

## 第 16 回臨床研究審査委員会審査議事要録

開催日時	令和 2 年 01 月 08 日（水）13:00～13:35
開催場所	管理棟 2 階小会議室、本部棟第三会議室
出席委員	※委員長に○ ○平田修司、山縣然太郎、瀧山嘉久、桐戸敬太、坂井郁恵、中本和典、香川知晶、齋藤祐次郎、深澤啓子、松下浩之、白井隆之、還田 隆、永淵 智、中村政彦
欠席委員	石山みづ美、名取初枝、水野恵理子
陪席者	塚原真弓
事務局	岩崎芳男、浅川美和子、新井裕香莉、秋葉峻介、浅川光荣、石川由美江

### 1. 審議

新規審査 1 件について、以下の通り審議された。

受付番号	S0002	主任研究者	放射線科 本杉宇太郎
課題名	SGLT2 阻害薬（2 型糖尿病治療薬）による脂肪肝改善効果に関する検討		
審査事項	<input checked="" type="checkbox"/> 新規 <input type="checkbox"/> 継続（ <input type="checkbox"/> 変更 <input type="checkbox"/> 定期報告 <input type="checkbox"/> 疾病等報告） <input type="checkbox"/> 終了報告		
説明者	放射線科 本杉 宇太郎		
議事概要	<b>発言</b>	<b>内容</b>	
	委員長	（説明者：申請内容説明） 質疑応答に入りたい。	
	説明者	MRI を使って精度よく脂肪肝の状態を測定するということであるが、それはすでに施行されている、実行可能な技術なのか。	
	委員長	いままでこうした検討が行われてこなかった背景を説明されたい。	
	説明者	一般的に、脂肪肝の患者だからといって MRI を撮るということは少ないということが挙げられる。	
	委員①	研究計画書の 28 頁、9-4. 予定登録症例数の設定、設定根拠が記載されているが、修正もしくは加筆を要する箇所がある。1 点目、検出力の記載がない。2 点目、中央値の具体的な意味が示されていない。3 点目、サンプルサイズが両群合わせての値であることが記載されていない。	
	説明者	対応する。	
	委員①	T 検定を用いることの妥当性とその根拠を説明されたい。	
説明者	過去に MRI ではなく超音波を使用して行われた研究があり、これに T 検定が用いられている。		

委員①	その研究では PDFF 変化量で T 検定が行われているのか。
説明者	データ別、血液検査における変化量を T 検定している。
委員①	先行研究を参照して、本研究も T 検定を用いるという立場なのか。
説明者	そのとおり。最も一般的に行われており、受け入れやすいということで T 検定を用いることとした。
委員①	差が 1.6 ポイント、4.0 ポイントと示されているが、これは臨床的に意味のある差なのか。
説明者	5%を超えると脂肪肝と言われており、普通の人は 5%以下、脂肪肝になると 10%や 20%になる人も出てくる。したがって、4 ポイント程度下がるとそれなりに意味のある、インパクトがあると考えている。
委員①	このくらいの数値であれば臨床的にも意味があり、また、対照薬との比較においても劣らないと評価できるということでしょうか。
説明者	そのとおり。
委員①	今回は脂肪量を減少させることを目的としているが、この対象薬を投与することによって脂肪量は減少するが脂肪肝全体としてはよくなるということはないか。
説明者	脂肪を減らすことで肝硬変への進行を減らすことができるというのが一般的な理解である。本来であれば肝硬変に至らないところをエンドポイントに設定したいのだが、そのためには観察期間を 10 年 20 年としなければならない。しかしこれが不可能なため、今回は原因である脂肪肝を減らすことをエンドポイントに設定した。
委員①	割り付けについて、無作為に割り付けを行うとある。実際の臨床では、SGLT2 阻害薬を使用したほうがよい症例、DPP4 阻害薬を使用したほうがよい症例というように使い分けられているように思われるが、完全に無作為に割り付けを行うことによるデメリットなどは生じないのか。
説明者	ガイドラインにはどのように使い分けるかについて示されていない。一般的に、SGLT2 阻害薬を使用すると脂肪肝が改善されるらしいという程度で使い分けが行われている。
委員①	肥満の患者には SGLT2 阻害薬を選択するという使い分けがあるということか。
説明者	そのとおり。その使い分けが現時点では客観的なデータに基づいて行われているわけではない。
委員①	ガイドラインで使い分けについて指示があるということではないのか。
説明者	そのとおり。
委員①	メトホルミンなどとの併用は許容されるのか。

説明者	併用薬に関しては制限を設けないこととした。
委員①	バックグラウンドが不均一になると、統計解析に支障があるのではないかと。
説明者	可能であれば均一にしたいところではあるが、今回は SGLT2 阻害薬を使用していない脂肪肝患者を集めること自体が難しくもあり、対象患者の確保を優先した。
委員①	統計解析について、何がバイアスになるのかという点を調整できるような解析方法を検討したほうがよいと思われる。
委員①	最小化法を使用するため、割り付けの際に年齢のばらつきなどはある程度調整できるのではないかと。
委員①	それでもばらつきが生じると思われる。
委員①	研究計画書の 15 頁、除外条件の設定根拠のうち、18 番について「有効性の観点」となっているが、「禁忌の観点」ではないかと。
説明者	修正する。
委員①	説明文書の 18-19 頁に「守っていただきたいこと」としていくつか列挙されているが、併用不可となる薬剤などについて具体的に記載したほうがよいのではないかと。
委員①	説明文書において、薬剤の一般名と商品名とがそれぞれ同一の薬剤を示していることが一見して理解できるか疑問である。
説明者	説明文書には商品名と併記したほうがよいということか。
委員①	一般名と商品名とがわかるように記載したほうがよいのではないかとという指摘である。
説明者	対象薬である SGLT2 阻害薬についてはルセフィを使用するが、対照薬の DPP4 阻害薬は各社から販売されているものを使用するため、商品名を羅列することは難しい。対象薬については対応したい。
委員①	説明文書に記載のある、重大な副作用のうち「頻度不明」表記が不安に感じられるように思われる。「非常にまれだ」ということで頻度が不明であるという理解でよいかと。
説明者	そのとおり。
委員①	説明をする際には留意されたい。
委員①	研究計画書 15 頁、除外基準の 16 番の設定根拠について「倫理的配慮の観点」とあるが、「禁忌の観点」ではないかと。また、同 17 番は 16 番を踏まえての内容であれば女性に限定されるように思われる。17 番についてどのような生活上の制限があるのかについて説明文書に記載がないため、男性から質問を受けた場合にはどのように説明するのか。

説明者	17 番についてはおそらく 16 番に関係して女性に限定されるものと思われる。
委員長	妊娠中に MRI 検査は行えない。これが倫理的配慮なのか禁忌なのか判断が難しい。
説明者	いずれにせよ、男性はあまり問題がないように思われる。
委員①	統計解析書が添付されていないのはなぜか。また、ITT と FAS について、場合によっては ITT ではなく欠損があれば FAS での解析になるという理解でよいか。
委員①	それは脱落に関する事か。
委員①	そのとおり。
委員①	脱落については、ベースライン以降測定していないのであればベースラインの値を用いるというのが ITT である。
委員①	プライマリエンドポイントを測定できないデータは分析に含めない旨が計画書の 29 頁に記載されている。
説明者	プライマリエンドポイントは 6 月後の MRI で測定した値で、それが取れていないとデータがそろわず解析できない。ベースラインの値とプライマリエンドポイントの値とがそろわない場合には ITT にも入れないと考えている。
委員①	ITT の場合にはエンドポイントで測定できなければ欠損としてベースラインの値を用いる。つまり、割り付けを崩してはいけないというのが大原則。欠損を外すのであればそれはパープロトコルであり、副次的な解析。ITT であれば、最終的なものが取れなかった場合にはベースラインの値を用いるのが学術的には基本であり、治験等でもそのようにしているはずである。この点を再検討されたい。
説明者	解析担当者に確認する。
委員①	割り付けによるばらつき調整も解析上必要になるので留意されたい。
委員長	MRI を使用して肝臓の脂肪量と弾性を測定するということであるが、脂肪肝が改善されてくると肝臓の弾性はどのように変化するのか。
説明者	脂肪肝の程度のみでは変化しないのではないかという報告が多い。
委員長	脂肪肝がよくなる、ならないによって変化しないということか。
説明者	そのとおり。炎症や繊維化が改善されれば柔らかくなる。
委員長	脂肪の量が減少することで硬くなるということでもないのか。
説明者	そのとおり。
委員長	研究期間中に肝硬変を発症することは少ないと思われるが、本研究で弾性をみるということはどういうことなのか。

説明者	<p>プライマリエンドポイントは脂肪量そのものであり、これはおそらく変化がみられると思われる。弾性についてはセカンダリーであり、変化がみられるかどうか不明である。炎症がなくなるので、大部分の人はよくなるのではないかと考えている。</p>
説明者	<p>現時点でいくつか修正したい箇所がある。</p> <p>脂質異常症治療薬を服用している患者を除外基準に含めていたが、これについて再検討したところ、まず、脂質異常症治療薬を服用していない患者で対象者を探すことが難しいと考えられる。先行研究を検討したところ、MRI 以外ではあるが類似研究が 2 件確認され、それらにおいても脂質異常症治療薬を服用している患者を除外していなかった。また、脂質異常症治療薬の服用によって肝臓の脂肪量が減少するというデータは確認できなかった。したがって、除外基準の 15 番、脂質異常症治療薬を服用している患者を削除したいと考えている。加えて、用語や表記の変更、修正を行いたい。</p>
委員長	<p>除外基準の 15 番ならびにその設定根拠について削除したいということではよいか。</p>
説明者	<p>そのとおり。</p> <p>&lt;説明者退出&gt;</p>
委員長	<p>新規申請課題の第 1 回目の審査ということで、形式的なこと、法律に定められた事項が記載されているか臨床研究審査委員会事務局で詳細に確認した。結果的には、法律で記載すべきと定められた事項、ある項目にある内容を記載せよと示されている事項がその項目に記載されていないところが何箇所もあることを確認した。たとえば、施行規則第 14 条第 1 項第 4 号「臨床研究の内容に関する事項」で、施行通知 1 (11) ④(キ)、同 (ケ) に係る記載がない。また、施行通知 1 (11) ⑥ (イ) に係る記載がない。説明文書においても、「臨床試験とは」という説明がなされているが、臨床研究法において「臨床試験」という定義はない。また、本委員会の名称に誤りがある。さらに、「厚生労働省が定めた」の記載があるが、同省は所管省庁であり、定めたのは「国」である。以上のように、形式的な記載内容、定められた項目ではなく別項目に記載されているなどの点について問題がある。</p>
委員長	<p>本委員会は法律に基づく審査をしなければならないため、まず、計画書等を法律に則った形に修正することを指示し、再提出のうえ、その書類</p>

	<p>委員長</p> <p>事務局</p> <p>委員長</p>	<p>について審議することとしたい。それに際しては、すでに厚生労働省より雛形が出されているので、その雛形を参照されることを推奨したい。内容的には今回審議したものであるが、形式的に計画書の構成、形式を法律に則った形で再提出を求めるといこととしたい。</p> <p>この計画書を法律に則った形式に修正するにはどの程度の時間を要するのか。</p> <p>次回の委員会に間に合うように作成し、提出を求めることになるのではないか。</p> <p>実質的な審議に入れるように、可及的速やかに、次回の委員会には間に合うように求めることとしたい。今回の質疑応答において指摘した内容ならびに計画書等の形式的な不備について修正を求め、継続審査としてよいか（これについて異議なし）。</p> <p>審議の結果、全会一致で継続審査とした。</p>
<p>審査結果</p>	<p><input type="checkbox"/>承認            <input type="checkbox"/>不承認            <input checked="" type="checkbox"/>継続審査</p> <p>【条件】【理由】など。</p> <p>下記指摘事項について修正を要する。</p> <p>1. 研究計画書 28 頁、9-4. 予定登録症例数の設定、設定根拠について以下を修正すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・検出力について明記すること。</li> <li>・中央値の具体的な意味について明記すること。</li> <li>・サンプルサイズが両群を合わせた値であることを明記すること。</li> </ul> <p>2. 統計解析の方法等について再検討のうえ修正すること。</p> <p>3. 統計解析計画書を提出すること。</p> <p>4. 研究計画書 25-26 頁、4-1-2. 除外基準について、除外基準および設定根拠を研究内容に合わせて再検討し修正すること。</p> <p>5. 説明文書 18-19 頁、15. 守っていただきたいことについて、併用不可となる薬剤などを具体的に記載すること。</p> <p>6. 説明文書において、薬剤の一般名と商品名とがそれぞれ同一の薬剤を示していることがわかるように記載すること。</p> <p>7. 用語の統一、誤記等について修正すること。</p> <p>8. 計画書、説明文書について法律に則った形に修正すること。</p> <p>これにあたっては、厚生労働省による雛形を参照されることを推奨する。</p>	

以上