやすいよう記載し、左右塗り間違いの無いよう留意する。</p> <p>同意説明文書 3.2 修正前) 3.2 研究で使用するお薬・医療機器について 本研究に参加していただくことについて患者さんから同意を得られた後、研究担当者は最大10個までの観察対象とする病変を決定し、1～10の番号付けを行います*。その際、例えば右腕および左腕、右太ももと左太ももなどのように、左右対称となる部位を選択し、片方の部位にはスタチン・コレステロール軟膏を外用し、もう片方の部位にはスタチンやコレステロールが含まれていない基剤を外用していただきます。その際、それぞれの部位から同数となるように観察対象とする病変を選択します。</p> <p>修正後) 3.2 研究で使用するお薬・医療機器について 3.2 研究で使用するお薬について この研究では、スタチン・コレステロールの成分が含まれている軟膏（A軟膏）とスタチン・コレステロールの成分が含まれていない基剤（B軟膏）の2種類を、患部に塗れるように作製し、外用剤としてプラスチック製容器に入れて渡します。 担当医師から、Aの軟膏を塗る部位と、Bの軟膏を塗る部位を指示されます。どの部位にどちらの軟膏（AかBか）を塗るのかは医師の指示通りにお願います。その際、担当医師および患者さんはどちら側にいずれの薬剤を外用しているか分からないようにします*。次に左右均等な数になるように最大10個までの観察対象とする病変を決定し、1～10の番号付けを行います*。 *。その際、例えば右腕および左腕、右太ももと左太ももなどのように、左右対称となる部位を選択します。 試験薬2種類は、1日2回、24週間塗ってまいります。1回の使用量は、別紙をご参照ください。 塗り始めから24週間は4週間毎に来院してください。患者さんへ次の来院分まで使用していただく2種類の外用剤をお渡しします。お手元にある使用中のお薬とその容器と使用済みの空の容器は、来院時に新しいものと交換します。ご持参ください。</p>

2	研究計画書 □	①1人の患者について部位ごとに塗布する薬剤を変えることは塗布部位の誤りを引き起こすこと、併せて確実に塗っているかの担保をする必要がある。 ②評価の方法について、異なる医療機関での評価の統一性をどのように担保するのか、診断の客観的な統一性を図る必要がある。再現性の確保はどのようにするのか。	医学専門家	① 指示・提案1と同じ ② 以下の文言を追記致しました。 ・研究計画書 4-(1) *異なる医療機関での評価の統一性を担保するため、研究代表者及び研究分担者（以下、研究担当者）は事前に複数の臨床写真を用いて皮疹の重症度に対する共通認識をもつようにする。また、観察する皮疹の写真データ（病変領域が指定された病変写真も含む）と評価者の評価を中央判定委員に提出し、実際の臨床像と評価に大きな逸脱がないか確認する（詳細は中央判定に関する手順書に則る）。 ・研究計画書 2-(5)-③ * 臨床的に四肢や体幹、顔面に散在する、辺縁が縁取り状隆起した円形かつ褐色の角化性病変。病理組織学的に、堤防上に隆起する辺縁では、表皮肥厚や過角化がみられ、その間に不全角化細胞の柱（cornoid lamella）を認め、下方では顆粒層が欠如するもの。ただし、ptychotropica型においては、病変部全体が著明な過角化を呈し、かつ病理組織学的にcornoid lamellaが多発しているものとする。
3	研究計画書 同意説明文書	本研究は、リピートルという市販薬を使用していますが、剤形・投与経路を変更していますので、安全性・安定性が確認されている必要があります。安全性・安定性の確保の手順をお示しください。安全性・安定性が確認済みであることを同意説明文書に追記するべきだと思います。	医学専門家	慶応大学久保医師らによる先行研究において、1%アトルバスタチン・2%コレステロールをパラベン付加精製水に懸濁し、治療薬として1か月間使用し、その効果に問題はなかったようです。今回の研究では精製水ではなく、ワセリンに溶かすため、先行研究の薬剤よりもより安定した状態であるため、品質は保たれると考えております。
4	研究計画書 □	1. 臨床研究の実施体制、1 4. 臨床研究の実施に係わる金銭の支払い及び補償：未記載欄があったり、メモが残っています。記載の整備をお願いします。	医学専門家	1. 臨床研究の実施体制 該当がないため、下記項目について削除しました。 （2）⑤ 調整・管理実務担当者、（3）その他臨床研究に関連する臨床検査施設並びに医学的及び技術的部門・機関、（4）開発業務受託機関 1 4. 臨床研究の実施に係る金銭の支払及び補償 追記と記載の整備を行いました。 （1） 保険への加入の有無とその内容 加入している保険：臨床研究等保険 保険会社：損保ジャパン日本興亜 賠償責任条項：保障あり（支払限度額 1億円） 補償金（死亡・後遺障害）：保障あり（支払限度額 国民年金・厚生年金保険制度に準じる） （2） 保険以外の保証の有無とその内容 被験者に何らかの健康被害が生じた場合には、実施医療機関は治療その他必要な措置を講じる。治療に係る費用は被験者が加入する公的医療保険により支払われる。
5	研究計画書	VASについてVisual Analog ScaleとVisual Analogue Scaleが混在しています。	医学専門家	修正いたしました。
6	研究計画書 P3	2. 臨床研究の背景：「メバロン酸経路と汗孔角化症」の経路の図が記載されています。しかし、スタチンとコレステロールを併用する意義、あるいは原因遺伝子と考えられている遺伝子と発症との関係性等が記載されておらず、本治療法のrationaleが示しきれていないと考えられます。このあたりを追記されたほうが本研究の意義あるいは考察がなされていることが伝わりやすいかと思えます。	医学専門家	新たな項目を追加致しました。 2.（4）本臨床研究の着想に至った経緯 上述の通り、汗孔角化症の発症機序は未だに解明されていないが、メバロン酸経路の酵素活性の低下による中間代謝物の蓄積と最終産物であるコレステロールの産生低下が本疾患の発症に大きく影響していることが示唆される。そこで、中間代謝物の蓄積量の低下を目的としたHMG-CoA還元酵素の阻害薬と最終産物（コレステロール）の不足によるフィードバック機構の存在も考慮し、スタチン・コレステロールの混合外用が本疾患に有効であると考えた。
7	研究計画書 P3 2(1)	実施計画書の2(1)試験のフェーズにフェーズIとありますが、本研究は有効性の研究でありフェーズIには該当しないと思えます。	医学専門家	フェーズ2に変更致しました。

8	研究計画書 P4, P7	スタチン・コレステロール軟膏と対照薬の基剤の調製者、P7 盲検化：試験薬盲検化担当者 ・調製者は非盲検者であり、評価医を兼ねられないような 役割分担を明記されてはいかがでしょうか。 ・「使用前例量を超えない範囲で添加する」等の記載に対 し、多施設共同研究であり、調製方法の共有を図るため に試験薬として外用剤の作製に関する手順の整備を検討 してください。	医学専門家	・以下の文言を追記致しました。 4. (3) ③ 盲検化 試験薬盲検化担当者は、割付表に従い試験薬番号を付した試験薬を作 成し、試験薬の識別不能性を確認する。試験薬管理者は、指定された試 験薬番号および「右」「左」を付した試験薬を払い出す。割付表は、開鍵時 まで試験薬盲検化担当者が保管し、他の者には開示しない。開鍵は、緊急 避難的に該当症例について行う場合を除いて、試験が終了し各症例の採否 が固定するまで行わない。なお、試験薬管理者は非盲検者であるため、評 価医を兼ねることはできない。 2. (5) ①スタチン・コレステロール軟膏 *薬剤の調整方法の均一化を図るため、パルミチン酸イソプロピル、日局ヒマ シ油、流動パラフィンの配合量が調整毎に大きく異ならないよう留意する。ま た、調整時の温度などにより若干の違いが生じる可能性があるため、それぞ れの配分量を記載し、データとして保管する。
9	研究計画書 P5 2.(4)④	④他の臨床試験 ・慶応大学久保田らの、アトルバスタチンの濃度はありませ んが、当該研究の試験薬の濃度（1%Aトルバスタチン・ 2%コレステロール）と同じとの理解でよろしいでしょうか。	医学専門家	ご指摘の通りです。慶応大学 久保らのアトルバスタチン濃度について記載い たしました。
10	研究計画書 P6 4(1)	24週時点の過角化ですが、改善、不変もしくは悪化の2 段階→3段階と思われる。また、7の項の主要評価項 目と一致していないので統一してください。	医学専門家	「改善」、「不変」、「悪化」でデータを抽出致しますが、主要評価項目として は、「改善」 および 「不変もしくは悪化」の2段階評価を行います。 分かりづらい表現でしたので、記載を整備致しました。
11	研究計画書 P6 4.	4 臨床研究の内容(2)実施される臨床研究の種類及び 手法 ③休薬・治療・すでにスタチン系薬剤にて治療を 行っている患者の場合『少なくとも4週間休止する』とありま すが、『処方医とも連携し、休薬や薬剤変更が可能な場 合に限り・・・』等、必要な治療を優先させてください。また、 既にスタチン系服用中の候補者の場合、経口投与されて いても難治性な皮膚状態を呈しているとも考えられると思 います。	医学専門家	下線部について追記致しました。 4. (2) ② 休薬・前観察 病変部に対し、何らかの治療を行っている場合は、いずれの治療も少なくとも 4週間休止する。スタチン系薬剤を内服している場合は、処方医とも連携 し、休薬や薬剤変更が可能な場合に限り、少なくとも4週間休止する。
12	研究計画書 P6 4.	1) 研究計画書 4. 臨床研究の内容 (2) ②スタチン 系剤を内服している場合は、少なくとも4週間休薬する。と されておりますが、内服薬休止による健康上の影響も懸念 されますので、内服患者は本研究から除外したほうがよいと 思われますがいかがでしょうか。 2) 通常の内服で起こり得る副作用の可能性が示されて いますが、そうであれば、血液検査等の経過観察が必要で はないでしょうか。研究計画書、同意説明文書で血液検 査を実施すると受け止められる記載はあるのですが、具 体的な検査項目の記載がありません。その点ご検討ください。	医学専門家	1) 下線部について追記致しました。 4. (2) ② 休薬・前観察 病変部に対し、何らかの治療を行っている場合は、いずれの治療も少なくとも 4週間休止する。スタチン系薬剤を内服している場合は、処方医とも連携 し、休薬や薬剤変更が可能な場合に限り、少なくとも4週間休止する。 2) 血液検査を追加することとしました。 4. (5) ⑥ ⑥ 血液検査：末梢血、AST、ALT、ALP、γ-GTP、LDH、CK、CRE、 BUN、Na、K、Clについて検査を行う。 * 観察及び検査スケジュール表を変更しました。
13	研究計画書 P7 4.(3)	各治療群という表記について ・研究用に作製を行った外用製剤はどちらの群も比較対 照のための薬剤であり、「治療群」という表記は、診療の延 長にある治療と誤解を与える可能性があります。	医学専門家	以下のように修正いたしました。 4. (3) ②割付方法 それぞれの病変のスタチン・コレステロール軟膏もしくは基剤への割付は、置換 ブロック法により中央登録方式にて行う。割付担当者は被験者の右部位、 左部位の各治療群について予め作成した割付表を作成し、EDCシステムに 組み込む。登録情報をEDCに記載し、割付表は中央で保管し、研究担当 者には開示しない。
14	研究計画書 P8	(上から3行目) 研究外用薬の調製場所は、新潟大学 医歯学総合研究科皮膚科とあります。多施設共同研究 ですが当院の被験者分を調製される場所ですか。多施 設分を一括にて作成されるということでしょうか。	医学専門家	多施設分を一括で作製する予定です。
15	研究計画書 P8. 4.(5) ③	写真撮影方法は別紙参照とありますが、別紙が見当た りません。	医学専門家	別紙を提出させていただきます。
16	研究計画書 P8 4.(5)	(5)臨床研究の工程 ⑦投薬状況の確認 ・投与状況の確認として被験者に渡す「薬剤管理手 順書」があるようですので、ご提示ください。	医学専門家	薬剤管理手順書につきましては現在、作成中です。

17	研究計画書 P8	<p>* 観察及び検査スケジュール表</p> <p>・皮膚生検(任意)の同意のタイミングについて教えてください。</p> <p>・研究薬剤の最大使用量が規定されています。臨床検査項目や採取ポイント等、についてご見解を教えてください。(説明文書P8 9試料の項目に、この研究により得られた血液等の検体は・・とありました。あるいは該当試料とは皮膚生検のみでしょうか。)</p>	医学専門家	<p>・皮膚生検の同意のタイミングについて</p> <p>4. (5) ⑦ 皮膚生検 治療開始後24週時点で改めて同意を得る予定です。</p> <p>以下について記載整備致しました。</p> <p>4. (2) ①同意取得、適格調査 研究担当者は皮疹および組織学的に汗孔角化症と診断された患者からの臨床試験参加の文書による同意取得後に、患者情報を取得し、症例登録、適格性調査を行う。説明同意書には、試験薬の外用の同意、治療後の病変部の皮膚生検の同意についての記載があり、<u>皮膚生検については後日改めて説明を行い、同意が得られた患者に対してのみ実施する。</u></p> <p>・血液等の検体に関する記載について 記載の整備を致しました。 同意説明文書 9 試料、情報の保管と廃棄 この研究により得られた血液などの検体は、検査を終えた後に速やかに廃棄いたしますが、残った皮膚の検体は一見して個人が特定できないように匿名化して5年間保管し、保管期間が終了した後に廃棄いたします。また、研究に関連する情報は、当該研究の結果の最終の公表について報告された日から5年を経過した日までの期間、当院の研究責任医師が一見して個人が特定できないように匿名化して管理します。検体や情報を廃棄する場合は、個人を識別できない状態で適切に廃棄いたします。</p> <p>研究計画書 4. (5) ⑥血液検査 検査項目を追記致しました。</p>
18	研究計画書 P9 5.(2)	実施計画書 5 選択除外基準について、スタチンを内服されている方は除外基準に明記してください。	医学専門家	<p>以下について追記致しました。</p> <p>4. (2) ② 休薬・前観察 病変部に対し、何らかの治療を行っている場合は、いずれの治療も少なくとも4週間休止する。<u>スタチン系薬剤を内服している場合は、処方医とも連携し、休薬や薬剤変更が可能な場合に限り、少なくとも4週間休止する。</u></p> <p>除外基準に以下の項目を追加致しました。</p> <p>5. (2) ② スタチン系薬剤の内服の休薬が困難な患者</p>
19	研究計画書 P9~10 6.	6.臨床研究の対象者に対する治療 ・この研究に許容される治療法及び禁止される治療法・薬剤の詳細等の記載整備をお願いします。	医学専門家	<p>6. (1) 記載を整備致しました。</p> <p>スタチン系薬剤を内服している場合は少なくとも臨床研究実施4週間前から休止する。また、少なくとも臨床研究実施4週間前から病変部に対するいかなる治療も中止する。</p>
20	研究計画書 P10 6.(1)	スタチンによる治療が許容されるのか禁止されるのか明らかではないので明示してください。	医学専門家	<p>以下について追記致しました。</p> <p>4. (2) ② 休薬・前観察 病変部に対し、何らかの治療を行っている場合は、いずれの治療も少なくとも4週間休止する。<u>スタチン系薬剤を内服している場合は、処方医とも連携し、休薬や薬剤変更が可能な場合に限り、少なくとも4週間休止する。</u></p> <p>除外基準に以下の項目を追加致しました。</p> <p>5. (2) ② スタチン系薬剤の内服の休薬が困難な患者</p>
21	研究計画書 P10 8.(2)	疾病等の等を消しているように見受けられますが、等はあったほうが良いと思います。→これは事務局のテンプレートでしょうか。	医学専門家	<p>修正いたしました。</p> <p>8. (2) 安全性評価指標の特定 同意取得から観察期間終了までに起こった疾病等について集計する。</p>
22	研究計画書 P10 8.(4)	試験製品投与後、試験製品に不具合が認められた場合 →これは、医療機器に当てはまることですので削除してください。→ここも事務局？	医学専門家	<p>ご指摘の通り、削除いたしました。</p>
23	研究計画書 P11 9.(7)	PPSのみ全部小文字になっています。FAS、SASに合わせて Per Protocol Setとした方が見栄えが良いです。	医学専門家	<p>以下のように修正いたしました。</p> <p>9. (7) 「試験実施計画書に適合した対象集団(Per Protocol Set: PPS)」</p>
24	研究計画書 P11 9.(8)	カイ自乗→カイ二乗	医学専門家	<p>修正いたしました。</p>
25	研究計画書 P12 10.	10.原資料の閲覧 ・監査は想定されていないと読み込みましたが正しいでしょうか。	医学専門家	<p>監査の文言を削除いたしました。</p>

26	研究計画書 P14 14.	「井関さんに相談する」訂正をお願いします。	医学専門家	訂正いたしました。
27	研究計画書、 同意説明文書	・プロトコルP6 3.臨床研究の目的には、遺伝性コレステロール生合成経路の異常症である汗孔角化症の皮膚症状とありますが、説明文書には遺伝性との記載はありません。一般診療では遺伝性であることは告知されているものなのでしょうか。	医学専門家	一部の汗孔角化症で遺伝性のものが存在します。混乱を招くため、3. 臨床研究の目的に記載されている遺伝性コレステロール生合成経路の異常症から「遺伝性」の文言を削除いたしました。
28	同意説明文書 P1 1.1 ,1.2	「参加に同意いただける場合には同意書に署名をしていただきます。」が重複しています。	一般の立場	1. 1 はじめに 「参加に同意していただける場合には、同意書に署名をしていただきます」の文言を削除いたしました。
29	同意説明文書 P2	「P2 1.5研究の方法」と、「3.2研究で使用するおくすり」の情報、スケジュール表を中心に近くのレイアウトの方がよろしいかと思います。 《P2 1.5》 ・1.5研究の方法の説明か所として(1～2行目)、過度な期待を与えかねまいように思いました。表現を検討してください。 ・同意を得た後の流れを簡単に記載してください。(例えば、以下のスケジュール表に沿って、「治療前」、「投与期間(4週間毎：24週)」、「後観察期間4週毎：8週間」を計画しています。等、 ・研究データ項目スケジュール表の項目：(1)被検者の評価→ VASを指しているならば、例えば、⑤あなたへの質問：痛みの評価尺度 とか。 (2)服薬状況とは、試験薬の外用状況ですか？それとも他の併用薬の調査ですか。(3)4週間ごとの来院時に使用済みのプラ壺の回収及び試験外用剤を渡すタイミングを記されてはいかがでしょうか。	医学専門家	・同意書に項目15. 研究の流れ を作成し、「スケジュール表」と「研究で使用するおくすり」における外用方法について別途記載いたしました。 ・以下のように文章を変更致しました。 1. 5 研究の方法 この研究では、スタチン・コレステロール軟膏を外用することにより、汗孔角化症の病変の角化（ガサガサの状態）や大きさなどを評価し、 <u>治療薬の効果の有無を判断します。</u> ・同意を得た後の流れについてそれぞれの個別項目を削除し、下記のように修正致しました。 1. 5 研究の方法 本研究の参加に同意いただいた後の流れは以下のようになります。 「治療前」：患者さんの背景情報（年齢、性別、病歴、診断名、治療歴など）、病変部の診察と写真撮影、患者さん自身による病変部の評価を確認します。 「投与期間（4週毎：24週間）」：病変部の診察と写真撮影、患者さん自身による病変部の評価を確認します。以下のスケジュール表に記載した頻度でダーモスコープ検査や血液検査を行います。また、来院毎に試験薬の外用状況を確認するため、使用済みの試験薬を回収し、新たに未使用の試験薬を提供します。24週時点（治療終了時）に同意が得られた場合のみ皮膚生検*を施行します。 「後観察期間（4週毎：8週間）」：病変部の診察と写真撮影、患者さん自身による病変部の評価を確認します。 ・スケジュール表において「服薬状況」の文言を「試験薬の外用状況」に変更しました。 ・試験薬の回収と提供について、「1.5 研究の方法」の「投与期間」に記載いたしました。
30	同意説明文書 P4 3.2	・なぜ同一被験者の身体の部位を分けて塗り分けるのかの説明があると良いと思います。 ・「外用薬」、「スタチン・コレステロール軟膏もしくは基剤」、「スタチン・コレステロールが含まれていない基剤」と様々な表記があります。少なくともスタチン・コレステロール軟膏もしくは基剤、「スタチン・コレステロールが含まれていない基剤」が試験薬であることが分かるように単語の整理をお願いします。 （例えば、スタチン・コレステロールの成分が含まれている軟膏（A軟膏）とスタチン・コレステロールの成分が含まれていない基剤（B軟膏）の2種類を、患部に塗れるように作製し、外用剤としてプラスチック製容器に入れて渡します。 研究担当医師から、Aの軟膏を塗る部位と、Bの軟膏を塗る部位を指示されます。どの部位にどちらの軟膏（AかBか）を塗るのかは医師の指示通りをお願いします。	医学専門家	・塗り分ける理由について以下のように追記（下線）し、「同意説明文書 3. 2 研究で使用するお薬～」の項目を大きく修正しました。 この研究では、スタチン・コレステロールの成分が含まれている軟膏（A軟膏）とスタチン・コレステロールの成分が含まれていない基剤（B軟膏）の2種類を、患部に塗れるように作製し、外用剤としてプラスチック製容器に入れて渡します。 <u>担当医師から、Aの軟膏を塗る部位と、Bの軟膏を塗る部位を指示されます。どの部位にどちらの軟膏（AかBか）を塗るのかは医師の指示通りをお願いします。その際、担当医師および患者さんはどちら側にいずれの薬剤を外用しているか分からないようにします*。次に左右均等な数になるように最大10個までの観察対象とする病変を決定し、1～10の番号付けを行います**。</u> その際、例えば右腕および左腕、右太ももと左太ももなどのように、左右対称となる部位を選択します。

		<p>試験薬2種類は、一日2回、24週間塗ってもらいます。1回の使用量は、別紙をご参照ください。</p> <p>塗り始めから24週間は4週間毎に来院してください。あなたへ次の来院分まで使用していただく2種類の外用剤をお渡しします。お手元にある使用中のお薬とその容器と使用済みの空の容器は、来院時に新しいものと交換します。ご持参ください。</p> <p>来院日の朝は(塗ってから？塗らずに来院でしょうか)してください。</p> <p>なお、研究として使用する試験薬（スタチン・コレステロールの成分が含まれている軟膏（A軟膏）もスタチン・コレステロールの成分が含まれていない基剤（B軟膏））は、この研究用に作製しています。一般に市販はされてはいません。など。</p>		<p>試験薬2種類は、1日2回、24週間塗ってもらいます。1回の使用量は、別紙をご参照ください。</p> <p>塗り始めから24週間は4週間毎に来院してください。患者さんへ次の来院分まで使用していただく2種類の外用剤をお渡しします。お手元にある使用中のお薬とその容器と使用済みの空の容器は、来院時に新しいものと交換します。ご持参ください。</p> <p>来院日の朝は塗らずに来院してください。</p> <p>なお、研究として使用する試験薬（スタチン・コレステロールの成分が含まれている軟膏（A軟膏）もスタチン・コレステロールの成分が含まれていない基剤（B軟膏））も、この研究用に作製しています。同様の薬剤は、一部の疾患に有用であることが報告されていますが、その疾患は非常に稀であり、現在のところ厚生労働省の認可を受けていません（一般に市販はされてはいません）。</p> <p>*：この研究への参加の条件を満たす事を確認した後、スタチン・コレステロールの成分が含まれている軟膏（A軟膏）もしくはスタチン・コレステロールの成分が含まれていない基剤（B軟膏）を外用する部位が決まります。左右にどちらを外用するか、その確率は五分五分で、あなたも担当医師にも決めることができません。このような方法は、お薬の効果と副作用を公平に評価するために用いられています。</p> <p>**：10cm²以上の病変については、病変部の面積がおおよそ半分になる部位で左右に分け、スタチン・コレステロール軟膏もしくは基剤を塗り分けることとします。</p>
31	同意説明文書 P4 3.2	<p>説明文書p.4「3.2 研究で使用するお薬・医療機器について」の「この研究で使用するお薬は、厚生労働省の認可を受けていません。」に、認可されていない理由や事情を書けるのであれば、簡潔にでも記した方が、被験者に不安を感じさせないように思えます。</p>	生命倫理・法律の専門家	<p>以下の内容を同意説明文書 3. 2に記載いたしました。</p> <p>なお、研究として使用する試験薬（スタチン・コレステロールの成分が含まれている軟膏（A軟膏）もスタチン・コレステロールの成分が含まれていない基剤（B軟膏））も、この研究用に作製しています。同様の薬剤は、一部の疾患に有用であることが報告されていますが、その疾患は非常に稀であり、現在のところ厚生労働省の認可を受けていません（一般に市販はされてはいません）。</p>
32	同意説明文書 P4 3.3	<p>3.3研究参加される際にお守りいただきたいこと</p> <ul style="list-style-type: none"> ・あなたの身体に異常を感じた場合は、..に対し、気になる自覚所見等の例示を追記されるのはいかがでしょうか。（例えば：筋肉痛やだるさが続く。赤褐色の尿など） ・プロトコルP10には、「試験製品に不具合が認められた場合..」とあります。被験者の申し出により把握できる事項と思われる。研究者が想定される状態など反映させた記載整備をお願いします。 	医学専門家	<ul style="list-style-type: none"> ・自覚症状について例示致しました。 <p>同意説明文書 3. 3 ③</p> <p>あなたの身体に異常（筋肉痛やだるさが続く。赤褐色の尿が出る。外用した部位の痒みなど）を感じた場合は、早めに担当医師に連絡してください。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・試験製品の不具合について追記致しました。 <p>同意説明文書 3. 3 ④</p> <p>外用剤に何らかの変化（変色や薬剤が分離しているなど）を認めた場合は、使用せずに早めに担当医師に連絡してください。</p>
33	同意説明文書 P5 4.1	<p>当該医薬品の投与等による利益及び不利益 4.1 予測される利益</p> <ul style="list-style-type: none"> ・同一被験者の患部に試験薬を塗り分ける研究であり、この段階の被験者自身には「このお薬により症状の改善が期待される」とは言いきれないと思います。記載整備をお願いします。 	医学専門家	<p>以下のように修正いたしました。</p> <p>本疾患は様々な治療を試みられますが、有効な治療法はありません。このお薬が有効であることが判明した場合、将来的に新たな治療薬として使用できるようになるかもしれません。</p>
34	同意説明文書 P5 4.1	<p>「4.1 予想される利益」の「このお薬により、症状の改善が期待されます。」は漠然とした表現で、どの程度の「期待」なのかが分かりません。先行研究の知見（研究計画書p.5の④に記載されている内容）を「これまでの研究で...ということが分かっています」というように、簡潔かつ分かりやすく述べてはどうでしょうか？</p>	生命倫理・法律の専門家	<p>以下のように文言を追記致しました。</p> <p>本疾患は様々な治療を試みられますが、有効な治療法はありません。この外用剤が有効であることが判明した場合、将来的に新たな治療薬として使用できるようになるかもしれません。本外用剤は汗孔角化症の発症機序であるメバロン酸経路のコレステロールの合成過程の異常を補正することが期待されますが、必ずしも効果があるわけではありません。</p>

35	同意説明文書 P5 4.2	4.2予測される不利益 ・皮膚生検は任意の検査であり、順番として一番目ではなくても良いと思います。任意で受けられる場合の負担や発生するリスクについて記載整備をお願いします。	医学専門家	<p>・皮膚生検の記載場所を変更致しました。</p> <p>・以下のように記載を整備致しました。 同意説明文書 4. 2 予測される不利益 皮膚生検は本研究では任意の検査になりますが、一般診療で行われている範囲の検査であり、医学上の危険はごくわずかです。万が一、皮膚採取の際の縫合不全、二次感染、出血などが生じた場合は、迅速かつ適切に対応致します。</p> <p>皮膚生検の負担金については以下で記載しました。 1. 5 研究の方法 *皮膚生検 なお、皮膚生検は研究の一環として行われる検査であり、自己負担金は発生しません。</p>
36	同意説明文書 P5 6.	「アトルバスタチンカルシウム」は重要な物質名で、ここでしか記載がないため、説明を付すべきです。 また、その後の副作用の記述については、多岐にわたるすべての用語に説明を付すべきとは一概に言えませんが、「重大な副作用」として挙げているもののうち、被験者が知らない可能性が高いもの（「横紋筋融解症」「ミオパチー」「免疫介在性壊死性ミオパチー」「過敏症」「無顆粒球症」「汎血球減少症」「血小板減少症」「中毒性表皮壊死融解症」「皮膚粘膜眼症候群」「多形紅斑」等）には、簡潔な説明を付すべきかと思います。	生命倫理・法律の専門家	<p>以下のように修正いたしました。 同意説明文書 4. 2 本研究で使用するスタチン剤はアトルバスタチンカルシウムです。高コレステロール血症に対する内服治療薬として「リビトール」といった名前で販売されています。これまでの報告などから以下に記載した副作用が起きる可能性があります。副作用が発生した場合は、担当医師が適切な処置をいたします。</p> <p>アトルバスタチンカルシウムの重大な副作用として、横紋筋融解症、ミオパチー（いずれも頻度不明）、免疫介在性壊死性ミオパチー（頻度不明）、劇症肝炎（頻度不明）、肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.1%未満）、黄疸（頻度不明）、過敏症（頻度不明）、無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症（いずれも頻度不明）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明）、高血糖(0.1%未満)、糖尿病（頻度不明）、間質性肺炎（頻度不明）があります。</p> <p>・横紋筋融解症：筋肉の細胞に壊死が起こり、ミオグロビンなどの筋肉の細胞の成分が血液中へ大量に流出し、急性腎不全を起こして致命的となることもあります。</p> <p>・ミオパチー、免疫介在性壊死性ミオパチー：筋肉の線維が壊死し、太ももや二の腕などの筋力の低下と筋萎縮が生じます。症状は、数週から数ヶ月の経過で筋力が低下し、起立困難、歩行障害、上肢挙上困難等の症状が出現し、重症例では嚥下困難や呼吸障害等が起こります。</p> <p>・劇症肝炎、肝炎：何らかの原因により肝臓に炎症が生じた状態です。放置することで肝硬変や肝がんなどに進行することがあります。また、劇症肝炎とよばれる急激に進行する肝炎を発症すると命にかかわることもあります。</p> <p>・無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症：免疫をつかさどる細胞や貧血、血が止まりにくくなることがあります。</p> <p>・中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑：高熱や全身倦怠感などの症状を伴って、口唇・口腔、眼、外陰部などを含む全身に紅斑（赤い斑点）や水疱（水ぶくれ）、びらん（ただれ）が広範囲に出現する疾患です。重篤な場合は、眼に後遺症が残ることや、命にかかわることもあります。</p>
37	同意説明文書 P7 5	現時点での療法は、分かり易いですが、「これらの他の薬や療法のうち……」の下線部分について具体的に例示できるものがあれば、被験者の参加・不参加判断の参考になり得るのではないのでしょうか。	一般の立場	<p>以下のように修正いたしました。 同意説明文書 5 汗孔角化症の治療法には角質溶解剤やビタミンD3軟膏などによる外用療法、液体窒素を用いた凍結療法、エトレチナートなどの内服療法などがありますが、難治なことが多いです。詳しい内容については担当医師にお尋ねください。</p> <p>あなたが今回、この研究に参加されない場合には、<u>角質溶解剤やビタミンD3軟膏などによる外用療法、液体窒素を用いた凍結療法</u>などのうち、あなたにとって最も良いと考えられる治療を行うこととなります。</p>

38	同意説明文書 P8 8.9.	説明書 8 の 8 .個人情報の保護及び9 . 資料・情報の保管と廃棄の項で、「～この研究のためあなたから提供された血液や尿などの検体は…」(8)「～血液などの検体は…」とありますが、説明書には採血、採尿についての記載がありません。採血、採尿を行うのであれば、血液や尿がこの研究とどう関連があるのか、説明が欲しいところです。	一般の立場	以下のように整備致しました。 ・同意説明文書 8 . 個人情報の保護 研究により得られたデータや検体が他の目的に使用されることはありません。 例えば、この研究のためにあなたから提供された血液は外用剤による副作用の確認以外の目的で使用することはない、検査を終えた検体はすみやかに廃棄いたします。 ・同意説明文書 9 試料, 情報の保管と廃棄 この研究により得られた血液などの検体は、検査を終えた後に速やかに廃棄いたしますが、残った皮膚の検体は一見して個人が特定できないように匿名化して5年間保管し、保管期間が終了した後に廃棄いたします。また、研究に関連する情報は、当該研究の結果の最終の公表について報告された日から5年を経過した日までの期間、当院の研究責任医師が一見して個人が特定できないように匿名化して管理します。検体や情報を廃棄する場合は、個人を識別できない状態で適切に廃棄いたします。
39	同意説明文書 P8 9.	慶応大学がいくつか入っていますので確認してください。	医学専門家	修正いたしました。
40	同意説明文書・ 撤回文書	同意撤回の際、撤回文書をどのようにして撤回の手続きをするのが分かり難いです。担当医師に手渡し、郵送等具体的な手続きを追記されてはいかがでしょうか。	医学専門家	以下の文言を追記致しました。 同意説明文書 1 . 2 参加と撤回の自由について 同意撤回を希望される場合は、同意撤回書に必要事項を記載の上、担当医師に手渡し、もしくは郵送してください。
質 問			研究者回答	
1	研究計画書	本研究で用いられるスタチン・コレステロール軟膏はどこで製造されるのでしょうか。原材料としてのGMPグレードは担保されるとしても、最終製剤としての担保はどこでなされるのでしょうか。	医学専門家	実臨床現場における外用剤の混合は、一般的に調剤薬局や大学の薬剤部で行っております。そのため、本研究における調剤する施設として必ずしもGMPグレードに準拠する必要はないと考えております。 現在の計画では、皮膚科研究室のクリーンベンチで混合予定です。本研究開始前にブリーチした後、本研究期間中は外用剤の作製のみクリーンベンチを使用する予定です。 他施設に送付する時の安定性や含有量の定量などの問題もあるため、各施設で製剤を作製した方が良いかなど、委員会からの意見も頂戴できますと幸いです。
2	研究計画書	本研究で用いられるスタチン・コレステロール軟膏は室温で一ヶ月使用されます。この間、品質として保たれていることは確認されていますでしょうか。また、説明文書には保管の条件（日当たりのよいとことを避ける等）が記載されていませんが、品質は保たれますでしょうか。	医学専門家	慶応大学久保医師らによる先行研究において、1%アトルバスタチン・2%コレステロールをパラベン付加精製水に懸濁し、治療薬として1か月間使用し、その効果に問題はなかったようです。今回の研究では精製水ではなく、ワセリンに溶かすため、先行研究の薬剤よりもより安定した状態であるため、品質は保たれると考えております。
3	研究計画書、 同意説明文書	1)外用方法が複雑ですが、具体的な使用方法について患者さんにわかりやすい図などは必要ないのでしょうか。 2) 外用量は1日の通常投与量とされていますが、経皮的に投与した際にどの程度血液中に移行するのか等の基礎データがありましたら教えてください。	医学専門家	・ご指摘ありがとうございます。外用するための説明図を準備したいと存じます。 ・経皮的に投与した場合の血中濃度などの基礎データはございません。
4	研究計画書	主要評価項目は評価者1名によってなされます。この評価者はどのようにして選定されるのでしょうか。また、症例数が少ない疾患が対象で有り、繰り返し研究を行うことが難しいかと思えます。複数の第三者評価等の中立性及び評価の適切性の担保は特にご検討なさいませぬでしょうか。	医学専門家	中央判定委員を設置することに致しました（詳細については別紙をご参照ください）。
5	研究計画書	治療効果の評価者が1名とありますが、評価は複数であることが望ましいと考えます。また、評価者が共同研究者であれば、評価にバイアスがかかる可能性が否定できませんが如何でしょうか？	医学専門家	中央判定委員を設置することに致しました（詳細については別紙をご参照ください）。
6	研究計画書	2箇所以上の病変があればエントリー可能となります。目標症例数の設定根拠では、両群80病変とされています。実際には1人の患者で何病変くらい実施可能そうなのでしょうか。	医学専門家	表在播種型、日光表在播種型が外来診療で受診することが多く、これらの型では1人の患者には数十～数百の病変を認めます。非常に稀なptychotropica型では数個の場合があります。少数の病変を有する患者2名、表在播種型、日光表在播種型を8名と推定し、合計で80病変と算出致しました。
7	研究計画書	報告例が全国で年間10例程度の希少疾患です。一個人の病変は、何病変あっても反応性は似通っていると思いますが、サンプルサイズが10例で結果が得られるものなのでしょうか？	医学専門家	合計80病変を対象とし、さらに主要評価項目は「改善」と「不変・悪化」の二段階で解析するため、有意差を得ることが可能ではないかと考えております。
8	研究計画書	同一人物が、別々の患部に違う薬を24週にわたって使用することですが、見た目が同じような薬だと、取り違えて使用したり、量を間違ったりすることも考えられます。研究結果にも影響してくると思いますので、これらを防止する具体的な方策をお考えでしょうか。	一般の立場	正中から左右に分けて塗分けることに致しました。 また、研究対象者には冊子などを準備し、間違いを未然に防げるようにしたいと存じます。

9	研究計画書	有害事象のグレーディングについては特に記載がないようです。特に不要とのご判断でしょうか。	医学専門家	有害事象の重症度としてグレーディングを参考に予定ですが、それぞれの事象のグレーディングよりの対処法などについては現段階では決めておりません。
10	研究計画書	有効な治療がない汗孔角化症において本治療が著効した場合、その後、治療をオフにすることは人道的に問題があると思いますが、その時の対応はどのようにしますか？	医学専門家	本研究終了後、新たな臨床研究を立ち上げるなど、治療を継続できる環境を整備したいと存じます。
11	研究計画書	試験デザイン ・この研究の対象数を増やすなど選択されなかった理由を教えてください。（塗布する患部や薬剤の使用間違い等、交差してしまうリスクについて懸念がある） ・研究結果より治療の手段になりうると思います。しかしながら、まだ研究段階であることより、難治性の皮膚疾患を持つ被験者に「治療」と誤解させる表記はよろしくないと考えます。少なくとも説明同意文書内では、研究と診療及び治療の区別について記載整備が必要と考えます。 ・本研究の治療抵抗性の汗孔角化症患者とは、前治療経過など治療歴がある方が対象と理解してよろしいでしょうか。	医学専門家	・現在 同疾患で当院や共同研究施設である北海道大学に通院している患者数はそれほど多くない事、また医師主導の臨床研究であり、現実的な対象数として10人と致しました。 ・同意説明文書 4. 1 予想される利益の文章を変更し、誤解を与えないよう留意致しました。 4.1 予想される利益 本疾患は様々な治療を試みられますが、有効な治療法はありません。この外用剤が有効であることが判明した場合、将来的に新たな治療薬として使用できるようになるかもしれません。本外用剤は汗孔角化症の発症機序であるメバロン酸経路のコレステロールの合成過程の異常を補正することが期待されますが、必ずしも効果があるわけではありません。 ・前治療歴がある方、無い方特に関係なく、対象としております。
12	研究計画書	Pallerが用いた「ロバスタチン」と、久保らが用いた「アトルバスタチン」の違いを教えてください。	生命倫理・法律の専門家	ロバスタチンは肝臓で活性のあるヒドロキシ酸型に変換されて作用するラクトン・プロドラッグです。一方、アトルバスタチンは活性型であり、肝臓での代謝は不要です。
13	研究計画書	日本国内でロバスタチンが認可されていない理由を教えてください。	生命倫理・法律の専門家	理由は分かりませんでした。国内では類似化合物であるシンバスタチンが販売されているからかもしれません。
14	研究計画書 P4 2.(4) ①	スタチン・コレステロール軟膏を作成するとありますが、誰が何処で作成するか記載が望ましいと思います。	医学専門家	以下の文言を研究計画書2 (5) ①に追記致しました。 これらの薬剤は新潟大学医歯学総合研究科 皮膚科 研究室で研究責任者が作製する。
15	研究計画書 P6 4. ①	評価表の作成が望ましいと思います。評価者は1名でよろしいでしょうか？	医学専門家	評価表を作成することに致します。 評価者は1名ですが、中央判定委員を設置することに致しました（詳細については別紙をご参照ください）。
16	研究計画書 P6, P7 □	P6(2)、P7図 ①皮膚生検(任意)同意取得 ・皮膚生検検査は任意であり侵襲を伴うため、説明文書(P2)「『皮膚生検*』、同意が得られた場合に検査を行う」では記載不足です。 検査の目的、採取後の日常生活への制限の有無、皮膚生検検査はお断りになっても当該研究への参加は可能であること、不利な扱いを受けないこと、皮膚生検検査費用の負担の有無等、記載整備をお願いします。初回説明時に意向を確認されるのであれば同意書内の体裁について検討してください。 また、同意書内へ本人の意向が示されるような体裁についてご検討ください。	医学専門家	皮膚生検は、初回説明時に説明いたしますが、治療後24週時点で再度ご説明し、同意書を取る予定です。 同意説明文書 1. 5 研究の方法に以下の文面を追記致しました。 *皮膚生検：皮膚生検は病変部周囲に局所麻酔薬を注射し、5mm大程度の皮膚を採取する検査です。皮膚を採取した後、ナイロン糸で縫合します。1週間後に抜糸が必要のため、1週間後に再診していただきます。検査当日は入浴・シャワーを控えてください。傷跡が残るほか、局所麻酔によるアレルギー性ショック、出血・血腫や創部の離開・感染・疼痛・知覚異常が起こる可能性があります。万が一、検査部位の出血・強い痛み・腫れ、発熱などがある場合は緊急時連絡窓口に連絡してください。皮膚生検は任意の検査です。お断りになっても当該研究への参加は可能であり、また不利な扱いを受けることはありません。なお、皮膚生検は研究の一環として行われる検査であり、自己負担金は発生しません。
17	研究計画書 P6 (2) □	P6(2)②休薬・前観察 ・病変部に対し、何等かの治療を行っている場合は少なくとも4週間休止するとありますが、対処療法の外用剤すべてをウォッシュアウトするという意味でしょうか。 ・スタチン系薬剤を処方されている被験者には適応症があることより、内服休止の指示を皮膚科医が行うことは、被験者に不利益が生じると思います。服用している候補者は研究対象者から除外されるほうが良いと思います。あるいはスタチン系薬剤処方医への相談及び連携が必要と考えます。	医学専門家	・ご指摘の通り、対処療法の外用剤を全てウォッシュアウトするためです。 ・下線部について追記致しました。 研究計画書4. (2) ② 休薬・前観察 病変部に対し、何らかの治療を行っている場合は、いずれの治療も少なくとも4週間休止する。スタチン系薬剤を内服している場合は、処方医とも連携し、休薬や薬剤変更が可能な場合に限り、少なくとも4週間休止する。
18	研究計画書 P6 3.	汗孔角化症について遺伝素因を持つ症例は一部であると認識していますが、それ以外の素因で本症を発症する症例においても有効性が期待されるのか説明してください。	医学専門家	汗孔角化症の遺伝性・非遺伝性の差異により発症メカニズムが異なるかどうか不明です。患者背景として家族歴を聴取する予定ですので、その辺りも研究終了後に検討したいと存じます。
19	研究計画書 P7 4.(4)	アトルバスタチン錠について、どちらの会社の錠剤を使用予定でしょうか。会社によっては色付きの錠剤もあるようで、識別可能性について確認してください。	医学専門家	Aurobindo社製のアトルバスタチンカルシウムを使用する予定です。確認したところ、白色のようです。

20	研究計画書 P14 14.	(1), (2) の記載がなされていません。記載をお願いします。	医学専門家	以下記載いたしました。 研究計画書 14. <u>(1) 保険への加入の有無とその内容</u> 加入している保険：臨床研究等保険 保険会社：損保ジャパン日本興亜 賠償責任条項：保障あり（支払限度額 1億円） 補償金（死亡・後遺障害）：保障あり（支払限度額 国民年金・厚生年金保険制度に準じる） <u>(2) 保険以外の保証の有無とその内容</u> 被験者に何らかの健康被害が生じた場合には、実施医療機関は治療その他必要な措置を講じる。治療に係る費用は被験者が加入する公的医療保険により支払われる。
21	研究計画書 p.14	研究計画書p.14の「14. 臨床研究の実施に係る金銭の支払及び補償」の後の()はメモ書きでしょうか？	生命倫理・法律の専門家	削除いたしました。
22	同意説明文書 P9 12	本研究での皮膚生検については、医療行為とはならないと考えますが、費用は被験者負担になるのか説明してください。	医学専門家	皮膚生検は研究費で賄います。 以下のように追記致しました。 同意説明文書12 費用負担に関する事項 この研究で使用するスタチン・コレステロール軟膏の費用は、保険適応外であり、この研究の研究費を使用するため、あなたの自己負担はありません。 また、本研究で行う、ダーモスコピー検査、血液検査、皮膚生検も研究費で賄われます。ただし、それ以外で使用する薬の費用や検査の費用は、通常に診療を受ける場合と同じように、健康保険を用いて自己負担分をお支払いいただくことになります。 この研究に参加していただいても、謝礼は発生しません。
23	実施計画 P9 5.(2)	実施計画書の5 (2)に新潟大学から研究資金等の提供があると書かれていますが、補足説明をお願いします。	一般の立場	本研究は、新潟大学の臨床研究サポート事業の支援を受けて、行っております。
総 評				
1		汗孔角化症に対して既存の治療法では、有効性が得られないことも多く特に多発性の場合治療に難渋します。新規作用機序で有効性が認められるのであれば、本疾患に対する新しい治療選択肢となり意義はあるかと思えます。本研究は、有効性が示唆されるかどうか探索的に検討する研究と理解しました。	技術専門員	
2		本試験のデザインは、被験者内比較となっておりますが、1日2回24週間外用と長い間の外用になりますので、左右を取り違えて間違えて外用することをしばしば行ったり、効果がありそうな方を意図的に左右両方に外用する可能性があり、有効性の評価が困難になることも考えられます。また、接触皮膚炎など見られた場合には盲検性も破れることになります。さらに、実薬に色調、臭い、使用感など特徴はないでしょうか。これも盲検が破れることになります。以上の懸念がありますので、1人の被験者では1種類の試験薬を外用させるというデザインを再度検討いただければと思います。 検討の上、現在のデザインで行うとしても、10平方センチをこえる皮疹を2つに分けて、プラセボと本剤を外用することは、境界を正しく塗り分けるのが困難なため、お勧めできません。10平方センチを超える皮疹については、どちらか1種類の外用を行うよう変更されることをお勧めいたします。	技術専門員	
3		メリットとして新しい治療法の発見となる可能性はあります。デメリットについても現時点で全身性の有害事象等が発現する可能性は低いという説明は理解できます。	技術専門員	
4		研究を行うことは特段問題はありますが、限られた症例数ですのでできるだけ質の高い情報を収集し、今後の研究につなげていくことを期待しております。	技術専門員	
5		有効な治療法のない、汗孔角化症に対する新たな治療法の開発であり、意義があると判断します。主要評価項目は、改善率ですので、いかに客観性を担保するかが重要と思われれます。	医学専門家	
6		研究実施して差し支えないと考えます。	医学専門家	
7		現在の標準治療では、何れも難治が多いという現状の中での本研究で新たな治療法が開発されれば、本疾患患者にとっては朗報になると思えます。	一般の立場	

8		有効な治療法のない汗孔角化症に対する新しい機序に基づいた治療法の興味深い研究です。	医学専門家	
9		著効の場合は盲検性保持が難しいのではないかと思います。	医学専門家	
10		安全性に特に問題はないと思われ、難治性の疾患に対する治療法が確立できる可能性があり、実施する意義があると思われれます。	医学専門家	
11		研究の意義は十分あると考えるが、評価方法と正確性を担保してもらいたい。	医学専門家	
12		意義ある研究だと思います。完遂していただきたく、小さな問題点のみ指摘させていただきました。	生命倫理・法律の専門家	
13		難治性疾患に対する治療法の検討で、臨床的に意義のある研究です。対応をお願いしたい点が何点かありますが、実施に差しつかえるほどのものはないと思います。	医学専門家	
その他の変更事項				
1			研究責任医師	<p>同意説明文書 13 健康被害が発生した場合の治療～ 以下のように文章を変更致しました。</p> <p>13.1 保険への加入の有無とその内容 研究責任医師ならびに実施医療機関は、本研究の実施に起因して患者さんに重大な健康被害（死亡または後遺障害 1 級から 3 級）が発生し、補償責任を負担する場合や、医療行為以外の過失（研究実施計画書、同意説明文書の不備）により、法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に備え、臨床研究等保険に加入しています。 また、研究責任医師ならびに研究分担医師は、医療行為に起因する法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に備え、医師賠償責任保険に加入しています。</p> <p>13.2 保険以外の補償の有無とその内容 研究責任医師ならびに実施医療機関は、本研究の実施に起因して患者さんに健康被害が生じた場合は、適切な治療を行います。この場合、一般診療と同様、保険診療として実施するため、患者さんに自己負担金が生じます。 上記 13.1 に記載しました臨床研究等保険から支払われるもの以外の経済的補償は一切ありません。 ただし、あなた自身の故意または重大な過失が認められる場合には、救済や補償を受けることができないか、制限される場合があります。</p>

委員・技術専門員 意見書総括

事務局管理番号：SP18006

研究課題名：HMG-CoA還元酵素阻害剤/コレステロール外用剤を用いた汗孔角化症に対する多施設共同二重盲検探索的研究

指示・提案			研究者回答
1	研究計画書 同意説明文書	同一被験者内での対照研究です。対象病変が最大10箇所と多く、また、長期のため、誤塗布が懸念されます。研究計画書あるいは説明文書からは特に配慮の記載をよみとれませんでした。既に立案されているかもしれませんが、これらの文書に記載されてはいかがでしょうか。	<p>医学専門家</p> <p>ご指摘の通り、第1.0版では外用の誤塗布が懸念されるため、観察部位だけでなく、全ての病変にスタチン・コレステロール軟膏もしくは基剤を外用することとしました。また、塗分け方法は分かりやすいように体の中央から右側、左側とし、軟膏容器にも分かりやすいよう、右・左と記載いたします。以下のように研究計画書および同意説明文書を変更致します。</p> <p>研究計画書 4-(2)-③ 修正前) ③ 投薬・治療 10個以下の病変を無作為に割り付け、10cm²以上の病変については左右に、試験薬（1%アトルバスタチン・2%コレステロール）もしくは基剤を1日2回、24週外用する。その間、研究対象者は4週毎に通院し、評価者による皮疹の評価および被験者の自己評価（VAS）を行う。また、外用薬の回収と残量の確認、新しい外用薬の提供を行う。</p> <p>修正後) ③ 投薬・治療 外用はすべての病変部に対して行う。体を正中から左右に分け、左右のどちらかにはスタチン・コレステロール軟膏（1%アトルバスタチン・2%コレステロール）を、もう一方には基剤をそれぞれ1日2回、24週外用する（ただし、観察する皮疹は合計で最大10個まで）。10cm²以上の病変については左右に、スタチン・コレステロール軟膏もしくは基剤を1日2回、24週外用する。その間、研究対象者は4週毎に通院し、評価者による皮疹の評価および被験者の自己評価（VAS）を行う。また、外用薬の回収と残量の確認、さらに受診時に正しく外用できているかを確認し、新しい外用薬の提供を行う。なお、容器の蓋および側面に左右どちら側に外用する薬剤が分かりやすいよう記載し、左右塗り間違いの無いよう留意する。</p> <p>同意説明文書 3.2 修正前) 3.2 研究で使用するお薬・医療機器について 本研究に参加していただくことについて患者さんから同意を得られた後、研究担当者は最大10個までの観察対象とする病変を決定し、1～10の番号付けを行います*。その際、例えば右腕および左腕、右太ももと左太ももなどのように、左右対称となる部位を選択し、片方の部位にはスタチン・コレステロール軟膏を外用し、もう片方の部位にはスタチンやコレステロールが含まれていない基剤を外用していただきます。その際、それぞれの部位から同数となるように観察対象とする病変を選択します。</p> <p>修正後) 3.2 研究で使用するお薬・医療機器について 3.2 研究で使用するお薬について この研究では、スタチン・コレステロールの成分が含まれている軟膏（A軟膏）とスタチン・コレステロールの成分が含まれていない基剤（B軟膏）の2種類を、患部に塗れるように作製し、外用剤としてプラスチック製容器に入れて渡します。 担当医師から、Aの軟膏を塗る部位と、Bの軟膏を塗る部位を指示されます。どの部位にどちらの軟膏（AかBか）を塗るのかは医師の指示通りにお願います。その際、担当医師および患者さんはどちら側にいずれの薬剤を外用しているか分からないようにします*。次に左右均等な数になるように最大10個までの観察対象とする病変を決定し、1～10の番号付けを行います*。 *。その際、例えば右腕および左腕、右太ももと左太ももなどのように、左右対称となる部位を選択します。 試験薬2種類は、1日2回、24週間塗ってもらいます。1回の使用量は、別紙をご参照ください。 塗り始めから24週間は4週間毎に来院してください。患者さんへ次の来院分まで使用していただく2種類の外用剤をお渡しします。お手元にある使用中のお薬とその容器と使用済みの空の容器は、来院時に新しいものと交換します。ご持参ください。</p>

2	研究計画書 □	①1人の患者について部位ごとに塗布する薬剤を変えることは塗布部位の誤りを引き起こすこと、併せて確実に塗っているかの担保をする必要がある。 ②評価の方法について、異なる医療機関での評価の統一性をどのように担保するのか、診断の客観的な統一性を図る必要がある。再現性の確保はどのようにするのか。	医学専門家	① 指示・提案1と同じ ② 以下の文言を追記致しました。 ・研究計画書 4-(1) *異なる医療機関での評価の統一性を担保するため、研究代表者及び研究分担者（以下、研究担当者）は事前に複数の臨床写真を用いて皮疹の重症度に対する共通認識をもつようにする。また、観察する皮疹の写真データ（病変領域が指定された病変写真も含む）と評価者の評価を中央判定委員に提出し、実際の臨床像と評価に大きな逸脱がないか確認する（詳細は中央判定に関する手順書に則る）。 ・研究計画書 2-(5)-③ * 臨床的に四肢や体幹、顔面に散在する、辺縁が縁取り状隆起した円形かつ褐色の角化性病変。病理組織学的に、堤防上に隆起する辺縁では、表皮肥厚や過角化がみられ、その間に不全角化細胞の柱（cornoid lamella）を認め、下方では顆粒層が欠如するもの。ただし、ptychotropica型においては、病変部全体が著明な過角化を呈し、かつ病理組織学的にcornoid lamellaが多発しているものとする。
3	研究計画書 同意説明文書	本研究は、リピートルという市販薬を使用していますが、剤形・投与経路を変更していますので、安全性・安定性が確認されている必要があります。安全性・安定性の確保の手順をお示しください。安全性・安定性が確認済みであることを同意説明文書に追記するべきだと思います。	医学専門家	慶応大学久保医師らによる先行研究において、1%アトルバスタチン・2%コレステロールをパラベン付加精製水に懸濁し、治療薬として1か月間使用し、その効果に問題はなかったようです。今回の研究では精製水ではなく、ワセリンに溶かすため、先行研究の薬剤よりもより安定した状態であるため、品質は保たれると考えております。
4	研究計画書 □	1. 臨床研究の実施体制、1 4. 臨床研究の実施に係わる金銭の支払い及び補償：未記載欄があったり、メモが残っています。記載の整備をお願いします。	医学専門家	1. 臨床研究の実施体制 該当がないため、下記項目について削除しました。 （2）⑤ 調整・管理実務担当者、（3）その他臨床研究に関連する臨床検査施設並びに医学的及び技術的部門・機関、（4）開発業務受託機関 1 4. 臨床研究の実施に係る金銭の支払及び補償 追記と記載の整備を行いました。 （1）保険への加入の有無とその内容 加入している保険：臨床研究等保険 保険会社：損保ジャパン日本興亜 賠償責任条項：保障あり（支払限度額 1億円） 補償金（死亡・後遺障害）：保障あり（支払限度額 国民年金・厚生年金保険制度に準じる） （2）保険以外の保証の有無とその内容 被験者に何らかの健康被害が生じた場合には、実施医療機関は治療その他必要な措置を講じる。治療に係る費用は被験者が加入する公的医療保険により支払われる。
5	研究計画書	VASについてVisual Analog ScaleとVisual Analogue Scaleが混在しています。	医学専門家	修正いたしました。
6	研究計画書 P3	2. 臨床研究の背景：「メバロン酸経路と汗孔角化症」の経路の図が記載されています。しかし、スタチンとコレステロールを併用する意義、あるいは原因遺伝子と考えられている遺伝子と発症との関係性等が記載されておらず、本治療法のrationaleが示しきれていないと考えられます。このあたりを追記されたほうが本研究の意義あるいは考察がなされていることが伝わりやすいかと思えます。	医学専門家	新たな項目を追加致しました。 2.（4）本臨床研究の着想に至った経緯 上述の通り、汗孔角化症の発症機序は未だに解明されていないが、メバロン酸経路の酵素活性の低下による中間代謝物の蓄積と最終産物であるコレステロールの産生低下が本疾患の発症に大きく影響していることが示唆される。そこで、中間代謝物の蓄積量の低下を目的としたHMG-CoA還元酵素の阻害薬と最終産物（コレステロール）の不足によるフィードバック機構の存在も考慮し、スタチン・コレステロールの混合外用が本疾患に有効であると考えた。
7	研究計画書 P3 2(1)	実施計画書の2(1)試験のフェーズにフェーズIとありますが、本研究は有効性の研究でありフェーズIには該当しないと思えます。	医学専門家	フェーズ2に変更致しました。

8	研究計画書 P4, P7	スタチン・コレステロール軟膏と対照薬の基剤の調製者、P7 盲検化：試験薬盲検化担当者 ・調製者は非盲検者であり、評価医を兼ねられないような 役割分担を明記されてはいかがでしょうか。 ・「使用前例量を超えない範囲で添加する」等の記載に対 し、多施設共同研究であり、調製方法の共有を図るため に試験薬として外用剤の作製に関する手順の整備を検討 してください。	医学専門家	・以下の文言を追記致しました。 4. (3) ③ 盲検化 試験薬盲検化担当者は、割付表に従い試験薬番号を付した試験薬を作 成し、試験薬の識別不能性を確認する。試験薬管理者は、指定された試 験薬番号および「右」「左」を付した試験薬を払い出す。割付表は、開鍵時 まで試験薬盲検化担当者が保管し、他の者には開示しない。開鍵は、緊急 避難的に該当症例について行う場合を除いて、試験が終了し各症例の採否 が固定するまで行わない。なお、試験薬管理者は非盲検者であるため、評 価医を兼ねることはできない。 2. (5) ①スタチン・コレステロール軟膏 *薬剤の調整方法の均一化を図るため、パルミチン酸イソプロピル、日局ヒマ シ油、流動パラフィンの配合量が調整毎に大きく異ならないよう留意する。ま た、調整時の温度などにより若干の違いが生じる可能性があるため、それぞ れの配分量を記載し、データとして保管する。
9	研究計画書 P5 2.(4)④	④他の臨床試験 ・慶応大学久保田らの、アトルバスタチンの濃度はありませ んが、当該研究の試験薬の濃度（1%Aトルバスタチン・ 2%コレステロール）と同じとの理解でよろしいでしょうか。	医学専門家	ご指摘の通りです。慶応大学 久保らのアトルバスタチン濃度について記載い たしました。
10	研究計画書 P6 4(1)	24週時点の過角化ですが、改善、不変もしくは悪化の2 段階→3段階と思われる。また、7の項の主要評価項 目と一致していないので統一してください。	医学専門家	「改善」、「不変」、「悪化」でデータを抽出致しますが、主要評価項目とし ては、「改善」 および 「不変もしくは悪化」の2段階評価を行います。 分かりづらい表現でしたので、記載を整備致しました。
11	研究計画書 P6 4.	4 臨床研究の内容(2)実施される臨床研究の種類及び 手法 ③休薬・治療・すでにスタチン系薬剤にて治療を 行っている患者の場合『少なくとも4週間休止する』とありま すが、『処方医とも連携し、休薬や薬剤変更が可能な場 合に限り・・・』等、必要な治療を優先させてください。また、 既にスタチン系服用中の候補者の場合、経口投与されて いても難治性な皮膚状態を呈しているとも考えられると思 います。	医学専門家	下線部について追記致しました。 4. (2) ② 休薬・前観察 病変部に対し、何らかの治療を行っている場合は、いずれの治療も少なくとも 4週間休止する。スタチン系薬剤を内服している場合は、処方医とも連携 し、休薬や薬剤変更が可能な場合に限り、少なくとも4週間休止する。
12	研究計画書 P6 4.	1) 研究計画書 4. 臨床研究の内容 (2) ②スタチン 系剤を内服している場合は、少なくとも4週間休薬する。と されておりますが、内服薬休止による健康上の影響も懸念 されますので、内服患者は本研究から除外したほうがよい と思われませんかでしょうか。 2) 通常の内服で起こり得る副作用の可能性が示されて いますが、そうであれば、血液検査等の経過観察が必要で はないでしょうか。研究計画書、同意説明文書で血液検 査を実施すると受け止められる記載はあるのですが、具 体的な検査項目の記載がありません。その点ご検討ください。	医学専門家	1) 下線部について追記致しました。 4. (2) ② 休薬・前観察 病変部に対し、何らかの治療を行っている場合は、いずれの治療も少なくとも 4週間休止する。スタチン系薬剤を内服している場合は、処方医とも連携 し、休薬や薬剤変更が可能な場合に限り、少なくとも4週間休止する。 2) 血液検査を追加することとしました。 4. (5) ⑥ ⑥ 血液検査：末梢血、AST、ALT、ALP、γ-GTP、LDH、CK、CRE、 BUN、Na、K、Clについて検査を行う。 * 観察及び検査スケジュール表を変更しました。
13	研究計画書 P7 4.(3)	各治療群という表記について ・研究用に作製を行った外用製剤はどちらの群も比較対 照のための薬剤であり、「治療群」という表記は、診療の延 長にある治療と誤解を与える可能性があります。	医学専門家	以下のように修正いたしました。 4. (3) ②割付方法 それぞれの病変のスタチン・コレステロール軟膏もしくは基剤への割付は、置換 ブロック法により中央登録方式にて行う。割付担当者は被験者の右部位、 左部位の各治療群について予め作成した割付表を作成し、EDCシステムに 組み込む。登録情報をEDCに記載し、割付表は中央で保管し、研究担当 者には開示しない。
14	研究計画書 P8	(上から3行目) 研究外用薬の調製場所は、新潟大学 医歯学総合研究科皮膚科とあります。多施設共同研究 ですが当院の被験者分を調製される場所ですか。多施 設分を一括にて作成されるということでしょうか。	医学専門家	多施設分を一括で作製する予定です。
15	研究計画書 P8. 4.(5) ③	写真撮影方法は別紙参照とありますが、別紙が見当たり ません。	医学専門家	別紙を提出させていただきます。
16	研究計画書 P8 4.(5)	(5)臨床研究の工程 ⑦投薬状況の確認 ・投与状況の確認として被験者に渡す「薬剤管理手順 書」があるようですので、ご提示ください。	医学専門家	薬剤管理手順書につきましては現在、作成中です。

17	研究計画書 P8	<p>* 観察及び検査スケジュール表</p> <p>・皮膚生検(任意)の同意のタイミングについて教えてください。</p> <p>・研究薬剤の最大使用量が規定されています。臨床検査項目や採取ポイント等、についてご見解を教えてください。(説明文書P8 9試料の項目に、この研究により得られた血液等の検体は・・とありました。あるいは該当試料とは皮膚生検のみでしょうか。)</p>	医学専門家	<p>・皮膚生検の同意のタイミングについて</p> <p>4. (5) ⑦ 皮膚生検 治療開始後24週時点で改めて同意を得る予定です。</p> <p>以下について記載整備致しました。</p> <p>4. (2) ①同意取得、適格調査 研究担当者は皮疹および組織学的に汗孔角化症と診断された患者からの臨床試験参加の文書による同意取得後に、患者情報を取得し、症例登録、適格性調査を行う。説明同意書には、試験薬の外用の同意、治療後の病変部の皮膚生検の同意についての記載があり、<u>皮膚生検については後日改めて説明を行い、同意が得られた患者に対してのみ実施する。</u></p> <p>・血液等の検体に関する記載について 記載の整備を致しました。 同意説明文書 9 試料、情報の保管と廃棄 この研究により得られた血液などの検体は、検査を終えた後に速やかに廃棄いたしますが、残った皮膚の検体は一見して個人が特定できないように匿名化して5年間保管し、保管期間が終了した後に廃棄いたします。また、研究に関連する情報は、当該研究の結果の最終の公表について報告された日から5年を経過した日までの期間、当院の研究責任医師が一見して個人が特定できないように匿名化して管理します。検体や情報を廃棄する場合は、個人を識別できない状態で適切に廃棄いたします。</p> <p>研究計画書 4. (5) ⑥血液検査 検査項目を追記致しました。</p>
18	研究計画書 P9 5.(2)	実施計画書 5 選択除外基準について、スタチンを内服されている方は除外基準に明記してください。	医学専門家	<p>以下について追記致しました。</p> <p>4. (2) ② 休薬・前観察 病変部に対し、何らかの治療を行っている場合は、いずれの治療も少なくとも4週間休止する。<u>スタチン系薬剤を内服している場合は、処方医とも連携し、休薬や薬剤変更が可能な場合に限り、少なくとも4週間休止する。</u></p> <p>除外基準に以下の項目を追加致しました。</p> <p>5. (2) ② スタチン系薬剤の内服の休薬が困難な患者</p>
19	研究計画書 P9~10 6.	6.臨床研究の対象者に対する治療 ・この研究に許容される治療法及び禁止される治療法・薬剤の詳細等の記載整備をお願いします。	医学専門家	<p>6. (1) 記載を整備致しました。 スタチン系薬剤を内服している場合は少なくとも臨床研究実施4週間前から休止する。また、少なくとも臨床研究実施4週間前から病変部に対するいかなる治療も中止する。</p>
20	研究計画書 P10 6.(1)	スタチンによる治療が許容されるのか禁止されるのか明らかではないので明示してください。	医学専門家	<p>以下について追記致しました。</p> <p>4. (2) ② 休薬・前観察 病変部に対し、何らかの治療を行っている場合は、いずれの治療も少なくとも4週間休止する。<u>スタチン系薬剤を内服している場合は、処方医とも連携し、休薬や薬剤変更が可能な場合に限り、少なくとも4週間休止する。</u></p> <p>除外基準に以下の項目を追加致しました。</p> <p>5. (2) ② スタチン系薬剤の内服の休薬が困難な患者</p>
21	研究計画書 P10 8.(2)	疾病等の等を消しているように見受けられますが、等はあったほうが良いと思います。→これは事務局のテンプレートでしょうか。	医学専門家	<p>修正いたしました。</p> <p>8. (2) 安全性評価指標の特定 同意取得から観察期間終了までに起こった疾病等について集計する。</p>
22	研究計画書 P10 8.(4)	試験製品投与後、試験製品に不具合が認められた場合 →これは、医療機器に当てはまることですので削除してください。→ここも事務局？	医学専門家	<p>ご指摘の通り、削除いたしました。</p>
23	研究計画書 P11 9.(7)	PPSのみ全部小文字になっています。FAS、SASに合わせて Per Protocol Setとした方が見栄えが良いです。	医学専門家	<p>以下のように修正いたしました。</p> <p>9. (7) 「試験実施計画書に適合した対象集団(Per Protocol Set: PPS)」</p>
24	研究計画書 P11 9.(8)	カイ自乗→カイ二乗	医学専門家	<p>修正いたしました。</p>
25	研究計画書 P12 10.	10.原資料の閲覧 ・監査は想定されていないと読み込みましたが正しいでしょうか。	医学専門家	<p>監査の文言を削除いたしました。</p>

26	研究計画書 P14 14.	「井関さんに相談する」訂正をお願いします。	医学専門家	訂正いたしました。
27	研究計画書、 同意説明文書	・プロトコルP6 3.臨床研究の目的には、遺伝性コレステロール生合成経路の異常症である汗孔角化症の皮膚症状とありますが、説明文書には遺伝性との記載はありません。一般診療では遺伝性であることは告知されているものなのでしょうか。	医学専門家	一部の汗孔角化症で遺伝性のものが存在します。混乱を招くため、3. 臨床研究の目的に記載されている遺伝性コレステロール生合成経路の異常症から「遺伝性」の文言を削除いたしました。
28	同意説明文書 P1 1.1 ,1.2	「参加に同意いただける場合には同意書に署名をしていただきます。」が重複しています。	一般の立場	1. 1 はじめに 「参加に同意していただける場合には、同意書に署名をしていただきます」の文言を削除いたしました。
29	同意説明文書 P2	「P2 1.5研究の方法」と、「3.2研究で使用するおくすり」の情報、スケジュール表を中心に近くのレイアウトの方がよろしいかと思います。 《P2 1.5》 ・1.5研究の方法の説明か所として(1～2行目)、過度な期待を与えかねまいように思いました。表現を検討してください。 ・同意を得た後の流れを簡単に記載してください。(例えば、以下のスケジュール表に沿って、「治療前」、「投与期間(4週間毎：24週)」、「後観察期間4週毎：8週間」を計画しています。等、 ・研究データ項目スケジュール表の項目：(1)被検者の評価→ VASを指しているならば、例えば、⑤あなたへの質問：痛みの評価尺度 とか。 (2)服薬状況とは、試験薬の外用状況ですか？それとも他の併用薬の調査ですか。(3)4週間ごとの来院時に使用済みのプラ壺の回収及び試験外用剤を渡すタイミングを記されてはいかがでしょうか。	医学専門家	・同意書に項目15. 研究の流れ を作成し、「スケジュール表」と「研究で使用するおくすり」における外用方法について別途記載いたしました。 ・以下のように文章を変更致しました。 1. 5 研究の方法 この研究では、スタチン・コレステロール軟膏を外用することにより、汗孔角化症の病変の角化（ガサガサの状態）や大きさなどを評価し、 <u>治療薬の効果の有無を判断します。</u> ・同意を得た後の流れについてそれぞれの個別項目を削除し、下記のように修正致しました。 1. 5 研究の方法 本研究の参加に同意いただいた後の流れは以下のようになります。 「治療前」：患者さんの背景情報（年齢、性別、病歴、診断名、治療歴など）、病変部の診察と写真撮影、患者さん自身による病変部の評価を確認します。 「投与期間（4週毎：24週間）」：病変部の診察と写真撮影、患者さん自身による病変部の評価を確認します。以下のスケジュール表に記載した頻度でダーモスコープ検査や血液検査を行います。また、来院毎に試験薬の外用状況を確認するため、使用済みの試験薬を回収し、新たに未使用の試験薬を提供します。24週時点（治療終了時）に同意が得られた場合のみ皮膚生検*を施行します。 「後観察期間（4週毎：8週間）」：病変部の診察と写真撮影、患者さん自身による病変部の評価を確認します。 ・スケジュール表において「服薬状況」の文言を「試験薬の外用状況」に変更しました。 ・試験薬の回収と提供について、「1.5 研究の方法」の「投与期間」に記載いたしました。
30	同意説明文書 P4 3.2	・なぜ同一被験者の身体の部位を分けて塗り分けるのかの説明があると良いと思います。 ・「外用薬」、「スタチン・コレステロール軟膏もしくは基剤」、「スタチン・コレステロールが含まれていない基剤」と様々な表記があります。少なくともスタチン・コレステロール軟膏もしくは基剤、「スタチン・コレステロールが含まれていない基剤」が試験薬であることが分かるように単語の整理をお願いします。 （例えば、スタチン・コレステロールの成分が含まれている軟膏（A軟膏）とスタチン・コレステロールの成分が含まれていない基剤（B軟膏）の2種類を、患部に塗れるように作製し、外用剤としてプラスチック製容器に入れて渡します。 研究担当医師から、Aの軟膏を塗る部位と、Bの軟膏を塗る部位を指示されます。どの部位にどちらの軟膏（AかBか）を塗るのかは医師の指示通りをお願いします。	医学専門家	・塗り分ける理由について以下のように追記（下線）し、「同意説明文書 3. 2 研究で使用するお薬～」の項目を大きく修正しました。 この研究では、スタチン・コレステロールの成分が含まれている軟膏（A軟膏）とスタチン・コレステロールの成分が含まれていない基剤（B軟膏）の2種類を、患部に塗れるように作製し、外用剤としてプラスチック製容器に入れて渡します。 <u>担当医師から、Aの軟膏を塗る部位と、Bの軟膏を塗る部位を指示されます。どの部位にどちらの軟膏（AかBか）を塗るのかは医師の指示通りをお願いします。その際、担当医師および患者さんはどちら側にいずれの薬剤を外用しているか分からないようにします*。次に左右均等な数になるように最大10個までの観察対象とする病変を決定し、1～10の番号付けを行います**。</u> その際、例えば右腕および左腕、右太ももと左太ももなどのように、左右対称となる部位を選択します。

		<p>試験薬2種類は、一日2回、24週間塗ってもらいます。1回の使用量は、別紙をご参照ください。</p> <p>塗り始めから24週間は4週間毎に来院してください。あなたへ次の来院分まで使用していただく2種類の外用剤をお渡しします。お手元にある使用中のお薬とその容器と使用済みの空の容器は、来院時に新しいものと交換します。ご持参ください。</p> <p>来院日の朝は(塗ってから？塗らずに来院でしょうか)してください。</p> <p>なお、研究として使用する試験薬（スタチン・コレステロールの成分が含まれている軟膏（A軟膏）もスタチン・コレステロールの成分が含まれていない基剤（B軟膏））は、この研究用に作製しています。一般に市販はされてはいません。など。</p>		<p>試験薬2種類は、1日2回、24週間塗ってもらいます。1回の使用量は、別紙をご参照ください。</p> <p>塗り始めから24週間は4週間毎に来院してください。患者さんへ次の来院分まで使用していただく2種類の外用剤をお渡しします。お手元にある使用中のお薬とその容器と使用済みの空の容器は、来院時に新しいものと交換します。ご持参ください。</p> <p>来院日の朝は塗らずに来院してください。</p> <p>なお、研究として使用する試験薬（スタチン・コレステロールの成分が含まれている軟膏（A軟膏）もスタチン・コレステロールの成分が含まれていない基剤（B軟膏））も、この研究用に作製しています。同様の薬剤は、一部の疾患に有用であることが報告されていますが、その疾患は非常に稀であり、現在のところ厚生労働省の認可を受けていません（一般に市販はされてはいません）。</p> <p>*：この研究への参加の条件を満たす事を確認した後、スタチン・コレステロールの成分が含まれている軟膏（A軟膏）もしくはスタチン・コレステロールの成分が含まれていない基剤（B軟膏）を外用する部位が決まります。左右にどちらを外用するか、その確率は五分五分で、あなたも担当医師にも決めることができません。このような方法は、お薬の効果と副作用を公平に評価するために用いられています。</p> <p>**：10cm²以上の病変については、病変部の面積がおおよそ半分になる部位で左右に分け、スタチン・コレステロール軟膏もしくは基剤を塗り分けることとします。</p>
31	同意説明文書 P4 3.2	<p>説明文書p.4「3.2 研究で使用するお薬・医療機器について」の「この研究で使用するお薬は、厚生労働省の認可を受けていません。」に、認可されていない理由や事情を書けるのであれば、簡潔にでも記した方が、被験者に不安を感じさせないように思えます。</p>	生命倫理・法律の専門家	<p>以下の内容を同意説明文書 3. 2に記載いたしました。</p> <p>なお、研究として使用する試験薬（スタチン・コレステロールの成分が含まれている軟膏（A軟膏）もスタチン・コレステロールの成分が含まれていない基剤（B軟膏））も、この研究用に作製しています。同様の薬剤は、一部の疾患に有用であることが報告されていますが、その疾患は非常に稀であり、現在のところ厚生労働省の認可を受けていません（一般に市販はされてはいません）。</p>
32	同意説明文書 P4 3.3	<p>3.3研究参加される際にお守りいただきたいこと</p> <ul style="list-style-type: none"> ・あなたの身体に異常を感じた場合は、..に対し、気になる自覚所見等の例示を追記されるのはいかがでしょうか。（例えば：筋肉痛やだるさが続く。赤褐色の尿など） ・プロトコルP10には、「試験製品に不具合が認められた場合..」とあります。被験者の申し出により把握できる事項と思われる。研究者が想定される状態など反映させた記載整備をお願いします。 	医学専門家	<ul style="list-style-type: none"> ・自覚症状について例示致しました。 <p>同意説明文書 3. 3 ③</p> <p>あなたの身体に異常（筋肉痛やだるさが続く。赤褐色の尿が出る。外用した部位の痒みなど）を感じた場合は、早めに担当医師に連絡してください。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・試験製品の不具合について追記致しました。 <p>同意説明文書 3. 3 ④</p> <p>外用剤に何らかの変化（変色や薬剤が分離しているなど）を認めた場合は、使用せずに早めに担当医師に連絡してください。</p>
33	同意説明文書 P5 4.1	<p>当該医薬品の投与等による利益及び不利益 4.1 予測される利益</p> <ul style="list-style-type: none"> ・同一被験者の患部に試験薬を塗り分ける研究であり、この段階の被験者自身には「このお薬により症状の改善が期待される」とは言いきれないと思います。記載整備をお願いします。 	医学専門家	<p>以下のように修正いたしました。</p> <p>本疾患は様々な治療を試みられますが、有効な治療法はありません。このお薬が有効であることが判明した場合、将来的に新たな治療薬として使用できるようになるかもしれません。</p>
34	同意説明文書 P5 4.1	<p>「4.1 予想される利益」の「このお薬により、症状の改善が期待されます。」は漠然とした表現で、どの程度の「期待」なのかが分かりません。先行研究の知見（研究計画書p.5の④に記載されている内容）を「これまでの研究で...ということが分かっています」というように、簡潔かつ分かりやすく述べてはどうでしょうか？</p>	生命倫理・法律の専門家	<p>以下のように文言を追記致しました。</p> <p>本疾患は様々な治療を試みられますが、有効な治療法はありません。この外用剤が有効であることが判明した場合、将来的に新たな治療薬として使用できるようになるかもしれません。本外用剤は汗孔角化症の発症機序であるメバロン酸経路のコレステロールの合成過程の異常を補正することが期待されますが、必ずしも効果があるわけではありません。</p>

35	同意説明文書 P5 4.2	4.2予測される不利益 ・皮膚生検は任意の検査であり、順番として一番目ではなくても良いと思います。任意で受けられる場合の負担や発生するリスクについて記載整備をお願いします。	医学専門家	<p>・皮膚生検の記載場所を変更致しました。</p> <p>・以下のように記載を整備致しました。 同意説明文書 4. 2 予測される不利益 皮膚生検は本研究では任意の検査になりますが、一般診療で行われている範囲の検査であり、医学上の危険はごくわずかです。万が一、皮膚採取の際の縫合不全、二次感染、出血などが生じた場合は、迅速かつ適切に対応致します。</p> <p>皮膚生検の負担金については以下で記載しました。 1. 5 研究の方法 *皮膚生検 なお、皮膚生検は研究の一環として行われる検査であり、自己負担金は発生しません。</p>
36	同意説明文書 P5 6.	「アトルバスタチンカルシウム」は重要な物質名で、ここでしか記載がないため、説明を付すべきです。 また、その後の副作用の記述については、多岐にわたるすべての用語に説明を付すべきとは一概に言えませんが、「重大な副作用」として挙げているもののうち、被験者が知らない可能性が高いもの（「横紋筋融解症」「ミオパチー」「免疫介在性壊死性ミオパチー」「過敏症」「無顆粒球症」「汎血球減少症」「血小板減少症」「中毒性表皮壊死融解症」「皮膚粘膜眼症候群」「多形紅斑」等）には、簡潔な説明を付すべきかと思えます。	生命倫理・法律の専門家	<p>以下のように修正いたしました。 同意説明文書 4. 2 本研究で使用するスタチン剤はアトルバスタチンカルシウムです。高コレステロール血症に対する内服治療薬として「リビトール」といった名前で販売されています。これまでの報告などから以下に記載した副作用が起きる可能性があります。副作用が発生した場合は、担当医師が適切な処置をいたします。</p> <p>アトルバスタチンカルシウムの重大な副作用として、横紋筋融解症、ミオパチー（いずれも頻度不明）、免疫介在性壊死性ミオパチー（頻度不明）、劇症肝炎（頻度不明）、肝炎（頻度不明）、肝機能障害（0.1%未満）、黄疸（頻度不明）、過敏症（頻度不明）、無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症（いずれも頻度不明）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑（いずれも頻度不明）、高血糖(0.1%未満)、糖尿病（頻度不明）、間質性肺炎（頻度不明）があります。</p> <p>・横紋筋融解症：筋肉の細胞に壊死が起こり、ミオグロビンなどの筋肉の細胞の成分が血液中へ大量に流出し、急性腎不全を起こして致命的となることもあります。</p> <p>・ミオパチー、免疫介在性壊死性ミオパチー：筋肉の線維が壊死し、太ももや二の腕などの筋力の低下と筋萎縮が生じます。症状は、数週から数ヶ月の経過で筋力が低下し、起立困難、歩行障害、上肢挙上困難等の症状が出現し、重症例では嚥下困難や呼吸障害等が起こります。</p> <p>・劇症肝炎、肝炎：何らかの原因により肝臓に炎症が生じた状態です。放置することで肝硬変や肝がんなどに進行することがあります。また、劇症肝炎とよばれる急激に進行する肝炎を発症すると命にかかわることもあります。</p> <p>・無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症：免疫をつかさどる細胞や貧血、血が止まりにくくなることがあります。</p> <p>・中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑：高熱や全身倦怠感などの症状を伴って、口唇・口腔、眼、外陰部などを含む全身に紅斑（赤い斑点）や水疱（水ぶくれ）、びらん（ただれ）が広範囲に出現する疾患です。重篤な場合は、眼に後遺症が残ることや、命にかかわることもあります。</p>
37	同意説明文書 P7 5	現時点での療法は、分かり易いですが、「これらの他の薬や療法のうち……」の下線部分について具体的に例示できるものがあれば、被験者の参加・不参加判断の参考になり得るのではないのでしょうか。	一般の立場	<p>以下のように修正いたしました。 同意説明文書 5 汗孔角化症の治療法には角質溶解剤やビタミンD3軟膏などによる外用療法、液体窒素を用いた凍結療法、エトレチナートなどの内服療法などがありますが、難治なことが多いです。詳しい内容については担当医師にお尋ねください。 あなたが今回、この研究に参加されない場合には、<u>角質溶解剤やビタミンD3軟膏などによる外用療法、液体窒素を用いた凍結療法</u>などのうち、あなたにとって最も良いと考えられる治療を行うこととなります。</p>

38	同意説明文書 P8 8.9.	説明書 8 の 8 .個人情報の保護及び 9 . 資料・情報の保管と廃棄の項で、「～この研究のためあなたから提供された血液や尿などの検体は…」(8)「～血液などの検体は…」とありますが、説明書には採血、採尿についての記載がありません。採血、採尿を行うのであれば、血液や尿がこの研究とどう関連があるのか、説明が欲しいところです。	一般の立場	以下のように整備致しました。 ・同意説明文書 8 . 個人情報の保護 研究により得られたデータや検体が他の目的に使用されることはありません。 例えば、この研究のためにあなたから提供された血液は外用剤による副作用の確認以外の目的で使用することはない、検査を終えた検体はすみやかに廃棄いたします。 ・同意説明文書 9 試料、情報の保管と廃棄 この研究により得られた血液などの検体は、検査を終えた後に速やかに廃棄いたしますが、残った皮膚の検体は一見して個人が特定できないように匿名化して5年間保管し、保管期間が終了した後に廃棄いたします。また、研究に関連する情報は、当該研究の結果の最終の公表について報告された日から5年を経過した日までの期間、当院の研究責任医師が一見して個人が特定できないように匿名化して管理します。検体や情報を廃棄する場合は、個人を識別できない状態で適切に廃棄いたします。
39	同意説明文書 P8 9.	慶応大学がいくつか入っていますので確認してください。	医学専門家	修正いたしました。
40	同意説明文書・ 撤回文書	同意撤回の際、撤回文書をどのようにして撤回の手続きをするのが分かり難いです。担当医師に手渡し、郵送等具体的な手続きを追記されてはいかがでしょうか。	医学専門家	以下の文言を追記致しました。 同意説明文書 1 . 2 参加と撤回の自由について 同意撤回を希望される場合は、同意撤回書に必要事項を記載の上、担当医師に手渡し、もしくは郵送してください。
質 問			研究者回答	
1	研究計画書	本研究で用いられるスタチン・コレステロール軟膏はどこで製造されるのでしょうか。原材料としてのGMPグレードは担保されるとしても、最終製剤としての担保はどこでなされるのでしょうか。	医学専門家	実臨床現場における外用剤の混合は、一般的に調剤薬局や大学の薬剤部で行っております。そのため、本研究における調剤する施設として必ずしもGMPグレードに準拠する必要はないと考えております。 現在の計画では、皮膚科研究室のクリーンベンチで混合予定です。本研究開始前にブリーチした後、本研究期間中は外用剤の作製のみクリーンベンチを使用する予定です。 他施設に送付する時の安定性や含有量の定量などの問題もあるため、各施設で製剤を作製した方が良いかなど、委員会からの意見も頂戴できますと幸いです。
2	研究計画書	本研究で用いられるスタチン・コレステロール軟膏は室温で一ヶ月使用されます。この間、品質として保たれていることは確認されていますでしょうか。また、説明文書には保管の条件（日当たりのよいことを避ける等）が記載されていませんが、品質は保たれますでしょうか。	医学専門家	慶応大学久保医師らによる先行研究において、1%アトルバスタチン・2%コレステロールをパラベン付加精製水に懸濁し、治療薬として1か月間使用し、その効果に問題はなかったようです。今回の研究では精製水ではなく、ワセリンに溶かすため、先行研究の薬剤よりもより安定した状態であるため、品質は保たれると考えております。
3	研究計画書、 同意説明文書	1)外用方法が複雑ですが、具体的な使用方法について患者さんにわかりやすい図などは必要ないのでしょうか。 2) 外用量は1日の通常投与量とされていますが、経皮的に投与した際にどの程度血液中に移行するのか等の基礎データがありましたら教えてください。	医学専門家	・ご指摘ありがとうございます。外用するための説明図を準備したいと存じます。 ・経皮的に投与した場合の血中濃度などの基礎データはございません。
4	研究計画書	主要評価項目は評価者1名によってなされます。この評価者はどのようにして選定されるのでしょうか。また、症例数が少ない疾患が対象で有り、繰り返し研究を行うことが難しいかと思えます。複数の第三者評価等の中立性及び評価の適切性の担保は特にご検討なさいませぬでしょうか。	医学専門家	中央判定委員を設置することに致しました（詳細については別紙をご参照ください）。
5	研究計画書	治療効果の評価者が1名とありますが、評価は複数であることが望ましいと考えます。また、評価者が共同研究者であれば、評価にバイアスがかかる可能性が否定できませんが如何でしょうか？	医学専門家	中央判定委員を設置することに致しました（詳細については別紙をご参照ください）。
6	研究計画書	2箇所以上の病変があればエントリー可能となります。目標症例数の設定根拠では、両群80病変とされています。実際には1人の患者で何病変くらい実施可能そうなのでしょうか。	医学専門家	表在播種型、日光表在播種型が外来診療で受診することが多く、これらの型では1人の患者には数十～数百の病変を認めます。非常に稀なptychotropica型では数個の場合があります。少数の病変を有する患者2名、表在播種型、日光表在播種型を8名と推定し、合計で80病変と算出致しました。
7	研究計画書	報告例が全国で年間10例程度の希少疾患です。一個人の病変は、何病変あっても反応性は似通っていると思いますが、サンプルサイズが10例で結果が得られるものなのでしょうか？	医学専門家	合計80病変を対象とし、さらに主要評価項目は「改善」と「不変・悪化」の二段階で解析するため、有意差を得ることが可能ではないかと考えております。
8	研究計画書	同一人物が、別々の患部に違う薬を24週にわたって使用することですが、見た目が同じような薬だと、取り違えて使用したり、量を間違ったりすることも考えられます。研究結果にも影響してくると思しますので、これらを防止する具体的な方策をお考えでしょうか。	一般の立場	正中から左右に分けて塗分けることに致しました。 また、研究対象者には冊子などを準備し、間違いを未然に防げるようにしたいと存じます。

9	研究計画書	有害事象のグレーディングについては特に記載がないようです。特に不要とのご判断でしょうか。	医学専門家	有害事象の重症度としてグレーディングを参考にする予定ですが、それぞれの事象のグレーディングよりの対処法などについては現段階では決めておりません。
10	研究計画書	有効な治療がない汗孔角化症において本治療が著効した場合、その後、治療をオフにすることは人道的に問題があると思いますが、その時の対応はどのようにしますか？	医学専門家	本研究終了後、新たな臨床研究を立ち上げるなど、治療を継続できる環境を整備したいと存じます。
11	研究計画書	試験デザイン ・この研究の対象数を増やすなど選択されなかった理由を教えてください。（塗布する患部や薬剤の使用間違い等、交差してしまうリスクについて懸念がある） ・研究結果より治療の手段になりうると思います。しかしながら、まだ研究段階であることより、難治性の皮膚疾患を持つ被験者に「治療」と誤解させる表記はよろしくないと考えます。少なくとも説明同意文書内では、研究と診療及び治療の区別について記載整備が必要と考えます。 ・本研究の治療抵抗性の汗孔角化症患者とは、前治療経過など治療歴がある方が対象と理解してよろしいでしょうか。	医学専門家	・現在 同疾患で当院や共同研究施設である北海道大学に通院している患者数はそれほど多くない事、また医師主導の臨床研究であり、現実的な対象数として10人と致しました。 ・同意説明文書 4. 1 予想される利益の文章を変更し、誤解を与えないよう留意致しました。 4.1 予想される利益 本疾患は様々な治療を試みられますが、有効な治療法はありません。この外用剤が有効であることが判明した場合、将来的に新たな治療薬として使用できるようになるかもしれません。本外用剤は汗孔角化症の発症機序であるメバロン酸経路のコレステロールの合成過程の異常を補正することが期待されますが、必ずしも効果があるわけではではありません。 ・前治療歴がある方、無い方特に関係なく、対象としております。
12	研究計画書	Pallerが用いた「ロバスタチン」と、久保らが用いた「アトルバスタチン」の違いを教えてください。	生命倫理・法律の専門家	ロバスタチンは肝臓で活性のあるヒドロキシ酸型に変換されて作用するラクトン・プロドラッグです。一方、アトルバスタチンは活性型であり、肝臓での代謝は不要です。
13	研究計画書	日本国内でロバスタチンが認可されていない理由を教えてください。	生命倫理・法律の専門家	理由は分かりませんでした。国内では類似化合物であるシンバスタチンが販売されているからかもしれません。
14	研究計画書 P4 2.(4) ①	スタチン・コレステロール軟膏を作成するとありますが、誰が何処で作成するか記載が望ましいと思います。	医学専門家	以下の文言を研究計画書 2 (5) ①に追記致しました。 これらの薬剤は新潟大学医歯学総合研究科 皮膚科 研究室で研究責任者が作製する。
15	研究計画書 P6 4. ①	評価表の作成が望ましいと思います。評価者は1名でよろしいでしょうか？	医学専門家	評価表を作成することに致します。 評価者は1名ですが、中央判定委員を設置することに致しました（詳細については別紙をご参照ください）。
16	研究計画書 P6, P7 □	P6(2)、P7図 ①皮膚生検(任意)同意取得 ・皮膚生検検査は任意であり侵襲を伴うため、説明文書 (P2) 『『皮膚生検 * 』、同意が得られた場合に検査を行う』では記載不足です。 検査の目的、採取後の日常生活への制限の有無、皮膚生検検査はお断りになっても当該研究への参加は可能であること、不利な扱いを受けないこと、皮膚生検検査費用の負担の有無等、記載整備をお願いします。初回説明時に意向を確認されるのであれば同意書内の体裁について検討してください。 また、同意書内へ本人の意向が示されるような体裁についてご検討ください。	医学専門家	皮膚生検は、初回説明時に説明いたしますが、治療後24週時点で再度ご説明し、同意書を取る予定です。 同意説明文書 1. 5 研究の方法に以下の文面を追記致しました。 * 皮膚生検：皮膚生検は病変部周囲に局所麻酔薬を注射し、5mm大程度の皮膚を採取する検査です。皮膚を採取した後、ナイロン糸で縫合します。1週間後に抜糸が必要のため、1週間後に再診していただきます。検査当日は入浴・シャワーを控えてください。傷跡が残るほか、局所麻酔によるアレルギー性ショック、出血・血腫や創部の離開・感染・疼痛・知覚異常が起こる可能性があります。万が一、検査部位の出血・強い痛み・腫れ、発熱などがある場合は緊急時連絡窓口に連絡してください。皮膚生検は任意の検査です。お断りになっても当該研究への参加は可能であり、また不利な扱いを受けることはありません。なお、皮膚生検は研究の一環として行われる検査であり、自己負担金は発生しません。
17	研究計画書 P6 (2) □	P6(2)②休薬・前観察 ・病変部に対し、何等かの治療を行っている場合は少なくとも4週間休止するとありますが、対処療法の外用剤すべてをウォッシュアウトするという意味でしょうか。 ・スタチン系薬剤を処方されている被験者には適応症があることより、内服休止の指示を皮膚科医が行うことは、被験者に不利益が生じると思います。服用している候補者は研究対象者から除外されるほうが良いと思います。あるいはスタチン系薬剤処方医への相談及び連携が必要と考えます。	医学専門家	・ご指摘の通り、対処療法の外用剤を全てウォッシュアウトするためです。 ・下線部について追記致しました。 研究計画書 4. (2) ② 休薬・前観察 病変部に対し、何らかの治療を行っている場合は、いずれの治療も少なくとも4週間休止する。スタチン系薬剤を内服している場合は、処方医とも連携し、休薬や薬剤変更が可能な場合に限り、少なくとも4週間休止する。
18	研究計画書 P6 3.	汗孔角化症について遺伝素因を持つ症例は一部であると認識していますが、それ以外の素因で本症を発症する症例においても有効性が期待されるのか説明してください。	医学専門家	汗孔角化症の遺伝性・非遺伝性の差異により発症メカニズムが異なるかどうか不明です。患者背景として家族歴を聴取する予定ですので、その辺りも研究終了後に検討したいと存じます。
19	研究計画書 P7 4.(4)	アトルバスタチン錠について、どちらの会社の錠剤を使用予定でしょうか。会社によっては色付きの錠剤もあるようで、識別可能性について確認してください。	医学専門家	Aurobindo社製のアトルバスタチンカルシウムを使用する予定です。確認したところ、白色のようです。

20	研究計画書 P14 14.	(1), (2) の記載がなされていません。記載をお願いします。	医学専門家	以下記載いたしました。 研究計画書 14. <u>(1) 保険への加入の有無とその内容</u> 加入している保険：臨床研究等保険 保険会社：損保ジャパン日本興亜 賠償責任条項：保障あり（支払限度額 1億円） 補償金（死亡・後遺障害）：保障あり（支払限度額 国民年金・厚生年金保険制度に準じる） <u>(2) 保険以外の保証の有無とその内容</u> 被験者に何らかの健康被害が生じた場合には、実施医療機関は治療その他必要な措置を講じる。治療に係る費用は被験者が加入する公的医療保険により支払われる。
21	研究計画書 p.14	研究計画書p.14の「14. 臨床研究の実施に係る金銭の支払及び補償」の後の()はメモ書きでしょうか？	生命倫理・法律の専門家	削除いたしました。
22	同意説明文書 P9 12	本研究での皮膚生検については、医療行為とはならないと考えますが、費用は被験者負担になるのか説明してください。	医学専門家	皮膚生検は研究費で賄います。 以下のように追記致しました。 同意説明文書12 費用負担に関する事項 この研究で使用するスタチン・コレステロール軟膏の費用は、保険適応外であり、この研究の研究費を使用するため、あなたの自己負担はありません。 また、本研究で行う、ダーモスコピー検査、血液検査、皮膚生検も研究費で賄われます。ただし、それ以外で使用する薬の費用や検査の費用は、通常に診療を受ける場合と同じように、健康保険を用いて自己負担分をお支払いいただくことになります。 この研究に参加していただいても、謝礼は発生しません。
23	実施計画 P9 5.(2)	実施計画書の5 (2)に新潟大学から研究資金等の提供があると書かれていますが、補足説明をお願いします。	一般の立場	本研究は、新潟大学の臨床研究サポート事業の支援を受けて、行っております。
総 評				
1		汗孔角化症に対して既存の治療法では、有効性が得られないことも多く特に多発性の場合治療に難渋します。新規作用機序で有効性が認められるのであれば、本疾患に対する新しい治療選択肢となり意義はあるかと思えます。本研究は、有効性が示唆されるかどうか探索的に検討する研究と理解しました。	技術専門員	
2		本試験のデザインは、被験者内比較となっておりますが、1日2回24週間外用と長い間の外用になりますので、左右を取り違えて間違えて外用することをしばしば行ったり、効果がありそうな方を意図的に左右両方に外用する可能性があり、有効性の評価が困難になることも考えられます。また、接触皮膚炎など見られた場合には盲検性も破れることになります。さらに、実薬に色調、臭い、使用感など特徴はないでしょうか。これも盲検が破れることになります。以上の懸念がありますので、1人の被験者では1種類の試験薬を外用させるというデザインを再度検討いただければと思います。 検討の上、現在のデザインで行うとしても、10平方センチをこえる皮疹を2つに分けて、プラセボと本剤を外用することは、境界を正しく塗り分けるのが困難なため、お勧めできません。10平方センチを超える皮疹については、どちらか1種類の外用を行うよう変更されることをお勧めいたします。	技術専門員	
3		メリットとして新しい治療法の発見となる可能性はあります。デメリットについても現時点で全身性の有害事象等が発現する可能性は低いという説明は理解できます。	技術専門員	
4		研究を行うことは特段問題はありますが、限られた症例数ですのでできるだけ質の高い情報を収集し、今後の研究につなげていくことを期待しております。	技術専門員	
5		有効な治療法のない、汗孔角化症に対する新たな治療法の開発であり、意義があると判断します。主要評価項目は、改善率ですので、いかに客観性を担保するかが重要と思われれます。	医学専門家	
6		研究実施して差し支えないと考えます。	医学専門家	
7		現在の標準治療では、何れも難治が多いという現状の中での本研究で新たな治療法が開発されれば、本疾患患者にとっては朗報になると思えます。	一般の立場	

8		有効な治療法のない汗孔角化症に対する新しい機序に基づいた治療法の興味深い研究です。	医学専門家	
9		著効の場合は盲検性保持が難しいのではないかと思います。	医学専門家	
10		安全性に特に問題はないと思われ、難治性の疾患に対する治療法が確立できる可能性があり、実施する意義があると思われれます。	医学専門家	
11		研究の意義は十分あると考えるが、評価方法と正確性を担保してもらいたい。	医学専門家	
12		意義ある研究だと思います。完遂していただきたく、小さな問題点のみ指摘させていただきました。	生命倫理・法律の専門家	
13		難治性疾患に対する治療法の検討で、臨床的に意義のある研究です。対応をお願いしたい点が何点かありますが、実施に差しつかえるほどのものはないと思います。	医学専門家	
その他の変更事項				
1			研究責任医師	<p>同意説明文書 13 健康被害が発生した場合の治療～ 以下のように文章を変更致しました。</p> <p>13.1 保険への加入の有無とその内容 研究責任医師ならびに実施医療機関は、本研究の実施に起因して患者さんに重大な健康被害（死亡または後遺障害 1 級から 3 級）が発生し、補償責任を負担する場合や、医療行為以外の過失（研究実施計画書、同意説明文書の不備）により、法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に備え、臨床研究等保険に加入しています。 また、研究責任医師ならびに研究分担医師は、医療行為に起因する法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に備え、医師賠償責任保険に加入しています。</p> <p>13.2 保険以外の補償の有無とその内容 研究責任医師ならびに実施医療機関は、本研究の実施に起因して患者さんに健康被害が生じた場合は、適切な治療を行います。この場合、一般診療と同様、保険診療として実施するため、患者さんに自己負担金が生じます。 上記 13.1 に記載しました臨床研究等保険から支払われるもの以外の経済的補償は一切ありません。 ただし、あなた自身の故意または重大な過失が認められる場合には、救済や補償を受けることができないか、制限される場合があります。</p>