

## 第 66 回 新潟大学中央臨床研究審査委員会 議事要旨

【開催日時】 2023 年 10 月 20 日（金） 16：30～17：30

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

【出欠席】 出席委員：木下，横山，長村<sup>\*</sup>，上田，宮崎<sup>\*</sup>，平澤，小池，宮坂<sup>\*</sup>，種田<sup>\*</sup>，久保田

欠席委員：櫻井 ※の委員は WEB 参加

事務局：佐藤，貝沼，肥沼

【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
7 名	1 名	2 名	10 名	男 8 女 2	3/10	7 名

### 【議題 1】

議題名称 研究課題名	<新規審査>事務局管理番号：SP23001 慢性心不全を有する腹膜透析患者に対するダパグリフロジンの有効性及び安全性を検討する多施設共同無作為化オープンラベル並行群間比較試験
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院 氏名：山本 卓
研究者側出席者	血液浄化療法部 山本 卓・臨床研究推進センター 石澤 正博
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2023 年 9 月 12 日
技術専門員氏名	循環器内科学 藤木 伸也
結論	継続審査
質疑応答内容	
委員 (医学)：COI の確認をしたい<申告なし>なお、技術専門員の先生についても COI 抵触していない事を確認した。	
事務局：本研究は新規に計画された研究であり、臨床研究法の非特定臨床研究に該当する。	
意見書総括 No.12.30.46：本研究で使用される薬剤は適応内使用として申請されているが、適応外使用にあたるのではないかとの指摘が複数あった。	
申請者：研究課題名にもあるように「慢性心不全を有する」ということを強調している。ダパグリフロジンの効能効果は、1 型糖尿病・2 型糖尿病・慢性心不全・慢性腎臓病であるが、今回は慢性心不全に対して使用したいと考えている。慢性腎臓病に対してであれば「末期腎不全または透析施行中の患者を除く」とあるので、適応外になるが、慢性心不全に対して適応内使用と考えている。	

慢性腎臓病において透析患者に使用しない理由としては、効果が十分に表れないので使用しないとなっているが、今回は心不全に対する使用である。いくつかの臨床試験の結果からも妥当性はある。

委員 (医学) : 研究計画書 P11 適応症の記載について、慢性心不全に対する使用の場合は、「末期腎不全又は透析施行中の患者」に対する使用が適応外にはならないという文章になっていないためわかりにくいのではないか。

委員 (医学) : この薬が市販されてからだいぶ時間がかかっているが、実臨床では透析患者への使用経験があるのか。

申請者 : 実臨床で腹膜透析患者かつ心不全の患者に対して、循環器内科と共同で、適応範囲内と理解して使用している症例がある。個々の症例と解釈により、適応外と判断しないで全国的に使用しているが、まだ研究論文としては表れていない。

委員 (医学) : 規制当局の判断によると思われる。参考資料の審査報告書で「透析患者について投与対象から除外せず」との事だが、読み取れなかった。しかし、実際使用してもはじかれないと解釈した。

申請者 : 大阪大学で他の SGLT2 阻害薬を腹膜透析患者に使用する臨床研究が、適応内使用として認可・開始されている前例がある。

委員 (医学) : 研究計画書 P11 適応症の項目で、「末期腎不全又は透析施行中の患者を除く事とされているが」の後が、「慢性心不全では必ずしも適応外とはなっていない」と述べるべき箇所が、「使用したら有効性がみられる可能性がある」と記載されており、対応していないのが問題ではないか。

参考資料によると「腎機能障害の程度により有効性が異なる傾向は認められていない、安全性の観点から臨床的に許容できない懸念があるとは判断できないことから、重度腎機能障害患者についても投与対象から除外せず」とある。審議がなされた上で、「除外しない」という表現から末期腎不全又は透析施行中の患者にも「許容されている」と回答したという事ではよろしいか。

申請者 : 本文は eGFR45ml 以下など総合的な記述で、それが透析患者にまで当てはまるとイメージできないかもしれないが、それを透析患者、特に残腎機能がある患者さんには安全に使用できると我々は解釈した。

委員 (医学) : 研究計画書の適応症の項目に、(腹膜透析患者は)除外の対象とならない旨を追記すれば、適応外の懸念がなくなるのではないか。適応内使用である旨の文章を補強していただきたい。

申請者 : 承知した。

意見書総括 No.3.3' : 技術専門員からの指摘である。eGFR 値の initial dip について、ベースラインの eGFR 値に応じて小さくなるため、腹膜透析患者におけるリスクは低いとの事だが、Dip の大小ではなく、もともと eGFR 値が低い事がリスクだと考える。eGFR 値が極めて低い方に対する SGLT2 阻害薬の有効性・安全性のデータはないとのことだが、他研究のサブ解析などで、腎機能が極めて少ない患者に限定したデータがあれば、選択除外基準や保険未加入の判断の妥当性が生まれると思われる。

申請者 : ダパグリフロジンは慢性腎臓病に対し最終的には eGFR 値の保持を目的として使用する薬剤だが、使用開始 1.2 か月内では一時的に eGFR 値が下がる現象があり、initial dip と呼ばれる。最終的にはそこを乗り越えて 1,2 年使用すると、使用しなかった方に比べ、腎機能が保持され、長い目で見ると効果がある。

最初の Dip をいかに乗り切るのが日常臨床でも重要となる。今回の研究でも腎機能が悪化する可能性があるが、eGFR 値の大小によって initial dip が大きく表れたというデータはない。

腹膜透析患者に使用しても、急激に eGFR 値が下がり、腎機能が悪化する事は考えにくい。実際のデータはないがこれまでの臨床研究を総合して記載した。

委員 (医学) : 日本腎臓学会 CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation によると、eGFR 値 15mL 以下では新規に開始せず、継続投与で 15mL になった場合は副作用に注意するとあるので、少なくともリスクについて説明同意文書には記載するのが良いように思う。

申請者 : 確かに注意しながら治療を行うべきではあるが、腎機能の保持のための視点からの Statement かと思われる。本研究は体液過剰是正が目的ではあるが、追記は可能である。

委員 (医学) : 副作用に注意しながら継続するという事を同意説明文書に記載していただきたい。

意見書総括 No.5.6 : ダパグリフロジンの慢性心不全を有する腹膜透析患者の体液管理に対する有効性に関する Proof of concept を取得するとあるが、探索的臨床研究としての水準はどのようなものか。主要評価項目である細胞外液量の変化量の群間差が有効であると判断する具体的な数字はあるのか。

申請者 : Proof of concept の水準を感覚値として回答させていただいた。標準治療群と比較して、ダパグリフロジンを追加した群の細胞外液量が統計学的に有意に減少、または減少する傾向がみられるという事が仮説に対する証明である。バイオインピーダンスのデータで体液管理を実施した結果、1年間で 1.1kg 体液量が減少し、3年後の生命予後がよかったという、海外のデータを参考にした。ダパグリフロジンが体液管理を改善するのであれば、半年の研究期間で 0.55kg の減少が得られれば、長い目でみれば生命予後にもよく作用するであろうと想定した。Proof of concept の水準は不確定なところもあるので、ご指導いただきたい。

委員 (医学) : 研究計画書内に具体的に明記が可能かどうか。

委員 (医学) : Proof of concept の水準は研究者が設定し、実現可能性や検証できそうかというところを提示していただきたい。

申請者 : ご提案いただいた件を検討し、改善を試みる。

意見書総括 NO.15.16 : 慢性心不全に含まれる対象者がかなり広範囲なので、バイアスがかからないか。慢性心不全の基礎疾患や重症度についての基準を設けなくてよいか。

申請者 : 本研究では慢性心不全を有する透析患者と対象を定めており、利尿薬を使用している患者・体液過剰の患者など、広く参加していただきたいと考え計画した。今すぐ治療しなければいけない患者が対象というより、体液過剰が慢性的化し安定している患者に使用し、メリットになればと考えた。循環器内科の医師と定義については相談し、検討はできるが、大阪大学の研究では、BNP40 値以上の症例・エコー検査での器質的な問題・心不全に対する利尿薬を含めた標準治療の患者という定義はあるので、再検討も可能だが、慢性心不全の患者さんに広く参加していただきたいという思いもある。

委員 (医学) : サブグループ解析の計画もされているとの事であるが、現在の基準で問題ないか。

<意見なし>

意見書総括 No.17.18 : eGFR 値について除外基準や中止基準で制限はないのか、除外基準では尿量 500ml 以下とあるが、研究期間中に腎機能が悪化した場合の中止基準の具体的な数値は不要か。

申請者 : 腹膜透析の患者については、eGFR 値を臨床上の適切な指標として考えない。尿量で判断している。

尿量 500ml 以上の腎機能が比較的保たれている患者さんを対象としている。先ほどの Initial dip のように、尿量が減少する方がいるかもしれないし、腹膜透析を続けるとそれだけで尿量が減少する患者もいるので、中止基準として尿量の水準を設けない事とした。他の試験でもどの時点で中止するという基準はなかった。

委員 (医学) : 大阪大学の臨床試験では中止基準が設定されたりしているか。

申請者 : 有害事象の発現・併用禁止薬の使用・研究対象者からの中止申し出・血液透析への完全移行、腎移植に移った場合との記載がある。尿量に関する記載はない。

委員 (医学) : そのような前例もあるとのことである。意見あるか。〈意見なし〉

意見書総括 No.23.24 : サンプルサイズの設定根拠について、サンプルサイズが小さく有意差を検出できない可能性があり、有意差が出たとしても検出する症例設計となっていないのではないかと。設定の妥当性について検討、説明いただきたい。

申請者 : これまでにこういった研究の前例がなく、サンプルサイズの計算については難渋し、当てはめて計算していない。理由としては腹膜透析患者が全国的に約 1 万人しかおらず、計算をしたところで、なかなか実現することが難しいことから、私たちの関連施設で実現可能なところで、今回のサンプル数を提案した。

委員 (医学) : よろしいか。〈意見なし〉

意見書総括 No.31 : 添付文書の記載に基づく同意説明文書への追記の提案である

事務局 : 腎機能低下に伴う血中濃度の上昇については追記いただいたが、腎機能が悪化する恐れについては同意説明文書に記載がないようだ。

委員 (医学) : 全体的に安全であるという印象を受けたため、実は投与経験がまだ少なく、安全性を検討できるほどの十分な症例数ではないということをきちんと伝えていただければと思う。十分安全性に留意しながら使っていきますね、ということに記載いただきたい。

申請者 : ありがとうございます。是非反映させていただきたい。

委員 (医学) : 先ほどの No.3 への対応と一緒にご検討いただきたい。

意見書総括 No.39 : 予想される利益として体液過剰の改善を記載するのは不適切と思う。身体組成検査を受けられることも利益とはいえない。

委員 (医学) : 回答では現在の記載で問題ないとしているがご意見ないか。

委員 (医学) : 試験が終わる前に利益として説明することは標準治療を受ける人に対して不利益になり、リクルートへの誘導となる。結果として有用性が認められた場合に記載できることではないか。

申請者 : 削除する方向も検討したがこのままで提示している。今の話を伺って削除が望ましいのかなと考えている。

委員 (医学) : 削除の方向で検討いただきたい。

意見書総括 No.41：低血糖に対する対処方法の記載要否について。

委員（医学）：回答では追記しないとしているが、ご意見ないか。＜意見なし＞

委員（医学）：そのほか確認したい事項、追加等はないか。＜意見なし＞

事務局：事務局で確認し、修正いただきたい箇所がある。実施計画の「心血管死亡」の文言修正と、研究計画書の副次評価項目の番号重複について、改めて通知したい。

<申請者退出>

委員（医学）：いくつか修正が必要な箇所があるが、今後の進め方について考えていきたい。修正が必要なため、継続となるが、簡便審査で良いか、再度審査をするか、ご意見いただきたい。修正事項が多かった印象があるため、継続審査でよろしいか。＜意見なし＞ありがとうございました。

<審議終了>

## 【議題 2】

議題名称	< 疾病等報告 > 事務局管理番号：SP22001
研究課題名	自己免疫性肺胞蛋白症に対する Sargramostim 吸入法の特定臨床研究(PAGEII 試験)：Pulmonary Alveolar Proteinosis GM-CSF Inhalation Efficacy Trial II
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院 氏名：中田 光
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2023年9月25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：細菌性肺炎の疾病が発生した。細菌性肺炎がこの薬剤に対しては未知であり、入院したとの事から重篤と判断された。7/31 規定の治療を 24 週間予定通り完了し、8/14 救急搬送されて入院、細菌性肺炎と診断された。9/6 退院されて、9/25 に CRB に第一報が入った。この時点で詳細が不明とのことから第二報を待ち、回復確認後の第二報が 9/27 が入った。委員長との相談により緊急審査は行わず今回審議するよう判断した。本研究と本事象との関係を強く疑う要因はないが、何らかの影響があった可能性を完全に否定することが出来ないとのコメントである。もともとの症状の改善は認められ、今後研究薬が投与される可能性はない。	
委員（医学）：第一報で重要な情報がなく、確認したところ重篤な後遺症なども考えられない事から、本日の委員会での報告とした。よろしいか。＜意見なし＞では承認としたい。	

## 【議題 3】

議題名称	<重大な不適合報告>事務局管理番号：SP22002
研究課題名	尋常性痤瘡に対する十味敗毒湯の多施設共同ランダム化比較試験
研究責任医師	医療機関名：医療法人社団素馨会 野本真由美スキンケアクリニック 氏名：野本 真由美
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2023年9月27日
結論	承認
質疑応答内容	
<p><u>委員 (医学)</u>：COIの確認をしたい。&lt;申告なし&gt;</p> <p><u>(事務局)</u>：被験者からの書面による同意の取得前に、EDC上で割付および本登録を実施したとの不適合報告である。口頭で同意を得ていたが、医師が先に手続きを進めてしまった。その後同意を撤回し組み入れられていない。今後の対応としては、全施設へ注意喚起するとの事である。</p> <p><u>委員 (医学)</u>：よろしいか。&lt;意見なし&gt;</p>	

#### 【議題4】

議題名称	<変更審査>事務局管理番号：SP22001
研究課題名	自己免疫性肺胞蛋白症に対する Sargramostim 吸入法の特定期臨床研究(PAGEII 試験)：Pulmonary Alveolar Proteinosis GM-CSF Inhalation Efficacy Trial II
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院 氏名：中田 光
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2023年10月13日
結論	承認
質疑応答内容	
<p><u>委員 (医学)</u>：COIは疾病等報告で確認済である。</p> <p><u>(事務局)</u>：研究期間の48週以降の継続投与を救済策として追加する変更である。継続投与の対象はA-aD02のベースラインからの変化量が10mmHG～20mmHGの患者で、吸入期間は12週あるいは本研究薬が承認申請されていることから、薬価収載日までのいずれか早い日である。主要評価項目は48週のままで変更はない。</p> <p><u>委員 (医学)</u>：よろしいか。&lt;意見なし&gt;</p>	

#### 【議題5】

議題名称	<変更審査>事務局管理番号：SP22003
研究課題名	ポリアクリル酸-ポリビニルピロリドン複合化材の血液透析治療後の止血の効果を検討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 (PAA-PVP 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：山本 卓
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2023年9月28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：選択基準の変更であり、血液透析ろ過時間を4-5時間としていたものから3-5時間に広げる。	
委員(医学)：軽微な変更になるかとは思われるが、よろしいか。＜意見なし＞	

### 【議題6】

議題名称	＜変更審査＞事務局管理番号：SP22004
研究課題名	体重減少と食欲不振を有する肺非結核性抗酸菌症に対する人参養栄湯の非盲検無作為化群間比較試験
研究責任医師	医療機関名：公益財団法人結核予防会 複十字病院 氏名：森本 耕三
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2023年10月3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：研究期間を8か月延長する。	
委員(医学)：よろしいか。＜意見なし＞	

### 【議題7】

議題名称	＜定期報告＞事務局管理番号：SP21001
研究課題名	ステロイド全身療法により効果不十分であったスティーヴンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症患者を対象にエンブレル®皮下注の有効性と安全性を評価する多施設共同非盲検単群試験
研究責任医師	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院 氏名：阿部 理一郎
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2023年10月3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)： 予定症例数 10 例のところ、今年度同意取得が 5 例、累積で 9 例、実施が 5 例、累積 8 例、完了が 8 例、中止が 0 例である。疾病等はなし、不適合が 6 件、検査の欠測・規程外来院などである。評価としては、該当する報告期間中に疾病等の発生はなく、予定された程度よりは低いと考えられる、また、本研究の安全性および科学的妥当性に影響する情報は得られておらず、本研究を継続して実施することに支障はないと考える。COI の変更はない。

委員 (医学)： 終了に近づいているが、不適合が多い。この研究の疾患が急患でくる場合が多く、検査が予定通り出来ない理由になると推測される。よろしいか。＜意見なし＞

#### **【事務連絡】**

以下、事務局より案内した。

- 次回以降のスケジュールを案内した。

以上