

## 第 8 回新潟大学中央臨床研究審査委員会議事要旨

【開催日時】 2019 年 2 月 1 日（金） 16：00～17：25

【開催場所】 新潟大学医歯学総合病院内 病棟 12 階 小会議室

### 【議題 1】

議題名称	第 6 回委員会議事要旨の確認
結論	承認
質疑応答内容	
委員(医学)：前もって確認いただいているが、今一度確認いただきたい。宜しければ承認とする。 ≪異論なし≫	

### 【議題 2】

議題名称	<新規審査（経過措置）> 研究課題名：出血高危険度消化器内視鏡処置時の周術期におけるエドキサバン（リクシアナ®）を用いた抗凝固療法の入院期間短縮と安全性に関する研究	
議題提出者	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院	氏名：寺井 崇二
資料受取年月日	2018 年 12 月 26 日	
出席者(委員)	西條, 上田, 横山, 石上, 鈴木, 若槻, 種田	
(技術専門員)	亀山 仁史	
委員 COI 関与状況	企業等と利益相反なし	
結論	継続審査	
質疑応答内容		
委員(医学)：審議に先立ち関連企業等との COI に該当するものがないか確認と署名をお願いしたい。もし該当する場合は申し出頂きたい。 <申し出なし> 成立要件を満たしていることを事務局にて確認されたため委員会成立を宣言する。 <以降、別紙 1：委員・技術専門員意見書総括をもとに、質疑進行>		
委員(医学)：指示・提案 1 番について回答をお願いしたい。 (申請者)：適格性のチェックリストを作成した。全て当てはまるかを確認したのちに同意を取得し、ED C に入力する。		
委員(医学)：これについて計画書への記載もお願いしたい。		
委員(医学)：指示・提案 5 番の提案について、回答をお願いしたい。 (申請者)：同意説明文書に用語説明一覧を付す。		

委員(医学)：指示・提案 6, 7 番も類似の指摘であるため、同様に訂正いただきたい。

委員(医学)：指示・提案 9 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：2017 年追補版の提案を受けて研究計画していることについて次のように補足する。

- ① エドキサバンの特徴、ヘパリン置換が不要になる点を強調して記載する。
- ② 当院の実績はまだなく、検証するための臨床研究という位置付けである。
- ③ ・休薬日が分かりやすいようスケジュールを作表する。
  - ・「非常に高い頻度で」の表現は不安を煽る表現に従えられるため、数値で 20-40% 程度とのみ記載する。
  - ・社会的意義の部分は後出血がヘパリン置換よりも少なく、入院期間短縮になることが証明されれば非常に社会的意義が大きくなることを目的の一つとして「目的と意義」の項目に記載する。

通常診療と臨床研究に伴って発生する行為が混在していたため、○を通常診療、●を研究で発生する行為としたスケジュール表を研究計画書と同意説明文書の両方に挿入する予定。

委員(医学)：指示・提案 15 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：・予測される不利益の中に、エドキサバンの休薬も血栓症発生の可能性があることを追記する。  
・血栓症に対する早期発見について通常の診療手順で検査を行うが、提案の通り文章を入れる。  
健康被害の補償は、添付文書通りの薬の使い方とガイドラインに沿った休薬の仕方であり保険診療内で行う。

委員(医学)：指示・提案 16・17 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：“使用する薬について”のリクシアナの下に、発売元を記載する。また「この研究は、エドキサバンの製造元である第一三共株式会社からの研究資金を用いて行われます。」という記載も追記する。

委員(医学)：質問 2 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：2017 年 7 月に承認された研究であるが、登録は 9 月末から開始し、今現在 5 例登録されている。5 例とも既に治療は完了しており、うち 3 例は 2 か月の経過観察が終了した。今のところ 5 例とも有害事象は起きていない。

委員(医学)：質問 3 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：ガイドラインの書き換えが一番の目的ではなく、追補版のステートメントのエビデンスを高めるための一つの論文にしたい。40 例と数は少ないが、過去にヘパリン置換の出血頻度を出す論文が 40 例程度の研究が集積され、それが基にガイドラインとなっている。それらの一環となればと考える。

委員(医学)：質問 5 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：入院期間は通常診療で内視鏡処置の場合、クリニカルパスに準ずる。ヘパリン置換の場合にはパスから外れるが、エドキサバンを使う場合にはヘパリン置換は不要のため、クリニカルパスに合わせたものとなる。退院後の来院も通常の抗凝固を行っていない人と同じ期間となる。

委員(医学)：総評2番について回答をお願いしたい。

(申請者)：・術後出血率がよほど高くない限り、多くの場合で入院期間は短縮するが、術後出血率の減少がどうかという点は誘導的表現であるため、それを検証するための研究であることを強調して記載したい。

・ファルマシユプール社はCROでありCOI提示不要である。

(申請者)：侵襲の有無について指摘があったが、これは侵襲有りとした方が良いのか。

委員(医学)：研究全体の中に内視鏡の手技がある点で侵襲ありとした方が良い。内服薬の変更もそうだが、服薬自体が侵襲となる。MRI検査など、体内に入らないものは軽微な侵襲というが、薬を飲むということになると侵襲有りと判定する。

《申請者退室》

委員(医学)：修正は研究計画書・同意説明文書と多岐に渡っているため継続審査ということで良いか。

<その他意見なし>

審議終了

### 【議題3】

議題名称	<新規審査> 肝細胞癌治療のために分子標的薬内服中に生じる手足症候群に対する、かつおだしの有効性の探索的研究	
議題提出者	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院	氏名：上村 顕也
資料受取年月日	2018年12月7日	
出席者(委員)	西條, 上田, 横山, 石上, 鈴木, 若槻, 種田	
(技術専門員)	上田 隆宏	
委員 COI 関与状況	企業等と利益相反なし	
結論	継続審査	
質疑応答内容		
委員(医学)：審議に先立ち関連企業等とのCOIに該当するものがないか確認と署名をお願いしたい。もし該当する場合は申し出頂きたい。		
<申し出なし>		
成立要件を満たしていることを事務局にて確認されたため委員会成立を宣言する。		
<以降、別紙2：委員・技術専門員意見書総括をもとに、質疑進行>		

委員(医学)：指示・提案 1 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：保湿と刺激除去は現在でも薬剤師の服薬指導・生活指導等で行っており、今まで通り行った上でこの臨床研究を実施する。同意説明文書と研究計画書に「また、分子標的薬投与時の標準的な手足症候群予防法として行われている、通常診療下の保湿や刺激除去指導、皮膚のケアの指導などは、これまでどおり平行して行います。」と加筆した。

委員(医学)：指示・提案 4 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：昨年論文化した先行研究において、ソラフェニブ分子標的薬のみの場合、一般的に保湿又は刺激除去で 50～60%に手足症候群が発症し、かつおだしの飲用によって症例数 12 例ではあるが（発症が）10%以下に低下した。先行研究からソラフェニブが 50～60%程度、レゴラフェニブでは 70%、レンバチニブはソラフェニブと同じかやや低いのではないかという報告があることから、本研究においては先行研究の 10%程度の発症率から余裕を持たせ、手足症候群の発症が 3 種類の薬全ての患者さんにおいて何かの介入が必要となる grade II 以上の手足症候群発症が 20%以下となることを一つの有効性の基準と考えた。

委員(医学)：それに伴い、研究計画書 9. (2) も訂正が必要となる。

(申請者)：レゴラフェニブの文面と合わせて訂正する。

委員(医学)：指示・提案 5 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：3 種類の薬のうち最も手足症候群が多いと言われるレゴラフェニブ・スチバーガの服用ダイアリーを現在も患者さんが記録しており、起床時血圧や食欲「有・普通・無」の 3 段階で記述できようになっている。何段階評価とするか検討する必要があるが、比較的的患者さんにも理解が得られるように段階的な評価でスコア化したい。

委員(医学)：指示・提案 9 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：説明文書「1.4 研究の目的と意義」において、何のために参加いただくかについて「本研究では、肝細胞がんの治療のために、ソラフェニブだけでなく、レゴラフェニブ、レンバチニブといった分子標的薬と呼ばれるお薬を用いる患者さんへ研究へのご協力をお願いし・・・」と記載した。ソラフェニブによる先行研究の結果と、かつおだしに含まれているアミノ酸の一種が血管を拡張させることにより、副作用を抑える効果があることを追記した。

委員(医学)：指示・提案 11 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：「本臨床研究において用いるかつおだしは、入院中は病院の栄養科を通して当科で準備可能な、味の素株式会社から市販されている、かつおだしを飲用します。」と追記した。

委員(医学)：質問 2 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：これまで分子標的薬、例えば先発品のソラフェニブを服用していた方が他の薬に変更する場合でも参加可能と判断し、その旨を記載した。

一方でレゴラフェニブは、ソラフェニブを副作用により中止していないことが開始の条件と

なっており、ソラフェニブによって手足症候群が出てしまう患者さんはレゴラフェニブを服用出来ない旨を追記した。手足症候群が重症化している場合、服薬再開は難しいため「なお過去に肝癌に対して分子標的薬治療を行われた患者様で、薬を変更して再治療を行う場合にも参加可能ですが、過去に手足症候群が重症化し内服を中断している場合は、内服薬の選択が（レゴラフェニブは基本的に使用できない）難しいため、基本的には対象といたしません。」という文面を入れ、選択基準の部分も同様に追記した。

なお「手湿疹等のため・・・」というのは、分子標的薬等で起きていることではないため、エントリーに関しては問題ないと判断する。先日レンバチニブを開始された患者さんが掌蹠膿疱症で、足の裏にすぐ赤い湿疹が生じるが、これはレンバチニブの投与によっては極度の悪化を見なかったということ踏まえて明記をしなかった。

委員(医学)：質問 5,6 番について回答をお願いしたい。

＜ヒスチジンの配合については企業秘密に該当するため、委員会内での回答のみにとどめるものとした。＞

(申請者)：今回提供する濃厚かつおだしは、入院期間中のみ提供し、その後自宅で煮出して飲用する分については評価に含まない。今回使用するかつおだしはインターネットに情報があるが購入できない。病院の栄養科へ依頼して購入し、栄養科で検収、私が病棟に保管し対象者に配布している。

委員(医学)：質問 11 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：ほとんどの方が全く問題なく飲用している。中には、少し醤油を加えていいかという方もいるが、醤油をかけるのは塩分が増えてしまうため、避けるよう伝えている。

委員(医学)：質問 13 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：先行研究が 3 つあり、一つ目の研究は手足症候群ではないが、冷え性の女子大生に対し、2 週間かつおだしを飲ませた方と 2 週間プラセボを飲ませた方とで 2 週間後に入れ替え、サーモグラフィーで手足の表面温度を確認したという先行研究である。これによって、かつおだしが表面の血管を拡張させ、体温を維持する効果があるのではないかというものである。

それをヒントに我々は、正常血管を拡張させることで手足症候群を予防できるのではないかと、手足症候群が起きる時に血流が落ちるのかということ判断する必要があり、“癌と化学療法誌”に報告した。この時には、両手足 8 箇所の血流を測り、特に抹消の手足に血流がドプラーエコーで 10%以上下がった時に、手足症候群が起きやすいということを示した。

その次に発表した論文では（血流がドプラーエコーで）10%以上低下した患者さん、かつおだしで 10%以上上昇した患者さんということで、10%という数値で血流の増減を比較し、手足症候群の発症を統計学的に検討したという経緯がある。一応その基準としてはドプラーエコーでは 10%の血流の変化、指針では grade II 以上の手足症候群の発症、問診においては先ほどご指摘いただいたとおり、今後は手帳を活用していきたい。

委員(医学)：質問 16 番について回答をお願いしたい。

(申請者)：本研究に関して味の素から研究協力や企業データを頂いているが、(役務提供や資金提供等はな

く) (他社から)同様の商品が売られていれば、そちらを使用することもあるため COI に関しては特に該当しない。

委員(医学): (分子標的薬) 服用開始 1～2 週間が最も手足症候群が出やすく、入院期間は指定された濃度のかつおだしが飲用し、その先は患者自身で準備するとのことであるが、かつおだしを飲用しなくなった後に手足症候群が生じることもあるのか。

(申請者): 可能性はあると考える。代謝産物が汗腺に沈着することによって起きる手足症候群とは機序が異なる。発症は 1～2 週が多く、ドップラーでの血流の変化は、かつおだしを飲用して 5～7 日で見られるため、かつおだしを先行して 5～7 日間飲用し、血流を良くした状態でその後 2 週間分子標的薬を服薬する。患者さんに退院後もかつおだしを提供することも検討したが、1 袋あたりの値段が高価であり、発症のピークや、先行研究での血流改善効果が 1 週間程で見込めるといふ点で、研究参加期間を 3 週間とした。

指摘のとおり本来であればその後もフォローし、分子標的薬を他の副作用で中止・中断する場合もあるが、通常その場合でも手足症候群の対応は、継続するスタンスである。

その間もかつおだしを飲んでいた方が良いため、保湿や刺激除去と組み合わせて、通常の食事として摂取頂きたい。

《申請者退室》

委員(医学): 質問 16 の COI について味の素株式会社から販売されていることの明示について、その意図は利益相反の箇所に記載して欲しいのか、それとも味の素と分かればよいのか。

委員(法律): 製造販売しているものを使用すること自体が利益相反になり得るため、そのことを記載するのは推奨基準から読み取れる。本来は利益相反の箇所に記載するのが良いが、どこかの薬(製品)を使っているか分かるように同意説明文書に記載があれば良いと考える。

委員(医学): 指摘のあった箇所については継続審査(簡便な審査)とするとしてよいか。

<その他意見なし>

審議終了

#### 【議題 4】

議題名称	<変更審査(経過措置)> 研究課題名: 2 型糖尿病メトホルミン投与例に対するイプラグリフロジン併用療法とシタグリプチン併用療法のランダム化比較研究	
議題提出者	医療機関名: 新潟大学医歯学総合病院	氏名: 北澤 勝
資料受取年月日	2018 年 12 月 3 日	
出席者(委員)	西條, 上田, 横山, 石上, 鈴木, 若槻, 種田	
(技術専門員)	金子 佳賢	
委員 COI 関与状況	企業等と利益相反なし	
結論	承認	
質疑応答内容		

委員(医学): 審議に先立ち関連企業等との COI に該当するものがないか確認と署名をお願いしたい。もし該当する場合は申し出頂きたい。

<申し出なし>

本研究は 2015 年 11 月から開始されている多施設共同研究であり、意見書作成の際にも案内があったが、審査範囲が限定されているため、それについて再度事務局から説明をお願いしたい。

(事務局): 当研究は症例登録まで完了している経過措置②の期間であり、同意説明文書・インフォームドコンセントに関して委員より意見頂いていたが、今後同意説明文書を使用する機会はないため、回答書で対応をしないとの回答となっている点ご了承いただきたい。

委員(医学): 同意説明文書の指示事項は除いて審議を進める。

<以降、別紙 3 : 委員・技術専門員意見書総括をもとに、質疑進行>

委員(医学): 指示・提案 1 番について回答をお願いしたい。

(申請者): ご指摘の通り、カイ二乗検定で確認をすると優劣の有無のみの判定となるが、ライフスタイル・身体活動計および質問資料を通して、食事運動療法等を含めた患者背景を確認している。最終的には改善した分・しない分を目的変数で因子に含めて回帰分析等を用いることで、どういった服薬をされた方にどういった因子が改善につながっているかを明らかにできるものとする。

委員(医学): 指示・提案 2 番について回答をお願いしたい。

(申請者): 統合指針下の対応を記載していたが、必要以上の対応はしないよう改めた。臨床研究法に則る疾病等とそれ以外の有害事象を別けて記載をしたいという意図であることをご理解いただきたい。

委員(医学): 指示・提案 4 番について回答をお願いしたい。

(申請者): 患者さんへ負担軽減費を支払うことを研究計画書に追記した。

委員(医学): 質問 1 番について回答をお願いしたい。

(事務局): 様式 E において、下段の見えにくい部分ではあるが利益相反がないことを確認・明記いただいている。

委員(法律): 同意説明文書には、どこが作成したかという記載がなかったという意図も含んでいたが、同意説明文書は審議対象外であるため質問を撤回させていただく。

委員(医学): 総評 2,3 番について回答をお願いしたい。

(事務局): 現時点においては低血糖及び脱水、尿路・性器感染症などで重篤なものは発生していない。メリットは指摘いただいた通り感じているところであるが、デメリットに関して補足すると SGLT2 阻害薬は近年の報告が蓄積されたところによると、肥満患者以外も有効性

は担保されていることも判明してきており、あまりデメリットに上がらないのではと考える。

委員(医学): 全体を通して、委員の先生方から追加で質問・指摘があれば受けたい。

<その他意見なし>

(申請者): 指摘いただいた患者説明に関することは、本来ならば全て修正する点であるため何らかの形で活かしたい。

《申請者退室》

委員(医学): 委員の先生方からの指示提案及び質問については的確に訂正及び回答いただき、追加の指摘もないため、承認でよろしいか。

<その他意見なし>

審議終了

### 【議題5】

議題名称	<継続審査(結果報告)> 研究課題名: 抗ドナーHLA 抗体(DSA)陽性症例に対する脱感作療法と抗体関連型拒絶反応治療へのリツキシマブの効果に関する臨床研究	
議題提出者	医療機関名: 新潟大学医歯学総合病院	氏名: 齋藤 和英
資料受取年月日	2019年1月29日	
出席者(委員)	西條, 上田, 横山, 石上, 鈴木, 若槻, 種田	
結論	承認	
質疑応答内容		
(事務局): 診療ガイドラインの変更、それに伴いレジメン変更があった。それに対応し、研究計画も変更となった。「ペムブロリズマブの静注」が追加になった。それ以外に変更はない。		
委員(医学): ファーストラインからペムブロリズマブを肺癌に使用するようになった。これを使わないと患者さんにとってデメリットになってしまうため追記された。 臨床試験の内容そのものについては影響しないと考え、承認ということでよろしいか。		
<意見なし>		
審議終了		

### 【議題6】

議題名称	事務連絡
質疑応答内容	
以下事務局より報告した。	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 規定・手順書 の改訂</li> <li>● 次回以降のスケジュール</li> </ul>	

以上



委員・技術専門員 意見書総括

事務局管理番号：SP18009

研究課題名：出血高危険度消化器内視鏡処置時の周術期におけるエドキサバン（リクシアナ リクシアナ ®）を用いた 抗凝固療法入院期間短縮と安全性に関する研究

指示・提案			研究者回答
1	研究計画書	症例の登録方法について記載をお願いします。	医学専門家 適格性を確認して（適格性チェックリスト）、同意を取得し（同意書）、EDCに入力することで登録される。
2	研究計画書	エドキサバンに移行した場合、内視鏡処置当日及び処置日翌日は休薬するというガイドラインの提案と理解してよろしいでしょうか。 血液凝固機能検査の実施頻度を示すスケジュールを明記してください。	医学専門家 ワルファリンからエドキサバンへの変更の際、ワルファリン休薬後2～3日後にPT-INRを実施。エドキサバン休薬は内視鏡処置当日のみ、入院後術前にPT-INRとAPTTを通常手順で実施
3	研究計画書 P8 5.(4)	中止基準では、②CTCAEv5.0 Grade4 以上の非血液毒性が認められた場合とあります。非血液毒性の事象であってもGrade3以上とされてはいいかがでしょうか。《：重症又は医学的に重大であるか直ちに生命を脅かすものではない；（または）入院又は入院期間の延長を要する》	医学専門家 エドキサバンの服用継続が不可となった場合に中止としているため、非血液毒性は偶発症などでGrade 4 で服用不可としています。
4	研究計画書 P4 4.(2)	侵襲は、ありだと思われませう。	医学専門家 変更します。
5	同意説明文書	同意説明文書において、非弁膜症性心房細動、内視鏡的粘膜下層剥離術、内視鏡的粘膜焼灼術など難解な専門用語が使用されております。平易な用語を用いるか解説をつけて下さい。	医学専門家 用語説明一覧を作成します。
6	同意説明文書	「出血高危険度の消化器内視鏡」の単語の意味を一般人にも理解できるよう、平易な表現にてご検討ください。	医学専門家 用語説明一覧を作成します。
7	同意説明文書	単語の統一を検討してください。 ・消化器内視鏡的処置、手術等 ・術後出血、後出血	医学専門家 消化器内視鏡的処置と術後出血に統一します
8	同意説明文書 同意書	右肩にあるカルテ番号を記載する箇所があります。用途について教えてください。3部記載箇所がありますので、設定されるならば全ての症例において確実に記載してください。	医学専門家 患者さんの識別に同姓同名、署名が略字などの場合の混同を防ぐ目的です。同意書は複写になっています。
9	同意説明文書 P2 1.6	<p>・この研究は、2017年 消化器内視鏡診療ガイドラインの追補の提案を受け、計画している臨床研究であることをお知らせください。</p> <p>・なぜエドキサバンという薬剤に切り替えることを計画しているのかを記載整備されてはいいかがでしょうか。</p> <p>①ワルファリンとエドキサバンの作用機序の違い ②当院の実績（ヘパリン置換とDOAC服用患者の内視鏡実績、FXa阻害剤服用中の患者はどのような抗凝固剤を用いることが一般的なのか ③FXa阻害剤使用患者の内視鏡処置後の「後出血事象件数」）について</p> <p>・すでにエドキサバンを服用中の患者さんには、処置当日及び処置日の翌日は休薬を行う計画であることを伝える必要があります。その場合の「後出血」の頻度をお示しください。（ガイドラインでも推奨度は提案）</p> <p>・ワルファリン服用者でも研究参加を辞退される場合は、既存の一般治療のヘパリン置換を行うこととなります。「治療後の出血が起きる頻度を「非常に高い頻度で」と表現されていますが怖さを感じます。数値をお示しされるほうが良いと思います。</p> <p>・（下から4行目～）社会的な意義は研究結果が有意差として示された場合のことであり、現段階の被験者候補者への説明内容としては不適切と思います。</p>	<p>医学専門家 追記いたします。</p> <p>「エドキサバンとワルファリンの作用機序の違いについて記載し、エドキサバンの方がワルファリンより、薬効衰弱の時間が早く、再開時には速やかに薬効を得られるため、手術などの際に休薬期間が短時間で済み、出血や血栓を軽減できるためにワルファリンからエドキサバン等のDOACへの切り替えが多く研究されています。」と追記します。</p> <p>ヘパリン置換を行わず、エドキサバンの1日休薬で内視鏡的処置を行う新しいガイドラインに沿ったデータを集める目的の研究です。</p> <p>エドキサバンの休薬は処置の当日だけです。その場合の後出血の頻度を検証する研究です。</p> <p>「非常に高い頻度で」を削除し、20-40%だけにします。</p>

10	同意説明文書 P2 1.7	<ul style="list-style-type: none"> <li>・①②にてお示しされている項目も含む研究全体の項目と評価visitを、研究スケジュールとして（一覧表）記載整備をお願いします。</li> <li>同意取得、消化器内視鏡当日を軸に、処置前のエドキサバン内服最終日、入院（前日？内視鏡処置当日？）、処置翌日の内視鏡*、エドキサバン再開、臨床検査項目なども）退院(内視鏡後〇日目ですか？)</li> <li>・処置翌日の内視鏡*について、『2nd look』（P4）の表記は一般的には理解するのは難しいです。その目的、拒否(2回目の内視鏡のみ辞退)の可否、（P5上から7行目～の意味が申し出なのか、この処置に該当する場合なのか分かりませんでした）、2回目の内視鏡検査の費用負担、研究として実施するものなのかどうか、（抗凝固療法を行う患者は2回目の内視鏡は必須であり保険適応なのか、それとも当該研究の後出血確認のためなのか）</li> </ul>	医学専門家	<p>ご指摘のように、通常の診療で行うことと、この臨床研究に参加することによって必要となる検査や評価項目が混在し、分かりにくくなっていますので、一覧表として作成し追加します。</p> <p>また、2nd lookの表記についても、分かりにくい表現ですので、用語説明一覧に記載いたします。</p>
11	同意説明文書 P4	<ul style="list-style-type: none"> <li>●研究に参加していただける方の主な条件</li> <li>2.本人から同意を得られる場合 が条件かと思えます。今後の医学の発展に貢献して頂けることに賛同していただいたとする表現は、強制力が働いていると思えます。記載整備をお願いします。</li> </ul>	医学専門家	<p>本人から同意を得られた場合とします。</p>
12	同意説明文書 P4 3.2	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ワルファリン治療者がこの研究に参加する場合、循環器内科や当該診療科にて凝固機能検査値を確認する等検査や来院が増加すると思われます。被験者へ説明する必要があります。エドキサバン群へ移行する被験者に向けた説明の記載整備をお願いします。</li> <li>・①もし主治医が<u>変更</u>に反対した場合は の箇所は、→臨床研究に参加すべきでない判断される場合は 等いかがでしょうか。</li> <li>また、処方している主治医、処方主治医、主治医 とある単語は統一されたほうが良いと思えます。</li> </ul>	医学専門家	<p>ワルファリン服用患者さんとエドキサバン服用患者さん別にそれぞれ説明を追加します。</p> <p>ご指摘のように、「臨床研究に参加すべきでない判断される場合」と変更いたします。</p> <p>また、「処方主治医」に統一いたします。</p>
13	同意説明文書 P4～5	<p>プロトコルを反映いただければよいのですが、①ワルファリン治療患者がエドキサバンに移行した患者は、内視鏡処置前日の朝にエドキサバンを一旦中止します（前日から中止するのでしょうか。前日は内服するのでしょうか）</p> <p>また、「②すでにエドキサバンを服用している患者さんは、内視鏡処置前日の朝までエドキサバンを継続し、内視鏡処置の前日の朝にエドキサバンを一旦中止します。」とあり、服用はいつまでなのか、明確となるよう記載整備をお願いします。（①と②の違いがあるように思えたため）</p>	医学専門家	<p>明確となるように、記載を修正いたします。</p>
14	同意説明文書 P5 4.1	<p>予測される利益</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・エドキサバン群の治療計画上の入院日数がヘパリン置換の入院日数より短いことは利益かもしれません。しかしながら、この研究において術後出血率を検証しようとしているので、利益にはならないと思えます。</li> </ul>	医学専門家	<p>術後出血率の減少を削除し、入院日数がより短くなることを、予測される利益とします。</p>
15	同意説明文書 P5 4.2	<p>予測される不利益</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・(4行目)今回ヘパリン置換を行わないことで血栓症等の発生割合が高まる可能性を述べておられますが、エドキサバンの休薬の影響に伴う不利益も記載されたほうが良いと思えます。</li> <li>・この度は健康被害の補償制度への加入はないとのことですが、血栓症や出血等の早期発見のために講じている検査や、「もしもあなたが手足のしびれや息苦しさ等おかしいと感じる場合は、いつでもスタッフへお声がけください。適切な医療を行います」など、記載整備はいかがでしょうか。</li> </ul>	医学専門家	<p>予測される不利益の中に、エドキサバンの休薬も血栓症の発生の可能性があることを追記します。通常の診療手順で検査を行う旨を追記します。また、「もしもあなたが手足のしびれや息苦しさ等おかしいと感じる場合は、いつでもスタッフへお声がけください。適切な医療を行います」という記載を追記します。</p>

16	同意説明文書 P7 10.	P7下から2行目、第一三共株式会社から資金提供…とありますが、第一三共はリクシアナの発売元であることを明記したほうが良いと思います。	医学専門家	追記します。
17	同意説明文書 P7 10.	第一三共株式会社がエドキサバンの製造元である旨の記載があったほうが良いと考えます。COI基準の1参照。 例えば、4行目「この研究は、エドキサバンの製造元である第一三共株式会社からの研修資金を用いて行われます。」。	生命倫理・法律の専門家	「この研究は、エドキサバンの製造元である第一三共株式会社からの研修資金を用いて行われます。」という記載を追記します。
18	同意説明文書 P7 8	・もししたらテンプレートの誤りかもしれません。 「なお、この臨床試験が正しく行われていて秘密が守られることを前提として」→なおこの臨床研究が正しく行われているかどうかを調べるために、です。秘密が守られるとは、モニタリングや閲覧において、あなたの個人情報を守られることを述べるべきであり、文言を検討してください。	医学専門家	テンプレートの誤りでした。修正いたします。
19	同意説明文書 P1 1.1、1.2 P6 7	・意志→意思 複数あります。テンプレートの誤りではないでしょうか？	医学専門家	テンプレートの誤りでした。修正いたします。
20	実施計画 1(3)	実施計画2ページ目の石井博美さんと石井和広さんのe-RAD番号がおなじなのは？	医学専門家	ファルマシユール社の法人としてのe-RAD番号です。
21	研究計画書 P8 5.(4)	中止基準 ⑤適格性を満足しない→満たさない	医学専門家	変更します。
22	研究計画書 P2(4) P3.4	『記載整備事項』 ・①研究セットアップ業務、②研究事務局の支援業～～～ ⇒②だけフォントが異なっています。 ・CTCAE※：8ページCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) ⇒実際には9ページです。	医学専門家	修正します。
23	同意説明文書 P2 1.7 P3 1.8 P4 P10	・句読点が「、」と「，」が混在していますが、統一した方が良いと思います。 ・～～～、この研究のデータとして活用します ⇒文末に「。」 ・1.8ご協力をお願いする期間と研究全体の期間 ⇒入院期間も入れたほうが良いと思います。 ・3.1対象となる患者さん 内視鏡的粘膜炎下層剥離術の「剥」のみフォントが異なります。 ・投与方法の図説 患者さん説明としては、2ndlookは分かりにくいと思います。 ・多形□紅斑 ⇒□の部分を変更下さい	医学専門家	修正いたします。
24	同意撤回書	(見本)が残っています。	医学専門家	削除します。
25	実施計画 2(1)	主たる選択基準 ワファリン⇒フルワファリン と思います。	医学専門家	修正します。
26	モニタリング手順書	モニタリング報告書 p2. □ なし □ あり↓ ⇒↓はどのような意図でしょうか？ 文章でも指示をした方が的確と思います。	医学専門家	追記します。
27	疾病等が発生した場合の手順書 P2(2)	予測することができない場合は「予測できない」ものとして扱う。また、研究に適用可能な情報から予測可能であっても、その～～ ⇒上記の文章のみフォントサイズが異なっています。	医学専門家	修正します。

質 問				研究者回答
1	研究計画書	内視鏡治療後の採血はいらないでしょうか？	医学専門家	通常の診療手順で実施します。
2	研究計画書	本研究の現在までの安全性について説明してください。	医学専門家	3例までの状況を報告します。
3	研究計画書	術後出血の減少と入院期間の短縮を目的とした研究ですが、単armの40例の研究ではガイドラインを書き換えるまでのエビデンスに至らないと思われませんが、今後の研究計画をお示ください。	医学専門家	2017年のガイドラインの追補のステートメントのエビデンスを高めるのが目的で、ガイドラインの書き換えが目的ではありません。過去にも40例程度の研究の集積でガイドラインが作成されてきているのでその一環になればと考えています。
4	研究計画書 P4 4.(2)	2nd lookを行う人と行わない人の基準というものはあるのでしょうか。2nd lookで止血されていない人は、本研究ではその後どうなるのか明記された方がよいかと思えます。	医学専門家	2nd lookは、食道・胃の治療後には原則行い、大腸の治療後には原則行っていない。2nd lookで止血されていない人は、基準5.(4)中止基準にある通り、中止になります。
5	研究計画書 同意説明文書	本研究での入院期間はどのように設定しているのか、また、退院後の来院についてもどのように設定しているのか説明し、明記してください（同意説明文書も同様）。	医学専門家	内視鏡的処置のクリニカルパスに沿った入院期間で、退院後の来院は通常の診療と同様です。
6	同意説明文書 P10	別添のリスクの副作用について、添付文書と異なるようですが、出典は何でしょうか。	医学専門家	ご指定の通り、見直し修正します。
総 評				
1		【臨床研究の特徴】 内視鏡処置周術期におけるエドキサバンを用いた抗凝固療法の安全性、入院期間短縮を明らかにする単施設単一群介入研究である。最近頻用されている新規経口凝固薬を使用した、実臨床に即した臨床研究である。	技術専門員	
2		【注意すべき点】 患者説明用紙1.6研究の目的と意義の項目。“エドキサバンを用いると…入院期間が1週間に短縮でき、さらに術後の出血率の減少が期待できます”と記載がありますが、若干誘導的な印象をもちましたがいかがでしょうか。 ・ファルマシユール社とのCOi提示は必要ありませんでしょうか。	技術専門員	ファルマシユール社は第一三共株式会社と資本関係はありません。利益相反のガイダンスでもCROは様式1の「企業」に含まれないとされていますので不要です。
3		【考えられるメリット・デメリット】 メリット：入院期間の短縮、経口薬を用いる簡便性は明らかな優位性であり、さらに出血率の低下が証明されれば本研究における臨床的意義は大きい。 デメリット：（可能性は低いと思いますが）ヘパリン置換による従来法と比較して明らかに合併症が増加した場合にどの時点でどのように評価するか。	技術専門員	
4		【総評】 患者、医療者、医療経済的にも意義のある研究であり、デザインとしても倫理的にも特に問題はないと考えます。	技術専門員	
5		入院期間が短縮される可能性がある意義のある研究だと判断します。	医学専門家	
6		研究の実施に大きな問題はありませぬ。	医学専門家	
7		研究の継続は差し支えないかと思えます。	医学専門家	
8		入院期間の短縮が認められれば患者にとっては有益な研究と思われる。	一般の立場	
9		入院期間等が短縮できるのであれば患者にとっても良いことと思われ、意義ある。	医学専門家	

委員・技術専門員 意見書総括

事務局管理番号：SP18005
研究課題名：肝細胞癌治療のために分子標的薬内服中に生じる手足症候群に対する、かつおだしの有効性の探索的研究

指示・提案			研究者回答
1	研究計画書 同意説明文書	保湿、刺激除去など、通常診療で行われているHFS症状発現予防について、本研究ではどのように規定・許容するのか説明したうえで、実施計画書および同意説明文書に追記してください。	医学専門家 ありがとうございます。同意説明文書 p4, 項目14、研究計画書 p5, 2 臨床研究の背景に加筆し、これまでどおり、併用することを明記しました。
2	研究計画書 P 6 5.	研究計画書6ページ、下から5行目に「飲用いただく食品であるかつおだしにより手足症候群の発症率が有意に低いこと、これまでに対照群のデータの蓄積があることから」とありますが、有意に低いかどうかは、今回の研究目的ではないでしょうか？	医学専門家 ありがとうございます。ソラフェニブ単独では、有意に低いことが示されましたので、今後、レゴラフェニブ、レンバチニブ投与群でもさらに経過を観察するというので、同部分の加筆、訂正を行いました。
3	研究計画書	手足症候群の評価をする表や患者への問診の表を作成し、記入することにより、より正確な評価が可能になると思います。	医学専門家 ありがとうございます。ソラフェニブ、レゴラフェニブ、レンバチニブ、それぞれの服用ダイアリーに患者さんご自身に記入いただくこと、添付の（メーカーさんからのそれぞれの内服患者さんへの資料です）写真で問診するようにいたします。その旨を説明文書(p.4, 15)、計画書（p. 7）に明記いたしました。
4	研究計画書	効果判定基準があいまいで、どの程度の効果で有効とするのかわかりません。例えばgrade2以上の手足症候群の出現がこれまでの報告より何%減少したら有効とするのかなど。	医学専門家 ありがとうございます。先行研究（Kamimura K, et al. Cancer Research and Management, 2018）において、一般的な手足症候群の発症率と同程度である50-60%強の発症を、対照群である非飲用群で認め、飲用群ではその発症が10%程度に低下し、統計学的に有意な差を認め、有効性があると判断しました。本研究においては、使用する内服薬の違いがあり、特にレゴラフェニブでは手足症候群の発症率が一般的に70%-80%とされていることから、レンバチニブの発症率を既報の50-60%程度と仮定し 本研究においては、10%程度の余裕をもち、分子標的治療薬の使用によるグレード2以上の手足症候群の発症が20%以下となることを有効であると判断したいと思っております。計画書7に加筆いたしました。
5	研究計画書 P7 7.	・副次評価項目に重症度を入れてはいかがでしょうか。また、食欲、睡眠、倦怠感について記述では結果を取りまとめにくくなってしまふことから数値化（例えばいくつかのカテゴリに分ける、VASを設定するなど）された方がよろしいかと思っております。	医学専門家 ありがとうございます。ソラフェニブ、レゴラフェニブ、レンバチニブ、それぞれの服用ダイアリーに、患者さんご自身に記入いただくことができるので、そのダイアリーを毎回の診察時に確認することで、評価したいと存じます。説明文書の副次的評価項目部分、計画書の（メーカーさんからのそれぞれの内服患者さんへの資料です）例： <a href="https://pharma-navi.bayer.jp/hfs/static/pdf/support/tools-for-patient/STI170902.pdf">https://pharma-navi.bayer.jp/hfs/static/pdf/support/tools-for-patient/STI170902.pdf</a>
6	研究計画書 P 5 4.~5.	・この研究ではソラフェニブやレンバチニブやレゴラフェニブ開始時に研究協力を行うものと読みました。一般的な治療計画におけるこれら内服の抗がん剤治療の入院期間はどの程度でしょうか。 研究スケジュールでは、同意後(入院時)1週間は、加療は行われません。加療開始後2週間は入院計画と記されているため、被験者には一般治療の場合と比較する情報としてお示しされたほうが良いと思いたしました。	医学専門家 ありがとうございます。一般的にかつおだしの飲用を行わない場合でも、当科では、入院後に脳転移のないことを確認、さらに、保湿剤、皮膚のケア、による準備を行い、さらには服薬指導を行ってから開始しており、分子標的薬の内服は入院後5-7日たってからが一般的です。計画書p.5、説明文書15に加筆いたしました。
7	研究計画書 P6~7 5.	・選択基準 過去に分子標的治療薬を受けた方の組み入れは可能でしょうか。 ・選択基準 過去にHFSを起こした方の組み入れは可能でしょうか。 ・除外基準 現在手・足に他の皮膚病変、神経障害など有する方を除外する必要はないでしょうか。	医学専門家 ありがとうございます。その通りでございます。計画書P.7、説明文書項目 3 に追記、訂正しました。
8	研究計画書 P8 8(3)	分子標的治療薬の内服を中止する。とありますが、5の中止基準のところには分子標的治療薬の内服を減量・中止する、とあり、記載を統一してほしいです。	医学専門家 ありがとうございます。計画書p.8(3)を減量・中止するに変更いたしました。
9	同意説明文書 P2 1.4	・本研究の背景をもう少し整理されるのはいかがでしょうか。 例えば、肝細胞がんの治療のために、分子標的薬剤と呼ばれるお薬を用いる患者さんへ研究へのご協力をお願いしていること、分子標的薬剤は効果と共に、直接生命を脅かす副作用ではありませんが、皮膚の細胞がダメージを受けることにより、手や指先や足の裏がしびれや痛みを感じたり、赤くなり時に水ぶくれができたりすること、服用開始1~2週間が最も出やすく、患者さんの生活の質の低下や内服を続けることが困難になるなど、治療に対して大きな影響を与える場合があります。など。 また、なぜかつおだしが手足の血流を維持すると考えているのか、「含有されるアミノ酸のことも記載されてはいかがでしょうか。	医学専門家 ありがとうございます。記述を訂正、加筆いたしました。
10	同意説明文書 P4 3.2	研究で使用するお薬・医療機器について → <u>食品について</u> でも良いと思っております。	医学専門家 ありがとうございます。訂正いたしました。

11	同意説明文書	COIとの関係で、味の素株式会社から市販されているかつおだしを使用することを明示したほうが良いのではないかと思います。	生命倫理・法律の専門家	ありがとうございました。加筆いたしました。P4, 1.5。
12	同意説明文書 P4 5	「現時点で、本研究で使用するかつおだしの効果に対する代替法はありません」とは、「被験者食として提供するかつおだしの効果」を研究中なのか、「かつおだしが手足の血流を維持できるかどうかを研究中であり」ということでしょうか。	医学専門家	ありがとうございます。訂正いたしました。
13	同意説明文書 P7 12	研究期間を終えた後は「ご自身でかつお節」を購入していただくことになりま す、と記されています。この場合は、日常の食品としてかつお節を購入いただき、だしをとる要領で飲用分を作ってもらうことになる、などの表現が良いかと思 いました。院内で配給されたかつおだし商品の購入は業務用扱いなのか、ネット検索が難しかったため)	医学専門家	ありがとうございます。訂正いたしました。
14	同意説明文書 P7 13	本研究は抗がん剤を使用した臨床研究のため、抗がん剤内服開始後は副作用被害救済制度の使用はできません。	医学専門家	ありがとうございます。かつおだしの飲用に伴う副作用が生じた場合に備え、保険に加入しており、同部分は残しました。
15	同意説明文書 P7 13	・(10行目～)この研究は被験者食を用いますが、医薬品等副作用被害救済制度に該当するように記載されていますが、正しいでしょうか。 ・またこちらに別途緊急窓口を11問い合わせ、苦情等の連絡先ではなく設けるのであれば、被験者が躊躇せず連絡できるように、担当者名があったほうがよろしいかと思 いました。	医学専門家	ありがとうございます。訂正、加筆いたしました。
16	研究計画書 P8 8(2)	記載整備をお願いします。 比較対照→比較対象	医学専門家	ありがとうございます。訂正いたしました。
17	同意説明文書	誤記の修正をお願いします。 意志→意思 (P1 二か所、P2 一か所、・・・テンプレート? P7 12一 か所、)	医学専門家	ありがとうございます。訂正いたしました。
質 問			研究者回答	
1	研究計画書	それぞれの分子標的治療薬の初期投与量および減量基準は定めなくても大丈夫でしょうか？	医学専門家	ありがとうございます。レンバチニブは体重で投与量が決定されておりますが、ソラフェニブは患者さんの肝臓の予備能力などで主治医の裁量によって決定する部分が多く、一概に決定できないという点がございまして、記述してございません。一方で、今後、標準化の意味でもデータの蓄積により投与量の決定が事前に出来ると客観性も上昇すると感じます。
2	研究計画書 P6 5.	・被験者の適格性として、既に分子標的薬等による手足症候群のために加療(加療経験)者はどのようにお考えでしょうか。いずれかの薬剤を初めて投与される方が対象でしょうか。 ・手湿疹等のためステロイド含有軟膏の処方を受けている方の適格性はいかがでしょうか。	医学専門家	ありがとうございます。ご指摘いただきました点を、対象患者様の選択基準、除外基準に明記いたしました。
3	研究計画書 P4 2.	参考文献の要約について教えてください。(プロトコル内に記載いただくかあるいは別添をいただけると助かります。)	医学専門家	ありがとうございます。参考文献を添付いたします。
4	研究計画書 P4 4-2.	研究期間は4年とあります。当該研究で指定している分子標的薬を用いる症例数は年間どの程度見込まれますか。また研究参加期間は、「開始3週後」であり、エントリー見込みの割合についてご見解を教えてください。あるいは、50症例に到達した時点でエントリー終了をお考えでしょうか。	医学専門家	ありがとうございます。血管カテーテル治療から分子標的薬への移行例が増えてはいますが、その移行い明確な規定はなく、その頻度が一定しておりません。現時点では50例を目標に頑張りたいと存じます。
5	研究計画書 P4~5 4-4.	本造り一番だし極味150mLと削り節10gを200mLの水で煮出した、だし汁が同様であると判断した理由について説明してください。	医学専門家	ありがとうございます。これは企業秘密でもあり、詳細を明らかに出来ませんが、味の素の研究所から情報をいただいています。
6	研究計画書 P4 4-4.	・かつおだしを1日150mlに含有されるアミノ酸について教えてください。 ・被験者食「本造り一番だし極味」は、「病院の栄養科を通して診療科で準備する」とありますが、どのような役割分担で被験者に届くのでしょうか。 (食品衛生管理の側面より伺います)	医学専門家	ありがとうございます。企業秘密なので、本会議のみでとどめていただきたいのですが、●●●●●●●●●●でございます。本商品が一般で販売されておらず、食品の卸会社からしか、購入できないために栄養科かを通して購入いたします。
7	研究計画書	投与群は事前にかつおだしも摂取させておくが、発生率等を比較するのであればかつおだし非摂取群もセットしないのか。もしくはこれまでの手足症候群の発生率と比較するのかがわからない。効果があつたとする場合の根拠は？	医学専門家	ありがとうございます。先行研究(Kamimura K, et al. Cancer Research and Management, 2018)において、一般的な手足症候群の発症率である50-60%強の発症を、対照群である非飲用群で認め、飲用群ではその発症が10%程度(-40%)まで低下したことで、統計学的に有意な差を認め、有効性があると判断しました。本研究においては、これまでの効果がソラフェニブだけではなく、レゴラフェニブやレンバチニブといった様々な分子標的薬が使用できる状況で、いずれも手足症候群が問題となるため、これらの薬物に対しても同様の効果が得られるのか、摂取群として、これまでの対照群の発症率、などと比較します。勿論、ご指摘の通り、レゴラフェニブ、レンバチニブでも非摂取群を設定するという考えも当初はありましたが、6群になること、分子標的薬投与の患者さんが、まだそれほど多くない事から今回の設定といたしました。

8	研究計画書	かつおだしの効果は直ちに現れるのか、ある程度時間がかかるのかそれによって効果判定の時点を退院後にもすべきではないか。	医学専門家	ありがとうございます。手足症候群は多くの症例で2-3週で出現しますので、その効果は比較的早期に鑑みることが出来ると考え、また先行研究においても同様の結果でした。一方で、患者様は定期的に通院されますので、外来でも慎重に経過を観察させていただきます。
9	研究計画書 P5	かつおだしを飲用する期間を3週間とした根拠を教えてください。	医学専門家	ありがとうございます。分子標的薬の内服開始後二週で手足症候群が生ずることが多いということ、文献5の先行研究と同じ設定であるという点に起因しております。
10	研究計画書	入院食では試験薬以外には、かつおだしは制限していると解釈していいですか？	医学専門家	ありがとうございます。入院食は制限をいたしませんので、対照群と同じレベル、すなわち普通の食事と同じに設定しております。
11	研究計画書	だし汁だけを150ml飲むのはかなり辛いと思われます。料理に混ぜて150mlを摂取するというようなことは可能なのでしょうか。	一般の立場	ありがとうございます。ソラフェニブの患者様でこれまでに40例以上の方が飲用されました。ほとんどの方はそのままの飲用に問題ございませんでした。一方で、ご指摘の通り、ご飯にかけたり、おひたしにかけていただいても問題はございません。
12	実施計画 3(1)	入院食では試験薬以外には、かつおだしは制限していると解釈していいですか？	医学専門家	ありがとうございます。入院食は制限をいたしませんので、対照群と同じレベル、すなわち普通の食事と同じに設定しております。
13	研究計画書	評価方法を視診、問診、ドプラーエコーで確認するというが、その基準は定まっているのか。	医学専門家	ありがとうございます。視診につきましては、患者さまにも服用ダイアリーに患者さんご自身に記入いただくこと、添付の（メーカーさんからのそれぞれの内服患者さんへの資料です）写真で問診するようにいたします。ドプラーエコーは、先行研究（Kamimura K, et al. Cancer Research and Management, 2018）において、内服開始前の10%以上の血流低下を低下として判断し、またその低下が手足症候群の発症と有意な相関を呈しております。
14	研究計画書 P6 4-7.	手足症候群としてステロイド含有軟膏などによる加療とありますが、どのグレードになったら開始をお考えでしょうか。	医学専門家	ありがとうございます。グレード2以上を開始考慮としております。
15	研究計画書 P8 8.(3)	研究計画書8ページ中段に効安の記載がありますが、そこに「委員会に対して、…の報告を行い、それらをデータセンターがまとめて、定期モニタリングとして提出する。」とありますが、データセンターは存在しないのではありませんか？	医学専門家	ありがとうございます。訂正いたしました。一方で、分担を含む研究者らが、データをきちんと整理、集約、管理いたします。
16	利益相反管理基準	様式Bの欄が空欄になっていますが、製造販売業者として味の素を記載する必要はないという理解でよろしいでしょうか。	生命倫理・法律の専門家	はい、検討していただきましたが、COIはなく、購入も当科の研究費で行なっております。
<b>総 評</b>				
1		【臨床研究の特徴】 肝臓がんに対する化学療法の後で、手足に生じる副作用について、液体かつおだしの内用が副作用を軽減する可能性があるため、実際に投与してどれくらいの効果があるか調査する研究。	技術専門員	ありがとうございます。
2		【注意すべき点】 主要評価項目であるHFSの発症の有無について、疼痛が見られたり、紅斑があっても疼痛が認められなかったり、いろいろな場合が考えられますので、本研究においてHFSの発症はこう規定する、という基準を設けられた方がよろしいかと思えます。	技術専門員	ありがとうございます。ソラフェニブ、レゴラフェニブ、レンパチニブ、それぞれの服用ダイアリーに患者さんご自身に記入いただくこと、添付の（メーカーさんからのそれぞれの内服患者さんへの資料です）写真で問診し、より客観的な評価が可能となるようにいたします。グレード2以上が明らかに診断可能と考えております。
3		【考えられるメリット・デメリット】 メリットは、症状の軽快がみられるかもしれないこと。 デメリットとしては、味の好き嫌いなどは考えられるかもしれません。	技術専門員	ありがとうございます。
4		研究を行うにあたり特段の問題はないかと考えます。	技術専門員	ありがとうございます。
5		ユニークな臨床研究だと思います。	医学専門家	ありがとうございます。
6		分子標的薬剤の副作用の一つである手足症候群は発症すると、しびれや痛みを伴い患者さんのQOLは著しく損なわれます。もしも身近な食品でしびれや痛みの発症を抑制できるなら福音となると思われます。探索的な研究段階ではありますが研究を行うことに問題はないと思えます。	医学専門家	ありがとうございます。
7		指示・提案事項が解決されれば、実施に問題はありませぬ。	医学専門家	ありがとうございます。
8		日常的に摂取しているかつおだしですので問題はないと思えます。	一般の立場	ありがとうございます。

委員・技術専門員 意見書総括

事務局管理番号：SP18008

研究課題名：2型糖尿病メトホルミン投与例に対するイプラグリフロジン併用療法とシタグリプチン併用療法のランダム化比較研究

指示・提案		研究者回答
1	研究計画書 P18 12. 研究計画書P18の12. 統計解析ですが、この解析では2群間の優劣はわかっても、この研究の目的である「食事・運動療法等の患者背景も含めて集計・解析することにより、両薬が適した患者像を検討する。」判明しないと思いますが、いかがですか？	医学専門家 ご指摘ありがとうございます。 主要評価項目の解析は研究計画書P18の12に記載したとおり行い、2群間の優劣を明らかにします。副次評価項目は別途統計解析計画書を作成し、研究計画書P10の6. 3評価項目2) 最終行に記載したとおり、『職業・就労状況・ライフスタイル（食事・運動）などの患者背景別に集計・解析を実施します。 職業・就労状況・ライフスタイル(食事・運動)は研究計画書P16の9. 1. 5 その他の検査に記載したとおり、「食事・運動行動質問票(IPAQ、FFQ)」、ライフコーダ(身体活動計)を用いて調査を行います。
2	研究計画書 記載整備事項ですが、実施計画書 10 項の安全性について、統合指針の記載が残っているように思われます。（「厚労大臣への報告は、研究機関の長が行う」など）記載の再確認をお願いいたします。	医学専門家 御指摘ありがとうございます。 研究計画書P17の10. 2. 2内の重篤な有害事象の報告について、以下の記載整備を行いました。 研究責任医師または研究分担医師は、重篤な有害事象を認めた場合、使用薬剤との関連性に関わらず、速やかに研究代表医師に報告する。さらに、研究代表医師は共同研究機関への周知を行う。 また、妊娠および授乳ならびにそれに伴う結果、適応外使用、薬物相互作用、過剰投与、薬物の乱用または誤用、薬物効果の欠如などが判明した場合についても、速やかに使用薬剤を製造販売する企業に報告する。報告した安全性情報に関し、当該企業から質問があった場合、速やかに回答するものとする。また当該企業の要求に応じ、安全性情報の追跡調査を行う。
3	同意説明文書 P5 7. 説明書 7 に臨床研究保険に加入していることも加えてはいかがでしょうか。	医学専門家 ご指摘ありがとうございます。 経過措置期間②に含まれる審査であり、既に症例登録を終了していることから、同意説明文書を含むインフォームドコンセントに関する内容は対応は行っておりません。
4	同意説明文書 P6 10. 研究計画書 同意説明文書内には、被験者への交通費等の負担を軽減するために、6回の来院タイミングに、各2000円を患者に支払うとあります。研究計画書内にはありませんので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。 以下の記載を追加しました。 20.3 対象患者の負担軽減費 研究対象者に対して、この臨床研究のために来院した際に、交通費などの負担を軽減するため、登録時と併用療法期間の0週、4週、12週、24週、36週、52週に各2000円の支払いを行う。
5	同意説明文書 同意書および同意撤回書の添付をお願いします。	医学専門家 ご指摘ありがとうございます。 経過措置期間②に含まれる審査であり、既に症例登録を終了していることから、同意説明文書を含むインフォームドコンセントに関する内容は対応は行っておりません。
6	同意説明文書 P1、P6 ・この臨床研究は倫理審査委員会(治験審査委員会)→委員会名称及び設置者、所在地、委員会に関する問い合わせ窓口は、定型の内容へ修正をお願いします。 ・疾病等が発生した場合の対応に関する手順書 フッター箇所：…の台頭→対応でしょうか。	医学専門家 ご指摘ありがとうございます。 経過措置期間②に含まれる審査であり、既に症例登録を終了していることから、同意説明文書を含むインフォームドコンセントに関する内容は対応は行っておりません。
質問		研究者回答
1	研究計画書 利益相反管理基準 研究計画書 19 頁「17」には、「本研究は、アステラス製薬株式会社、小野薬品工業株式会社、MSD株式会社、大日本住友製薬株式会社が製造販売する医薬品を使用する。」と記載されていますが、様式Bには「本研究対象医薬品薬剤等を製造販売（Q1）」の記載がありません。記載は不要ということでしょうか。 記載の必要がある場合には、同意説明文書にも明示する必要があるものと思料いたします。	生命倫理・法律の専門家 利益相反報告書は適切に記載をしたつもりであります。申し訳ありませんが、ご指摘事項をもう一度ご確認頂けますよう、お願い申し上げます。
総評		



1	【臨床研究の特徴】 インスリン抵抗性が想定される2型糖尿病患者にメトホルミンが投与されている状態で、次に追加する経口血糖降下薬として、作用機序の異なる二つの薬剤、すなわちSGLT2阻害薬のイブラグリフロジンとDPP-4阻害薬のシタグリプチンのどちらが有効であるかをランダム化比較試験にて検証する研究である。	技術専門員	
2	【注意すべき点】 いずれの薬剤においても、可能性は低いものの低血糖の出現に留意する必要がある。イブラグリフロジンにおいては脱水、尿路・性器感染症、皮膚症状、ケトアシドーシスの副作用に注意する必要がある。また、シタグリプチンにおいては急性膵炎、間質性肺炎の副作用に注意する必要がある。	技術専門員	
3	【考えられるメリット・デメリット】 メリット：2型糖尿病においてメトホルミンの次に使用する経口血糖降下薬として、作用機序の異なるSGLT2阻害薬とDPP-4阻害薬のうちどちらを選ぶかにつき、治療効果と患者データの関連に関する解析を通して、患者個々に合わせた治療指針を提供するエビデンスとなることが期待される。デメリット：SGLT2阻害薬は肥満患者に有効であり、ランダム化により肥満のない患者にSGLT2阻害薬が割り振られる可能性がある。ただし、メトホルミン使用患者が本研究の対象であるため、そもそもインスリン抵抗性の高い肥満傾向のある患者が本研究の参加者であり、上記デメリットが生じる可能性は低い。	技術専門員	
4	メリットがデメリットを大きく上回る研究である。疾病等が発生した場合の対応、モニタリング、監査計画とも完備されている。両薬剤とも近年開発された薬剤であり、使用実績が少ないことから、上記副作用の発現に注意しながら研究を進める必要があると思われる。	技術専門員	
5	有意義な臨床研究と判断します。	医学専門家	
6	研究継続について、特に問題ありません。	医学専門家	
7	研究の継続に大きな問題はありません。	医学専門家	
8	研究の継続について特段の問題はないと考えます。	医学専門家	
9	指示通りの修正がされています。	医学専門家	