

倫理委員会議事要旨

開催日時 平成27年6月15日(月) 15:00~16:46

出席者 塚原副院長(委員長)、島津臨床研究センター長(副委員長)
平石外部委員、藤森外部委員、松尾外部委員、成瀬副臨床研究センター長、
宮本事務部長、三井看護部長、北村薬剤科長、長谷川管理課長

審議結果

1. 小委員会審議事項報告・審査承認事項変更について

(1) 13-092

皮質静脈逆流を伴わない硬膜動静脈瘻の自然経過に関する多施設共同前向き登録研究

[申請者: 川端 康弘 脳神経外科医師]

- 平成23年4月18日付承認課題(受付番号13-092)の承認事項一部変更。
- あああああああああああああああああああああああああああいう
- 来年3月31日まで1年間の期間延長。
- 目標症例数200例(京大)。現在、6割が集まっている。

○ 承認とする。

(2) 14-088

リアルタイム持続血糖測定器(CGM)センサーのアドヒアランス予測因子に関する前向き観察研究

[申請者: 村田 敬 内科医師]

- 平成24年4月16日付承認課題(受付番号14-088)の承認事項一部変更。
- 共同担当者と実施場所についてプラスαした。
- 研究経過versionをわかりやすくした。

○ 承認とする。

2. 小委員会審議事項報告・新規申請課題について

(1) 15-025

高齢者(75歳以上)進行再発非扁平上皮非小細胞肺癌に対するドセタキセル+ベバシズマブ療法の無作為化第Ⅱ相試験

[申請者: 中谷 光一 呼吸器科医師]

- 研究期間の1年間延長。
- 高齢者対象としているが集まりが悪いので当院も協力。
- 当院は施設追加という事で承認。

○ 承認とする。

(2) 15-044

敗血症性播種性血管内凝固症における予後予測因子としてのProtein C活性の検討

[申請者: 藤井 雅士 救急科医師]

- 肺血症ショックの患者さんへProtein C一般検査で予後をみていく。
- 同意文書の件と情報公開(HP)をする。

○ 承認とする。

(3) 15-029

慢性維持透析患者におけるがん診療に関する多施設共同観察研究

[申請者：八幡 兼成 腎臓内科医長]

- 京大関係で全国で16施設の研究で、当院も参加。
- 2010年1月から3年間で、当院で透析した患者さんのカルテをピックアップ。その2次調査。
- これを元に今後は前向き研究がされるだろう。

○ 承認とする。

(4) 15-030

心臓血管外科手術後のリハビリテーション進行に関連する因子の検討

[申請者：澤田 真理子 理学療法士]

- 多施設研究。
- 主任研究施設承認済。
- 観察研究。

○ 承認とする。

(5) 15-026

先進諸国における薬局薬剤師による慢性疾患管理に関する実態調査

[申請者：岡田 浩 予防医学研究室研究員]

- 研究計画書、資料差し替え。
- 英語バージョンも添付。
- 実態調査で介入は無し。

○ 承認とする。

(6) 15-027

薬局検査普及のための現況調査とこれに基づく提言

[申請者：岡田 浩 予防医学研究室研究員]

- 薬局でも検査が出来る様になっている。
- 薬剤師さんに対するアンケート調査。
- ファイザー製薬から資金提供を受けて。

○ 承認とする。

(7) 15-028

肺Mycobacterium avium complex 症患者に対するsitafloxacin の有用性の検討

[申請者：藤田 浩平 呼吸器内科医師]

- 基礎研究では多いが、実臨床では効果成績は・・・。
- 多施設共同。
- 目標症例数20例。
- 後ろ向きコホート。
- 過去に治療を行なったが、効かなかった例を検証。

○ 承認とする。

(8) 15-032

健常若年者における。朝型夜型生活リズムと時計遺伝子群との関係

[申請者：坂根 直樹 予防医学研究室長]

- 当院では遺伝子解析のみ。

○ 承認とする。

(9) 15-039

重症型原発性アルドステロン症の診療の質向上に資するエビデンス構築

[申請者：成瀬 光栄 内分泌代謝高血圧研究部長]

- 静脈サンプリングをした患者さんの診療情報を過去を遡る。
- 共同研究。
- 過去のデータのみを用いる。

○ 承認とする。

(10) 15-034

未治療進行・再発の非扁平非小細胞肺癌を対象としたカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ併用療法とシスプラチン+ペメトレキセド+ベバシズマブ併用療法のランダム化第Ⅱ相臨床試験

[申請者：中谷 光一 呼吸器科医師]

- 多施設共同研究。
- 目標症例数5例。
- 主任：国立がん研究センター東病院で、当院も参加。

○ 承認とする。

(11) 15-033

脂質異常症の治療における新規動脈硬化検査指標に関する研究

[申請者：坂根 直樹 予防医学研究室長]

- 従来の脂質異常症のデータベース化を行っていたが、4月に倫理指針も変更になったので、今までのものを動脈硬化に関する資料としてまとめて提出。
- 患者さんへの文書同意。
- 統合している選考研究の関係を明らかにする。

○ 承認とする。

(12) 15-035

周辺網膜撮影時の固視目標装置の開発

[申請者：喜多 美穂里 先進医療部長]

- 目標症例数32例、64眼。
- 固視目標設定をするとよりいいのではないかという研究。

○ 承認とする。

(13) 15-040

呼吸機能検査待ち時間短縮の試み

[申請者：益田 喜信 臨床検査技師張]

- 1年前に生理機能検査が3Fに移転したが、呼吸機能検査の待ち時間は短縮できていないので、実際にどの様な形にすればいいかアンケート調査を行なう。
- 業務改善に対する試み。

○ 承認とする。

(14) 15-041

切除不能かつ無症候性のⅣ期大腸癌における原発巣予防切除が予後に与える影響についての研究

[申請者：岡崎 俊介 腫瘍内科医師]

- JCOG研究グループの研究に参加。
- 今までにある症例について、レトロスペクティブな過去に遡った研究。

○ 承認とする。

(15) 15-042

原発巣による高度食道狭窄を伴う切除不能進行食道癌に対する緩和照射とステント留置の比較検討

[申請者：岡崎 俊介 腫瘍内科医師]

- 2010～2014年末までに当院を受診、切除できない患者さんで、治療選択は決めておくが、それについての多施設共同研究。
- 色々な症例があるので、かなり多数量をしないと結果がでないかもしれない。

○ 承認とする。

(16) 15-036

プロポフォールがヒト血小板に与える影響、およびその作用機序に関する研究
[申請者：平方 秀男 麻酔科医長]

- 周術期の患者さんについて、採血をして血小板機能を見る。

○ 承認とする。

(17) 15-045

ビリルビン光異性体の直接ビリルビン値への影響
[申請者：河田 興 小児科医長]

- 新生児の場合、高ビリルビン血症が問題になる。
- 高ビリルビン血症があった新生児の残血清を用い、ビリルビン光異性体の直接ビリルビン値を測定する事で、中身を見る。
- 情報公開HP。

○ 承認とする。

3. 本委員会審議課題

(1) 15-043

救急外来を起点とした子どものけがの発生頻度および発生状況把握のためのデータベース構築および、けがの発生と生活習慣病との関連を調査するための研究
[申請者：藤井 雅士 救急科医師]

- 目的は全例調査によるデータベース作成する事、それに関連して外傷に関するリスク因子。外来受診時に問診で調査される患者情報。特に患者の背景として小児特有の食習慣・睡眠習慣・身体活動習慣等の生活（利益）習慣と外傷の関連を見たい。
- 京都府立医科大学で立ち上げられた多施設共同研究。
- 基本的な調査は救急外来を受診された時点で、中央施設より配られる予め定められているフォーマットの入ったiPadに患者の親権者の聞き取りを行ない入力する。
- 基本的には入院時間診調査で、中央施設に於いてはインフォームド・コンセント取得は基本的に不要という形で承認が得られている。
- 当施設は多施設共同研究の一部として、中央施設より協力依頼あり。
- 目標症例数は全施設で2000例。当院は比較的少ないため、月1～2例、年間20～30例と思われる。
- 研究期間はH30年3月31日まで、途中で状況報告をお願いします。
- 同意書については、主任研究施設：府立医大が行なっている事の開示をする事と、実際に調査時にiPadを見せて端末説明文書を示した上で同意を得る。
- iPadを見せながら調査を行なっていると一言伝えた後に入力をする。
- 家庭環境については細かく調べないつもりである。
- 研究はまだスタートしていない。全施設審査通過で足並みを揃えてスタートする。
- 新しい倫理指針「人を対象とする医学研究」で未成年⇒アセントという概念（16～20歳）がある。その場合は代諾者ではなく本人・・・アセントの場合は本人の理解力のある範囲内で同意（サイン）を得る。アセントはもっと低い小学生、代諾者＋アセント。15歳以下はアセント対象者。
- 治療を待っている間に保護者（親権者）の方に聞き取りをする。患者さんは診察をしている間に待合いで親権者は待っている。通常はそこで病歴を採るのでその中で聞く事になる。
- 通常であれば怪我の程度、処置方法等を保護者に説明して同意を頂いた上で各項目の聞きとりを行なう。実際に同意がなくても聞きとりはする。
- 問診で聞いた医療情報の2次利用。
- 既存なので、情報公開と拒否機会を外来に掲示すれば良い。

- 同意が必要になるとアセント等の概念が出てくる。
- 研究としてiPadを使用して聞き取りされるのであれば・・・
- 情報内容H診療内容。聞き取りは診療で聞き取る内容。
- 聞かれて答えなくなければ拒否出来る旨をわかりやすくする事。
- 情報公開文書に記載する。
- 各施設が違った電カルを使用しているので、まとめる時のためにiPadで統一。
- 目標2000例、当施設は3年間で100~150例か。
- インフォームド・コンセントに関しては診療に必須情報の2次利用。但し、聞かれたくない項目については拒否出来る権利を保障する旨をHPに記載し、口頭でも内容説明をした方がより安全である。
- 学校から(校内事故等)受診するケースが多いが、必ず、保護者が来られたら保護者に問診をするが、受傷時の状況については保護者以外からの聞き取りはあり得る。
- 了承を得るのは親権者・保護者である。
- 共通ポスターを中央施設から流用して作成する。

○ 承認とする。

(2) 15-031

インプラント埋入用装置を応用した顎口腔ジストニアへのボツリヌス毒素注射方法の確立

[申請者：吉田 和也 歯科口腔外科医長]

- 筋肉が無意識に収縮するジストニアという病気があり、顎・口にもおこる。
- 代表的な治療法にボツリヌス毒素を緊張している筋肉に注射する方法がある。
- しかし非常に熟練を要するので、比較的経験のない先生でも確実に注射できる方法を考案する必要があると考える。
- 最近、歯科インプラント手術時にサージカルステントを使用することが多い。
- サージカルステントとは、CDデータ上でインプラントをどの部位に何mm神経を避けて、どの方向で等を分析して光造形システムでステントを作る。そのステントを患者さんの口腔内に装着してガイドする方向で理想的な位置にマインド出来る。これをボツリヌス毒素注射に応用出来ないかと考える。
- 対象・方法、顎口腔ジストニア患者さんのうち実験に同意が得られた症例とする。
- 顎口腔の模型を作成しCT撮影する。目指す筋肉の理想的な位置に針先が来る様にコンピューターソフト上で位置・深さ・角度等を分析してステントを作成する。
- ステントを患者さんの口腔内に確実に装着し、分析と同じ方向にガイドする金属の筒がついている。そこに目指す深さまで分析通りに侵入し、実際に筋肉に入っているかどうかを確認する。その後ボツリヌス毒素を注射する。
- この方法と、従来行なっていたフリーハンド方法・経験的に平均的な筋肉の位置を見込んでフリーハンドで侵入して確認する方法とで、ボツリヌスの効果及び副作用を比較検討する。
- 30年近くこの様な治療を行なっているが偶発症はおこった事が無い。更に分析をして制度を高めるので更に安全なはずである。よってリスクはあまりないと考える。
- 口の領域ではボツリヌス毒素注射は保険適用にならない例もあるが、今回は保険適用の患者さんを対象にしたいと考える。
- 長期的な展望としては、遠方から紹介された患者さんにも紹介元の先生のところまで装置を使って注射を打てる事を目指している。
- 今回の研究では私が実際に装置を使用して、安全に確実に目指す筋肉に侵入出来る事を確認したい。
- リスクは少ない、正常被験者を使用しない。
- 実験という表現では皆さんが驚くので、研究とする。
- 既に、フリーハンドでの注射で適応になる方については保険診療なので、この疾患に対してボツリヌス毒素の注射をする事に関しては問題ない。
- ステントを利用して誘導出来る装置を開発する事が今回のポイント。
- 将来的に技術改良云々で、先進医療にあたるのではないかと位置づけは？
⇒咬筋、側頭筋は外から触診できるので非常に簡単だが、奥は非常に難しい。熟練していても、筋肉の中には入るが理想的な位置になっているかは筋電計で確認するがハッキリしない。例えば熟練した人が注射しても、予想より効果が出ない患者さんの場合は、筋肉自体が肥大している等の可能性もある。その場合はCTで確認をして理想の位置に打てば効果はより出ると思われる。

- ステントは口腔内でどれ位の長さ？
⇒いわゆるマウスピースの様なものなので中には入らない。針だけを通す。
- ステントを入れたマウスピース。
- CTで方向・深さ・ベース先端位置・長さ等を確認する。実際には筋電計にも誘導して筋肉内の様子を確認して注射治療する。
- 実際の注射を助ける装置なので、実用新案になるのか？
⇒わかりません。
- マウスピースを作る費用は科研費で負担する。
- 正常被験者はなしとする。
- 実際の患者さんでは、従来の手技によるものとステント法によるものと、同一患者さんで2回という意味か？
⇒今までに何度か注射した患者さんで、ステントで注射をするとどの様に違うかを確認する。
その際の患者さんの同意として今までの従来方法と新しい方法がある。そこで介入になるが、説明文書を再考慮の事。
- タイトルが「安全な注射法」とあるが、「安全な注射法の開発」とした方がいい。
- ハンズフリーで注射をした患者さんには新しい方法で、新患には無作為でわかる。そしてRCTなのか先生が決めるのか、患者さんが選ぶのか決めておくこと。
- 患者さんが選べるのであれば倫理的にランクは低くなるが、全く選べず同意して先生が無作為で決めてしまうのであればリスクの高いものになるかもしれない。
- 最初からRCTにすると装置の安定性がハッキリしていないので、無作為化は次のステップの方がより安全かと思われる。使用経験で誤差を確認してからがいい。
- 初回から新しい方法ではなく、従来法で安全に出来た人に次の1ステップとする。
- 最終目標は、先生以外の初心者が行なっても安全に出来るという事を目的としているとの事だが、マウスピースがあったらどうなのか？そもそも疑問で、両方ともマウスピースがあったらそうなるのか？と疑問。研究の時に両方ともマウスピースを使って先生がされるが、先生がされてもマウスピースがあった方が安全なのか？
⇒マウスピースを使った方が理想的な位置に入ると思う。よほど針がズレない限り他の血管を損傷して出血する等のリスクはあまりない。
- マウスピースをした方が確実な位置には行けるが、安全性の面では・・・。
- 先生以外の人がおこなった時にマウスピースの効果がどれだけあるか？をどの様に検討できるのか？
⇒マウスピースを確実に装着して、その位置に完全に規定しているのでその方向に進入していけば必ずそこに入るはず。
- 先生は経験があるが、初心者・経験が若い方の場合に一般医療として出来るか？
⇒先の研究となるが、いずれそれを目指します。
- 装置が予定通りの場所に入って、効果の遜色はないのは確かか？ボツリヌスを扱えるのは登録された人のみか？⇒そうです。
- では、研究目的として初心者も使える様にとの事はあまり出さない方がいい。
「マウスピースを使ったらより確実に出来る方法を考案する」という様に、未経験でも確実となると違和感がある。
- 「いつも同じ進入経路で確実に到達できる」というところを保障する・・・。未経験と言われると難しい。
- 先生に匹敵する方は全国にどのくらいおられますか？
⇒ほとんどいません。口の領域のジストニアの患者さんが少ないので、ボツリヌス療法は長くされている方でも熟練されない。
- 「マウスピースが出来たら誰でも出来ます」とのニュアンスになると違和感がある。むしろこちらの病院にトレーニングに来て頂いた方が無難。
- 資料P6から、この治療に伴う危険性について、この研究テーマだとマウスピースを使う事によって生まれる危険性を書かれるよりも、マウスピースもフリーハンドにも有り得る危険性とした方がいいのでは？マウスピースを使う事により生まれる危険性はあるか？⇒危険性を更に少なくするためにマウスピースを使用する。
- マウスピース使用で、見込みとして危険性は十分少なくなるのか？⇒そうです。
- 一般的なボツリヌス毒素を注入する事の偶発症について、より正確に注入するマウスピースを導入する。フリーハンドよりも更に良くなるかまだわからない。
- 従来法リスク、マウスピースのリスク・メリットをわかりやすく比較して記載を。
- 医療安全委員会開催の記載もあるが、開催されているから安全という事ではない。
- 同意文書にも「安全・・・」とあるが、安全と決まっている記載を修正。

- 一部修正を確認して承認とする。

○ 条件付承認とする。

(3) 15-037

学校検尿に対するプレセプシン値の計測（児採血、児検尿）

[申請者：北 誠 小児科医師]

- 糸球体腎炎のプレセプシン値の検討。
- 糸球体腎炎の診断に限定し、使用検体は学校検尿の2次使用として同意書を添付。
- 目的は、糸球体腎炎の早期診断バイオマーカーとしてプレセプシンが有用かどうかを検討する。
- 根拠は、前回の委員会から今回の委員会にかけてモス1という学術誌で、似たような論文が既に出てしまった。若干違うのは大人のところで、要約だけだがこの論文では糸球体透析をおこなっている成人患者、もしくはGFRという腎機能マーカーを5段階（軽～重）カテゴリーに分けるプラス、全くお小水の出ない透析をしている患者さんのプレセプシンを測ってみたところ、糸球体機能が悪くなるにつれプレセプシンが上昇すると論文になっている。透析を受けている患者さんは腎臓が働かずバイオマーカーが蓄積したり、慢性糸球体腎炎の結果としてなる場合もある。
- 根拠とする論文はないと言っていたが、根拠となる論文が1つ出て来た。
- 尿中プレセプシンと糸球体腎炎と腎臓の絡みの論文は1本、報告されている。
- 対象と方法は前回示した通り、一般生化学は学校検尿に指定されたものに準じて、検査結果は2次利用となる。
- 実施期間について、学校検尿で検尿異常が指摘されるというのは年度により違うので、一般的に3年間で集まると数が予測出来るので3年間とする。
- 学校検尿における早期診断はまだ不確かであるため、早期診断には従来の検査では足りない点があるので、新しいマーカーが利用できないかと申請した。
- 特徴すべき点は、小児なので侵襲性等に対し非常に理論・倫理面で言われているがお小水検体を使わせてもらう分には特に大きな問題はない。
- 採血するという侵襲が加わるが、学校検尿の依頼を受けた時に使う血液検査の残血を使用し、新たに採血をしない。学校検尿に依頼された検査に乗っておこなう形。
- 変更点は糸球体腎炎の早期診断に限定した事。
- 学校検尿で異常指摘があり当院に紹介された患者さんについて、当院受診時の採血・検尿の残血・残尿を使用して検査をする。
- 最終的に糸球体腎炎と診断については従来の診断基準に則りおこなう。今回のプレセプシン値如何に関わらず従来の診断基準でおこなう。よって、この結果如何を問わず従来の診断基準に則り、学校検尿の結果を返す事とする。
- 実際に学校検尿の異常であればフォローアップになるが、病院診断でかなり踏み込んだ診断になりえる事もありうるか？
⇒当院では小児腎臓専門がないので、腎臓内科：八幡先生に協力を依頼している。八幡先生いわく、2～3歳の腎生検は出来ない。学童期であれば出来る可能性があるので、学校検尿であれば当院でも腎生検は出来るとの事なので、当院では学校検尿で指摘されて治療する事は可能である。
- 学校検尿で異常があった後、学校を通さなくても当院で治療出来るのか？
⇒当院に受診した時点で、異常があれば当院での治療を目的とす受診である。
以前は腎臓内科とのコミュニケーション問題も有り、しっかりしていなかったため異常があれば京都市立病院に全例を送っていた。京都市立病院に送っていた理由は腎臓内科専門の先生がおられた。しかし昨年退官された。第1赤十字も第2赤十字も専門医がないが各自でガイドラインを取って治療をおこなっている。
- 学校検尿に了承を得なくてもいいのか？⇒プレセプシンをおこなっている事を学校検尿に言うかどうかの判断は個人では出来ないの、委員会の先生方に委ねたい。
- 確定した検査ではなく、これから有用性があるかもしれないという検査なのでプレリミティーなデータを取る事となる。
- 学校検尿での精査を依頼されて、精査の過程で副産物としての尿について研究的な事をおこなう。良いデータが出れば積極的に多施設共同で研究をおこなうべき。
- 糸球体腎炎の確定診断をどうするか。
- 未成年なので同意は親から取る。文書同意。
- 対象が小学校・中学校生でインフォームアセント。親に説明する以外にも対象者にもある程度わかる様に説明する努力が必要。（4月からの倫理指針）

- 残尿検体でプレセプシン計測、血清を使用する予定はない。
- 血清は診療として使用、研究には全く使用しない。
- P5：測定項目に血液検査とあるが、血液検査は研究で使用するのではなく通常のルーティン検査。通常治療で血液検査・尿検査をおこない、残尿で研究をする。
- 検討項目測定には尿のみを記載した方が（プレセプシン値）よい。研究の相関関係等については紹介時の血液検査との関係をみると記載した方がいい。
- 患者背景についても、測定項目は患者さんの了承を得て残尿を使用する。観察項目としてガイドラインに準じた血液検査があると分けて記載するがいい。
- 研究での測定内容、解析時に既存データと背景因子と比較する。
- 研究組織の坂根先生は臨床研究センター所属とする。
- 訂正したものを提出して承認とする。

○ 承認とする。

(4) 15-038

切迫早産中の絨毛膜羊膜炎の早期診断マーカーに対するプレセプシンの有用性の検討(羊水、臍帯血、母体血、母体尿)

[申請者：北 誠 小児科医師]

- タイトルを変更。
- 概要に詳細説明を追加。
- 目的⇒絨毛膜羊膜炎という妊婦の重大な疾患。子宮内感染症とほぼ同義。
- 早期診断は困難。理由は確定診断は決まっているが病理学的な診断をする事により、最終的にこの病気だと判明する事になっている。病理診断の確定診断を待たなければこの診断名は臨床的にしかつけられない。
- 近年、肺血症の新しいマーカーとしてトールライクレセプターの研究をされている自然免疫のレセプター13種類のうち、トールライクレセプター4が絨毛膜羊膜炎に非常に関係しているという論文が報告されている。トールライクレセプター4に付随しているCD14という単球のマーカーがプレセプシンの本体になる。
- 論文を読むに従って、プレセプシンを計るという事がトールライクレセプター4の状況を説明している事に他ならない。そうなるとう絨毛膜羊膜炎の説明がつくのではないかとこのところに着眼点をおいた。
- プレセプシンが早期のバイオマーカーとして有用かどうか評価する事に視点。
- プレセプシンは絨毛膜羊膜炎には高いか、そうでないものに低いかを視点。
- スタディーを2つに分け、胎盤病理データベース(2004~2008年まで当院勤務されていた病理医師：南口先生作成)を使用することでサンプルサイズ抽出が可能。サンプルサイズからおおよその症例数を確認した上で、除外基準を除外した中で、切迫早産で絨毛膜羊膜炎の症例と切迫早産だが非絨毛膜羊膜炎だった症例とをコントロールと非コントロールに分けておく。
- スタディー2では母体のプレセプシン(母体入院時の血液検査の血清使用)と羊水(出産時に破膜してでる羊水を摂取可能)中の値もみる。
- 3つ目は、出生後に必ずルーティンで臍帯血を取る事になっている。これは非侵襲的で、非侵襲的に胎児の血液を採ることが可能。
- この3つで先の2点を調べる。有意差があるかどうかを調べるのが主目的。
- 副次的な評価としては前向き研究になる。この絨毛膜羊膜炎は早産の原因になり、脳性麻痺や新生児の肺疾患のリスク。絨毛膜羊膜炎を起すことによって羊水が濁り結果、肺の成長が炎症によって妨げられる(在宅酸素が必須の可能性も出てくる)可能性が出てくる。コントロールと比較して率を見る。
- 産婦人科医師に協力して頂きプレセプシンが高かったことと早産率の関係も評価。
- 病理検査のデータベースからどれくらいのサンプルサイズがあるか抽出し、プレセプシンを切迫早産で絨毛膜羊膜炎とそうでない症例とを比較する。結果に差があれば主目的を果たしているの、そのまま前向き研究を続けて行きNICUに赤ちゃんはずっと入院することになる。転院の可能性は先天性奇形・心疾患の場合はあるが除外されているので、引き続き当院で解析可能(研究計画概要)。
- 研究期間、2015年7月(倫理委員会承認後)以降の3年間。
- 対象選択は、切迫早産になった症例。
- 目標症例数、スタディー1に関しては700例の胎盤データベースがあり、胎盤病理の実績から解析可能。スタディー2に関しては胎盤病理データベースから50名くらいが予想されるので、年間分娩症例数と予想される従来の絨毛膜羊膜炎の頻度

- から、50名前後と予想されるので約50名とする。
- 倫理面について、一般的にレセプション以外は産婦人科・小児科で従来おこなわれている検査をそのまま利用。
 - 赤ちゃんに関しては、尿プレセプシンをNICU入院期間中に赤ちゃんに尿パットを貼ることでお小水のプレセプシンを計るので、赤ちゃんに侵襲はほとんどない。
 - 個人情報に関しては、記載の通り。
 - 説明と同意に関して、スタディー1に関しては当院サイトで情報公開。スタディー2に関しては文書で同意を取る（最終頁参照）。
 - 研究資金は現在申請中。倫理委員会が承認されてかスタートするので問題は無い。
 - この研究に関する副次項目で、1年後に冷凍保存してある羊水の検体を解凍して、数値の変動を非侵襲的に調査する。
 - 1年後というのは検体の安定性を見る事と予後。1年後という事はマイナス40度なりで凍結したものがしっかしなないかどうかという意味。検体の安定性。古い検体で使用出来るかどうかの検討。
 - 切迫早産の定義は、37週未満の症例に関して全て切迫早産とする。
 - 今回、前向き対象となるのは37週以前の症例。除外項目を除く。
 - 前向きコホートがメイン研究。
 - N数を見るために後ろ向き（スタディー1）。
 - 胎盤病理のしっかりした所見があるので、例えば切迫早産で、絨毛膜羊膜炎のある症例とない症例でトール4の染色やCDへの染色は不可能か？
⇒南口先生は絨毛膜羊膜炎の権威で、胎盤病理データベースは絨毛膜羊膜炎以外の項目も調べてある。今回は絨毛膜羊膜炎だけにしぼったデータを使用させて頂く。
 - トール4の染色に関して実は最近、論文になっている。染色方法等は学術的な内容は論文に載っているが、広く知られているわけではない。南口先生に尋ねたところ、方法は知っているが当院に材料が揃っていないため出来ないとの事。
 - 前向きコホートを行なうので、胎盤病理を全例見る事になる。
 - 切迫早産のケースで絨毛膜羊膜炎有無症例の比較。病理との比較もする。
 - 胎盤病理の検索を追加で記載する。
 - スタディー1と2は全く別物なので、同意の取り方も違う。
 - 診療情報の2次利用に関しては情報公開・拒否権をHPに掲載する。
 - 赤ちゃんに関しては侵襲なし。母体は採血時に針を刺す。残尿血栓を使用する。
 - 通常診療（血液試料）の2次利用。
 - 切迫早産で37週より保たせようとする期間入院する、或いは全く保たない場合、そこで絨毛膜羊膜炎が二次的に起きるものと、プライマリーで絨毛膜羊膜炎が起きていて切迫早産に至るケースと、切迫早産になっていて治療期間・入院期間があつて二次的に絨毛膜羊膜炎になるケース、それらを考えても良いのではないか？
⇒今回の研究で色んな事がわかれば、更に突き詰めた新たな研究を行なう可能性もあるが、37週を越えた正期産でも絨毛膜羊膜炎になるケースは有る。産婦人科では広く一般的に知られているが、正期産の絨毛膜羊膜炎は強い後遺症はない。37週、39週で絨毛膜羊膜炎になっている症例では脳性麻痺になりやすいとか慢性肺疾患になるという事はなく、むしろ早産というリスクに絨毛膜羊膜炎が加わる事によって増悪因子的なものがあるという事なので、今回の研究は早産児にターゲットを絞った方が結果が出やすいと推測した。
 - この論文からすれば切迫早産でなくても、プレセプシンが特殊な状況でなくても、通常に有り得ると言われるので、この研究の次のステップを検討して頂きたい。
 - P10・11（資料参照）は産婦人科の先生からお母さんに渡してもらうが、少し難しいのでは？⇒前回の委員会で提出した簡潔な絵付きの資料を添付する。
 - 表現を変更して目的をわかりやすく、絨毛膜羊膜炎は適切な治療をしないと予後に影響があると言われていた等を記載した一般的な資料の添付を。
 - 文章を変えているつもりでも、お母さんからプレセプシンはどうだったか？と聞かれる可能性があるので、確立されていない旨を強く記載が必要。
 - 同意書の書き方で、研究課題だという事がわからないので、臨床研究・研究に関する等の文言が必要。
 - 患児・新生児の記載をはっきりする。お母さんは切迫早産で100%入院となるが赤ちゃんは疾患で入院するわけではない。
 - スタディー1の情報公開文章の作成、患者さんへの説明文書に研究であり、意義が決まったものではない旨を伝える事。
 - 上記含め細かい修正をして承認とする。

○ 条件付承認とする。

4. その他

○ 有害事象報告（1）

13-004

中川 泰彰

クルクミンが変形性膝関節症に及ぼす影響についての長期臨床研究に係る有害事象報告及び研究継続について

- Wブラインド研究で、1年間の内服。
- 50例登録とするうち、現在43例登録して手術も42例おこなわれている。
- 登録番号27番・79歳女性。昨年9月29日に左膝骨壊死に対し、頸骨高位骨切り術及び自家骨軟骨移植術を行なった。
- 10月2日から約7ヶ月内服（Wブラインドなのでどちらかは不明）していたが、5月20日に私の外来を約8ヶ月後という形で受診する前日5月19日にご主人から連絡があり、5月16日に胆のう炎で宇治武田病院に入院したとの事。入院先の先生にクルクミンの臨床研究で2錠分2で内服していると伝えたとこ、入院先の外科の先生が「薬で胆のう炎になったわけではないので、内服は続けて良い」と残っている5日分をそのまま続けて内服していたと聞いている。
- 胆のう炎に関しては5月21日に手術、26日にドレーンを受けたとの事。
- 6月2日に退院され、6月3日に私の外来受診を受けた。様子はお元気で、今後も膝の治療を続ける必要があるので受診された。
- 御家族から連絡があった時にセラバリュース社に胆のう炎とクルクミンの関係を調べて頂いたところ、「関連報告はない」との返答であった。
- この報告後、1週間後に有害事象報告をさせて頂いた。
- 退院後、当院で継続して治療可能と聞いていたので、6月3日に御本人と御家族にお話しして、薬は継続している。
- 5月28日付、安全委員会、塚原委員・島津委員・北村委員からコメント。
 - ・研究継続可。
 - ・根拠⇒関係性は明らかではない、キーオープン不要との返答。
 - ・理由⇒手術後7ヶ月経過しており、膝の部分ではなく胆のう炎だったため。
 - ・本人に胆石があるか不明だが直接免疫調節する作用も一部では言われているが、感染症を増やすとはハッキリ言われていない。
- キーオープンとは、実薬（クルクミン）・プラシーボ（中身のない偽薬）がどちらにはいつているかわからない形で試験をおこなっている。
- 非常に有害な事で、死亡事故・入院しなければならない状況がおこった時、原因が本当に薬だったのかを明らかにする事を【キーオープン】という。キーオープン出来れば有害で凄く重篤でない限りは、一番最後に全部終わってから開けたい。途中で解析するとそこにCが入る。
- 迅速に対応して頂いた。
- 倫理委員会としてはこの患者さんの研究継続を承認。

○ 有害事象報告（2）

13-004

中川 泰彰

クルクミンが変形性膝関節症に及ぼす影響についての長期臨床研究に係る有害事象報告及び研究継続について

- 登録番号29番・74歳女性。
- 昨年11月13日に右脛骨高位骨切り術及び自家骨軟骨移植術を行なった。11月17日から臨床研究薬を内服（現時点で約6ヶ月）。
- 臨床研究対象の右膝・右肩に関しては何の問題もないが、実は右の手術をする約1年半前（H25年2月15日）に左に同じ様な手術を行なっている。この手術に関しては中に金属が入るので、1年以上経過したタイミングの合ったところで抜く事をお勧めしているが、今回、右の手術時にはまだ不安だと抜かなかったが、最近、（H27年4月27日）にプレート抜釘術を行ない、術後の痛みはあったものの、5月3日に退院した。その2週間後、5月12・13日に「チョット痛い」と受診に来られていた。レントゲンの的に特に何も変化がないので、そのまま自宅療養して頂いたところ、5月27日に「手術した右ではなく、抜釘した左の痛みが酷い」と

受診。レントゲン・CT・MRIでも原因を特定できないが、過去に80例ほど同じ様な手術を行なっているが、原因不明で痛みが出た事例は、前回手術の70歳代の女性が1名。レントゲン上で明らかではないがおそらくレントゲンでは写らない微小骨折が抜釘部位もしくは周囲でおこった結果と判断し再入院して頂いている。

- 前回の患者さんが1ヶ月程度で退院しているの、今月いっぱいくらいで退院出来るだろう。現在はリハビリしながら入院中。
- この方に関しては手術した側ではなく反対側という事と、(別紙1参照)「以前発生した、骨折に関する有害事象に対する、セラバリューズ社から中川研究責任医師へのコメント」があり、この時も「骨吸収の抑制は知られているが、骨形成に対する作用はない」という報告があり、中止せず継続中である報告と判断をお願いする。
- 安全委員会からのコメント。
 - ・ 3名とも、今回の病足と反対足の痛みに関して、研究薬剤との因果関係は考えにくい。研究継続可とする。

○ 有害事象報告(3)

13-004

中川 泰彰

クルクミンが変形性膝関節症に及ぼす影響についての長期臨床研究に係る有害事象報告及び研究継続について

- 登録番号35番・78歳男性。
- 有害事象報告は2回目。約2ヶ月弱前にメール審議して頂いた患者さん。
- 右膝手術3月16日。
- 3月、飲み始めて1週間程度で吐き気があったが1日で治った。ところが4月5日から全身湿疹が出た。因果関係があるのでキーオープンせずに中止して頂いて1つ目の有害事象として報告。一応、再開していただろうと最終的な判断が決まったら連絡するとして、内服せずに再開指示を待っている間に5月16日頃から、手術をした右下腿の術野が腫れて、5月21日に当科外来を受診し明らかに感染であると判明した。5月25日に緊急手術で病巣搔爬・洗浄術を行なった。
- 全身の湿疹の為に内服を中止し、内服を再開する前の手術部位の感染。
- 現在、2-5病棟で入院、抗生剤を点滴中。
- 内服を再開していないため、臨床研究薬とは無関係と思っている。ただ、2度目の有害事象で、オープンにした方がいいのではないか。結果を待つ担当者に話す。
- この報告を受け、別紙2では湿疹との関係関連性は必ずしも否定は出来ないだろうという事。今回の病巣感染は、直接クルクミンは関係しないと思うが、患者さんが2回目であるという事で、投与は中止して実薬がどうかをハッキリさせる。もし、実薬でないという事であれば病巣感染も数例経験があるので、それについても今後は病巣感染を起していても大きな問題はない可能性が高いとハッキリする。
- この症例は残念ながらキーオープンするとそこでドロップするが、後の症例の事を考えるとキーオープンが望ましい。
- この患者さんについては、研究継続は否。
- 繰り返し発生しているので、是非キーオープンして欲しい。
- 報告書：見解：研究責任者のコメントで、有害事象の程度と因果関係「湿疹3」とあるが、3は高度で1が軽度か？
⇒因果関係有りが3、無しが1、どちらとも言えない2。湿疹に関しては因果関係有り。術創感染はなし。
- 今回の有害事象は湿疹を除いて感染のみで記載の事。
- この症例は継続をせずキーオープンの事。
- 近日中、キーオープン結果を安全委員会で報告する。

○ 塚原副院長より

- 病院機能評価は合格したが、倫理委員会の在り方に提言・指摘を受けている。研究倫理審査が物凄く膨大でかなりの時間を取っている。それに比べ医療倫理の検討が現場では行なっているが、倫理委員会まで上がってくるのが少ない。もう少し審議する時間を作ってはどうかという指摘。期間も制限されるので、何か良い策を検討したい。
- もう1つは、女性の委員の数が少ないと指摘。上記2点を踏まえ、検討する。

- 宮本事務部長が転勤です。お世話になりました。
 - 大阪医療センターに転勤です、1年間ありがとうございました。
- ● 倫理委員会外部審査で、234施設からの要請を受けて、合格したのは8施設。
- 国立病院機構本部・大阪医療センター・名古屋医療センターが入っている。
 - 当院は女性委員が少ない、本委員会が2ヶ月に1回という指摘あり。
 - 原則として本委員会は2ヶ月に1回。
 - 小委員会で迅速審議等を充実させて倫理委員会第1部とする。
 - 第2部では倫理的ハードルが低いものを処理する。
 - 以上で毎月開催としたい。
 - 先生方には2ヶ月に1回来て頂き、十分に審議しなくてはならない項目を絞る。
 - 小委員会をなくして、倫理委員会第1部、第2部とする。
 - 当院の承認を取ってから報告する。

以 上