

## 第3回新潟大学中央臨床研究審査委員会議事要旨

【開催日時】 2018年10月19日（金）15：58 ～ 17：02

【開催場所】 新潟大学医歯学総合病院内 西診療棟3階 第2会議室

出席者(委員)	西條、長村、横山、石上、鈴木、小池、若槻、宮坂、種田、久保田
開催要件	充足

### 【議題1】

議題名称	9月度議事要旨の確認
結論	承認
質疑応答内容	
委員(医学)：議事要旨は前もって委員に確認頂いているが、意見があればうかがいたい。 異論が無いようなので承認とし、法の定めに従い本資料（議事要旨）を委員会ホームページに公開する。	

### 【議題2】

議題名称	<継続審査> 研究課題名：シスプラチンを含むがん化学療法における、シラスタチンの急性腎障害予防効果を検討するための予備的、非盲検薬物動態試験	
申請者	医療機関名：新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎研究センター	氏名：斎藤 亮彦
技術専門員	西條 康夫	
出席者(申請者)	なし	
関与状況	企業等と利益相反関係なし。 上田委員は過去共同研究者であったため辞退。	
結論	承認	
質疑応答内容		
委員(医学)：委員には事前に確認をいただいております、指示に従い修正されており問題ないと判断しますが委員の先生方の意見は如何でしょうか。(委員：意見なし) この修正案にて承認とする。 <事務局より結果通知書案を提示。> 委員(医学)：事務局から提示のあった審査結果通知書案にて通知する。		

### 【議題3】

議題名称	<継続審査> 研究課題名：2型糖尿病合併不整脈治療デバイス植え込み患者におけるエンパグリフロジン介入後の重症不整脈数変化を評価するためのプラセボ対照二重盲検比	
------	--	--

	較試験	
申請者	医療機関名：新潟大学院医歯総合 研究科 循環器内科学	氏名：南野 徹
技術専門員	山田 貴穂	
出席者(申請者)	藤木 伸也	
関与状況	企業等と利益相反関係なし。 上田委員は研究計画立案に関与していたため辞退。	
結論	承認	
質疑応答内容		
<p>事前に回収した委員の意見をまとめた「別紙 1：委員・技術専門員意見書総括」をもとに、委員長が指定した意見を中心に質疑を行う手順にて進行した。</p> <p><u>委員(医学)：質問 4 について、詳細に回答書も頂いているが解説をお願いしたい。</u></p> <p><u>(申請者)：① 3 か月ごとの来院の妥当性について、機器確認のための専門外来が通常は 3 ヶ月ごとに行われるが、それ以外に通常処方のための外来があり、それらの外来のタイミングは別々に設定してあるため 3 ヶ月間医療機関を受診しないということは想定しにくい。また他の主治医の先生方に対しても、この研究参加へのお知らせする書面を用意し、患者さんの安全性を確保、研究の遵守に努めるため、妥当性を担保できるのではないかと考えている。②③は様々な処方間隔が考えられるが、いずれの場合でもアドヒアランスの確認はボトルを持参していただくことで確認する。また安全性の担保については、デバイス外来以外の外来があることと、他の主治医の先生への文書にて確保できると考えている。なお、それでも安全性管理が不十分であるという見解がある場合を考慮し、今回新たに副作用にかかわる書類として同意説明文書とは別に、患者さん向けに別途生じうる症状を説明した注意喚起書類も用意し、安全性を確保することに努めていきたい。</u></p> <p><u>委員(医学)：質問 7 について、回答をお願いしたい。</u></p> <p><u>(申請者)：「機序」という言葉が問題なのではないかと察するが、指摘の通りであり、不整脈数を評価する、またそれが改善するかを評価するのが本研究の主要評価項目であり、目的である。加えて、もし不整脈数を下げる改善させる効果があるのであればそれに付随して考えられる機序を副次評価項目とする。従って目的は不整脈数の減少があるかというのを調べるということになるため、研究計画書を適宜修正した。</u></p> <p><u>委員(医学)：質問 1 9 についてご意見をうかがいたい。</u></p> <p><u>(申請者)：主に交通費用及び検査費用より算出し、詳しくは回答文章中に記載している。おおよその見積りが、交通費が 2 万円、検査費用も大体 2 万円かかる見込からである。</u></p> <p><u>委員(医学)：この費用はどこからの支出となるか。</u></p> <p><u>(申請者)：日本ベーリンガーインゲルハイム社からの研究費用から捻出予定である。</u></p> <p><u>委員(医学)：質問 1 4 番について、回答をお願いしたい。</u></p>		

(申請者)：本研究に見込まれるイベント数は、先行研究で収集したデータから、本研究に当てはまるような症例 40 例において半年間で約二百数十回の定義したイベントが確認された。単純計算で約 1000 以上のイベントがあるだろうと見込んでいる。

委員(医学)：今回の介入によってどの程度イベント回数に差が出るものと見込んでいるのか。

(申請者)：SGLT2 阻害薬が不整脈に与える影響という先行研究がない状態であり、低血糖や違う薬を使ってどれくらい変化したかをもとに算出している。論文の数値を引用して計算したもので、200 例で足りる数値であった。

委員(医学)：質問 2 1 について回答をお願いしたい。

(申請者)：来院回数については、I-MIBG 心筋シンチグラフィーについては日常診療で月に数件程度と考えている。よって今回登録していただく患者さんは例えば 1 2 か月の登録期間内に当院は 30~40 名ぐらいを見込んでおり、シンチグラフィー実施は月に 2,3 件程度の見込みであるため、それほど日常診療からかけ離れていないと考える。ただし、地域や施設でどの程度積極的にこの検査を行っているかによるため、一概には言えない。検査実施は患者さんの任意である。

委員(医学)：質問 1 8 について、生理検査は自己負担ということでしょうか。

(申請者)：心臓病に対してデバイスによる治療を受けており、基本的にはそれに関わるような心エコー、ホルター検査については日常診療で行っている保険範囲内の検査であるため患者負担となる。ただ、特殊検査などは日常診療外であり、そちらは全て研究費からまかなう。

委員(医学)：意見 1 について回答をお願いしたい。

(申請者)：血糖コントロールが悪くなった場合には追加で治療を行うことについて、研究計画書 p24 の 7-7「治療追加時の対応」を別途項立てして記載した。説明文書についても p14 の 7「治療の追加が必要になった場合について」を新しく項立てし記載した。

委員(医学)：意見 1 7 の回答をお願いしたい。

(申請者)：開示される情報、つまり臨床上位に立つ情報を明記した。開示されない情報、つまり研究のために収集する情報については、特殊採血に関する箇所に記載している。

「本研究で用いる薬剤（エンパグリフロジン製剤）は、（中略）製剤です。」の文章についてはそもそも患者さんの利益不利益の部分には不要な文章で、意図が伝わりにくいと思われたため削除した。また、採血の部分は侵襲にあたり負担になるため記載した。また来院の制限があり、そういった影響を加味して記載した。

委員(医学)：意見 2 7 について回答をお願いしたい。

(申請者)：研究計画書 p51 の 16 に研究資金の流れを図示した。ドイツベーリンガーインゲルハイムと米国イーライリリーアンドカンパニーが資金提供に関する契約を結んでおり、共同で研究資金を提供することになっている。本研究で使用する SGLT2 阻害薬はもともとベーリンガーインゲルハイムの薬であるが一部米国イーライリリーアンドカンパニーから研究資金を拠出する契約の為、それを日本ベーリンガーインゲル

ハイム株式会社が提供を受けている。そして我々と日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社の間で契約し資金が提供される流れである。日本イーライリリー株式会社は資金の流れには入っていないが親会社の米国イーライリリーアンドカンパニーが資金提供に関与しているため、COI の書類上は 0 円となり、臨床研究法上 COI 記載の対象範囲外であるが、記載した方が丁寧と考え記載している。

委員(医学)：意見 28 について回答をお願いしたい。

(申請者)：明記されていない部分について、回答箇所にも明記した。なお、今回提出した様式 A・E の他に、様式 C・D という我々研究者が記載する様式があり、そこに記載して該当した部分について COI の開示や研究から外れるなど対応を行うことになる。様式 A の基準 4 に関しては様式 C・D に書いてある Q3 という問いのうち、ある基準の 250 万円以上に達したら研究から外れなさいという規定になっており、研究代表者の南野はこれに当たらないため、開示をすればいいということになっている。

委員(生命倫理・法律)：様式 C・D にきちんと記載されていることが確認できれば問題ない。

委員(医学)：総評について、どなたも有用な研究だと評価されている。いくつかのポイントについて申請者から回答いただいたが、それ以外に質問・意見あればいかがか。

(意見が上がらなかったため) これで質疑終了とする。

《申請者退室》

委員(医学)：1 週間ほど前に委員の先生方から提出された意見・質問に対して申請者が注力して今日までに回答を用意し、訂正した資料の提出がされ、これについて本日確認したが、追加して訂正や改定が必要はないと思われるがいかがか。

委員(生命倫理・法律)：大きな問題点はクリアできていると考える。例えば些細な文言のミス等があった場合にまた来月審査となるが、その必要があるか。私自身は承認で問題ないと思う。

委員(医学)：確かに先月は修正を沢山指摘して頂き、今月改訂頂いた。本課題では、審議前に先生方の意見と質問に対して回答し改訂を行っているため、それで良ければ承認して差し支えないと考える。

(事務局)：法律及び当委員会の規定上、簡便審査というものが設定されているため、これの適用も含めて審議いただけるよう提案する。

委員(医学)：今回の修正案について、事務局にて確認は済んでいるか。

(事務局)：修正案の提示が本日委員会直前であったため、十分な確認は行っていない。

委員(医学)：事務局で回答に基づき必要な変更が全てなされているかを確認して、もし追加の修正が必要であれば簡便審査、修正が無ければ本日提出された資料にて承認ということよろしいか。

(会場から異論はでなかったため) 修正が無ければ承認、もしくは修正があれば簡便審査とする。

(事務局)：仮に承認の場合の審議結果通知書案をご確認頂きたい。理由と指示事項について、記載の必要があればご指摘を伺いたい。

委員(医学)：処方のための外来が別途あるが、研究薬はデバイス(専門)の先生から渡されるようである。診ていかれる先生が複数いる場合には、丁寧に連携してほしい。被験者が内分泌の先生からも、も

し間違えて同じお薬をもらってしまったということになると、過剰投与になってしまうため、そこに十分注意して連携しながら進めて頂きたい。

委員(医学)：承認事項とは別に委員からの指示事項を入れても良いのか。

(事務局)：委員会からの指示事項に加えることは可能である。

委員(医学)：指摘があった旨を指示事項に加えることとする。

上記を指示事項に入力するとし、審議終了

※後日、事前意見の内容について訂正する旨の箇所は全て回答通り訂正されていることが確認されたため、当日提出された資料について承認となった。

#### 【議題 4】

議題名称	事務連絡
質疑応答内容	
事務局より模擬審査事業参加に関する説明、厚生労働省の臨床研究法についてのページ更新、今後の審査スケジュール等について連絡を行った。	

以上

委員・技術専門員 意見書総括

事務局管理番号：SP18002		研究課題名：2型糖尿病合併不整脈治療デバイス植え込み患者におけるエンパグリフロジン介入後の重症不整脈数変化を評価するためのプラセボ対照二重盲検比較試験	
質問		研究者回答	
1	二重盲検比較試験ですが、血糖値の変化で投与医師は実薬かプラセボであるかわかる可能性はないですか	医学専門家	ご指摘の通りです。一方で血糖検査の制限は、被験者の安全性を害する可能性が高いため困難であると考えております（例：低血糖/高血糖のといった有害事象の見落とし等）。そこで本研究では、15-10「二重盲検を実施するにあたっての管理」の通り、実薬/プラセボが判断できるような検査（尿検査など）は積極的に実施しない様に制限しております。なお、過去の大規模臨床試験結果を鑑みますと、今回使用するエンパグリフロジンの平均HbA1c改善率は約0.5%であり、比較的緩やかに血糖コントロールされると考えられますので、血糖値の変化だけで実薬/プラセボの明確な判断がつきにくい場合も多いのではないかと考えられます。
2	MIBG心筋シンチグラフィ検査は任意とする、と記載されておりますが、これは患者さんの事情で希望されない場合は、実施しなくとも試験に参加できるという意味でしょうか。	医学専門家	ご指摘の通りです。任意検査については、事情により検査が実施されない場合でも研究にご参加いただけるよう設定しております。
3	判断力の低下した認知症患者を除外基準に入れる必要はないでしょうか	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。対面で説明し同意を得ますが、認知機能低下例は除外基準の20)「その他、研究責任医師または研究分担医師が本研究の対象として不適当と判断する患者」と想定しておりました。また選択基準4)「研究参加に対して本人から文書による同意が得られた患者」としましたので、認知機能低下した症例をリクルートしてしまう可能性は極めて低いと思われま
4	研究計画書 2型糖尿病を合併した被験者に、SGLT2阻害剤以外の糖尿病治療薬を使用中の患者には上乗せをすること、新たにエンパグリフロジン（研究薬）を追加あるいは新規服用開始される被験者がいるため、研究薬投与後の安全性確保の妥当性について、ご見解を伺います。 ①研究薬投与後3か月毎と規定される妥当性 ②研究期間内の処方タイミング（3か月分あるいは6か月分を一括か） ③服薬アドヒアランスの確認方法（12週目は自己申告なのか、残薬の目視など遵守状況を確認されるのか）	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。下記の通りご回答差し上げます。 ①Visitの頻度に関しては「デバイス管理のための外来」に合わせて設定しております。当院を含め、全ての実施医療機関において「投薬のための外来」とは別に、「デバイス管理のための外来」が存在し、3か月ごとに不整脈の頻度や機器の不具合がないかについて確認を行っております。「投薬のための外来」の頻度は被験者の状態により異なりますが、少なくとも「デバイス管理のための外来」に加えて複数回医療機関を受診することになります。従って丸々3か月間、医療者の目が全く届かないケースはほとんどないと考えられます。「投薬のための外来」を担当している院内外の他主治医へは、研究参加をお知らせするレターを用意して、研究計画書遵守がなされるよう、また有害事象/不適合等の早期発見がなされるよう報告することを予定しております。以上の通り3か月より短い期間で、複数の医療者の監視のもと研究がなされるため、被験者への安全性は十分確保できるものと考えております。なお日常臨床の場合でもSGLT2阻害薬を新規薬剤を投薬する際に、次回受診日が数か月先になるケースも度々あるかと考えられますので、本研究のvisit頻度が通常とかけ離れたものとは考えにくいと思われま
5	研究計画書 研究薬が投与される被験者の来院間隔は3か月毎のようですが、特にvisit①と②の間隔（8週後～最大16週後）は、一般診療でも同等でしょうか。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。上記の通り「デバイス管理のための外来」は通常12週毎に行われることが一般的で、これは当院のみならず他の実施医療機関でも同様です。なお「投薬のための外来」は被験者の状態に依存いたします。今回はデバイス植え込み患者ではあるものの、重症心不全症例などの頻りに外来受診を要する症例は除外しておりますので、8～16週という間隔は一般診療と同等と考えております。
6	研究計画書 p 17 目的	医学専門家	ご指摘の通りです。正確には、「重症不整脈のイベント数に対する効果を明らかにすること」が目的であり、さらには「重症不整脈のイベント数が減少した場合、その機序の推定を行うこと」が副次評価項目の内容として付随しております。目的（主要評価項目）は不整脈イベント数への影響を明らかにすることですので、 <b>整合性をとるために、記載整備を行いました。</b> <b>背景：介入前後の不整脈に関する評価を行うことによって、SGLT2阻害薬が不整脈イベント数を改善させるかを明らかにすることを主な目的としている。</b> <b>目的：エンパグリフロジン投与が重症不整脈のイベント数を改善させるかを明らかにすることを主な目的とする。</b>
7	研究計画書 p 17 目的	医学専門家	ご指摘の通りです。 <b>上記の通り、整合性をとるために記載整備を行いました。</b>
8	研究計画書 p 25	医学専門家	ご指摘の通りです。研究責任医師が直接治療を行っているケースもあるかと存じますので、 <b>「治療の選択は研究責任医師または研究分担医師の裁量に任せられる。」と記載整備しました。</b>
9	研究計画書 p 28 8.1観察・検査スケジュール	医学専門家	ありがとうございます。ご指摘の通り、適格性検査とvisit①の血液検査は同日でも構いません。 <b>ただし血糖検査、脂質検査のみ空腹時に取っていただきたいのでスケジュール表やそれにかかわる部分を修正いたしました。</b> なおEDC入力に際しては、マニュアルを作成し、どのタイミングでの検査を入力すべきかを検者にわかりやすく提示する予定としております。



10	研究計画書 p 28 ※1	「可能な限りベッド上30分安静臥床後に空腹時採血を行う」とあり、「空腹・安静に行われなかった場合はその旨記録に残す」ともあります。空腹時条件の採血ではあったが、安静の定義では行えなかったというケースもあると思います。外来患者の採血前の安静の定義（30分の安静臥床）と、空腹時の定義それぞれが行われなかった場合は記録に残される方がデータの再現性を担保できると思われま。	医学専門家	ありがとうございます。ご指摘の通りでございますので、EDC作成時に「空腹/空腹時以外」「安静/安静時以外」というように項目を作成し、計画書を遵守して採血を行ったかを確認する予定としております。
11	研究計画書 p 28 ※1	同意説明文書(P8)には、「血圧計、脈拍数、体温」は、原則として座位5分以上安静の後に測定」とありました。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。「血圧計、脈拍数、体温」の計測に関しては、研究計画書p30（7）に記載しております。 <b>また、検査・観察スケジュールの※1に追記致しました。</b>
12	研究計画書 p 31 8-2観察及び検査項目	8）、9）侵襲に該当する事項であり、血液検査●ml、特殊血液検査(中央測定)●ml等、血液採取量は被験者へ知らせられるように記載整備をお願いします。また、説明文書内へも反映してください。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。研究計画書p29※6に、一般診療外の追加採血に要する採血量を記載しておりますが、わかりにくいと思われるので、 <b>採血量を明記するよう記載整備を行いました。なお研究計画書 1 4 - 4 . 被験者の利益と不利益や、説明文書の該当箇所にも同様の修正を行っております。</b>
13	研究計画書 p 31 8-2観察及び検査項目	「2：背景」には記載れていませんが、エリスロポエチン、DNA検査、RNA検査、メタボーム解析が探索的評価項目として実施されます。これらを実施する目的は何でしょうか。もし、「SGLT2阻害薬が心血管死を減少させる機序を推定すること」でしたら、どのような仮説のもとに測定されるのかを記載されたほうがよろしいかと存じます。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。エリスロポエチンは、ケトンとは別にSGLT2阻害薬の心血管死を減少させる機序として注目されている物質です。またDNA、RNA、メタボームについては老化物質の測定を行うのですが、SGLT2阻害薬で老化物質発現量が低下することも動物実験レベルではありますが確認されております。 <b>これらについては背景に追記し、記載整備を行いました。</b>
14	研究計画書 p 32 9-1 主要評価項目	文献は引用されていますが、主要評価項目に関連した「重症不整脈イベント発生数」は両群でそれぞれどれくらいを見込んでいますでしょうか。また、主要評価項目としての「重症不整脈イベント発生数の差」が、どのように生物統計学的に処理されるでしょうか。副次評価項目として重症不整脈のイベントについていくつか計算項目が挙げられていますので、それらとの差異が分かり難くなっています。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。当院のデータでは、本研究の対象となり得る40例において、半年間に230回ほど今回定義したイベントが生じています。単純計算しますと200例全体で1150回、片群575回のイベントとなります。主要評価項目について生物統計学的に罹患率比(IRR: incidence rate ratio「発症率/罹患率 (IR: incidence rate) の比」)についてポアソン回帰分析を用いてその推定値と信頼区間を算出します。副次的評価項目に係る計算値は対象となる値の実数を対象とした集計値が中心となっていますが一部については同様の回帰分析を用いることもありえます。
15	研究計画書 p 35	探索的評価項目の心エコーと心筋シンチグラフィは、それぞれ、アウトカム評価、機序の検討のために実施されるのでしょうか。	医学専門家	ありがとうございます。ご指摘の通りでございます。心エコーについては、SGLT2阻害薬の血行動態の改善作用が想定されておりますので、特に拡張能の評価に期待しております。心筋シンチグラフィについては心臓における交感神経活性の指標として一般的に使用される検査ですので、機序検討に役立つのではないかと期待しております。ただし主たる研究の目的ではなく、かつ一般的に日常診療で行われる検査ですので、背景などに実施理由などは記載していません。
16	研究計画書 p 41	12-1-2.研究計画書に適合した対象集団 (per protocol set :PPS) ・重大な違反該当項目に、「服薬率規定違反」を設けています。この研究において服薬率規定とはどの程度を指しますか。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。詳しくは解析計画書に記載予定ですが、服薬率75%未満もしくは120%を想定しております。これは過去に行われた大規模臨床試験と同様の数値になります。
17	研究計画書 p 44	研究計画書 1 4 - 3 国内市販薬を使用しない理由は？	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。この度使用する研究薬（実薬/プラセボ）はバーリンガーインゲルハイム株式会社より提供されるもので、海外（イギリス）で製造されたものを輸入する形になります。二重盲検試験の性質上、国内市販薬を使用することが難しく、識別不能試験に合格した研究薬を用いる必要がございます。これまで日本で行われた医師主導臨床試験（第IV相）のうち、二重盲検試験については全て同様の手順で実施されておりますので本研究でもこれを踏襲して実施する予定です。
18	研究計画書 p 45 14-5.被験者の費用負担	費用負担について、生理検査が多く実施されるが、これも全て健康保険および自己負担なのか？	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。検査については、頻度や種類において日常診療の範疇を超えないと考えております。日頃から対象となるような患者様において、半年に1回程度の生理検査（心電図、ホルター心電図、心エコー検査）は実施しており、状態の確認をしております。これは当院に限らず、全国的に行われているものと考えられます。ただし被験者の金銭的・時間的に負担がかかることも予想されますので、謝金を用意して対応いたします。
19	研究計画書 p 45 14-5.被験者の費用負担	研究参加に伴い、2万円×2回/人の謝金を計画されています。金額の妥当性について見解をお伺いいたします。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。謝金は基本的に交通費用と検査費用をもとに計算しております。本症例の被験者であるデバイス植え込み患者様は、管理できる施設が少ないため比較的遠方からも来院されるケースがございます。新潟県を想定してお答えしますと、例えば村上や長岡（約50km圏内）から来院する場合、自宅から駅までのタクシー代金（1000円）+電車運賃（1000円）+新潟駅から大学病院までのタクシー代金（1000円）となり、1回あたり片道3000円程度はかかるであろうと見込んでおります。往復6000円でvisitが3回ございますので18000円となり、不足がないよう20000円を追加し、交通費は20000円と計算しました。本研究の実施医療機関の所在地は新潟のような地方都市も含まれておりますので、同レベルの交通事情である地域も多いでしょうから、県外でも同額程度の交通費は確保しておいた方がよいと思われま。検査に関しては、被験者となりうる患者様は全て全員身体障害者1級をお持ちの方になり、心疾患に関わる検査であれば一定額しかかからないケースが多いですが、最大で上限10000円程になる県もあるようですので、visit①と③に検査を行うため20000円を確保しました。以上の通り、交通費20000円+検査費用20000円で合計40000円の謝礼を予定しております。
20	研究計画書 p 45 14-5.被験者の費用負担	謝金（0週時点に20,000円のクオカード、24週時点又は中止時に20,000円のクオカード）が支給されることになっていますが、謝金の支給については、通例的に行われているという理解でよろしいでしょうか。また、金額について相場のようなものはありますでしょうか。謝金支給の当否、金額の相当性についてご教示ください。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘ありがとうございます。謝金の支給の有無や相場に関しては、臨床研究毎に異なるかと思われまますが、本研究においては研究への誘導にならない様、妥当性を持って謝金を用意する方針としております。
21	研究計画書 p 45 14-5.被験者の費用負担	研究期間に規定されている来院回数は、一般診療とどの程度かけ離れているのか。I-MIBG心筋シンチグラフィは、一般診療ではどの程度の頻度で行われる検査でしょうか	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。前述の通り、「デバイス管理のための外来」は3か月ごとに行われており、本研究はそれに合わせた来院を想定しておりますので、一般診療と同程度であると考えられます。MIBGシンチグラフィは日常診療で行われることも度々ございます。「心臓核医学検査ガイドライン（2010年改訂版）」においても、心不全の重症度評価・予後評価（Class I Level B）や心不全の治療効果の評価（Class II a Level C）など多数のエビデンスを有している検査であり、今回の被験者である心疾患を有する患者さんにおいても有用な検査と考えられます。
22	研究計画書 p 50 15-10二重盲検を実施するにあたっての管理	「研究薬が実薬がプラセボが同定できるような検査（尿等検査など）の実施は極力控える」とあります。多施設共同研究であり、具体的な項目を共有してください。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。背景にある通り、多面的な効果があることが報告されておりますが、予定している検査以外に積極的に調べることで実薬/プラセボを判断できるような検査は、 <b>尿糖検査、尿中ケトン体検査、尿量変化の問診くらいかと思われま。従ってその3点について記載するよう整備しました。</b>
23	同意説明文書 P5 2.3.研究の中止	6)研究薬内服後に、SGLT2・・・→同意時には使用歴のない患者が対象であり、「研究薬処方後に他院の医師よりSGLT2阻害薬の処方を受け内服された場合」が想定されます。過量投与を避けられるように、かかりつけ医へ研究参加中の情報提供・共有の手段についてご見解をお聞かせください。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。運用上の書類として「臨床研究参加のお知らせとお願い」という文書を作成しております。「投薬のための外来」を担当している院内外の他主治医へ、研究参加時にお送りするレターでして、ご指摘いただいた加療投与などを含めた研究計画書遵守についての注意喚起を行う予定としております。また併用薬、合併症など患者情報の共有や、有害事象/不適合等の早期発見につながるようなレターでございます。 <b>レター提供に関しましては、同意説明文書 P 6、2.4に記載致しました。</b>



24	同意説明文書 P6 2.4.研究の方法	・ランダム(一行目)についての説明について記載整備してください。 ・2つの治療法という表記について、2つの群を設ける研究と考えます。 ・プラセボを用いる計画の意図について説明が必要です。 ・割り付け結果に従い治療、その治療を24週間(8行目)とありますが、研究であることを明記するよう記載整備してください。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。 (1) ランダムについて:「ランダムとは規則性を持たない組み合わせ方法のことであり、」と追記しました。 (2) 2つの治療法:「2つの群」という表記に変更しました。 (3) プラセボを用いる意図: p2プラセボとはにも記載しておりますが、改めて「プラセボを用いて研究薬と比較することで、効き目と安全性を正しく評価することが可能になります。」と追記しました。 (4) 割り付け結果に従い治療を開始し、その治療を24週間継続します:「割り付け結果に従いお薬を開始し、24週間継続します」に変更しました。
25	同意説明文書 P7 3)検査項目及び検査スケジュール	・研究薬処方方のタイミングを明記してください。 ・(下から3行目)採血時の安静の定義(ICFはベッド上30分安静後、プロトコルは30分安静臥床後)の記載整備をお願いします。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。 (1) 研究薬処方方のタイミング: 前述の通り、運用上の問題となり今後各実施医療機関と適宜相談するところではございますので、「お薬の処方は、0週時に一括でお渡しする場合や、その後のご来院時に分割してお渡しする場合があります。患者さんのご来院のご都合や、症状を総合的に主治医が判断し、安全性が担保できるような最良の選択を考え、適切に責任を持って対応させていただきます。」と追記しました。 (2) 採血のタイミング:「30分安静臥床後」という表記に統一しました。
26	同意説明文書 P8、P12 I-MIBG心筋シンチグラフィ(任意)	①一般診療でデバイスを植え込みされる患者集団において、どの程度行われる検査ですか②被験者となる場合どの程度の負担(あるいはメリット)がありますか。候補者が判断できるように、任意検査の説明について(検査の目的や所要時間)の記載整備が必要です。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。 ①月に数件程度かと思われます。前述の通りガイドライン上の推奨もあるため、本研究の被験者に行うのにまれな検査とは言い難いと思われます。 ②p12に検査の目的と所要時間についての整備を行いました。「MIBG心筋シンチグラフィは心臓病患者さんの病気の重症度や予後を推定する目的で行う検査であり、広く日常診療で行われていますが、検査時間が3-6時間程かかりますので検査の実施は任意としております」
27	同意説明文書 P11 4.研究に参加されることにより期待される利益と不利益	・(4行目)有効な情報になります。→研究中であり、誘導しない表記へ記載整備をお願いします。 ・プラセボを割り当てられた群に対しての不利益の記載整備が必要です。(5. 予測される効果主な副作用の箇所にある記載が該当すると思われます)	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。 (1) 有用な情報となります:「役立つ可能性があります」と変更しました。 (2) プラセボを割り当てられた群に対しての不利益:「一方でプラセボ薬(SGLT2阻害薬と見た目は同じですが、薬の成分は入っていません)を割り当てられ服薬した場合、糖尿病に対する効果が期待されない可能性があります。」と追記しました。
28	同意説明文書 P13 10あなたに守っていただきたいこと	プロトコル(P27)にある情報も、被験者へ知らせるべき項目と考えます。 記載整備をお願いします。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。被験者に副作用などの症状をわかりやすくお知らせするよう別紙にて資料を作成し、同意取得時に配布する手順と致します。資料配布については同意説明文書11に追記致しました。
29	同意説明文書 P13 10あなたに守っていただきたいこと	不整脈治療デバイス植え込み患者を管理する診察医と、糖尿病治療を行う診察医が違う場合は想定されますか。他院でSGLT2阻害薬(併用禁止薬)の処方により、過量投与が行われないように、研究者から他院医師へ、研究期間中に研究薬の処方を行っていること等、被験者に渡し、被験者は受診時に提示できるような方策を検討してください。(説明文書;守ってほしいこと、使用方法等の記載整備をお願いします)	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。前述の通り、他主治医へはレターを作成して研究参加のご案内や研究計画書遵守のお願いをする予定です。同意説明文書 2.4、11に、他主治医に研究参加連絡のレターを発送する旨、また別の病院を受診の際は担当医師へ必ず連絡を実施する旨を追記致しました。
30	同意文書	任意で行う検査が複数あります。一括同意するかしないかの選択肢であり、誘導にならないよう記載整備が必要と考えます。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。任意検査については別にチェックボックスを作成し、確認するよう修正しました。
<b>意見</b>			<b>研究者回答</b>	
1		研究計画書、説明文書ともに糖尿病のコントロールが不良であった場合の治療法についてわかりにくいので、記載を見直されたほうがよいと考えます。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。研究計画書はp24の7-6.治療方法にあった文章を切り離し、新しく「治療追加時の対応」を項立てしわかりやすく整備しました。説明文書はp13の6.その他の治療法とは別に、新しく「治療の追加が必要になった場合について」を項立てしわかりやすく整備しました。
2		メリットはSGLT2阻害薬の心血管イベント抑制の機序が明らかになる可能性があること。SGLT2阻害薬投与により糖尿病コントロールの改善が期待されること。デメリットは、SGLT2阻害薬投与後に低血糖を含めた添付文書にある副作用が生じる可能性があること、慎重な経過観察が必要です。	技術専門員	ありがとうございます。ご指摘の通りかと存じますので注意深く研究をすすめたいと思います。
3		① SGLT2阻害薬投与後に著明な血糖改善効果がみられる場合、併用薬の種類によっては低血糖を生じる可能性があるため、糖代謝については少なくとも4週ごとに評価が必要と考えます(低血糖をきたしやすい薬剤との併用では2週後に確認する場合もあります)。低血糖は交感神経活動に影響を及ぼし、不整脈をはじめとする心血管イベントを誘発する可能性があります。なお低血糖の有無については、無自覚の場合も比較的多く、自覚症状やHbA1c、空腹時血糖のみでは評価が困難です。	技術専門員	①ありがとうございます。ご指摘の通り、SGLT2阻害薬に限らず新規薬剤を投薬する場合は注意深い観察が必要と思われる。上記の通り医療機関受診の頻度は、「投薬のための外来」がございますので3か月よりも短く、1か月程度になることが多いかと思われます。低血糖による心血管イベントへの影響についても、その通りであり注意深い経過観察を要すると思われます。この点については、現時点でも研究のミーティングなどで担当する研究責任医師、研究分担医師にアナウンスをしているところであります。今後開催するスタートアップ会議の際に各施設へ向ういた際にも説明し、被験者に対して十分説明を行い、おかしなことがあればすぐに連絡・対応するよう指導を徹底いたします。
4		② 糖尿病の治療目標は、高齢者(75歳以上と一部老年症候群を呈する65歳以上)は異なる目標値が設定されているため考慮が必要です。 ③ SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendationと②を考慮し、年齢の上限を設定する方が安全と思われます。	技術専門員	②ご指摘ありがとうございます。本研究における治療目標は定義しておりませんが、高齢者に対する治療の配慮の必要性はご指摘の通りですので、研究計画書P25にその旨追記いたしました。 ③ご指摘ありがとうございます。年齢の上限を設けておりませんが、いくつか理由がございます。 (1) 本研究を企画する契機となったアウトカム試験であるEMPAREG OUTCOME試験では年齢制限を設けておらず、本研究でも同じような条件下で実施したい。 (2) EMPAREG OUTCOME試験では65歳以上の高齢者の方がより予後改善効果があったこと (3) 日本で行われた特定使用成績調査(STELLA-ELDERなど)で、高齢者の安全性が確認されていること (4) 日本を含め糖尿病治療のガイドライン上、上記②を除けばSGLT2阻害薬処方に対して制限が設けられたものがないこと ただし、ご指摘の通り老年症候群を合併するような症例は注意が必要であり、前述の通り研究計画書に明記し、注意を促すことといたします。
5		④ 糖尿病の状態に関して、代謝失調を生じる危険性を考慮し、選択基準のHbA1cについて上限を設定する方が安全と思われます。	技術専門員	④ありがとうございます。ご指摘の通りかと思われます。過去の研究でも上限の設定がございますのでそれに習い、HbA1c10以下と設定いたしました。
6		実施計画書中に、効果安全性評価委員会の構成や役割について記載がないようですので、記載をお願いします。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。各種委員会の体制に関しましては付録Kに記載しておりますのでご確認いただけますと幸いです。



7		エンパグリフロジンが心血管系の合併症を起こすリスクの高い糖尿病患者の予後を改善すること(最新情報)は述べられており、不整脈治療デバイス植え込み患者のデバイスより蓄積されたデータを用い重症不整脈の変化評価を行う等、研究の趣旨は理解できました。しかしながら、同意説明文書には、①なぜプラセボ対照を計画するのか②治療と研究の違いを明確に示す③他院受診時の情報提供・共有方法について、検討が必要と考えます。	医学専門家	①ご指摘ありがとうございます。ご質問は「なぜ研究を行うのか」と「なぜプラセボを使用するのか」の二つの意味で受け取れますが、後者のデザインについては変えようがない部分ですので、前者の意味合いとして回答いたします。ご指摘の通り、ケトン体の変化など詳しい説明は省略しておりますが、研究計画書に記載した背景の部分はあくまで仮説でございますので、研究への誘導にならないように、またわかりにくい説明にならない様に「SGLT 2 阻害薬は不整脈に効果があるかもしれないので調べたい」という内容にしております。 ②ご指摘ありがとうございます。「研究薬の使用≠治療」となるように記載整備を行いました。また、同意説明文書「はじめに」に治療と研究は異なる旨を追記致しました。 ③ご指摘ありがとうございます。前述の通り、院内外の他主治医への情報共有としてレターを用意し、確実な情報共有を進めてまいります。
8	研究計画書 p13	研究計画書P13ほか随所に24週(中止時点)とあるが、24週は終了時点が適当ではないか?中止時点とは24週未満で終了したときではないか?	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。わかりにくく申し訳ございません。24週(中止時点)は「24週もしくは研究中止となった時点」という意味合いで使用しており、例えば血液検査などは中止時に出来る限り検査を行っていただきたいので、このような記載になっております。
9	同意説明文書	この研究は、デバイスを植え込み患者へ、エンパグリフロジンのプラセボ対照を設定している比較試験です。研究薬を上乗せする研究であることを、治療とは明確に区別し説明する義務があります。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。P6の2.4. 研究の方法 1) 研究の進め方の文頭に、「この研究は通常の治療に加えて、研究薬を追加で内服していただく形で研究が行われます」と明記しました。
10	同意説明文書 p2	「SGLT 2 阻害薬の一つである……患者さんの予後を改善することが報告されました。」……とあるが。 [予後を改善する]という言葉は、被験者にとっては期待感も出ますが、一般には「予後」の意味を推測するには難しい人も居るかと思われる。この研究内容の場合にはどのように表現すればよいか定かではありませんが、被験者に対しては例えば「……高い糖尿病患者さんにおいては、病状の見通しとしては、病気が良くなる可能性が高いことが報告されました。」などと分かりやすい言葉にしたら如何でしょうか。	一般の立場	ご指摘ありがとうございます。過去の大規模臨床試験で示されている結果は、「心血管死の低下」「総死亡の低下」「心血管イベントの低下」「心不全入院の低下」等による複合エンドポイントの改善になります。したがって、今回の「予後改善」という言葉はこれらの事象をまとめた簡易な表現として使用しております。糖尿病が良くなることで従来治療に比べ予後を改善を見込めない薬もございますので、それらと区別する意味でも予後という言葉はできれば使用したいと思っています。しかしご指摘を鑑みて、文章の後に予後についての説明「予後とは、心臓病の発症や悪化、それによる入院や死亡を指します」と追記いたしました。
11	同意説明文書 p2	2段落目最後「しかし、そのメカニズムについては十分に解明されておらず、不整脈に与える十分な研究データは得られていません。」の下線部の意味が解釈が難しいと考えます。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘ありがとうございます。「しかし、そのメカニズムについては十分に解明されておらず、不整脈に対してどのような影響があるかもわかっていません。」と記載整備しました。
12	同意説明文書 p4	【NYHA 心機能分類】の表が唐突に挿入されている。本文に(注)等をつけて、「NYHA 心機能分類とは以下のような症状の分類です。」等のリード文をつけると親切と考えます。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘ありがとうございます。P3 2.2. 参加いただけない患者さんの条件 7) 重症の心不全 (NYHA心機能分類IV) の患者さん、に(注)を追記し、表部分に「NYHA 心機能分類とは以下のような症状の分類です。」と追記を行いました。
13	同意説明文書 p5	「2.3. 研究の中止 以下のいずれかに該当する場合、研究を中止することがあります。なお研究中止時には可能な限り、検査など評価を行う予定です。」の下線部の意味が不明瞭と考えます。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘ありがとうございます。「なお研究中止時には可能な限り、血液検査や心電図といった検査を行う予定です。」と記載整備しました。被験者が確認しやすいように、スケジュール表を参照するように追記致しました。
14	同意説明文書 p6	2.4. 研究の方法 1)研究の進め方 参加協力の同意をいただいた患者さんを、ランダムに2つの治療法(SGLT2 阻害薬(エンパグリフロジン)を内服する群、プラセボを内服する群)に1:1に割り付けられます。」の下線部について、プラセボ群は「治療法」とは言えないので、例えば「群」としてはどうか? 「患者さんを……割り付けられます。」の係り受けの修正が必要と考えます。	生命倫理・法律の専門家	ありがとうございます。ご指摘の通りかと思われまので、治療法⇒群として記載整備しました。また「参加協力のご同意をいただいた患者さんは～割り付けられます。」と修正いたしました。
15	同意説明文書 p7	表と、以降の解説文が不親切に感じられます。表では「visit」とあるが、解説文では「来院」となっており、解説文は項目の列挙だけで、説明文の体をなしていない部分が散見されます。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘の通りです。表のvisitは来院に修正しました。またそれぞれの項目については先頭に簡単な説明をつけるよう記載整備を行いました。
16	同意説明文書 p10,11	同意説明文書でDNA,RNA検査について、遺伝子解析は実施しないとされておりますが、検査後の検体の保存や追加解析に関する取り扱いに関して、他の試料とは別に明記したほうがよいのではないのでしょうか。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。遺伝子解析を実施する検査ではございませんが、保存は手順に従って問題無く実施致します。「なお、本研究では、DNA検査(テロメア長、G-テール長)、RNA検査(P53、P21、P16)の測定も実施しますが、それらは個人情報にあたる遺伝子の解析を行うものではありません。また、残存試料保管時は個人情報特定できない状態にて新潟大学医学部の規定に従い適切に保管されます。」と追記致しました。
17	同意説明文書 p11	「4. 研究に参加することにより期待される利益と起こりうる不利益 本研究に参加することによって定期的にあなたの状態を検査しますので、……有効な情報になります。」の部分は、被験者に開示される情報とそうでない情報が不明確です。それが明確に分かるように書くべきと考えます。また、「本研究で用いる薬剤(エンパグリフロジン製剤)は、すでに日本を含め世界各国で発売されており、2型糖尿病の患者さんに対して使用することが承認された薬剤と同等の製剤です。」とあるが、文章の意図がつかみにくく考えます。また、不利益についての記載がなく、少なくとも負担についてここに記載すべきと考えます。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘ありがとうございます。 (1) 被験者に開示される情報とそうでない情報：特殊血液検査は開示されても治療に影響するものではないため、その旨記載しました。 (2) 「本研究で用いる薬剤(エンパグリフロジン製剤)は、すでに日本を含め世界各国で発売されており、2型糖尿病の患者さんに対して使用することが承認された薬剤と同等の製剤です。」：削除しました。 (3) 負担について記載整備しました。
18	同意説明文書 p11	本件は、プラセボ対照二重盲検比較試験であり、他の薬剤・製剤の併用が予想されますので、患者への説明責任の観点から、エンパグリフロジンの予測される副作用のみならず、エンパグリフロジンと他の薬剤・製剤を併用した場合の相互作用による副作用・合併症の発生の可能性についても、説明文書に記載したほうが良いのではないかと考えます。	生命倫理・法律の専門家	ありがとうございます。ご指摘の通りかと思われましたので、「これら以外の副作用もあなたに発現する可能性はありますし、また他のお薬と一緒に使用した際に、低血糖といった副作用の危険性が高まる可能性があります。」と記載整備しました。
19	同意説明文書 p11	最後の段落は、プラセボ群だけに特別な措置があるかのように読めてしまうと考えます。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘ありがとうございます。こちらの記載ですが、内容としては「4. 研究に参加することにより期待される利益と起こりうる不利益」に記載すべき内容でございましたので、記載項目を修正しました。この部分に修正することでプラセボが特別な措置があるようには考えにくいと思われます。

20	同意説明文書 p 12	「6.その他の治療方法 エンバグロシンはⅡⅢ型糖尿病の治療薬ですがⅡⅢ型糖尿病の治療にはこれ以外にも・・・といったものがあつた。これらのお薬はそれぞれ作用機序が異なり長所・短所があつた。これらのお薬でも血糖管理を行うことが可能で。」とあるが、これらが本試験の2群にとってどんな場合になされるのか、位置付けが分かると良いと考えます。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘ありがとうございます。この文章は、「本研究に参加しなくても糖尿病の治療は可能である」ということを示すために記載した文章です。本研究においては別途血糖コントロールが不良である場合に追加治療が行われることを記載しあります。
21	同意説明文書 p 12	同意の撤回は、説明文書「8. 研究への参加は自由意思で決められること」に記載されているかと思ひます。ただ、同意撤回文書を用いた撤回の手続きをどのようにすればよいのかの記載が無いようです。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。同意の撤回の手続きは、運用上の問題になりますので、検者側に周知し対応できるようにすれば良いと考えております。従って「本研究による治療を受けることを決めた後でも、止めたくなつた時はいつでも中止できますから、私たち担当医師にご相談ください。」という表記になっております。
22	同意説明文書 p 13	「11.当該研究に係る患者さんの費用負担 本研究に参加される場合、治療にかかる費用は・・・」の「治療」とは、具体的にどの部分のことか示すと良いと考えます。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘ありがとうございます。通常診療と研究の範囲に関しまして、ご理解いただけるように記載整備をいたしました。
23	同意説明文書 p 13	説明書は、研究の目的、方法などは丁寧に分かりやすく書かれていふと思ひます。ただ、説明書の9. 個人情報保護に関する項は、最終的に誰がどのように情報を管理・保管するのか等より具体的に明記すべきではないでしょうか。20施設での共同研究で、データのやり取りなども煩雑になると思われ、それだけ個人情報の外部への漏出の危険度も高くなります。個人情報の取り扱いについては細心の注意をお願い致します。	一般の立場	ありがとうございます。ご指摘いただいた個人情報については、「個人を特定できる情報を症例報告書に入力しない」という原則に従いますので、例えばデータ管理の問題で外部に情報が漏れたとしても、個人情報が漏れることはございません。しかしその旨を明記したほうが良いというご意見はごもっともですので、記載整備をさせていただきます。 →本研究において取得し管理されるデータの中には名前、生年月日など個人を特定できる情報を含みません。一人一人のデータに符号をつけて管理することで、誰のものか分からないようにした上で厳重に保管・解析します。
24	同意説明文書 p 14	説明文書では、臨床研究保険による補償内容がわかりにくいようです。休業補償等をふくむ範囲まで補償されると誤解を生じるかもしれないので、どの程度補償がなされるのか概要の記載を検討されてはいかでしょうか。	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。補償内容は通常の臨床研究と同様、医薬品企業法務研究会 補償のガイドラインに則り、研究に関連した「死亡」と「後遺障害」に対して補償する予定にしております。補償内容の概要に関しましては、わかりやすい様に同意説明文書別紙として作成し、同意取得時に被験者へ配布する手順と致します。
25	同意説明文書 p 17	各実施医療機関の研究医師及び問い合わせ先  被験者が自由に質問する先としては、研究責任医師ではなく、支障がないなら「実施計画」に記載されている「研究に関する問い合わせ先」に統一したら如何でしょうか。	一般の立場	ご指摘ありがとうございます。問合せ先が分かり辛かつた為、連絡先を「研究に関するお問い合わせ窓口」に変更致しました。また、各実施施設の記載でございますが、臨床研究法施行規則 第46条 ②にて「他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の指名及び職名を含む」と規定されておりますので同意説明文書に記載しております。
26	既承認薬として取り扱うことの妥当性について p3	追加資料（下から2行目）被検薬→被験薬あるいは研究薬	医学専門家	ご指摘ありがとうございます。記載整備を行いました。
27	利益相反管理基準及び管理計画について	様式E利益相反管理計画に「日本イーライリリー」と記載されていますが、研究計画書には、「米国イーライリリーアンドカンパニー（以下「米国リリー社」という。）」と記載されています（50頁）。また、説明文書も同様です（14頁）。記載を統一したほうが良いと考えます。また、「日本イーライリリー」が日本法人である場合には、正式な法人名で記載したほうが良いと考えます。また、「日本イーライリリー」は、「本研究対象医薬品製剤等を製造販売（Q1）」とあり、この点について、「研究計画書への」記載、「説明文書でのCOI開示」とありますが、記載、開示されている箇所をご教示ください。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘ありがとうございます。 新しく必要になった「利益相反管理基準及び管理計画」という書類ですが、研究に関連する日本企業について記載することが義務付けられています。一方で、研究資金が提供されるのは「日本ベーリンガーインゲルハム株式会社」からで、新潟大学はこの「日本ベーリンガーインゲルハム株式会社」と契約を結びます。「日本ベーリンガーインゲルハム株式会社」に用意していただく研究資金は、「ドイツベーリンガーインゲルハム株式会社」と「米後イーライリリーアンドカンパニー」により提供されます。「日本イーライリリー株式会社」はこの研究資金の流れに関与しませんが、親会社である「米後イーライリリーアンドカンパニー」が資金提供に関与しているため、本書類に記載されております。ご指摘の通り非常にわかりにくい部分ですので、文章を修正し、研究資金の流れを図示する形で記載整備を行います。
28	利益相反管理基準及び管理計画について	様式E利益相反管理計画の研究責任医師南野徹先生の「COI状況」欄に「Q3：（家族）年間100万円以上の個人的利益関係」とありますが、様式A利益相反管理基準の基準4には「（2）本研究と関わりのある企業等から、当該年度あるいは前年度に年間合計250万円以上の個人的利益を得ている」と記載されており、金額に齟齬があります。再度、金額等について確認のうえ、修正の可否を検討したほうが良いと考えます。また、同じ「COI管理計画」欄には「基準1に従い研究計画書に、利益相反について、正確に記載し、説明文書に明示し、研究成果公表時に開示する。」とありますが、研究計画書、説明文書のどの部分に記載、明示されているのかご教示ください。	生命倫理・法律の専門家	ご指摘ありがとうございます。この文書自体が非常にわかりにくい作りになっており、ご迷惑をおかけします。前提として「本研究と関わりのある企業等」は、様式C、DのQ1～6に該当するか否かで判定されます（様式C、Dは審査資料ではないため添付していません）。今回ご指摘のあった「個人的利益」はこのうちQ3に該当し、 （1）～100万円未満 （2）100万円以上250万円未満 （3）250万円以上 の3段階で区分されており、「様式Aの基準4」は「（3）に該当した場合責任医師から外れなさい」という基準になります。今回南野は（2）に該当するため、様式Aの基準4は満たさないものの、基準1および基準5を満たすため基準1：研究計画書および同意説明文書にCOIについて記載 基準5：データ管理、モニタリング、統計・解析には関与せず、かつ研究期間中に監査を受ける 上記2点を守ることとなります。なお金額に誤りがないことを当院事務部門でも確認しております。  ご指摘の通り、研究計画書や同意文書に記載が漏れていますので、記載整備を行いました。また「Q3：（家族）年間100万円以上の個人的利益関係」ではなく「Q3：（本人）年間100万円以上の個人的利益関係」ですので、そちらも修正しております。
<b>総評</b>				
1		評価内容と安全性にも影響する低血糖の発生に注意し、適切な糖尿病管理と並行しながら進めていただきたいと思います。	技術専門員	
2		実施内容に格段の問題は無く、上記（意見・質問）が明らかになっていただければ承認の方向でよろしいかと存じます。	医学専門家	
3		意欲的な臨床研究で、実施に値すると判断します。	医学専門家	
4		質問事項が解決されれば、本研究計画書はよく練られており、SGLT2阻害剤の新たな作用機序の解明につながる貴重な研究と	医学専門家	
5		糖尿病合併心疾患患者に対するSGLT2阻害薬の有用性を検討する上で有用な研究と思われまふ。	医学専門家	
6		意義ある研究と思ひますので、説明文書は患者さんが読んだ際に理解できるような文章で作成していただきたいと思います。	生命倫理・法律の専門家	
7		科学的な観点（社会的な価値、科学的妥当性等）からの意見（評価書）を踏まえて、意見を整理したいと思います。	生命倫理・法律の専門家	
8		技術専門員評価書に留意し実施すること。	医学専門家	