

第45回 新潟大学中央臨床研究審査委員会 議事要旨

【開催日時】 2022年1月21日（金）16:00～16:49

【開催場所】 Web開催

（委員長、事務局、新規審査申請者：新潟大学医歯学総合病院 入院棟12階小会議室）

【出欠席】 出席委員：西條，横山，長村，上田，宮崎，鈴木，小池，木下，櫻井，宮坂，種田，久保田
事務局：佐藤，肥沼，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
8名	2名	2名	12名	男9女3	4/12	7名

【議題1】

議題名称	<新規審査>事務局管理番号：SP21003
研究課題名	PMMA膜を用いた後希釈オンライン血液透析濾過の分子クリアランスを検討する非盲検単群試験（PMMA-HDF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，吉田栞
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2021年12月9日
技術専門員氏名	齋藤和英
結論	承認

質疑応答内容

委員（医学）：審査意見の業務資格を確認したい。＜申告なし＞ なお、技術専門員の先生についてもCOI 抵触していないことを確認した。

指示・提案2について

委員（医学）：・pre-dilution HDFを安定して継続施行(対照)している患者に対してlow vol. post-dilution HDF, high vol. post-dilution HDFを、各々1 session づつの実施で的確なData collectionと比較が可能か。・小分子・中大分子の除去、吸着に加えアルブミン除去率の比較はするか。・症例数は十分か。
申請者：本研究については、予後の確認というよりは機器の性能評価の要素が大きく、各1例につき1セッションづつの治療効果を確認し性能を評価する形とした。このような方法は血液浄化器の評価としては一般的であり、既に行っている別試験でも単回評価であり、週一回血液浄化器を替えて一回の評価でいくつかの機器の評価をしている研究もjRCTに登録されている。本研究だけが特異的な方法を用いている訳ではないと考える。アルブミン除去率については性能評価とはならないが、アルブミンの

除去が高度に起こると低アルブミン血症等の、長期的に使うと患者さんにとって不利益になる可能性があるため、アルブミン除去率も評価することとした。症例数については、前例のない研究であり、探索的臨床研究の位置づけとして、実現可能性を考慮して7例としている。今回の結果を踏まえ、必要であれば機器性能評価だけではなく、患者さんの予後など利益に影響する可能性があれば多数例で長期使用での評価を今後検討したい。

質問4について

委員（医学）：①研究代表医師と研究責任医師の役割の違い、②当該研究の対象者が発生するのは、向陽メディカルクリニックであり、その場合、大学病院の役割は。

申請者：対象数や実施機関の関係もあり、次のような体制とした。向陽メディカルクリニックの患者さんのみを対象とする。大学では検査のサンプリング、あるいは検査の計画、解析、測定等を全て行う。患者さんに混乱させないように、説明文書には症状など困った場合は向陽メディカルクリニックへ、全体的なことは新潟大学へとうふう連絡先を記載したが、より良い方法あれば指導いただきたい。

委員（医学）：何か起きた時は向陽メディカルクリニックで対応するのが原則か。

申請者：向陽メディカルクリニックの責任医師が直に患者さんと接するので、そちらに連絡していただき、高度な有害事象があれば当院で入院治療させていただきたいと考えている。より重症例と判断された場合は向陽メディカルクリニックの医師からこちらに連絡いただく体制をとりたい。

質問7について

委員（医学）：①前希釈法と後希釈法を専門医はどのように選択され、メリットデメリットをどのように捉えているか。②PMMA 膜はすでに流通されているとあるが、膜特性を発揮できると考える後希釈法の普及が進まない理由は。③PMMA 膜と PS 膜を用いる透析治療経費について教えてください。

申請者：①日本では前希釈方法がほとんどの割合を占めてメジャーな方法となっており、欧米では後希釈法が採択されることが多い。透析療法は1分間に100cc～300ccの速さで血流を処理するよう脱血していくが、日本人の体格やこれまでの伝統から、欧米ほど多く処理しない風土がある。後希釈法だと血液濃縮の問題で血液浄化器が目詰まりを起こしやすいのではないかと考えられており、日本では科学的根拠が多くないまま、前希釈法が多数を占めている。一方欧米では十分量の多い処理量ながら、後希釈法でも十分な効果が得られている。後希釈法で懸念される目詰まりについては、今回使用するPMMA 膜はその辺が少しくリアできるのではと考えている。②既に流通しているが、一か月前にようやく使用が始められる状況になってきたため、本邦ではほとんど使用経験がない。今回は日本では比較的珍しい後希釈法かつ、PMMA 膜の特性を両方組み合わせる時により良い治療方法として提案できればと考えている。③血液浄化器そのものに関しての値段はほとんど変わらない。ただ、後希釈法の方が使用する水の量が圧倒的に少ないため、医療経済的にはPMMA 膜を使った後希釈法にメリットがあると思う。

質問8について

委員 (医学) : 現時点までに得られている情報から pre で PS 膜を使用した $\alpha 1$ マイクログロブリンの開始 60 分後のクリアランスはどれくらいか追記すること。今回 post で PMMA 膜を使用することでどれくらいの値となることが考えられるあるいはどの程度の変化があれば有用となるのか。

申請者: 今までクリアランスを研究したのは少なくとも英文の論文では多くないが、過去の報告として 2015 年の論文では前希釈 PS 膜での $\alpha 1$ マイクログロブリンのクリアランスはグラフからの推定で平均約 6ml/min となっており、それについて追記した。他の 2、3 の研究でも大体 10ml 前後の経過であり、それほど十分除去されていない。現在の透析では $\alpha 1$ マイクログロブリンは多く除去されていないため、後希釈の PMMA 膜でそれが改善されるような機器性能評価、治療方法の検討ができればと思う。PMMA 膜は吸着するという力があるので、分子量の大きい $\alpha 1$ マイクログロブリンでも、膜の中にくっつくことによって血中から除去するという効果を期待している。最終的には患者さんの健康の維持につながればというふうに考えているが、今回は機器性能評価が中心であるので、クリアランスの違いが、例えば前希釈の PS 膜で 6 という結果に対して 20、30 というふうに上がってくればメリットがあると考えていいと思うが、その先の患者さんに生じうるベネフィットに関しては長期使用してみないとわからないので、今回の研究が次の研究につながればいいと考えている。

質問 11, 12, 13 について

委員 (医学) : 本邦では前希釈法が主流で、欧米では後希釈法が主流な理由は。

申請者 : 伝統的な治療の風習が大きい可能性が高いが、理論立てて考えると、本邦での血液の処理量が小さいがゆえに、これまでの後希釈法だと目詰まりが起こることが理由だと思う。要は、血液浄化器を通る時に後希釈法だと多量の血液から水を除去し、血液がどんどん濃縮しそこが目詰まりの原因になって、そこで透析液が合流して体に入る。前希釈の方は血液浄化器に入る前に透析液が合流し、薄まった状態で大量の除去をするので、目詰まりが起こりにくい。そのため前希釈法が推奨されたと思うが、その後の明らかな日本の偏った治療の背景は理由なく進んでいったのではないかと考えているので、今回の研究で後希釈法の有用性というのも示せれば、本邦のより良い治療方法の提案といったところで役立てばいいかと思っている。

提案・指示 14 について

委員 (医学) : 全 7 回の透析のうち 5 回を前希釈、2 回を後希釈と、組み合わせることによる治療の有効性を検討するということになり、前希釈法と比較しての単独の後希釈法の有用性を検討するということにはならないと思われるため、記載内容を少し修正されたい。

申請者 : 本邦で PS 膜を用いた前希釈法を標準的治療と位置付けたとすると、それがコントロールとなり、5 回の前希釈のデータをまとめるというよりは、サンプリングはそのうちの一回だけのサンプリング、後希釈の 2 回は濾過量の設定を少し変えて、より効果的かつ安全にできる治療方法を探るという意味で、1 回ずつの治療で前希釈 PS 膜を 1 回、後希釈 PMMA 膜の設定を変えたものを 2 種類、というように 1 回、1 回、1 回の比較を予定している。研究計画書に追記した。

提案・指示 17、質問 18 について

委員 (医学) : 本研究の主要評価項目がどの程度変化したら有効かの判定基準はあるか。また、N=7で有意差出るのか、少数例で実施した結果が偶然ではないと言えるのか。

申請者 : サンプルサイズについて、探索的臨床研究として位置付け、かつ実現可能な数として、7症例での実施を提案した。単回での比較がどこまで意味を見出せるかに関しては、単回のクリアランス検査は血液の機械通過前後の評価をすることで、測定ミス等がなければ1例1例は確実に正確な機器性能評価ができると考える。前のPMMA膜の試験でも10例で登録しており、その前の観察研究でも3例で結果が出ているので、7例の比較でも結果が得られると考える。患者さんに対し医学的なメリットとして提案できるかどうかは、研究への客観的評価に判断を委ねることになる。これについては、長期頻回使用でどのくらいのアウトカムを得られるかという別研究として提案したい。

質問 23 について

委員 (医学) : 研究対象者7名は向陽メディカルクリニック患者さんで、大学の患者さんは対象になっていない理由は。

申請者 : 対象の条件として、ごく安定した一般的な、PS膜を使った前希釈のHDFを行っている患者さんを対象とした。その点で、慢性透析を中心に診ている向陽メディカルクリニックは適した施設と、その患者さんの集団となっているため、そちらから患者さんに協力いただくことを考えている。一方、新潟大学病院もそういった患者さんはかなり少なく、なかなか安定していない症例が多い。さらに測定方法もなるべく均一にしたいため、向陽メディカルクリニックから7例を集める形をとった。7例は1回の募集で募集可能な人数であると考え。万が一それが叶わない場合は大学で集めるよりは期間延長して向陽メディカルクリニックで再度募集したいと考える。

提案・指示 28、質問 29 について

委員 (医学) : 対象者が18歳以上であることから、18、19歳の未成年者に対しては本人とともに代諾者の同意署名が必要であり、どのように取り扱われるか。

申請者 : 実際できるのが5月以降と踏んでおり、18歳以上としたが、ご指摘の通り計画段階でその辺を考慮すべきと考えたため、20歳以上に変更した。実際の症例で18歳から20歳の症例が出てくることは慢性腎臓病では少し考えにくいので、研究実施自体には影響はないと考える。

指示・提案・質問 33、34、35 について

委員 (医学) : 後希釈オンライン血液透析濾過に適したPMMA膜が承認されたが、まだ十分に普及せず安全性と効果の情報は限られている。安全性と効果の情報が限られている事が患者さんに理解出来るよう、追加の説明文が必要と考える。

また、透析の方法についても一般の方が理解できるよう、図の使用や分かりやすい記載の検討をしようか。当該研究が医療機器であり、血液透析治療の説明時の内容より踏み込んだ説明になるため、表現が難しい事は理解できるが、一般診療の現状と研究目的を記した内容が専門的すぎる。

- ① 血液透析施行時に透析膜の組成を選択できるような説明は一般的に行われているのか
- ② 本邦ではPS膜を用いた前希釈オンライン血液透析濾過が主流となっている背景、当該研究の目的が血液ろ過時のクリアランス変化のデータ収集である事の記載整備をしてはどうか。

申請者：安全性については、既に承認されたものを調べるという事で順序が逆であるが、先に採択され、使用出来るようになってから、安全性を調べるのが現状である。既にメーカー側で安全性は保証されているが、臨床使用での評価が十分ではなく、更に後希釈 HDF 治療の評価の数が少ない事から、今回敢えて市販後の安全性評価を副次的評価項目に提案した。

治療方法については、患者さんの理解が難しいと思われたので、同意説明文書に図を追加したが、それでもかなり専門的な図である。研究責任者から患者さんの理解を得られるよう説明し、研究に参加して頂けるよう努力する。

- ① 医師からこの血液浄化器を使うとの説明はあるが、選択するような場面は一般的にはない。より良い治療の為に新たな提案をするのが現状である。膜の特性がより明確になり、患者さんも情報を得て、選択する事が出来るようになれば良いと思う。
- ② 前希釈が多いという背景が伝わるように同意説明文書に現在の日本の使用頻度などを追記した。日本透析医学会の全例調査の事実を記載し、PMMA 膜を使用した後希釈が一般的に普及していない事を説明した。

指示・提案 43 について

委員 (医学)：3.3 研究参加の際お守り頂きたいことでは、他の医療機関で治療を受ける場合は研究責任医師に連絡とあるが、11.問い合わせ先は研究代表医師（新潟大学）となっており、被験者は混乱するのではないか。同意取得や採血は向陽メディカルクリニックで行われるとの事だが、同意説明文書には新潟大学と向陽メディカルクリニックの共同研究である事が明記されておらず、両者の役割分担が不明である。

申請者：被験者にとっては分かりにくい体制となるが、既に説明したように新潟大学と向陽メディカルクリニックで役割を分けており、このような体制となっている。症状や心配な事などは向陽メディカルクリニックの研究責任医師に連絡をし、解析などに関しては新潟大学に連絡をする。というように分担した。

指示・提案 47 について

委員 (医学)：同意書・同意撤回書について、宛先が青池院長となっているが、青池先生＝研究責任医師である事が分かりやすい記載をしてはいかがか。

申請者：同意説明文書の研究体制の記載整備をした上で、同意書・同意撤回書の宛先は向陽メディカルクリニック院長とさせていただいた。

委員 (医学)：意見書については以上となるが、追加で質問や提案があるか。なければ質疑を終了する。

<申請者退出>

委員 (医学)：委員の指示・提案・質問に関しては的確に答えて頂き、追加の指示などもなかったのもので、異論がなければ承認としたいが、よろしいか。<意見なし>

委員 (医学)：それでは承認としたい。

<審議終了>

【議題 2】

議題名称 研究課題名	<変更審査>事務局管理番号：SP19003 既治療 EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に対する アテゾリズマブ+カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ併用療法の第 II 相臨床試験
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院 氏名：菊地 利明
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2022 年 1 月 14 日
結論	承認
質疑応答内容	
委員 (医学)：COI の確認をしたい。<申告なし> (事務局)：問い合わせ先の変更が 2 施設、分担医師の削除が 2 施設、統計解析計画書の変更である。 委員 (医学)：事務的な変更であるが、よろしいか。<意見なし>では承認としたい。	

【議題 3】

議題名称 研究課題名	<変更審査>事務局管理番号：SP19007 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 氏名：吉岡 弘鎮
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2021 年 12 月 27 日
結論	承認
質疑応答内容	
委員 (医学)：COI の確認をしたい。<申告なし> (事務局)：統計解析責任者の変更 1 点のみの変更である。 委員 (医学)：よろしいか。<意見なし>では承認としたい。	

【議題 4】

議題名称 研究課題名	<変更審査>事務局管理番号：SP20005 肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症に対する GM-CSF 吸入療法の単施設非盲検探索的試験 (GNP 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：菊地 利明
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2021 年 12 月 15 日

結論	承認
質疑応答内容	
<p>委員（医学）：COIの確認をしたい。＜申告なし＞</p> <p>（事務局）：同意取得に関する期間の制限を撤廃したのが1点、また試験薬廃棄に関する記載の変更と、試験薬吸入マニュアルの記載を充実した。</p> <p>委員（医学）：吸入の手続きが色々必要なのか、同意取得から治療開始まで1か月以上伸ばしたいとの事である。慢性疾患なので28日を超えても良いかと思う。また、試験薬の廃棄に関してはより簡便にした。よろしいか。＜意見なし＞では承認としたい。</p>	

【議題5】

議題名称	＜終了報告＞事務局管理番号：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 (審査依頼書作成日)	2021年12月28日
結論	承認
質疑応答内容	
<p>委員（医学）：COIの確認をしたい。＜申告なし＞</p> <p>（事務局）：予定症例数を50例と見込んでいたが、16例実施で終了した。終了の理由としては肝細胞癌の治療アルゴリズムが分子標的薬から免疫チェックポイント阻害剤へ大きくシフトしたことから、本研究参加条件である分子標的薬内服の患者さんが大きく減ってしまい、本研究実施の意味も薄れたとの事である。</p> <p>結果として、かつおだし飲用中の有害事象はなく、手足症候群の発症頻度も32%程度であり、有効である可能性は示唆されたと記載されている。</p> <p>委員（医学）：肝癌の治療が大きく変わって、免疫チェックポイント阻害剤と抗VEGF抗体を使うのがファーストラインとなり、分子標的薬の使用頻度が減った事で、予定症例数に達せず終了したとの事である。よろしいか。＜意見なし＞では承認としたい。</p>	

【事務連絡】

以下、事務局より案内した。

- 簡便審査の報告：SP21001 に対して、事務局の確認による簡便審査で許可した。
- 次回以降の委員会について

以上