

平成 30 年度第 10 回 愛知県がんセンター臨床研究審査委員会 審査意見業務の過程に関する記録	
開催日時	平成 31 年 2 月 25 日（月）16：10 から 17：10
開催場所	愛知県がんセンター中央病院 外来化学療法センター 1 階 教育研修室
1. 議題	
(1) 新規審査について	
審査依頼があった研究課題 1 件について、適応外の用法用量で医薬品を使用するため特定臨床研究に該当すること及び経過措置中（臨床研究法 附則第三条）に該当することを確認し、審査意見業務を行なった。	
研究課題	口唇口蓋裂患者に対する麻酔前投薬の経口投与と経鼻投与の比較検討
実施計画を提出した研究責任医師等／実施医療機関	奥田 真弘／愛知学院大学
実施計画の受領年月日	2019 年 1 月 10 日（整理番号： H301213）
審査意見業務に出席した者の氏名	出席委員（規則第 66 条第 2 項第 2 号） 委員イ：[内部委員] 室 圭、関戸 好孝、水野 伸匡、稲葉 吉隆 [外部委員] 齋藤 英彦 委員ロ：[外部委員] 森際 康友、飯島 祥彦 委員ハ：[外部委員] 安藤 明夫、石田 好江 欠席者 委員イ：[内部委員] 亀島 里美 [外部委員] 片岡 純 説明者 研究分担医師： 佐藤 曾士（研究責任医師不在のため代理で説明）
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：灰本 章一、兵藤 伊久夫 生物統計の専門家：松尾 恵太郎 その他の特定臨床研究等の特色に応じた専門家：仲田 純也
審査意見業務への関与に関する状況	特になし
議論の内容	※説明者、入室。 【A：説明者】愛知学院大学では、口唇口蓋裂患児の手術を数多く実施している。口唇口蓋裂の患児は、小さいころから何度も手術を受ける必要があるが、患児が手術室に入る際に不安感や恐怖感を抱くことが問題となる。 10 年程前に所属していた大阪母子医療センターでは、この問題を解決するために、術前にミダゾラムを経口投与していた。ミダゾラムは強い苦みを感じるため、ジュースやシロップに混ぜるなどしていたが、十分にマスキングするこ

とは困難であった。そこで鼻にスプレーで噴霧する方法の方が良いのではないかと考え、本試験を計画した。

対象者は口唇口蓋裂の手術を受ける1~10歳の患児で、手術室に入る前に経口と経鼻の投与群にランダムに割付け、投薬時の反応を評価する試験。

【B：委ハ外】 鼻にスプレーすること自体の負担はないのか。

【A：説明者】 個人差や年齢差はあると思うが、耳鼻科で使用するような噴霧タイプを使用するので、苦痛はそれほどないと思う。

【B：委ハ外】 ジュースと一緒に飲んだ方が、負担が大きいという考えか。

【A：説明者】 色々なマスクング方法を試したが、最終的には苦みを感じてしまい吐き出す場合もあるため、経鼻の方が良いのではないかと考えたことが前提となっている。

【B：委ハ外】 患児が抱く不安感の強さは、医療スタッフの対応や仲の良いスタッフの有無等によっても左右されると思うが、そういった条件を一定にするための工夫はあるのか。

【A：説明者】 投薬する者を、医療スタッフではなく保護者にしている。

【C：委イ内】 主要評価項目であるフェイススケールは、誰が判定するのか。

【A：説明者】 判定者の主観が入るため、ある程度判定者を限定している。

【C：委イ内】 二重盲検ではないようだが、評価者がどちらの群であるのか分かってしまうのか。

【A：説明者】 投薬時の反応も見ることになっているため、どうしてもブラインドは出来ない。

【D：委イ外】 モニタリング責任者は、出来れば試験に参加しない第三者に依頼した方が良いのではないか。

【C：委イ内】 研究責任者とモニタリング責任者との間に、上下関係があるため、データの客観性が保たれるか疑問。

【A：説明者】 ご指摘のとおりなので、対応したい。

【E：委イ内】 登録は何名ぐらい済んでいるのか。

【A：説明者】 各群ともに10例ずつぐらいある。もともとは、患児の負担を軽減するための経口投与や経鼻投与を日常臨床で実施しようとしていたが、経口投与や経鼻投与は適応外使用であるため、当院の意向で研究という枠組みでないことと実施が認められなかったため、研究として実施することになったという経緯がある。そのため、指針のルールで研究を立ち上げた際に、特定臨床研究になることを想定していなかった。したがって、法への移行に合わせて急遽内容を変更したため、既に登録された症例を使用して良いのか分からない。

【F：委ロ外】 変更内容によっては、別の研究ということにはならないか。

【D：委イ外】将来、論文化する際には、別研究としておいた方が **accept** されやすい可能性がある。

【A：説明者】研究デザインや評価項目は変更しておらず、変更というよりは、あくまでも不足していた記載を補っただけであると解釈して頂きたい。

【G：委イ内】この疾患は、何回も手術が必要とのことだが、同一の患児が複数回試験に参加することはあるのか。

【A：説明者】試験期間が1年なので、物理的に1回だけになる。ただし、試験に入る患児が、以前に当院で手術を受けたことがある場合はある。

【E：委イ内】通常は、どの様に不安を軽減させているのか。

【A：説明者】セルシンのシロップを投薬するが、期待した効果は得られない。

【E：委イ内】ミダゾラムの経口投与はしていないのか。

【A：説明者】施設毎で考え方が異なり、当院では認められていない。

【E：委イ内】経鼻投与はどうか。

【A：説明者】殆どの施設では実施されていないと思う。

【C：委イ内】効果安全性評価委員会を設置した方が良いのではないのか。

【E：委イ内】投与量の設定根拠は。

【A：説明者】日本麻酔科学会のガイドラインを基にしている。

【H：委イ内】このような研究は、業界ではよく実施されているのか。

【A：説明者】経口投与と経鼻投与の安全性はある程度担保されているので、恐らく研究というかたちで実施するところは少ないと思う。しかしながら、当院の場合は、添付文書の用法用量と異なるため適応外ということで、特定臨床研究として行うしかない状況である

【I：委口外】左右の鼻で何回ずつぐらい噴霧する必要があるのか。

【A：説明者】1回ずつで済む。

【I：委口外】口唇口蓋裂の患者は、一生の間に、何回ぐらい手術を受けなければならないのか。

【A：説明者】疾患のタイプにもよるが、多いと8回ぐらいになり、その内の半分ぐらいが、小学校低学年ぐらいまでに受けることになる。

【I：委口外】何歳ぐらいから、恐怖を感じ始めるのか。

【A：説明者】最初は3か月齢の頃に手術をするが、反応は少ない。しかし、1歳ぐらいからは、母子分離をただけでも泣いてしまうようになり、3歳を過ぎると、状況の判断が出来たり、前回の手術を覚えていたりすると、非常に強い恐怖を感じていると思う。

【C：委イ内】経口に対する経鼻の非劣性試験か、それとも優越性試験か。

【H：委イ内】非常にソフトな指標なので、数値化が難しいのではないのか。

	<p>※説明者、退室。</p>
<p>結論及びその理由</p>	<p>【議長】意義は十分に伝わったと思うが、他はどうか。</p> <p>【C：委イ内】モニタリング責任者と効果安全性評価委員会は、同じ人でも良いので、麻酔科の外に独立して設置した方が良いと思う。</p> <p>【I：委ロ外】研究責任者にもものが言える、教授クラスの方が良いのでは。</p> <p>【E：委イ内】研究デザインとしては、何になるのか。</p> <p>【議長】randomized phase ii selection design にあたると思う。</p> <p>【E：委イ内】有効性の客観的な評価はどの様にするのか。</p> <p>【F：委ロ外】技術専門員の一人が、妥当性「なし」と評価しているため、慎重に結論を出す必要がある。</p> <p>※説明者、再度入室。</p> <p>【議長】技術専門員から重要な意見があったので、再度お伺いしたい。主要評価項目であるフェイススケールが数値化できないため、客観的な判断が難しいのではないかという意見が出ているが、例えば、各群におけるスコア 5 (good) 以上の割合又は群間差を予め設定することは可能か。</p> <p>【A：説明者】可能だと思う。</p> <p>【議長】また、120 例という症例は、どれくらいの期間で集められるのか。</p> <p>【A：説明者】年間の口唇口蓋裂の手術件数が 400～500 例あるため、1 年もあれば十分と考える。</p> <p>※説明者、再度退室。</p> <p>【議長】試験の実施に重要な影響を与えない範囲として、モニタリング責任者及び効果安全性評価委員会を独立して設置すること並びに有効の定義を文言として設定することを指示事項として、『継続審査』として良いか。</p> <p>【全員】異議なし。</p>