

研 究 計 画 書

(西暦) 2019年03月28日

新規 修正

承認番号 : 20160314

*受付番号 (課題番号) : 2016-0314-6 号

課題名

生薬甘草の副作用機序解明及び予防のための研究

1 実施体制

1.1 実施機関および研究責任者 (慶應義塾の研究組織において信濃町地区以外の分担者等を含む場合は必ず各地区の管理責任者を明記すること)

機関名 (役割)	研究責任者 (職位)
千葉大学	並木隆雄 (准教授)
名古屋市立大学	牧野利明 (教授)
亀田総合病院	南澤潔 (東洋医学診療科部長)
金沢大学	小川恵子 (教授)
慶應義塾大学	三村将 (教授)
飯塚病院	田原英一 (診療部長)

慶應義塾の実施体制において信濃町地区以外の慶應教職員を

含む 含まない

信濃町地区以外の慶應教職員の分担者を含む場合は分担者欄にも入力してください。

1.2 多施設共同研究の実施体制 該当しない (単施設研究)

・共同研究グループ名 (特に名称なしの場合はその旨を記載) :

特になし

・共同研究代表者 (氏名、所属機関名、所属部署・職位、連絡先情報[住所、電話番号・FAX番号など]) :

南澤潔、亀田総合病院、東洋医学診療科・部長、[〒 296-8602 千葉県鴨川市東町 929番地 TEL 04-7092-2211]

・共同研究事務局 (氏名または名称、所属・設置機関名、部署[または企業・団体名]、連絡先、webサイトURL等) :

南澤潔、亀田総合病院、東洋医学診療科・部長、[〒 296-8602 千葉県鴨川市東町 929番地 TEL 04-7092-2211]

2 計画の種類

■ 人を対象とする医学系研究計画

(2015/4/1以後に新規承認され、当初から「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」準拠で行っているもの)

□ 臨床研究計画 (介入型)

(2015/3/31以前に新規承認され、2017/5/29まで「臨床研究に関する倫理指針」準拠で行われていた臨床研究のうち、旧指針の定義による「介入」ありのもので、2017/5/30から「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」準拠で行っているもの)

□ 臨床研究計画 (非介入型)

(2015/3/31以前に新規承認され、2017/5/29まで「臨床研究に関する倫理指針」準拠で行われていた臨床研究のうち、旧指針の定義による「介入」なしのもので、2017/5/30から「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」準拠で行っているもの)

□ 疫学研究計画

(2015/3/31以前に新規承認され、2017/5/29まで「疫学研究に関する倫理指針」準拠で行われていた疫学研究で、2017/5/30から「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」準拠で行っているもの)

□ ヒトゲノム・遺伝子解析研究計画

□ 基礎研究計画 (上記に該当しないもの) 概要:

□ 医療計画 (研究ではないもの) 概要:

□ その他の計画 概要:

同意書の取得

□ 無 ■ 有 (自機関病院の患者さんから取得する同意書あり)

先進医療の承認・申請

□ 該当しない (「該当しない」は、研究内容として「先進医療」の実施に関わる事項を一切含まない計画の場合に選択可能。「先進医療制度」の詳細については、厚生労働省等が公開している情報を確認すること。)

(人を対象とする医学系研究計画)

■ 無 □ 有 (下を記載)

□ 先進A □ 先進B

□ 今後新規申請予定 □ 厚労省承認済 告示番号:

患者申出療養の承認・申請

□ 該当しない (「該当しない」は、研究内容として「患者申出療養」の実施に関わる事項を一切含まない計画の場合に選択可能。「患者申出療養制度」の詳細については、厚生労働省等が公開している情報を確認すること。)

■ 無 □ 有 (下を記載)

□ 今後新規申請予定

□ 厚労省承認済

告示番号:

高難度新規医療技術等導入

□ 該当しない (「該当しない」は、研究内容として「高難度新規医療技術」の実施に関わる事項を一切含まない計画の場合に選択可能。「高難度新規医療技術」とは、医療法施行規則第9条の23第1項第7号ロに基づいて厚生労働大臣が基準を定めるものをいう。詳細は厚生労働省による関連通知等を確認すること。)

検討委員会の承認・申請

■ 無 □ 有

□ 今後新規申請予定

□ 高難度新規医療技術等導入検討委員会承認済

承認番号:

主たる評価項目ではないが

■ 無 □ 有

がん化学療法レジメンに関

係がある

注) 主たる評価項目ではないが、がん化学療法レジメンに関係があるとは、下記2.1. 評価する医薬品・医療機器等 ■無の場合でがん化学療法レジメンに関係がある。

がん化学療法レジメンとは、がん治療において、投与する薬剤の種類や量・期間・手順などを時系列で示した治療計画の総称である。

2.1 評価する医薬品・医療機器等 (人を対象とする医学系研究計画で安全性や有効性を評価するもの) 該当しない

(「該当しない」は人医学系研究計画(臨床研究計画、疫学研究計画)ではない計画の場合に選択)

無 有(下表に記入) (注) 医薬品・医療機器等の最新の添付書類を申請の都度提出すること

区分 (注1)	医薬品・医療機器等一般名	市販名®	製造販売元	薬機承認区分 (注2)	抗がん剤区分 (注3)	医療機器の、新たな設置について (注4)	設置予定場所
------------	--------------	------	-------	----------------	----------------	-------------------------	--------

(注1) 区分：医薬品、医療機器、その他、いずれかを記入。

その他には「再生医療等製品や、薬機法規制対象外の食品、サプリメント、健康器具、ソフトウェア等を含む」。

(注2) 薬機承認区分：下記いずれか該当するものを記入

- 1: 国内承認あり(適応内)
- 2: 国内承認あり(適応外使用)、海外では適応内
- 3: 国内承認あり(適応外使用)、海外でも適応外使用または未承認
- 4: 国内未承認、海外承認あり(適応内)
- 5: 国内未承認、海外承認あり(適応外使用)
- 6: 国内・海外とも未承認

(注3) ・抗がん剤区分：評価する医薬品が抗がん剤である場合にはチェック

(注4) 医療機器を、新たに慶應義塾大学病院内に設置する場合にはチェック

2.2 人を対象とする医学系研究計画の概要 該当しない

1. 新たにサンプル・データを取得する研究

- 1) 侵襲 無 有【IC必須(文書説明・文書同意に限る)】
 - A. 軽微
 - B. 軽微でない・通常診療を超える医療行為なし
 - C. 軽微でない・通常診療を超える医療行為あり
- 2) 介入 無 有【IC必須(文書、または口頭+記録作成)】
- 3) サンプル利用 無 有【IC必須(文書、または口頭+記録作成)】

2. 既存のサンプル・データを利用する研究

- 1) 自機関の既存サンプル・データを自機関で利用
 - A. データのみ 【オプトアウト可】
 - B. サンプルも利用 【原則IC必要(例外規定あり)】
- 2) 自機関の既存サンプル・データを他機関へ提供 【原則IC・例外規定あり】
- 3) 他機関の既存サンプル・データを自機関へ受領 【他機関でのICを要確認】

4 計画の概要

4.1. 目的と方法 (非専門家向けに平易かつ簡潔に記載すること。詳細は13.1に記載)

4.1.1 背景および本研究の科学的合理性の根拠：

甘草は、漢方薬に用いられる生薬の中で最も頻用される最重要品目の一つである。しかしまた、漢方薬による副作用で最も頻度が多い低カリウム血症も、この甘草が原因とされる。低カリウム血症を引き起こす主たる機序である偽性アルドステロン症の発症メカニズムが解明されてきているが、未だその予知は不可能であり、甘草への脆弱性には個人差が非常に大きいことについてもその原因は不明である。

1995年の加藤らの報告1)、それに続いて牧野らが少人数の臨床例を用いて行った研究2)は、簡便な血液検査で測定出来るグリチルリチン酸代謝物(グリチルリチン酸、3-モノグルクロニルグリチルリチン酸、グリチルレチン酸など)の血中濃度を調べることで、偽性アルドステロン症を発症する体質的素因の有無を判断できる可能性を示唆している。本研究では多施設共同研究として症例数を増やし、グリチルリチン酸代謝物測定の有用性をさらに検証する。また、尿中グリチルリチン酸代謝物測定が血液検査に代替可能であるかどうかを検証する。

4.1.2 目的・意義：

この研究の目的は、甘草による副作用を生じた患者さんの血液中及び尿中のグリチルリチン酸代謝物を測定することにより、甘草に対する副作用を生じやすい体質的素因の有無をあらかじめ調べられるかどうかを解明する。

甘草による副作用を生じるかどうかについては、非常に大きな個人差があり、どんなタイプの人が、いつ副作用を生じるのか、全く予測がつかない。ほとんどの場合は軽症で済むが、時に高齢者では不整脈などをきたして重篤な状態に至ることがある。本研究によって、甘草による副作用を生じやすいかどうかをあらかじめ判定することが可能になれば、最初から甘草を含まない漢方薬を用いるなどして重篤な副作用に至るのを未然に防ぐことが可能となる。

4.1.3 方法：

(1) 研究の種類・デザイン

仮説探索的臨床研究

(2) 研究のアウトライン

当科外来診療において甘草による副作用を発症した患者で、検査のため採取された血液および尿の余剰分を同意の上で提供していただき、甘草及びグリチルリチン酸代謝物の測定を行う。

年齢・性別と通常血液検査によって得られた血清カリウム値などを参考データとし、名古屋市立大学において血液および尿中のグリチルリチン酸代謝物を測定する。

これまでの研究から、偽アルドステロン症患者においては特定のグリチルリチン酸代謝物(22 α -hydroxy-18 β -glycyrrhetyl-3-O-sulfate-30-glucuronide)が検出されるが、そうでない患者では検出されないことが予測されているため、本研究でその仮説について検証する。

実際には臨床的に偽アルドステロン症が疑われてカリウム、レニン、アルドステロンなどを測定された患者の全てにおいて実際に異常値が見られるわけではないため、偽アルドステロン症が確定診断された例とされなかった例における、グリチルリチン酸代謝物の濃度の違いを検討する。

4.2 研究対象者の人数 (登録を計画する被験者数)

4.2.1 研究全体の登録予定数

参加施設の合計で200例

4.2.2 各研究機関の登録予定数

該当しない（単施設研究）

機関名（略称）	登録予定数（最大）
千葉大学	40例
金沢大学	40例
亀田総合病院	40例
慶應義塾大学	40例
飯塚病院	40例

4.3 実施期間

研究実施許可日（通知書発行日）より西暦2020年12月31日まで

4.4 実施場所

血液・尿サンプルの手配

慶應義塾大学病院漢方医学センター外来

亀田総合病院漢方外来

千葉大学漢方外来

金沢大学漢方外来

飯塚病院漢方外来

サンプルの解析

名古屋市立大学大学院薬学研究科生薬学分野 牧野研究室

4.5 研究機関の長への進捗状況および有害事象発生状況に関する報告（重篤有害事象の個別報告を除く）

研究実施許可日より1年（12ヶ月）ごとに所定書式により報告（標準）

その他の頻度・方法で報告（具体的に報告の頻度・時期や方法を記載すること）

4.6 研究に関する情報公開（オプトアウト含む）の方法（複数可）

臨床試験登録（介入を行う研究は必須、その他は任意）

UMIN臨床試験登録（UMIN-CTR）

その他の国内データベース（名称：）

オプトアウトのための研究実施情報の通知・公開

研究対象者本人に通知（文書を手渡す、郵送するなど）

通知方法：文書で説明し同意書を得る

院内に掲示（外来・病棟にポスター掲出など）

掲示予定場所：

Webサイトに掲示（診療科・部門サイトに掲載するなど）

掲示予定サイトURL：<http://www.keio-kampo.jp/index.html>

その他の情報公開を実施（下に具体的に記載）

4.7 モニタリングおよび監査

4.7.1 モニタリング（旧指針課題は任意）

実施する（軽微でない侵襲を伴う介入研究は必須）

実施しない（観察研究、侵襲を伴わない介入研究、または軽微な侵襲のみ伴う介入研究の場合に選択可）

【モニタリング実施計画の概要】 詳細は添付資料（モニタリング手順書等）で規定

(1) 実施時期（複数選択可）

開始直後（開始後 例、各研究者の登録第1例、その他）

（具体的に：）

開始後、終了まで定期的に実施

6ヶ月毎（年2回） 12ヶ月毎（年1回） その他

（具体的に：）

(2) 実施担当者（複数選択可）

研究グループが自ら実施（研究責任者、実務責任者、分担者）

研究グループ外の自機関関係者に依頼（自部門・他部門所属者、自機関モニタリング担当者など）

機関外の担当者に依頼（機関外の共同研究者、共同研究事務局関係者、研究業務委託先（CRO）職員など）

(3) 実施内容 【注：*印は特に優先して確認すべき事項を示す】

A) 研究の進捗状況

*同意取得者数、被験者数（症例登録数）、中止・脱落研究協力者数およびその理由の確認

B) 被験者保護

インフォームド・コンセント（IC）

*同意取得者・被験者の一覧表（連結表）の確認（更新状況、同意書との整合など）

*同意書の取得状況、保管状況、記載内容の確認

安全性情報

*有害事象（AE）、重篤有害事象（SAE）の発生状況の確認

*SAE発生時の事後対応の確認（機関の長への報告、当局報告、研究中断・中止基準への抵触など）

研究情報の確認（研究の安全性確保に関連する論文や学会発表などの有無、内容）

措置情報の確認（試験薬の添付文書改訂、当局からの注意喚起文書などの有無、内容）

その他（具体的に：）

C) 研究データの信頼性

*被験者の適格性（選択基準・除外基準）、および症例登録・割付手順の的確性の確認

*研究データの原資料確認（研究データが診療録など原資料のデータと一致することの確認）

*主要評価項目 副次的・探索的評価項目 安全性評価項目（AE/SAE）

その他（具体的に：）

D) 諸規則等および研究計画の遵守

*倫理審査承認に関する確認（許可通知書の保管、研究実施期間、修正申請の有無・要否、年次報告完了など）

- *臨床試験登録に関する確認 (UMIN臨床試験登録など：完了状況、内容更新の有無・要否など)
- 諸規則等の全般的遵守状況 (倫理指針、先進医療通知、ICH-GCP、本学各種手順書など)
- 研究計画書の全般的遵守状況 (倫理審査申請書やプロトコールからの逸脱など)
- その他 (具体的に：)

4.7.2 監査 (旧指針課題は任意)

- 実施する (軽微でない侵襲を伴う介入研究の場合、必要に応じて実施)
- 実施しない

【監査実施計画の概要】 詳細は添付資料 (監査手順書等) で規定

(A) 実施時期

(B) 実施担当者

(C) 実施内容

・実施する場合、その実施体制および実施手順 (添付資料にて提出可) :

4.8 研究に関する業務委託 (旧指針課題は任意) 有 無

「有」の場合、委託先、委託する業務の内容、および委託先の監督方法：

5 研究対象者の選定・依頼と協力の詳細

5.1 適格基準 (13.4に詳述する場合は、主な基準を記載)

選択基準：

甘草を含む漢方薬によって、浮腫・低カリウム血症・血圧上昇などの副作用症状をきたした成人患者。

除外基準：

血液・尿検体が採取できなかった者

通常診療のために血液・尿検体を使用して、残りが出なかった者

その他、主治医が不適切と判断した者

5.2 依頼方法 (研究対象者をリクルートする方法) ※ICの取得方法は9.1に記載すること

倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を患者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、当該患者の自由意思による同意を文書で得る。

5.3 協力の詳細 (研究対象者に求める協力の具体的内容)

当科外来診療において甘草による副作用を発症した患者に、検査のため採取された血液および尿の余剰分を同意の上で提供していただき、甘草及びグリチルリチン酸代謝物の測定を行う。

5.4 研究終了後の医療の提供に関する対応 (通常診療を超える医療行為を伴う研究の場合) (旧指針課題は任意)

本研究に参加する患者はもともと当院にて保険診療の範囲内で漢方薬を内服している患者である。

研究参加後 (つまり漢方薬による副作用が疑われたあと)、患者の希望があれば継続して漢方治療を行う。その場合も通常診療として保険診療を適応する。

6 計画が準拠する倫理ガイドライン

(A/B/Cは複数選択可、ただしA-1/2/3は該当するもの1つのみを選択すること)

「ヘルシンキ宣言」、および

A-1 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

(2015/4/1以後に承認された人対象医学系研究)

A-2 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

(2015/3/31以前に承認され、2017/5/29まで「臨床研究に関する倫理指針」準拠で行われていた臨床研究)

A-3 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

(2015/3/31以前に承認され、2017/5/29まで「疫学研究に関する倫理指針」準拠で行われていた疫学研究)

B ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

C その他 ()

7 負担およびリスクと利益

7.1 研究対象者の負担 (経済的負担を含む) と予測されるリスク、それらを最小化する対策

本研究では、漢方薬服用中にむくみや血圧上昇などの臨床症状が生じた際、通常診療の一環として血液検査・尿検査を行い、低カリウム血症の発症が判明した後の残血清・残尿検体を用いるのみである。そのため、本研究実施によって患者に身体的危険等の有害事象が発生することは考えにくい。

また、患者の費用負担は、一般診療にかかる費用以外はない。

個人情報 を 厳重に 管理する 手続、設備、体制等を整備することにより、患者へ不利益が生じることも極めて低いものと予想される。

患者に不利益が生じた場合の補償は特にないが、万が一、そのような事態が起きた場合には、関連する諸規定に従って事故報告を行い、患者にも適切な処置を行う。

7.1.1 重篤有害事象が発生した際の対応

(「軽微でない侵襲を伴う研究」は記載必須、複数記載可) (旧指針課題も記載が望ましい)

準拠する倫理ガイドラインおよび本学の標準業務手順書 (注1) に従い対応する

(注1) 「人を対象とする医学系研究における安全性情報の取り扱いに関する標準業務手順書」を指す。

先進医療に関する厚生労働省通知 (注2) に従い対応する (先進医療A・Bとして行う場合は必須)

(注1) 「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」を指す

その他の手順に従い対応する (下に具体的に記載) :

7.1.2 健康被害が発生した場合の補償の有無 (「侵襲を伴う研究」は記載必須) 該当しない (侵襲なし)

- 無（注：「侵襲が軽微」、または「通常診療を超える医療行為なし」の場合のみ選択可）
- 有（「軽微でない侵襲を伴い、かつ通常の診療を超える医療行為を伴う研究」は必須）

「有」の場合、その内容：

- 臨床研究保険（補償責任保険付き）
- その他（保険以外の健康被害補償措置を下に記載）

7.2 研究対象者に予測される利益（研究協力費等を含む）

本研究における研究協力者に対して、名古屋市立大学で行われる代謝物検査の結果を無料でえることができる。

研究協力者は、調査にあたり費用負担はない。交通費や謝礼は支払われない。参加に同意しない場合でもいかなる不利益も受けない。

7.3 社会的に予測される危険性と利益

危険性

特になし。

利益

甘草による副作用を生じるかどうかについては、非常に大きな個人差があり、どんなタイプの人か、いつ副作用を生じるのか、全く予測がつかない。ほとんどの場合は軽症で済むが、時に高齢者では不整脈などをきたして重篤な状態に至ることがある。本研究によって、甘草による副作用を生じやすいかどうかをあらかじめ判定することが可能になれば、最初から甘草を含まない漢方薬を用いるなどして重篤な副作用に至るのを未然に防ぐことが可能となる。

7.4 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応方法（旧指針課題も記載が望ましい）

被験者およびその関係者からの相談等には実務責任者が対応する。下記の通り連絡先を、説明文書に記載する。

三村將、慶應義塾大学医学部漢方医学センター、教授 [新宿区信濃町35仮設D棟2階、TEL03-5366-3824、FAX03-5366-3825]

8 個人情報保護の方法（匿名化の方法、発表の際の配慮等、とくに検体等を学外に移動する場合の配慮）

8.1 自機関のサンプル・データ 該当しない（利用なし）

匿名化： 有 無

（匿名化有りの場合）匿名化の実施： 自機関で実施（原則） その他（下に具体的に記載）

匿名化の手法： 連結可能匿名化 連結不可能匿名化

（連結可能匿名化の場合）連結表の管理： 自機関で管理（原則） その他（下に具体的に記載）

匿名化および連結表管理の具体的方法（匿名化を行わない場合は、その理由）：

名古屋市立大学に搬送されるサンプルには、個人が特定可能な一切の個人情報を記載しないが、各研究施設内では研究用IDと患者IDの対応表を作成することで連結が可能な匿名化を行う。対応表は各実施期間において厳重に管理され、試験終了後は慶應義塾大学医学部漢方医学

センターにて、厳重に管理保管される。

8.2 他機関のサンプル・データ（他機関から受領する場合のみ記載） ■ 該当しない（利用なし）

- 匿名化： 有 無
(匿名化有りの場合) 匿名化の実施： 他機関で実施（原則） その他（下に具体的に記載）
匿名化の手法： 連結可能匿名化 連結不可能匿名化
(連結可能匿名化の場合) 連結表の管理： 他機関で管理（原則） その他（下に具体的に記載）

匿名化および連結表管理の具体的方法（匿名化を行わない場合は、その理由）：

9 インフォームド・コンセント（IC）

9.1 研究対象者本人からのIC取得（慶應の患者さんから同意書を取得する場合のみ記載） 該当しない（本人から取得しない計画）

- 取得する：文書説明・文書同意（説明文書および同意書を添付資料として提出すること）
 取得する：口頭説明・口頭同意および記録作成（上記が必須の研究を除く。具体的方法を下に記載）
 原則として取得するが、困難な場合は代諾によりICを取得（9.2を記載のこと）

9.2 代諾者からのIC取得 ■ 該当しない（代諾者から取得しない計画）

- 取得する：文書説明・文書同意（具体的方法を下に記載すること。説明文書および同意書を添付資料として提出すること）
 取得する：口頭説明・口頭同意および記録作成（上記が必須の研究を除く。具体的方法を下に記載）
 原則として取得するが、困難な場合はICを取得せずに実施（9.3を記載のこと）

(1) 代諾による研究協力が必要な理由（未成年者、同意能力を欠く成人など）：

(2) 代諾者等の選定方針：

(3) 代諾者等への説明事項：

(4) インフォームド・アセントの取得（旧指針課題は任意）： 有 無

「有」の場合、説明する事項および説明方法（添付資料で提出可）：

9.3 ICを取得せずに研究を行う場合 ■ 該当しない（本人または代諾者からICを取得）

1. 新たに試料・情報を取得する研究

- 侵襲・介入・サンプル利用なし（オプトアウト実施）
 その他（「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」第12-5の規定による研究）

【同規定の適用要件①～④を全て満たしていることについて判断する方法を、下に具体的に記載】

<旧・臨床研究計画/疫学研究計画のみ選択可>介入なし・サンプル利用なし【オプトアウト実施】

2. 既存の試料・情報を利用する研究

- 1) 自機関の既存サンプル・データを、自機関で利用
- A. データのみ利用、人体採取サンプル利用なし【オプトアウト実施】
 - B. 人体採取サンプル利用あり
 - (ア) 不可能匿名化サンプルの利用（注：本課題での不可能化は該当せず）
 - (イ) 関連する先行研究で同意あり【情報の通知・公開】
 - (ウ) 公衆衛生向上に特に必要、同意取得困難【オプトアウト実施】
- 2) 自機関の既存サンプル・データを、他機関へ提供
- ア. 不可能匿名化サンプルの利用（注：本課題での不可能化は該当せず）
 - イ. オプトアウト実施【指針 第12-1(3)イ参照】
 - ウ. データのみ利用、高い社会的重要性、ア・イ実行不可【第12-1(3)ウ参照】
- 3) 他機関の既存サンプル・データを、自機関へ受領
- A. 匿名化サンプル・データを連結情報なしで受領【提供元でのIC取得確認】
 - B. 非匿名化サンプル・データ、または匿名化サンプル・データを連結情報付きで受領【提供元でのIC取得確認、およびオプトアウト実施】

10 研究資金の調達方法（資金提供元となる企業が特定できる場合は企業名を必ず記載すること）

本研究は、日本医療研究開発機構「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業研究課題名「甘草の副作用、偽アルドステン症発症予防のためのバイオマーカーの開発研究」の研究費で賄われる。検体移送費含め、当科では一切の費用負担は発生しない。

10.1 研究機関および研究者等の本研究に係る利益相反についての特記事項

- 無（「利益相反状況開示書」に記載の通り）
- 有（下に詳記）

10.2 保険外併用療養費の給付見込み： 有 ・ 無

「有り」の場合、その概要：

11 研究終了後の試料・情報の扱い

11.1 試料・情報の廃棄方法、匿名化の方法

・廃棄対象となるデータ・サンプル：

本研究では、データとして連結が可能な匿名化の為の対応表が廃棄対象となる。

当院で手配されたサンプルは全て名古屋市立大学に搬送されるため、当院に廃棄対象となるサンプルが残ることはない。

・廃棄する方法（匿名化徹底の方法など）：

連結が可能な匿名化のための対応表は、研究終了後5年、または試験中止後3年が経過した後、個別の調査用紙を保管する必要がなくなった際には、各研究実施機関の研究責任者が責任を持って、裁断機で裁断処理を行った上で破棄される。

最初の研究結果公表から5年間の後に、研究実施に関わる必須文書など（各種申請書・報告書の控え、研究協力者個人情報と研究用IDのコードリスト、同意書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類等）は裁断・破壊処理を行った上で廃棄される。

なお、本研究の目的とは全く異なる研究目的で使用する場合は、改めて倫理委員会に審査申請を行う。

11.2 試料・情報（連結表を含む）の終了後の保管（必要性、方法、廃棄時の匿名化）

該当しない

■ 少なくとも研究終了報告日から5年または最終の研究結果報告日から3年の、いずれか遅い方まで保管。

上記以外の方針により保管

・データの保管方法：

該当しない

UMIN症例データレポジトリ (UMIN-ICDR) で保管

■ 研究責任者、または研究責任者が指名する者が保管（保管者を具体的に記載）
堀場裕子（漢方医学センター）

その他の方法により保管（下に具体的に記載）

・サンプルの保管方法：

■ 該当しない

研究責任者が自ら保管

研究責任者が指名する者が保管

・保管者（氏名・所属等）：

その他の方法により保管

・具体的に記載：

11.3 将来の別研究への利用または他機関への提供の可能性

・IC取得時点では特定されない、将来の別研究に用いられる可能性 ■ 有 ・ 無

・IC取得時点では特定されない、他の研究機関に提供する可能性 有 ・ ■ 無

IC取得時点で想定される内容（上記いずれかが「有」の場合、具体的に記載）：

グリチルリチン酸代謝物以外の測定が必要になる場合。

11.4 ヒト細胞・遺伝子・組織バンクに試料等を提供する場合のバンク名、匿名化の方法

11.5 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性

有 ・ 無

- ・ 「有」の場合、研究対象者に関する研究結果（偶発的所見を含む）の取り扱い：

————— 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」は以下を記入 —————

12 遺伝子解析研究における配慮

12.1 遺伝情報の開示に関する考え方

12.2 遺伝カウンセリングの体制

————— 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」記入部分終わり —————

13 研究計画の詳細

- 添付資料としてプロトコルを提出し、以下は記載しない。
- 添付資料としてプロトコルを提出し、以下も記載する。
- 以下に記載する（侵襲および介入なしの場合のみ）。

13.1 研究の背景・目的・方法（専門家向けに詳記）

13.1.1 背景および本研究の科学的合理性の根拠

13.1.2 目的

13.1.3 方法

13.2 研究デザイン

- 観察研究（以下を記載）
 - 横断研究
 - 縦断研究 前向き 後向き
- 具体的なデザイン（）

□ その他（以下に記載）

13.3 結果（アウトカム）と原因（曝露）に関する指標

13.3.1 結果（アウトカム）およびその指標

・評価するアウトカム：

・その指標：

1) 主要評価項目

2) 副次的評価項目

3) 探索的評価項目

13.3.2 原因（曝露）およびその指標

・評価する曝露：

・その指標：

13.3.3 結果に影響する可能性のある因子（交絡要因）に対する配慮

（交絡要因情報の種類・収集法、予測される交絡要因の調整法、等）

13.4 研究対象者

13.4.1 研究対象者となる可能性のある集団の全体

13.4.2 選択（取込、採用）基準（比較群についても記載）

13.4.3 除外基準（比較群についても記載）

13.4.4 予定する研究協力者数およびその算出根拠

13.5 追跡・打ち切り

13.5.1 研究期間

13.6 研究の中止

13.6.1 研究を中止する場合の基準

13.6.2 研究中止を決定する方法

倫理審査申請に関する利益相反事項開示書

慶應義塾大学医学部長 殿

慶應義塾大学病院長 殿

以下の通り開示します。

2019年03月26日

研究責任者： 三村 将

所属(職名)： 精神・神経科学 (教授)

受付番号：2016-0314-6

(該当するものに■)

申請課題名 生薬甘草の副作用機序解明及び予防のための研究			
(1)	申請課題について 実施グループまたは本学は、構想段階から成果公表までのいずれかの時点で、外部から本課題の実施に対して何らかの金銭的支援または非金銭的支援を受けており（または今後受ける予定があり）、かつその中で本課題における利益相反事項（COI）として開示するものはありますか？ 【金額や内容を問いません】	<input type="checkbox"/> はい (別紙に詳記)	<input checked="" type="checkbox"/> いいえ
(2)	申請課題に関わる、その他の関係について 実施グループと外部の間の、過去3年度以内の本課題に直接関係しない金銭的関係または非金銭的関係のうち、本課題における利益相反事項（COI）として開示するものはありますか？	<input type="checkbox"/> はい (別紙に詳記)	<input checked="" type="checkbox"/> いいえ
(3)	知的財産権（特許権）について 実施グループの中で、広義において本課題に関係する特許権を保有している方はいますか？	<input type="checkbox"/> はい (別紙に詳記)	<input checked="" type="checkbox"/> いいえ
(4)	【臨床研究の場合】 インフォームドコンセント（IC）の説明文書等への記載について 説明文書等内に利益相反事項の記載はありますか？ 【説明文書等にはWebや掲示によるオプトアウト説明も含まれます】	<input checked="" type="checkbox"/> 有 (Web申請の場合を除き、説明文書を添付)	<input type="checkbox"/> 無

1. 当該グループ内あるいは共同研究者に慶應義塾の他の学部の研究者が参加していますか

はい いいえ

*本申請課題について、評価対象となる医薬品、医療機器、体外診断薬等があり、さらに次の(A) (B) (C)のいずれかに該当する場合は、次頁にて個別研究COI担当者を推薦すること。

(A) 本申請課題の利益相反事項について、「(1)申請課題について」が「■はい」となり、別紙に記載の具体的支援内容に研究資金で200万円、個人的フィーで100万円のいずれかを超えるものがある

(B) 本申請課題の利益相反事項について、「(2)申請課題に関わる、その他の関係について」が「■はい」となり、別紙に記載の過去3年間の具体的支援内容に研究資金で200万円(1社あたりの年間額)、個人的フィーで100万円(1社あたりの年間額)のいずれかを超えるものがある

(C) 本申請課題の利益相反事項について、「(3)知的財産権(特許権)について」が「■は

い」となり、別紙に記載の特許の対価が、研究者または研究者の会社に帰属する場合
 なお、上記に該当しない場合であっても、研究内容によっては個別研究COI担当者の設置
 を推奨する場合があります（例1.現時点では評価対象物はないが、将来的に評価対象物と
 なり得る可能性がある場合 例2.研究がスポンサーのメリットになり得る可能性がある
 場合等）。

2. 個別研究COI担当者に次の者を推薦いたします。

教職員番号： 所属： 個別研究COI担当者：

（個別研究COI担当者が特任教員の場合には資金元が本研究と関わりのないことをご確認下さい）

個別研究COI担当者を推薦する場合、下記の該当する項目にチェックを入れること。

なお、個別研究COI担当者がその責務を負えなくなる場合は、予め(概ね2ヶ月前までに)病院臨床研究
 利益相反マネジメント委員会事務局へ申し出ることとする。

(下記の3項目を満たす者が対象)

当該研究グループに属していない。

当該研究(臨床試験、治験を含む)の構想段階から成果発表まで研究に直接関与せず判断ができる。

実施する研究を理解している。

その他の理由()

3. 個別研究COI担当者に関する利益相反事項開示について

① 資金等提供者との関わりについて

本課題に関わり、過去1年間に何らかの金銭的支援、非金銭的支援を受けたことや、今後1年以内に
 受ける予定はありますか。(金額や内容は問いません)

はい いいえ

* 「はい」の場合はその時期、支援内容(資金等提供者(団体名など)、資金の種別、金額等)
 を記載すること。

② 知的財産権(特許権)について

広義において本課題に関係する特許権を保有していますか。

はい いいえ

(西暦) 20 年 月 日

個別研究COI担当者：

所属(職名)： .

【以下は修正申請時のみ記載】

前回倫理審査承認時の開示内容より、

<input checked="" type="checkbox"/>	変更なし → 前ページ、本ページのみ記載し提出すること (注) 個別研究COI担当者を設定する場合は開示書別紙も作成・提出すること。
<input type="checkbox"/>	変更あり → 前ページ、本ページおよび別紙を記載し提出のこと (注) 今回の変更箇所は下線を付すなどにより明示すること。
主な変更箇所(削除事項を含む)：	

第 1.4 版(2019 年 3 月 28 日作成)

承認番号 20160314

「生薬甘草の副作用機序解明及び予防のための研究」に対する
ご協力をお願い

研究責任者 三村將
漢方医学センター

本文書は、あなたに研究内容、同意に関する事柄などについて説明したものです。この研究は慶應義塾大学医学部の倫理審査委員会で人権擁護の面を含めその倫理性について検討を受け、慶應義塾大学医学部長および病院長により承認されています。また、千葉大学、金沢大学、名古屋市立大学、亀田総合病院、飯塚病院との共同研究として実施され、甘草の副作用である偽アルドステロン症が疑われる方に研究参加へのお願いをするものです。

この文書をよく理解した上であなたが研究に同意して頂ける場合には、「同意書」に署名をお願い致します。もちろん、同意頂けないからといって、そのことによりあなたが不利益を被ることは一切ありません。

説明や以下の文書の中でわかりづらい点、もっと説明して欲しいことがありましたら、遠慮なく質問してください。

1 研究目的

この研究の目的は、甘草による副作用を生じた患者さんの血液および尿中のグリチルリチン酸代謝物を測定することにより、甘草に対する副作用を生じやすい体質的素因の有無をあらかじめ判定できるかどうかを解明することです。

この試験にご参加いただく患者さんは、甘草という生薬を含む漢方薬によって、むくみ・低カリウム血症・血圧上昇などの副作用症状を経験された方です。それらの症状は、原因となった漢方薬を中止する、あるいは甘草を含まない漢方薬へ変更することにより、すみやかに改善します。ほとんどの場合は軽症ですが、高齢者では時に程度がひどくなり、不整脈などをきたして重篤な状態に至ることがあると言われています。

2 研究協力の任意性と撤回の自由

研究に参加することは、あくまであなたの自由意志によるものです。したがって、あなたの意志でこれを断っても、それによってその後の治療などになんら不利益を被ることはありません。

一旦同意した場合でも、不利益を被ることなくいつでも同意を撤回することができます。その場合、提供していただいた試料等や研究の結果などは廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究

目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時点ですでに研究結果が論文などで公表されていた場合のように、研究結果を廃棄することができない場合があります。もちろんこのような場合でも、個人を特定できる情報が公表されることは一切ありません。

3 研究方法・研究協力事項

研究実施期間：実施許可後、2020年12月末までを予定しています。

研究方法：当科外来診療において甘草による副作用を発症した患者さんに、検査のため採取された血液と尿の余剰分を同意の上で提供していただき、当科研究室の冷凍庫で保管の上、名古屋市立大学大学院薬学研究科生薬学分野（牧野利明教授）へ郵送してグリチルリチン酸代謝物の測定を行います。研究参加施設の合計で100人のご参加を当面の目標にしています。

研究協力事項：本研究では、甘草による副作用を確認するために保険診療の範囲内で行われる検査のため採取された血液と尿の余剰分のみを用います。そのため、新たに採血採尿を行ったりする必要はありません。また、保険診療の範囲内で行われる検査の結果についても統計調査のために参照します。

4 研究対象者にもたらされる利益および不利益

甘草は漢方薬の約7割に含まれ、最も頻用される重要な生薬の一つです。しかし、その甘草が原因となって上記の副作用症状を生じることが最も多く、その原因は未だよく分かっていません。しかも、甘草による副作用を生じるかどうかについては、非常に大きな個人差があり、どんなタイプの方が、いつ副作用を生じるのか、全く予測がつかないという問題点があります。しかし、本研究によって、甘草による副作用を生じやすいかどうかをあらかじめ判定することが可能になれば、最初から甘草を含まない漢方薬を用いるなどして重篤な副作用に至るのを未然に防ぐことが出来ます。

この研究の成果は医学の発展に寄与すると考えられ、この研究によって解明された成果が社会へ還元されることにより、当該研究に協力したあなたもその社会の一員として、この研究によって得られた最善の予防、診断及び治療を受けることができます。

通常診療以上の余分な費用負担が発生することはありません。

なお、研究に協力していただいたことに対する金銭を含めた報酬はありません。

5 個人情報の保護

この研究では、慶應義塾大学病院で検査のため採取された血液と尿の余剰分を名古屋市立大学大学院薬学研究科生薬学分野に搬送します。その際には、カルテ番号とも異なる検体番号で管理を行い、名前や年齢といった個人情報が外部に洩れることのないよう厳重に管理いたします。また、研究成果の発表にあたっては、個人情報は一切公表いたしません。

6 研究計画書等の開示・研究に関する情報公開の方法

研究計画書は、倫理委員会承認後に慶應義塾大学医学部漢方医学センターのホームページに開示し、いつでも入手・閲覧できるようになります。

7 協力者本人の結果の開示

この研究の計画等について、もう少し詳しくお知りになりたい場合には、これらに関する資料を用意いたしますので、お申し出ください。また、あなたご自身の検査結果について報告を受けたい場合は、あなたもしくは委託を受けた代理の方に担当医師より説明いたしますので、お申し出下さい。

8 研究成果の公表

得られた研究成果は、個人が特定できないように配慮し、可能な限り情報は公開します。また、関連業者やマスメディアには、公正な立場を常に心がけ対応します。

9 研究から生じる知的財産権の帰属

この研究の結果として特許権などの知的財産権が生じることがありますが、あなたはこれらについて権利はありません。

10 研究終了後の試料取扱の方針

今回、この研究のために提供していただくあなたの血液および尿から得られる試料は、グリチルリチン酸代謝物以外の測定が必要になる場合など将来計画されうる同様の研究にとっても貴重なものになるので、あなたの同意がいただけるならば、将来の医学研究のためにも使わせていただけるようお願いいたします。

また、将来、試料等を他の研究に用いる場合は、あらためてその研究について倫理審査委員会の承認を受けた上で利用させていただきます。

なお、提供していただいた試料等の所有権はあなたにはありません。

11 費用負担および利益相反に関する事項

- ・ 本研究は、日本医療研究開発機構「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業研究課題名「甘草の副作用、偽アルドステン症発症予防のためのバイオマーカーの開発研究」の研究費で行われます。
- ・ 診察料、および通常の検査費用は通常の診療と同様に保険診療で負担していただきます。
- ・ 研究協力者（患者さん）への報酬などの利益ありません。
- ・ 研究協力者（患者さん）への名古屋市立大学での検査に関する費用負担はありません。
- ・ 研究者・分担者と特定の企業との間に、本研究に関する直接の利益相反などはありません。

12 問い合わせ先

慶應義塾大学医学部精神神経科・漢方医学センター 実務責任者 三村将

160-8582 東京都新宿区信濃町 35

漢方医学センター 電話 03-5366-3824 FAX 03-5366-3825

承認番号(医学部倫理委員会) 20160314

臨床試験登録番号 UMIN0000NNNNN 非該当

患者 ID(慶應義塾大学病院)

研究協力の同意書

(研究終了後の試料の保存等について同意を取る場合)

慶應義塾大学医学部長 殿

慶應義塾大学病院長 殿

研究責任者 殿

私は、研究課題名「生薬甘草の副作用機序解明及び予防のための研究」について、説明文書(第 1.4 版(2019 年 3 月 28 日作成))を用いて説明を受け、下記の各項目について理解し、自らの意思により研究協力に同意します。

・説明を受け理解した項目(注: の中に、ご自身で✓印を付けて下さい。)

- | | |
|---------------------------------------|---------------------------|
| 1 研究目的 | 6 研究計画書等の開示・研究に関する情報公開の方法 |
| 2 研究協力の任意性と撤回の自由 | 7 協力者本人の結果の開示 |
| 3 研究方法・研究協力事項 | 8 研究成果の公表 |
| 【主な研究協力事項を記載: 診療録の参照、末梢静脈血および尿の残検体提供】 | 9 研究から生じる知的財産権の帰属 |
| 4 研究対象者にもたらされる利益および不利益 | 10 研究終了後の試料取扱の方針 |
| 5 個人情報の保護 | 11 費用負担および利益相反に関する事項 |
| | 12 問い合わせ先 |

・試料等の取り扱いに関する同意(説明を受け理解した項目のすべての に✓を記入された方)

1. 本研究の終了後、提供した試料等が説明文書に記載の通り、引き続き保存されることに同意します。
 はい(下記2へ) いいえ
2. 上記1の同意に基づいて保存された試料等が、将来新たに計画および実施される、本研究と同趣旨の医学研究に利用されることに同意します。
 はい いいえ

研究対象者記入欄

同意日 _____ 年 _____ 月 _____ 日 研究対象者 氏名: _____
 (西暦) (<署名、または記名・捺印>)

(研究者等記入欄)

説明日 _____ 年 _____ 月 _____ 日 説明者: _____
 (西暦) (必須: 研究/実務責任者・分担者)

(個人情報管理者記入欄)

研究対象者 ID(連結可能匿名化用)

生薬甘草の副作用機序解明及び予防のための研究

研究責任医師 並木 隆雄
千葉大学大学院医学研究院和漢診療学
千葉県千葉市中央区亥鼻1 - 8 - 1
TEL 043 - 222 - 7171 (内線5158)
FAX 043 - 226 - 2985
e-mail: tnamiki@faculty.chiba-u.jp
緊急連絡先 043-226-2984
臨床研究実施予定期間 2012.2.1 ~ 2020.12.31
2011.12.26. 計画書案 第1案作成
2011.12.27. 第2案作成
2014.01.06. 修正案作成
2015.12.01. 修正案作成

2016.10.06. 倫理審査承認
2017.05.22. 迅速審査修正案作成
2017.11.09. 修正案作成
2018.2.26. 修正案作成
2018.10.17. 修正案作成

臨床研究：「生薬甘草の副作用機序解明及び予防のための研究」

研究実施計画書

1. 研究の背景

甘草は、漢方薬に用いられる生薬の中で最も頻用される最重要品目の一つである。しかしまた、漢方薬による副作用で最も頻度が多い低カリウム血症も、この甘草が原因とされる。低カリウム血症を引き起こす主たる機序である偽性アルドステロン症の発症メカニズムが解明されてきているが、未だその予知は不可能であり、甘草への脆弱性には個人差が非常に大きいことについてもその原因は不明である。

1995年の加藤らの報告¹⁾、それに続いて牧野らが少人数の臨床例を用いて行った研究²⁾は、簡便な血液検査で測定出来るグリチルリチン酸代謝物(グリチルリチン酸、3-モノグルクロニルグリチルリチン酸、グリチルレチン酸など)の血中濃度を調べることで、偽性アルドステロン症を発症する体質的素因の有無を判断できる可能性を示唆している。本研究では多施設共同研究として症例数を増やし、グリチルリチン酸代謝物測定の有用性をさらに検証する。また、尿中グリチルリチン酸代謝物測定が血液検査に代替可能であるかどうかを検証する。

2. 研究の目的と必要性

この研究の目的は、甘草による副作用を生じた患者さんの血液中及び尿中のグリチルリチン酸代謝物を測定することにより、甘草に対する副作用を生じやすい体質的素因の有無をあらかじめ調べられるかどうかを解明する。

甘草による副作用を生じるかどうかについては、非常に大きな個人差があり、どんなタイプの方が、いつ副作用を生じるのか、全く予測がつかない。ほとんどの場合は軽症で済むが、時に高齢者では不整脈などをきたして重篤な状態に至ることがある。本研究によって、甘草による副作用を生じやすいかどうかをあらかじめ判定することが可能になれば、最初から甘草を含まない漢方薬を用いるなどして重篤な副作用に至るのを未然に防ぐことが可能となる。

3. 対象患者

甘草を含む漢方薬によって、浮腫・低カリウム血症・血圧上昇などの副作用症状をきたした成人患者。

4. 被験者に説明し同意を得る方法

千葉大学の倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を患者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、当該患者の自由意思による同意を文書で得る。

5. 研究の方法

(1) 研究の種類・デザイン

仮説探索的臨床研究

(2) 研究のアウトライン

当科外来診療において甘草による副作用を発症した患者で、検査のため採取された血液および尿の余剰分を同意の上で提供していただき、甘草及びグリチルリチン酸代謝物の測定を行う。

(3) 被験者の研究参加予定期間

2012年本研究承認後から、2020年12月末までを予定している。

2012年以降和漢診療科を受診した通常診療で得られたデータを名古屋市立大学大学院薬学研究科生薬学分野（研究責任者：牧野利明）に提供する。

6. 観察及び検査項目

年齢・性別と通常血液検査によって得られた血清カリウム値を参考データとし、名古屋市立大学において血液および尿中のグリチルリチン酸代謝物を測定する。

7. 中止基準

対象から同意の撤回があった場合、研究担当医師は該当検体及びそこから得られたデータを破棄するとともに、中止の日付・時期、中止の理由をカルテならびにCRFに明記する。

8. 有害事象発生時の取り扱い

本研究では、漢方薬服用中にむくみや血圧上昇などの臨床症状が生じた際、通常診療の一環として血液検査・尿検査を行い、低カリウム血症の発生が判明した後の残血清・残尿検体を用いるのみである。そのため、本研究実施によって患者に身体的危険等の有害事象が発生することは考えにくい。

また、個人情報を厳重に管理する手続、設備、体制等を整備することにより、患者へ不利益が生じることも極めて低いものと予想される。

患者に不利益が生じた場合の補償は特にないが、万が一、そのような事態が起きた場合には、関連する諸規定に従って事故報告を行い、患者にも適切な処置を行う。

9. 実施計画書からの逸脱の報告

研究責任医師または研究分担医師は、研究代表者の事前の合意および倫理委員会の事前の審査に基づく千葉大学大学院医学研究院長の承認を得る前に、研究実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。ただし、研究責任医師または研究分担医師は、被験者の緊急の危険を回避するため等のやむを得ない理由により、研究代表者との事前の合意および倫理委員会の事前の承認を得る前に、研究実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、研究責任医師または研究分担医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに研究実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、研究代表者および倫理委員会に提出し、研究代表者、倫理委員会および千葉大学大学院医学研究院長の承認を得るものとする。

研究責任医師または研究分担医師は、研究実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録し、研究責任医師は、医療機関で定めた所定の様式により千葉大学大学院医学研究院長および研究の代表者に報告しなければならない。研究責任医師は、これらの写しを保存しなければならない。

10. 研究の終了

(1) 研究の終了

研究の終了時には、研究責任医師は、速やかに研究終了報告書を千葉大学大学院医学研究院長に提出する。

(2) 研究の中止、中断

研究責任医師は、以下の事項に該当する場合は研究実施継続の可否を検討する。

- 1) 被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき。
- 2) 予定症例数または予定期間に達する前に、(中間解析等により)研究の目的が達成されたとき。

- 3) 倫理委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

倫理委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。研究の中止または中断を決定した時は、速やかに千葉大学大学院医学研究院長にその理由とともに文書で報告する。

1 1 . 研究実施期間

2012年当研究承認後から2020年12月31日まで

1 2 . データの集計及び統計解析方法

名古屋市立大学大学院薬学研究科生薬学分野 教授 牧野利明に一任している。

1 3 . 目標症例数及び設定根拠

本研究は探索的研究であり、参加施設合わせて合計200例の参加症例を目標としている。

1 4 . 被験者の人権及び安全性・不利益に対する配慮並びに個人情報保護

(1) 人権への配慮 (プライバシーの保護)

研究実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。病院外に提出する症例報告書等では、被験者識別コード等を用いて行う。研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含めないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた被験者のデータを使用しないこととする。

(2) 安全性・不利益への配慮

本研究では、漢方薬服用中にむくみや血圧上昇などの臨床症状が生じた際、通常診療の一環として血液検査・尿検査を行い、低カリウム血症の発生が判明した後、残血清・残尿検体を用いるのみである。そのため、本研究実施によって患者に身体的危険が発生することは考えにくい。

また、個人情報を厳重に管理する手続、設備、体制等を整備することにより、患者へ不利益が生じることも極めて低いものと予想される。

患者に不利益が生じた場合の補償は特にないが、万が一、そのような事態が起きた場合には、関連する諸規定に従って事故報告を行い、患者にも適切な処置を行う。

(3) 個人情報保護

あらかじめ被験者の同意を得ないで、同意説明文書で特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、個人情報を取り扱うことのないこととする。

1 5 . 患者の費用負担

患者の費用負担は、一般診療にかかる費用以外はない。

1 6 . 健康被害の補償及び保険への加入

(1) 健康被害の補償

通常診療の一環として行われる血液検査以外の健康被害は発生しないが、取り決めがあればそれに従う。

(2) 賠償保険への加入

賠償責任に備え、必要時研究責任医師および研究分担医師は賠償責任保険に加入する。

1 7 . GCP及びヘルシンキ宣言への対応

本研究はGCPを準用するものとする。また、ヘルシンキ宣言（2000年改訂）を遵守して実施する。

18．記録の保存

研究責任医師は、研究等の実施に係わる必須文書（申請書類の控え、千葉大学大学院医学研究院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、被験者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を保存し、研究発表後5年後に廃棄することとする。

19．研究成果の公表

研究によって得られた結果は、医学専門誌への掲載をもって公表される。

20．研究組織

研究代表者 名古屋市立大学大学院薬学研究科生薬学分野
准教授 牧野利明 研究全般の策定・実施・報告の調整、および施設間の調整

共同研究者 千葉大学大学院医学研究院和漢診療学 043-222-7171（内5158）

研究責任医師 並木隆雄 本院における本臨床試験の管理と遂行の総責任
准教授 平崎能郎 被験者への説明と同意の取得、薬剤投与検体採取
研究分担医師
特任講師

共同研究者 金沢大学附属病院 漢方医学科 076-265-2918

研究責任医師 小川恵子 被験者への説明と同意の取得、薬剤投与検体採取
教授

共同研究者 亀田メディカルセンター 東洋医学科 04-7092-2211

研究責任医師 南澤 潔 被験者への説明と同意の取得、薬剤投与検体採取
部長

共同研究者 慶應義塾大学医学部漢方医学センター 03-5366-3824

実務責任者 三村 将 被験者への説明と同意の取得、薬剤投与検体採取
教授

21．研究資金及び利益の衝突

本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存せず、研究の実施が被験者の権利・利益をそこねることがないことを確認する。本研究は、当面名古屋市立大学が研究代表をしている日本医療研究開発機構による受託研究費で賄われる。検体移送費含め、当科では一切の費用負担は発生しない。

22．実施計画書等の変更

実施計画書や同意説明文書の変更（改訂）を行う場合は予め各医療機関の倫理委員

会の承認を必要とする。

2 3 . 参考文献

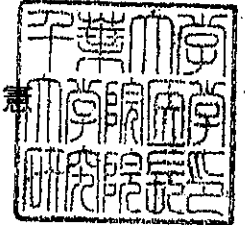
- Kato H, Kanaoka M, Yano S, Kobayashi M. 3-Monoglucuronyl-glycyrrhetic acid is a major metabolite that causes licorice-induced pseudoaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(6):1929-33.
- Ohtake N, Kido A, Kubota K, Tsuchiya N, Morita T, Kase Y, Takeda S. A possible involvement of 3-monoglucuronyl-glycyrrhetic acid, a metabolite of glycyrrhizin (GL), in GL-induced pseudoaldosteronism. *Life Sci.* 2007;80(17):1545-52.
- Makino T, Ohtake N, Watanabe A, Tsuchiya N, Imamura S, Iizuka S, Inoue M, Mizukami H. Down-regulation of a hepatic transporter multidrug resistance-associated protein 2 is involved in alteration of pharmacokinetics of glycyrrhizin and its metabolites in a rat model of chronic liver injury. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(7):1438-43.

倫理審査結果通知書

千大医総第453号
平成30年11月15日

申請者（実施責任者）
和漢診療学 准教授 並木隆雄 殿

千葉大学大学院医学研究院長
中山 俊 憲



受付番号 : 1282
課題名 : 生薬甘草の副作用機序解明及び予防のための研究
実施責任者 : 和漢診療学 准教授 並木隆雄

さきに倫理審査申請のあった上記課題に係る実施計画、~~出版公表原稿~~を審査等実施細則第8条第3項に基づき三者協議により下記のとおり判定されました。この結果に基づき、実施を許可いたします。

記

判定	非該当	<input checked="" type="checkbox"/> 承認	条件付承認
	変更の勧告	不承認	
理由又は勧告			