

第46回国立大学法人福井大学臨床研究審査委員会 議事要旨

日時：令和4年6月20日(月) 13:00～14:00

場所：web会議

【委員】

出席委員：(院内委員：3名) 五井委員長, 山内委員, 西村委員

(院外委員：6名) 野村委員, 吉川委員*, 大久保委員*, 酒井委員*, 穴吹委員*
高木委員, (*は女性委員)

オブザーバー：(院内委員：1名) 小坂委員 (議案1の研究分担医師であるため)

【陪席者】

(医学研究支援センター) 坂下講師, 渡邊講師

(松岡キャンパス研究推進課) 喜多山課長, 坂井主査, 吉田主査, 山田主任, 鈴木事務補佐員

【議事】

1. 確認事項

[第45回委員会議事要旨の確認]

委員長から前委員会の議事要旨の内容について確認があり、承認された。

2. 審議事項

[議案1] 新規(継続)申請

整理番号	C2022002F
区分1	■医薬品医療機器等法における未承認・適用外の医薬品等の臨床研究 □製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究
区分2	■単施設研究 □多施設共同研究
研究名称	経頭蓋直流電気刺激の大うつ病性障害に対する治療効果：予備的検討
研究責任医師	大森一郎(神経科精神科)
実施医療機関	福井大学医学部附属病院

① 研究概要説明

研究責任医師である大森一郎先生より、研究の概要について説明があった。

② 質問・意見等

各委員からの事前質問及び資料に基づく質問・意見に対し、研究責任医師から回答があった。(別紙参照)

③ 結論

審議の結果、加筆修正が必要であることから、『継続審査』と結論された。

3. 通知事項

[通知事項 1] jRCT 公開 (研究終了)

整理番号	C2019016F
区分 1	■医薬品医療機器等法における未承認・適用外の医薬品等の臨床研究 ■製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究
区分 2	□単施設研究 ■多施設共同研究
研究名称	開放隅角緑内障又は高眼圧症を対象にプロスタグランジン関連薬とアイベータ配合点眼液の併用療法の有効性及び安全性を検討する多施設共同無作為化単遮蔽クロスオーバー比較試験
研究代表医師	稲谷 大 (眼科)
実施医療機関	福井大学医学部附属病院を含む 20 施設

本研究の終了報告は 2022 年 3 月 28 日に承認されたため、研究責任医師より近畿厚生局に研究終了の届出が行われ、5 月 26 日に jRCT にて研究終了と公開された。研究成果の公開は、2022 年 9 月 30 日に設定されている。

4. その他

次回の委員会は 7 月 25 日 (月) に開催する旨の案内があった。

第46回臨床研究審査委員会

別紙

研究計画書

委員 該当	頁/227	質問 No.	頁	委員からの事前質問・意見等	研究責任医師からの回答	修正
①	15 5	1	4頁_1_研究概要 (臨床研究実施計画届出書の3頁にフェーズの記載あり)	本試験のフェーズは何か。 ランダムイズドP2のようであるが、刺激電流について、薬剤のPI試験のような毒性/用量設定試験はあるのか。	刺激電流についての第1相試験は行っていない。	不要
①	15 2	2	4頁_1_研究概要_介入 11頁_6_介入	質問1に関連して、刺激電流の通電量、回数ほどのように設定されたのか。 また、この設定についてPI試験のようなものは必要なのか。	刺激電流の通電流および回数は、世界各国で行われたうつ病に対するtDCSのRCT(ランダム化比較試験)の先行研究のプロトコルにおける設定条件を参考にした。 また、安全性確保のため、日本臨床生理学会のガイドライン(3mA以下、30分未満であれば、熱傷のリスクは小さい)を基に、電流は低め(2mA)、時間は短め(20分)に設定した。	不要
①	15	3	4頁_1_研究概要_目的	質問1、2と関連して、本試験の主要評価項目は効果サイズ、安全性となっている。とすればやはり単アームのPIからする必要はないか。	第3相試験を行うための効果サイズの推定を目的としているため、第2相試験として、単アームではなく、ランダム化比較試験として行いたいと考えている。	要確認
①	16 21 21-22 15 38	4	5頁_1_研究概要_目標症例数 10頁 5.1.4_目標症例数 11頁 5.1.5_症例数の設定根拠 4頁_1_研究概要_目的 27頁 14.1_解析対象集団	ランダム化比較試験のようであるが、1群5例となっている。発症頻度から定めたとの記載があるが、その根拠(何を検証するために、どのような統計処理によってこの症例数に決定した)の記載が必要ではないか。 また、主要評価項目の解析について、tDCSの効果サイズを算出することあり、14.1_解析対象集団では統計的に10例ずつ必要とある。これを実現可能性から5例ずつにすることは正しいといえるか。	14 統計学的事項に記載があるように、パイロット研究におけるサンプルサイズ計算のガイドラインに基づいて計算した結果、各群10名、合計20名と算出されている。現在の計画の目標症例数である各群5名ずつの実施では、研究の目的としている効果サイズの推定ができない可能性があるため、再検討する。	要
①	33-34	5	22~23頁_10_中止と終了	治療中止となる有害事象、またDLT(dose limiting toxicity:用量制限毒性)は何か。	治療中止となる有害事象として、刺激部位の熱傷および抑うつ状態の著しい悪化および躁状態が出現した場合を想定しており、その場合には中止を予定している。	不要
①	29	6	18頁_9_有害事象及び疾病等	有害事象/副作用は、FIBSERを基準に判定するという理解で正しいか。	FIBSER(副作用総合評価尺度)では、日常生活にどのくらい支障があるかを評価できる。また、これに加えて、tDCSによる副作用発生のメタ解析が行われた時に使用された質問票を用いる予定である。	不要
①	40	7	29頁_16.3_モニタリング	モニタリングの詳細に関しては手順書に規定すると記載があるが、モニタリング手順書は作成されているか。	作成し提出済である。	不要
①	19 41	8	7~8頁_2_背景(8頁上から2行目) 30頁_16.4_監査 16.5_効果安全性評価委員会	この治療方法は、日本では全く行われていない治療ということか。 行われていない場合、監査や効果安全性評価委員会を設置しなくてもよいか。	tDCSは国内未承認の機器であるため、保険治療としては行われていない。 監査および効果安全性評価委員会の設置の必要性について検討する。	要
③	20-21	9	9~10頁_5.1_適格性基準	5.1.1選択基準と5.1.3設定根拠の選択基準の内容が合致していない。 また、5.1.2除外基準の項目数と5.1.3設定根拠の項目数が合わない。	研究計画書 5.1.1選択基準は 「1) 福井大学医学部附属病院神経科精神科に入院中の方」を追加 2) 25歳以上65歳以下である。性別は問わない。 3) 大うつ病性障害(DSM-5)の診断基準を満たす。 4) ハミルトンうつ病評価尺度-17項目で14点以上である。 5) 書面による説明同意を理解し、署名可能である。」とする。 研究計画書 5.1.3設定根拠は、1)~3)は変更なし、4)及び5)を以下のとおり変更する。 「1) 安全性の観点から設定した。tDCSは副作用が少なく、精神症状が悪化するリスクは少ないと考えられるが、完全に否定することはできないため、慎重に経過を観察できる入院患者を対象にした。 2) tDCSの効果の評価に適切な年齢を選択するため。若年患者のうつ状態の原因疾患は、双極性障害である可能性が高く、また、25歳未満のうつ病患者に対する抗うつ薬治療は、自殺念慮及び企図のリスクを増加させることが知られている。tDCS治療と自殺のリスクの関連についての報告はないが、tDCSが抗うつ薬同様、若年者に対して自殺のリスクを増加させる可能性を考え、25歳以上を選択基準とした。また、高齢者においては、脳の加齢性的変化が抑うつに関連している可能性が高いため、tDCS治療の反応が若年者と比較したとき異質である可能性がある。 3) 被験者の背景を統一するために設定した。 4) 大うつ病の診断基準を満たす患者のうち、中等症以上のうつ状態にある患者を対象とするために設定した。 5) 患者の自発的意志により、研究に参加していることを保証するために設定した。 研究計画書 5.1.3の設定根拠 除外基準は 「8) 安全性および治療の適正評価の観点から設定した」を削除する。	要

③	23	10	12頁_6.1.2 予測される副反応 (上から6行目)	偽刺激群の「偽刺激」はどのように行われるのか。	偽刺激は、通常刺激と同様にtDCSを20分間セットし続けるが、初めの40秒間通電した後スイッチを切り、残りの19分20秒は通電はしない。 皮膚感覚は、通電直後のみ感じるため、患者さんは、通電を継続しているか、通電が終了しているか気づくことはなく、二重盲検は保たれると考える。	要
③	15 19	11	4頁_1_研究概要_1.1_概要_目的 8頁_3_目的及び評価項目	研究概要の目的を主要目的と副次目的に分ける理由は何か。	効果サイズを推定することを目的としている。目的が重複しているので、再検討する。	要
③	15	12	4頁_研究概要_1.1_概要	研究の主旨の「予備的研究」の予備は、どういう研究の何を指すのか、説明を求める。	将来的には、第3相試験としてtDCSの評価を立証するRCTを行いたいと考えている。 今回は、第3相RCTをするときの効果サイズを推定するための第2相試験として行いたい。	不要

説明文書同意文書

委員 該当	頁/227	質問 No.	頁	委員からの事前質問・意見等	研究責任医師からの回答	修正
③	50	13	3~4頁_2_背景と目的	反復経頭蓋磁気刺激療法について説明が乏しいので、何に比較し費用対効果が劣る(4頁、上から9行目)のか分かりにくいと思われる。 研究計画書に記載があるとおり、抗うつ薬と同等の有効性があるという記載や、治療時間が長い、費用が高額など負荷が大きいために抗うつ薬治療に比べ費用対効果に劣るといった記載があると分かりやすいのではないかと。	「反復経頭蓋磁気刺激療法は、抗うつ薬と同等の抗うつ効果を持ちますが、抗うつ薬と比べ、経費がかかり、また、再発予防の効果は劣ると考えられています」と訂正する。	要
③	51	14	5頁_3_研究に参加できる方 参加できる基準・できない基準	質問9と同様に、同意文書・説明文書の「参加できる基準・できない基準」について、研究計画書(9~10頁)と統一した記載となるよう確認が必要。	計画書の除外基準と説明文書の参加できない基準の記載順番が異なっているため、統一する 計画書：除外基準 3) 治療が必要な甲状腺機能異常がある 4) 明らかな脳波異常がある 5) 脳に占拠性病変がある 説明文書：参加できない基準 3) 明らかな脳波の異常がある方 4) 脳に占拠性病変がある 5) 治療が必要な甲状腺機能異常がある方	要
③	51	15	5頁_3_研究に参加できる方 参加できない基準	参加できない基準の3)及び4)は、どのように判断されるのか。既往歴から判断するものか、それとも事前診断を行い判断するものか。	頭部MRI検査および脳波検査は、うつ病の患者さんだけでなく、神経科精神科に入院される患者さんには、身体の病気を除外する目的でほぼ全例に行っているため、そのデータを用いる。	不要
③	52	16	5~6頁_4_研究の方法	「(刺激部位の)頭皮の汚れを落とす(5頁、下から3行目)」「刺激部位にマーカペンで印をつける(6頁、下から4行目)」「電極下の皮膚に異常がないか診察(6頁、下から5行目)」などの記載から、頭髮・頭部の状態をどのようにされるのか被験者は不安に感じるのではないかと。髪を切ったり剃ったりする必要はあるものなのか、整髪料の使用は、おでこにマーカペンで印が残るのか・・・など。	該当部分を「まず、湿らせたガーゼで電極を貼る場所(刺激部位)の髪の毛と頭皮の汚れを落とします。刺激部位は、こめかみから10cmほど上方の、被髪部(髪の毛の生えている部分)です。刺激を行う際、髪の毛を切ったり、剃ったりする必要はありません。刺激部位の皮膚や髪の毛の汚れや整髪料を生理食塩水で軽く落とし、アルコール(アルコール過敏がある方には非アルコールのものを使用します)で消毒します」と訂正する。	要
③	52	17	6頁_4_研究の方法(上から5行目)	電気刺激強度直流2mAがどの程度の強度なのか、被験者は不安に感じられるのではないかと。電撃を知覚する最小の電流」「ピリとする程度」などの追記はできないか。	該当部分を「通電中、皮膚にピリピリする感じやかゆみを感じることがありますが、異常ではありません。しかし、痛みや灼熱感を感じた際にはお申し出ください。」と訂正する。	要
③2名	55	18	9頁_副作用一覧(下から4行目)	ここには刺激時間は30分と記載されているが、研究計画書の研究概要(4頁、介入、7頁、11頁、12頁)及び説明文書同意文書(6頁)には通電時間1回20分となっている。20分の間違いでないか。	20分の間違いであるため、訂正する。	要

当日の質問

委員 該当	頁/227	質問 No.	頁	委員からの事前質問・意見等	研究責任医師からの回答または対応	修正
②		19	研究計画書：9～10頁 5.1_適格性基準 説明文書同意文書：5頁 3_研究に参加できる方	選択基準 4)「書面による説明同意を理解し、署名可能である」について、患者さんの同意能力を判断する指標や基準のようなものはあるか。それとも、医師の経験値により判断されるのか。	臨床の場面では、多くの患者さんは治療に納得されるため、臨床にて行っているのと同様に説明して同意いただくことでよいと思っていたが、今回は研究であるため、これまでの判断でよいか、再確認したいと考える。	要
②		20	研究計画書：9～10頁 5.1_適格性基準 説明文書同意文書：5頁 3_研究に参加できる方 研究計画書：11頁 5.1.5_症例数の設定根拠	選択基準は「入院中の患者さん対象」であり、かつ、「ハミルトンうつ病評価尺度で14点以上」つまり、中等度以上とのことであるが、入院される方は、症状が重度なのではないか、中等度の方はおられるのか。 また、入院患者さんのうち、本研究の適格性基準に合致し、同意を得られる割合を5%と仮定したとのことであるが、5%は低いように思われる。その根拠は何か。	うつ病の入院患者さんは大きく分けて2タイプある。 1：非常に重症（自殺願望がある、食事がとれない等） 2：難治（うつ病が遷延していて苦しんでいる） 福井大学の入院患者さんは2に該当する方が多く、中等度の方もおられる。また、このタイプの患者さんがtDCS治療の適用と考えられている。 年間入院患者約150名のうち、うつ病を含む気分障害患者が3割、そのうち、非常に重症の方や二重診断の方を除くと、同意を得られる方は5%程度と考えられる。	不要
③		21	12頁_6.1.2 予測される副反応 (上から6行目)	質問No. 10にて回答いただいた偽刺激群の刺激方法を、説明文書及び研究計画書に加筆することを求めます。	説明文書及び研究計画書に加筆する。	要
①		22	研究計画書：9～10頁 5.1_適格性基準 説明文書同意文書：5頁	うつ病の方だけを対象とするとのことであるが、うつ病の判断は、診断がオーバーラップするなど、難しいことはないか。	ご指摘の通り、診断に迷うことはよくあるが、現在のガイドラインでは、抗うつ薬は基本的にはうつ病の方にのみ使うこととされているため、臨床においては、DMS（精神障害の診断・統計マニュアル）という診断基準に基づいてうつ病の診断を行い、他の症状とは区別している。	不要
①		23	研究計画書：11頁 5.1.5_症例数の設定根拠	試験計画書11頁の入院患者の5%と仮定しているとのことであるが、大うつ病の入院患者が少ないのか。同意を得るのが難しいのか。	入院患者のうち、うつ病を含む気分障害患者は約3割である。このうち、非常に重症でこの研究にはいれない方、うつ病以外の他の疾患の方、また、併存症のある方は除外されるため、5%と仮定した。	不要
①		24	研究計画書：9頁 4.1_研究デザイン	研究デザインは二重盲検とのことであるが、医師にも盲検とすることが可能であるか。	通電する医師及び主治医の両者を盲検とする予定である。	不要