

東北大学臨床研究審査委員会 議事録

○ 日時 2019年12月17日(火) 14時00分～16時15分

○ 場所 東北大学病院管理棟4階 会議室

○ 出席者

(1) 委員

出席：

浅井委員長、山崎副委員長、川瀬副委員長、正宗委員、小早川委員、西郡委員、池添委員、高橋委員、高嶋委員 (web 参加)、米村委員、直江委員、圓増委員、阿部委員、佐藤委員

欠席：

丸山委員、郷内委員

(2) 審査案件説明者

<2019-6-037>

上月 正博、本間 みどり (東北大学病院 内部障害学分野)

<2019-6-032>

高山 真、桑原 安輝子 (東北大学病院 総合地域医療教育支援部)

○ 議事

委員長の開会あいさつと開催要件の確認後、委員長が議長となり、配付した資料に基づき、次のとおり審査等を行った。また、WEB 会議による参加者については、適宜通信が接続されていることを確認しながら進行が行われた。

1. 審査事項

(1) 新規審査

① 受付番号：2019-6-037

研究責任医師	上月 正博 (東北大学病院 内部障害学分野)
研究課題名	高齢慢性腎不全患者へのベルト式骨格筋電気刺激法による廃用予防効果の研究
変更審査依頼書作成日	2019年11月12日
実施計画作成日	2019年11月4日
評価書を提出した 技術専門員	対象となる疾患領域の専門家：1名 生物統計の専門家：1名
議決不参加	—

委員の利益相反の確認後、審査案件説明者より研究の概要についての説明があった。事務局から技術専門員の評価書、委員からの事前質問と研究者からの回答について報告があり、委員による審査案件説明

者への質疑が行われた。

医学・医療の専門家①「事前質問の回答に、研究計画書に『スケジュール例示の手順にて4グループに分けて介入を行う』と修正したいとある。グループが、何を定義しているのか分かりにくい。被験者の登録を4回に分け、それぞれ介入をするということを4グループとしているということではいか。その場合は、それが分かるような記載をしないと誤解を生むと思われる。」

医学・医療の専門家②「事前の質問を受けて、登録時の活動量を規定するため、選択基準に『非透析日の歩数を4000歩以下』を追加すると回答しているが、この項目追加は必要なのか。規定しなくても、電気刺激により増えることが分かればよいのではないか。」

上月医師「安全性を考慮し、痛みが出ない程度の弱い刺激で行うこととしている。今回使用する機器ではないが、以前類似の機器を試してみたところ、健常人には効果がなかった。廃用のある人には効果があると考えていたため、選択基準の追加をしたいと考えている。」

医学・医療の専門家③「この研究では、どれだけ差を見出したいと考えてサンプルサイズを見積もっているのだろうか。臨床的意義がわからない。事前質問への回答に記載されている Functional Independence Major (FIM) の値はどの程度意味のある効果量なのだろうか。」

本間研究協力者「引用文献の FIM の群内の差と群間の介入後の差をそれぞれ G-power を用いて算出した。介入群と対照群の介入後の結果の差の効果量を用いている。」

医学・医療の専門家③「FIM という値が介入を行うことにより平均的に何点くらい改善するのかという絶対量と、それが臨床的にどれだけ意味があることなのかを教えてください。」

上月医師「引用文献の対象患者は、本研究の対象患者よりも身体機能は落ちている人が多い。内部障害の患者さんの FIM は天井効果で比較的高いとされており、本研究の対象でも FIM は高い点数になり差があまり出ないことが予想される。一方で、歩数や副次的評価項目の SPPB は、MCID が比較的变化しうるもので、内部障害においては FIM よりも SPPB の方が信頼のおけるマーカーとなると考える。電気刺激ではないが、SPPB が運動療法をすることにより優位に上がるという論文もいくつもある。これらと比較するためにも、FIM とするとした主要評価項目を SPPB にしたい。効果量は多くの論文で 100 例に満たないもので比較をしており、有意差が出ているものが多い。症例数についてはこれから調べて設定したい。」

医学・医療の専門家①「この研究のそもそもの研究仮説は何か、一番示したいものは何なのか、ということから主要評価項目が決定され、それを検証するための例数設定である。事前の質問のやり取りから主要評価項目が度々変更されており、この研究で何を見たいのかが見えてこない。電気刺激を与えることにより何を一番言いたいのかを考察した上で決め、それに基づいて文献等で考察をしながら症例数の設定をするのが本来の研究のやり方である。」

上月医師「電気刺激以外の運動療法に対しては論文が出ており、主要評価項目は歩数となっている。腎臓に障害があり心筋梗塞のある患者さんの場合は、4,100 歩以上歩くことで有意に腎機能が改善するので、歩数が一番と思う。除脂肪体重などの筋量もあるが、こちらはそれほど大事なマーカーではない。歩数・6 分間歩行距離・10m 歩行速度が、長期的に生命予後と関係しているのでサロゲートマーカーとして歩数を持ってきたかったが、委員からの質問に対応し、主要評価項目を FIM に変更するとの回答とした。」

医学・医療の専門家①「主要評価項目を歩数に変更しろというコメントではない。例数設定の根拠になっ

ている文献との整合性が取れていないため、歩数が良いのであれば歩数を主要評価項目とし、例数設定の根拠を示して欲しいという意図のコメントである。」

法律の専門家①「従来の研究は運動療法の研究のため、歩数は目標値として設定されているのではないのか。実際どれくらい歩くのかをアウトカムとして見ているのか。」

上月医師「健常者であればそのような指標はあるが、障害者では具体的なものはない。元々の体力に合わせて運動時間 30 分を週 5 回としても、5 分くらいしかできないということもある。ペースのデータをとっておき、それがどれくらい増えたかでしか結果は出せない。腎機能の程度から運動量の増え方と炎症マーカーがどのように変わったかを今回は言えると思う。障害者にとっての平均値はなかなか出せず、目標値を何千歩にするということは難しい。先ほど挙げた 4,100 歩という数字も、運動指導をした人の真ん中の値が 4,100 歩であったということであり、4,100 歩歩くことを目標としたわけではない。健常者では 10,000 歩や 8,000 歩と言われているが、障害を持っている場合はもっと低いレベルで良い効果がみられるということを証明していきたい。」

法律の専門家①「主要評価項目には、知りたいと思っている研究仮説を最もダイレクトに表してくれるような指標、マーカーを持ってくるのが良いと思う。FIM やいくつかの評価項目は QOL あるいは ADL の評価項目かもしれないが、運動能力や身体機能を反映しているのかどうか分からない。委員からのコメントに対し修正すればするほど、分かりにくくなっている。主要評価項目を何にしたら良いかそもそも決められないという状況であるのであれば、今の段階で RCT をすること自体がまずいのではないかという印象を受けた。RCT というものはある程度決着をつけられるだろうという見通しが立った段階で行うのが一番良い。何が疾患の活動性を表すような一番の指標なのかが分からないのであれば、観察研究の形で現在透析を受けている患者さんの運動能力と、その運動能力との相関でどの評価項目がその患者さんの運動能力を表しているのかを観察研究で調べる。そのうえで運動能力の低い群の人が、高い群の人に持ち上がっていったときに、ある評価項目を追っていくと身体機能の改善も併せてみる事が出来る。そのようなことがはっきりとした段階で、その評価項目を基にして、RCT を組む方が良いのではないだろうか。評価項目が何を表しているのかわからない状況での RCT では、データが出たとしても本当に身体機能の改善と言えるのかということ証明できないと思う。せっかく RCT をしても、何を言っているのかわからない論文になってしまえば、研究した意味がなくなってしまう。それを防ぐためにも、評価項目の裏付けを取るところからスタートする方が良いのではないか。」

上月医師「運動療法に関しては 2011 年前後に 10 ヶ国の共同研究があり、透析をしている患者さんが 1 週間のうち運動している回数が多い人の方が長生きをすることがはっきりしている。physical activity を測定し高い人の方が、生命予後が良い。自分たちは患者さんに対してしっかり歩くよう言っているが、体力がまちまちなため、歩けない人に対しては電気刺激がある。歩数を設定するのではなく、歩行以外の介入をすることにより元気になり、physical activity が上がることを狙っている。歩数で RCT を組むことは出来ないが、今回は機械を使う群と使わない群という形での RCT は非常に意味があると思う。刺激をしてもあまり歩かない人もいるかもしれないが、背景に心理的なものがあるのかななどの結果を分析するしかない。少なくとも介入に関しては、透析をしている時間に刺激をする、週 3 回・時間や運動強度も決まっているため、運動の 4 つのファクターとしての Frequency、Intensity、Time、Type を全部統一しているため、これ以上の RCT はないと思

う。Outcomeとしての歩数であり、予め歩数を規定しているわけではない。」

医学・医療の専門家④「RCTをするのであれば、この群は歩数が何パーセント増えるという数字を目標にして主要評価項目を設定して、それを元に例数の計算が出来ると思う。本研究には、そのようなものがない。活動量が増えたというところを何で評価するという数字化できるものが今はないため、例数設定で悩んでしまう。パーセンテージ化するなど指標化するようなことができないか。個々にみて前後で比較するようなので、前後で何パーセント増えたというのを優位と取るなどのそういうものが何かあれば例数の計算もできてくる。それがない状態で活動量が増えたといっても、症例数の根拠がない。パーセンテージや到達率などがなくというものが、他の委員からの質問かと思う。」

法律の専門家①「確認だが、電気刺激をすることにより筋力が強化され、歩数が増え、その結果として生命予後が改善や廃用予防などの効果が出てくるというストラテジーで間違いないか。それであれば歩数で見えていくのが一番良いと思う。歩数に関連する指標を考えるのがよいと思う。」

医学・医療の専門家①「私も歩数についてちゃんとした指標を立てていくのが良いと思う。また、今回の研究のタイトルが『廃用予防効果の研究』となっているが、予防効果の研究ではないのではないかと。電気刺激を与えることにより改善を見ているので、タイトルの整合性も取ってほしい。」

上月医師「透析をしている人は筋量が落ちていくが、落とさない、一部の人は良くなり、歩数も改善するという二次的効果という方向へもっていきたい。」

医学・医療の専門家①「落とさないと改善するのでは、考え方が変わってくる。エンドポイントの設定の根拠になる。予防を謳うのか、改善を謳うのかによって、設定の仕方が変わってくる。」

医学・医療の専門家④「予防であれば、活動量、歩数が減るのが抑えられたなどの設定の仕方もあると思う。検討いただければ分かりやすくなると思う。」

医学・医療の専門家①「主解析は一つだけのため、何度も異なる解析を行うのは、統計的な多重性という問題が出てくる。プライマリーエンドポイントに対し、群間評価で例数設定を行い、主解析は一つの統計手法で行ってもらいたい。」

上月医師「パーセント変化か、絶対値の変化にするのかについても一つにすることか。」

医学・医療の専門家①「それを決めるのがRCTのやり方である。SPIRITなどのRCTのガイドラインには、きちんと決めてやるべき旨の記載がある。評価手法を決めどういことを評価するのか、どうい統計解析をするのか決まっていなくてプライマリーエンドポイントの意義がないため、この数値を入れると解析できるというものを決めていただきたい。この研究の中で一番示したいものを主要評価項目とし、それに基づいて例数設定をする。セカンダリーエンドポイントについては例数設定の根拠にはならない。この研究で一番見たいものに関して例数設定が必要となる。セカンダリーはあくまでもセカンダリーなので、たまたま運よく差が出ればよい、もともと検証力がない場合もあるし、オーバーパワーのこともある。それについてはその時に考察していただくことになると思う。RCTの大原則として、最初にすべてのことを決め、それに基づいて実施する。後付けしないというのが大原則である。後から決めるというのはまずい。post-hocとして、いろいろ解析しても良いのだが、この研究のプライマリーエンドポイントはこれと決めて実施し、その結果はこうであると示さないと、論文としては正しくないと思う。」

医学・医療の専門家②「この研究で、歩数がどれくらい増えたか、何パーセント増えたかなど、目標値が

元々ない。どれくらい増えたかというのがそもそもの目的のため、目標値というのは難しいのではないか。そのため、症例数を出すのは難しいのではないか。」

医学・医療の専門家③「そうであるなら、RCTで組むべきなのかということが疑問である。」

医学・医療の専門家②「例えば今回は各郡30例で実施してみて、その成績を基にRCTで実施するという方が良いのか。」

医学・医療の専門家③「30例が良いかはわからないが、歩数というのはばらつきが多いと思う。そのばらつきを勘案しながら30例で良いのかを考えていただく必要があると思う。」

医学・医療の専門家①「例数設定の根拠はとても大事であり、わからなくてもこれくらいの値が出て次のステップへ進むための意思決定のツールにならないといけない。どのくらいの値が出たときに次へ進むかの基準がないと、患者さんから得られたデータがどのような役に立つのかということになる。歩数がわからないのであれば、他のサロゲートエンドマーカや、他の疾患の研究結果をもとにした歩数の設定検討も出来る。真のエンドポイントまでは見えなくても、サロゲートエンドポイントとしてこれくらいの改善をまずは見てみるというのであればよいと思う。その根拠がないため、この研究の意味は何なのか、となってしまう。歩数を主要評価項目としても良いと思うが、しっかりとLiterature reviewをしてもらい見つけてもらいたい。被験者をリクルートするため、被験者保護の観点からみると、意義がよくわからない研究に被験者を登録するのは倫理的に問題とるため、しっかりと組み立てていく必要がある。」

法律の専門家①「研究参加の利益の記載についても、事前照会を受けて修正案が提出されている。この記載でも利益が過大に記載されている。調べようとする点について効果が期待されると記載するのは結果を先取りする形になり、研究の利益として明確に記載するのは出来ないと思う。効果を期待して研究をしているか、効果があるかどうかはわからないという書き方をすべきである。」

医学・医療の専門家⑤「コントロール群であっても、研究終了後に無償で機械を使用できると記載されているが、費用はどうなるのか。」

上月医師「診療報酬として特別なものはない。認められていないため費用の徴収はない。機械は借用しているものであり、ずっと使用できるわけではないか、必要があれば借用期間を延長して使用することは可能である。」

法律の専門家①「研究計画書の中央判定の項目に『該当なし』と記載があるが、どういう意味か分からない。Outcomeの解析はしない、有害事象評価はするのであれば、そのように記載いただいた方がより明確なのではないかと思うが、フォーマットではどのようなことを記載すべきなのか。」

医学・医療の専門家⑥「もともとのテンプレートの趣旨では、病理評価や画像評価など、まとめて評価というのが中央判定という意味だと思う。」

医学・医療の専門家④「今回の研究では、東北大学にて解析をして現場ではデータを取るだけなので、中央ということには該当しない。」

一般の者①「自分にどのような機器が装着されるのか説明文書ではイメージがわからない。研究計画書のように写真や用法用量(20Hz)を記載していただきたい。刺激の強度について、研究計画書には『患者の耐える最大強度』説明文書には『不快や痛みを感じない範囲程度』と記載があるため、記載の統一をお願いしたい。」

審議の結果、研究計画書及び同意説明文書等の修正が必要と判断し、全会一致で「継続審査」とした。

(2) 変更審査

① 受付番号：2019-6-032

研究責任医師	石井 正（東北大学病院 総合地域医療教育支援部）
研究課題名	食道がんに伴う不安感および術後の溜飲に対する TJ-116 茯苓飲合半夏厚朴湯の有効性および安全性に関する探索的検討
変更審査依頼書作成日	2019年10月10日
実施計画作成日	2019年10月10日
評価書を提出した 技術専門員	対象となる疾患領域の専門家：1名
議決不参加	山崎副委員長

委員の利益相反の確認後、審査案件説明者より研究の概要についての説明があった。事務局から技術専門員の評価書、委員からの事前質問と研究者からの回答について報告があり、委員による審査案件説明者への質疑が行われた。

生命倫理の識見を有する者①「薬剤の効用について、説明文書に利益として記載する必要があるのか。」高山医師「この薬がどういうことに効くのかは効能効果の箇所へ記載されている。利益の箇所への記載については削除することでもよい。」

審議の結果、修正の要望を付記し、全会一致で変更を「承認」とした。

② 受付番号：2019-6-039

研究代表医師	小池 智幸（東北大学病院 消化器内科）
研究責任医師	飯島 克則（秋田大学医学部附属病院 消化器内科）阿部 靖彦（山形大学医学部附属病院 内科学第二講座）川村 昌司（仙台市立病院 消化器内科）
研究課題名	画像強調内視鏡（Blue light imaging、Linked color imaging）の食道扁平上皮癌検出能に関する多施設共同ランダム化比較試験
変更審査依頼書作成日	2019年11月15日
実施計画作成日	2019年11月11日
評価書を提出した 技術専門員	—
議決不参加	正宗委員

委員の利益相反の確認後、事務局から委員からの事前質問と研究者からの回答について報告があり、委員による審査案件説明者への質疑が行われた。

審議の結果、修正の要望を付記し、全会一致で変更を「承認」とした。

(3) 疾病等報告審査

① 受付番号：2019-6-035

研究代表医師	富永 悌二（東北大学病院 脳神経外科）
--------	---------------------

研究責任医師	三國 信啓（札幌医科大学附属病院 脳神経外科）大熊 洋揮（弘前大学医学部附属病院 脳神経外科）小野 隆裕（秋田大学医学部附属病院 脳神経外科）小笠原 邦昭（岩手医科大学附属病院 脳神経外科）園田 順彦（山形大学医学部附属病院 脳神経外科）藤井 幸彦（新潟大学医歯学総合病院 脳神経外科）木内 博之（山梨大学医学部附属病院 脳神経外科）田中 雄一郎（聖マリアンナ医科大学病院 脳神経外科）吉田 泰之（聖マリアンナ医科大学東横病院 脳神経外科）隈部 俊宏（北里大学病院 脳神経外科）廣瀬 雄一（藤田医科大学病院 脳神経外科）伊達 勲（岡山大学病院 脳神経外科）井上 亨（福岡大学病院 脳神経外科）
研究課題名	初発膠芽腫に対するカルムスチン脳内留置用剤および放射線療法併用テモゾロミド、ベバシズマブ療法の有効性・安全性を検討する第II相臨床試験
医薬品の疾病等報告書作成日	2019年10月23日
実施計画作成日	—
評価書を提出した技術専門員	—
議決不参加	—

委員の利益相反の確認後、委員長より報告の概要の説明があり、委員による審査案件説明者への質疑が行われた。審議の結果、全会一致で変更を「承認」とした。

(4) 定期報告審査

② 受付番号：2019-6-038

研究代表医師	竹原 和宏（四国がんセンター 婦人科）
研究責任医師	徳永 英樹（東北大学病院 婦人科）
研究課題名	進行・再発悪性軟部腫瘍に対するエリブリン／パゾパニブ併用化学療法の臨床第I相試験
定期報告書作成日	2019年11月8日
実施計画作成日	—
評価書を提出した技術専門員	—
議決不参加	高橋委員

委員の利益相反の確認後、事務局より定期報告の概要についての説明があった。その後、委員による審議が行われた。審議の結果、全会一致で変更を「承認」とした。

2. 報告事項

(1) 簡便な審査（変更審査）結果報告

「国立大学法人東北大学臨床研究審査委員会の運営に関する手順書」の基づき行われた簡便な審査の審査結果について報告があった。

① 受付番号：2019-6-036

研究代表医師	佐藤 壽伸（独立行政法人地域医療機能推進機構仙台病院 腎臓疾患臨床研究センター）
研究責任医師	山縣 邦弘（筑波大学附属病院 腎臓内科）金井 英俊（小倉記念病院 腎臓内科）村田 智博（三重大学医学部附属病院 血液浄化療法部）高枝 知香子（公立松任石川中央病院 腎高血圧内科）川端 雅彦（富山県立中央病院 内科（腎・高血圧））橋本 幸始（国立大学法人 信州大学医学部附属病院 腎臓内科）要 伸也（杏林大学医学部附属病院 腎臓・リウマチ膠原病内科）伊藤 孝史（島根大学医学部附属病院 腎臓内科）内田 俊也（帝京大学医学部附属病院 内科学講座 腎臓研究室）長谷川 みどり（藤田医科大学病院 腎内科）森下 義幸（自治医科大学附属さいたま医療センター 腎臓内科）和田 隆志（国立大学法人金沢大学附属病院 腎臓内科）菅野 義彦（東京医科大学病院 腎臓内科）
研究課題名	コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法の有用性に関する臨床研究
変更申請提出日	2019年11月7日
審査日	2019年11月9日
審査結果	承認

② 受付番号：2019-6-044

研究代表医師	石岡 千加史（東北大学病院 腫瘍内科）
研究責任医師	井伊 貴幸（帯広第一病院 外科）前田 俊一（八戸市立市民病院 化学療法科）進藤 吉明（中通総合病院 消化器外科）加藤 誠之（岩手県立中央病院 がん化学療法科）佐藤 敏彦（山形県立中央病院 外科）福井 忠久（山形大学医学部附属病院 腫瘍内科）村川 康子（宮城県立がんセンター 化学療法科）蒲生 真紀夫（大崎市民病院 腫瘍内科）杉山 克郎（みやぎ県南中核病院 腫瘍内科）大堀 久詔（石巻赤十字病院 腫瘍内科）遠藤 公人（JCHO 仙台南病院 外科）寺澤 孝幸（東北医科薬科大学若林病院 外科）及川 昌也（公益財団法人仙台市医療センター仙台オープン病院 消化器外科・一般外科）神部 眞理子（医療法人社団 仙石病院 消化器内科）鈴木 貴夫（国立病院機構仙台医療センター 腫瘍内科）天貝 賢二（茨城県立中央病院 消化器内科）
研究課題名	T-CORE1201 KRAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する 2 次治療としての Cetuximab (q2w)+ mFOLFOX6 または Cetuximab (q2w)+ mFOLFIRI 療法の臨床第 II 相試験及び治療効果を予測するバイオマーカーの検討

変更申請提出日	2019年11月29日
審査日	2019年12月11日
審査結果	承認

③ 受付番号：2019-6-047

研究代表医師	冨永 悌二（東北大学病院 脳神経外科）
研究責任医師	三國 信啓（札幌医科大学附属病院 脳神経外科）大熊 洋揮（弘前大学医学部附属病院 脳神経外科）小野 隆裕（秋田大学医学部附属病院 脳神経外科）小笠原 邦昭（岩手医科大学附属病院 脳神経外科）園田 順彦（山形大学医学部附属病院 脳神経外科）藤井 幸彦（新潟大学医歯学総合病院 脳神経外科）木内 博之（山梨大学医学部附属病院 脳神経外科）田中 雄一郎（聖マリアンナ医科大学病院 脳神経外科）吉田 泰之（聖マリアンナ医科大学東横病院 脳神経外科）隈部 俊宏（北里大学病院 脳神経外科）廣瀬 雄一（藤田医科大学病院 脳神経外科）伊達 勲（岡山大学病院 脳神経外科）井上 亨（福岡大学病院 脳神経外科）
研究課題名	初発膠芽腫に対するカルムスチン脳内留置用剤および放射線療法併用テモゾロミド、ベバシズマブ療法の有効性・安全性を検討する第Ⅱ相臨床試験
変更申請提出日	2019年12月10日
審査日	2019年12月11日
審査結果	承認

3. その他

(1) 国立大学臨床研究審査委員会規程及び運営内規の改正について
事務局より改正内容について報告があった。

(2) 臨床研究審査委員会審査能力促進事業（模擬審査）について
事務局より次月開催予定の模擬審査について説明があった。

(3) その他

次回開催日時：2020年1月28日（火）14時～

* 会場：病院管理棟4階 第一会議室

4. 委員研修（*病院臨床研究倫理委員会との合同研究）

(1) 「研究への患者・市民参画について」

講師及び進行：浅井篤 委員長