

2019年度 第5回 徳島大学臨床研究審査委員会 議事要旨

開催日時：2019年8月28日（水）16：30～18：00

開催場所：医学基礎A棟2階 医学部第5会議室

出席者：橋本委員長、高山委員、邊見委員、永本委員、香留委員、池田委員

欠席者：野間口委員、小巻委員、平野委員

陪席者：〔臨床試験管理センター〕

楊河センター部長、坂口特任講師、中馬特任助教、加根師長

〔経理調達課〕

樋口経理調達課長、黒厚子事務補佐員

議題

1. 新規申請分の審査（新規審査）について

審査に先立ち、委員長から、徳島大学臨床研究審査委員会規則12条第3項により、審査案件の審査に参加できない委員の確認が行われ、各委員の自己申告の結果、審査に参加できない委員はいないことが確認された。

【審査案件①（資料1）】

臨床研究課題名	血液透析濾過機 ABH-PA の前希釈法および後希釈法の有効性(性能)確認試験
審査結果	継続審査
修正等指示事項	<ul style="list-style-type: none"> ・研究計画書の選択基準、説明同意文書の3. この研究の方法の欄に、透析時間が4時間（以上）の患者であることを追記すること。 ・研究計画書 12.2 研究対象者に生じる負担ならびに予測される不利益の欄及び説明同意文書 7. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合についての欄に、アルブミン値の変動とその対応について追記すること。 ・説明同意文書 3. この研究の方法(2) 研究のスケジュールの欄の「安全に使用できることを確認した上で」と 6. この研究への参加により予想される利益と起こるかもしれない不利益の欄の「老廃物を除去する性能が変わることが懸念され、このことはあなたにとって不利益になります」の記載について、齟齬がないように記載を整理すること。安全に使用できるのであれば、安全性をどのように確認するのか追記すること。不利益については、老廃物を除去する性能が低下した場合の不利益の内容を具体的に記載すること。また、短期間であれば影響が少ない可能性についても追記すること。 ・説明同意文書 6. この研究への参加により予想される利益と起こるかもしれない不利益 (1) 予想される利益の欄の『普段うけていただいているものと変わらない治療をするため』を削除すること。 ・現在の治療方法、この研究に参加することによって今までの治療と何がどう変わるのか、治療スケジュール、リスク等について難しい用語説明も含めて、患者が理解しやすいポンチ絵を A4 用紙 1～

	2枚程度で作成し、説明同意文書に追加すること。
--	-------------------------

(審査案件①に対する審査意見内容)

委員長から、先月の委員会での指摘に基づいて研究責任医師より修正のうえ提出された研究計画書及び説明同意文書について技術専門員評価書を入手したところ、指摘事項が多くあったため、その指摘事項のみを研究責任医師に開示し、再度修正された資料により、今回審査を行う旨が説明された。

研究責任医師から修正された研究計画書及び説明同意文書について説明が行われた。また、委員会からの指摘事項については数字、技術専門員評価書による指摘事項についてはアルファベット(英字)で示し修正事項一覧を作成した旨の説明があり、それに基づいて説明を行うこととなり、次のとおり質疑応答が行われた。

◆指摘事項1 『研究計画書及び説明同意文書に、希釈方法を変更すること置換液量を変更することの安全性について追記すること』との指摘について、研究責任医師から「研究計画書 12.2 研究対象者に生じる負担並びに予測される不利益の欄、説明同意文書(2)研究のスケジュールの欄に安全性に問題がないことを追記した。」との説明があった。

◆指摘事項a 『前希釈法と後希釈の変更に関して、実績があると述べているが、具体的なデータが必要』との指摘について、研究責任医師より「当院及び他施設での研究論文を研究計画書に参考文献として追記した。」との説明があった。

徳島大学臨床研究審査委員会規則(以下「規則」という。)第7条第1項3号委員(以下「3号委員」という。)から「説明同意文書2.この研究の目的の欄に『研究の報告はほとんどありませんが』と記載されているが、先ほどの論文に記載されているのではないのか。」と質問があり、研究責任医師から「それらの論文は置換液量が多い研究がほとんどで、今回の研究は、置換液量が少ない条件での性能評価を目指しているが、その報告はほとんどないということである。」との回答があった。

委員長から「その文献によって前希釈法と後希釈法の変更に関して具体的なデータが示されているということか。」と確認があり、研究責任医師から「その通りである。」との回答があった。

◆指摘事項b 『HDF 施行条件の変化は通常の一般臨床にて行われる範囲内であると考えられるが、どの施行条件においてもある程度十分な血液浄化がおこなわれているかどうかの評価は必要である。』との指摘について、研究責任医師から「指摘事項を確認することは本研究の目的である血液透析濾過機の性能を評価することと同じ意味であり、本研究の最も重要な部分である。また、今回の施行条件は既に多くの施設で実施されており、十分な血液浄化がおこなわれていると考えている。その客観的評価には血液検査が欠かせないが、当院では血液検査結果は翌日以降になる。そのため透析当日は研究責任医師等が患者の状態を観察している。また血液検査結果において異常変動を確認した場合には、直ちに研究を中止する。」との説明があった。

委員長から「このことについて、研究計画書等に追記しているのか。」と質問があり、研究責任医師から「追記はしていないが、既にこの内容について含まれていると考えている。」との回答があった。

◆指摘事項c 『1週ごとに HDF の条件を変更しているが、1週間後の検査項目でその差

が十分に出るかどうかは検討が必要である。』との指摘について、研究責任医師から「これまでに実施されてきた透析器の性能評価試験と同等の方法であり、目的を達成することは可能であると考えている。」との説明があった。

◆指摘事項 d 『一般的に使用される濾過量限度である 25%(この場合 70ml/min) で計算すると、10L の時には 166ml/min となり、ヘモダイアフィルタに流れる血流量は 280-166ml/min=114ml/min と計算されるため、血液濃縮の懸念がある。』との指摘について、研究責任医師から「この計算方法は 4 時間で計算されているが、1 時間に直すと全く問題のない数値である。」と説明があった。それに対して委員長から「血液の濃縮のリスクは大きくないと考えられるのか。」との質問があり、研究責任医師から「リスクはないと考えている。」と回答があった。

3号委員から「透析をする時間は患者によって 4 時間前後だと思うが、4 時間の患者を選択するのか。」と質問があり、研究責任医師から「透析時間が 4 時間の患者が研究対象であるので、選択基準に追記する。」と回答があった。

◆指摘事項 e 『選択基準に『十分なアルブミン値のある患者』を加えることも検討が必要と思われる。またアルブミン値が下がった場合の対応も記載を要する。』との指摘について、研究責任医師から「本研究の濾過量は 20%より低いので選択基準の変更は要しないと考えている。また、アルブミン値が下がった場合については、患者の安全性に問題が生じるため特に後希釈の施行中は十分注意する。血液検査結果については翌日わかるので、その際問題があれば対応する。」との説明があった。

委員長から「研究計画書 5.4 中止基準の欄の 4 有害事象等の発現により、研究責任医師等が研究の継続は困難と判断した場合、及び 5 研究計画書に規定した通りに治療が実施できないと判明した場合にアルブミン値の低下が含まれるということか。」との質問があり、研究責任医師から「その通りである。」との回答があった。続いて規則第 7 条第 1 項 2 号委員（以下「2 号委員」という。）から「アルブミン値が下がった場合、どのような症状が出現するのか。また、医師がこの患者はアルブミン値が下がっていると判断するのは、どのタイミングなのか。」との質問があり、研究責任医師から「症状としての多くは浮腫であり、診察でわかる。また翌日には採血の結果が出るので、その時点でも判断できる。」との回答があった。それに対して 2 号委員から「浮腫以外にはどういった症状があるのか。」との質問があり、研究責任医師から「ほとんどの場合、浮腫である。」との回答があった。

更に委員長から「アルブミン値がどんどん下がりに続けることはあるのか。」との質問があり、研究責任医師から「翌日の検査結果で判明することと、今回の研究は置換液量が少ないため、アルブミンの漏出のリスクは低いと考えている。」との回答があった。

2号委員から「浮腫が現れた場合は、中止基準に記載されている有害事象の発現により研究の継続は困難と判断した場合にあたるのか。」と質問があり、研究責任医師から「その通りである。」との回答があった。

委員長から「アルブミン値が下がった場合の対応を記載する必要がある。」との意見があった。

◆指摘事項 2 『研究対象者の選択基準として研究開始前の膜面積と大きく異なることや膜面積を変更することの安全性について追記すること。』及び指摘事項 f 『膜面積を低下させることによる尿毒素の除去量が低下することのリスクに対する言及が必要。または、この研究を始める前に、2.2 m²の膜面積の血液透析濾過器に変更しても、透析効

率が低下していないことの確認がなければ、参加患者の損益につながる。』との指摘について、研究責任医師から「膜面積を変更することについては、研究計画書 5.2 選択基準及び説明同意文書 3. この研究の方法についての欄に、選択基準として 2.2 m²以上の血液透析濾過機使用している患者を追記した。安全性については研究計画書 12.2 研究対象者に生じる負担ならびに予測される不利益の欄、説明同意文書 3. この研究の方法 (2) 研究のスケジュールの欄及び 6. この研究への参加により予想される利益と起こるかもしれない不利益の欄に大きな膜面積から小さな膜面積への変更は物質の除去効率が低下する可能性がある旨を追記した。」との説明があった。

3号委員から「説明同意文書の研究のスケジュール欄では安全に使用できることを確認したうえでとなっているが、説明同意文書 6. この研究への参加により予想される利益と起こるかもしれない不利益の欄で『老廃物を除去する性能が変わることが懸念され、このことはあなたにとって不利益となる可能性がある。』と記載されている。安全に使用されるが、不利益になる可能性があるということか。」との質問があり、共同研究者から「膜面積を変えても、基本的には有害事象のような事は起きないけれども、一方で老廃物除去効率について言うと、不利益があるかもしれないという意味で記載している。」との回答があった。これに対して3号委員から「安全に使用されるが不利益になる可能性があるという記載は齟齬があるように見えるので、記載を整理した方がよいのではないか。」との意見があった。

続いて2号委員から「『安全に使用できることを確認したうえで』と記載があるが、どのように安全を確認できるかの記載がなく、わかりづらいのではないか。」との意見があり、続いて委員長から「研究説明書では『安全性に配慮して行う。』との記載だが、説明同意文書では『安全に使用できることを確認したうえで』と記載されているので、具体的にどう確認するのかについて追記する方が分かりやすいのではないか。」との意見があり、研究責任医師から「安全確認について追記する。」との回答があった。

◆指摘事項 3 『治療条件を毎週変更する中で炎症反応の比較検討ができるのか否か整理し、説明を追記又は副次評価項目等に修正すること。』との指摘について、研究責任医師から「『炎症反応 (hs-CRP、IL-6 の透析前後の変化率)』については副次評価項目に変更した。」との説明があった。

◆指摘事項 g 『炎症反応の評価は副次評価項目としても、過去の同スケジュールにて得られた結果等が存在していなければ、評価の方法がない。』との指摘について、研究責任医師から「過去に同等のスケジュールで得られた結果等が存在しないため、本研究で探索的に評価し、今後の同種の研究に活用できるデータを取得したいと考えており、本研究では希釈法の違いによる炎症反応の差を検討することを目的としている。また、前希釈の3週目と後希釈の3週目を比較することにより、希釈方法の変更による影響を最小限にしている。探索的評価の結果であるため、その点に十分に注意して結果を取り扱いたいと考えている。」との説明があった。

◆指摘事項 4 『研究計画書及び説明同意文書に、置換液量を 48L より少なくすることの意義や安全性に関して追記すること。』及び指摘事項 h 『置換液量を少なくすることによる影響についても、6週間であれば、データ上も変化がないことの証明が必要。そうでなければ、短期間とはいえ、不利益が生じると考えるのが妥当。通常の、安定した透析条件を相当に変更することで、患者の不利益が発生する可能性は高い。このことを、承諾していただく必要があると考える。』との指摘について、研究責任医師から「置換液量を

48L より少なくする意義については、研究計画書の 2. 背景の欄及び説明同意文書 2. この研究の目的の欄に、同じような治療条件で血液透析濾過を受けている患者さんが全国で 40%程いる為、この研究で得られる情報は有用である旨を追記した。安全性については、研究計画書 12.2 研究対象者に生じる負担ならびに予測される不利益の欄に、研究期間が 6 週間と短期間であり除去効率が現在の治療から変化したとしても安全性への影響はほとんどないが、患者に不利益が生じる可能性があるため、患者に説明の上、同意を得る旨を追記した。また、説明同意文書 6. この研究への参加により予想される利益と起こるかもしれない不利益の欄に、今まで使っていた膜面積や置換液量の変更により今までの安定した治療条件から老廃物を除去する性能が代わることが懸念されることの不利益について追記をした。」との説明があった。

2号委員から「安定した治療条件から老廃物を除去する性能が変わることが懸念された結果、どのような具体的な症状が発生するのか。上記に記載されている副作用の欄にある症状がそれにあたるのか。」との質問があり、研究責任医師から「物質の除去が減るということを意味するが、治療期間が6週間という事もあり、除去率の低下は症状として出にくいと考えている。また不利益が出る条件ではないと考えている。副作用の欄に記載されている症状とは違いタンパク質の漏出量などがそれにあたる。」との回答があった。続いて委員長から「その不利益つまりβ2ミクログロブリンが貯まることへの影響は年単位で問題になるのか。」との質問があり、研究責任医師から「その通りである。8年~10年という長期になると問題である。」との回答があり、委員長と2号委員から「老廃物を除去する性能が低下した場合の不利益の内容を具体的に記載すること。また長期にわたると不利益になるが、短期間の場合は具体的な症状は考えられない旨も追記した方が、患者も安心するのではないか。」との意見があった。

3号委員から「この研究を受ける患者によって、透析時間が4時間だったり4時間10分だったり時間の差はあるのか。」との質問があり、研究責任医師から「皆、4時間である。」との回答があった。

規則第7条第1項1号委員（以下「1号委員」という。）から「置換液量が40L未満の患者は40%といると記載されているが、少ない時にどのようなことが起こるのか。また濾過率や除去率というのは分かっているのではないのか。」との質問があり、研究責任医師から「研究が少なく、ほとんどわかっていない。」との回答があった。

さらに1号委員から「今回の研究では新しい透析濾過機の性能を確認するのが目的であり、従来の置換液量より少ない液量で濾過効率が変わらないというのを示したいということか。」との質問があり、共同研究者から「この機器については発売から2年経っているが、いまだに置換液量の少ない場合、この膜がどのくらいの性能を発揮しているのかという報告がなく、データとして性能を明らかにしたいという目的で、今回改めて本研究で取り組むこととなった。」との回答があった。それに対し1号委員から「他の透析濾過機で研究することも考えられるのか。」という質問があり、共同研究者から「透析濾過機によって同じ条件でも性能の違いがあるため、本研究で使用されるこの膜ではどのくらいかということを明らかにする必要があると考えている。」との回答があった。

続いて3号委員から「この医療機器について性能に関してのデータがないため、データを取りたい。更にとった後にどのようなメリットがあるのかが明らかであれば、もう少しわかりやすくなると思う。」との意見があり、研究責任医師から「現在40%の方がこの治療法をされていて、置換液量が少ないとやはり結果が悪いということもあるし、また逆で

少ない置換液量で問題がないということが明らかになれば、今より少ない置換液量で透析ができるという結果になると考えている。」との回答があった。

それについて3号委員から「その点を追記したほうが、より将来のメリットが分かりやすいのではないか。」と意見があった。3号委員から「40%の方が既に行っている治療法であるというのは、一般的には安全性が担保されているように感じるが、そうではないということか。」との質問があり、委員長から「安全性の根拠がないのではなく、データがなく治療効率の明確なエビデンスがないということではないのか。」と確認があった。

2号委員から「研究計画書2.背景の欄に『血液透析濾過機の性能評価の臨床研究は数多く行われている』と記載されているが、これは前希釈での研究ということか。また別の透析濾過機の研究ということか。」との質問があり、研究責任医師から「その通りである。」との回答があった。

1号委員から「40%の置換液量が少ない治療というのは、貴院でもその置換液量で透析しているのか。」との質問があり、研究責任医師から「当院では通常は60Lで透析をしている。多い量の治療については既に研究を行っている。」との回答があった。

◆指摘事項5 『説明同意文書6. この研究への参加により予想される利益と起こるかもしれない不利益の欄について、副作用が本研究によるものか否かの判断基準について明記すること。判断基準が明確でないならばその旨を記載すること。』との指摘について、研究責任医師から「説明同意文書6. この研究への参加により予想される利益と起こるかもしれない不利益の欄に、明確な判断基準はないが研究責任医師が過去の治療状況等を踏まえて判断する旨を追記した。」との説明があった。

◆指摘事項6 『説明同意文書2. この研究の目的の欄、又は3. この研究の方法の欄に、この研究の結果によっては置換液量の選択肢が増える可能性があり将来的な治療環境の向上につながるということを追記すること。』との指摘について、研究責任医師から「説明同意文書の2. この研究の目的の欄に、結果によっては治療条件の選択肢が増える可能性がある旨を追記した。」との説明があった。

◆指摘事項7 『研究計画書12.1 研究対象者に生じる利益の欄と説明同意文書6. この研究への参加により予想される利益と起こるかもしれない不利益の欄について、利益に係る記載の齟齬を修正すること。』との指摘について研究責任医師から「説明同意文書6. この研究への参加により予想される利益と起こるかもしれない不利益の(1) 予想される利益の欄に『普段受けている治療と変わらない治療とをするため、特別な治療効果といった利益が得られるわけではないが、患者の治療法における選択肢が増え、将来的によりよい治療が受けられることにつながる』と追記した。」との説明があった。

◆指摘事項i 『TMP測定が2点法か3点法かの明記を要する。』との指摘について、研究責任医師から「研究計画書7.1.4 透析中のTMPの欄に『2点法にて測定する。』を追記した。」との説明があった。

1号委員から、技術専門員評価書に記載されている『ABH-PA製品は自主回収情報が2019年2月26日医薬品医療機器総合機構(PMDA)より発表された製品である。』について説明をしていただきたい。」との意見があり、共同研究者から「北海道において容器が割れているという報告があり、原因を調査したところ、輸送中に温度が管理できておらず、その同じ輸送機で運んだロット(製品)について回収をした。」との回答があった。

研究責任医師の退席後、審査案件について審査が行われた。

3号委員から「指摘事項7に対する修正で『普段受けている治療と変わらない治療をするため』とあるが、治療は変わるのではないか。」との質問があり、委員長から「治療が変わらないわけではないので、削除した方がよいのではないか。」と意見があり、この部分を削除することとなった。

3号委員から「研究計画書12.倫理的な配慮の欄で「ヘルシンキ宣言」について触れられているが、研究計画書や説明同意文書において患者の不利益について記載されているがその記載については大丈夫なのか。」との質問があった。また、3号委員から「この研究は大きな利益もなければ大きな不利益もない。例えばではあるが、置換液量が半分になり透析時間が半分になるという研究であれば大きなメリットがあるが、患者にとってのメリットがほとんど見られず、医療機器の企業のみでのメリットであるならば、機器の発売前に検証されるべきではないのかと考える。」との意見があった。委員長から「現在40%の患者が少ない置換液量での治療であるが、残り60%の患者にも少ない負担での置換液量の治療を行うということがメリットであり、本委員会としてはこの研究に対して倫理的に了解できるかどうかを審査するべきである。」との回答があった。

2号委員から「2通取った技術専門員評価書について、1通の評価書は『計画自体の妥当性がない。』と記載されており、もう1通は『研究開始前に考慮すべき点がいくつかあると考えられるが、本研究の施行はおおむね妥当なものであると考えられるとなっている。』ことについてはどのように判断すべきか。」との質問があり、委員長から「委員全員で妥当性があると判断すれば、問題ないと考える。」と回答があった。また、陪席の臨床試験管理センター教員から、研究倫理のこれまでの考え方で、そもそも十分な科学的意義が研究の前提になるという考え方、また科学的な意義が少なくても、リスクベネフィット評価に基づいて検討する。という2つの流れがある。」と補足説明があった。

1号委員から「この研究は、今までの結果と比べて優位性があるわけでもなく症例数も少ないため、科学的な意義は少ないが、探索的なデータということでは医学的なメリットがないわけではないと考える。」との意見があった。

3号委員から「1度の透析で除去しきれていないと体が攣たり、かゆみが出たりすることがある不利益を考えると、この説明同意文書では患者にどこまで伝わるのか心配である。」との意見があった。

2号委員から「この研究において自身への利益が少なくとも、将来の治療に役立つならばと考えている患者さんがいるのは事実である。この研究に関して、今までの治療と何がどう変わるのか、治療スケジュールやリスク等難しい用語等も含めて、理解しやすいポンチ絵のようなものを作成してもらい、説明に使うのはどうか。」との意見があり、指摘事項に追加することになった。

1号委員から「研究の内容が多岐に渡っているため、患者さんのメリットが見えにくくなっているため、メリットをはっきりさせる必要があると感じる。」との意見があった。

審査の結果、質疑応答の際に指摘した点を修正する必要があるため、「継続審査」となった。また、研究計画書等の修正後、再度委員会審査をすることとなった。

報告事項

1. 簡便な審査について

委員長から、報告資料1により、7月委員会で継続審査となった審査案件について、

簡便な審査により承認とした旨の報告があった。

2. 多施設共同研究における徳島大学病院実施許可について

委員長から、報告資料2により、徳島大学の教員が参画している多施設共同研究のうち、他施設の認定臨床研究審査委員会で承認を受けた研究課題について報告があった。

3. その他

特になし