

第 38 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 3 年 11 月 15 日(月) 13:00 ~ 14:00

場 所：松岡キャンパス管理棟 3 階中会議室

【委 員】

出席委員：五井孝憲（委員長）、小坂浩隆、西村高宏、山内高弘（内部 4）
野村元積、欠戸郁子*、酒井和美*、山田英幸、大久保清美*（外部 5）
欠席委員：吉川奈奈*（外部 1）

【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

【第 37 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。

【議 事】

1. 審議事項

[議案 1] 新規申請

整理番号	C2021002F
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
研究課題名	自閉スペクトラム症の児童に対する 5-アミノレブリン酸サプリメントを用いた二重盲検ランダム化比較試験
研究代表医師	松崎 秀夫（子どものこころ診療部）
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松崎先生より、研究の概要について説明があった。

②-1 質問・意見等

各委員からの事前意見および資料に基づく質問・意見に対し、松崎先生から回答があった。（別紙参照）

②-2 技術専門員の評価書について

技術専門員からの評価書に基づく質問に対し、検討中である旨の回答があった。

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。

[議案2]変更申請

整理番号	C2020005F
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
研究課題名	静脈麻酔薬自動調節ソフトウェアにおける鎮静薬と鎮痛薬のバランスと必要量の探索的臨床試験
研究責任医師	松木 悠佳 (麻酔科蘇生科)
実施医療機関	福井大学医学部附属病院

① 変更内容説明

事務局渡邊先生より、変更内容（実施体制の変更）について説明があった。

② 審議および結論

各委員において変更内容が確認され、全会一致で『承認』と結論された。

2. その他

委員長から、次回の委員会は12月20日(月)に開催する旨の案内があった。

第38回臨床研究審査委員会 議事要旨 【別紙】

CRB委員からの質問・指摘事項一覧

研究計画書

委員 該当	質問 No.	頁	事前質問・意見等	責任医師からの回答	11/15質問・意見等	11/15責任医師からの 回答	対応
①	1	5頁(1.1)研究課題名 11頁(4.2)無作為化・ 盲検化	試験は二重盲検ランダム化比較第3相試験 ということでしょうか。	二重盲検ランダム化比較第2相試験になり ます。			不要
①	2	5頁(1.1)主要評価項 目 10頁(3)目的および評 価項目 主要評価項目につい て	主要評価項目について、複数の尺度を用い て複数のパラメータの計測になっています。 通常主要評価は1つ(あるいはせいぜい2 つ)のパラメータを決めてその有意差を出す ために症例数を設定するのではと思われま すでしょうか。 すなわち、本研究の主目的は5-アミノレブ リン酸リン酸塩・クエン酸第一鉄ナトリウム 合剤の自閉スペクトラム症児童での有効性を 検討することですので、その有効性を何で評 価するのかということですが。そしてその評 価のパラメータが主要評価項目であり、通常 は1つまたは2つくらいではないかと思われ ますがいかがでしょうか。	治験であれば主要評価項目は絞る必要があ りますが、本試験は臨床研究ですので、自閉 スペクトラム症者を対象とする治験に進むた めの評価項目を特定したいこともあり、この ように複数の項目を設定しています。すで に行った自閉スペクトラム症成人対象の特定臨 床研究でも、同様に設定しました。			不要
①	3	5頁(1.1)副次評価項 目 10頁(3)目的および評 価項目	副次評価項目について、脂質分画・グルタ チオン・トコフェロール・80HdG・コエンザ イムQ10のほか、フリーラジカル消去活性、 メタローム、エクソソーム、メタボローム、 FABP、GFAP、ニューロフィラメントが何を目 的に評価されるのかという根拠が記載されて いないように思われます。	ご指摘ありがとうございました。これらは すべて、当研究室ならびに共同研究者の研究 で自閉スペクトラム症のバイオマーカーにな り得る可能性があり、5-ALAの介入によって 変化が認められるかの探索目的で副次評価項 目に加えました。根拠を記載いたします。			要
①	4	5頁(1.1)対象 12頁(5.1.1)選択基準	年齢下限はなしでしょうか。	その通りです。実際にはカプセルを飲むこと ができる年齢になると予想され、当方では具 体的な線引きが難しいため、参加者のご判断 にお任せしたいと思います。			不要

③	5	5頁(1.1)対象_選択基準 12頁(5.1.1)選択基準 17頁(7.1)対象者リクルート	<p>選択基準の③で「代諾者および対象者本人の自由意思による文書同意が得られた者」と記載されています。</p> <p>「および」を使う場合は、両方の条件を満たさなければならないこととなり、少なくとも小学生未満の者は対象から外れる可能性が高くなります。そうであれば、①で記載している対象年齢に下限を設定する必要があるのではないのでしょうか。</p> <p>逆に、研究対象者を18歳未満の者すべてとするのであれば、「および」を「または」に変更する必要があります。</p>	(事務局より) 事務局にて「および → または」に修正済いたします。			要 (事務局)「および」→ 「または」に修正しました。
③	6	5頁(1.1)対象_除外基準 12頁(5.1.2)除外基準	<p>除外基準の①で「自らの意思で内服ができない者」と記載されています。</p> <p>この記載だと前述の場合と同様に、少なくとも小学生未満の者は対象から外れる可能性が高くなります。そうであれば、「乳幼児については除く。」などの追記が必要ではないのでしょうか。</p>	未就学児でもカプセルが服用でき、かつ内服の意思を表明できる子はいるので、無条件に乳幼児を除くことには同意できません。内服に同意できない子を除外することで十分と考えます。			不要
①	7	6頁(1.1)対象 12頁(5.1.1)除外基準	<p>除外基準⑤特定の感染症・肝機能異常・炎症性疾患を合併する者、とありますが、肝機能異常をいつ確認しますか？ 採血のタイミングが、Visit 1/3になっていますが、エントリー時での確認が必要ではないのでしょうか。</p>	本来ならエントリー時の確認が望ましいですが、現実には採血を嫌がる子が多く、児童の負担も減らす必要から、採血回数は最小限度にとどめたい考えです。感染症・肝機能・炎症は、エントリー後の血液検査結果で除外例を判断します。			不要
①	8	6頁(1.1)介入 14頁(6.1)医薬品・医療機器の概要	内服するのは1カプセルだけでしょうか。	その通りです。			不要
①	9	6頁(1.1)介入 11頁(4.1)研究デザイン	クロスオーバー試験ではなく、プラセボ群には実薬が投与されない計画でしょうか。	その通りです。			不要
①	10	6頁(1.1)介入 11頁(4.1)研究デザイン 14頁(6.1)医薬品・医療機器の概要	5-アミノレブリン酸リン酸塩投与量について。文献3ですと5-ALA; 30 mg/kg/dayとなっています。本試験の25mgは少ないのではないのでしょうか。	ご指摘のようにラットを用いた非臨床試験では、効能の発揮に30mg/kg/dayを要するとデータが出ています。しかし、我々が行った5-ALAリン酸塩による成人対象の臨床試験では平均体重50kgのヒトに対して25mg服用で十分な有効性が出ているので、この用量としました。			不要
①	11	5頁(1.1)研究デザイン 6頁(1.1)介入 9頁(2.1)背景 14頁(6.1)医薬品・医療機器の概要	文献3ではoxytocin (OXT; 12 μg/kg/day)が併用されています。本試験で鉄剤が併用されている根拠が明確ではありません。	文献3でoxytocin投与例が記されていますが、あくまで5-ALAの比較対照であり併用したものではありません。本試験で鉄剤を併用するのは、5-ALAの効能発揮に鉄が必要であり、あらかじめ鉄を併用することでNOAELを減らせるためです。			不要

①	12	8頁(1.3)研究スケジュール 10頁(3)目的および評価項目 19頁(7.5)観察項目及び収集する情報・手順	ADOS-2は大変な検査ですし、毎回の測定は不要ではないでしょうか。馴化作用もあると思われると思います。	たしかに大変ですがADOS-2によって得られる指標を主要評価項目にあげているため毎回の測定が必要です。しかも評価は6週間の間隔で実施するので馴化作用は避けられます。	エントリー時または観察終了日のADOS-2は省いてもよいのではないのでしょうか。	エントリー時のADOS-2検査について、省けるか検討して対応します。	要
①	13	15頁(6.2)プロトコル治療など	服薬コンプライアンスの確認法はいかがでしょうか。	開封したシートの回収で服薬状況の確認を行います。			不要
①	14	15頁(6.2)プロトコル治療など	内服日誌のようなシート記載をお願いする、開封したヒートを回収する、などもあるとよいかと思われます。	開封したシートの回収で服薬状況の確認を行います。			不要
①	15	8頁(1.2)概略図 11頁(4.1)研究デザイン	効果判定の期間12Wの設定根拠は文献3でしょうか。	その通りですが、前回の成人対象の臨床試験を12週間服薬で行ったことも根拠の一つです。			不要
①	16	13頁(5.2.2)症例数の設定根拠	年齢下限と関連しますが、症例数の設定根拠についてももう少し記載いただいても良いように思われました。	これ以上、記載する根拠はございません。	生物統計家の技術専門員からも症例数の設定根拠の記載について指摘がありましたので、追記願います。 (生物統計家 質問 No. 3)		要
③	17	13頁(5.2.2)症例数の設定根拠	自閉スペクトラムの治療法として行動学的介入に効果があることが示されていますが、この試験を受ける方は被験中、行動療法は受けられないということでしょうか。 また5.1.2除外基準の中に「他の治療を受けているもの」という項目は必要ないでしょうか。	療育や薬物療法など他の治療の影響はありますが、制限は参加者の治療リスクや参加者数の減少につながるため、今回の試験で5-ALA以外の介入を制限する考えはございません。試験期間中に新たな介入を増やすことも減らすこともない、ということプロトコルに追記いたします。			要
③	18	13頁(5.2.2)症例数の設定根拠	今後のコロナ感染症拡大の在り方次第で脱落率が増えることは心配ないでしょうか。	常に脱落はあり得ますが、特に対応は考えておりません。			不要
①	19	14頁(6.1.1)医薬品・医療機器の概要	5-アミノレブリン酸はポルフィリン合成系に向かうので鉄剤と一緒にヘモグロビン合成に向かうのではと思われそうですが、鉄の量が少ないので影響はないということでしょうか。	研究計画書に記載のように、本試験の5-ALAの効能は、ヘムの合成が進む結果ミトコンドリア機能が向上することで発揮されると推定しています。鉄剤はNOAEL(無毒性量)を下げるためにも必要です。			不要
①	20	15頁(6.1.2)予測される副作用	前回の同様な18歳以上対象の試験では、内服量が多くても顕著な有害事象がなかったことなどをより明確に記載されるのはいかがでしょうか。	ご指摘ありがとうございました。記載いたします。			要

③	21	16頁(6.2)プロトコル治療	「詳細は、試験物管理手順書に別途規定する」と3か所あるが、今後この研究用に作成され提出されるものがあるという意味か、それとも研究支援センターか子どものこころ診療部ですでに定められているものがありそれに準ずることなのでしょうか。(成人の試験のときにも同様のものがあるのではないのでしょうか)	試験物管理手順書を作成いたします。			要
①	22	17頁(7.1)対象者リクルート 41頁(18)研究体制	当院と絨仁病院の多施設研究でしょうか。計画書に明確に記載されていない気がいたします。研究概要の実施医療機関も当院だけになっています。また、絨仁病院での責任医師はどなたでしょうか。	本研究は絨仁病院の患者様を対象としているのではなく、当該研究実施のために会議室等の場所を提供いただくのみであるため、多施設共同研究には該当しないと考えています。			不要
①	23	19頁(7.5)観察項目及び収集する情報・手順	鉄が微量に含まれるので安全性の担保ということでは検査項目に血算、鉄、フェリチン、が含まれているほうが良いのではと思われれます。	被検食品1カプセル中には、鉄3.05mgが含まれております。通常の食事に加えて被検食品を摂取した場合でも、1日あたりの鉄の摂取量は、およそ7-10mg程度と想定され、これは厚労省による「日本人の食事摂取基準」(2020年版)において、食事摂取での鉄の耐用上限量を上回る量ではなく、健康に影響を与える濃度ではないため、測定は行いません。			不要
①	24	20頁(7.5)血液検体の評価方法 34頁(15.1.1)試料の保存方法・保存期間	試料を保管するディープフリーザーの機器点検についてはOKでしょうか。	両試験会場に超低温冷凍庫が安全に確保できています。			不要
①	25	27頁(10.1)中止基準	中止基準はありますが、休薬基準はあるのでしょうか。あるいは何日の休薬でしたら中止にならずに試験継続可能でしょうか。	休薬した時点で中止になりますので休薬基準はありません。			不要
①	26	33頁(14.2.6)中間解析計画	中間解析について、無益性の検討と安全性評価かと思われます。計画書では具体的に何例有効であれば続行といった基準は定められていないようですが、この点はよろしいでしょうか。	どのような経過でも、中間評価は行います。			不要

CRB委員からの質問・指摘事項一覧

同意文書・説明文書・アセント

委員該当	質問No.	頁	事前質問・意見等	責任医師からの事前回答	11/15質問・意見等	11/15責任医師からの回答	対応
③	27	2頁(1)同意について 5頁(3)参加できる基準 (3)参加できない基準	2頁 同意についての文中では、18歳未満の者すべてを研究対象と想定し、同意について記載しています。一方、5頁 研究に参加できる基準の4)では「文書による同意をいただけただけの方」および、参加できない基準の1)では「自らの意思で内服ができない方」となっています。研究対象者が限定されるように受け取られる可能性があり、整合性が取れていないと思います。	(医学研究支援センターと対応を協議しています)			不要 (事務)5頁(3)参加できる基準および参加できない基準に追記しました。
①	28	4頁(2)背景と目的	冒頭のところで、「5-アミノレブリン酸リン酸塩が過去の報告で自閉スペクトラム症の患者さんの症状を改善させたことが示された。それを受けて今回本試験を計画した」ということが明記されているほうが良いのではと思われました。	前回の試験内容が論文としてまだ発表されておらず、参加者に本試験物が有効と過度の期待をかけるとプラセボ効果を大きくする可能性があることから記載は見送りました。			不要
③	29	4頁(2)背景と目的 自閉スペクトラム症について	ミトコンドリアの機能異常が自閉スペクトラム症に関わるかもしれない報告については引用をつけられると、被験者・保護者の方も安心されるのではないのでしょうか。	ご指摘ありがとうございました。記載いたします。			要
③	30	4頁(2)背景と目的 研究の目的	5-アミノレブリン酸リン酸塩とクエン酸第1鉄ナトリウムを含む食品がミトコンドリアの機能を高めることを示す文献の引用や、動物・成人の試験の結果を簡単に示されると、被験者・保護者の方も安心されるのではないのでしょうか。	前回の試験内容が論文としてまだ発表されておらず、参加者に本試験物が有効と過度の期待をかけるとプラセボ効果を大きくする可能性があることから記載は見送りました。			不要

③	31	5頁 3 参加できない基準10)	<p>「本研究で使用する食品の他に、市販の5-アミノレブリン酸リン酸塩や鉄を含むサプリメントを服用されている方」と記載されていますが、機能性表示食品の効能効果の表示を先に示すべきではないでしょうか。一般の方が、5-アミノレブリン酸リン酸塩を認識してサプリを購入しているとは考えにくいのではないのでしょうか。</p> <p>この、5-アミノレブリン酸リン酸塩が機能性表示食品として市販されているのであれば、機能性表示食品として、このような表示（効能効果）がされているものには、5-アミノレブリン酸リン酸塩が含まれる可能性がある」と説明したほうが、参加者が対象のサプリを食べていることに気づきやすいと思います。</p>	ご指摘ありがとうございました。記載いたします。			要
③	32	9頁 6 予測される不利益	<p>光線過敏症がどういったものなのか一般には分かりにくいので、2行下の消化器症状のように「皮膚の炎症・発疹などの光線過敏症」と付け加えられると分かりやすいのではないかと思います。</p>	ご指摘ありがとうございました。記載いたします。			要
③	33	小学生アセント6ページ かくにんしょ	<p>文章内容は小学生が理解できる丁寧な内容であり説明は可能な限りした方がよいと思いますが、署名については判断能力の視点から一概に賛成できないところがあります。</p>	(医学研究支援センターと対応を協議しています)			不要 (事務)かくにんしょ(アセント)の署名は、必ず依頼するのではなく、理解(対応)能力に応じて依頼いたします。
③	34	全体	<p>研究対象が18歳未満であり、知識レベルに大きな差が予想されます。そこで、患者さんのご両親(大人)向け、中学生以上向け、小学生向けと階層別に説明の仕方を工夫しているところは、伝える努力ができていると思う。</p>	嬉しいご評価、ありがとうございました。			不要

CRB委員からの質問・指摘事項一覧

研究計画書（事務局対応事項）

委員 該当	質問 No.	頁	事前質問・意見等	責任医師からの事前回答	11/15質問・意見等	11/15責任医師からの 回答	対応
③	35	7頁	計画書の7ページが空白になっていますがその理由は？	削除します			不要 (事務) 削除しました
③	36	21頁	インフォームド・コンセントの8行目「は、認定臨床研究～」と記述されていますが「は」何を意図しているのでしょうか。	「は、」を削除します			不要 (事務) 「は、」を 削除しました

CRB委員からの**当日**質問・指摘事項一覧

委員 該当	質問 No.	頁	事前質問・意見等	責任医師からの事前回答	11/15質問・意見等	11/15責任医師からの 回答	対応
②		20頁 8.1 イン フォームド・コンセ ント			アセント文書は、 小学生・中学生用に 年齢別に用意してお られますが、計画書 には、「対象者本人 に対しても、理解力 に応じて可能な範囲 で説明を行う」との 記載があります。 理解力・対応能力 の基準等は設定して いますか。	年齢によりアセ ント文書を使いわけ るとしていたところは 改め、代諾者のお話 を伺う中で、理解で きる能力に応じて適 切なアセント文書を 用いてご説明させて いただくこととしま す。 エントリー時に は、WISC（小児用知 能尺度）を行います が、エントリー前 の評価目的ではあり ません。	不要
③					本研究により、対 象である18歳未満の うち、どの年齢層に 効果があるかがわか るのでしょうか。	年齢層ではなく、 ミトコンドリア機能 の状態またはIQなど の指標において、ど のようなタイプの児 童に効果があるか調 べることを目的とし ています。	不要
①					児童がサプリメント を飲むこととなる ため、有害事象等が 発生する可能性も考 えられると思う。薬 剤投与の中止基準が あってもよいのでは ないでしょうか。	カプセルは標準の大 きさですので、ご指 摘の内容について追 記します。	要 (該当箇所) 10.1 研究対象者の参 加中止「中止基準」 2)
③					当該試験物は市販 されていること ですが、対象となる 児童が既に摂取して いる可能性はないで しょうか。	当該試験物の効果 の可能性について、 一般にはそれほど広 まっていないため、 摂取している可能性 は低いと考えていま す。	不要

①	19頁 7.5 検査項目 及び収集する情報・ 手順			対象となる児童に とって、採血量が少 し多めではないかと いう印象を受けま す。	これまでの経験か ら、対象となる児童 にとって問題ないと思 われる採血量に設 定しました。	不要
---	---------------------------------	--	--	--	---	----

委員該当

①医学又は医療の専門家

②臨床研究の対象者の保護及び医学又は医療分野における人権の尊重に関して
理解のある法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者

③一般の立場の者