

第7回新潟大学中央臨床研究審査委員会議事要旨

【開催日時】2019年1月18日（金）16：00～16：50

【開催場所】新潟大学医歯学総合病院内 病棟12階 小会議室

【議題1】

議題名称	第5回委員会議事要旨の確認
結論	承認
質疑応答内容	
委員(医学)：前もって確認いただいているが、今一度確認いただきたい。宜しければ承認とする。 ≪異論なし≫	

【議題2】

議題名称	<新規審査（経過措置）> 研究課題名：抗ドナーHLA抗体（DSA）陽性症例に対する脱感作療法と抗体関連型拒絶反応治療へのリツキシマブの効果に関する臨床研究	
議題提出者	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院	氏名：齋藤 和英
資料受取年月日	2018年12月12日	
出席者(委員)	西條、上田、横山、石上、鈴木、小池、宮坂、若槻、種田、久保田、長村（TV会議参加）	
(技術専門員)	増子 正義	
委員 COI 関与状況	企業等と利益相反なし	
結論	継続審査	
質疑応答内容		
委員(医学)：審議に先立ち関連企業等とのCOIに該当するものがないか確認と署名をお願いしたい。もし該当する場合は申し出頂きたい。 <申し出なし> 成立要件を満たしていることを事務局にて確認されたため委員会成立を宣言する。 <以降、別紙1：委員・技術専門員意見書総括をもとに、質疑進行>		
委員(医学)：指示・提案1.2.3番について回答をお願いしたい。 (申請者)：まず1番に関して、外注している検査会社、使用している試薬をそれぞれ追記した。 (2番に関して) これまでリツキサン、リツキシマブという薬を使って、どの位MF Iが減弱したら効果ありとするか前向きなエビデンス、データがない。今までの経験から臨床的に腎機能が落ち着くというデータがある「30%以上の減弱」を奏効と定義する。 (3番に関して) 「抗ドナーHLA抗体」に統一する。		

委員(医学)：指示・提案 4 番の提案について、回答をお願いしたい。

(申請者)：“移植前のクロスマッチ検査陽性 (DSA 陽性) の症例”と書換えた。

委員(医学)：指示・提案 8 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：研究に参加されることで患者自身も直接利益を得られることが分かるよう文章修正した。

委員(医学)：指示・提案 9 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：同意説明文書と同様に記載した。また重症な Grade 3 以上の副作用について 0.6%程度というデータについても記載し、利益が大きいと分かる文章に修正した。

委員(医学)：指示・提案 14 番についてだが、類似の内容のため 12 番にて回答をお願いしたい。

(申請者)：同意説明文書の初めの「参加と撤回の自由について」というセクションに追記した。

委員(医学)：指示・提案 17 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：同意の取得、患者背景の聴取等の文言をすべて分かりやすく修正した。

委員(医学)：指示・提案 18 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：研究計画書でこの患者さん自身が直接利益を受けられるということが明確にわかるように、同じ文章を使って説明文書に記載した。

委員(医学)：指示・提案 19 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：指摘の文言を直接同意説明文書に追記させていただいた。

委員(医学)：指示・提案 20 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：誤解を招く可能性があったため、わかりやく条件で分けて記載し、クロスマッチ陽性で腎臓移植が受けられない現状の患者さんは、「現状では陽性症例で移植は禁忌で腎移植を行えない」と明確に伝えることとした。拒絶反応については、通常の今まで飲んでいる薬剤に加えて、ステロイドパルス療法や血漿交換法は保険適用がある旨と治療成績について記載した。

委員(医学)：指示・提案 21 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：指示・提案 17 番と同様に分かりやすい文言に修正を行った。

委員(医学)：指示・提案 24 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：提案の通り追記した。

委員(医学)：指示・提案 26 番について回答をお願いしたい。

(申請者) : 全体を書換えた。漢字も対応した中高生には理解可能と思われるアセントフォームとした。

委員(医学) : ご確認願いたい。 <委員より異論なし>

委員(医学) : 指示・提案 27 番について回答をお願いしたい。

(申請者) : 指摘の通り誤記を修正した。

委員(医学) : 指示・提案 28 番について回答をお願いしたい。

(申請者) : 2013 年から継続している研究であり、当科の移植に携わっていない医師をモニタリング担当者としてきた。これまでは認められていたが、交換変更する必要があるれば他科のドクターに変更する。

(事務局) : 法で求められているモニターの要件は、試験に携わっていなければ良いとされている。

委員(医学) : 質問 2 番について回答をお願いしたい。

(申請者) : どの施設でもコンセンサスが得られていない状況だが、患者さんの安全性を考えれば MFI 値 1000 以下を陰性とするのは決まっているため、陰性になってから腎臓移植をするということの方がより良いため、移植前にドナー抗体が陰性であることを確認してから移植を決定すると追記した。

委員(医学) : 質問 4 番について回答をお願いしたい。

(申請者) : ステロイドパルスは行う。研究計画書も患者同意書も修正を行った。

委員(医学) : 質問 6,7,8 番について回答をお願いしたい。

(申請者) : (6 に関して) 共同研究は現在のところ考えていない。同様のリツキシマブを使った多施設前向き治験が今後開始予定で新潟大学も参加する予定。その治験がうまくいけば保険適用が得られるため、その場合はこの試験は終了する予定。

(7 に関して) 現在まで 20 例程度の拒絶反応に対する治療目的でこのリツキシマブを使用した。現状では DSA という抗体に関しては、Class I と Class II に分けているが、Class I は 9 割の患者さんが改善している。Class II に対する抗体にはあまり効果が見られていない。

(8 に関して) すべて Grade I の Infusion reaction で投与を中止した症例はない。またリツキシマブを投与することで、その後に感染症を起こしたという患者も認めていない。非常に安全性は担保されている。

委員(医学) : 予定症例数はどれくらいか

(申請者) : あと 10 例ずつ追加で、計 40 例ほどを検討している。

委員(医学) : 質問 9 番について回答をお願いしたい。

(申請者) : 当院は小児腎移植を積極的に行っているが、体重が 10kg~15kg の体格でなければ腎移植が出来ず、年齢でクリアカットできない。経験上 4 歳~5 歳の体格だが、個人差があり、年齢制限を

設けてしまうと1歳でも外れるとこの臨床試験に参加できない可能性を危惧し設けていない。また、当院での治療経験は、以前6歳の患者にリツキシマブを成人と同じ用量で投与したが、大きな有害事象は認められなかった。また、日本では肝移植でリツキシマブの積極的な使用経験があり、最近出たデータでは平均3歳の小児10例ほどに同等量のリツキシマブを使用した結果、大きな有害事象を認めなかったということから同様の対応を考えている。

委員(医学)：投与量は/sq.か。肝移植は保険適用されているか。

(申請者)：そうである。保険適用はまだない。

委員(医学)：質問10番について回答をお願いしたい。

(事務局)：追加で提出を受けているのでこの場で資料を直接確認いただきたい。様式Eの「Q2～5で抽出された」の箇所の利益相反計画は、該当せずグレーアウトしている。その下の「Q1で抽出された」の箇所はまだ確認が完了しておらず未回答である。経過措置の研究はこの箇所は未回答でよく、1年後の定期報告までに収集されれば良いとされており、現状の資料で承認については問題ない。

委員(医学)：質問14番について回答をお願いしたい。

(申請者)：猶予日数を加筆することも考えたが、非常に煩雑になると思い、患者さんの同意説明文書にはわかりやすい表とした。更にプラスマイナス何日等々書くと誤解を招くと考え記載しなかったが、書いた方が明確との指摘であれば追記する。

委員(医学)：どれだけ分かりやすく伝えられるかが大事である。今まで実際に何回かされて問題がなく、丁寧にご説明されるということであれば必須でないと思う。

委員(医学)：研究計画書にアローアンスの記載はあるか。

(申請者)：記載している。

委員(医学)：総評2番について回答をお願いしたい。

(申請者)：MFI1000未満で陰性、それより高ければ陽性と判断している。ただ、患者さんによってはかなり幅広く高い抗体値の方がおられるが、これ以上だとこの治療は効果がないというエビデンスは現在まで全くない状況のため、適格条件にMFIの値を入れることはしていない。必要であれば追記する。またMFIが3000未満であれば腎移植可能と判断する根拠については、日本で症例数の多い女子医科大学がMFI3000以下をlow risk群として既にリツキシマブを行った治療を多数行っていると発表しており、その経験を基にしている。

委員(医学)：細かいところだが、「奏効」の効の字が「攻」となっているところが多々見受けられる。効果の「効」であるため見直していただきたい。

《申請者退室》

委員(医学)：では審査意見の結論を確認する。委員の方から出た質問に対しては一応もう説明同意文書は訂正されていて研究計画書も訂正されている。

誤記を修正いただくだけであれば、簡便審査ということで宜しいか。

<その他意見なし>

審議終了

【議題 3】

議題名称	<継続審査（新規審査）> 研究課題名：治療感受性非典型的 EGFR 遺伝子陽性未治療非扁平上皮非小細胞肺癌がん患者さんに対するアファチニブとプラチナ併用化学療法を比較する第 III 相試験	
議題提出者	医療機関名：新潟県立がんセンター 一新潟病院	氏名：田中 洋史
資料受取年月日	2019 年 1 月 17 日	
出席者(委員)	西條、上田、横山、石上、鈴木、小池、宮坂、若槻、種田、久保田、長村（TV 会議参加）	
(技術専門員)	西條 康夫	
委員 COI 関与状況	企業等と利益相反なし	
結論	承認	
質疑応答内容		
委員(医学)：12 月 7 日に審査した県立がんセンター主導の研究について、訂正資料が提出された。 事務局から概要説明をお願いしたい。		
事務局：意見一覧における指示・質問については訂正されていることを確認した。委員会の中で指摘された監査手順書と連結匿名化テンプレートが提出されたためご確認いただきたい。		
<文書確認>		
事務局：次に和歌山医科大学の COI で確認不可の回答について、和歌山医科大学では前年度分の COI 自己申告を収集しており、当該年度についてはまだ自己申告を受けていないため、確認不可としている。臨床研究法の Q&A を根拠にこのように対応したとのことである。定期報告で前年度分を出し直していただくことになるため、その際に確認可能となる。また追加施設が二つ増え、その COI、要件確認シート、分担医師リストなど提出があり、問題ないことを確認している。		
委員(医学)：よろしければ承認にしたいと思うがいかがか。		
<異論なし>		

【議題 3】

議題名称	<変更審査（経過措置）> 研究課題名：小児期発症の新規バセドウ病を対象とした抗甲状腺剤単独療法と抗甲状腺剤とコレステロール吸収阻害剤併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較研究	
------	---	--

議題提出者	医療機関名：新潟大学医歯学総合 病院	氏名：長崎 啓祐
資料受取年月日	2019年1月14日	
出席者(委員)	西條、上田、横山、石上、鈴木、小池、宮坂、若槻、種田、久保田、 長村 (TV 会議参加)	
(技術専門員)	山田 貴穂	
委員 COI 関与状況	企業等と利益相反なし	
結論	承認	
質疑応答内容		
<p>委員(医学)：11月に審査し、アセント文書等を修正頂き先月承認となった研究である。委員から簡単に説明をお願いしたい。</p> <p>(事務局)：jRCT登録時、各施設に連絡を行ったところ、jRCT登録事項の文言の変更、医師の交代・追加があり、それについて変更依頼があった。特に研究の内容については変更ない。</p> <p>委員(医学)：研究内容に変更はなく承認ということではよいか。</p> <p><意見なし></p>		

【議題4】

議題名称	<変更審査(経過措置)> 研究課題名：2型糖尿病合併不整脈治療デバイス植え込み患者におけるエンパグリフロジン介入後の重症不整脈数変化を評価するためのプラセボ対照二重盲検比較試験	
議題提出者	医療機関名：新潟大学医歯学総合 病院	氏名：南野 徹
資料受取年月日	2019年1月10日	
出席者(委員)	西條、上田、横山、石上、鈴木、小池、宮坂、若槻、種田、久保田、 長村 (TV 会議参加)	
(技術専門員)	山田 貴穂	
委員 COI 関与状況	企業等と利益相反なし	
結論	承認	
質疑応答内容		
<p>委員(医学)：変更内容の概略を事務局から説明いただきたい。</p> <p>(事務局)：こちらも研究内容には変更はないが、分担施設の研究分担医師を複数名登録したとのこと で新たに研究分担医師リストを提出いただいた。</p> <p>委員(医学)：研究分担医師リストが追加になったということだが、よろしいか。</p> <p><意見なし></p>		

【議題 5】

議題名称	事務連絡
質疑応答内容	
以下事務局より報告した。 <ul style="list-style-type: none">● 審査受付状況● 模擬審査について	

以上

委員・技術専門員 意見書総括

事務局管理番号：SP18007
研究課題名：抗ドナー抗体（DSA）陽性症例に対する脱感作療法と抗体関連型拒絶反応治療へのリツキシマブの効果に関する臨床研究

指示・提案			研究者回答
1	研究計画書	当該研究の主要評価である、MFI値（Mean fluorescence intensity）を測定する検査会社（試薬）を特定されている場合は、プロトコルへ記載されてははいかがでしょうか。	医学専門家 HLA研究所にてLABscreenという試薬を使用して行うことを記載しました。
2	研究計画書 P8 7.	主要評価項目にMFIの減弱とありますが、何%の減弱で有意と判断するか明確に記載したほうがいい。	医学専門家 明確な基準がないこと、症例数が多くないこと、基本的に治療をしなければ悪化することなどから、治療前よりいくらかでも低下した場合を奏功としたほうが、現状では明確かと思っておりました。しかし、今までの経験から、30%以上の減弱を奏功と定義させていただきました。
3	同意説明文書	当該介入研究は、MFI値を測定するための研究協力依頼でもありません。「抗ドナーHLA抗体検査」を行うことが研究の目的の一つである旨の記載整備をされると読みやすくなるものと思いました。なお、文書内に示されている、「ドナーに対する抗体（抗ドナー抗体）、抗HLA抗体」等とあり、単語を統一された方が読みやすくなると思います。	医学専門家 目的のところに追記しました。抗ドナーHLA抗体で統一しました。
4	研究計画書 P3 3. 同意説明文書 P2 1.6	「DSA陽性症例に対する腎移植を希望する患者」という表現では、「移植前のクロスマッチ検査で陽性(DSA陽性)の患者」（同書p.7）、あるいは同書同意説明文書p.2にある「クロスマッチ陽性移植を受けられる患者さん」ということが理解できません。表現の改善をされてははいかがでしょうか？	生命倫理・法律の専門家 修正しました。
5	研究計画書 P5 4.(4)	リツキシマブの重大な副作用としてアナフィラキシーがあります。単施設の研究ではありますが、対処実績を踏まえた標準的な手順を計画書内に明記され安全な実施をお願いします。	医学専門家 標準的な投与方法を記載しました。
6	研究計画書 P5 4.(5)	予定症例数が未記載です。記載をお願いします。	医学専門家 記載いたしました。
7	研究計画書 P8 6.(1) P10 10. P11 14.(2)	・P8 6臨床研究の対象者に対する治療 (1)臨床研究実施前及び臨床研実施中に・・・→臨床研究 ・P10原資料等の閲覧について、計画書では監査は設けられていませんので監査は誤記ではありませんか。 ・P11 (2)保険以外の保証の有無とその内容 (1行目)我が国の健康では認可されてない。について記載整備をお願いします。	医学専門家 すべて修正しました。
8	研究計画書 P10 12.	この内容（「この薬剤により・・・拒絶反応治療が可能になることが期待される」）は、A「本研究の被験者が直接受ける利益」およびB「将来この治療法が確立した際に、それを利用できる患者の利益」のいずれにも読めます。「予想される利益」はAでなければならないかと思しますので、それが明確に分かるように表現すべきです。（例えば、クロスマッチ陽性移植における拒絶反応を抑制することができる、というような内容でしょうか？）	生命倫理・法律の専門家 修正いたしました。
9	研究計画書 P10 12.	予想される副作用等が列挙されていますが、これらの発生頻度や深刻さの説明がありません。ここの記載内容は、「予想される利益」と比較して「予想される不利益」が十分に低いと言えるのかを判定するためのものなので、もっと詳細な情報が必要かと思えます。	生命倫理・法律の専門家 詳細な情報をすべて追記しました。
10	研究計画書 P11 14. 同意説明文書 P10 13.	保険の加入は無しとなっている。一方説明と同意書 1 3 健康被害が発生した場合の治療と補償の項目は、研究者の加入する保険からの補償の給付を受けられます、記載されています。統一をお願いします。	医学専門家 同意説明文書の記載を削除しました。
11	研究計画書 P11 13. P11 14.(2)	字の誤りが見られるので訂正願いたい。 ・「夜間・休日は第1研究室に鍵がかかる」→「夜間・休日には第1研究室は鍵がかかる」 ・「我が国の健康では」→「わが国の健康保険では」 ・「認可されてない」→「認可されていない」	医学専門家 修正しました。
12	研究計画書 P11 14.(2)	「健康では認可されてない」は誤記かと思われます。	生命倫理・法律の専門家 修正しました。
13	同意説明文書	説明文書には、臨床研究を実施する研究費の出所が記載されていないようです。追記が必要かと存じます。	医学専門家 同意説明文書12に記載しました。

14	同意説明文書	臨床研究に参加した後の同意の撤回の自由は記載されています。しかしながら同意撤回書をだれにどのように渡すのか（郵送等を含め）説明文書には記載がないようです。同意撤回の手続きを記載してはいかがでしょうか。	医学専門家	同意説明文書1.2に追記しました。
15	同意説明文書	同意書と同意撤回文書が「平成」で記載することとなっています。改訂の手間を考えますと西暦表記をご検討されてもよいかと思います。	医学専門家	修正しました。
16	同意説明文書 P3 1.6(上から14行目)	研究であることを区別する必要があります。よって、 <u>治療法を開発すること</u> にいたしました。→臨床研究として計画しています。等	医学専門家	修正しました。
17	同意説明文書 P3~4	医療者は一読して理解できるのかもしれませんが、患者が読んでも理解しにくいように思います。例えば、左の列に並んでいる項目の、「患者背景」や「抗HLA抗体」「投与」とは、各々「患者背景の聴取？」「抗HLA抗体の検査？」「リツキシマブ投与？」のことでしょうか？患者が読んで理解できるよう、表記を改善すべきかと思います。	生命倫理・法律の専門家	修正しました。
18	同意説明文書 P6~7 4.,4.1	研究計画書と同様に、「本研究の被験者が直接受ける利益」が明確になるように改善すべきかと思います。	生命倫理・法律の専門家	修正しました。
19	同意説明文書 P8 4.2	同意説明文書P8冒頭の腎生検について、その必要性やリスク（腎生検では死亡例1/10万、輸血あるいは緊急手術0.2%と報告されていますので）についてもう少し具体的に説明したほうが良いと思います。	医学専門家	追記しました。
20	同意説明文書 P8 5	対象者が研究に参加するか否かの判断に当たっては、この「他の治療法」を選択した場合はどういことになるかは重要な部分だと思います。「・・・抗ドナー抗体が抑制できず、移植腎機能が悪化した場合でも経過観察ということになります。」 現行の免疫抑制、血漿交換では完全な制御は難しいのかもしれませんが、下線の部分の「経過観察」も大切な医療行為だと思うので、対象者から【何もしない】という誤解が生まれないように、「経過観察」については少し詳しい説明文になれば良いと思います。	一般の立場	次のように変更しました。 ① クロスマッチ（DSA）陽性腎移植症例；現状では保険で認可されている治療で有効なものは存在せず、腎移植は行うことができません。 ② 抗ドナーHLA抗体による拒絶反応に対しては、通常の内服免疫抑制療法（カルシニューリン阻害薬、代謝拮抗薬）を継続し、ステロイドパルス療法や血漿交換療法による抗体除去を行うことが可能です。国内他施設より5年移植腎生着率はリツキサン使用症例で94%であるのに対し、リツキサン未使用症例では84%であったと報告されている。
21	同意説明文書 P8 5	今後クロスマッチ陽性移植を受ける場合と、移植後に抗ドナー抗体による拒絶反応に対する治療を受ける場合とを明確に分けて、それぞれの治療法を記載したほうが良いと思います。また、「通常の免疫抑制療法」、「血漿交換療法」、「通常の拒絶反応治療」の内容や効果等についても、簡潔に記載したほうが良いと思います。	生命倫理・法律の専門家	修正しました。
22	同意説明文書 P8 7	(1行目)参加の意志→意思	医学専門家	修正しました。
23	同意説明文書 P9 8	なおこの臨床試験が正しく行われていて秘密が守られることを前提として→正しく行われているかどうかをモニタリングを行う、等の内容となるよう記載整備をお願いします。	医学専門家	修正しました。
24	同意説明文書 P11	臨床研究法の研究審査基本原則の「信頼性の観点」も付け加えたら如何でしょうか。	一般の立場	追記しました。
25	アセントフォーム_拒絶反応(中高生用) P5 ②	「・・・悪い抗体を取り除きます。」中高生用で一定程度の理解力はあるので、血漿交換について簡単に説明したら如何でしょうか。	一般の立場	追記しました。
26	アセントフォーム	アセントを年代別に各2種類用意されていますが、中高生用はどう見ても小学生レベルのものです。このアセントを手渡された中高生は戸惑いとともに、不信感を抱くのではないのでしょうか。	一般の立場	中高生用を適当と思われるものに、全体的に変更しました。
27	アセントフォーム_腎移植用(小学生以下用)	・小学生以下アセントフォームの「良いこと」の項で、注射がちゅうとなっています。 ・「このおくすりの良いこと・良くないこと」 《良いこと》この薬をちゅうすると、・・・→ちゅうしゃ？の誤りと思われる。	医学専門家	すべて修正しました。
28	実施計画 1(3)	モニタリング担当者は、貴科の医師であり、第三者と言えないと思います。研究の質の保証には第三者が適当だと思います。	医学専門家	これまで、記載した先生がモニタリング担当で継続してきました。この時点で変更することが必要でしょうか？
質 問				研究者回答
1	研究計画書	貴科では、ボルテゾミブの臨床試験も実施していたと思います。実施時期が重複していたと思いますが、対象症例の選択はどうしていましたか？	医学専門家	ボルテゾミブは試験を中止にしました（終了手続き）。

2	研究計画書	リツキシマブ投与によるDSAの低下を確認することなく、移植を実施するのは一般的なものですか？	医学専門家	DSAの確認を追加し、それに伴い図や患者同意書の表も変更しました。MFI<1000となることを腎移植可能な条件としました。
3	研究計画書	初回リツキシマブ投与後DSAが高値の例に、2回目の投与を実施するのはどのような目的でしょうか。2回目で低下した例に対してその後移植を行うこともあるのでしょうか。	医学専門家	本試験終了後にMFI<3000となった症例は、再度、本試験に参加可能としました。追記してあります。
4	研究計画書	移植後にDSAが陽性化した患者に対して、本研究においてリツキシマブを投与する場合、「通常の拒絶反応治療」（ステロイドパルス療法等）は行わないという理解でよろしいでしょうか。	生命倫理・法律の専門家	ステロイドパルスは行いますので、研究計画書も患者同意書も変更いたしました。
5	添付文書	リツキシマブについて、医薬品の概要等を記載した書面が添付されていませんが、不要という理解でよろしいでしょうか。	生命倫理・法律の専門家	添付いたします。
6	研究計画書	非常に症例数が少なく、研究期間が10年と長期ですが、共同研究は考えられなかったのでしょうか？	医学専門家	現在のところ考えておりません。なお、我が国でも同じような治験が他施設共同で開始になる予定です。リツキシマブの使用が保険で認可されれば、当院での本試験は終了となる予定です。
7	研究計画書	既に2013年から臨床研究が開始されているようですが、現時点での効果や有害事象はいかがでしょうか。	医学専門家	現在まで、抗体陽性症例の移植にリツキシマブ使用目的で本試験に参加された患者様はおられません。すべて、拒絶反応治療の患者ですが、現時点ではDSAはHLA Class IIに対しては90%の患者で改善しております。HLA class IIに対するDSAにはあまり効果が見られません。有害事象は微熱程度の発熱、そう痒感、ほてり、頻脈などのInfusion reactionがありました。すべてGrade1で投与には問題はありませんでした。リツキシマブが原因であると考えられた感染症も認めておりません。
8	研究計画書	本研究におけるこれまでの安全性について説明してください。	医学専門家	上記でも記載しましたが、有害事象は微熱程度の発熱、そう痒感、ほてり、頻脈などのInfusion reactionがありました。すべてGrade1で投与には問題はありませんでした。リツキシマブが原因であると考えられた感染症も認めておりません。
9	研究計画書	小児に対して何歳くらいまでを対象とするのでしょうか。成人と同様の対応で問題はありますか。	医学専門家	実際に腎移植ができるお子様の体重が10-15kgで、おおよそ年齢でいうと4-5歳程度からになりますので、本試験の適応年齢は移植が可能な年齢ということになるのが現実的です。しかし、何歳と定義できません。個人差の問題、ドナーの腎臓の大きさの問題なので、小児の年齢制限は設けておりません。本試験でも当院で以前6歳の小児に拒絶反応治療を目的に投与した経験があります。また、昨年、ABO不適合肝移植では平均3歳の10例のお子様成人と同様の投与量でリツキシマブを使用して投与不可となる症例はなかったと報告されていることを考えれば、問題はないと考えております。
10	研究計画書	COIに関する書面がありませんが、今回は該当しないことから添付されていないということでしょうか。	生命倫理・法律の専門家	準備いたします。
11	研究計画書 P8 7.	主要評価項目、副次的評価項目の欄で「奏功した症例の割合」「改善した症例の割合」としていますが、具体的に設定した〇%は1例でもあればOKなのでしょうか。また、悪化が多数あり、改善が1例でもあれば改善したとするのでしょうか？	医学専門家	今回は比較試験ではありませんので、〇%奏功した場合にリツキシマブが有効であるという設定は困難かと思いますがいかがでしょうか？本試験で、どのくらいの奏功割合かを検討するのが目的となっております。
12	研究計画書 P9 3.	(7行目)「同時に当該医薬品の製造メーカーに連絡する」とありますが、どのような場面を想定されているのでしょうか。	医学専門家	削除しました。
13	研究計画書P11 14. 同意説明文書 P10 13	実施計画書では保険への加入は「無」と記載されています。説明文書の13項では、補償がなされ、「研究者の加入する保険からの補償の給付を受けることができます」と記載されています。どちらが正しいでしょうか。	医学専門家	同意説明文書に記載している文章を削除しました。
14	同意説明文書 P4 1.7	説明文書のスケジュール表にはアローワンスが記載されていないようです。不要あるいは別に説明されるということでしょうか。	医学専門家	表にすると分かりにくく混乱をまねくと考えたため記載しておりません。おおよそのスケジュールが分かるので、これで良いのではないかと思います。いかがでしょうか？
15	同意説明文書 P9 11, P10 13	説明文書の11項では連絡先の研究責任医師と研究分担医師が記載されています。13項では記載されていませんが、不要でしょうか。	医学専門家	追記しました。
総 評				

1	【臨床研究の特徴】 DSA陽性患者への腎移植は禁忌である。また、移植後にDSAが陽性化した患者は難治性の抗体関連型拒絶反応を発症し、治療困難な状況である。本研究はリツキシマブの腎移植領域への適応拡大に向けた研究計画の準備段階としての臨床研究である。	技術専門員	ありがとうございます。
2	【注意すべき点】 ・適格条件にMFI値が必要ではないのか。 ・2週後のMFI値 < 3000であれば腎移植可能と判断する根拠が明らかでない。	技術専門員	現状ではMFI値で不適格と線引きできるデータがないため、適格条件にはMFI値を入れておりません。また、日本で圧倒的に症例数の多い女子医科大学が、MFI < 3000以下を腎移植後のAMR low riskとし、リツキシマブで腎移植を行い良い成績を報告していることを参考にしています。
3	【考えられるメリット・デメリット】 ・MFI値 > 3000の移植を行わない患者にリツキシマブを追加投与することに患者へのメリットはないのではないか。	技術専門員	計画書を変更しました。MFI > 3000以上の患者でも、本試験終了後にMFIが低下する可能性が高いので、その後の再参加を可能としましたがいかがでしょうか？
4	【総評】 ・2つの異なる介入を、一つの臨床試験としてまとめるのは適当ではないのではないか。 ・試験デザインが介入試験として妥当なのかご検討ください。 ・主要評価項目の「減弱」とはなにを指すのか、不明確。MFIがわずかでも低下すれば奏功とするのか？	技術専門員	2013年より、2つの介入を1つにして行ってきた経緯があり、経過措置案件であることもあり、そのままにしております。MFI値の減弱についてですが、今までの我々の経験をもとに30%以上の減弱を奏功と定義しました。。
5	実施すべき、意義のある臨床研究だと判断します。	医学専門家	ありがとうございます。
6	経過措置案件でもあり、また、内容的に特に問題となるものではないと考えます。	医学専門家	ありがとうございます。
7	リツキシマブによりDSA陽性腎移植の生着率が向上する可能性があり、実施に値します。	医学専門家	ありがとうございます。
8	研究を継続して差し支えないと思います。	医学専門家	ありがとうございます。
9	意義ある研究だと思います。	生命倫理・法律の専門家	ありがとうございます。
10	DSA陽性患者へのリツキシマブの有効性・安全性が確認され、保険適応が拡大されれば有益であり、実施する価値があると思います。	医学専門家	ありがとうございます。
11	研究計画書の10ページによると、infusion reaction1が約90%の患者において報告されており、その他にも副作用の可能性があるので、これらの点について、事前に、患者に十分に説明していただければと思います。	生命倫理・法律の専門家	患者説明文書に追加説明を記載しました。