

2021年度 第6回国立大学法人弘前大学総合臨床研究審査委員会議事録

開催日時：2021年11月30日（火）18:00～19:00

開催場所：Microsoft TeamsによるWeb会議で実施

弘前大学医学部附属病院 大会議室（外来診療棟5F）および各作業場所

出席委員：

	氏名	性別	構成要件	出欠
委員長	富田 泰史	男	A	○
副委員長	田坂 定智	男	A	×
委員	蔭山 和則	男	A	—
	櫻庭 裕丈	男	A	○
	石黒 陽	男	A	×
	坂本 十一	男	A	○
	平野 潔	男	B	○
	實籾 好弘	男	B	○
	長谷河 亜希子	女	B	○
	篠崎 有香	女	C	○
	一條 敦子	女	C	○
	宮本 倫子	女	C	○

陪席者：新岡 丈典（臨床試験管理センター長），工藤 正純（臨床試験管理センター副センター長），栗林 航（医療倫理学講座・助教），坂本 晶子（事務局員），間山 郁子（事務局員），下山 聡美（事務局員），三浦 早苗（臨床試験管理センターCRC）

富田委員長および宮本委員は、小会議室よりWeb会議システム「Microsoft Teams」にて参加した。蔭山委員、櫻庭委員、坂本委員、平野委員、實籾委員、長谷河委員、篠崎委員、一條委員は、各作業場所よりMicrosoft Teamsにて参加した。

構成要件（国立大学法人弘前大学総合臨床研究審査委員会規程 第5条）

A：医学又は医療の専門家

B：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

C：Bに掲げる者以外の一般の立場の者

出欠：

○ 出席し、かつ、「審査意見業務に参加してはならない委員」に該当しない委員

× 欠席した委員

一 出席したが、「審査意見業務に参加してはならない委員」等のため審議・議決に不参加の委員

委員長により、Web 会議システム出席者と開催会場出席者の映像がお互いに確認できること、および音声が届き即時に伝わり委員会に出席した場合と遜色なく双方向の意思疎通が円滑に行われることが確認され、以下の議事に入った。

下記議題について、説明と議論がなされた。

1) 議事録の確認

2021年度 第5回国立大学法人弘前大学総合臨床研究審査委員会議事録(案)の確認がなされ承認された。

2) 新規審査

* 特定臨床研究(医薬品) 1件

①

研究課題名	デキサメサゾン/CRHおよび抗不安薬アルプラゾラムを用いた偽性クッシング症候群の診断
研究責任(代表)医師	浅利 ゆう子
実施医療機関の名称	弘前大学医学部附属病院
説明者	浅利 ゆう子
臨床研究実施計画事務局受理日	令和3年9月21日
評価書を提出した技術専門員の氏名	審査意見業務の対象となる疾患領域の専門家: 玉井 佳子 生物統計の専門家: 松坂 方士
委員の審査意見業務への関与に関する状況	委員会の求めに応じ、蔭山委員が意見を述べた
委員の利益相反に関与する状況	蔭山委員が委員会規程第10条第2項(2)に該当
結論	継続審査
結論の理由	委員会の指示による記載訂正のため

<質疑応答>

・B委員より「技術専門員評価書(疾患領域の専門家)にある「アルプラゾラム」の初回投与量や投与後の注意事項などは、適用外使用という事もあるため、特に説明文書で少し丁寧に説明する必要があるように感じた。」との意見に対し、研究責任医師より「本研究では、これまでの経験上、高齢者も対象とせざるを得ない状況があるため、高齢者に対しても行う予定である。高齢者の方については、アルプラゾラムを服薬する事により、見当識障害を起こす方が少なくない数いると思う。そのため、看護師などにも夜間の見守りを行うように伝え、

転倒が無いように十分配慮する。また、説明文書に図などを追加して丁寧に記載する。」との回答があった。

・A及びB委員より「技術専門員評価書(生物統計の専門家)に多くの指摘があるため、「修正すべき点」欄の各事項について検討する事。」との意見に対し、研究責任医師より「何をもちて感度と特異度を出すか、何によって偽性クッシング症候群であると診断するのかという至適な基準を設定しなければ、感度や特異度を出す事は不可能である。未だ、偽性クッシング症候群の診断基準は確立されていないため、本研究を計画するに至った。クッシング症候群であればかなり確実な方にしか手術は行わないが、その中で、稀に偽性クッシング症候群の方がいる事がある。そのような稀な症例に対しては、免疫染色などを行えば偽性クッシング症候群であったという事が診断可能である。しかしそれは、数年に1人しかいないような稀なケースであると考えている。残りの偽性クッシング症候群の方は、手術はせずに別の方法で偽性だろうという診断を付けなければならない。過去のいずれの有力な文献であっても、うつ病やアルコール依存症、高度な肥満といった基礎疾患を抱えた上で、経過を追うとACTHやコルチゾールが正常化する事や臨床的な本物のクッシング兆候が出ていないといった組み合わせでもって、偽性クッシング症候群という診断を付けていた。このような専門家による、これは偽性だろうというこれまでの判定方法で、偽性クッシング症候群であるという事を判定していかざるを得ない。稀に、病理診断をつけられる方もいるとは思いますが、臨床診断という形で、偽性クッシング症候群の診断をつけようと考えている。それが出来た上で、感度と特異度を出したいと考えている。ROC曲線はどういう値であれば診断能が高いかという曲線であるが、どれが有力か比較はできないという指摘を頂いた点については、ACTHに関してはこれまでも診断基準は無いため、コルチゾールのROC曲線を描き、それを3つ併記したいと考えている。また、感度と特異度も併記する。ロジスティック回帰分析については、指摘の通り、診断予測能に使用するものではないため削除する事とする。科内でも欧米の先生とディスカッションを行い、このような回答となったがいかがか。」との回答があった。

委員長より「全例に対して手術をするわけではないという事か。」との質問に対し、研究責任医師より「全例に対しては行わない。臨床家として確実にクッシング症候群が疑われる方についてのみ手術を行う。クッシング症候群の頻度としては、対象となる患者さんが15~20名程度であったとすると2名くらいかと予測している。」との回答があった。

委員長より「偽性クッシング症候群はこれまでどのように診断していたのか。」との質問に対し、研究責任医師より「DEX-CRH法や、身体所見では偽性クッシング症候群の方は骨粗鬆症の症状を呈さないとされている。そのような臨床的な身体所見や、バックグラウンドに高度な肥満やうつ病がある方など、総合的に判断し、そのような方に対しては手術は行っていない。」との回答があった。

委員長より「手術で診断した方と、臨床的所見で偽性クッシング症候群と診断した方がいるという事か。偽性クッシング症候群の定義そのものが確定していないという事か。」との質問に対し、研究責任医師より「偽性クッシング症候群の診断方法が確立されておらず、我々

内分泌内科医が、常日頃困っている現象である。」との回答があった。

委員長より「DEX-CRH法は感度95%、特異度100%と研究計画書に記載されており、本研究を行う意義が無いようにも思われるがいかがか。」との質問に対し、研究責任医師より「本研究で行う検査が、DEX-CRH法に対して、非劣性という結果を得る事が出来れば良いと考えている。また、DEX-CRH法の最大の欠点は、デカドロンを0.5mgずつ6時間おきに投与した上で、CRHを負荷する事により血糖が上昇する事が挙げられる。糖尿病の患者さんがほとんどの中で、非常にハイリスクである。また、CRH自体が薬品として非常に高価であり、アルプラゾラムが有用となれば医療経済的なメリットもあると考えている。」との回答があった。

委員長より「DEX-CRH法を研究参加者全員に対して行い、アルプラゾラムと比較すれば良いのではないか。」との意見に対し、研究責任医師より「ご指摘の通り、DEX-CRH法を至適基準とすると簡単に感度・特異度が算出できる。研究計画当初は、DEX-CRH法を至適基準として計画を立案していたが、科内の経験豊富な医師より、DEX-CRH法はシステムティックレビューが2、3件の報告があるのみで、大掛かりに有用性の検証がされていない検査であり、それを至適基準とするのはいかがかという意見があった。真の鑑別は手術であるが、偽性クッシング症候群が疑われる方に手術を行う事は倫理的にも不可能である。そのため、本研究ではDEX-CRH法も研究対象とし、DEX-CRH法の有用性も含めて検討するというデザインに設定した。」との回答があった。

委員会より、蔭山委員に意見を求めた。

蔭山委員より「クッシング症候群の診断方法は確立されているが、偽性クッシング症候群はそれを除外した疑いの診断となる。偽性クッシング症候群の疑いとクッシング症候群で、DEX-CRH法とアルプラゾラムを用いた検査を比較し、特異度と感度は算出できると考える。」との意見があった。

委員長より「全症例に対して、DEX-CRH法を行うのか。」との質問があり、研究責任医師より「全症例に対してアルプラゾラムの検査とDEX-CRH法をどちらも行う。」との回答があった。委員長より「現時点では、クッシング症候群及び偽性クッシング症候群のどちらでもない事はあるのか。」との質問に対して、研究責任医師より「異所性ACTH産生腫瘍が挙げられるが、少数である。異所性は、腫瘍があるところにサンプリングをすれば区別をする事が可能であるため、比較的診断方法は確立されている。偽性クッシング症候群とクッシング症候群は、どちらも下垂体からホルモンを放出しているため、サンプリングして近くから採血をしても診断に結びつかない事がある。」との回答があった。

委員長より「診断基準を明確にしなければ、感度・特異度を明らかにする事は難しいと思う。」との意見に対し、研究責任医師より「診断は臨床診断で行いたいと思う。」との回答があり、蔭山委員より「クッシング症候群の確定診断はあるが、偽性クッシング症候群は、クッシング症候群や異所性を除外し、臨床背景を考慮した上で偽性クッシング症候群だろうという疑いの診断となる。クッシング症候群は手術での確定診断が可能であるが、偽性クッシング症候群を手術するとなれば、大きなリスクを伴うため、手術を行うのはあくまでもクッシング

症候群の確定診断がつけられた症例のみである。」との意見があった。

委員長より「クッシング症候群以外は偽性クッシング症候群で良いのか。」との質問に対し、蔭山委員より「前述した異所性や、どちらか分からない症例も確かにいる。偽性クッシング症候群の診断基準はないため、あくまでも除外診断と臨床所見で偽性クッシング症候群だろうという診断をつけている。DEX-CRH法は確定診断の検査ではない。特異度・感度は高いと思われるが、アルプラゾラムの方が感度・特異度が良い可能性もあるため、そのような症例を比較検討する事にもなる。」との回答があった。

委員長より「診断能を検証する研究であるため、医学的に偽性クッシング症候群の診断基準がないという事であれば、研究の中で定義がされないと、感度・特異度を算出する事は不可能である。この点が曖昧であるということが委員の皆さんのご指摘だと思う。デザインについて再度診療科で相談いただければ良いのではないかと思う。」との意見があった。

A委員より「これまでの文献の中でも良いので、最も使用されている診断基準を分かりやすく記載いただければ、皆さん理解しやすいかと思う。これまでの説明からすると、DEX-CRH法と比較するという事ではないとの理解で良いか。」との質問に対し、研究責任医師より「DEX-CRH法の診断自体も評価対象としているため比較対象とはしていない。」との回答があった。

A委員より「臨床的診断で論文化されている文献の診断基準等を列挙し、それらをバックに比較する事になると思うが、既存の臨床診断と照らし合わせて行う事がわかりやすいと思う。」との意見に対し、研究責任医師より「偽性クッシング症候群と判断した条件について記載された文献があるため、それに倣って明記しようと思う。」との回答があった。

・オブザーバーより「今回、アルプラゾラムの非劣性試験を計画した理由を改めて伺いたい。」との質問に対し、研究責任医師より「DEX-CRH法のデメリットは高血糖を引き起こす可能性がある事と、CRHが1アンプルあたり17,000円と高額である事が挙げられる。アルプラゾラムに関して、その点においては有利であると考えている。」との回答があった。

・A委員より「アルプラゾラムの投与回数と投与量について、剤型が0.4mgと0.8mgしかないが、体重あたりに換算し（粉碎等）投与するのか。また、研究計画書3.2に“1回のみ投与”と記載があるが、検査計画表では2回服用となっているため、記載の整備が必要である。」との質問に対し、研究責任医師より「体重あたりに換算して行っている文献を基に本研究の計画を立案しているため、粉碎投与が可能であれば行いたいと考えている。研究計画書3.2の記載については、本研究はアルプラゾラム負荷試験とアルプラゾラム-デキサメサゾン抑制試験の2つの検査を実施するため、“各1回、計2回投与する”と分かりやすく変更する。」との回答があった。

・オブザーバーより「今回の研究はアルプラゾラムを用いた偽性クッシング症候群の診断能を評価する試験との事だが、主としてDEX-CRH法との非劣性を証明したいのは、アルプラゾラム負荷試験とアルプラゾラム-デキサメサゾン抑制試験のいずれか。」との質問に対し、研究責任医師より「本研究では2つの検査とDEX-CRH法についての有用性を確認したいと考えている。」との回答があった。

・A委員より「研究計画書5.3に“年10～15例程度と予想される”と記載されている。一方、研究計画書11.1には“約20症例”と記載されている。正しいのはいずれか。」との質問に対し、研究責任医師より「15名で記載を統一する。」との回答があった。

・A委員より「除外基準について、すでにベンゾジアゼピン系などの同効薬を服用中の方や、精神疾患合併者、高齢者も含まれるのか。」との質問に対し、研究責任医師より「ベンゾジアゼピン系を服用中の方も対象であり、そのような方はその日だけ夜就寝の際にアルプラザラムに置換し行う予定である。精神病疾患について、アルコール依存症やうつ病の方は特に偽性クッシング症候群に罹患しやすいため、その方も対象となる。高齢者については、前述の通り転倒の可能性もあるが、対象とする事としている。」との回答があった。

・委員長より「ベンゾジアゼピンや類似の薬を服用している方については、血中濃度が高いと考えられるが、1日休薬するのみで問題ないのか。」との質問に対し、「体重あたりに換算して投与する事を計画しているため、血中濃度については考慮した方が良いかとは思っている。」との回答があり、委員長より「休薬期間については、薬剤部の先生に相談し決定してもらえれば良いかと思う。」との意見があった。

・委員長より「下垂体手術を実施しない患者さんでは、クッシング症候群あるいは偽性クッシング症候群の診断が難しいと思うが、その場合の検査結果についてどのように統計解析するのか。」及びA委員より「真の診断とする基準あるいは疑陽性の基準などを見直すのはどうか。」との質問に対し、研究責任医師より「前述の通り、偽性クッシング症候群の定義を明確化させ、臨床診断で診断するをしたいと思う。それを基準として、真の診断とする。」との回答があった。

・B委員より「説明文書の適宜の箇所に下垂体手術に関する事項と、腫瘍細胞に対する免疫染色により診断する事等について加筆する事を検討する事。」との意見に対し、研究責任医師より「クッシング症候群が有力な方にしか手術は行わないため、説明文書5のチャートの中に、クッシング症候群であれば手術を行い、偽性クッシング症候群であれば経過観察となる旨を、患者さんがわかるように明記する事とする。また、免疫染色により診断する事についても記載する。」との回答があった。

・オブザーバーより「臨床研究保険への加入の必要性について見解を伺いたい。」との質問に対し、「手術はクッシング症候群を疑う方にのみ行うため、臨床研究保険の加入は必要ないと考えている。」との回答があった。

・委員長より「入院期間は30日間という事か。かなり長い入院期間と思われるが、他疾患の診療に影響はないのか。」及びB委員より「目安としておおよその入院期間は示しておいた方が良いかと思う。」との意見に対し、研究責任医師より「研究の対象期間を30日間と記載しており、これは、経過観察の期間という意味で記載していたが、30日間入院するように捉えられる紛らわしい記載であった。本研究のために追加で入院が必要な期間は5日間であり、診断能が確定している検査のために必要な入院期間は11日程度である。つまり、平日のみでは16日間であり、土日も含むと20日間程度になるという分かりやすい記載に修正する。」と

の回答があった。

- ・委員長及びB委員より「ページ番号に誤記があるため修正すべきである。」との意見に対し、研究責任医師より「修正する。」との回答があった。

- ・C委員より「説明文書1に、この臨床研究を受ける事で患者様にどんなメリットがあるのかも記載いただけると、協力しやすくなるのではないか。また、文中のDEX-CRH法やACTHなどは説明が欲しいと感じた。」との意見に対し、研究責任医師より「患者さんのメリットについて記載不足であったため追記する。また、DEX-CRH法やACTHについても説明を追加する。」との回答があった。

- ・A委員より「“オーバーラップ”など一般の方に分かりにくい用語は平易な言葉に変更した方が良いと思う。」との意見に対し、研究責任医師より「修正する。」との回答があった。

- ・C委員より「説明文書1.3について、DEX-CRH法やACTHについての注釈や行間を空けて記載する等、患者さんにより良く理解して参加いただくために、整理する書き方が必要ではないかと思った。」との意見に対し、研究責任医師より「文書の羅列になっているため、各検査について分かりやすく、丁寧に記載を修正する。」との回答があった。

- ・C委員より「説明文書5について、方法の流れだけではなく、研究計画書5.4に記載されている内容も記載いただけると、事前に患者様の側でも夜中に唾液摂取や内服薬の服用があることが認識でき、より協力的な態度でいてくださるのではないかと思います。」との意見に対し、研究責任医師より「ACTHやコルチゾールといった専門的な内容になっていたため、わかりやすく修正する。」との回答があった。

- ・C委員より「説明文書5.1に記載の検査①②③について、図も付け加えて説明されてはどうか。」との意見に対し、研究責任医師より「検査の流れを図で示す事とする。」との回答があった。

- ・B委員より「説明文書6.1に、“正しい診断の手がかりとなります。”として、あくまで診断の“手がかり”としながら、カッコ内で“本研究を行わない場合、正確な診断ができない可能性があります”と記載するのは矛盾があるように感じる。また、患者さん側からすると、このカッコ内の一文で不安が煽られ、承諾しなければならないと感じてしまう可能性があるように思う。」との意見に対し、研究責任医師より「患者さんにとっては選択肢が狭められて怖い印象を与えてしまうため、カッコの一文は削除し、“有力な手掛かりとなります。”というニュアンスに修正する。」との回答があった。

- ・B委員より「説明文書6.1に、“正しい診断の手がかりとなります。(本研究を行わない場合、正確な診断ができない可能性があります)”とあるが、これは、参加者個人のメリット、あるいは同じ病気の患者一般のメリット、いずれの趣旨の記載か。」との質問に対し、研究責任医師より「同じ病気の患者さん全体のメリットになるという趣旨で記載している。」との回答があった。委員長より「“本疾患に関する正しい診断の手がかり”等の記載が良いのではないか。」との意見に対し、研究責任医師より「そのように記載する。」との回答があった。

・ B委員より「説明文書6.2で採血回数や採血量が増える可能性について言及されているが、現在ある程度分かっているようであれば、少なくとも回数が何回くらい増えるかは示していただいた方が良くと思う。」との意見に対し、研究責任医師より「ACTHとコルチゾールの採血は、本研究の3つの検査を行う事によって少なくとも4回増える。ACTHは2cc必要であり、コルチゾールは4cc必要であるため、合わせて6ccの採血が4回増える事になる。この旨を明記する。」との回答があった。

・ C委員より「この研究のためだけに入院が必要となったり、入院期間が延びたりするのかが読み取れなかった。患者さんの“負担”として説明した方が良くと思った。」との意見に対し、研究責任医師より「クッシング症候群が疑われる方にはほとんど入院して頂いているため、本研究のためだけに入院が必要となる事はない。入院期間は5日間程度延びる事が予測される。」との回答があった。

・ オブザーバーより「添付文書によると、通常1回あたりの投与量は0.4mgとの事だが、その倍量から投与を開始する科学的根拠を伺いたい。」との質問に対し、研究責任医師より「本研究に関しては、0.01mg/kgで投与するため、例えば50kgの方であれば0.5mg投与する事になる。参考文献に記載した過去の文献では、本研究の倍量の0.02mg/kgで研究しており、それでは添付文書から大幅に超えてしまい、安全性が保てないと予測されたため、過去の研究の半量で投与するという方針にした。また、添付文書の1回あたりの最大量を超えないよう、本研究では最大投与量を0.8mgに設定した。」との回答があった。

・ A委員より「本研究に参加される方は、全員MRIを行うという認識で良いか。MRIが困難な方は、除外基準に加えるのか。」との質問に対し、研究責任医師より「MRIは必須だと思うため、全員に行う。MRIが困難な方については実施しないが、MRIに関しては本研究の対象ではないため、除外基準に加える必要はないと思う。」との回答があった。

委員長より、「MRIは外来で撮るのか。」との質問に対し、「外来で撮る方もいるが、診断に急ぐような方は入院中に撮る場合もある。」との回答があった。

・ A委員より「抗不安薬系の薬に関して、偽性クッシング症候群に含まれる患者さんの中には、元々メジャーランキライザーを長期間服用しているような方が多くいらっしゃると思うが、そのような方にも本研究の負荷試験が有効と考えているのか。」との質問に対し、研究責任医師より「経験が無く難しいところではあるが、うつ病の方はメジャーランキライザーを服薬している方が多いため対象になると思う。効果の程が分からない中でやっていくという事になると思う。」との回答があった。

3) その他

- * 次回開催日について