

「緑膿菌の薬剤耐性獲得能の抑制におけるロペラミドの有効性に関する研究」

研究計画書

承認番号 000-0000

研究責任者 氏名 : 渋谷 太郎
所属・職 : 感染症内科・教授
研究実施場所 : 東京医療大学医学部附属病院感染症内科
研究遂行者 (研究責任者・代表者・分担研究者・研究補助者等)

コメントの追加 [東京医科歯科大学生1]: タイトルは研究の目的をもっとも端的に表しているはずである。ロペラミドはインターネット検索により薬剤とわかる。PICOを使うと、
P: 緑膿菌感染症
I: ロペラミド (薬剤)
C: ロペラミド使用・不使用
O: ロペラミドの薬剤耐性効果
これを踏まえて、本研究の倫理的妥当性、科学的合理性をチェックする。

【研究体制】

氏名	所属	職	研究責任者等の別	役割分担
渋谷 太郎	感染症内科	教授	研究責任者・代表者	研究総括
恵比寿 二郎	感染症内科	助教	研究者	患者リクルート・臨床情報収集・検体採取
目黒 花子	感染症内科	講師	研究者	患者リクルート・臨床情報収集・検体採取
原宿 三郎	臨床検査科	教授	研究者	データ解析

コメントの追加 [e2]: 患者リクルート・検体採取をする研究者を記載

研究目的

1. 研究の背景と実施の意義・必要性

我が国における薬剤耐性緑膿菌に関する報告は、ゲンタマイシンやカナマイシンなどのアミノグリコシド系に対する耐性を獲得した株に関するものが1970年代より認められる。その後、フルオロキノロン、広域β-ラクタム系などを含む抗菌薬に対し耐性を獲得した緑膿菌に代表されるような多剤耐性菌の分離例が急速に増加している。これらを受け、厚生労働省は薬剤耐性対策に関する包括的な取り組みの必要性から、「薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance ; AMR) アクションプラン」を掲げ、様々な分野の取り組みを戦略的に講じることを求めている。

これまで積極的に取られていた方法は新規化合物の開発であるが、抗菌薬開発のシーズ

コメントの追加 [e3]: この部分は事務局として、あるいは委員としてあまり修正を要求することはないかもしれない。この部分は研究者が一番よく知っているはずであるから。
上述のPICOから、ここに記載される内容は、緑膿菌の薬剤耐性の現状やこれまでの取り組みなどから記載されていると想像できる。
そして、なぜロペラミドが研究の対象となるに至ったのかについて、記載されているはずである。

コメントの追加 [o4]: 略語を使用するときには、DNAなどのように一般に周知されているものを除き、初出の際にフルスペルをつける。

やパイプラインは徐々に枯渇傾向にあり、また新薬の開発には多額のコストがかかるため、異なるコンセプトのアプローチが求められている。

もう一つのアプローチとして注目されているのは、耐性を克服する併用療法の開発である。クラブラン酸のように単独では抗菌力が弱い⁶が、βラクタム系抗生物質を不活化するβラクタマーゼを不可逆的に阻害する作用を持つ薬剤はペニシリンとの併用薬として広く臨床応用されている例がある。このような薬剤は薬剤耐性解除剤（Antibiotic resistance breaker ; ARB）と呼ばれ、必ずしも抗菌剤として使用されておらず、別の薬効で承認された薬剤であることも多い。

多剤耐性緑膿菌のARBのスクリーニングの結果、薬剤ライブラリーから6つの薬剤が候補として上がり、最終的にロペラミドはテトラサイクリンとの相乗効果が確認された。その機序として細胞壁への障害作用が示され、緑膿菌に対する抗菌作用を促進することが細胞および動物実験で確認された。

抗菌薬による感染症治療にこのようなARBを併用していくことにより、薬剤耐性菌への対処法になると考えられる。そこで、本研究では緑膿菌感染症患者を対象に、抗生剤の効果を前向きに研究することとした。

コメントの追加 [e5]: 前向きに変更

2. 研究の目的

緑膿菌感染症患者に対する治療として、抗菌薬とロペラミドの併用療法の効果について緑膿菌感染症と診断された患者を対象に、6か月後の緑膿菌感染の有無を調べる前向き研究である。

コメントの追加 [東京医科歯科大学生6]: 後ろ向き研究の場合は、緑膿菌感染の有無を半年後にも検査するのが一般診療に該当するの点に留意する必要がある。

通常、感染症の場合は完治するので、半年後に繰り返し検査を実施することはないため、前向き研究になると考えられる。

■ 研究方法（内容、方法の選択肢、方針、基準を含む）

3. 研究の方法

3-1. 研究の種別

- ・人体試料を採取するか？ 採取する 採取しない
- ・介入研究か観察研究か？ 観察研究 介入研究 (UMIN 試験 ID :)
- ・侵襲はあるか？ 侵襲あり 軽微な侵襲あり 侵襲なし
- ・多施設共同研究か？ 本学のみ 多施設 (本学が主) 多施設 (本学が分担)

コメントの追加 [e7]: 検体を採取する

コメントの追加 [東京医科歯科大学生8]: 指針にあるように、喀痰・便・尿の採取は侵襲には当たらない。一方、口腔粘膜や鼻腔粘膜からの採取などは軽微な侵襲にあたることあり得る。ここでは軽微な侵襲とした。

3-2. 研究対象者の症例登録期間

医学部倫理審査委員会承認日～2020年3月31日

コメントの追加 [東京医科歯科大学生9]: インフォームド・コンセントを得た後、選択基準に適合していることを確認し、登録する。

3-3. 実施手順・方法

2017年9月以降に当院感染症内科の外来、あるいは入院病棟において、感染症を発症し、

培養検査の結果、緑膿菌感染症と診断されたものについて、下記の同意説明文書を用いて同意を得たのち、登録する。同意を得られ、登録された研究対象者の臨床情報（下記）をエクセルファイルに入力する。6か月後に再度、培養検査を行い、緑膿菌感染症の有無、薬剤耐性能獲得の有無について調べる。

診療録から臨床情報を採取したのち、研究特有のIDを付与して登録する。患者氏名と研究特有IDとの対応表を作成し、研究責任者が管理する。採取したデータを二次利用する際には、改めて倫理審査委員会に諮ることとする。

収集する臨床データ項目

- ① 臨床情報：年齢、性別、BMI、基礎疾患、Performance Status、
- ② 診断：緑膿菌感染部位、診断病名、臨床転帰
- ③ 全ての投与薬剤名
- ④ 細菌検査：培養結果、薬剤耐性情報
- ⑤ 採血データ：血球数、CRP

統計学的解析：

抗菌薬治療後の薬剤耐性発生の有無とロペラミド投与の有無について、カテゴリー化（無＝0、有＝1）し、 χ^2 乗検定により比較する。また採取した因子の中からロペラミドの効果と相関解析を通して相関のある因子を調べる。

3-4. 本学での試料・情報・記録等の保管・廃棄、他の機関等での試料・情報等の利用

研究期間中、終了後ともに、研究に利用した情報は研究責任者が感染症内科医局の専用のPCに入力し、鍵付きロッカーに保管し、少なくとも研究終了から5年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、適切に保管する。

4. 研究対象者（対象患者）

予定数：120人と設定した。有意水準0.05、統計学的検出力0.8、効果量を0.5として計算したところ、各グループで約60人となった。

4-1. 選択基準

2017年9月以降、当院感染症内科において血液・喀痰・口腔粘膜・鼻腔粘膜・尿培養検査により緑膿菌感染症と診断され、抗生剤の治療を受けたすべての成年男女を対象とする。

コメントの追加 [東京医科歯科大学学生10]: 「連結可能・不可能匿名化」という用語は廃止された言葉であり、変更が必要。

コメントの追加 [東京医科歯科大学学生11]: ロジスティック解析を行うこととなっているが、必ずしも式に用いられない変数が含まれている。おそらくロペラミドの効果として、相関などをサブ解析として進めると考えられる。

コメントの追加 [東京医科歯科大学学生12]: 本研究の目的（PICO）はロペラミドの効果調べることなので、それを調べる統計解析が必要である。

コメントの追加 [東京医科歯科大学学生13]: 研究対象者の選別で注意しなければいけないことは、立場の弱い人など格別の研究対象者の保護が必要な群について、心を配る点である。通常は、未成年者や自己決定の困難な人たちが該当する。大学などの研究機関では、医局員や大学院生、学生を組み込む場合、彼らの研究参加の任意性を保護しなければならない。

コメントの追加 [東京医科歯科大学学生14]: サンプルサイズの決定の方法は？
通常は有意水準を0.05、統計学的検出力を0.8、効果量を0.15あるいは0.5（軽度、中等度の効果）などで計算する。効果量について、既報があればそれに従う。

4-2. 除外基準

研究参加を拒否した研究対象者は除外する。

抗生剤治療を要しない緑膿菌感染症患者

未成年

認知症など自己決定の困難なもの

コメントの追加 [東京医科歯科大学生15]: 研究参加を拒否した研究対象者は除外すること。

5. 研究対象者に同意を得る方法

本学倫理審査委員会で承認を得られた同意説明文書を用いて、口頭で説明をし、十分に理解を得られた時点で同意を得る。同意説明文書に含まれる内容は以下の通りである。また研究参加を拒否した場合には対応表から収集したすべての情報を削除する。

コメントの追加 [東京医科歯科大学生16]: 再度、培養検査が必要になるため、前向き研究として実施することになると考えられる。

指針上、試料を採取する研究の場合は必ずしも文書による同意は必要なく、施設ごとの運用によって、「口頭同意+記録の保管」、「文書での同意」など異なるかもしれない。

6. 研究機関の長への報告と方法

本研究の実施状況報告書は、少なくとも年1回提出する。本研究は軽微な侵襲を伴う研究であるため、有害事象が発生した場合には、所定の実施状況報告書、安全性報告書式を用い、年次報告の際に研究機関の長に報告する。研究の継続に影響する事実・情報を得た場合や研究の逸脱があった場合には、研究実施継続の可否を検討する。中止・中断の際には、速やかに研究機関の長にその理由とともに文書で報告する。研究終了時は研究結果報告書を用い、研究機関の長に報告する。

コメントの追加 [東京医科歯科大学生17]: 培養検体採取方法によっては軽微な侵襲となる。有害事象が起こる可能性もあるので、記載が必要である。

7. 研究実施期間

東京医療大学医学倫理審査委員会承認後～ 2022年3月31日まで

8. 研究対象者への配慮

本研究はヘルシンキ宣言（2013年10月改訂、フォルトアレザ）、および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、そのほか関連法令・指針を遵守して実施する。

コメントの追加 [e18]: 改訂年月日があるとよい

8-1. 安全性・不利益への配慮

【予想される研究対象者への危険や不利益】

本研究は多剤耐性緑膿菌の発生を調べる観察研究である。研究対象者に対し危害を与える可能性は低い。咽頭部や鼻腔から検体を採取するときに、不快に感じると思われる。

コメントの追加 [東京医科歯科大学生19]: 研究対象者の不利益として、身体的な苦痛と精神的な苦痛、不快感などを記載する。

これらは通常診療では感じることはない不快感であり、その点を研究者は認識している必要がある。

【危険や不利益に対する対応】

検体採取の折に鼻出血あるいは粘膜搔把などをきたした際には適切な処置をする。

8-2.有害事象への対応、補償の有無

- ・補償保険の加入予定： あり なし

コメントの追加 [東京医科歯科大学学生20]: 起こりうる有害事象の対処を記載する。

9.研究対象者の費用負担・謝礼

- ・謝礼： あり なし

6か月後の感染培養検査は研究費を使用する。

コメントの追加 [e21]: 処置に係る費用負担について記載

10.個人情報の取扱い

研究の方法で述べてある通り、研究対象者の登録を行った時点で、研究対象者に研究特有のIDを付与し、対応表を作成する。データの入力されたエクセルシートから個人情報を削除して、データ解析を実施する。

保管する臨床情報に個人識別可能な情報は含まれない。

コメントの追加 [東京医科歯科大学学生22]: 臨床情報は要配慮個人情報となるが、個人識別可能なものを含まれていない旨を記載。

11.研究に関する情報公開

本研究の研究結果を国内外の学会・雑誌等で公表する場合は、研究対象者の身元を特定できないように個人情報を保護する。情報の管理方法は上記の通り。

12.研究に関する相談等への対応

【研究対象者等及びその関係者からの対応】

研究対象者等及びその関係者からの相談は、説明文書等に記載する研究者問い合わせ先にて対応する。

13.モニタリング・監査

- ・モニタリング： 実施する 実施しない
・監査： 実施する 実施しない

14.研究資金および利益相反

【研究資金源】

- 運営費

【利益相反自己申告書】 提出済（申請書と同時に提出）

15. 参考資料・文献リスト・研究に関連した実績

【参考資料・文献リスト】

- 1) Linda Ejim, et al. Nature Chemical Biology 2011:7, 348-350
- 2) David Brown. Nat Rev Drug discovery. 2015; 14. 821-832

2000年1月から2017年9月までに感染症内科において

緑膿菌感染症と診断された方へ

(1) 研究の概要について

承認番号: 000000000

研究課題名: 緑膿菌の薬剤耐性獲得能の抑制におけるロペラミドの有効性に関する研究

研究期間: 医学部倫理審査委員会承認後から平成34年3月31日

研究責任者: 渋谷 太郎 感染症内科 教授

<研究の概略>

緑膿菌は身の回りに広く分布している細菌の一つです。ヒトに対して病原性を持ちますが、健康な人に感染しても発病することはありません。ところが、免疫力の低下してしまった人が感染すると重篤な感染症を引き起こすことがあります。緑膿菌感染症と診断を受けた人は抗生剤で治療を受けます。ところが、近年多くの抗生剤が効かない緑膿菌が増えています。これを多剤耐性緑膿菌と言います。免疫力の低下した人がこの多剤耐性緑膿菌感染症に罹患すると、抗生剤が効きにくいいため治療に難渋し、死亡に至るケースも少なくないため、それに対する新たな治療法や対処法が求められています。



そのような多剤耐性緑膿菌に対する治療の開発の手段として、これまでは新しい抗生剤を開発することが主眼に置かれていました。ところが、開発された抗生剤が次々と効かなくなり(耐性を持ち)、新薬を生み出す元が徐々に狭まってしまっています。そこで、次の方法として耐性を獲得しづらい薬剤と組み合わせた抗生剤治療の開発が進んでいます。その一つがロペラミド(商品名:ロペミン®)という薬です。この薬は通常は下痢症に使う薬で細菌を抑える作用はこれまで報告がありませんでした。ところが、ロペラミドと抗生剤を組み合わせることで相乗的な抗菌作用を持つことが既報で示されました。

そこで、緑膿菌感染症と診断された人を対象に、診療録を調べて、ロペラミドによる治療を受けている人とそうでない人を比較して、薬剤耐性の発生の違いを比較する研究を実施します。

(2) 研究の意義・目的について

研究の意義として、ロペラミドの緑膿菌の薬剤耐性の阻害作用を調べることで、緑膿菌治療におけるロペラミドの有用性について証明することを目的としています。

(3) 研究対象者の方々、および研究の方法について

本研究は本学感染症内科で緑膿菌感染症と診断された方々を対象としています。抗生物質による加療を受けられた6か月後に、再度培養検査を実施し、緑膿菌感染の有無を調べます。培養検査とは喀痰や尿、便などの喀出物・排泄物を採取したり、口腔粘膜や鼻粘膜から綿棒などで採取し、寒天培養を実施します。同時に薬剤耐性の有無についても併せて調べます。この研究への参加に同意していただける場合は、臨床情報などとともに登録したのち、お一人お一人に研究特有の番号を付けてデータをエクセルファイルに採取します。エクセルファイルには個人を特定できるような情報は含まれません。お名前と研究特有の番号の対応表を作成し、これは研究責任者が管理します。採取したデータのうち特にロペラミドの内服の有無による緑膿菌耐性菌の起こりやすさについて統計解析を行い、ロペラミドの有効性を調べます。

(4) 試料等の保管と、他の研究への利用について

採取させていただいた臨床情報は感染症内科の中の鍵付きのロッカーに保管いたします。またこのデータを別の研究で使用する場合には改めて倫理審査委員会に諮り、使わせていただくことがあります。

(5) 予測される結果(利益・不利益)について

本研究は緑内障感染症と診断された方に 6 か月後に再度培養検査をお願いしております。口腔内粘膜や鼻粘膜から採取する際に不快を感じるかもしれません。また診療録にある臨床情報を採取しますが、情報の取扱については(7)に記載いたします。もし、粘膜搔把や鼻出血などをきたした際には適切な処置をいたします。

(6) 研究協力の任意性と撤回の自由について

本研究への参加は対象となる方の自由意思によるものであり、研究への参加を拒否しても、診療上一切の不利益を被ることはありません。その場合は、採取した情報をすべて削除いたします。

(7) 個人情報の保護について

患者さんの人権が守られながら、きちんとこの研究が行われているかを確認するために、この臨床研究の関係者(研究者や病院の職員など)があなたのカルテなどの医療記録を見ることがあります。しかし、報告書などであなたのデータであると特定されることはありません。

(8) 研究に関する情報公開について

研究の成果は国内外の学術雑誌、あるいは学術集会を通して公表する予定ですが、その際も参加された方々の個人情報などが分からない状態で発表いたします。

(9) 費用について

本研究に参加されることで、6 か月後に実施する検査費用については研究費を用いますので、あなたが新たに費用を負担することはありません。また謝礼などはありません。

(10) 研究資金および利益相反について

本研究は大学の運営費を用いて行われています。実施にあたっては、医学部臨床研究利益相反委員会及び倫理審査委員会で審議され、利益相反状態が存在することによって、被験者に不利益が及ぶこと、または研究の公平性に悪影響が及ぶおそれはないと判断されました。また、学会発表や論文の公表にあたっては、資金について公表し、研究の透明化を図って参ります。

(11) 問い合わせ等の連絡先:

東京医療大学医学部附属病院(感染症内科・教授・渋谷 太郎)
〒000-0000 東京都●●区××町
03-0000-XXXX(ダイヤルイン)(対応可能時間帯:平日 9:00~17:00)

苦情窓口:東京医療大学医学部総務掛
03-5803-XXXX(対応可能時間帯:平日 9:00~17:00)

東京医療大学医学部長 殿
研究代表者 渋谷 太郎 (感染症内科) 殿

同意書

私は「緑膿菌の薬剤耐性獲得能の抑制におけるロペラミドの有効性に関する研究」(承認番号：00000)について、別紙説明文書を用いて下記の説明を受け、その方法、危険性、研究結果の取り扱い等について十分理解しましたので、自らの自由意思で研究協力に同意しました。

説明を受け理解した項目 (□の中にご自分でチェック (レ印) をつけてください。)

- 本研究が倫理審査委員会の審査・承認を受けていることについて
- 研究の概要について
- 研究の意義・目的について
- 研究の方法について
- 試料等の保管と、他の研究への利用について
- 予想される結果 (利益・不利益) について
- 研究協力の任意性と撤回の自由について
- 個人情報の保護について
- 研究に関する情報公開について
- 費用について
- 研究資金および利益相反について
- 問い合わせ等の連絡先

同意日：平成 年 月 日

患者氏名 (自署) _____

同意書の控えを受け取りました

代諾者氏名 (自署) _____

代諾者 住所 _____

説明日：平成 年 月 日

説明者署名 _____

東京医療大学医学部長 殿
研究代表者 渋谷 太郎 殿

同意撤回書

私は「緑膿菌の薬剤耐性獲得能の抑制におけるロペラミドの有効性に関する研究」(承認番号: 00000) について、参加に同意しましたが、同意を撤回します。今後、わたしの試料・情報を研究に使用しないようお願いいたします。

同意撤回日：平成 年 月 日

患者氏名 (署名) _____

親権者/保護者 (署名) _____

住所 _____

代諾者 (署名) _____

住所 _____

研究責任者または分担研究者確認日：平成 年 月 日

確認者署名 _____