

日 時	令和3年2月22日（月） 17:08～17:25
場 所	鳥取大学医学部附属病院 会議室3
出席者	山本一博委員長（男性・1号委員）、二宮治明副委員長（男性・1号委員）、森田俊博委員（男性・学外・1号委員）、尾崎米厚委員（男性・2号委員）、丸祐一委員（男性・医学部、医学部附属病院以外・2号委員）、有江文栄委員（女性・学外・2号委員）、勝部芳子委員（女性・学外・3号委員）、森由美子委員（女性・学外・3号委員）、多林美智子委員（女性・学外・3号委員）
欠席者	なし
陪席者	遠藤祐輔、砂田寛司、瀬野尾剛、城戸隆秀、曾田朋之、川副しのぶ、戸田なぎ子の各事務局員

出席委員の構成について、「鳥取大学医学部附属病院臨床研究審査委員会規程」に定められている開催要件を満たしていることを確認し、開催が宣言された。

【議 事】

1. 報 告

（1）委員長の互選結果報告および委員長による副委員長の指名

事務局から鳥取大学医学部附属病院臨床研究審査委員会規程第5条第1項に基づき、書面による互選の結果、2月1日付で山本委員が委員長に選出された旨の報告があった。次いで、同条第3項に基づき、山本委員長の指名により二宮委員が副委員長に選出された。

（2）鳥取大学医学部附属病院臨床研究審査委員会標準業務手順書の承認

事務局から臨床研究施行規則に則り、臨床研究審査委員会標準業務手順書を策定したい旨の提案と説明があり、審議後、原案のとおり承認した。

（3）認定委員会（CRB6180005）からの意見審査業務の移管について

本委員会の開催に先だって開催された鳥取大学医学部附属病院 臨床研究審査委員会（CRB6180005）において、本院で実施中である14研究全ての審査意見業務を鳥取大学医学部附属病院 臨床研究審査委員会（CRB6200003）に移管することが承認された旨の報告があった。

本委員会で14研究について、審査意見業務を引き継ぐことを了承した。

2. 審査

(1) 新規申請	
整理番号	20C005
研究課題名	先天性グリコシル化異常症患者を対象とした乳糖補充療法の有効性及び安全性を評価する非無作為化、単群、多施設共同試験
研究代表医師	鳥取大学医学部附属病院 脳神経小児科 教授 前垣 義弘
書類受領年月日	2021年2月18日
委員以外の出席者	鳥取大学医学部附属病院 脳神経小児科 金井 創太郎 (研究分担医師)
委員以外の出席者出席理由	新規申請説明
評価書提出者(技術専門員)	鳥取大学医学部附属病院 脳神経内科 渡辺 保裕
退席委員	なし
審査結果	承認
審査結果の理由	研究実施が適切と判断
議論の内容： 研究分担医師より研究の概要説明 委員長より、審査資料については事前に各委員から意見を聞き、意見に対して別紙のとおり研究分担医師から回答を得ている旨の説明があった。 疾患領域（脳神経内科）の専門家の技術専門員評価書をもとに確認を行い、次いで各委員からの意見について確認を行った。 【委員長意見】 本研究は、希少疾患のため対象となる症例数が非常に少ない。多施設共同研究となっているが、先行して本院の1症例で実施し、その結果を以て研究協力施設を増やしていくという理解でよいか。 【研究分担医師】 はい。その計画です。 【1号委員意見】 本研究は投与開始前に4週間のスクリーニング期間が設けられているが、スクリーニング期間中に、てんかん発作が無い場合は研究対象者からは除外されるのか。 【研究分担医師回答】 本研究では、基本的にてんかん発作が日単位、週単位で発現する患者を研究対象者と想定している。選択基準で規定したとおり、研究薬投与開始前28日間にてんかん発作の発現がない場合は、研究に組み入れない。 【1号委員意見】 本研究では、研究薬服用後2時間後に血糖測定を3日間連日行うことになっているが、血糖測定は外来でも可能か。	

【研究分担医師回答】

血糖の測定は3日間連続して実施するため、研究計画書8.2.に3日間の入院を規定した。

【1号委員意見】

研究計画書に「乳製品の制限により1日の推定カルシウム摂取量が年齢による推奨摂取量の半分を下回る場合は、食事内容の調整やサプリメントにより補充を行うものとする。」との記載があるが、食物から摂取するカルシウムとサプリメントから摂取するカルシウムは、効果は同じという理解でよいか。

成人では、サプリメントからの摂取に関する有害性についての懸念が指摘されている。(Michos ED, et al. J Am Coll Cardiol. 2021 Feb, 77 (4) 437-449)。また別の文献 (Jenkins DJA, et al (J Am Coll Cardiol. 2021 Feb, 77 (4) 423-436)) の解析でも統計的には有意ではないもののカルシウムサプリメントは心血管イベント発症リスクとなりうる可能性を示してしている。小児では、どうか。

【研究分担医師回答】

小児においても、サプリメント摂取によるカルシウム過剰への懸念は指摘されているが、欠乏状態における報告はない。しかし、サプリメントからの摂取に関する有害性の懸念は小児においても生じる可能性はあるので、できる限り食事内容変更によるカルシウム摂取を考えている。

【1号委員意見】

NPCRS (Nijmegen Pediatric CDG Rating Scale) の評価項目は、必ずしも客観的な評価項目のみで構成されていないようだが、評価者の盲検化はどのように担保するのか。

【研究分担医師回答】

NPCRS の医師評価項目については、各ポイントで2名の医師(1名は研究責任医師又は研究分担医師、1名は本研究に関与しない医師)が評価し、平均点をとることとした。本スケールは、先天性グリコシル化異常症やミトコンドリア病などの臨床試験で一般的に使用されるスケールで論文文化にも耐えうる指標である。

また、研究開始前に保護者へも評価方法の教育を行うことで信頼性を担保する予定である。

【1号委員意見】

保護者がてんかん発作表を記録することとなっているが、保護者によるてんかん発作の評価の信頼性をどのように担保するのか(持続時間など)。

【分担医師回答】

本研究では、治験でも用いられているてんかん発作の記録用紙を使用する。スクリーニング期の開始前に、てんかん発作の記録用紙を用いて発作型の確認や記録方法など、保護者への教育を十分に行う予定である。また、主要評価項目は発作頻度であるため、発作の持続時間は、評価する際の参考所見として取り扱う。

【1号委員意見】

症例数が5例と少ないが、5例のデータで統計解析に耐えるか。

【分担医師回答】

先天性グリコシル化異常症は希少疾患である。目標症例数を5例としているが、現時点の候補患者は、本院の1例のみである。本院の症例で効果が認められれば、全国で募集したいと考えている。各visitでの発作頻度や検査値の推移など評価に用いる項目数は多いため統計解析は可能だと考えているが、多くの患者の組み入れは見込めないため、1例ずつを記述的に評価することになる。そのため、主に記述統計による解析や1例1例を個別に評価し、統計解析は補足的に行う予定である。

【1号委員意見】

本研究は、オープンラベルの研究であるため、データの解釈にはより中立性が求められる。このようなデザインの場合、統計解析を実施診療科の関係者だけで行うことは適切とは言えない。実施診療科とは関係のない部外の生物統計家を当てるべきではないか。

【分担医師回答】

統計解析責任者を、外部の統計解析専門家に変更した。また、データの真正性をモニタリングでも担保するため、モニターを2名指名し、ダブルチェックを行う体制とした。

【1号委員意見】

乳糖不耐症の取扱いについて研究実施計画書「5. 研究対象者」「5.2. 除外基準 2)」に、「乳糖不耐症の患者」としているが、「8. 研究の方法」「8.4. 試験薬の用量変更及び休薬方法中の「下痢」も二次性の乳糖不耐症の可能性が疑われる。除外基準を明確に定義しておくために、5.2.の2)は「一次性乳糖不耐症の患者」とされてはどうか。

【研究分担医師回答】

研究計画書を「一次性乳糖不耐症の患者」と変更した。

【一号委員意見】

二次性乳糖不耐症の治療について

乳糖投与中に発現した「下痢」で二次性乳糖不耐症が疑われる場合は、 β -ガラクトシダーゼ製剤（ミルラクト®細粒50%）の補充などが有用と考えられる。研究対象者の早期回復、体力温存のために、下痢出現早期に β -ガラクトシダーゼ製剤の投与を規定してはどうか。

【分担医師回答】

β -ガラクトシダーゼ製剤の使用については併用薬/療法のなかで規定せず、通常診療の範囲内で医師の裁量により使用できるよう、「19.5. 臨床研究に参加することによる安全性及び不利益への配慮」に追記した。

【2号員意見】

栄養士の指導があるという事だが、自宅でも指導が徹底できるのか。

【分担医師回答】

スクリーニング期にも栄養士による栄養指導を設定している。栄養摂取量は、家庭での3日間の食事内容を写真や文面で調査する。その栄養摂取量を基に、試験薬内服量に併せて食事の摂取量の調整を指導する予定である。

研究責任医師および分担医師の退席後、意見の開陳を行った。委員長が出席者全員に一人ずつ意見を求めた。

審査結果：出席者全員一致で研究実施を承認した。

3. その他

(1) 今後の開催予定について

委員会事務局から、令和3年度の委員会開催日について報告があった。