

## 第2回 聖マリアンナ医科大学臨床研究審査委員会 議事要旨

1. 日 時 2020年1月16日(木) 午後7時00分～9時05分
1. 場 所 難病治療研究センター2階 研究科長室
1. 出席者 松本委員長、戸澤副委員長、榎田、福嶋、大下、本郷、辻 各委員、井上、太田 各技術専門員、麻生オブザーバー
1. 欠席者 有江委員
1. 陪席者 菅原主幹、大澤主任、高橋、川嶋、澤田 各課員
1. 書 記 鈴木

定刻、松本委員長が議長となり、臨床研究審査委員会の開会を宣した。  
冒頭、本会の副委員長に戸澤委員が推薦され、全会一致で承認した。  
引き続き前回の議事要旨確認後、審議に入る。審議内容は次の通りである。

### 報告事項

1. 重篤な有害事象報告書について：102件  
松本委員長より、今回の重篤な有害事象報告は102件あり、内訳は、本学9件、本学以外93件である旨報告があり、了承した。

### 議題

1. 特定臨床研究の審査について  
松本委員長より、今回申請のあった1件について、審議願いたい旨説明があった。内容については以下のとおりである。

### 第4632号 SMU0100 レジスタントスターチ玄米が糖尿病患者の食後血糖に与える効果の検討 MARIA19-09T

[内科学(代謝・内分泌内科) / 田中 逸 教授]

本研究の分担研究医師である中村助教より、配付資料に基づき次のような説明があった。

代謝・内分泌内科では糖尿病の治療に関する研究を行っております。糖尿病治療の三本柱は食事・運動・薬物療法であり、今回は食事療法の研究を考案しました。血糖値に関与するのは炭水化物であり、中でも我々日本人は米を多く摂取し、その影響は大きいとされています。過去のデータより、白米の摂取量が多いと糖尿病の発症率が高いとされ、糖尿病患者は白米を敬遠するという傾向にあります。

その一方で血糖値が上がりづらい米の開発が進んでおり、消化吸収が遅い難消化米レジスタントスターチが注目されております。

その中で今回は沖縄科学技術大学院大学で開発されたレジスタントスターチ玄米の一種である OIST 米が食後血糖に与える効果を、白米とのクロスオーバー試験を行ない、比較検討することを目的といたしました。

試験方法等は以下の通りである。

### 【対象】

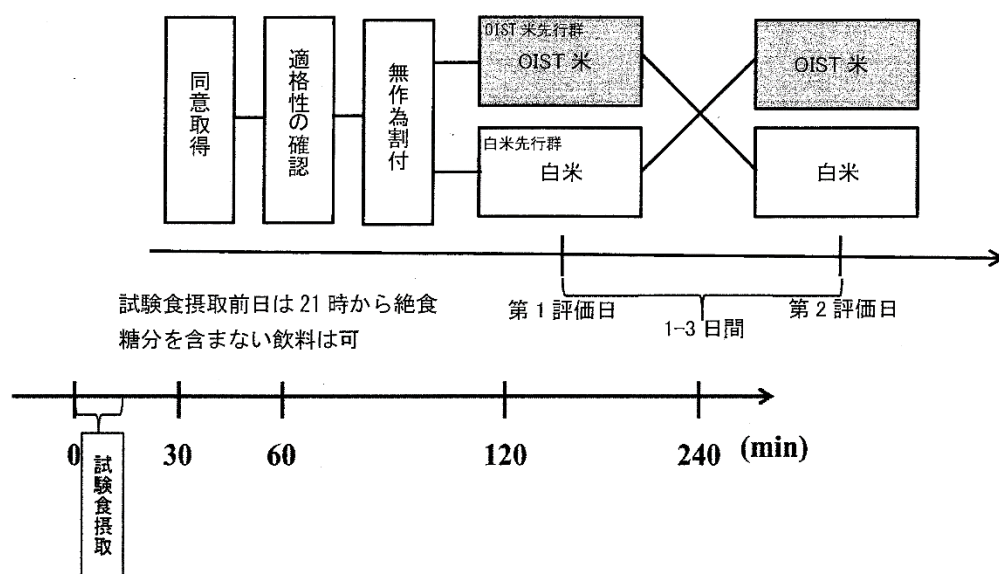
聖マリアンナ医科大学病院代謝・内分泌内科に入院し、以下の基準を満たす患者。

1. 血糖コントロール目的に入院したインスリン非依存状態の 2 型糖尿病入院患者（空腹時血中 C-ペプチド 0.6mg/mL 以上かつ抗 GAD 抗体陰性の者）
2. 同意取得時の年齢が 20 歳以上の男女
3. 入院時に実施する尿・血液生化学検査 (Hgb、Hct、血糖値、AST、ALT、Cre、BUN、UA、T-chol、HDL-chol、LDL-col、TG、HbA1c、GA、C ペプチド、尿中微量アルブミン) のデータ利用について同意を得られた患者。
4. 本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による同意文書が得られた患者。

### 【研究のデザイン】

#### 0. 概要

#### 0.1. シェーマ



- 種類 介入研究
- 対照 なし
- 盲検化 オープン試験
- 比較方法 クロスオーバー

【研究デザインの設定根拠】

- 患者背景の誤差を最小限にするためにクロスオーバーデザインとした。

**質疑**

医学の専門家：研究費を株式会社ニチレイから貰い受けるようですが、株式会社ニチレイとの関係がわかるような記載がありません。将来的に株式会社ニチレイは製品を作ることを前提としているのかお教え願います。

申請者等：本研究は本学と沖縄科学技術大学院大学と株式会社ニチレイの共同研究であり、この結果を基に製品化することを目的として資金を提供していただきます。

医学の専門家：知財に関する契約に係る権利の保有分についてお教え願いたい。

申請者等：沖縄科学技術大学院大学からは OIST 米を提供していただき、株式会社ニチレイからは研究費を提供していただきます。また、株式会社ニチレイから沖縄科学技術大学院大学へ OIST 米の成分分析費用が提供されます。

医学の専門家：権利の保有は三分の一程度という理解で宜しいでしょうか。

申請者等：具体的な内容は把握しておりません。

医学の専門家：最終的には本研究結果より得たデータは製品開発に使用され、論文文化し、製品が出来た場合は宣伝に使われるということですか。

申請者等：そのとおりです。

医学の専門家：本研究の科学的妥当性が今回の審議の一番のポイントになると思われま。OIST 米は食品ですので安全性は極めて高いと思われま。研究の実施は被験者保護が最優先ではありますが、食品の場合は少し緩くても宜しいかと思われま。

根本的な問題では、今回教育入院した糖尿病の水準、どのような状況で入院に至ったか、つまり対象となる患者さんの病態がほどなく健常人に近い人か否かを定義していないことに多少違和感を覚えますがいかがですか。

申請者等：確かに糖尿病患者は非常に重症な方と軽症な方がおり、血糖コントロールを主として入院する方と、教育的意味合いを主目的に入院する方がいます。病態としては、対象としてインスリン非依存で2型糖尿病であり、インスリンがご自身である程度保たれている方です。コントロール状況に関しては、HbA1cが10を超えて13、14、15%の方や7%の方がいますが、今回の対象者は実際ある程度コントロールがついた入院後半の方を想定していますので、コントロール状況は比較的統一されているかと思います。

医学の専門家：「統一されているかと思います。」ではなく、それをある程度しばらなかつた理由がないと、薬を中止するという話は後からするのですが、薬を中止するか中止しないかという議論をする際の根本が我々としては想像しにくい。極端なことを言えば健常人でも出来るはずです。

申請者等：健常人では出来ません。健常人は血糖値が上がらないからです。

医学の専門家：健常人は血糖値が上がりにくいですが、非常に細かくみれば可能であると推察されます。健常人でやらない理由というのは糖尿病の悪い人のほうが当然大きく差が出る。ということから、病態をしばらないということは余程科学性がない限りは議論が進みません。

申請者等：同一個人をみており、クロスオーバーでみておりますのでそこは大丈夫です。

医学の専門家：対象者はインスリン非依存性でしょうか。

申請者等：はい、そのとおりです。

医学の専門家：インスリンを打っている患者は対象外でしょうか。

申請者等：インスリン依存状態というのは、生命維持のためにインスリンを打っている方をいいます。

医学の専門家：インスリンを止めるという点が気掛かりですので、ご説明願います。

申請者等：被験食を摂取する時は中止するという事です。

医学の専門家：インスリンの即効性については、続いている状態のまま実施するのですよね。低血糖に対して患者の安全性は保たれているかご説明願います。

申請者等：食事をしますので低血糖になることはありません。

医学の専門家：低血糖になることはないのではなく、低血糖が起こったら分かるということかと思いますが、この点についてご説明願います。

申請者等：糖尿病の患者さんに食事を負荷して低血糖になるということは考えにくいことです。

医学の専門家：通常の時より摂取カロリーが少ないと思いますが、いかがでしょうか。

申請者等：血糖の上りが低いということで、血糖が下がるということは想定しておりません。

医学の専門家：摂取カロリーが足りないということはないですか。

申請者等：摂取カロリーが少なくなりますので、食後血糖を下げる薬物は中止になります。

医学の専門家：OIST 米と普通の白米の摂取量 150g におけるカロリーの数字が合わないのですが。OIST 米 358kcal と白米 210kcal で白米に比べて 1.5 倍くらい OIST 米のほうが高いことについて、ご説明願います。

申請者等：データの出し方が違います。

医学の専門家：それは審査委員には分からないので違ったところは分かるように書いて下さい。

申請者等：ご指摘ありがとうございます。実際使われるものはプロトコール P.7 に記載しております。白米に関しては炊飯後のエネルギーを記載しており、OIST 米は炊き上がりのエネルギーや成分分析のデータがないため、炊飯前の 150g のエネルギーを記載しているためエネルギーの差が出ております。

実際の炊き上がりの成分分析は、今回この研究の契約の中で精密な成分量を計測してもらうことになっております。本来ならば炊き上がりのデータで揃えたかったところですが、OIST 米に関するデータが無かったということでこのような記載になりました。

医学の専門家：そうだとすると、やり方に具体性が書き込まれておらず、判断のしようがない。今説明した理由があるのであればプロトコールにそのことを詳しく記載しないとイケません。

追加でもらった情報ですが、OIST 米は米でもらったものを医局で炊飯し、炊飯後 150g ずつ計量し、その段階で合わせる。冷凍保存をして試験食を食べていただく直前に電子レンジで解凍して被験者に提供するというので、最終的には炊飯した後の 150g であって当然水分量も含まれていることから、被験者は実際どれくらいのエネルギー量を摂取しているか分からないことかと思われませんが、いかがでしょうか。

申請者等：おっしゃるとおりだと思います。

医学の専門家：水分量は炊き方などによって異なることから、恐らく毎回そこで提供したものの一部を測ってもらいカロリーを確認するというのでしょうか。一度に 30 食炊飯すれば水分量は同じになると思われませんが、月に 2~3 回炊飯する予定とあるので、毎回少しずつ水分量は違うと思われませんが、いかがでしょうか。

申請者等：おっしゃる通りですが、統一した炊き方をして誤差を減らします。

医学の専門家：その後のカロリーの確認は毎回する訳ではないのですか。

申請者等：毎回は現実的に難しいと思います。

医学の専門家：薬だったらそれでは許されないと思います。ロットまで管理することが特定臨床研究の管理の仕方です。ただ、食品であっても今説明した内容が記載されていないと、何をやるのか全然わからない。プロトコール P.7 の

概要は分かりますが、実際にやるのが、炊飯してからどうするか、摂食するのは OIST 米 150g と項目 8-1(1)に書いてある 150g ずつ食べることであり、項目 7 から項目 8 の間に記載すべきことが飛躍しすぎており全く何もわからない。今口頭で説明したことを全て記載して下さい。

申請者等：書きようが無かったのでこのような記載となりました。分からないということであれば、炊飯前のカロリーで統一して比較すればいいということでしょうか。

医学の専門家：書きようがないのではなくて、今口頭で説明したこと全てを記載すれば良くて、食べた時のカロリー量が多少変動する、つまり月に 3 回くらい炊き、多少水分量が変わるから毎回少しずつ変わるという現実的なところを書くこと。毎回炊いた分については、毎回カロリー測定に出したほうがいいと思われますがいかがでしょうか。

申請者等：一回の測定に 200 万円程度の費用がかかるため現実的ではありません。

医学の専門家：そうであれば、測定が出来ない旨を記載願いたい。

申請者等：OIST 米と白米の二つが比べられない、そういうご意見でしょうか。

医学の専門家：中村先生が説明したことを全部記載してくれればいいということです。多少ばらつきがあっても食事ですので問題はありません。

申請者等：ご指摘有難うございました。プロトコールに OIST 米をどう処理して、食事をどのように提供するかの記載が欠落していたということを理解いたしました。

医学の専門家：他に懸念されているのは、長期間の保存により品質が落ちることや管理上の衛生面の問題です。品質管理が出来るということも記載する必要があります。食品ですので大丈夫だとは思いますが。

申請者等：衛生管理上、月に 3 回炊飯します。一回で 30 人分炊くということが炊飯器の性能上困難であることと、提供される側も不快に感じると思っていますので月 3 回に分けて炊飯いたします。

医学の専門家：多少はバラつきがでて仕方がないと思います。毎回炊くことであっても、それがプロトコールに記載してあればいいと思います。

医学の専門家：医局で炊くことを初めて伺いましたが、臨床試験という点以外にも病院で提供する食事として、被験者に安全性の担保が出来ないという懸念があります。対象の白米であるサトウのごはんなどは、1g 違いでも規格外品になるほど厳密に管理されております。しかも血糖値を評価するという試験ですので、水分量や重さを試験に関わる人が計測するのはいかがかと思います。具体的にご提案としては、栄養部に依頼して品質管理してもらい、安全なものを患者に提供する。厳密に言うと真空パック製品と冷凍されたものは異なると思います。その辺りの基礎実験のデータの提示もされていないので、条件が揃わなさすぎていると思われるところ、最後に血糖値で評価していいものか科学的に疑問が残ります。

申請者等：衛生的な問題があるとおっしゃっていますか。

医学の専門家：衛生面と、試験の実施者が被験食品をコントロールできる立場にあるというのは良くないこと。手心を加えられる環境にあれば、150g であることは誰が証明できるのかと疑問を持たれてもしかたない。第三者から見て公平性に欠け、試験の信憑性に関わる問題であると思われる。

申請者等：現実問題として、不正を働こうと思えば誰でも出来ます。後で米を追加することも出来ますから、患者さんの前で計測するというのはどうでしょうか。

医学の専門家：そういう意味ではありません。

申請者等：第三者に依頼する必要はありますか。我々が手心を加えるということを疑ってらっしゃるということですか。

医学の専門家：疑っているわけではありません。このプロトコールは論文等に投稿されますか。

申請者等：投稿しません。

医学の専門家：投稿したほうがいいと思います。特定臨床研究はインパクトファクターがついているところでもなくとも、最初に公表されているほうがいいので、学内誌でもいいのでオープンにするよう検討願いたい。戸澤副委員長の意見を踏



まえると、他者より指摘があった場合でも大丈夫なように、研究組織外の者として栄養部の方々に協力してもらおうとよいと考えます。プロトコールは第三者が見た時にデータとして信憑性が落ちるところを一つでも減らしておくべきです。

また、被験食の摂取方法ですが、「10 分以内に食べる」と記載されておりますが、このような試験をやる時は「10 分間で食べる」として、プロトコールには「10 分間で食べてもらう」と記載して下さい。実際に現場では、最後の一口を待っていてもらい、10 分経過する時に残りを食べてもらうという方法があります。治験の場合、食事の影響を受けやすい時は必ずそのように行います。そのようなノウハウがあって、治験と同じようにやったほうが特定臨床研究の場合は圧倒的に良いものが出来ます。

そう考えると、炊飯の部分と菓を辞めるか辞めないか等、被験者が統一されていないというところが、本当にこれでいいのかどうか疑問に思います。

医学の専門家：対象も、例えばガイドラインに載っている診断基準に則っているなど、教育入院に関するマニュアルなどを載せていただいたほうが良いです。入院しただけでは対象が不明確であり、入院適応の基準が曖昧であると試験として成り立つか疑問に思います。

医学の専門家：臨床医からみると A1c で制限するなど、どのようなものでも良いが、数値で制限するほうが良いと思います。

申請者等：その目的は何でしょうか。

医学の専門家：対象患者が何も見えない。健康人でも出来るといったら永井先生は出来ないとおっしゃった。そのような議論が出てしまうこと自体がこのプロトコールの弱点です。例えば病状が物凄く悪い人や物凄く太っている人など、極端な例も含めて良く分からない人達に対して実施したというより、この食事の差がある程度出やすい方を対象とする方法もある。臨床的には軽症な患者を対象としたほうが参加してくれるだろうと思われれます。

申請者等：広く 2 型糖尿病の患者に対する効果を見たいのですが、narrow にすると背景が揃い統計学的には差が見やすいかもしれませんが、そうすると 2 型糖尿病のある一定の血糖コントロールがついた人にしか、このデータは通用しないということになります。私たちは今回、2 型糖尿病患者であればどのような方でも血糖値が下がるということを証明したいため、あえて HbA1c や血糖値の変動について規定せず実施したいと考えております。統計学的にはいかがでしょうか。

技術専門員：縛ったほうが絶対に良いでしょう。

申請者等：差が見やすいということでしょうか。差が見やすいということを目的にはしておりますが、評価項目は血糖の変動であり、AUC で同じ患者です。

技術専門員：研究ということでしたら縛ったほうが絶対にいいと思います。

申請者等：OIST 米を一般化するという可能性がある場合はいかがですか。

技術専門員：教育入院している患者が対象ですから、その時点で少し違う層になっていると思われまます。

申請者等：対象は教育入院している患者ですが、そこで敢えて血糖の値で縛る理由がよく分かりません。

医学の専門家：2型糖尿病の中にグレードはありますか。例えば軽症の程度などについてご説明願います。

申請者等：ありません。

医学の専門家：入り口は広くしたいということは理解できました。その次は被験者保護の観点から除外基準を追加すべきと思っている人達が委員の中にいることと思います。

申請者等：150g 食べることについて、健康上問題のある人を除外しなさいということでしょうか。

医学の専門家：極端なことを言えばその通りです。例えばそういう人は除外するなど、つまり先生達はこれぐらいのところまでコントロールがついた人を入れますとプレゼンテーションでおっしゃったということは、先生達の想定では、この人達は除外するという常識的な上限が多分あると思われまますので、そのことについてご説明願います。

申請者等：入院患者で普通に食事をしている人です。

医学の専門家：この試験に除外する患者はいますか。

申請者等：治療は行っていますので、病気の程度が悪いからということで除外する患者はいません。

医学の専門家：その次に問題になるのは安全性を担保するという時に、A1c が 15 の患者を対象にしても本当に絶対大丈夫かというのが次の質問です。このことについてお答え下さい。

申請者等：A1c が 15 の患者でも食事はしますから安全です。

医学の専門家：その患者たちは一時的に薬を止めると思われますが、いかがでしょうか。

申請者等：病状がよくなっていますから薬を止めても差し支えありません。

医学の専門家：「よくなっています」とおっしゃっていますから、その「よくなっている」という基準があるはずと私たちは思っています。

申請者等：ここに具体的な数値が出ていないということが問題点でしょうか。

医学の専門家：安全性が担保されていないからというのが正しいところです。

申請者等：実際に患者を診ている側と、先生方とのギャップがあるのだと思います。そこが表現できていないということでしょうか。

医学の専門家：そういうことです。それが記載されていないため安全性が担保出来ていないということです。先生方に任せていて大丈夫ということが文章になっていないといけません。この試験は食品ですしプロフェッショナルに任せていれば大丈夫だと思っていますが、ただ、薬を減らすということは問題です。「大丈夫な患者達を選びます」など、そういう書き方でもいいかもしれませんが、どういう population を使っているということが私たちに見えないところと、その患者たちが一日でも薬を止めるということが不安な点です。

申請者等：試験は 1 食だけです。

医学の専門家：でもその日、薬を止めるかと思いますが、いかがでしょうか。

申請者等：1食分の糖尿病薬を中止しても危なくない患者ということです。

医学の専門家：そのように安全性が担保されていると思えることを先生方だけと思うのではなく、どういう基準でやるのか、エキスパートがやっても同じ内科医である循環器内科医がやっても同じ試験が出来るという文章が書かれていなかったらプロトコールとして問題があります。安全性の担保はできますかという質問に答えてもらえれば本日この場で承認されるかもしれませんということです。

申請者等：先ほど「広く」と説明させていただきましたが、残念ながら A1c では定義できないと思っております。重症度についても、重症で血糖値が高い方から、毎日コーラを大量に飲んで血糖値が高い方とでは重症度が違いますので、A1c では定義が難しいと思います。ただ、この試験に誘う基準としましては、例えば空腹時血糖がいくつ未満になったというような基準があると安全性が担保できるかと思いました。実際私どもも空腹時血糖が目標値に達したことを確認して実施しようと思っているところですので、それが表現出来ていなかったと思います。

医学の専門家：実際ここまで下がったら実施するという基準を設けると、試験がやりづらくなる。これ以上は組み入れないという除外基準をいくつか設けると誰がやっても同じ試験が出来ることとなり、それが発表された際に信頼性が増します。特定臨床研究のデータのとり方で要求される水準は治験と同レベルと考えますが、安全性を担保する際の手法については、食事なので少し緩くてもいいと思われれます。第三者から信頼される方法で行うことが読み取れるよう除外基準をいくつか設け、それを記載して下さい。

医学の専門家：確認ですが、インシュリン以外の薬が禁止なのは分かりますが、インシュリンを使用する基準はどのようになっていますか。インシュリンの投与についてどのようなプロトコールでしょうか。

申請者等：患者によって打つ回数は違います。

医学の専門家：薬剤の種類も打つ回数も違うのでしょうか。

申請者等：患者によって全く異なります。

医学の専門家：その状態で病態が安定した方をリクルートするとのこと、理解しました。インスリン非依存の定義を分かり易く記載してもらい、治療については一切問わず広い範囲で行う。安定していることの定義付けが難しいと思いますが、どういう基準で安定したところでリクルートするのか記載願いたい。

医学の専門家：インスリン非依存性のそもそもの前提の条件がわかるように明記して欲しいです。

申請者等：特に定義はありません。インスリンを生命維持のために必要だと思われる患者をインスリン依存状態、生命維持のためにインスリンを必要としない方をインスリン非依存状態というので、大体の目安はありますが、定義は特にありません。数値を示すと根拠を問われることとなりますが、その根拠はなく、私どもの判断となります。

医学の専門家：言い方を変えます。プロトコール施行中にインスリンの治療が変更されないということを明記できますでしょうか。要するに血糖が変わる要素のバイアスが掛かるかもしれないということが明記されたほうが良いと思います。

申請者等：治療は変わらないことを明記させていただいております。

医学の専門家：治療は変えず、その状態で安定しているという定義は難しいと思いますが、こういった状況下でリクルートするかが明記されていることが望ましいと考えます。

医学の専門家：安定していない状態になって脱落してしまうことはないのでしょうか。

医学の専門家：体調不良などの理由により安全性の担保が出来ない場合は脱落させてもらう必要があるなど、どういう状況になったら止めるのか、数値で示さなくても安全性の担保がされると読み取れることが重要である。

医学の専門家：自己型インスリンが own のままだとしても、例えば強化インスリン療法で入院している場合は一週間ではなかなか落ち着かないと思いますが、少なくとも即効型が入っている患者については、このプロトコールでは即効型を前日まで入れていて、試験当日の朝、即効型は止めるということも可能と読み取れますが、いかがでしょうか。

申請者等：それをある程度想定しています。

医学の専門家：その日の朝だけ即効型を止めて実施することはいかがでしょうか。

申請者等：2回目も同じように試験当日だけ止めます。

医学の専門家：最大数3日は空きますよね。

医学の専門家：クロスオーバーしていることで順序効果は消せると思っております。

医学の専門家：少なくとも土日含めると3日は空けていますがいかがでしょうか。

申請者等：被験者によって1日の方もいれば3日の方もいます。これは実現可能性の問題です。本来は統一すべきだと思っております。休日とそれ以外にもこういった負荷試験は必ず医師が対応するため、人手のことも考慮して幅を持たせています。

医学の専門家：薬を止めさせる対象者を含む必要はあるのかということは事前審査会でも意見が出ました。

医学の専門家：インスリン分泌活動のない患者など即効型治療を行っている患者を除き、コントロールがついた2型の患者のみを対象とすることでも実施できるのではないのでしょうか。強化療法を行っている患者が安定してコントロールが出来ているイメージがありません。

申請者等：全くそのようなことはなく、強化療法を行っていてもコントロールがついて安定している2型糖尿病の患者は多くいます。むしろそういった患者の血糖が上がらないことを想定して作った米であるため即効型の患者が薬を止めないほうが危険であり、食後血糖が上がらない米であるため、即効型インシュリンを打ちながら血糖が上がらない食事を負荷させるのはかえって危ないと考えております。

医学の専門家：即効型インシュリンを使わないといけない患者を対象から外すことはいかがでしょうか。

申請者等：対象患者の幅は広くしたいと考えておりますので、即効型が入っていても血糖が安定している患者は大勢います。即効型インスリンを止めた方が安全です。

医学の専門家：榎田委員の発言は、即効型インシュリンを止めたほうが安全であるならば、そういう患者を対象外としたほうが良いという意見です。その患者の分の症例は減りますが、薬を止めなくても試験に参加できる患者のみを対象とすることでいかがでしょうか。

申請者等：OIST 米で血糖値が上がらないということを想定しているため、インシュリンを減量することなく実施するほうが危ないです。科学的にインシュリンを打ったほうが良いという意見は私どもには理解できません。

医学の専門家：インシュリンを打ったほうが良いと言っているわけではなく、インシュリンのロングが残るという意見がありました。

例えばインシュリンのロングだけを打っており他の薬剤は投与されていない患者は中止する薬もありません。その患者達に食事を変えて安全が担保できるのかという質問です。

申請者等：安全性は担保できます。

医学の専門家：安全性が担保できると言いますが、プロトコールはそれを担保しておりません。

申請者等：食事を摂ると血糖値は上がるので時効型だったら低血糖はおさえられます。

医学の専門家：OIST 米は通常の食事より血糖値が上がりにくいようですが、OIST 米を摂取した時に低血糖発作が起こらないことを担保しているというプロトコールにはなっておりません。

医学の専門家：強化インシュリン療法を行っている患者は血糖が安定しているというイメージがありません。

申請者等：それについては榎田委員と私の意見の溝は埋まらないと思います。強

化インスリン療法を行う場合、同じ量を投与するなら分散して回数を分けた方が安全です。以上より、強化インスリン療法を行っている患者が安定していないということは全くなく、分けて打つほうが安全です。患者が受け入れてくれれば、そのほうが安全に治療できているということです。

法律に関する専門家：臨床試験なので一般的に客観性が保てるかというところが重要であり、ここで答えられることがあればそれをプロトコールに書くべきです。永井先生方が専門家であるということは分かりますが、例えば炊飯方法についても自分自身がやらないからいいだろうという問題ではなくて、研究を発表した時にその炊き方は検証されます。まして株式会社ニチレイとの共同研究であれば、操作されているのではないかと疑われかねない。松本委員長方の意見はプロトコールに詳述する必要があるというアドバイスであり、そこがこの議論の核心です。疑問を持たれている以上はプロトコールに記載する必要があり、それが臨床研究です。白米は品質管理も徹底され、一定の水準を保っており製品化されているサトウのごはんを用いるのに、OIST 米は医局で炊いたのでは公平性に欠けます。

医学の専門家：栄養部への依頼が難しいのであれば外注するという方法もありますし、低血糖になった場合の対応についても記載すべきです。

法律に関する専門家：私たちは試験を止めさせようとしているのではなく、後々の問題点を想定してアドバイスしております。プロトコールには専門家以外も納得できる文章を書く必要があります。

医学の専門家：同意取得の時期はいつ頃かご説明願います。

申請者等：入院中です。入院中にある程度コントロールがついたと判断した段階で説明を行います。少なくとも入院後一週間程度経過してからになると思います。

医学の専門家：除外基準に DPP4 阻害薬等を使用している患者と記載してありますが、一週間効果がある GLP-1 受容体作動薬もあるので、同意取得時に中止しても白米および OIST 米負荷の時に薬物の効果が残っている可能性があると思われますがいかがでしょうか。

申請者等：DPP4 阻害薬等使用患者の除外については対象者を狭めるためではなく、血糖改善の機序を解明するための採血項目に GLP-1 と GIP が入っているため除外しました。ウィークリーで使用している患者は除外基準に含めます。



医学の専門家：試験前日に同意取得し、GLP-1 を止めたとしても体内に残っている可能性が高いです。例えば、外来受診時に GLP-1 を止め、数日中に同意取得を行うというケースも想定されます。

治験では通常 2 週間のウォッシュアウト期間を設けていますので、今回もウォッシュアウト期間を設けることが望ましく思われますが、いかがでしょうか。

申請者等：入院患者が対象であり、入院期間を延ばさないことが前提であるためウォッシュアウト期間は設けることは難しいです。これは第一評価日と第二評価日の問題と同様であるが、実現可能性を優先した計画です。

一般の立場の者：プロトコール P.5 項目 4.2 除外基準には「以下の糖尿病治療薬のいずれかを使用中の患者」と記載されているが、プロトコール P.8 項目 8.2(2)-2) 許容されない併用療法(併用禁止薬)には「同意取得時から試験終了時まで、以下の糖尿病治療薬の使用は禁止する。」と記載されております。P.8 は使用している患者を前提に記載されているため齟齬があり、修正願います。

一般の立場の者：株式会社ニチレイの臨床試験に関する実績が少ないように見受けられます。当該試験の実施についてはその点を留意すべきと考えます。

一般の立場の者：同意説明文書について患者の立場に立って確認しました。同じ内容でも表現が違う箇所が散見されるため修正願います。

医学の専門家：技術専門員評価書を研究責任医師に配付し、修正の際の参考にさせていただきたいと思います。

医学の専門家：負荷試験をする際に被験者に行動制限を設けたほうがよろしいかと思いますが、いかがでしょうか。

申請者等：ご指摘ありがとうございます。リハビリの施行や、階段を利用して売店まで出歩くと消費カロリーに差が出ますので、病棟内レベルの行動制限を設けたいと思います。

医学の専門家：食事はご飯だけでしょうか。おかずはなしでしょうか。

申請者等：おかずはなしですので、通常の食事よりカロリーが抑えられておりま

す。実際の食事とサイエンスの狭間といったところです。

医学の専門家：現段階で OIST 米の炊飯後のカロリーは分からない状況ですが、成分比較をみると OIST 米のほうがカロリーは低い。仮に OIST 米を炊いた際のグラム当たりの元々のカロリーが低いから血糖プロファイルが良いという可能性が無いとは言い切れないと思われませんが、いかがでしょうか。

医学の専門家：現段階では分からないので実際に成分分析をしてからの結果の解析となりますが、同じ質量でもエネルギーを抑えられるということも血糖改善の効果であり、実際に食べていただいたときの満足度となります。統一したカロリーで血糖値が良くなることと、同じグラム数で血糖値が良くなることとは印象が違いますが、実際に摂取するのは同じグラム数であることのほうが重要と考えております。

申請者等：今回はエネルギーマッチを目的としておりません。

医学の専門家：そうすると、難吸収性とはもしかしたら違うメカニズムがあるということも考えられるということでしょうか。

申請者等：結果としてあり得ることかと思えます。難吸収性ということですので、その物のエネルギーと吸収するエネルギーとは異なる可能性もあり、成分分析の結果もまた違うところで考察する必要があるかもしれません。

医学の専門家：OIST 米について、冷凍の期間が長くなると変性してくるのではないかという意見があり、澱粉の構造がある程度の時期がくると壊れて難吸収性ではなくなることも起こり得ます。炊飯日、保存期間、摂取日等の記録をとり、その記録を後に検討できるようにして下さい。

申請者等：ご意見ありがとうございます。後に解析できるよう記録をとるようにいたします。

以上の質疑に基づき、申請者退席後、審議の結果、委員 7 名の内、戸澤副委員長および榎田委員を除く 5 名の承認を得たが追記および修正箇所が複数あるため**継続審査**とした。

## 【条件等】

プロトコールについて、被験者の安全性の担保および客観性と科学的根拠に関する記述が乏しいことから、以下について詳細を追記すること。

- (1) 被験者の血糖安定の基準を具体的に記載すること。
  - (2) 当該試験を実施する際、インスリンを含む朝食後の薬剤を停止することについて、安全性や危険性について追記すること。
  - (3) OIST 米および白米の提供については、栄養部の協力を得ることとし、本試験の研究者が直接関わらない旨を追記すること。
  - (4) OIST 米の炊飯および保管、被験者への提供の方法等を詳述すること。
  - (5) OIST 米および白米の摂取時間について、10分以内に摂取する旨記載があるが、10分間で摂取に修正すること。
  - (6) OIST 米について、冷凍保存をするのであれば、保存期間によって成分が変わる可能性があるため、炊飯日および保存期間を記録し、その旨をプロトコールに追記すること。
  - (7) インスリン非依存状態について詳述すること。
  - (8) GLP-1 受容体作動薬使用中の患者を除外することについて、週 1 回製剤が試験実施の少なくとも 2 週間前から中止されていることが保証できる内容とすること。
  - (9) プロトコール P.5 項目 4.2 除外基準には「以下の糖尿病治療薬のいずれかを使用中の患者」と記載されているが、プロトコール P.8 項目 8.2(2)-2 許容されない併用療法(併用禁止薬)には「同意取得時から試験終了時まででは、以下の糖尿病治療薬の使用は禁止する。」との記載があり、併用禁止薬を使用している患者を組み入れているように読み取れるため、記載の整合性がとれるよう修正すること。
  - (10) 試験実施中の被験者の行動制限について追記すること。
  - (11) 同意説明文書 P.3 項目 2 には「…、糖尿病の患者さん全体がより効果的な食事療法を受けることができるようになります。」と記載されているが、効果をこれから検証するため「受けることができると考えています。」等に修正すること。
  - (12) 同意説明文書 P.7 項目 7-6)に「この研究に参加している間に起った…」と「この研究に参加している間にあなたに起った…」と同じ内容の文面が重複しているため記載を修正すること。
  - (13) 同意説明文書について、プロトコールの修正に伴い変更した箇所については、追記すること。また、添付資料の付箋箇所の文言を修正すること。
  - (14) 研究計画書の p.5.2.設定根拠を詳細に記載すること。
- 嗜好性アンケートの内容と評価方法について、研究計画書に盛り込むこと。

**【次回開催予定日及び開催予定時間】**

- 2020年2月20日（木）午後7時00分頃予定

以上