

第 28 回臨床研究審査委員会審査議事要録

開催日時	令和 2 年 11 月 11 日（水）13:00～13:30
開催場所	管理棟 2 階中会議室
出席委員	※委員長に○ ○平田修司、山縣然太郎、瀧山嘉久、坂井郁恵、中本和典、香川知晶、齋藤祐次郎、深澤啓子、吾妻勝浩、還田 隆、永淵 智、中村政彦
欠席委員	桐戸敬太、石山みづ美、松下浩之、名取初美、水野恵理子
陪席者	
事務局	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、継続審査 1 件について、以下の通り審議された。

受付番号	S0001 (1706)	主任研究者	放射線医学講座 大西 洋
課題名	根治切除不能または転移性腎細胞癌に対する Nivolumab 併用画像誘導 3 次元集光式超寡分割照射法 (IGE) による非照射病巣の縮小効果増強の有無を検証する多施設ランダム化第 2 相比較試験		
審査事項	<input type="checkbox"/> 新規 <input checked="" type="checkbox"/> 継続 (<input type="checkbox"/> 変更 <input type="checkbox"/> 定期報告 <input checked="" type="checkbox"/> 疾病等報告) <input type="checkbox"/> 終了報告		
説明者	なし		
議事概要	発言	内容	
	委員長	<p>本年〔2020 年〕3 月 16 日に疾病が発生した。当該患者の入院は、この臨床研究に起因するものと疑われる疾病であったということである。そうしたものがあつた場合には、30 日以内に管理者及び委員会に報告し、研究の継続の可否について審査を受ける必要があるが報告がなされていなかった。今回、半年程遅れて報告されたものである。</p>	
	委員長	<p>疾病自体は軽微なものであつたが、法に定められた手順の不遵守は、不適合とされる。この報告に該当する条件を失念していたために報告を怠つたものだということである。</p>	
	委員長	<p>疾病等報告およびこれに関する不適合について意見・質問、あるいはコメントのある委員はいないか（これについて質問等なし）。 それでは、以上について承認としたい（これについて異議なし）。 審議の結果、全会一致で承認とした。</p>	
審査結果	<input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 不承認 <input type="checkbox"/> 継続審査		
	【条件】【理由】など。		

受付番号	S0004	主任研究者	麻酔科学講座 中楯陽介
課題名	術後せん妄・認知機能障害を予防するための心臓血管外科手術における経鼻インスリン投与の安全性試験		
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	麻酔科 中楯陽介		
議事概要	発言	内容	
	委員長	8月5日の委員会〔第24回〕の審査結果で継続審査とされたものである。	
		<説明者入室>	
	説明者	研究計画書、背景について簡単に説明したい。 術後の認知機能障害がとくに近年問題となっている。とくに心臓手術ではその頻度が高く、50%程度に達しており、長期予後にも影響を与えている。有力な説としては急性炎症があげられるが、原因も不明であり、予防法・治療法がないという状況である。これに関して経鼻インスリンが有効ではないかと考え、今回の研究を計画した。	
	説明者	認知機能障害を呈する病態としては、アルツハイマー病があり、慢性炎症の関与が指摘されており、これに対して経鼻インスリン投与が有効であると報告されている。また、われわれはインスリンの静脈投与でさまざまな臓器保護効果、認知機能障害も改善されたと報告している。	
	説明者	ただ、経静脈投与では低血糖が問題となるため、経鼻インスリン投与の場合は低血糖のリスクが非常に低いということで期待をしているところである。ただ、実際に低血糖が起こらないのかどうかというのは、非常に大事な問題であり、今回の研究で安全性を確認することを第1の目的とした。	
	委員長	研究の内容について質問、あるいは確認事項はないか。	
	委員①	2、3点質問したい。 研究計画書の37頁、通し番号では220頁、9-4の本臨床研究の中止基準について、1群で2例以上の低血糖を認めた時にはその時点で研究を中止するとあるが、プラセボ群でも中止するのか。	
説明者	プラセボ群ではまず起こらないと思う。		
委員①	書き方として適切か。		
説明者	プラセボ群でも出るのであれば、中止せざるを得ないと思うが、経験上ありえないと思われる。		

委員①	記載について検討されたい。
説明者	検討する。
委員①	2例を中止基準にした根拠を説明されたい。
説明者	1例はたまたま出てしまった低血糖ということもあり得るのではないかと いうことをサイエンスボードで相談した際に指摘があった。1例はや むを得ないのではないかとということで、2例以上出た場合にその時点で 中止するというように設定した。
委員①	安全性の検証を研究目的とされているが、1例以下であれば安全性は担 保されたという認識か。
説明者	そのとおり。インスリンの投与量としては、プラセボ・40単位・80単 位・160単位・240単位と設定してあるが、現時点で想定しているのは 40単位もしくは80単位で、私の留学先で80単位までは実施した経験が ある。80単位でも低血糖は出ていないため、80単位までは低血糖は出 ないと思われる。
委員①	技術専門員評価書に記載されたコメントに応答されたい。
説明者	糖尿病患者も含まれるかについては、糖尿病患者も含めて検討したい。 糖尿病患者の方が炎症は強く出ると思われ、糖尿病患者にこそ使いたい と考える。感受性も影響を与える可能性はあるが、基本的には、経鼻イ ンスリン投与の場合、全身に移行するのは1%未満とされており、血糖 値に与える影響に大きな違いはないと考える。
説明者	選択基準によって日本人と限定されていないことについては、計画書で は限定していないが、基本的には日本語が話せることとしてあり、ほと んどが日本人の方だと想定している。選択基準に追加で記載する。
説明者	危惧されるリスクについては、大血管手術の場合には超低体温にするた め、たしかに糖代謝の違いは生じると思われる。低血糖が起こるリス クは、そう高くはないと考える。
説明者	スクリーニング検査としてMMSEのみならず脳の画像検査が必要と考え られることについては、そのとおりである。多くの場合、心臓血管外科 手術では術前に画像検査がなされており、特記しなかった。CT、MRIに ついての記載があるが検査部位が明確でないということについては明 確になるよう修正する。基本的には頭部画像検査としてMRIを実施する。
説明者	術前検査のHbA1cの追加について検討を要するということについては、 確認したいと考えている。ただし、糖尿病、非糖尿患者で分けることは しない。
説明者	同意説明文書において、血糖値のモニタリングの実施、低血糖時の対応

		<p>など、安全面に対す説明が不十分であり、対象者が理解しにくい可能性があるということについては、わかりやすく修正したい。</p>
委員長		<p>計画書等をしかるべく修正されたい。</p>
委員長		<p>他にこの研究について質問、あるいは意見はないか。</p>
委員①		<p>糖尿病患者も含まれるということだが、インスリン抵抗性があるような患者は研究対象者として適切か。</p>
説明者		<p>たしかに、インスリンは効き辛いはずである。むしろ高血糖になってしまうこと、危惧されるころではある。研究計画書に記載のあるとおり、血糖値 180 以上になった場合には、静脈的にインスリンを使って対応するというになっている。インスリンを投与した時点で、それ以降のデータについては研究のデータから除外する。</p>
委員①		<p>除外基準に重度の精神障害を有する患者とあるが、精神疾患患者でオランザピンやクレチアピンなどを服用している場合にはインスリン抵抗性を生じやすいと思われるが、その場合はとくに内服薬の影響はどうか。</p>
説明者		<p>精神科的な薬については設定していなかった。追加記載するが、有害事象の発生等にはおそらく関係ないと考える。</p>
委員①		<p>術後せん妄の判定に CAM-ICU を使うとあるが、術後の患者の痛みの状態や鎮静などの影響は考慮しているのか。</p>
説明者		<p>基本的には心臓手術後は麻酔を醒まさないで、順調であれば数時間で人工呼吸器から離脱して鎮静も切られるため、鎮静の部分は考慮に入れて評価する必要がある。痛みに関しては、中程度くらい、小さいとまでは言えないが、非常に強い痛みとも言えない。まったく痛みがゼロとは言えないが、通常の会話はできる程度の鎮痛状態にはたいていの場合なっていると思われ、それを考慮したうえで測定は可能と考える。</p>
委員長		<p>他に意見、質問はないか。</p>
委員①		<p>脳内炎症マーカーを血液で、インターロイキン等で調べるとあるが、手術前には調べないのか。</p>
説明者		<p>手術中と記載したが、手術直前に調べるという意味である。</p>
委員①		<p>できれば髄液の方が望ましいと思われるがどうか。</p>
説明者		<p>指摘のとおりであるが、今回は血液とした。大血管手術で下行大動脈置換術であればスパイナルドレナージするが、件数が少ないため現実的には困難である。</p>
委員①		<p>経鼻インスリン投与については留学先で経験し、それが日本の医療機関でできるかどうかについて安全性に関して研究するとのことだが、留学</p>

		先での安全性に関する状況はどのようなものか。
説明者		120 例実施して、糖尿病患者と非糖尿病患者と別々に分けて検討した。80 単位投与して、投与後 30 分から 40 分で最低値に達するが、いちばん低下した例で 70 くらいである。その例ではもともとベースラインが低くて、80 程度であった。数値としては 10 から多くて 20 程度下がるため、ベースラインが非常に低いような患者でなければ 70 を大きく下回るということは 80 単位までであれば可能性は低いと考える。
委員長		インスリン投与量が 80 単位、さらにそれ以上とあるが、それらの量を投与した経験はあるか。
説明者		80 単位が最大である。
委員長		これまで経験のない単位数を投与して、低血糖が 2 例出た場合にはその群を中止するのではなく、研究全体を中止するのか。
説明者		それ以上のリクルートを中止する。
委員長		その群のリクルートを中止するという意味か。
説明者		そのとおり。
委員長		インスリンは EDB [硬膜外麻酔] を通るのか。
説明者		基本的には通らないが、経鼻投与すると、嗅神経から脳内に達する。
委員長		経静脈投与したインスリンは脳内に入らないということか。
説明者		ゼロではないが、多くはない。
委員長		測定上は影響ないということか。
説明者		実際には、強い効果ではないものの、経静脈投与して認知機能が若干改善したという例はある。
委員長		脳内のインスリンが多いと血中に出て来ると思われるが、その影響はあまりないとうことでよいか。
説明者		基本的には 1%くらいと言われている。ただし、160 単位、240 単位まで投与すると、2 単位くらい入ることになるため、それなりの影響はあるのではないかと思われる。
委員長		これまでの経験が 120 例と説明があったが、効果はどうだったのか。
説明者		認知機能に関して評価はまだしておらずデータはない。せん妄に関しては、投与しない群で 30%程度の発生で、投与群では 20%から 15%程度であった。10%から 15%程度減少させられるのではないかと期待している。
委員長		その経験は心臓血管手術に限ったものか。
説明者		臓血管手術のせん妄に関して評価したのは心臓血管手術だけである。

	<p>委員長</p> <p>委員長</p> <p>委員長</p>	<p><説明者退室></p> <p>研究の内容としては、すでに海外でも実施していた研究であって、内容的にも、多少なりとも術後せん妄・認知機能障害を予防できるだろうと推定はされているというものである。また、経鼻投与したインスリンの血中配分は非常に少ないということであり、重篤な低血糖を起こしてしまうという危険性も少ないだろうということである。</p> <p>これについて意見のある委員はいないか（これについて意見等なし）。</p> <p>では、継続審査としてよいか決を採りたい（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>別紙指摘事項について修正を要する。</p>	

以上