

第30回 新潟大学中央臨床研究審査委員会 議事要旨

【開催日時】 2020年10月16日（金）16：00～16：57

【開催場所】 新潟大学医歯学総合病院内 病棟12階 小会議室および Webex によるオンライン会議

【出欠席】 出席委員：西條，横山，宮崎，鈴木，種田，久保田，長村(Web) (変更審査 SP18004 を除く)，小池(Web)，櫻井(Web)，宮坂(Web)

欠席委員：上田

事務局：佐藤，菅井，貝沼

【成立要件】 すべて満たし成立

(1)医学または医療の専門家	(2)法律・生命倫理の専門家	(3)一般の立場の者	(4)5名以上	(5)男女1名以上	(6)同一医療機関の者が半数未満	(7)所属機関に属しない者が2名以上
6名	2名	2名	10名	男7女3	3/10	6名

【議題1】

議題名称 研究課題名	<新規審査>事務局管理番号：SP20002 血液透析患者における PMMA 膜の蛋白質吸着特性を評価するランダム化クロスオーバーオープンラベル比較試験（PMMA 試験）
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院 血液浄化療法部 氏名：山本 卓
研究者側出席者	山本卓、宮内大輔
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2020年9月11日
技術専門員氏名	齋藤和英
結論	承認
質疑応答内容	
<p><u>指示・提案1</u>について</p> <p><u>委員（医学）</u>：データマネージメントとモニタリングの担当責任者は同一者で宜しいか、本案件に監査担当者は必要ないか。</p> <p><u>（申請者）</u>：本試験においては、複数の担当責任者を置くことができず、やむを得ず部門長が責任者を兼任する計画としたが、スタッフはそれぞれ別の実務者が担当する。監査については、10例の小規模でかつ探索的な試験であることから、不要と考えた。</p> <p><u>指示・提案3</u>について</p> <p><u>委員（医学）</u>：検討対象となる透析膜は広く長年の改良研究が行われているはずであり、この度の研究でクロスオーバー比較検討する意義が明確でない。具体的に研究の新規性を明らかにされたい。</p>	

(申請者)：医薬品と違って、治験などが行われないうまま使用されているのが現状で、信用はしつつも証拠がないところで使用しているのが現状である。非常に詳細な検討をしているものは30年くらい前の論文というのが実情である。今回プロテオミクスを行いながら、本当に吸着しているのか、するのであればどんな分子を吸着しているのかということをもっと詳細に解析し、膜の特性がしっかり担保されたところで、実際に臨床医が選択できるようになることを期待している。

指示・提案6について

委員 (医学)：リサーチクエストを教えてください。また、説明文書内へ臨床研究の目的や何を明らかにされたいのかを記載してほしい。

・実臨床において、当該研究計画のように、途中でPMMA膜を組み合わせて使用することはあるか。現在血液透析患者が使用している透析器や、他の透析器使用中の患者が切り替える際に安全性上の問題はどうか。血液透析が必要な原疾患を特定しなくてもよいか。

(申請者)：血液透析患者でPMMA膜と血液浄化器を使用するとPS膜使用と比較して、中大分子蛋白質の吸着除去が大きく表れるかということのリサーチクエストとして整備した。透析膜の選択はかなり経験的で、今回は機器性能評価がメインであり、一回の治療での膜への蛋白質の吸着、あるいは血液中の吸着による除去効果を1回の治療で起こっていることを観察したいので、1回だけPMMA膜を挟み、PS膜を対照としている。切り替える際、アレルギー反応をはじめとする副作用が起こり得るので、患者さんの不利益として研究計画に記載した。頻度は添付文書等には書かれていない。血液透析が必要な原疾患を特定しなくてよいかということに関しては、糖尿病が背景の患者さんの血中濃度がある分子は、糖尿病じゃない人と比べてだいぶ低く出る分子でもあるが、今回当院で10名という比較的限られたリクルートになるため、今回は含めて、場合によってはランダム化の時に考慮できないか解析担当の先生と相談している。

委員 (医学)：PS膜PMMA膜は両方とも当院で使われており、それぞれいずれかを使っているのか。

(申請者)：採用されており、2種類混在している。

委員 (医学)：この2種類の透析膜はどちらかがどちらかの改良型として出てきたというわけではないのか。

(申請者)：まったく派生のポイントが違い、早い遅いはあるが、それぞれ並行して開発が進んできた。いま現在開発が進みながら残っているもののうち、メジャーなのがPSとPMMAだと私は理解している。

指示・提案10について

委員 (医学)：臨床研究の目的、研究者の仮説を教えてください。

(申請者)：仮説、リサーチクエストは先ほど申し上げたとおり、血液透析患者でPMMA膜血液浄化器を使用するとPS膜と比較して中・大分子の吸着除去が大きく現れるかだが、仮説としてPMMA膜の吸着除去が大きく現れると考えている。実際、何が大きく吸着されるかに関しては、探索的にプロテオミクスで蛋白質を網羅的に解析するところからスタートする形になるので明言はできない。

指示・提案11について

委員 (医学) : パート 1 の主要評価項目とパート 2 の主要評価項目が全く異なるが、パート 1, 2 に分ける意義があるのか。パート 1 とパート 2 の違いが判りづらい。

(申請者) : A 群 B 群と二つに分かれて、Visit が 6 までである。週 3 回血液透析のため来院されるので、visit1 を水曜日か木曜日にすると、visit3 が月曜日か火曜日となる。3 のところで PMMA 膜を使う患者 A 群と PS 膜を使う患者 B 群と分けてサンプリングを行うが、グループそれぞれ 5 名エントリーし、その 5 名のうちの 2 名ずつの血液浄化器を終了後に回収する。2 名を含めた 5 例全例は治療中の血液あるいは透析液をサンプリングする。同様に visit6 で今度は A 群が PS 膜、B 群が PMMA 膜を使い、5 例のうちの 2 例を機器の回収、5 例中 5 例が血液、透析液のサンプリングをする。パート 1、パート 2 としたところは、透析膜の回収と、あとその血液のサンプリング二つに分けて行うが、まずパート 1 で回収した血液透析器に吸着した蛋白質を網羅的に解析する。その間、血液は保存する。プロテオミクスで有力な蛋白質を確認したところで実際の血中濃度を測定する、これをパート 2 としている。少しわかりにくいですが、プロテオミクスが高額でもあり、5 例中全例ではなく、2 例ずつで、計 4 例で当たりをつけるので十分と専門家の意見をいただき、このような計画とした。

指示・提案 12 について

委員 (医学) : 患者選定に関し、サンプリングが頻回だが、サンプリングと同時に血圧低下等の事象が併発した場合や、血圧低下等で血流量や除水速度を持続的に低下させている最中のサンプリングについての対応を具体的に示してほしい。

慢性維持透析患者が対象だが、慢性腎不全の原疾患や透析療法以外の治療方法は全く問わないのか。合計 50ml の採血を二回合計 100ml 行うが、研究組み込み条件として Hb,Ht など血液データの目標値はあるか。

採血量がかなり多いため、患者さんによっては負担が大きい方もいるのではないかと。選択基準で身体状況（重症度や合併症）に関する記載が少ないが、血圧変動など循環器系へのリスクはいかがか。除外基準をもう少し具体的に設定する必要はないか。

研究対象とする患者の範囲が「20 歳以上 100 歳未満、性別不問」と比較的広く設定されている中で、本研究が目的とする比較を行うことは可能か。また、その割に目標とする症例数は 10 例と限定されているように思われる。効果を検討できる最低限の症例数として設定をされているようだが、10 例でかゆみの原因となる可能性のある物質候補を同定・血液中の存在量を比較するという研究の目的は十分に達成できるのか。

(申請者) : クリアランス評価には非常な血液の量が必要になってくる。54ml と訂正したが、それを visit3 と visit6 に行くことで、患者さんによっては、それなりの負担となる可能性がある。そのため選定背景のところではヘモグロビン値を比較的安定な、学会で示される治療ガイドラインに入っているようなヘモグロビン 10 以上の患者さんを選定し、より安全に行いたい。それにしても途中で血圧が下がることがあれば、収縮血圧 100 をきったところで血流量など条件を下げる、より下がるようであれば試験を中止するような対応策を提案している。年齢などに関しては、できたら年齢をかなり限って多数例で検討できればいいと思うが、大学病院でのリクルートに限りがあるので、年齢の幅を大きく取った。まとめて統計をとると幅の広い雑多な集団になる可能性はあるが、今回は機器性能評価が目的であり、治療前後の変化を見るに当たっては、比較的年齢や性別は影響しないように考えている。ただ

検討はしなければならないので、ランダム化クロスオーバーオープンラベル比較試験ということで、その辺の影響は極力ないようデザインした。

指示・提案 17 について

委員 (医学) : 本試験で使用される PS 膜と PMMA 膜の特性の違いは明確で、この研究をランダム化クロスオーバー比較試験で行うことの必要性に説得力がない。改めてこの差の有意差を検証する必要はあるのか。

(申請者) : 血液浄化器の開発、臨床使用の過程で、まだ不確かなところが多くあり、その辺を検証したい。30 年前の論文のデータを確認するというよりは、その他の蛋白質の吸着はどうかということと、この時のデータは PMMA 膜が分子を除去する時に全部が吸着されていて、拡散で除去されているのはほぼゼロに近いようなデータであった。今の新しい器械では拡散がゼロというのはいないと考えており、現時点での膜特性を検証すること、先の論文では $\beta 2$ -ミクログロブリンだけだが、その他網羅的に蛋白を解析するといった点で、必要性があると考えている。

委員 (医学) : 1989 年の時の PMMA 膜と、現在使用されている PMMA 膜というのは、全く同じか、改良されているのか。

(申請者) : 形態的には改良されているかと思う。膜に空いている穴がより均一に、サイズも大きくできるようになってきたり、膜表面が平滑になり、血液との接触ストレスが減るなどが考えられる。吸着以外にも、抜けるものも十分期待している。これは PS 膜でも同様と思う。

委員 (医学) : 19 番も先ほど話があったのでパスする。それから 22 番 24 番も表を整理してわかりやすく明記されたので良しとする。

質問 25 について

委員 (医学) : パート 1 でも PS 膜の効果を解析するのか。パート 1 で得られた結果が予想と異なる場合、パート 2 は中止になる可能性があるのか。実際の臨床現場では PS 膜と PMMA 膜のどちらが使われているのか。それぞれの値段はことなるのか。

(申請者) : パート 1 でも、PS 膜の効果を解析したい。PMMA に吸着する蛋白質を網羅的にチェックすると何百と蛋白が出るが、透析の最後、生理食塩水で透析器中の血液を押し出して患者さんに血液を返す際に、なるべくその血液、残血というものを少なくしたいが、必ずしもゼロにならない。PS 膜は元々吸着がほぼゼロと言われていて、PS 膜をコントロールにおくことで、同じ条件で洗い流した後に、PS 膜でも吸着しているのがあれば、吸着しているのか、あるいは残血のものなのか、ということ、PMMA 膜をコントロールにして解明できると考え両方測定する計画にした。実臨床現場では、日本全体で 50% PS 膜、PMMA 膜は 5% のシェアとなっており当院でも同様である。それぞれの値段はメーカーの納入価格で変わる。ただ患者さんは諸々の補助があるため、費用がほとんどかからない状況になっており、患者さんの負担が生じることはないと考えている。

指示・提案 31 について

委員 (医学) : 当該研究は透析膜の比較であるので、医療機器として不具合の報告手順はどうなっているか。

(申請者) : 研究計画書に追記した。

指示・提案 32 について

委員 (医学) : 説明書では、これまで使っていた透析器と研究で使用する 2 種類の透析膜が、どのように違うのか記載がない。説明を受ける側として不安な気持ちを抱くのではないか。研究計画書 P10 の 3.2、3.3 にある特性等を、素人にも分かるような形で説明書に記載すべきでは。

(申請者) : 説明書の 2 ページの 1.4、1.5 等に記載した。

委員 (医学) : 33、34 番も同様のことで、ここも 1.4、1.5 に追記いただいたがよろしいか。

指示・提案 35 について

委員 (医学) : 「撤回した場合は、～匿名化されてしまっている場合には、廃棄することができません」とあるが、匿名化にあたって対応表を作成されるなら廃棄は可能と思われる。

(申請者) : 対応表は作成するので、ご指摘いただいた点については削除した。

委員 (医学) : 36～39 については先ほどと同様の項目で対応いただいたということによろしいか。

指示・提案 45 について

委員 (医学) : 説明書 P 5 で、添付書に記載されている副作用は、既存の透析器との違いがあるのか。違いがあるとすれば、新たなリスクはどれか明記したほうがいいのではないか。

(申請者) : 記載してあるのはいずれも共通のものである。普段 PS 膜を使った方は PMMA 膜を使う、あるいは PMMA 膜と使った方は PS 膜を使う時にはこれらのことが起こり得るので、フラットな状態で注意して観察したいと思うが、頻度に関してどちらが多いか分からない。

指示・提案 47 について

委員 (医学) : 検体の保管期間について具体的な年数を明記すべきである。

(申請者) : 試験終了後 5 年間で追記した。

指示・提案 49 について

委員 (医学) : 「閲覧する際は個人情報適切に利用され、同意文書に署名することで当該閲覧を認めたこととなります。」の一文の意味がよくわからない。二つの意味の文章であれば、分けて記載するとよい。

(申請者) : ご提案の通りに修正した。

委員 (医学) : その他、委員の方々から追加で何か質問、コメントあればお願いしたい。オンラインで参加の委員の方々よろしいか。<意見なし>

<申請者退出>

委員 (医学) : 委員の方々から追加のコメントもなく、ほぼ質問と提案にそって修正されており、追加の訂正は今の所必要ないと思うがいかがか。<意見なし>では、承認ということにしたい。

(事務局) : 特に意見、備考も付けずに承認で通知する。

<審議終了>

【議題 2】

議題名称	<①変更審査>事務局管理番号：SP18004
研究課題名	Sensitizing EGFR uncommon mutation陽性未治療非扁平上皮非小細胞肺癌に対するAfatinibとChemotherapyを比較する第Ⅲ相試験
研究責任医師	医療機関名：新潟県立がんセンター新潟病院 内科 氏名：田中 洋史
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2020年10月9日
結論	承認
質疑応答内容	
<p>委員 (医学)：委員の審査意見業務の資格を確認いただきたい。<1名から抵触する旨申告があり、当該委員はこの審査からは外れていただく></p> <p>(事務局)：研究分担医師の追加削除、獨協医科大学病院の実施医療機関の追加、実施医療機関管理者の変更、実施医療機関の研究に対する問い合わせ先の変更である。</p> <p>委員 (医学)：よろしいか。<意見なし></p> <p>承認としたい。</p>	

【議題 3】

議題名称	<②変更審査>事務局管理番号：SP19004
研究課題名	特発性肺線維症を合併した切除不能な小細胞肺癌に対するカルボプラチン+エトポシド+ニンテダニブ併用療法の第Ⅱ相試験 (TORG1835 /NEXT-SHIP)
研究責任医師	医療機関名：神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器内科 氏名：池田 慧
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2020年10月9日
結論	承認
質疑応答内容	
<p>委員 (医学)：審査意見の業務資格をご確認いただきたい。<抵触なし></p> <p>(事務局)：研究分担医師の追加削除、獨協医科大学病院の追加、それにとまなう COI 情報開示内容の変更である。</p> <p>委員 (医学)：よろしいか。<意見なし></p> <p>承認としたい。</p>	

【議題 4】

議題名称	<③変更審査>事務局管理番号：SP19007
研究課題名	上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異陽性非扁平上皮非小細胞肺癌の初回治療におけるアファチニブからオシメルチニブへの切替療法の無作為化第Ⅱ相試験

	(TORG1939/WJOG12919L)
研究責任医師	医療機関名：関西医科大学付属病院 呼吸器腫瘍内科 氏名：吉岡 弘鎮
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2020年10月5日
結論	承認
質疑応答内容	
<p><u>委員 (医学)</u>：COIについて確認をお願いします。＜抵触なし＞</p> <p><u>(事務局)</u>：分担医師の追加削除、獨協医科大学の追加、実施医療機関管理者の変更である。</p> <p><u>委員 (医学)</u>：よろしいか。＜意見なし＞</p> <p>承認する。</p>	

【報告：簡便審査】

(事務局)：以下の簡便審査を事務局により実施した。1件目、9月28日にSP18002の研究で、管理者許可の有無の変更3施設分の変更。もう一件、10月6日にSP18004の研究で、管理者許可の有無の変更。

【報告：疾病等報告（続報）】

(事務局)：前回の9月18日の委員会の審議の疾病等報告の続報について。同意説明文書上に、副作用の間質性肺炎について経過が致死的になり得る旨の追記に関する意見をコメントとして審査結果通知に記載した。その後研究代表医師の先生から連絡があり、今回は同意説明文書を修正せず、次回同様の疾病が発生した際に修正するか検討したいという旨であったことを報告する。

委員 (医学)：CRBの業務内容として、報告は承認をするしかないのか。

(事務局)：継続審査とするのも一つの手かと考える。

委員 (医学)：研究者の方にとっては周知だと思うが、研究に参加する人が、重大な副作用という記載だけではなく、本当に致死的なのかどうか理解できるようにしておかないといけないのでは。

委員 (生命倫理)：今おっしゃられた通りだと思う。重大な副作用と聞いて一般の方が受け取るイメージと、死亡する可能性もあり得るといのは受け止め方が違う気がする。

委員 (法律)：私も同様に考えている。同意説明文書は、対象となる方にわかりやすくという点が必要になってくる。致死的になりうるかどうかを知らせておく必要があるのではないか。

委員 (医学)：どういうふうに事務的に手続きすればよいか。

(事務局)：承認という形で通知書を出してしまっているが、公式な文書ではない形で、追記対応していただけるよう伝えてみてはどうか。どのように記載すべきか迷われている節も見られたので、他の審査済みの研究での記載例を示すといいかもしれない。

また、今後、対応が必要と考える意見を付す場合には、継続審査とすることも検討いただきたい。

委員 (医学)：他の研究の記載例を示し、実際死亡例が出ているので書いてほしいと伝えた方がいいのでは。

(事務局)：死亡という具体的な単語を同意説明文書に書くことに抵抗を示された場合は。

委員 (医学)：抵抗があっても事実は事実として記載すべきである。

委員 (医学)：私もそう思う。

委員（医学）：少し交渉して、直していただけるようにしていきたい。

以上