

# 第 13 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 4 月 19 日（金） 15：57～17：20

【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	<新規審査>SP19002 慢性腎臓病患者における治療用特殊食品（低たんぱく質米）の使用が腎機能低下速度に与える効果に関する多施設共同無作為化比較試験	
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院	氏名：成田一衛
資料受取年月日	2019 年 3 月 15 日	
出席者(委員)	西條, 横山, 長村, 上田, 石上, 鈴木, 小池, 櫻井, 宮坂, 種田, 久保田	
結論	継続審査	
質疑応答内容		
<p>&lt;別紙①：委員・技術専門員意見書総括をもとに質疑進行&gt;</p> <p><u>委員(医学)</u>：まず COI の確認をしたい。該当がある場合には、お申し出ください。&lt;申し出なし&gt;</p> <p><u>指示・提案 2</u>について</p> <p><u>委員(医学)</u>：研究計画書「2. 臨床研究の背景：① CKD の疫学データを含む現状、標準療法とその成績や予後等について記載がなく、臨床研究実施の必要性や全体像が不明瞭なので追記を提案する。② KDIGO 分類の CKDG3aA2～G4 が対象となる根拠が不明瞭であるので、病期毎に背景等を記載してはどうか。③ 有効性評価の主要評価項目と副次的評価項目について、評価項目として用いる妥当性を追記してはどうか。④ 研究計画書 8. (1)：安全性の項目として採用されている妥当性あるいは、各測定項目の妥当性が不明瞭なので、関連した記載を追記してはどうか。」</p> <p><u>(申請者)</u>：①のCKDの疫学データを含む現状、標準療法、成績、予後などについて追記した。ただ、この標準療法の成績はほぼすべて海外のもので、本邦における食事療法の論文が極めて少ない。したがって今回この私たちの研究が必要だということにもなり、そのような書き方をしていることご理解いただきたい。</p> <p>②について、最初は3b以降の成績を書いていたが、ガイドライン等々含めて一般的にステージ3a以降でたんぱく質制限が推奨されており、3a以降で食事療法を行うことに関しての妥当性は間違いないと思っている。さらに、今回の対象がCKDのG3aA2と呼ばれるステージからA4までの方が対象となるのがなぜか不明瞭だとの指摘だが、これは我々の実施した先行研究の対象であり、前回の研究の結果を基に今回の研究案を立案しており、前回の研究対象を引き続き使用しないと成り立たないため、この対象となるということをご理解いただきたい。</p> <p>③番④番同じことを回答するが、主要評価項目、副次評価項目の妥当性について追記した。特に主要評価項目に関しましては、腎機能低下を抑制できるかを見ており、副次評価項目については、</p>		

前回の研究で長期に観察した方が良いと考えられたものを採用している。前回の研究データを示しつつ研究計画書に記載した。

④について、筋肉の素であるたんぱく質を制限するため、筋肉減少症の方々が増えてくる可能性がある。先行研究でも両群間に差はなかったが、両群とも筋肉量の減少が見られた。最終的にサルコペニアと診断される方はいなかったが、そのまま続けるとサルコペニアとなった恐れがあったので、よりここを強調した書き方とした。

委員(医学)：追記したものを見ないと何とも言えないが、研究として見た時に背景や、評価項目あるいは過去との比較でどのようなデータ、どのような項目があり、どのように期待されているのか記載されているか修正案で確認したい。

#### 指示・提案3について

委員(医学)：「2. 臨床研究の背景から、たんぱく質制限の有効性を検証するのが先と考えられるが、ガイドラインでは既にたんぱく質制限が推奨されている。その整合性と本研究の妥当性について説明してほしい。」

(申請者)：背景に記載したが、理論的にCKD患者においてたんぱく質制限が有効であるのは、生化学的にも病理学的にも理論的には理解できると思われる。主に海外の報告を中心としてその効果が示されており、ガイドラインはその論文を引用して作成されている。

ただ本邦でのデータがほとんどなく、たんぱく質制限の有効性安全性、さらにはその方法について、ガイドラインにはたんぱく質制限の方法について述べられておらず、今回低たんぱく質米を使うことでよりうまくいくことを証明するため前向き研究が本邦で必要である。

委員(医学)：今回の臨床研究は摂取群コントロール群両方ともたんぱく質制限は行うが、研究群は低たんぱく質米を使うということか。

(申請者)：そういうことです。

#### 指示・提案4について

委員(医学)：「2. 臨床研究の背景の説明において、「非使用群・使用群」「摂取群」の用語が混在している。」

(申請者)：すべて摂取群、非摂取群ということで変更した。

#### 指示・提案5について

委員(医学)：「2. 臨床研究の背景の最後に、先行研究より、より長期のたんぱく質制限食が腎機能の低下速度の抑制に有効という仮説を立てているが、P15 目標症例数の設定根拠 8 行目から 14 行目までの説明がわかりにくいので補足しては。」

(申請者)：CKD患者さんにたんぱく質制限を開始して、一過性に腎臓の機能が下がることがあり、たんぱく質制限が一過性に悪いように見えるが、その後は腎機能が下がる度合いが遅くなる。腎臓の機能が横ばいになるということが海外を中心に報告されている。

前回の研究でも同様の結果が出ており、最初の16週位までは低たんぱく質米を使った群の方が腎機能は低下するが、16週以降は逆転し、腎機能が下がる率が非常に緩やかになることが分かっている。

今回の研究案につきましては前回の研究の16週から24週のデータが続いていくと予想し、2年半後に2群間に差がつくという予測に基づき研究立案した。6番も同じ質問と理解してよいか。

委員(医学)：そうですね。

#### 指示・提案7について

委員(医学)：「栄養指導について、指示タンパク量、エネルギー量、食塩量について記録する必要はないか。」

(申請者)：指摘の通り、追記した。

#### 指示・提案9について

委員(医学)：「⑩活動量計について、装着時間、測定項目を記載してください。」

(申請者)：評価は連続3日間の平均値とし、研究前後の0週と120週に計測をするよう追記した。

#### 指示・提案10について

委員(医学)：「(2)除外基準⑬の、不規則な食事摂取について、一日の食事摂取時間が不規則な方を指すのか、食事摂取内容、あるいは栄養指導に従うのが困難な方か、判別しづらい。」

(申請者)：食事摂取量が極端に不安定な方ということである。ご高齢な方で食べる日と食べない日がある方々を指していましたので、わかりやすく追記した。

#### 指示・提案12について

委員(医学)：「サルコペニア陽性化までの期間は組み入れ時と最終観察(中止)時にしか測定されないようだが、陽性化までの期間を測定する意義について検討の上、測定する必要があるれば検査頻度を増やす、あるいは本項目を副次評価項目から外すなど検討ください。」

(申請者)：単純に記載漏れであり、24週ごとにサルコペニアスクリーニング検査を行うよう追記した。

#### 指示・提案13について

委員(医学)：「・8.安全性の評価の(2)の2)重篤な有害事象の定義中の「・上4項→「上記4項」なお、「・」ではなく、ナンバリングした方がよい。・この項インデントがばらばらで修正の必要がある。」

(申請者)：すべて修正した。

#### 指示・提案14、15について

委員(医学)：「・独立した安全性評価者は、モニタリングとは別であり、手順書等で業務および権限が定められるのか。中止を勧告する権限を有する場合、評価者は関連した部署に所属しているが、その独立性は保たれるのか。・「安全性評価委員会」と「独立した安全性評価者」との業務の違いはどのようなものか。安全性評価委員会の構成員が記載されていない。また、業務に関する手順書は作成するのか。」

(申請者)：次の15番の中間解析も含めての回答になるが、まず2段落目の安全評価委員会は、安全評価者の誤りであり訂正する。本試験は摂取群、コントロール群ともにガイドラインに沿った診療を行っており、試験を中止とする根拠を示すことや、代替療法の設定が困難かと考える。独立した安全評価者の役割は試験の途中で安全性に関わる項目を収集したり解析したりして、試験関係者に広く共有する

ことを目的としている。主要評価項目に関わる有効性の中間解析を実施する予定はないが、安全評価の指標として2020年12月を目途にたんばく質の摂取量について前回の研究と同様に遵守されているかとか、サルコペニアがたくさん出ていないかを評価することを考えており、そのために安全評価者を設定している。

委員(医学)：安全性評価者は、5ページ(3)に記載されている2名ということだが、どうでしょう。独立した安全性評価委員会を置かなくてもいいかについてご意見をお願いしたい。

委員(医学)：独立安全性モニタリング委員会、効果安全性評価委員会を設置する必要まではないと思うが、言葉が色々混在している。また、権限を持たせるために独立したという言葉を使うのかと思ったが、この方の業務が書かれていないので、確認させていただいた。また試験の継続に関わる決定をする場合には、責任者と同じ診療科に属していて、独立性の担保する配慮されているのか聞きたかった。

委員(医学)：安全性効果評価委員会は設置不要でよろしいか。独立した安全性評価者には同じ診療科の先生は適切ではないと感じるので、代えていただいた方がよい。

(申請者)：わかりました。安全性評価者の業務内容についてはアドヒアランスが保たれているのかのチェックと、サルコペニアが疑われる症例が著しく増加していないかのチェックを行うと追記した。

#### 指示・提案 16 について

委員(医学)：「・12. 倫理的な配慮の下から3行目「方がいる可能性がある」→「可能性がある」でよいのでは。・予想される利益について、食品の無償提供等について触れるべきではないか。」

(申請者)：今回コントロール群では開始時から24週ごとにクオカード5,000円を提供するというので追記した。

#### 指示・提案 17 について

委員(医学)：「多数のたんばく質制限食が日常で入手可能なため、患者さんが2年半の長期にわたり、治療プロトコルを遵守することに困難が伴うと考えるが、アドヒアランスをどのように評価するのか」

(申請者)：前回の研究100名で実施し、使わない分が50名を調べた限りでは全員使用はなかった。この場合長期になっているため、使いたい方が出てくるかもしれない。使った場合は試験から離脱となる旨はまず記載した。

アドヒアランスの評価について、食事の摂取を記録してもらっており、栄養指導を3か月ごとに実施し、その他外来等から総合的に判断することが可能である。

#### 指示・提案 19 について

委員(医学)：「栄養管理士は共同研究者に入れることを考えなくてよいか。」

(申請者)：栄養管理士を共同研究者に追加した。

#### 指示・提案 20 について

委員(医学)：「新規でのクレメジン追加投与が認められない理由は。」

(申請者)：薬理作用上、たんばく質アミノ酸の吸収に影響を及ぼす可能性があり、原則認めないという記載

にしたが、いかがか。

委員(医学)：医療上で云々という意図はなく、デザイン上で何か意図があるのか確認した。

委員(医学)：他意が無ければ原則は削ってクリアーにしては。

(申請者)：わかりました。

#### 指示・提案 22 について

委員(医学)：「1 日の摂取回数や量に制限はあるか。」

(申請者)：制限はない。そういった中でも、使っていただくことでたんぱく質摂取量に差が出るかが今回の研究であり、そのように栄養士の先生とも相談している。

#### 指示・提案 23 について

委員(医学)：「食事内容の聞き取り調査から摂取たんぱく質量を測定するのに、受診前 7 日間の調査で妥当か。」

(申請者)：日本人の食事摂取基準などでは、大体 7 日前からの食事記録が妥当かと言われており、先行研究で蓄尿検査から得られるたんぱく質摂取量と食塩摂取量が、食事記録から得られた値と非常によく相関することが分かっている。他の研究案と自身の経験を基に 7 日間でいけると考えている。

#### 指示・提案 24 について

委員(医学)：「運動指導の実際はパンフレットを配る程度か、もっときちんと指導するか、施設によって差は出ないのか等を教えてもらいたい。』

(申請者)：運動療法自体を外来で指導することは現状難しく、パンフレットを配って各自実行していただくプロトコルである。外来、栄養士で声掛けは行う。強調したいのは運動指導、運動療法の指導も行いながら低たんぱく質食事療法を行う研究がこれまでなく、その新規性、探索的なところをご理解いただきたい。

#### 指示・提案 25 について

委員(医学)：「月ごとにメーカーを変えて配布することに研究上の意味はあるのか。」

(申請者)：4 社との共同研究のため、差をつけず各月提供することをご理解いただきたい。味が変わることにより、より長期に続けていただく一つの方策ともなろうかなと思っている。

委員(医学)：お米は同じか。製造工程は若干違うのか。

(申請者)：お米は同じで、製造工程が違う。たんぱく質の抜き方が各社秘密で少しずつ違い、炊き方とも少しずつ異なり、味とか香りとか違ってくるのではと思う。低たんぱく質米は 20 年前に比べるとはるかにおいしくなっている。

#### 指示・提案 26 について

委員(医学)：「臨床研究保険に加入しない理由を教えてください。」

(申請者)：ガイドラインに完全に従っており、日常診療を超えておらず、低たんぱく質米も普通に市販されているものなので、今回は未加入とさせていただいた。

#### 指示・提案 1 について

委員(医学)：「12. 倫理的な配慮」、および同意説明文書 p.7 「4 予想される利益と不利益」にある、「予想される不利益(負担及びリスク)」の記述を、摂取群とコントロール群の各々について、「注意事項や指示を守らない場合」に予測されるリスクと、「注意事項や指示を守って行動してもなお生じる可能性のあるリスク」とを峻別し、「深刻さ」と「発生頻度」を、これまでの知見に基づいてできるだけ定量的に表記すべきである。

(申請者)：摂取群とコントロール群について、それぞれ注意事項や指示を守らない場合に予測されるリスクと、注意事項や指示を守って行動してもなお生じる可能性のあるリスクについて、それぞれ分けて、どちらにおいても深刻さと発生頻度をわかる範囲で記載した。

実は摂取群とコントロール群各々について書いたのだが、目的が同じで低たんぱく質米を使うか使わないかのみが異なるだけであり、リスクの差がはっきりとしないため、ほぼ同じ文章になっている。もう一つは日本での深刻さや発生頻度を書こうと思っても、日本で食事療法の研究がほとんどされておらず書けないことがある。そういった中で、頻度や深刻さは分からないが、指示を順守しようとしても意図せず、どうしても食事がものすごく減ってしまう方がいらっしゃる可能性について追記している。また、指示を守っていても腎臓疾患の原病が悪くなつては食事療法やっけてもうまくいかない可能性があるが、原病については原病によって進行の度合いとか深刻さは千差万別で、一つ一つ書くのは難しいので、原病という言葉にまとめさせていただいた。どちらの群にしても食事療法を守らなかったら、たんぱく質をたくさん摂っていれば、腎臓悪くなっていく、CKD 患者さんが食事療法を守らず、たんぱく質をたくさん摂っていれば腎臓が悪くなっていくというのはある程度分かることなので、そこを記載している。

委員(医学)：食事療法のリスクの深刻さと発生頻度は日本ではデータがないが、海外のデータは書くのか。

(申請者)：サルコペニアについてはデータがあり、海外のデータもあるが、韓国の方がデータとして一番日本人に近いかなと思ひ、そのデータだけは記載した上で、発生の可能性については記載した。

委員(医学)：修正した文書は後日確認するというこで。

#### 指示・提案 27 番について

##### **【1.4 研究の目的と意義**

① 現在医師は CKD の患者へ食事療法を推奨されているとあるため、その意義や食事療法の側面について記載整備をお願いしたい。

②研究用の食品として選択された「低たんぱく質米」の特徴を記載されると良い。】

(申請者)：患者さんにわかりやすく説明するために、CKD の食事療法の意義、たんぱく質制限の有効性と危険性について、また管理栄養士が関わる栄養指導の有用性について追記した。低たんぱく質米は、通常のご飯に含まれるたんぱく質を 25 分の 1 程度まで減らしたということも追記した。

#### 指示・提案 28 番について

**【1.4 研究の目的と意義で前回の研究の結果についての説明が理解しづらい。もう少し具体的な結果を示し、本試験の意義について説明しては。】**

(申請者)：低たんぱく食事療法を始めると急激に腎機能が一時的に落ちますが、16 週を過ぎると腎機能の低下が緩やかになる、と記載し、具体的に低下速度も追記した。

指示・提案 30 番について

【1.5 研究の方法 ・(3 行目) ランダム化の説明で、「抽選された」という表現はそぐわないように感じる。P6 の 3.2 にも記載はあるが、ランダム化の説明について記載整備をお願いしたい。】

(申請者)：ご指導いただいた文章ほぼそのまま研究の方法に追記した。

指示・提案 31 番について

【・① 一般的に食事療法を行う前に栄養指導を受けると思うが、現行では「1)食事療法」の中で食事療法のための栄養指導が記載されている。また、1)食事療法 の内容を摂取群とコントロール群を分けて記載整備すること。両群とも、主食以外の治療用特殊食品は可能にも読み取れる。

・② 研究用食品として低たんぱく質米の提供について手段、頻度など丁寧な記載をお願いしたい。

・③ 「2」栄養指導」の内容は、栄養指導を定期的に受けてもらいたいことと食事記録記載、畜尿等混在しており、タイトルについて検討しては。

・④ 3)運動指導「レジスタンストレーニング資料を配布する」とは、どの資料か。どのような目的で行うか補足した方が本人のモチベーションになると思われる。

・⑤ 4)その他「クレメジンの新規の追加は行えない」とあるが、治療を受ける権利に影響はないか。処方が必要と判断される病態の場合は研究対象者として外すなど検討しては。

・⑥ 4)⑩活動量計を用いるとあるが、提供/貸与品か。研究期間中着用されるのか。】

(申請者)：栄養指導を行うには、医師の処方がないとできないという診療上の大原則があり、栄養指導が先にくるということは診療上できない。ただ、わかりにくいというご意見があったので、まず、食事療法、栄養指導の内容を、摂取群、コントロール群、それぞれ整理した形で記載させていただいた。主食以外の治療用特殊食品は可能にも読み取れるという意見について、摂れませんか丁寧に説明させていただく文章に変えた。研究用食品としての低たんぱく質米の説明、手段、一か月に一回郵送で送られてくること、そして一日に3パック、一日に摂る量などを追記した。残りは廃棄することにしていない。賞味期限内は食べてもいいと記載した。食事記録、畜尿等混在していますという意見について、整理して記載した。運動指導については、資料がついておりましたので、それを見ていただきご本人にやっていただく形で先ほど説明した通り。クレメジンの新規の追加について、原則、と入れましたが先ほどの議論に基づき削除する。権利に関しては説明してご理解いただく形になる。身体分析計は貸与し、研究期間中の最初と最後の三日間装着すると丁寧に説明を追記した。

指示・提案 33 番について

【「主食用治療用特殊食品」の具体的食品名を明示した方が理解しやすいのではないか。】

(申請者)：商品名を羅列すると、ものすごい量になるので、うどん、パスタ等の具体的な食品を羅列するような形で新たに記載した。

指示・提案 34 番について

【スケジュール表

・被験者への協力事項が多いため、研究全体のスケジュールあるいは、被験者（あなた）に協力いただく事項を来院 visit と照らし理解できるような記載整備すること。】

(申請者)： visit ごとに4週、8週はこの検査をやるとの記載に整備した。

委員(医学)：【被験者へ提供品があるようなら、「12 費用負担に関する事項」に記載整備すること。】

(申請者)：提供品は低たんぱく米、コントロール群の QUO カードのみと記載した。

指示・提案 37 番について

【4.2 予測される不利益

・「患者さんによっては、試験開始前より食費が上昇する方がいる可能性がある」とあるが、一般診療でも CKD 患者に食事療法は推奨されており、研究により被る負担ではないように思う

・摂取群には、研究参加期間中は研究用に郵送される主食用治療用特殊食品を1日2食以上、週に6日以上、1週間当たり12パック以上召し上がっていただくこと、コントロール群に割り当てられた方は、研究期間中に現在市販されている主食用の治療用特殊食品を利用できないこと、両者とも、一般的な診療の検査の他に、研究期間中に主体的な運動・研究用に測定や調査へ協力をいただくための時間的な負担があることを提示しては。】

(申請者)：後半に関しては全て追記した。前半に関しては自炊をしなければいけない頻度が増えたり、買ったお惣菜を食べにくくなったり、一般診療の中でもエネルギーを担保した状態で低たんぱく食事療法をやるとコストがかかることが一般的に腎臓の分野では知られている。それもネックになって低たんぱく質食事療法ができない方も確かに居られる。ガイドラインに乗っていることだが、負担になり得るということで記載した。

指示・提案 38 番について

【5 その他の治療法について、「詳しい内容については担当医師にお尋ねください」と記載され、具体的な内容が示されていない。他の治療法を示すための十分な情報を提供している証拠にならず、また恣意的に誘導している懸念を払拭できない。具体的に記載してはどうか。】

(申請者)：生活習慣の改善として、禁煙、肥満のある場合の減量、定期的な運動を記載し、慢性腎臓病の診療に使われて、腎臓の機能に対して、良い影響を与える可能性のある薬とその副作用について表を用いて追記した。

指示・提案 39 番について

【試料の2次利用について、この書式は研究参加の同意が即2次利用の同意となっている。オプトアウトの機会が与えられているとはいえ、同意書に2次利用の項目を加え諾否を問うようにしてはどうか。11行目の「院長の承認」は「学長の承認」ではないか。】回答をお願いしたい。

(申請者)：学長の承認に訂正した。同意書に検体の二次利用の諾否を聞く項目を追記した。

委員(医学)：同意書は二通作るのか。

(申請者)：研究の同意書の下に二次利用の諾否に丸を付ける欄を追加した。



指示・提案 44 番について

【P1 には、一般的な研究参加を中止する場合の申し出の記載はあるが、登録後にどちらの群か知らされるデザインであり、コントロール群では長期間簡便に利用できる市販品は使用できない計画であることより、いつでも研究参加を取りやめたい場合は申し出られる旨を記載しては。】

(申請者): 同意説明文書に二か所同意撤回の申し出ができる最初のところと、そのあとの研究の流れを説明する部分でも説明を追記した。

委員(医学): 誤記不整合については対応されているようなので、確認したい。その他追加意見は無いか

<意見なし>

《申請者退出》

委員(医学): 委員のみにて審議したい事項あればご意見お願いしたい。<意見なし>

修正版の確認と一部追加の訂正があるので継続審査としたいがいかがか。<異論なし>  
では継続審査ということにしたい。

<審議終了>

【議題 2】

議題名称	<変更審査>SP18002 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	
研究責任医師	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 4 月 12 日	
結論	承認	
質疑応答内容		
(事務局): 人事関連の情報変更に加えて、施設の実施許可、研究の進捗に関する情報の更新、12 週と 24 週で残薬回収する計画であったが、12 週時点での残薬回収は実施上困難であったので 24 週のみに変更する、という変更である。		
委員(医学): 残薬の回収の変更は治療そのものには関与しないとのことで、よろしいか。<意見なし> 承認とする。		

【議題 3】

議題名称	<変更審査>SP18003 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試験	
------	---	--

研究責任医師	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4月15日	
結論	承認	
質疑応答内容		
<u>(事務局)</u> ：人事関連の情報変更と施設の実施許可についての変更である。 <u>委員(医学)</u> ：よろしいか。＜意見なし＞ 承認とする。		

#### 【議題4】

議題名称	＜変更審査＞SP18005 研究課題名：肝細胞癌治療のために分子標的薬内服中に生じる手足症候群に対する、かつおだしの有効性の探索的研究	
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合 病院	氏名：上村顕也
資料受取年月日	2019年4月11日	
結論	承認	
質疑応答内容		
<u>(事務局)</u> ：当院の病院長の変更のみである。 <u>委員(医学)</u> ：＜意見なし＞ 承認とする。		

#### 【議題5】

議題名称	＜変更審査＞SP18007 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	
研究責任医師	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	2019年4月12日	
結論	承認	
質疑応答内容		
<u>(事務局)</u> ：当院の病院長の変更のみである。 <u>委員(医学)</u> ：＜意見なし＞ 承認とする。		

#### 【議題6】

議題名称	＜変更審査＞SP18009 研究課題名：出血高危険度消化器内視鏡処置時の周術期におけるエドキサバン（リクシアナ®）を用いた抗凝固療法の入院期間短縮と安全性に関する研究	
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合	氏名：寺井 崇二

	病院	
資料受取年月日	2019年4月12日	
結論	承認	
質疑応答内容		
<u>(事務局)</u> ：当院の病院長の変更のみである。 <u>委員(医学)</u> ：＜意見なし＞ 承認とする。		

#### 【議題7】

議題名称	＜変更審査＞SP18013 研究課題名：冠動脈疾患合併骨粗鬆症症例に対するデノスマブ群とアレンドロン酸群の冠動脈石灰化スコアに与える影響を評価するための非盲検化群間比較試験	
研究責任医師	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4月15日	
結論	承認	
質疑応答内容		
<u>(事務局)</u> ：人事関連の情報変更と、施設の実施許可の変更である。 <u>委員(医学)</u> ：よろしいか。＜意見なし＞承認とする。		

#### 【議題8】

議題名称	＜変更審査＞SP18014 研究課題名：心房細動患者における直接トロンビン阻害薬と選択的直接作用型第Xa因子阻害剤内服中のカテーテル侵襲時の凝固線溶因子変化を評価するためのランダム化比較試験	
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院	氏名：和泉 大輔
資料受取年月日	2019年4月11日	
結論	承認	
質疑応答内容		
<u>(事務局)</u> ：病院長の変更と、施設の実施許可の変更である。 <u>委員(医学)</u> ：承認でよろしいか。＜意見なし＞		

#### 【議題9】

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。	

- 継続審査となっている研究の進捗について
- 前回研修の成果物について
- 審査手順(スケジュール)の変更について
- 次回以降のスケジュール

以上

委員・技術専門員 意見書総括

事務局管理番号：SP19002
研究課題名：慢性腎臓病患者における治療用特殊食品（低たんぱく質米）の使用が腎機能低下速度に与える効果に関する多施設共同無作為比較試験（RICE2研究）

				研究者回答
1	指示・提案	研究計画書 P17 12. 同意説明文書 P7 4.	「12.倫理的な配慮」、および同意説明文書p.7「4 予想される利益と不利益」にある、「予想される不利益(負担及びリスク)」の記述は、 <u>個々の対象者がどう行動するか</u> に依存するものになっていて、曖昧（説明がすべて定性的）で、やや無責任（リスクが生じるか否かは対象者の行動次第だと述べているようなもの）に思えます。摂取群とコントロール群の各々について、「注意事項や指示を守らない場合」に予測されるリスク（これが高じた場合は有害事象として参加の中止に至る可能性がある）と、「注意事項や指示を守って行動してもなお生じる可能性のあるリスク」とを峻別して記述すべきではないでしょうか？ どちらのリスクについても、「深刻さ」と「発生頻度」を、これまでの知見に基づいてできるだけ定量的に表記することが望ましいと思います。	生命倫理・法律の専門家 ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。摂取群とコントロール群の各々について、「注意事項や指示を守らない場合」に予測されるリスク（これが高じた場合は有害事象として参加の中止に至る可能性がある）と、「注意事項や指示を守って行動してもなお生じる可能性のあるリスク」とを別けて記述いたしました。当研究は薬剤介入ではなく、食事療法への介入という性質上、摂取群とコントロール群でのリスクの発生頻度を明確に明示するのは困難と考えられました。
2	指示・提案	研究計画書 P5～6 2.	2.臨床研究の背景： ① CKDの疫学データを含む現状、標準療法とその成績や予後等について記載がありません。そのため、臨床研究実施の必要性や全体像が不明瞭です。追記されてはいかがでしょうか。 ② ステージ3b以降の成績は示されていますが、本臨床研究にてKDIGO分類のCKDG3aA2～G4が対象となる根拠が不明瞭です。病期毎に背景等を記載し、臨床研究の対象となる根拠がわかるように追記されてはいかがでしょうか。 ③ 有効性評価として主要評価項目と副次的評価項目に複数項目が記載されています。しかしながら、これらの項目に関連した情報が記載されていませんので（論文での結果等）、評価項目として用いる妥当性が分かり難くなっています。追記されてはいかがでしょうか。 ④ 研究計画書 8.(1)：低タンパク質の副作用としてサルコペニア等が言われていますので、ここに記載された項目が採用されていると理解しています。しかしながら、関連した記載がなされていないため、安全性の項目として採用されている妥当性あるいは、各測定項目の妥当性が不明瞭となっています。追記されてはいかがでしょうか。（12.(1)予想される不利益に若干の記載がありますが、文献の引用等による裏付けがなされていないようです）	医学専門家 ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。 ①に関しまして、標準療法とその成績や予後等について記載を致しましたが、本邦における成績や予後の詳細は不明であることも追記し、本研究の必要性を述べて頂いております。 ②に関しましては前回の臨床試験を基に本試験のサンプルサイズを計算致しましたので、前回の対象患者をそのまま今回の対象としております。以上について追記しております。 ③④につきましても、前回の試験のデータやサルコペニアの情報も含め、追記し、それぞれの妥当性が分かるように追記致しました。
3	指示・提案	研究計画書 P5 2.	2.臨床研究の背景に「たんぱく質制限が腎機能の低下速度を抑制するか否かの結論が得られていないことが問題」とありますので、たんぱく質制限の有効性を検証するのが先と考えられますが、ガイドラインでは、すでに蛋白質制限が推奨されています。その整合性および本研究の妥当性について説明をお願いします。	医学専門家 ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。上記に記載させていただきます。
4	指示・提案	研究計画書 P5 2.	2. 臨床研究の背景の説明において、「非使用群・使用群」「摂取群」の用語が混在しているように思われた。※「摂取群」という言葉がしたから4行目で初めて出てくる。	生命倫理・法律の専門家 ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。摂取群、非摂取群は前回試験の名称となります。正確性を期すため研究計画書でも注釈をつけて記載させていただきます。
5	指示・提案	研究計画書 P6 2. P15 9.(2) 2)	2.臨床研究の背景の最後に、先行研究より、より長期のたんぱく質制限食が腎機能の低下速度の抑制に有効という仮説を立てていますが、P15 目標症例数の設定根拠8行目から14行目までの説明がわかりにくいので補足説明をお願いします。	医学専門家 CKD患者にたんぱく質制限を開始した直後は、腎臓への過剰な負荷が軽減されるので、一過性に腎機能の低下速度が速くなることが知られています。前回試験でも、摂取群の腎機能低下速度が、開始直後に一過性に腎機能低下速度が速くなりますが、16週を過ぎると、腎機能低下速度が緩やかになることが確認されました。具体的には、試験後期（16～24週）において、開始時のCCrが60ml/min/1.732未満であった68名の解析では、ではCcrの低下速度が非摂取群の-1.24ml/min/1.73m2に対して、摂取群で-0.27ml/min/1.73m2と緩やかになることが確認されました。今回の目標症例数の検討では開始半年後に両群のCcrがスピードの違いこそあれほぼ同程度まで低下すること、その後の2年間では16～24週で見られたCcrの低下速度が2年間持続すると仮説を立て症例数設定を行いました。
6	質問	研究計画書 P6 2.	2. 臨床研究の背景の後半部分で、24週の先行試験では「2群間のCcrに有意差は認めなかったが試験後期ではCcrの低下速度が摂取群で緩やかになることが示されており」とされており、とされていますが、可能でしたら具体的なデータを教えてください。	医学専門家 ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。上記でご説明させていただきました。
7	質問	研究計画書	栄養指導について、指示タンパク量、エネルギー量、食塩量について記録する必要性はないでしょうか。	医学専門家 ありがとうございました。研究計画書、P8 4.(2) 2) 栄養指導に追記させていただきます。
8	指示・提案	研究計画書 P8 4.(2) 3)	4. 臨床研究の内容（2）3）運動指導「自主訓練を行っていただく。」→「自主訓練を行う。」でよいのでは。	生命倫理・法律の専門家 ありがとうございました。記載を変更いたしました。
9	指示・提案	研究計画書 P9 4.(5)⑩	⑩活動量計について、どれくらいの時間装着し、どのような項目を測定するのか記載してください。	医学専門家 ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。下記の記載を追記させていただきます。 ⑩ 身体活動性分析：オムロン社製活動量計HJA-750C Active style Proを用いた身体活動性の評価（総エネルギー消費量、歩数、活動時間領域） 身体活動量計による評価は連続3日間装着の平均値とする。測定は0週と120週（もしくは中止時または終了時）とするが前後30日での測定を許容する。

10	指示・提案	研究計画書 P11~12 5.(2) ⑬	(2)除外基準 ⑬の、不規則な食事摂取について、一日の食事摂取時間が不規則な方を指しますか？食事摂取内容なのかあるいは、栄養指導を意識して食事を摂ることが困難な方、なのでしょうか。	医学専門家	ありがとうございました。食事摂取量が極端に不安定な方のことでありそのように記載させていただきました。
11	指示・提案	研究計画書 P12 5. (3)③ ⑮	5. 臨床研究の対象者の選択及び除外並びに臨床研究の中止に関する基準の(3)中止基準の③「継続は困難」→「継続が困難」、⑤「陽性」→「陽性の場合」	生命倫理・法律の専門家	ありがとうございました。記載を変更させていただきました。
12	質問	研究計画書 P13 8.(1)	サルコペニア陽性化までの期間ですが、本検査は組み入れ時と最終観察(中止)時にしか測定されないようですが、陽性化までの期間を測定する意義について検討の上、測定する必要があるれば検査頻度を増やす、あるいは本項目を副次評価項目から外すなど検討ください。	医学専門家	大変失礼いたしました。24週ごとにサルコペニアスクリーニング検査を実施いたします。観察及び検査スケジュール表も変更いたしました。
13	指示・提案	研究計画書 P13 8.(2)(3)	・8.安全性の評価の(2)の2)重篤な有害事象の定義中の「・上4項→「上記4項」※ なお、「上記4項」と示すのであれば、「・」ではなく、ナンバリングした方がよい。 ・この項の(3)付近から文書末近くまでインデントがばらばらになっており、修正の必要がある。同じく、項目立てやナンバリングの付け方が統一されていないので、この点も修正の必要がある。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。修正させていただきました。
14	質問	研究計画書 P14 8. (4)	・独立した安全性評価者は、「試験の安全性が担保されているかを試験中途に確認する」と記載されていますが、モニタリングとは別であり、手順書等で業務および権限が定められるのでしょうか。担保されていない場合には中止を勧告する権限を有する場合には、独立した安全性評価者は関連した部署に所属していますが、その独立性はどのように保たれるのでしょうか。 ・2段落目は、「安全性評価委員会」に係わる記載と読みました。「独立した安全性評価者」との業務の違いはどのようなものなのでしょうか。安全性評価委員会の構成員はどこかに記載がありますでしょうか。また、業務に関する手順書は作成されますでしょうか。	医学専門家	2段落目は、「安全性評価委員会」→「安全性評価者」の誤りであり訂正いたします。本試験は摂取群、コントロール群ともガイドラインに沿った診療を行っております。そのため、いわゆる「独立した安全性評価委員会」を設定した際、試験を中止する根拠を示すことや、代替療法の設定が困難であると考えております。今回、独立した安全性評価者の役割としては、試験途中で、安全性にかかわる項目を収集、解析し、試験関係者に広く共有することを目的としており、いわゆる「独立した安全性評価委員会」の設立は本試験では必要はないと考えております。
15	指示・提案	研究計画書 P15 9. (1)	冒頭に中間解析は予定なしとありますが、研究期間が長いので、中間解析があったほうが良いように思いますが如何でしょうか？	医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。 主要評価項目に係る有効性については中間解析を実施しませんが、安全性評価の指標について、2020年12月頃をめぐり以下の点を確認し、4)に示す独立した安全性評価者が結果を研究代表医師に報告する。研究代表医師は安全性評価者の結果を研究責任医師らに周知するとともに、安全性評価者と協議のうえ試験の継続の可否を判定する。 ① たんぱく質摂取量について、以前我々が施行したRICE試験と同様のアドヒアランスが得られているか。*1 ② 特定の群においてサルコペニアスクリーニング検査にてサルコペニアが疑われる症例が著しく増加していないか。*2 *1 方法は、評価時に24もしくは48週間終了している参加者を対象とし、48週時点での標準体重あたりの推定摂取たんぱく質量を測定する。摂取たんぱく質量の推定にはMaroniの推算式を用いる。 *2 サルコペニアスクリーニング検査にてサルコペニアが疑われる症例を抽出する。
16	指示・提案	研究計画書 P17 12.	・1 2. 倫理的な配慮の下から3行目「方がいる可能性がある」→「可能性がある」だけでよいのではないか。 ・予想される利益については、食品の無償提供等について触れるべきではないか。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。「方がいる可能性がある」→「可能性がある」に変更しました。摂取群では低たんぱく質が無償で提供される。また、コントロール群では、開始時から24週毎にクオカード5,000円が提供される。旨追記いたしました。
17	指示・提案	研究計画書	多数のたんぱく質制限食が日常で入手可能であり、摂取群、コントロール群ともに、少しでも長生きしたい患者さんが、2年半の長期にわたり、治療プロトコルを遵守することに困難が伴うと考えますが、アドヒアランスをどのように評価しますか？	医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。本試験ではコントロール群で主食以外の特長用特殊食品が多くなることを防ぐために、両群でたんぱく質調整用治療用特殊食品の使用は認めないこととしております。摂取状況は栄養指導時の食事記録で確認し検証いたします。食事記録からのたんぱく質摂取量と畜尿からのたんぱく質摂取量を比較することで、主食用特殊食品の不正摂取の推測は個々の症例で検討しますが、食事記録からのたんぱく質摂取量にはばらつきもあるので決定的な検査ではありません。2年半の研究でもあり、参加者の善意に期待する部分もありますが、他の委員の先生からのご指摘もありましたので、コントロール群で主食用低たんぱく質食品を使用した食事療法を行いたい参加者には、いつでも研究参加を取りやめたい場合は申し出られることを同意説明文章に追記させていただきます。
18	指示・提案	研究計画書	登録期間が1年4か月と短く、症例集積が可能か懸念されます。	医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。本研究における共同研究契約の契約期間内の試験終了を念頭に記載させていただきました。
19	質問	研究計画書	本研究では、栄養管理士の役割が重要と考えますが、栄養管理士は共同研究者に入れることは考えなくてもいいですか。	医学専門家	ありがとうございました。管理栄養士の新潟県立大学村山稔子を共同研究者に入れさせていただきました。
20	質問	研究計画書	新規でのクレメジン追加投与が認められないのはどのような理由でしょうか。	医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。クレメジンは薬理作用上蛋白質(アミノ酸)の吸収に影響を与える可能性があります。ただ、他の委員の先生から治療を受ける権利に影響はないかのご指摘をいただきましたので、クレメジン追加投与を原則認めないとの記載に変更いたしました。
21	質問	研究計画書	先行試験で、使用群における体重変化は、非使用群に比べてどうでしたか？	医学専門家	先行試験では両群間で体重変化は認めませんでした。

22	質問	研究計画書	患者さんによっては一食に180mgの米を1日2回摂取することができない方もいるのではないかと思います。1日の摂取回数や量に制限はありますか。	医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。本研究は、1日最低2回低たんぱく質米を用いた低たんぱく質食事療法を行う研究計画となっております。3食分郵送されますので、3食低たんぱく質米を用いていただくことも可能です。また患者によっては全量摂取できない方もいらっしゃると思いますが、必要エネルギー上必要であれば食べていただくように栄養指導で指導しますし、エネルギーが充足されていれば180g全量摂取しなくてもかまわない可能性もあります。
23	質問	研究計画書	食事内容の聞き取り調査から摂取たんぱく質量を測定するのに、受診前7日間の調査で妥当なんでしょうか。	医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。先行研究では、受診前7日間の食事記録から算出されたたんぱく質量と、畜尿から指定されるたんぱく質量がほぼ一致することが確認されております。
24	質問	研究計画書	サルコペニアが疑われる場合は除外するということであるが、120週という長い観察期間中に、ある程度の割合で出てくると想定されているが、運動指導の実際は『パンフレットを配って実行してください』という程度なのか、もっときちんと指導するのか、調査病院によって差は出ないのか等を教えてもらいたい。	医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。今回の試験での運動指導は、パンフレットを配って各自で実行していただくプロトコルとなっております。いままで運動指導も併用された低たんぱく質食事療法がおこなわれた研究はなく、その意味では新規性の高い研究と考えております。
25	質問	研究計画書	月ごとにメーカーを変えての配布について、各社のものを味わってもらおうということなのでしょうが、それ以外に研究上の意味はあるのでしょうか。	一般の立場	ご質問いただきまして誠にありがとうございました。本研究は低たんぱく質米製造メーカー4社との共同研究となっているため、月ごとにメーカーを変えての配布とさせていただきます。
26	質問	研究計画書	臨床研究保険に加入しない理由を教えてください。	生命倫理・法律の専門家	ご質問いただきまして誠にありがとうございました。本試験での介入が、低たんぱく質米を使用するか否かの介入となっております。低たんぱく米は食品として使用されていること、低たんぱく質米自体の有害事象の報告は今までないこと、また、両群で行われる低たんぱく質食事療法はガイドラインに従って行われ、日常臨床の域を逸脱していないことから、今回の試験では臨床研究保険は未加入とさせていただきます。
27	指示・提案	同意説明文書 P2 1.4	1.4研究の目的と意義 ・① 3行目までは「食事療法の重要性が見直されている」とあります。現在医師はCKDの患者へ食事療法を推奨されているとありますため、その意義や食事療法の側面について（管理栄養士による食事摂取状況や指導を受けること、日々の生活でも継続的にご自身の食事の工夫を行うことである、等）記載整備をお願いします。 ②この度研究用の食品として、選択された「低たんぱく質米」の特徴を記載されると良いと思います。	医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。患者さんにわかりやすく説明するために、CKDの食事療法の意義、たんぱく質制限の有効性と危険性、管理栄養士の栄養指導の有用性、低たんぱく質米の特徴と低たんぱく質米を使用した低たんぱく質食事療法の意義を追記いたしました。
28	指示・提案	同意説明文書 P2 1.4最後の段落	1.4 研究の目的と意義で「前回の試験では病状の進行を遅らせる効果は証明できませんでしたが、より長期に継続することで病状の進行を抑える働きがある可能性が示唆されました」の部分が理解しづらいです。もう少し具体的な結果を示して、本試験の意義についてわかりやすく説明されてはいかがでしょうか。	医学専門家	記載を下記とさせていただきます。CKD患者にたんぱく質制限を開始した直後は、腎臓への過剰な負荷が軽減されるので、一過性に腎機能の低下速度が速くなることが知られています。我々の以前行った試験でも、摂取群の腎機能低下速度が、開始直後に一過性に腎機能低下速度が速くなりますが、16週を過ぎると、腎機能低下速度が緩やかになることが確認されました。この影響で、半年間の期間で行った前回の試験では病状（腎機能低下）の進行を遅らせる効果は証明できませんでした。この低たんぱく質米を使用した食事療法は、開始16週以降、腎機能低下速度が緩やかになる傾向がありましたので、試験期間を長期に継続することで、摂取群では長期的に腎機能は緩やかに低下することが予想されるため、病状の進行を抑える可能性が示唆されました。
29	指示・提案	同意説明文書 P2 1.4	1.4 研究の目的と意義 ・4行目「効果は」→「効果については」がよいのではないかと。 ・同下から2行目「進行できるか」→「進行を抑えることができるか」なのではないかと。	生命倫理・法律の専門家	ありがとうございました。記載を変更いたしました。
30	指示・提案	同意説明文書 P2 1.5	1.5研究の方法 ・(3行目) ランダム化の説明ですが、「抽選された」という表現は、今回の研究は食品を得られる群と与えられない群が発生することより、そぐわないように感じます。P6の3.2にも同意取得～割り付けられるまでの記載はありますが、ランダム化（無作為化）の説明を読み進めやすい場所にわかりやすく記載整備をお願いします。 (例えば、登録された方の情報より、年齢、性別、クレアチニン・クリアランス（Ccr）を調整因子として、比較する2つの群が同じような集団となるように無作為化と呼ばれる方法で、「摂取群」と「コントロール群」に割り付けられます。研究担当医師もあなたも、どちらの群に割り付けられるのかを選ぶことはできません。など)	医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。1.5 研究の方法に追記させていただきます。



31	指示・提案	同意説明文書 P3 1.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>① どちらの群も一般的には食事療法を行うために栄養指導を受ける段階が先にあると思います。現行では「1)食事療法」の中に、管理栄養士の指導・・・と続きますが、これは食事療法のための栄養指導であり、どちらの群の被験者にもご理解いただく必要があります。</li> <li>また、1)食事療法 の内容ですが、摂取群とコントロール群をしっかりと分けて記載整備をお願いします。</li> <li>摂取群は、提供される研究食品以外の主食用治療用特殊食品は摂ってはいけないことは読み取れますが、摂取群とコントロール群は、主食以外の治療用特殊食品は可能にも読み取れますが、いかがでしょうか。(肉じゃが等お惣菜やおやつもネット検索で上がったため)</li> <li>② 研究用食品として低たんぱく質米の提供について丁寧な記載をお願いします。(手段、頻度、最大12パック以上の摂取とありますが、最大個数はいくつですか。残りは廃棄でしょうか)</li> <li>③ 「2)栄養指導」とありますが、内容は、栄養指導を定期的に受けてもらいたいことと食事記録記載、畜尿等混在しています。タイトルについて検討をお願いします。</li> <li>④ 3)運動指導 「レジスタンストレーニング資料を配布する」とありますが、どの資料でしょうか。どのような目的で行っていただくのかを補足された方が、本人のモチベーションになると思います。</li> <li>⑤ 4)その他 「クレメジンの新規の追加は行えない」とありますが、治療を受ける権利に影響はありませんか。処方が必要と判断される病態の場合は研究対象者として外すなど、ご見解をお伺いいたします。</li> <li>⑥ 4)⑩身体活動分析のために、活動量計を用いるとありますが、提供/貸与品でしょうか。これは研究期間中着用されるのでしょうか。</li> </ul>	医学専門家	<p>ご指摘いただきまして、誠にありがとうございました。①②③この部分はわかりにくいのご指摘をいただきまして整理して記載させていただきました。(④について事務局補足:「レジスタンストレーニング資料」は「別紙_レジスタンス運動資料」として資料提供しております。わかりにくく申し訳ございません。)⑤クレメジンは薬理作用上蛋白質(アミノ酸)の吸収に影響を与える可能性があります。ただ、他の委員の先生から治療を受ける権利に影響はないかのご指摘をいただきましたので、クレメジン追加投与を原則認めないとの記載に変更いたしました。⑥身体活動計は貸与となります。</p>
32	指示・提案	同意説明文書 P3 1.5 1)	<p>1.5 研究の方法</p> <p>1) 後で(7ページの④)記載があるものの、コントロール群については、低たんぱく質米の摂取はいかなる場合であっても不可であることをより強調すべきである。</p>	生命倫理・法律の専門家	<p>ありがとうございました。強調させていただきました。</p>
33	指示・提案	同意説明文書 P3	<p>「主食用治療用特殊食品」の具体的な食品名を明示した方が理解しやすいのではないのでしょうか。(研究計画書P7の下段※同様)</p>	一般の立場	<p>ありがとうございました。追記させていただきました。</p>
34	指示・提案	同意説明文書 P5 1.5 4)	<p>スケジュール表</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・被験者への協力事項が多いため、研究全体のスケジュールあるいは、被験者(あなた)に協力いただく事項を来院visitと照らし理解できるような記載整備をお願いします。</li> <li>・被験者へ提供品があるようでしたら、「12費用負担に関する事項」に記載整備をお願いします。</li> </ul>	医学専門家	<p>ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。被験者(あなた)に協力いただく事項を来院visitと照らし理解できるような記載整備いたしました。</p>
35	指示・提案	同意説明文書 P7 3.3	<p>3.3 研究参加される際にお守りいただきたいことの④については、より強調すべきである。</p>	生命倫理・法律の専門家	<p>強調させていただきました。ありがとうございました。</p>
36	指示・提案	同意説明文書 P7 4.1	<p>4.1 予想される利益 のところで、摂取群及びコントロール群に対する経済的利益(食品の無償提供やクオカード)を示した方がわかりやすいのではないか。</p>	生命倫理・法律の専門家	<p>ありがとうございました。追記させていただきました。</p>
37	指示・提案	同意説明文書 P7 4.2	<p>4.2 予測される不利益</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・「患者さんによっては、試験開始前より食費が上昇する方がいる可能性がある」とありますが、現状、一般診療にてCKD患者に食事療法は推奨されており、研究に参加することにより被る負担ではないように思います。ご見解をお伺いいたします。</li> <li>・また、群ごとに表現される場合、摂取群には、研究参加期間中は(研究用に郵送される主食用治療用特殊食品を1日2食以上、週に6日以上、1週間当たり12パック以上召し上がっていただくこと、コントロール群に割り当てられた方は、研究期間中に現在市販されている主食用の治療用特殊食品を利用できないこと、両者とも、一般的な診療の検査の他に、研究期間中に主体的な運動・研究用に測定や調査へ協力をいただくための時間的な負担があることを提示されてはいかがでしょうか。</li> </ul>	医学専門家	<p>ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。一般診療、またガイドラインでもCKD患者に対する食事療法が推奨されています。食事療法の中でもたんぱく質制限は食事療法のアドヒアランスを保つのが難しく、摂取エネルギー不足の状態でのたんぱく質制限は蛋白異化につながり、筋肉量減少を招く恐れがあります。そこでたんぱく質制限を厳密に行おうとすると、高エネルギー、低たんぱく質の食品(場合によっては治療用特殊食品)を使用することが考えられます。その場合出来合いのスーパーのお惣菜等が使用しにくかったり、たんぱく質調整以外の治療用特殊食品を使用したりすると費用がかさむ可能性がありますので、予測される不利益の部分に記載させていただきました。摂取群の主食用特殊食品の使用、コントロール群の治療用特殊食品の利用ができないこと、時間的な負担の記載は追記いたしました。</p>
38	指示・提案	同意説明文書 P8 5	<p>5 その他の治療法について:「食事療法だけでなく、薬物療法や・・・治療法が選択されます。詳しい内容については担当医師にお尋ねください」と記載され、具体的な内容が示されていません。これでは、他の治療法を示すための十分な情報を提供している証拠にはならず、また、恣意的に誘導している懸念を払拭するに足りていません。もう少し具体的に記載されてはいかがでしょうか。</p>	医学専門家	<p>ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。具体的に記載いたしました。</p>
39	指示・提案	同意説明文書 P9 8	<p>試料の2次利用についてですが、この書式だと研究参加の同意が、即2次利用の同意ということになります。ホームページでのオプトアウトで拒否の機会が与えられているとはいえ、ホームページを日常的に見ている参加者がはたしてどれだけののか疑問です。同意書に2次利用の項目を加え、あらためて2次利用の諾否を問うようにしたらいかがでしょうか。なお、細かいことですが、11行目の「院長の承認」は「学長の承認」ではないのでしょうか。</p>	一般の立場	<p>ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。文章の修正と、同意書に2次利用の諾否を問う部分を追加いたしました。</p>
40	指示・提案	同意説明文書 P9 8	<p>8 個人情報の保護の下から4行目「勝手に」は、「あなたの同意なく」「無断で」などが適切ではないか。</p>	一般の立場	<p>ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。「あなたの同意なく」に修正いたしました。</p>
41	指示・提案	同意説明文書 P10 12	<p>保険診療外の検査(メガリン測定など)、機器などは研究費で負担する、など明記してください。</p>	医学専門家	<p>ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。12 費用負担に関する事項に追記いたしました。</p>
42	質問	同意説明文書 P11 12	<p>費用負担の項でコントロール群のクオカードは、低たんぱく食の無償提供と同程度ですか?</p>	医学専門家	<p>同等額ではありません。「低たんぱく質米飯の値段とは同等額ではありませんが」の記載を追記いたしました。</p>



43	指示・提案	同意説明文書 同意撤回書P13	・同意撤回書：本臨床研究の対象は、20歳以上ですので、家族氏名欄は不要かと思えます。 ・同意撤回書の家族氏名は削除すべきかと思えます。	医学専門家 医学専門家	削除いたしました。ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。
44	指示・提案	同意説明文書	P1には、一般的な研究参加を中止する場合の申し出の記載はありますが、登録後にどちらの群が知らされるデザインです。コントロール群にとっては、長期間、簡便に利用できる市販品は使用できない計画であることより、いつでも研究参加を取りやめたい場合は申し出られることを、どこかに記載されてはいかがでしょうか。	医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。ランダム化の説明の後に同意撤回の申し出がいつでもできることを追記いたしました。
45	質問	同意説明文書	研究食品は研究事務局より郵送される(P3、P5)ようですが、研究食品の配送に関する問合せ先と対応日時など、ご検討いただき記載された方がよろしいかと思いました。	医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。11 問い合わせ、苦情等の連絡先に追記いたしました。
46	指示・提案	同意説明文書 同意書	同意書については、説明に要した時間を記載すべきではないか。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。同意説明文章の最後に説明に要した時間欄を追加いたしました。
47	総評		【臨床研究の特徴】 本研究では、低たんぱく質米を用いて、タンパク質制限が腎機能低下の進行を遅らせるのではないかと低侵襲治療の開発にもつながる期待のできる研究と思えます。	技術専門員	この度は御高覧いただきまして誠にありがとうございました。
48	総評		【注意すべき点】 1.【前回の試験では病状（腎機能低下）の進行を遅らせる効果は証明できませんでしたが、】という点について、この研究はどのくらいの期間行われたのか、明記していただきたい。 2.【この食事療法をより長期に継続することで、病状（腎機能低下）の進行を抑える働きがある可能性が示唆されました。】とする根拠について明記していただきたい。 3.【たんぱく制限について】本研究では米食の制限によるたんぱく制限の効果を見ているが、ほかの食材の制限、種類が患者さんによって大きく異なることが推測され、お米による制限を大きく凌駕してしまうことはないのか。可能であれば、ほかの食材等に対する栄養指導の例を提示していただきたい。	技術専門員	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。1.2につきましては研究計画書に追記いたしました。3. に関しましては③統一したテキスト・手順書を添付いたします。
49	総評		【考えられるメリット・デメリット】 患者さんにとっての明らかなデメリットはないと考える。	技術専門員	この度は御高覧いただきまして誠にありがとうございました。
50	総評		【総評】 日本の食事から健康を見直すという点で、新規性、独創性が高く、新潟という地域性を考慮しても、ぜひとも検討いただきたい課題と思えます。	技術専門員	この度は御高覧いただきまして誠にありがとうございました。
51	総評		低たんぱく食として米飯に注目した実際的な研究であり、実施する意義があります。しかしながら、研究計画書の背景での記載は慢性腎臓病、その治療、低たんぱく食の意義と副作用等の記載に乏しく、臨床研究実施の妥当性を示しているとは言い難いです。追記して、妥当性を示す必要があると考えます。	医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。研究計画書の背景に追記を行いました。
52	総評		サルコペニア対策もされており、よく練られた臨床研究です。	医学専門家	この度は御高覧いただきまして誠にありがとうございました。
53	総評		研究参加によるデメリットは少ないと考えられますので、実施可能と考えます。	医学専門家	この度は御高覧いただきまして誠にありがとうございました。
54	総評		研究を行うことは差し支えないと考えます。	医学専門家	この度は御高覧いただきまして誠にありがとうございました。
55	総評		本件研究の実施については問題ないと考える。	生命倫理・法律の専門家	この度は御高覧いただきまして誠にありがとうございました。
56	総評		低たんぱく質米の使用により腎機能低下に良い結果が証明されれば有用であり、実施する価値がある臨床研究と思えます。	医学専門家	この度は御高覧いただきまして誠にありがとうございました。
57	総評		低たんぱく食として市販されている食品を用いることで、腎保護・腎機能低下速度に与える効果を検証する研究として意義がある。 一方、コントロール群に割り付けられた被験者には簡便な市販品を研究期間は選択いただけないことを研究説明時にしっかりお伝えいただく必要があることと、2年半の期間に渡るため、研究参加の取りやめの申し出やその方法についても充分説明する必要がある。	医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。同意説明書に追記をおこないました。
58	総評		研究が目指そうとしているものの意義は非常に大きいと思えます。	生命倫理・法律の専門家	この度は御高覧いただきまして誠にありがとうございました。
59	総評		本研究において、食事療法が公衆栄養的な観点でできるということが明らかになれば新規性があり、患者にとって大きなメリットになると考えられる。	医学専門家	この度は御高覧いただきまして誠にありがとうございました。
60	総評		和食がユネスコ無形文化遺産に指定されたこともあり、弥生時代からの主食でもある米を加工した、低たんぱく質米の食事療法で無理のないタンパク質制限と日本人の伝統的な食文化で慢性腎臓病患者の病態とQ L Oの改善の有効性が明らかになることを期待します。	一般の立場	この度は御高覧いただきまして誠にありがとうございました。
61	誤記・不整合	研究計画書 同意説明文書	観察及び検査スケジュール表：サルコペニアスクリーニングの実施時期が記載されていないようです。	医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。追記させていただきました。
62	誤記・不整合	研究計画書 P9 4.(5)⑦⑧	握力について⑦と⑧で重複しているようです。	医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。⑦ 身体測定：歩行速度(6m)、握力、ふくらはぎ周囲径、チェアスタンドテスト（30秒）は0週と120週に実施され ⑧ サルコペニアスクリーニング検査：SARC-F試験（図1）、（必要時：握力、チェアスタンドテスト（5回））は24週ごとに行われ、握力は必要時に行われます。記載が紛らわしく大変申し訳ございません。

63	誤記・不整合	研究計画書 P9,10 同意説明文書 P4,5 同意説明文書 P4 1.5 4)⑥	・研究計画書 p.9 では食事調査は測定間隔が記載されていません。P.10 と説明文書 p.5の観察及び検査スケジュール表では4週間隔～12週間隔で測定され、説明文書 p.4では24週間隔と記載されています。どれが正しいでしょうか。 ・食事調査の期間24週に、他の記載との整合性がありません。	医学専門家 医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。スケジュール表とその説明に関しては記載を修正させていただきました。
64	誤記・不整合	研究計画書 P12 (2) 同意説明文書	除外基準 ② 5mg→5mg/日かと思われるので確認して下さい。(同意説明文書も同様)	医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。記載を修正いたしました。
65	誤記・不整合	研究計画書 P12	基準⑤は除外基準に該当するのではないのでしょうか。(スクリーニング検査は組み入れ時と最終観察(中止時)しか行われないうですの。) )	医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。記載の不備で大変申し訳ございません。サルコペニアスクリーニング検査は24週毎に施行いたします。
66	誤記・不整合	研究計画書 P19 16.	16.9月31日→9月30日	医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。訂正いたしました。
67	誤記・不整合	同意説明文書 P2 1.3⑤	⑤研究担当者→研究担当医師 ・図や表にタイトルを記載してください。	医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。修正、追記させていただきました。
68	誤記・不整合	同意説明文書 P4 1.5 4)②③	採血項目(一般1・・・)と採血項目(一般2・・・)では「主に12週間に1回採血します」と記載されていますが、スケジュール表では12週までは4週間毎に採血されることになっていますが、「主に」で省略しているのでしょうか。(その場合、正確に記載したほうがよいと考えます) また、蓄尿もスケジュール表では12週目も実施されますが、説明文書では「2 4週間に1回」と記載されています。	医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。スケジュール表とその説明に関しては記載を修正させていただきました。
69	誤記・不整合	同意説明文書 P5 1.5 4)	・表内の、「投与開始」ですが、研究食品の摂取ではいかがでしょうか。 ・低たんぱく質米の被検者→被験者	医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。記載を修正いたしました。
70	誤記・不整合	同意説明文書 P5～6 3.1	患者と患者さんが混在しています。 3 研究の対象となった理由の3.1対象となる患者さん中、5行目の「患者」→「患者さん」。	医学専門家 生命倫理・法律の専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。患者さんに統一させていただきました。
71	誤記・不整合	同意説明文書 P6 3.1 実施計画 P6 主たる除外基準	・研究に参加していただけない方の主な条件：①は、「主食用治療特殊食品を使用している患者さん」の誤記でしょうか。 ・冒頭の除外基準が、「過去3ヶ月間、主食用治療用特殊食品を使用していない患者さん」は「使用している」の誤記ではないでしょうか？ ・1) 食事療法 摂取群の(3)では「他の主食用治療用特殊食品は用いてはいけません。」となっているが、一方 P 6 の●研究に参加できない主な条件①では、「過去3ヶ月間、主食用治療用特殊食品を使用していない患者さん」となっています。研究計画書と整合させた方がよいと思います。 「●研究に参加していただけない方の主な条件」の①は、「過去三ヶ月間、主食用治療用特殊商品を使用している患者さん」のことでしょか。 1) 研究計画書5. (2) 除外基準が「たんぱく質調整用治療用特殊食品を使用している患者」となっていますが、同意説明文書3.1,P6 研究に参加していただけない方の条件「過去3か月間、主食用治療用特殊食品を使用していない患者」→ 使用している患者、の間違ひではないでしょうか。同じく実施計画書 主たる除外基準 ①過去3か月間主食用治療用特殊食品を使用していない患者 → 使用している患者 ではないですか。 ・プロトコル(2)除外基準の①に内容と、同意書内の表記について、ご確認ください。同意書の表記では、除外基準の箇所に、①過去3か月間、主食用治療用特殊食品を使用していない患者さん」とあります。(使用していることが適格性条件のように読み取れます) また、前相の臨床研究に参加されていた方は入れますか？	医学専門家 医学専門家 一般の立場 生命倫理・法律の専門家 医学専門家 医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。過去3ヶ月間、主食用治療用特殊食品を使用していた患者さんに訂正いたしました。
72	誤記・不整合	同意説明文書 P7 4.1 4.2	4.1 予想される利益 ・治療順守率をわかりやすい表現にてお願いいたします。 4.2 予測される不利益 ・(上から4行目)①以上の制限してしまう→以上に制限してしまう・・・ ②著名な体重減少→顕著、著しい	医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。4.1は栄養指導、運動療法、腎機能検査を計画的に実施することによって、エネルギー、たんぱく質、食塩摂取目標達成の向上をもたらす、に記載変更、4.2も記載変更いたしました。
73	誤記・不整合	同意説明文書 P9 8	8 個人情報の保護：二次利用の可能性について記載されています。研究計画書では記載されていないようです。整合性をとるようにしてください。	医学専門家	御指摘いただきまして誠にありがとうございました。研究計画書18に検体の二次利用について追記いたしました。
74	誤記・不整合	同意説明文書 P10 10	亀田製菓の利益を優先→ほかの3社も記載してください。	医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。追記いたしました。
75	誤記・不整合	同意説明文書 P11 12	12費用負担に関する事項 ・(上から1行目)血項目(一般2)→記載整備をお願いします。	医学専門家	ご指摘いただきまして誠にありがとうございました。血項目→採血項目に修正いたしました。

訂正	研究計画書 P20 14 (2) 同意説明文章	摂取群の参加者には、試験終了まで低たんぱく質米飯を1日2食分相当無償で提供する。→1日3食
訂正	12 費用負担に関する事項 研究計画書 P8 4 (2) 2) ①	1日2食分→1日3食分
訂正	同意説明文章 P6 2) 栄養指導	① 1回30分とする。→1回20分とする ③ 1回30分とする。→1回20分とする