

2022年度第1回 学校法人東京医科大学臨床研究審査委員会 議事録

開催日時：2022年4月6日（水）13：00～14：25

開催場所：東京医科大学病院 8階会議室 3,4

委員

氏名	委員の構成要件の該当性	性別	出欠	設置者の 所属機関 に所属し ない者
木内 英	医学又は医療の専門家	男	出席	
菅野 義彦	医学又は医療の専門家	男	出席	
竹山 邦彦	医学又は医療の専門家	男	出席	
柏木 保代	医学又は医療の専門家	女	出席	
石塚 直樹	医学又は医療の専門家	男	出席	○
石田 禎夫	医学又は医療の専門家	男	出席	○
加藤 純子	医学又は医療の専門家	女	欠席	○
石毛 美夏	医学又は医療の専門家	女	出席	○
倉田 誠	生命倫理に関する識見を有する者	男	出席	
蒔田 覚	法律に関する専門家	男	出席	
伊東 亜矢子	法律に関する専門家	女	出席	○
星野 勉	一般の立場の者	男	出席	○
武田 飛呂城	一般の立場の者	男	出席	○
山本 加津子	一般の立場の者	女	出席	○

議題

1. 2021年度第6回学校法人東京医科大学臨床研究審査委員会 議事要旨の確認

2. 審査

2-1. 新規申請

研究名称：低栄養の維持血液透析患者を対象としたエネフリード輸液による透析時

静脈栄養の効果を検討する多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験

研究責任医師：東京医科大学病院 腎臓内科 菅野義彦 主任教授

3. その他

議事

1. 2021年度第6回学校法人東京医科大学臨床研究審査委員会 議事要旨の確認

2021年度第6回学校法人東京医科大学臨床研究審査委員会の議事録案が承認された。

2. 審査

2-1. 新規申請

研究名称：低栄養の維持血液透析患者を対象としたエネフリード輸液による透析時
静脈栄養の効果を検討する多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験

研究責任医師：東京医科大学病院 腎臓内科 菅野義彦 主任教授

<審査結果> 継続審査

<審議内容>

- 委員長より委員会の成立要件を満たしていることと、COIについて関連する委員はいないことが確認された。
- 研究責任医師より研究の概要および研究組織について説明がなされ、研究組織については日本透析学会の栄養問題検討ワーキンググループのメンバーであることが明らかになった。その後質疑応答が行われた。
- 法律に関する専門家 A より研究代表医師並びに研究責任医師以外の研究を総括する者について質問がなされた。また、その役割について、研究計画書の作成や結果の取りまとめに関与することが記載されているが具体的な説明を求められた。研究責任医師よりデータには一切関与せず、事務作業の取りまとめとしてメールのやりとりや文書の整理といったことをしてもらおうと回答された。
- 法律に関する専門家 A より研究デザインについても確認がなされ、今回の研究の対象についての選定理由について説明が求められた。研究責任医師より透析患者が低栄養の場合の状況を想定して、外来でできる範囲で計画されたと回答された。
- 法律に関する専門家 A より本研究において代諾が必要な理由づけが、あまり十分ではないと思えた点と、代諾者の範囲として、三親等までの親族というような形になると、姻族も含まれてきてしまうため再検討するよう求められた。研究責任医師より透析患者の平均が70歳ぐらいであり、認知機能障害が出てくるだろうということで代諾を設けたことが回答され、法律に関する専門家 A より代諾者については本人に代わって同意を取るというよりは、本人と併せて取るというような形で行うのであれば、被験者の保護として望ましいのではないかと提案がなされ、研究責任医師よりそのように対応すると回答された。
- 法律に関する専門家 A から二重盲検にしない理由について確認され、研究責任医師より二重盲検にした場合の問題点や対照群に対してのリスクの点で二重盲検にできない

という判断が一般的と回答された。

- 委員長より技術専門員の意見書で指摘された事項について回答が求められ、研究デザインと解析対象集団に関しては、参加施設数と目標症例数の設定について、新潟大学で行われた探索研究を基におおよその数字を算出していると回答された。また参加施設数に関しては同意取得数が 30%ぐらいと見込んでおり、目標症例数を得るためにリクルートの対象として必要な症例数の中で、対象となる中リスクの患者は透析患者全体の 10%ぐらいであることが回答された。協力施設が 8 施設あり透析患者数の合計が 1,800 であるため、同意の取得率が見込みより落ちたとしても目標数を確保できると考えていることが回答された。
- 疾患領域の専門家からの意見である試験薬投与期間の設定根拠が不十分であるとの指摘に対しては、これ以上の試験期間を置くと、ほかの要素が恐らく強く影響してしまう、もしくは患者の脱落が多くなると危惧されるため、この期間内で評価できるよう主要評価項目を設定したと回答された。また不利益に関する指摘については追記すること、同意書に関しても対応することが回答された。
- 医学又は医療の専門家 A より主要評価項目の記載に関して「各群」の記載は不要であると指摘された。
- 医学又は医療の専門家 A より主要評価項目ならびに HbA1c、GA、Cu、Zn 以外のすべての臨床検査項目について、主解析として用いる分散共分散構造を明記すること、統計解析計画書には欠損データについて、特別な配慮はせずとありますが、MMRM は欠損のあるデータに対する代表的な解析手法であることが指摘された。さらにサンプルサイズの設定も本研究は実施可能性に基づいた探索的な位置づけなので、解析方法として両群の各時点の要約統計量の比較検定が可能かどうか不明である。そのため、まずは両群の 12 週時点の変化量を MMRM による最小二乗平均などで求めるのが現実的と考えられるため、再検討を行うよう意見が述べられた。
- 医学又は医療の専門家 A より続けて中止時のデータは解析に用いないか確認がなされ、研究責任医師より投与開始時と終了時、各症例の追跡最終時点の 2 点比較解析を追加し、この最終追跡時点には、中止時データも利用する形式とすることが回答された。
- 医学又は医療の専門家 A より副次評価項目に関して、開始日、12 週時の 2 時点の測定のみであり、変化量なら 1 人の被験者に 1 件のデータしかなく個人を変量効果としたモデルで解析可能なか確認された。また統計解析計画書では Time を固定効果とするところがあるが、変化量なら 1 時点しかなくどのように扱うのか指摘され、研究責任医師より再検討を行うことが回答された。
- 医学又は医療の専門家 A より解析対象集団について、比較可能性を損なう恐れはないか指摘された。また、臨床研究法不遵守の研究対象者を除くとあるが、臨床研究法で不遵守について規定しているのは医師、研究費を提供する企業だけだと思われ、FAS から除く研究対象者というのは具体的にどのようなケースを想定しているか質問され、研

究責任医師よりどちらも該当する記載を削除することが回答された。

- 疾患領域の専門家からの意見書で指摘された試料の提供と保管については、委託先のエスアールエルで手順書を作成いただいている最中であること、また自施設とエスアールエルでそれぞれ試料の保管方法も変わってくるため、バージョンアップの際に記載を見直すことが回答された。
- 一般の立場の者 A より研究計画書の 18 ページの 10.3 調査の(1)、4)「エラー！参照元が見つかりません」となっているため修正するよう指摘された。
- 一般の立場の者 A より研究計画書の 20 ページの 10.8 臨床研究実施中に禁止される治療法の注意書きで「ただし、生命の危機に及ぶ等の場合は研究対象者の安全性確保を優先し(中略)適切な治療を行う」とあるが、この点について説明が求められた。また、生命の危機に及ぶまでではないにしても長期的に考えた時に治療法を変えたほうが良いというような場合にはどのように対応するのか、併せて説明が求められ、研究責任医師より今回の研究内容に関して、もちろん直接生命の危機はほぼなく長期的にも大きな不利益は生まないとは考えているが、共同研究者にも伝えて何か想定できることがあれば追記すると回答された。
- 一般の立場の者 A より同意説明文書の「18-6 臨床研究の対象者に守っていただくこと」の記載に「患者さんが他の病院に通院されている場合は、この研究に参加していることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了解ください」と記載されており、この連絡をする目的とどんな情報が伝わるのか質問がなされ、研究責任医師から本研究に参加することで、何かほかの治療に影響があるとは考えられないため、他の研究者と協議し削除できれば削除することを検討すると回答された。武田委員より患者の立場からするともし何か伝える可能性があるのであれば、治療のために必要な場合にはなど、伝える内容を記載いただいた方がより安心であると思われると述べられた。
- 医学又は医療の専門家 A より、審査資料の中に契約書が含まれていないので、契約書に関しての確認が必要と指摘され、臨床研究保険についても契約内容について説明を求められた。研究責任医師より対応する旨の回答がなされた。
- 医学又は医療の専門家 B よりエンドポイントに関して質問がなされ、研究責任医師より回答された
- 医学又は医療の専門家 B より 15 ページの適格性判断の記載の中で「研究責任医師又は研究分担医師は、本研究参加の同意が得られた患者に対し、研究対象者とすることの適否について慎重に検討する。」とされており同意後にもう一回判断するということがバイアスになるのではないかと指摘された。研究責任医師より記載の内容が誤りであり削除すると回答された。
- 医学又は医療の専門家 C より研究計画書 20 ページ、10.8 の(1)透析中の糖、アミノ酸又は脂肪を含む静脈栄養製剤の投与はしないと記載されており、選択基準にこれらを投与している人を入れないと記載されていないので、もし投与していた人は、投与しな

くなるということになるのではないかと指摘され、登録基準にこれを投与している人は入れない、除外基準を加える等対応を求められた。

- 法律に関する専門家 B より説明文書（4-2 予想される不利益）の中で、「副作用の中には自覚症状がはっきり出ないものもありますので、（中略）異常や不都合があった場合は、（中略）お申し出ください」というところが、自覚症状が出ないとしたら、どういふところを検知して申し出ればいいのかというところが分かりづらく、症状というほどのものでなくても、何かちょっとでもおかしいなと思ったら申し出て欲しいという趣旨が確認され、研究責任医師より透析患者は割合そういうことを自分から言うだけでいいと回答された。
- 法律に関する専門家 B より、説明文書（12. 利益相反）と（18-3. 製薬企業の臨床研究への関与）では、資金提供者が研究計画書を作成するかのように読める記載があるため、補助業務をされるだけであればそのように書いていただいたほうが良いと意見が述べられた。
- 医学又は医療の専門家 D より採血項目の中に食事からの時間の影響等を受けるものが入っているが、そういった因子の関与を同時に調べるような形にしておかない難しいのではないかと指摘された。研究責任医師より透析患者さんの透析の日の生活というのはほぼ統一されており、対象期間中の生活のずれというのは、あまりないというふうで考えていると回答された。また通常の診療時に透析患者の評価をするときも、考慮に入れず透析の前に採血をするというのが大体スタンダードにいると回答された。
- 生命倫理に関する識見を有する者 A より認知症の方、軽度の認知機能障害だと、多分問題はないかと思われるが、重度となると有害事象が起こったときのリスクも高いと想定されるため除外基準に入れることを検討するよう求められた。研究責任医師より客観的に重度の認知症というスコアリングをやる必要があり難しくなるため、研究計画書 5.2 除外基準(8)その他、研究（中略）医師が対象として不相当と判断するといった項目で対応することを検討すると回答された。
- 一般の立場の者 B より説明同意文書に関する誤字や誤解を招きやすい記載について指摘がなされた。また、説明同意文書の中のエネフリード輸液についての追記を求められた。
- 一般の立場の者 C より説明同意文書 12 ページに「センサーの装着が負担となる可能性があります」とあり、この負担は具体的にどの程度のものなのか質問がなされ、続けてこのモニタリング自体が実施可能な施設でのみ実施となっており、負担の程度によるがどうしてもしなくはいけないのかどうかと質問がなされた。研究責任医師よりモニタリングセンサーは腕でもどこでも良いがシールみたいな形になると回答され、負担としては煩わしいとかその程度のものと回答された。実施可能な施設については、患者さんの説明や剥がれたときのトラブルシューティング等が生じるため、できる限りだけでやってみるといふようなスタンスで考えていること、説明同意文書については

絵をつける等詳しく記載すると回答された。

- 委員長より探索的な要素が強い研究であるため、どのぐらいの観察期間が必要なのか、例えば、中間解析もしくは先行で5例、5例ぐらいずつスタートさせて様子を見るというようなことを検討したか質問され、研究責任医師より時間との闘いの部分があるので難しい旨の回答がなされた。
- 医学又は医療の専門家 B より本研究で使用する薬の適応が「経口摂取不十分で、軽度の低蛋白血症又は軽度の低栄養状態にある場合」と「手術前後」の2つとなっているため、透析患者さんに適応はないのではないかと指摘された。研究責任医師より軽度の低たんぱく及び軽度の低栄養にある透析患者は適応ではないか回答されたが、医学又は医療の専門家 E より適応外使用という判断をされないように選択基準に経口摂取不十分である人を加える必要性が指摘された。
- 医学又は医療の専門家 B よりモニタリングに関して現在の計画では不十分ではないかと指摘された。東京医科大学病院だけで実施する計画になっており、それでは全体を担保しているとは言えないのではないかという点と、症例モニタリングは、既に症例の何番目というのが決まっており 20 番目も対象となっていることから、症例を最初から決めておくことで、対象の症例だけ一生懸命やればという見方をされてしまう恐れや 20 例目で何か問題が判明しても改善の余地がないため、モニタリングの趣旨と反するのではないかと意見が述べられた。委員長より全例モニターではないのか確認がなされ、症例数が少ないので全例モニターでも良いのではないかという見解が述べられた。研究責任医師より地理的に遠い施設もあるためリモートで行える範囲での実施と全例とするのかも含め、各研究機関と相談の上で客観性のある数字を出したいと回答された。医学又は医療の専門家 E からは最初の 5 例をやって問題がないかどうか、そこでフィードバックするというのが良いのではないかと意見が述べられた。
- その他の委員からは特に指摘事項はなく、問題ないとの意見が述べられた。
- 以上の審議に基づき、継続審査とすることが全会一致で決定された。

3. その他

事務局より次回の委員会開催予定日について確認された。

以上