

国立大学法人東北大学東北臨床研究審査委員会 議事録

- 日時 2022年6月28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(※副委員長以外WEB会議システムによる参加)
- 出席者

(1) 委員

出席:

圓増副委員長、野田委員、小早川委員、藤井委員、高橋委員、米村委員、丸山委員(『(1)新規審査』途中までの参加)、田代委員、高嶋委員(『(1)新規審査』のみ参加)、阿部委員、佐藤委員

欠席:

浅井委員長、神宮委員、西郡委員、郷内委員

(2) 審査案件説明者

<2022-6-029>

岡本 好司(東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科)

関 由美加(東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科)

○ 議事

委員長の開会あいさつと開催要件の確認後、副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: 2022-6-029

研究代表医師	岡本 好司(東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科)
研究責任医師	初貝 和明(南三陸病院 外科) 伊藤 貞嘉(公立刈田総合病院 特別管理者) 初貝 和明(特別養護老人ホーム 慈恵園 嘱託医) 仲田 勲生(介護老人保健施設 茂庭台豊齡ホーム 施設長) 高橋 英毅(特別養護老人ホーム いこいの海・あらと 嘱託医) 高橋 英毅(介護老人保健施設 ハイム・メアーズ 施設長)
研究課題名	血清亜鉛濃度上昇に伴う副次効果についての前向き介入研究
新規審査依頼書作成日	2022年5月13日
実施計画作成日	2022年5月1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、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、その後、委員による質疑が行われた。

医学・医療の専門家①「先ほどの説明において、実施医療機関に含まれていなかった東北大学病院はどういった役割を担うのか。」

岡本医師「データの管理や解析などは東北大学のリソースを用いる。また、大学の研究費を使って研究を実施する。」

医学・医療の専門家①「特別養護老人ホームで行われる臨床研究は、南三陸病院の医師が訪問診療として医療行為を行うということだが、本研究における南三陸病院の医師は一人しかいない。この一人の医師が、特別養護老人ホームの同意取得や処方、検査などの全てを担当するということが良いか。」

岡本医師「私や関医師も、南三陸病院の非常勤として勤務している。」

医学・医療の専門家①「南三陸病院の医師としてこの研究に参加するのであれば、お二人は南三陸病院の研究分担医師としても記載していただく必要がある。」

岡本医師「併任でもその記載で良いのであれば、そのように対応する。」

医学・医療の専門家①「所属する研究者が、研究責任医師一人となっている介護老人保健施設についてはどうか。」

関医師「登録されている施設長の医師が研究責任医師となっている。症例数も多くなく、検査は看護師などの医療スタッフの協力を得て行うため、実施は可能と考えている。」

医学・医療の専門家①「血清亜鉛濃度が正常の方に対して亜鉛製剤を投与することに伴う嚥下機能改善が改善したというデータはあるのか。また、先生ご自身の論文のみを根拠としているが、他の報告はないか。」

関医師「先行研究の論文になっていないデータとして、何人かではあるが嚥下惹起速度が速くなっていたというデータはある。ただ、解析などをきちんと行うと有効性を示すデータにはならないため、その数を省いた結果を論文とした。また、今のところ亜鉛と嚥下機能に関する他の報告はない。」

医学・医療の専門家①「論文のグラフを見ると少し値が良くなった人もいるが、逆に少し悪くなっている人も同じようにいるのではないだろうか。これをもって、血清亜鉛濃度が正常な人においても亜鉛製剤を投与したら良いというのは言い過ぎなのではないだろうか。」

関医師「数多くの研究において、神経終末に亜鉛イオンの効果があることは示されている。また、亜鉛のトランスポーターを遮断するという筋肉が全く発達しなかったという研究もあるため、嚥下機能と亜鉛の関係についても本研究にて効果を示せればと考えている。」

岡本医師「血中の亜鉛濃度は日内変動が大きく、本来は低下している症例でもタイミングによっては低下していることを見つけられない場合もある。探索的ではあるが、亜鉛濃度が見かけでは低下していない症例であっても嚥下機能に対する影響を見たい。亜鉛の至適濃度と、補充する量についての先行研究はない。また、正常値の症例に対して血清亜鉛濃度を上げたとしても、6ヶ月を超える長期間の投与をしない限りは副作用も出にくく、亜鉛が正常値であっても亜鉛製剤を投与することに関してそれほどデメリットや患者さんへの不利益はないと考えている。」

医学・医療の専門家②「特に、本試験で対象とする高齢者の正常な血清亜鉛濃度の方に亜鉛製剤を投与することにより、高亜鉛血症にならないのか。高亜鉛血症になった場合は銅の代謝に影響を及ぼ

すとも言われているが、亜鉛製剤の投与が安全というデータは持っているのか。」

関医師「亜鉛製剤投与による高亜鉛血症は、多い分は胆汁に出され便に出ていくということがある程度わかっており、よほどの高用量を長期間投与しない限りは血清亜鉛濃度が上昇するということは考えにくいと言われている。2019年の報告では、血清亜鉛濃度が100 µg/dL以上でしばらく経過すると、3カ月後から血清銅濃度が低下し始めるとされている。今回の研究期間は2ヶ月の亜鉛製剤の投与であるため、血清銅濃度が下がる心配はしなくても良いと判断した。」

医学・医療の専門家②「以前は、酸化マグネシウムも全て便に出ていくため投与しても問題がないと言われていたが、最近は、高齢者においては抗マグネシウム血症になることが非常に問題になっている。どのくらいの血清亜鉛濃度の方にどのくらいの亜鉛製剤を投与するとどのくらい変化するのか、また、成人と高齢者で異なるのかといった具体的なデータを記載いただくと、安全の担保になると思う。」

関医師「きちんとしたデータは取っていないが、臨床においては多くの透析患者さんや高齢者に対してポラプレジックが投与されている。1年後に採血すると血清亜鉛濃度の値が120 µg/dLだったという例もあるが、血清銅濃度は下がっていない例も多い。また、亜鉛の正常範囲はガイドラインにおいて決まっているが、まだ議論のさなかであり、それぞれの人によって適切な血清亜鉛濃度が実際には決まっておらず、どこまで上げれば良いか、どこまで上がると異常なのかは、わからない部分も多い。先行研究や亜鉛のデータに関して調査した上で、研究計画書に記載できればと思う。」

法律の専門家①「亜鉛の正常値・基準値がよくわからないという話だったが、例えば鉄の場合、血清鉄のレベルはそれほど変わらず、臨床的評価になるのは貯蔵鉄の方である。生体メカニズムとして、血清濃度が急激に上がったり下がったりするのはまずいので、どこかで調整の仕組みがあるのが普通ではないかと思うが、亜鉛にはそういう仕組みはないのか。もしあるのだとすれば、そちらでモニタリングしていただく方が、血清亜鉛濃度を測るよりも意味があるのではないか。」

関医師「亜鉛に関して、体の中では大部分筋肉に分布していると言われており、それ以外にも細胞が分裂するのが盛んなところに多いと言われていたため、生殖器や脳に多く分布していると言われていた。何か炎症が起こった際に、炎症部位に遊走して集まり免疫細胞を活性化する働きもあるため、一ヶ所に留まっていることはなく常に流動的に全身に分布し、何かあれば動いてという形となる。血液の亜鉛を測っただけで判断するというよりは、全身の亜鉛を測った方が、今回の目的に合っているのかもしれない。また、今回は嚥下機能のため、咽頭部分の亜鉛濃度を測るのが本来であれば確実だと思うが、実際の臨床では咽頭部分の亜鉛が唾液中まで出てくるわけではないため測定することは難しい。その代わりではないが、唾液中でも測定が可能で、関連しているかもしれないと言われているサブスタンスPや尿中の亜鉛濃度を測るように設定している。」

法律の専門家①「要はメカニズムが分かっているということか。そうだとすればやむを得ない。副作用が大きくなければこのような試験もあり得ないと思うが、今後色々な形でメカニズムを明らかにしていただける方向で考えていただきたい。」

生命倫理に識見を有する者①「先生方の過去の研究からは、要介護の高齢者に亜鉛製剤を投与することで嚥下機能が改善するということが自体がまだはっきりしていない状況であると理解している。今回も同様の臨床研究を計画したのであれば分かるのだが、健康な高齢者と透析患者という2群を対象としている。なぜこのような計画になったのか教えていただきたい。」

岡本医師「一見、群としてはかけ離れているようであるが、外的な要因であっても内的な要因であっても食事制限がかかっており、運動も制限がかけられている疾患と見ると、実はとても共通点がある。透析患者さんと施設の高齢者は亜鉛を欠乏するというリスクが高く、我々が実際に亜鉛を投与しなければいけないと思った症例の頻度が高い。今回、研究を計画するうえで、統一された環境、病院に比較的密にかかっている方を定めた結果、維持透析患者と介護保険施設入所を対象とすることとなったが、母集団として考えているのは、外的・内的要因で食事・運動に制限がかかってしまう方であると我々は考えている。」

生命倫理に識見を有する者②「透析患者さんに対しての先行研究は無いとのことだが、薬剤の投薬に関して透析の患者さんとそうじゃない患者さんは、体に関する影響は違うのではないだろうか。特に亜鉛製剤の副作用として貧血があるが、透析の患者さんは鉄欠乏性貧血が起りやすいということもある。患者さんのリスクを考えたときに、まずはいったん透析の患者さんに対する安全性の検証をしてから今回のような研究を計画した方が良いのではないか。」

岡本医師「透析患者さんに対しては、血液透析により抜けてしまうこともあり、臨床において高用量の亜鉛製剤が長年投与されている。その中で、銅欠乏や貧血まで来たような症例は、100例投与したとしても殆どいない。本試験にてポラプレジングを選択した理由は、長期間投与されている患者さんも多く、以前より使用されている副作用も少ない薬剤であるからである。」

生命倫理に識見を有する者②「透析患者とそれ以外の入所者を、別々の研究に分けることができない理由はあるのか。」

岡本医師「別々に出来ない理由はない。論文にする際は別の論文になるが、関わっている機関・医師が一緒に、方法が同様であり、根底に置いている背景として外的内的要因の食事・運動制限がかかっている状態での母集団としてのテーマとしてみた場合には一緒であることから、一つの研究計画書とした。」

医学・医療の専門家①「事前照会においても、2つの別の集団に対して別々に割り付け別々に解析をすること、一つの研究計画書の中に2つのRCTを行うことが示されている。私としては常識から逸脱するような内容と考えている。」

医学・医療の専門家①「割り付け因子は事前に定める必要があるのではないか。」

岡本医師「同意を得た患者さんが決まったら中央値を決め、年齢の上下で割り振ることは出来ると思う。」

医学・医療の専門家①「おそらくこの辺は少し確認していただいた方が良いと思う。もともとクロスオーバー試験として計画していた際もランダム化するはずだったと思うが、割り付け調整因子を決めるのであれば事前に決めていただく必要があり、お示しの方法は適切ではないのではないかと考える。」

医学・医療の専門家①「主要評価項目については、嚥下反応惹起時間の時間を見るということで良いか。」

関医師「その通りである。亜鉛製剤を投与する前の嚥下反射惹起時間と投与開始2ヶ月後の嚥下反射惹起時間、その後投与を止めた2ヶ月後の嚥下反射惹起時間の3点で変化量を見たいと考えている。」

医学・医療の専門家①「嚥下反応惹起時間に0.4mlの水を用いる場合と2.0mlの水を用いる場合の2つがあるが、0.4mlとするのであるのであれば全ての患者さんを0.4mlで比較しないとちゃんとし

た値が得られないのではないだろうか。また、色々な論文を読み感じたのは、むしろ時間の長さということにあまり意義は無く、カットオフ値で3秒以上とか3秒未満かといったところで線を引くことが大事なのではないか。過去のLancetなどの論文でも検討がされているそのような解析の方が良いのではないかと思った。」

医学・医療の専門家③「施設入所者には厳しい面会が設けられており、新型コロナ感染症関連について心配するのではないか。事前照会では、研究に参加することで新型コロナに関するリスクは一切変わらないとの回答であったが、それは本当だろうか。」

関医師「往診に入る医師などが接触する回数は増える可能性はあるが、検査は2ヶ月に1回で計3回のため、新型コロナ感染のリスクについては問題ないと判断している。施設によっては食事をみんなと一緒に食べるという機関も多いので、普段のリスクと変わらないと判断した。」

医学・医療の専門家③「そのことについても、説明文書へ具体的に記載いただきたい。」

生命倫理に識見を有する者③「代諾により研究参加する方の割合がかなり見込まれている。代諾の場合、副作用の把握が難しいのではないだろうか。」

関医師「代諾の場合であっても施設に入所している方を対象とするため、直接担当医師が状態を診ている。特に介護老人保健施設は、医師が常駐することになっているため、常に副作用に関しては観察できると思う。」

生命倫理に識見を有する者②「事前の照会にて代諾者の基準を明確にしていきたいと伝えたところ、『一番近い人』という答えをいただいた。高齢者の入居施設にいる人の場合、判断が難しい場合があるのではないか。もう少し『頻繁にお見舞いに来ている人』や『遠方にいるがコンタクトが多い人』など、もう少し選定基準を明確にしていただけると良いと思う。」

関医師「施設の入所者においては、何かあったときに最初に連絡する方を登録している。基本的にはその方が一番近い方と考えていた。」

岡本医師「キーパーソンと書かれている方になる。」

生命倫理に識見を有する者②「地域によって変わるのかもしれないが、直接やり取りをしている方と決定権を持っている方が異なる場合もあるのではないか。本人の治療ではなく、あくまで研究への参加となるため、その辺で齟齬が出たりしないよう、一定の基準は考えていただきたい。」

岡本医師「厳密には施設によって名称が異なったりするが、キーパーソンもしくはキーパーソンの勧めた人物として規定することは可能である。」

生命倫理に識見を有する者③「事前照会にて、代諾とする場合の基準として、判断能力が客観的にないと判断する3つの条件を挙げていただいた。これらは全てを満たす必要があるのか、いずれか一つを満たせば代諾となるのか。」

関医師「基本的には、施設の方や研究者が客観的にいずれか一つに当てはまると判断した方となる。」

生命倫理に識見を有する者③「本人の意向と代諾者の意向が違う場合の組み入れ方針として、代諾者の意向を優先させるとの回答だった。本人が嫌がっている場合でも代諾者の意向を優先させるということだが、今回の研究は、かなり侵襲性があり痛みもある。本人の意向を優先させる方が良いのではないだろうか。」

関医師「認知症患者さんにおいては、一度は研究に参加すると言っても、実施段階においてやっぱりやめるとということも考えられるため、代諾者の意向を優先と回答した。ご指摘の通り、本来であれば本人の同意が最も優先されるべきであり、本人の意向を優先とする方が良いと思う。」

生命倫理に識見を有する者③「代諾による参加者の見込みの割合がかなり高い。本人用の同意説明文書だけでなく、代諾者用の同意説明文書とアセント文書を用意した方が良いと思われる。また、代諾の方法として、『代諾者に電話にて研究の説明を行い、参加の意思を確認したことで同意を得たものとする』旨の回答をいただいているが、基本的に文書同意を得る必要があると思う。省略せずにやっていただきたい。」

関医師「代諾者によってはかなり遠方に住んでいる場合もあり、また新型コロナの問題もある。電話で参加をする意思を確認し、説明文書を送付して署名をいただくなどの方法を考えたい。」

生命倫理に識見を有する者③「介護を受けている入所者が日常の生活の場で研究参加を迫られると、強い研究参加のプレッシャーを感じるのではないか。研究対象者を介護老人保健施設の方のみとし、特別養護老人ホームに入所している方を対象から外すのは難しいのだろうか。」

関医師「介護老人保健施設は医療施設となるため、点滴することも多いかもしれないし、リハビリの介入もあるかもしれない。特別養護老人ホームの方がより生活が自宅に近い形と判断している。食事や生活リズムが統一されているという面からも、医療関与が少ないという点からも、特別養護老人ホームの方を対象者としていたいと考えている。プレッシャーを軽減するために、個別に声をかけて説明しその場で研究参加の意思を確認するのではなく、説明から期間をおいて再度伺った際に意思を確認する方法も考えている。」

医学・医療の専門家①「適格基準に慢性腎臓病ステージ 5D とあり、このことについてネットや最近のガイドラインを見て調べたが見つけれなかった。事前照会にて何回か質問したが適切な答えが得られなかったため、さらに探したら 3 回くらい前のガイドラインでようやく見つけることが出来た。」

関医師「CKD の分類は、透析導入になってしまうと临床上は使わないが、研究計画書には病期やステージを書かなければならないと思い 5D と記載した。記載しなくても良いのであれば削除しようと思う。」

医学・医療の専門家①「研究計画書は倫理委員会の委員を含め色々な方が見るため、曖昧な表現があると判断に迷う。ステージを書いた方が、患者さんを明確に判断できるからステージを書くだけであって、曖昧なステージや使われていないステージを書くとかえって問題を来たすこととなるため、ご留意いただきたい。」

審議の結果、研究計画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：2022-6-031

研究代表医師	石井 智徳（東北大学病院 リウマチ膠原病内科・臨床研究推進センター）
研究責任医師	金澤 洋（青森県立中央病院 リウマチ膠原病内科）櫻庭 裕丈（弘前大学医学部附属病院 消化器血液膠原病内科）城田 裕子（東北医科薬科大学病院 血液・リウマチ科）齋藤 雅也（秋田大学医学部附属病院 血液腎臓膠原病内科）市川 一誠（山形大学医学部附属病院 第一内科）右田 清志（福島県立医科大学附属病院 リウマチ膠原病

	内科) 宮田 昌之 (福島赤十字病院 リウマチ膠原病内科) 藤尾 圭志 (東京大学医学部附属病院 アレルギー・リウマチ内科) 金子 祐子 (慶應義塾大学病院 リウマチ・膠原病内科) 高松 漂太 (大阪大学医学部附属病院 呼吸器・免疫内科)
研究課題名	早期全身性エリテマトーデスに対するベリムマブの有効性と安全性を検討するプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験
変更審査依頼書作成日	2022年6月1日
実施計画作成日	2022年6月1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、事務局より変更の概要について説明があった。審議の結果、特段の意見はなく全会一致で変更を「承認」とした。

② 受付番号：2022-6-033

研究責任医師	福土 審 (東北大学病院 心療内科)
研究課題名	過敏性腸症候群 (IBS) に対するビフィズス菌製剤の有効性 — 無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験 —
変更審査依頼書作成日	2022年6月2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、事務局より変更の概要について説明があった。審議の結果、特段の意見はなく全会一致で変更を「承認」とした。

③ 受付番号：2022-6-035

研究責任医師	五十嵐 薫 (東北大学病院 顎口腔機能治療部)
研究課題名	骨格性反対咬合を有する片側性唇顎口蓋裂患者に対するBAMP(BONE-ANCHORED MAXILLARY PROTRACTION)の臨床試験
変更審査依頼書作成日	2022年6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	—

委員の利益相反の確認後、事務局より変更の概要について説明と、委員の事前質問と研究者回答について報告があった。

医学・医療の専門家①「研究スケジュールの許容範囲の記載が変更されているが、研究計画書と同意説

明書が修正しきれていなかった。追加で変更申請をすると答えていただいております、特に問題ないと思っています。」

審議の結果、全会一致で変更を「承認」とした。

④ 受付番号：2022-6-036

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	2022年6月3日
実施計画作成日	2022年6月3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、事務局より変更の概要について説明と、委員の事前質問と研究者回答について報告があった。その後、委員による質疑が行われた。

医学・医療の専門家①「全体の研究期間を延長しない理由として、資金提供者の企業からの同意が得られないということでやむを得ないと理解した。」

審議の結果、全会一致で変更を「承認」とした。

⑤ 受付番号：2022-6-037

研究代表医師	石井 智徳（東北大学病院 リウマチ膠原病内科・臨床研究推進センター）
研究責任医師	城田 祐子（東北医科薬科大学病院 血液・リウマチ科）
研究課題名	自己抗体分類に基づく高安動脈炎に対するトシリズマブの有効性・安全性探索試験
変更審査依頼書作成日	2022年6月2日
実施計画作成日	2022年6月2日
評価書を提出した技術専門員	—
議決不参加	藤井委員

委員の利益相反の確認後、事務局より変更の概要について説明と、委員の事前質問と研究者回答について報告があった。その後、委員による質疑が行われた。

医学・医療の専門家①「ベースラインの許容範囲を3ヶ月くらい前まで延長したことについての、科学的合理性について質問し、研究責任者からは安定した患者さんを入れるため、3カ月前でも問題ないと回答をいただいている。なるべく直前にベースラインを取りたいのが普通なのだろうが、研究者が、研究の質を落とさないと判断しているのであればそれも許容できると思った。」

審議の結果、全会一致で変更を「承認」とした。



(3) 定期報告審査

① 受付番号：2022-6-032

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
定期報告書作成日	2022年6月3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、事務局より報告の概要について説明があった。審議の結果、特段の意見はなく全会一致で変更を「承認」とした。

2. 報告事項

(1) 簡便な審査結果

事務局より「国立大学法人東北大学東北臨床研究審査委員会の運営に関する手順書」に基づき審査された簡便な審査の結果について報告があった。

① 受付番号：2022-6-034

研究責任医師	福土 審（東北大学病院 心療内科）
研究課題名	過敏性腸症候群（IBS）の不安に対する TJ-83 抑肝散加陳皮半夏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	2022年6月7日
実施計画作成日	—
審査結果	承認

② 受付番号：2022-6-039

研究責任医師	富永 悌二（東北大学病院 脳神経外科）
研究課題名	塩酸ニムスチン(ACNU)を用いた convection enhanced delivery 法とテモゾロミド(TMZ)内服による脊髄再発神経膠腫の治療-Phase I 臨床試験-
変更審査依頼書作成日	2022年4月20日
実施計画作成日	—
審査結果	承認

(2) 実施計画の軽微変更

事務局より、研究責任（代表）医師より通知された実施計画の軽微変更について報告があった。

### 3. その他

#### (1) 前回議事録（2022年5月開催）について

前回議事録（2022年5月開催）について、事務局より報告があった。

#### (2) 2022年度 治験・倫理審査委員会委員研修について

「2022年度 厚生労働省 臨床研究総合促進事業 臨床研究・治験従事者等に関する研修プログラム 治験・倫理審査委員会委員研修」の開催について、事務局より報告があった。

#### (3) 次回開催日時

2022年7月26日（火）14時～