

第 10 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 3 月 1 日（金） 16：00～17：09

【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	<新規審査>SP18013 研究課題名：冠動脈疾患合併骨粗鬆症症例に対するデノスマブ群とアレンドロン酸群の冠動脈石灰化スコアに与える影響を評価するための非盲検化群間比較試験	
議題提出者	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院	氏名：南野 徹
資料受取年月日	2019 年 1 月 24 日	
出席者(委員)	西條, 長村, 横山, 小池, 石上, 鈴木, 若槻, 宮坂, 久保田	
(技術専門員)	今井 教雄	
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		
<p><別紙 1：委員・技術専門員意見書総括をもとに質疑進行。></p> <p><u>委員(医学)</u>：指示・提案 2 について、【研究計画書の症例数の設定根拠で「デノスマブにおける 9 割の増加抑制」と記載されているが、裏付けるデータが「2. 目的・背景および試験計画の根拠」の引用文献等にあるか。】</p> <p><u>(申請者)</u>：「デノスマブにおける 9 割の増加抑制」の根拠となる過去文献はない。デノスマブを用いた冠動脈石灰化スコアを見る臨床研究は、大規模なもの、100 例前後のものであっても、過去に例がない。今回 100 例で 9 割抑制することができれば、有余を持ってデノスマブが対照薬に対して有効であることを探索的に証明可能となるため、実現可能な人数で症例数を設定した。</p> <p><u>委員(医学)</u>：「9 割の増加抑制を見込み」などと記載した方が誤解がない。症例設計の部分は、実際のデータに裏づいているか、研究者側の期待・臨床的な研究からか、のちに結果がうまく出なかった場合の解釈など、そのようなことを追記されるのが理想である。</p> <p><u>(申請者)</u>：そのように修正する。</p> <p><u>委員(医学)</u>：指示・提案 4 について、【選択基準に「骨粗鬆症の診断は新規、既診断は問わない。既診断の場合、骨粗鬆症薬使用の有無も問わない。」とありますが、デノスマブの投与例も参加可能という理解でいいですか？結果に影響があると考えますが。</p> <p>それに関して割り付けにより既治療例では先行治療が変わる可能性があることなど、同意説明文書でも補足説明が必要と思います。】</p> <p><u>(申請者)</u>：指摘の通りであり、両者とも確かに影響を与える可能性があるため除外基準として新規追加した。また、同意文書も先行治療が変わる可能性があることについても明記した。</p>		

委員(医学): 指示・提案 6 番について【1.研究の目的

- ・アレンドロン酸群と比較する目的であることについて、記載整備をお願いします。
- ・アレンドロン酸を対照群とした根拠も記載整備をお願いいたします。】

(申請者): アレンドロン酸は骨粗鬆症治療ガイドラインにおいてデノスマブ同様、第一選択で用いられる薬ではあるが、詳細な作用点は異なっている。アレンドロン酸の過去の研究では血管に対する石灰化抑制の機序、石灰化抑制効果がないという結果が出ており、今回デノスマブに対する対照対象薬として選択した。質問後半の部分は、他のビスホスホネート製剤もアレンドロン酸以外にも多数あるが、可能な限り余計な交絡因子を省くため、もっとも市場シェアが大きいと考えられたアレンドロン酸一剤に限定した。同意説明文書を既に修正済みである。

委員(医学): 指示・提案 11 について【デノスマブ群と、アレンドロン酸群とで薬価の違いによる自己負担分の差際はどれくらいを想定されていますでしょうか。(結構異なる場合には説明文書への追記が必要かと考えての質問です)】

(申請者): 薬価収載から計算した大体の価格であるが、アレンドロン酸は先発品を使用した場合 50 週で約 26,500 円、3 割負担で約 8,000 円、後発品の使用も認めており、この場合約 10,000 円、3 割負担で 3,000 円である。デノスマブの場合、付属のデノタスと合わせると 50 週で約 70,000 円、3 割負担で 21,000 円と試算された。以上のことは同意書に追記した。

委員(医学): 指示・提案 16,17,18 について

【16 番 利益についての記載がありません。同意説明文書 (p.8、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) と同様の内容をここにも記載してはどうでしょうか。】

【17 番 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ですが、誘導的な記載と考えます。】

【18 番 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

・プロトコル P24 14.4 被験者の利益・不利益の内容を記載されてはいかがでしょうか。また上から 3~4 行目の文は被験者が直接得る利益ではないと思います。

・アレンドロン酸群には割り付けられた際は、消化器症状などが出やすいためそれぞれの研究薬群に分けた副作用と対処について記載整備されてはいかがでしょうか。】

(申請者): 同意説明文書を見直したところ、4 の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と、5 の予想される効果及び主な副作用の点が大分重複していた。両者をまとめた上で、利益に関しては骨粗鬆症を改善させること、不利益に関しては副作用のリスクや採血の必要性、CT 撮影の必要性、時間的な負担にまとめて記載を修正した。

委員(医学): 指示・提案 20 番について【「本研究で用いる薬剤 (・・・) は、すでに日本を含め世界各国で発売されており、骨粗鬆症の患者さんに対して使用することが承認された薬剤です。」の記述は、5. 予想される効果及び主な副作用の説明 2 行目「本研究で用いる薬剤・・・あなたの骨粗鬆症を改善させることが期待できます。」の後に「すでに日本を含め・・・使用することが承認された

薬剤です。」を挿入し、「しかし、現在ある・・・効果だけでなく副作用があります。」と続いた方が頭での整理がし易いと思います。】

(申請者)：指摘のとおり記載修正した。

委員(医学)：指示・提案 15・17 番について質問した委員からお願いしたい。

委員(法・生命倫理)：15 について、一般の方が「厚労省の認可を受けていません」について、なぜ受けていないのかと思われる方もいると思われるため、未認可である背景を記載したらどうか。17 について、有害事象が「床ずれ」程度であれば、重大な事故は報告されていないことを記載してはどうか。あとは誤記についてである。

(申請者)：認可を受けてない理由は新たに開発したこと、ミズホ株式会社は他にも骨盤固定器を持っており、経験から踏襲して作製していることを示すことで被験者には安心していただけたと考え、その点を記載した。重大な報告はされていない旨も記載した。

委員(医学)：指示・提案 22 番について【臨床研究保険に加入する旨が研究計画書と説明文書に記載されています。臨床研究保険によりカバーする範囲が異なることがあります。また、説明文書に特に記載がないと休業補償等を含めて金銭的補償がなされると思ひ込むことも想定されます。臨床研究保険の内容についてはいかがでしょうか。】

(申請者)：臨床研究保険には加入しないという方針である。本研究は保険診療内で行う治療であるため、副作用発症時は健康保険で治療する方針である。記載も修正した。

委員(医学)：質問 1 番について【アレンドロン酸群が対照群でデノスマブ群が試験群と考えられますが、ビスホスホネート製剤はこれまでの研究で効果がないことが示されており、対照群をアレンドロン酸群に限定する必要性がないのではと思いますが如何ですか。】

(申請者)：先ほども述べた通り可能な限り余計な交絡因子を省くため、アレンドロン酸一剤に限定したい。

委員(医学)：質問 3 番について【本研究が「非盲検化」であるのは、デノスマブ群とアレンドロン酸群とで投与の方法が異なるため、盲検化が不可能であるためと思われませんが、本研究を非盲検化試験として実施することのメリットとデメリットはどう評価されていますか？】

(申請者)：メリットはデノスマブの対象薬をプラセボとした場合、患者さんに対する骨粗鬆症の治療が適切に行われないう状況を回避できる。逆にデメリットは評価項目にバイアス等々が入る恐れがあるが、主要評価項目の画像診断は外部組織に解析依頼を委託しているため、なるべくバイアスを除外できるよう努めている。

委員(医学)：質問 8 番について【研究計画書には、監査については記載がありませんが、実施しないということでしょうか。実施しない場合にはその理由はどのようなもののでしょうか。】

(申請者)：臨床研究法で定められている監査は COI で記載されている事項に該当する場合は必須とすると解釈している。本研究では監査は実施せず、リスクベースで研究者が監査の必要性を吟味し、必要であれば実施すると解釈している。本研究の監査は研究者単位で法律違反がないか確認し、CRB

と連絡を密にして対応したい。また監査を行わない点について計画書に記載した。

委員(医学)：質問 9 番について【個々の登録例において骨粗鬆症の治療方針に関して整形外科専門医の意見を聞くことは検討されていますか。】

(申請者)：協力病院の中には整形外科医が常勤で働いていない施設もあり、整形外科医の介入は必須とされていない。また骨粗鬆症は一般の内科開業医でも診ている疾患であり、我々がガイドライン通りしっかり診断することには特に問題ないと考える。当然整形外科へのコンサルトは各施設の判断で施行することは可能と考えている。

委員(医学)：質問 10 番について【技術専門員評価書の「注意すべき点」に対する対応、「考えられるデメリット」に対する対応を教えてください。

総評 2 【注意すべき点】

対象を明確に『骨粗鬆症例』としている。本研究計画における骨粗鬆症の診断は骨密度のみであるが、診断基準には脆弱性骨折の既往が含まれている。無症候性椎体骨折の否定目的に脊椎 X 線検査の施行が望ましいと考えられた。

また、アレンドロン酸およびデノスマブ投与中の骨密度の評価が開始前と 4 年後になっているが、実臨床で効果不十分例も散見される。『骨粗鬆症の治療として効果不十分例』に対して評価を行わずに 4 年間も投与を続けることの是非に関しては検討されておらず、『骨粗鬆症治療』という観点では適切な治療がなされないことが危惧される。

総評 3 【考えられるメリット・デメリット】

デノスマブ投与で冠動脈石灰化を抑制する効果が明らかとなれば骨粗鬆症治療と冠動脈疾患の双方の予防を同時に行うことが可能となり、大きなメリットとなりうると思われる。しかしながら対象者に適切な骨粗鬆症治療がなされていない可能性があり、患者に対してはデメリットとなりうる。】

(申請者)：総評 2 番に関して、骨粗鬆症診断の手順書を新たに作成し、そこに無症候性椎体骨折や既往で画像診断されていない人は診断後に撮影する記載を変更した。注意すべき点の後半の骨密度の開始前と 4 年後と記載されていたが本研究は 50 週の研究で約 1 年間であるため、恐らくこれは 50 月の間違いだったのか、50 週で 1 年間の介入を予定している。

3 番目の【考えられるメリット・デメリット】に関しては、本研究で用いる薬はどちらも第一選択薬であるため、いずれの群でも骨粗鬆症に対して適切な治療がなされないということはなく、問題ないと判断している。

《申請者退出》

(委員長)：それでは委員のみで審議する。意見があればうかがいたい。

委員からの質問・提案については既に修正がされており、本日一点だけ症例数の設定根拠の部分を追記していただくため、継続審査とし、修正については簡便審査とする。

【議題 2】

議題名称	<新規審査>SP18014 研究課題名：心房細動患者における直接トロンビン阻害薬と選択的直接作用型第 Xa 因子阻害剤内服中のカテーテル侵襲時の凝固線溶因子変化を評価するためのランダム化比較試験	
議題提出者	医療機関名：新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科学	氏名：和泉 大輔
資料受取年月日	2019年1月25日	
出席者(委員)	西條, 長村, 横山, 小池, 石上, 鈴木, 若槻, 宮坂, 久保田	
(技術専門員)	森山 雅人	
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		
<p><別紙 2：委員・技術専門員意見書総括をもとに質疑進行></p> <p><u>委員(医学)</u>：指示・提案 1 について【研究室計画書では研究責任医師の記載がありません。実施体制は別紙ですが、研究計画書本体の責任を明らかにするためにも記載したほうがよいと思われます。】</p> <p><u>(申請者)</u>：今回は多施設のため研究代表医師になるが、21 の研究実施体制に追記した。</p> <p><u>委員(医学)</u>：指示・提案 4,5 について【同意説明文書、研究計画書「同意説明文書 4 ページでは「20 歳以上が対象」としているが、研究計画書 7 ページで「40 歳以上 80 歳未満」としている。そうであればどちらかを直す必要がないか。】</p> <p><u>(申請者)</u>：当初 20 歳以上で計画し、途中から 40～80 に変更したところ、説明文書の修正が漏れていた。説明文書の方も修正した。</p> <p><u>委員(医学)</u>：指示・提案 7 について【説明文書では同意の撤回の手続きが具体的に記載されていないようです。また、同意撤回文書の「これまでに実施した検査など、既に登録されている匿名化されたデータがある場合、このデータの使用可否」の記載は、被験者にわかりにくように思えます。また、匿名化されたデータというのは、既にデータとして処理が進み特定の個人のデータを削除できなくなった段階のことでしょうか、それともデータとして EDC 上に入力された段階でしょうか。研究計画書においても明記されてはいかがでしょうか。】</p> <p><u>(申請者)</u>：匿名化は EDC 入力時点と研究計画書に記載した。</p> <p>説明文書の撤回の手続きは、「撤回可能であり担当医師にご相談ください」と記載があるため、それ以上のことはここに記載しなくても問題ないと考えます。同意書の匿名化されているデータの使用可否は、確かにわかりにくいため、破棄できないこととした。またその選択肢は削除している。</p> <p><u>委員(医学)</u>：指示・提案 9 について【短時間に複数回の採血が予定されております。また、「血液を通常よ</p>		

り約 30ml 多く取ることとなります」と記載されておりますが、採血方法に関してその都度穿刺するのか、留置されたルートから採血するのか、一回採血量などもう少し具体的に記載をした方がよいように思います。】回答をお願いしたい。

(申請者)：採血方法はその都度穿刺するのではなく、留置されたルートから採血、カテーテルの時はカテーテルシースから採血することで、必要以上に針を刺さないことを明記した。

委員(医学)：指示・提案 10 について【1.研究目的・読み手には、ご自身が心房細動と診断されアブレーションを勧められる段階であることを追記いただくことは可能でしょうか。

・ダビガトランとアピキサパンいずれかを服用いただきたいこと、経皮的な筋焼灼術日に凝固線溶因子の変化を比較することについて、記載整備をお願いします。

・『直接型経口抗凝固薬をまとめて「DOAC(もしくは NOAC)と呼びます。』という表記が必要なのであれば呼称をカタカナ等で記されてはいかがでしょうか。】

(申請者)：研究目的のページが変わった 4 の 1 番目に記載したが、「あなたのように…」と示し、アブレーションを勧められる段階であることを明記した。またダビガトランかアピキサパンのいずれかを内服していただくことを記載した。DOAC もしくは NOAC に、ルビをふってカタカナで「ドアク、ノアク」の読み方を記載した。

委員(医学)：指示・提案 13 について【文章の最後に「血液の凝固と線溶」について、その仕組みの分かり易い説明が追加されれば、対象者にとっては研究内容への理解が深まると思います。】

(申請者)：どこまで一般的に書けているか不明だが、なるべくわかりやすいように記載した。

委員(医学)：指示・提案 14 について【過去の研究でダビガトランがその他の DOAC と比べて、手術時に止血に働く因子が作られやすい可能性が示唆されていますが、十分な検証には至っていません」と記載されていますが、被験者にはその可能性がどのような意味があるのかわかりにくいように思います。実際に投与を受けますので、臨床的な意義について触れてはいかがでしょうか。】

(申請者)：3 ページの一番下“十分な検証には至っていません”の後に、「手術の時により出血の少ない DOAC を選択できることが利益につながる」との一文を記載した。

委員(医学)：指示・提案 17 について【・利益についての記載がありません。研究計画書 (p.29、14-4 被験者の利益と不利益)には「研究期間中は、患者は定期的に詳細な検査を受け、健康状態の確認が行われる。」とあるので、同様の内容をここにも記載してはどうでしょうか。・副作用が生じた場合の対処が書かれていますが、まず「副作用が生じる可能性がある (詳細は次項参照)」ことを、ここに明記すべきではないでしょうか。】

(申請者)：提案の通りに記載した。

委員(医学)：指示・提案 19 について【添付文書に記載されているものが、「重大な副作用」と「その他の副作用」に区分されて記載されていますが、頻度の情報がありません。頻度についても記載があるべきだと思います。】

(申請者)：添付文書にある情報に関しては、可能な限り頻度を記載した。

委員(医学)：指示・提案 20 について【研究計画書 29 頁「14-3. 健康被害補償」には、「本研究で使用される薬剤はすべて適応内使用となるため、副作用による健康被害が生じた場合、(中略) 医薬品副作用救済制度の対象となる。本研究では(中略) 臨床研究保険に加入する。」と記載されています。

これに対し、同意説明文書 10 頁以下「12. 当該研究に伴う補償の有無」には、臨床研究保険の記載はありますが、医薬品の副作用による健康被害が生じた場合において医薬品医療機器総合機構による医薬品副作用救済制度の対象となる旨の記載がありません。両者は別の制度ですので、後者についても記載し、研究計画書と同意説明文書の記載内容を統一したほうが良いと考えます。】

(申請者)：本研究では臨床研究保険に加入しないが、加入する形で作成をしていた。研究計画書の方には加入しないと記載したが、説明文書の方には加入すると書いたままになっており、修正が必要となる。これらの修正点、医薬品医療機器総合機構による救済制度による説明は、説明文書に記載する。ちなみに今回は保険適用内での試験である。

委員(医学)：質問 1 について【研究の目的が、出血に対する特性の相違を明らかにする、とされています。その先の臨床への還元は何か意図されているか。】

(申請者)：今まで DOAC の出血に対する作用は一樣に考えてきたが、今回 DOAC の差異を示すことで、より適切な DOAC の選択、特に手術時などの大出血を伴う際の DOAC の選択を促すことができると考える。

委員(医学)：質問 2 について【カテーテル治療以前にダビガトラン、アピキサバン以外の抗凝固薬を投与された患者さんが試験にエントリーされた場合どのタイミングで切り替えるのですか。また抗血小板薬を 1 種類のみ服用した患者は除外基準には入らないようですが、試験中の抗血小板薬はどのようにされるのでしょうか。】

(申請者)：処方の切り替えのタイミングは、同意取得後の次の処方より切り替える。抗血小板薬は抗凝固薬と同様の薬ではあるが、通常投薬の目的が異なるために同時に内服するケースも多く存在する。よって研究中に抗血小板薬の投薬が必要な場合は、むしろ中止をしない方がより安全と考えられるため、内服を継続していただく。

委員(医学)：この抗凝固薬を飲んでどれくらい後に臨床研究実施するのか記載がなかったが、最低限の内服期間の定めはないのか。

(申請者)：最低限は一応 1 週間を考慮しており、小さくだが研究計画書に記載している。

委員(医学)：質問 5 について【選択的 direct 作用型第 Xa 因子阻害剤としてアピキサバンを選択した理由は特別にありますでしょうか。】

(申請者)：Xa 因子阻害薬は他に 3 種類あるが、ダビガトランと同様にアピキサバンは 1 日 2 回内服であるため、アピキサバンを選択した。他の薬剤は 1 日 1 回の内服である。

委員(医学)：質問 8 について【検査項目において 2 項目が「任意」となっています。実施の決定は医療者側でしょうか、被験者側でしょうか。また、「血液検査（特殊）」が任意となっているのはどのような理由でしょうか。】

(申請者)：任意検査の実施の決定は医療者側である。任意の血液検査がわかりにくかったということで、検査項目を変更し、結果的に組織因子経路インヒビターと APC-PCI とした。これらは外注の検査で測定できず、キットを用いて施設内もしくは大学に輸送して測定する必要があり、施設間で差が生じる可能性が高いと考えた。そのため任意とし、全例での実施は考えていない。保険内の検査も含んでいるが、ほとんどは保険外になるため研究費から賄う。

委員(医学)：質問 13 について【様式 E において記載されている内容が、研究計画書、説明文書には記載されていません。記載を不要と考える理由を教えてください。なお、厚労省の「臨床研究法における利益相反管理ガイダンス」（3. 利益相反管理基準）の（1）には、「臨床研究に従事する者等は、規則第 21 条第 1 項及び第 2 号に規定する関与について、研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示すること。」とされています。】

(申請者)：私の認識不足であり、研究計画書は 34 ページ、同意説明文書は 12 ページに追記した。

委員(医学)：質問 12 について【当該研究終了後の対応「必ずしも治療を継続する必要はありません」の部分がいまいなのですが、抗凝固療法を継続する必要がなくなることもある、といった意味でしょうか。】

(申請者)：基本的に継続するが、アブレーション後再発がなく心房細動がなくなった患者さんや、元々手術期のみ抗凝固療法が適用となった方もいる。その場合は、いずれ手術する可能性がある。ただ、この書き方だと終わった瞬間に中止出来ると読み取れてしまうため、「主治医とよくご相談の上ご検討ください」ということを追記した。

《申請者退出》

(委員長)：退席いただいたため、委員だけで審議する。ご意見ご発言あればお願いしたい。

委員(生命倫理)：COI について、決まり上このような記載になるのか、200 万以上と記載されていると、一体いくらというのが一般の人はまるで想像できないと思われる。

委員(医学)：一般的には金額は不要で、COI の有無が記載されればよいのでは。今までも（利益相反がある研究は）あったが、金額は示していなかったように思う。

(事務局)：その点確認し、（もし詳細な記載を要さない場合は）金額は明示しない指示を出す。

(委員長)：一点、同意説明文書において臨床研究保険に加入していないと訂正していただくのと、利益相反の金額の問題があるため、いずれにおいても訂正が必要となるため継続審議とする。修正については簡便審査とする。

【議題 3】

議題名称	<変更審査>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	
議題提出者	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院	氏名：曾根 博仁
資料受取年月日	2019年2月27日	
出席者(委員)	西條, 長村, 横山, 小池, 石上, 鈴木, 若槻, 宮坂, 久保田	
結論	承認	
質疑応答内容		
<u>(事務局)</u> ：すべて実施計画の変更で、jRCT への登録時に発覚した英語表記のミス、入力忘れである。 <u>(西條委員長)</u> ：承認ということによろしいか。(異論なし)		

【議題 4】

議題名称	<変更審査>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	
議題提出者	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院	氏名：南野 徹
資料受取年月日	2019年2月19日	
出席者(委員)	西條, 長村, 横山, 小池, 石上, 鈴木, 若槻, 宮坂, 久保田	
結論	承認	
質疑応答内容		
<u>(事務局)</u> ：分担施設の COI 整備と、担当者の氏名変更への対応である。 <u>(西條委員長)</u> ：承認ということによいかな。(異論なし)		

【議題 5】

議題名称	< 継続審査 (結果報告) >SP18011 研究課題名：整形外科手術における角度計付側臥位人工股関節全置換術用体位支持器の有用性評価	
議題提出者	医療機関名：新潟大学医歯学総合病院	氏名：遠藤 直人
資料受取年月日	2019年2月8日	
結論	承認	
質疑応答内容		

(事務局)：継続審査になっていた研究だが、モニタリング手順書と修正版の研究計画書が提出された。委員長及び事務局で問題ないことを確認し、昨日付で承認の結果通知を発行した。

【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">● 継続審査となっている研究の進捗について● 次回以降のスケジュール	

以上

委員・技術専門員 意見書総括

事務局管理番号：SP18013

研究課題名：冠動脈疾患合併骨粗鬆症症例に対するデノスマブ群とアレンドロン酸群の冠動脈石灰化スコアに与える影響を評価するための非盲検化群間比較試験

指示・提案			研究者回答
1	研究計画書 p 7	骨粗鬆症の診断に関して、脆弱性骨折の確認のため、以前のX線写真が確認できない場合には治療介入前に椎体X線検査を実施する必要があるように思います。	医学専門家 ご指摘の通りであり新たに骨密度検査手順書を作成し以前の脆弱性骨折が画像的に記録がない場合X線検査で確認するよう変更しました。
2	研究計画書 P11 2. P22 12.3	研究計画書の症例数の設定根拠では「デノスマブにおける9割の増加抑制」と記載されています。これを裏付けるデータが「2. 目的・背景および試験計画の根拠」の引用文献等にありませんか。症例設計に関する重要な情報ですので、文献にあるようでしたら、具体的な数値を記載されてはいかがでしょうか。	医学専門家 背景にある通り、冠動脈石灰化を主要評価項目に据えて実施された介入研究は数多くありますが、有効性を示した研究はありません。従って冠動脈石灰化が期待できる割合について、具体的な根拠はなく、あくまで我々の期待するところの数値で計算を行っています。
3	研究計画書 p 7 1.3.1	選択基準「3 同意取得時に原発性骨粗しょう症の診断があり、骨粗しょう症薬使用の有無も問わない」とあります。すでに処方を受けている患者には処方医があり、ランダム化のもと行う研究であり相手方医師との情報提供及び連携についてご検討ください。	医学専門家 ご指摘の通りであり計画書、同意書にもともと内服中の骨粗鬆症治療薬の変更、中止がありうる旨記載しました。
4	研究計画書 P7 1.3.1 同意説明文書	選択基準に「骨粗鬆症の診断は新規、既診断は問わない。既診断の場合、骨粗鬆症薬使用の有無も問わない。」とありますが、デノスマブは骨粗鬆症に適応がありますので、デノスマブの投与例も参加可能という理解でいいですか？結果に影響があると考えますが。それに関して割り付けにより既治療例では先行治療が変わる可能性があることなど、同意説明文書でも補足説明が必要だと思います。	医学専門家 ご指摘の通りであり計画書、同意書にもともと内服中の骨粗鬆症治療薬の変更、中止がありうる旨記載しました。また適格性確認半年以内にデノスマブ投与中の患者も主要評価項目に影響を及ぼす可能性があるため除外しました。
5	同意説明文書 P2 2.1	2.1参加いただける患者さん 選択基準に、3)原発性骨粗しょう症の診断を受けている患者さん、と記載されていますが、プロトコルでは治療中の方も参加できるとあります。既に使用している骨粗しょう症から切り替えるには、かかりつけ医への情報提供や今後の治療施設等、打ち合わせを行うことを被験者にも了承を得る必要があると思います。同意説明文書内のどこかに記載整備されることをお勧めします。	医学専門家 ご指摘の通りであり計画書、同意書にもともと内服中の骨粗鬆症治療薬の変更、中止がありうる旨記載しました。
6	同意説明文書 P2 1.	1.研究の目的 ・この研究に使用する研究薬は、デノスマブと、アレンドロン酸のいずれかが割り付けられるデザインです。アレンドロン酸群と比較する目的であることについて、記載整備をお願いします。 ・アレンドロン酸を対照群とした根拠も記載整備をお願いいたします。	医学専門家 アレンドロン酸は、被験薬のデノスマブ同様破骨細胞に働きを抑制する骨粗鬆症治療薬です。詳細な作用点は異なりますが、骨に対しては同じような効果が期待される薬を対照薬に用いることによって、血管に対する石灰化抑制の機序を明確に推定できることを期待しています。記載整備いたします。質問後半の件は他のビスホスホネート製剤ではためなのかと解釈しましたが、可能な限り余計な交絡因子を省くため一剤に限定しました。アレンドロン酸を選択した理由は市場で一番シェアが大きいと考えられるためです。
8	研究計画書 P15,P20,P28	研究計画書P15の4-4は研究対象者の中止基準でP20は研究の中止基準なのですが内容が同じです。また、P28の20.2にも研究の中止・中断の項目がありますので項目が重複しています。	医学専門家 ご指摘を受け、4-4は「研究対象者の」中止基準に変更した上で9は削除しました。
9	同意説明文書 P3 2.3	研究の中止の項ですが、1) 病状の悪化には骨粗鬆症の悪化と明記したほうがいいと思います。	医学専門家 (ありえないことと考えていますが)冠動脈疾患が薬剤で悪化する可能性もあり、それも含めて病状の悪化と記載してあります。(病状は骨粗鬆症のみを指すものではないという意味です。)
10	同意説明文書 研究計画書	説明文書では同意の撤回の手続きが具体的に記載されていないようです。また、同意撤回文書の「これまでに実施した検査など、既に登録されている匿名化されたデータがある場合、このデータの使用可否」の記載は、被験者にわかりにくく思います。また、匿名化されたデータというのは、既にデータとして処理が進み特定の個人のデータを削除できなくなった段階のことでしょうか、それともデータとしてEDC上に入力された段階でしょうか。研究計画書においても明記されてはいかがでしょうか。	医学専門家 同意説明文書「7研究への参加は自由意思で決められること」に同意撤回文書の記載につき追加しました。また匿名化についても「EDCに登録したデータ」とわかりやすく記載を追加いたします。
11	同意説明文書	同意説明文書でデノスマブ投与群ではカルシウムの補充薬を服用させることについての理由、本剤で血清カルシウム値が低下するため、などの補足説明が必要ではないでしょうか。	医学専門家 修正しました。
12	同意説明文書	デノスマブ群と、アレンドロン酸群とで薬価の違いによる自己負担分の際はどれくらいを想定されていますでしょうか。(結構異なる場合には説明文書への追記が必要かと考えての質問です)	医学専門家 薬価に関しては、アレンドロン酸の場合先発品が50週で約26500円(3割負担で約8000円)、後発品の場合約10000円(3割負担で3000円)、プリアの場合附属のデノスマブと合わせると50週で約70000円(3割負担で21000円)となります。同意書の中に記載いたしました。
14	同意説明文書 p4 2.4	1)研究の進め方 ・ランダム化の割合について記載整備をお願いいたします。 2) 研究で使用するお薬について ・1行目の「他のお薬と一緒に処方されます」とありますが、デノスマブ群は研究実施医療機関で皮下投与するなど記載整備をお願いします。	医学専門家 「ランダム(ランダムとは規則性を持たない組合せ方法の事です)に2つの群(デノスマブを皮下注射する群、アレンドロン酸を内服する群)に1:1に割り付けられます」上記の通り記載しました。またデノスマブの件修正しました。

15	同意説明文書 p7 2.5	2.5研究の規模 ・被験者にとって、多施設共同研究であることより、ご自身の研究参加期間が関心事と思われます。『あなたが、この研究に参加された場合の予定参加期間は・』は、最初に移動された方が良いと思います。	医学専門家	ご指摘の通り研究の規模の中に研究期間があるのは文脈がおかしいと考えられ、2.4 1) 研究の進め方内に記載することに変更しました。
16	研究計画書 P 24 14. 4 同意説明文書 P 8 4.	利益についての記載がありません。同意説明文書 (p.8. 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) には「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調べますので、あなたの今の健康状態をより正確に把握し、今後の治療に役立つことが考えられます。」とあるので、同様の内容をここにも記載してはどうでしょうか。	生命倫理・法律の専門家	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と 5.予想される効果及び主な副作用を併せたうえで利益は骨粗鬆症を改善させること、不利益は副作用のリスクや採血、CT、時間的な負担にまとめました。
17	同意説明文書 P 8 4.	研究に参加することより期待され利益と起こりうる不利益ですが、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調べますので、あなたの今の健康状態をより正確に把握し、今後の治療に役立つことが考えられます。は誘導的と考えます。	医学専門家	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と 5.予想される効果及び主な副作用を併せたうえで利益は骨粗鬆症を改善させること、不利益は副作用のリスクや採血、CT、時間的な負担にまとめました。
18	同意説明文書 P 8 4.	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 ・プロトコルP24 14.4被験者の利益・不利益の内容を記載されてはいいかがでしょうか。また当該被験者はランダム化され検証を得る研究であり(上から3~4行目)の文は被験者が直接得る利益ではないと思います。 ・アレンドロン酸群には割り付けられた際は、消化器症状などが出やすいためそれぞれの研究薬群に分けた副作用と対処について、(例えば、連絡をいただきたいなど(P10 10.あなたに守っていただきたいことの箇所でもよいですが) 記載整備されてはいいかがでしょうか。	医学専門家	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と 5.予想される効果及び主な副作用を併せたうえで利益は骨粗鬆症を改善させること、不利益は副作用のリスクや採血、CT、時間的な負担にまとめました。
19	同意説明文書 P 8 4.	副作用が生じた場合の対処が書かれていますが、まず「副作用が生じる可能性がある(詳細は次項参照)」ことを、ここに明記すべきではないでしょうか。	生命倫理・法律の専門家	明記するよう修正しました。
20	同意説明文書 P 8 4.	中段5行目「本研究で用いる薬剤(……)は、すでに日本を含め世界各国で発売されており、骨粗鬆症の患者さんに対して使用することが承認された薬剤です。」の記述は、 5. 予想される効果及び主な副作用の説明 2行目「本研究で用いる薬剤……あなたの骨粗鬆症を改善させることが期待できます。」の後に「すでに日本を含め……使用することが承認された薬剤です。」を挿入し、「しかし、現在ある……効果だけでなく副作用があります。」と続いた方が頭での整理がし易いと思います。	一般の立場	修正しました。
21	研究計画書 p16 5.	最新の臨床研究法に基づいてとありますが、特定臨床研究であり文書同意を得ることより、最新の同意説明文書を用いてインフォームド・コンセントを受けるといことでしょうか。	医学専門家	本研究は特定臨床研究に該当しません。 インフォームドコンセントそのものは、その概念や方法など臨床研究法に規定されております。従って【「臨床研究法」に基づいてあらかじめインフォームド・コンセントを受ける。】という研究計画書上の記載は何ら問題がないと思われます。またこれに続き「5-1. インフォームド・コンセントを受ける手続き」を項立てしており、ここに具体的な手順(ご指摘の同意説明文書を用いる旨)を記載しております。ご確認のほどよろしくお願ひ申し上げます。
22	研究計画書 同意説明文書	臨床研究保険に加入する旨が研究計画書と説明文書に記載されていません。臨床研究保険によりカバーする範囲が異なることがあります。また、説明文書に特に記載がないと休業補償等を含めて金銭的補償がなされると思いがちも想定されます。臨床研究保険の内容についてはいいかがでしょうか。	医学専門家	本研究では臨床研究保険に加入せず、通常の保険診療内で行うことから副作用発症時は健康保険で治療する方針です。記載を修正しました。
24	同意説明文書 表紙	表紙:「この説明文書は、私たちの説明をおぎない」と記載されていますが、補助資料ではなく、説明の必須資料ですので誤解を招きかねない表記です。	医学専門家	修正しました。
23	同意説明文書 P2 1	前段「狭心症や心筋梗塞といった冠動脈疾患の主な原因は……病状が悪化しやすいことが報告されています。(5行目)」の説明は、P 1 {はじめに} の下から6行目以下に同じ説明がありますが、{はじめに}では臨床研究の説明と手続きが主なので、P 1では同じ説明が無くて良いのではないのでしょうか。	一般の立場	修正しました。
25	同意説明文書 P2 (はじめに) 3-5 行目	この記載ですと「臨床研究」は「臨床の現場で実施された研究のデータに裏付けられた治療方法が選択されています」と解釈できます。EBMとの記載ミスでしょうか。	医学専門家	「はじめに」の文章を全体的に修正しました。
26	同意説明文書	・研究の中止の項に「ごさいます」は「あります」に変更。 ・14、15ページの●印は丸ができるように□にする。	医学専門家	修正しました。
27	同意説明文書	・全体に字が小さく感じます。	医学専門家	フォントを11→12にしました。これ以上は表がずれるので変更は困難と考えます。
質 問				研究者回答

1	研究計画書	本試験は比較試験ですので、アレンドロン酸群が対照群でデノスマブ群が試験群と考えられますが、ビスホスホネート製剤はこれまでの研究で効果がないことが示されていますので、対照群をアレンドロン酸群に限定する必要性がないのではと思いますが如何ですか。	医学専門家	可能な限り余計な交絡因子を省くため一剤に限定しました。アレンドロン酸を選択した理由は市場で一番シェアが大きいと考えられるためです。
3	研究計画書 P 16 6. 1	本研究が「非盲検化」であるのは、デノスマブ群とアレンドロン酸群とで投与方法が異なるため、盲検化が不可能であるためと思われるが、本研究を非盲検化試験として実施することのメリットとデメリットはどうか評価されていますか？	生命倫理・法律の専門家	メリットとしてはプラセボ対象にした場合患者さんの骨粗鬆症治療が行われにくいという状況を回避できます。逆にデメリットとして評価項目にバイアスが入る恐れがありますが、主要評価項目の画像診断は外部組織に委託しておりなるべくバイアスは除外できるよう努めています。
4	研究計画書	デノスマブは、60mgを6か月に1回投与ですので、48週で効果判定となると1回投与の効果のみをみることになると思いますが、いいのでしょうか？	医学専門家	デノスマブは0週と24週の2回投与を予定しております。
5	研究計画書	ビスホスホネート製剤では1年1回投与のゾレドロン酸もありますので、骨粗鬆症治療として過去1年以内にゾレドロン酸が投与された症例は除外する必要はありませんか。	医学専門家	ご指摘の通りであり除外基準として設定しました。
6	研究計画書	前治療は問わないようですが、併用薬に関しては特に併用禁止は設けないのでしょうか。	医学専門家	設けません。
7	研究計画書	検査項目において「努力項目」があります。実施の決定は医療者側でしょうか、被験者側でしょうか。	医学専門家	医療者側になります。
8	研究計画書	研究計画書には、監査については記載がありませんが、実施しないということでしょうか。実施しない場合にはその理由はどのようなものでしょうか。	医学専門家	本研究では監査を実施いたしません。臨床研究法で定めるところの監査はCOIで法律に記載されている事項に該当する場合は監査を必須としていますが、その他はリスクベースで研究者が監査の必要性を吟味すると理解しています。本研究の監査は研究者単位で法律違反がないか確認し、CRBと連絡を密にして対応したいと思えます。計画書に記載いたします。
9	研究計画書	個々の登録例において骨粗鬆症の治療方針に関して整形外科専門医の意見を聞くことは検討されていますか。	医学専門家	協力病院の中には整形外科医が常勤でない施設もあることから整形外科医の介入は必須としていませんでした。また骨粗鬆症は一般内科開業医でも診ている疾患であることも必須としていない根拠の一つです。当然整形外科へのコンサルトは各施設の判断で施行することは可能です。
10	研究計画書	技術専門員評価書の「注意すべき点」に対する対応、「考えられるデメリット」に対する対応を教えてください。	生命倫理・法律の専門家	下記に記載しました。
総 評				研究者回答
1		【臨床研究の特徴】 骨吸収抑制薬の副次作用で血管内石灰化を減らすことが可能かどうか、またビスホスホネート薬とデノスマブにおいてその差異が見られるかどうかは整形外科（骨粗鬆症医）としても注目すべき研究といえる。	技術専門員	ありがとうございます。
2		【注意すべき点】 対象を明確に『骨粗鬆症例』としている。本研究計画における骨粗鬆症の診断は骨密度のみであるが、診断基準には脆弱性骨折の既往が含まれている。骨折既往の聴取や特に椎体骨折は2/3が無症状または軽度の症状しか呈さず、X線検査でしか診断できないことも少なく、無症候性椎体骨折の否定目的に脊椎X線検査の施行が望ましいと考えられた。また、アレンドロン酸およびデノスマブ投与中の骨密度の評価が開始前と4年後になっているが、実臨床では投与をしても効果不十分例も散見される。『骨粗鬆症の治療として効果不十分例』に対して評価を行わずに4年間も投与を続けることは是非に関しては検討されていない。あくまで『冠動脈石灰化の経過観察』を目的であるのかもしれないが、『骨粗鬆症治療』という観点では適切な治療がなされないことが危惧される。	技術専門員	椎体X線に関してはご指摘の通りでありガイドラインを遵守し行ってまいりたいと思います。また4年という点ですが、本研究の単位は50「週」でおよそ1年間の介入を予定しています。
3		【考えられるメリット・デメリット】 デノスマブ投与で冠動脈石灰化を抑制する効果が明らかとなれば骨粗鬆症治療と冠動脈疾患の双方の予防を同時に行うことが可能となり、大きなメリットとなりうると思われる。しかしながら対象者に適切な骨粗鬆症治療がなされていない可能性があり、患者に対してはデメリットとなりうる。	技術専門員	現状骨粗鬆症ガイドラインでデノスマブもアレンドロン酸も第一選択薬となっており、いずれの群であっても骨粗鬆症に対し適切な治療がなされないということはないと考えております。
4		【総評】 デノスマブによる冠動脈石灰化予防効果を明らかにすることは臨床的に大変有益な研究であると思われる。上記の通り骨粗鬆症の診断および治療評価に関しては検討が望ましいと思われた。	技術専門員	ありがとうございます。ご意見を元に修正してまいります。
5		研究計画書の「2. 目的・背景および試験計画の根拠」の記載は、具体的な引用やデータの提示に乏しく、本研究のrationaleを示しきれていないように思えます。しかしながら、研究計画の意義はあり、危険性も許容範囲内と考えられます。	医学専門家	ありがとうございます。本研究は過去に類似研究なく探索的側面も持っております。
6		骨粗鬆症の一般的な治療薬から新しい知見を得ようとする研究であり、研究の実施に大きな問題はない。	医学専門家	ありがとうございます。
7		骨粗鬆症治療薬の冠動脈石灰化予防効果が明らかになれば有用であり、実施してよいと思えます。	医学専門家	ありがとうございます。
8		練られた試験で、意義があると判断します。	医学専門家	ありがとうございます。

9		有意義な研究だと思います。	生命倫理・法律の専門家	ありがとうございます。
10		既に骨粗しょう症治療中の患者にはランダム化による治療が適切であるかどうかを考える際に、患者にとって不利益を生じない方策を検討いただきたいと思います。	医学専門家	現状骨粗鬆症ガイドラインでデノスマブもアレンドロン酸も第一選択薬となっており、いずれの群であっても骨粗鬆症に対し適切な治療がなされないということはないと考えております。

委員・技術専門員 意見書総括

事務局管理番号：SP18014
研究課題名：心房細動患者における直接トロンピン阻害薬と選択的直接作用型第Xa因子阻害剤内服中のカテーテル侵襲時の凝固線溶因子変化を評価するためのランダム化比較試験

指示・提案			研究者回答
1	研究計画書	研究計画書では研究責任医師の記載がありません。実施体制は別紙ですが、研究計画書本体の責任を明らかにするためにも研究責任医師については記載したほうがよいと思われませんが、いかがでしょうか。	医学専門家 提案の通り、21.研究実施体制に研究代表医師の記載を行いました。
3	研究計画書 P28 13.	目標症例数と設定根拠ですが、先行研究におけるダビガトラン群とアピキサパン群における血管穿刺前後でのF1+2 の変化量の結果が示されていないので、必要症例数の設定根拠が不明確です。	医学専門家 提案の通り記載しました。
4	研究計画書 同意説明文書	選択基準は、研究計画書では40-80歳、同意説明文書では20歳以上です。修正をお願いします。	医学専門家 説明文書の修正を行いました。
5	同意説明文書 研究計画書	同意説明書4ページでは「20歳以上が対象」としているが、研究計画書7ページで「40歳以上80歳未満」としている。そうであればどちらかを直す必要がないか。「40歳以上が対象」または「20歳以上80歳未満」	医学専門家 説明文書の修正を行いました。
6	研究計画書 P16 6.	インフォームド・コンセント ・最新の「臨床研究法」に基づいてとありますが、特定臨床研究に該当する研究として文書同意を必須とされていることより、最新の「同意説明文書」を用いてとなるのではないのでしょうか。	医学専門家 まず、本研究は特定臨床研究に該当しません。 インフォームドコンセントそのものは、その概念や方法など臨床研究法に規定されております。従って【「臨床研究法」に基づいてあらかじめインフォームド・コンセントを受ける。】という研究計画書上の記載は何ら問題がないと思われま。またこれに続き「6-1. インフォームド・コンセントを受ける手続き」を項立てしており、ここに具体的な手順（ご指摘の同意説明文書を用いる旨）を記載しております。ご確認のほどよろしくお願ひ申し上げます。
7	同意説明文書 研究計画書	説明文書では同意の撤回の手続きが具体的に記載されていないようです。また、同意撤回文書の「これまでに実施した検査など、既に登録されている匿名化されたデータがある場合、このデータの使用可否」の記載は、被験者にわかりにくいように思えます。また、匿名化されたデータというのは、既にデータとして処理が進み特定の個人のデータを削除できなくなった段階のことでしょうか、それともデータとしてEDC上に入力された段階でしょうか。研究計画書においても明記されてはいかがでしょうか。	医学専門家 説明文書「8.研究への参加は自由意思で決められること」に追記いたしました。匿名化されているデータに関してはご指摘の通りわかりにくいかと思しますので、破棄できないとさせていただきます。匿名化の定義に関しては研究計画書「14-2.個人情報等の保護」にEDC入力時点と記載いたしました。
8	同意説明文書 P2 下から5行目	『経皮的な心筋焼灼術(心房細動に対するカテーテルアブレーション手術)』に対し、読み仮名と普段の診療で説明しているような言葉の注釈を添えてもらう等、記載整備をお願いします。(周術期も同様)	医学専門家 ルビの追加と普段の診療で使っている「カテーテルアブレーション」に変更しました。
9	同意説明文書	短時間に複数回の採血が予定されております。また、「血液を通常より約30ml多く取るようになります」と記載されておりますが、採血方法に関してその都度穿刺するのか、留置されたルートから採血するのか、一回採血量などももう少し具体的に記載をした方がよいように思います。	医学専門家 採血方法を追記しました。
10	同意説明文書 P3 1.	1.研究目的 ・読み手には、ご自身が心房細動と診断されアブレーションを勧められる段階であることを、この説明文書に記載されていると疾患と治療について理解が深まると思われまので、追記いただくことは可能でしょうか。 ・この研究の目的は、直接経口抗凝固薬のうち、ダビガトランとアピキサパンを研究薬としていずれかを服用いただきたいこと、経皮的な心筋焼灼術日に凝固線溶因子の変化を比較することであり、記載整備をお願いします。 ・『直接型経口抗凝固薬をまとめて「DOAC(もしくはNOAC)と呼びます。』という表記が必要なのであれば呼称をカタカナ等で記されてはいかがでしょうか。	医学専門家 提案の通り記載しました。
11	同意説明文書 P6	血液検査 プロトコルにはどれが研究用の血液検体であるかが分かりやすく記載されています。お示しの血液検査のうち研究用検体であることが分かるような(例えば、凝固線溶因子と特殊検査にアスタリスクを付ける等)記載整備をお願いします。採血量も記載された方がよいと思います。	医学専門家 ※印を追加しました。
12	同意説明文書	今回の研究は凝固専用因子変化を評価する試験ですが、採血で炎症に対する作用を調べることにに関して同意説明文書に記載がされておきませんので、検査の意義も含めて追記したほうがよいと思われま。	医学専門家 「1.研究の目的」に炎症検査の記載を追記しました。
13	同意説明文書 P3 1.	文章の最後に「血液の凝固と線溶」について、その仕組みの分かり易い説明が追加されれば、対象者にとっては研究内容への理解が深まると思われま。	一般の立場 提案の通り説明を追加しました。

14	同意説明文書 P3. 1研究の背景	「過去の研究でダビガトランがその他のDOAC と比べて、手術時に止血に働く因子が作られやすい可能性が示唆されていますが、十分な検証には至っていません」と記載されていますが、被験者にはその可能性がどのような意味があるのかわかりにくいように思います。実際に投与を受けますので、臨床的な意義について触れてはいかがでしょうか。	医学専門家	提案の通り説明を追加しました。
15	同意説明文書 P4～7 2.4	1)研究の進め方 ・(下から1行目)『割り付け結果に従い治療を開始し、その治療を・・続けます』とありますが、研究薬を指していると思います。記載整備をお願いします。 P5 2)研究で使用するお薬について ・『他のお薬と一緒に処方されます』という意味について教えてください。研究者である私から処方されますという意味でしょうか。 ・どちらの研究薬も、すでに保険適応を受けているお薬であること、研究薬毎の基本的な用法用量について、記載整備はいかがでしょうか。 ・経皮的な心筋焼灼術前後の研究薬の服用がイメージできるように、図等にて示されると良いと思います。(前日の夕以降は服用しない) 3)検査項目及び検査スケジュール ・この研究において、①同意説明は外来で行われるのでしょうか。経皮的カテーテル心筋焼灼術目的にて入院される頃を想定しているのでしょうか。②割り付け結果により研究薬を投与するとありますが、研究薬開始日はいつから行われるのか読み取りにくいです。経皮的カテーテル心筋焼灼術のための入院時から服用(あるいは他剤からの切り替え)でよろしいでしょうか。被験者毎に開始日は対応するならば、入院されたあとに研究薬の説明及び服薬を開始する等、同意説明文書内への記載整備をお願いします。	医学専門家	1) 研究の進め方 治療→内服に変更しました。 2) 研究で使用するお薬について ・『他のお薬～』は研究者ではなく主治医(研究実施施設の場合)やかかりつけの他施設の場合がありますから処方されます。 ・研究薬の保険適応や用量について追記しました。 ・休薬はありませんので不要かと思います。 3) 検査項目及び検査スケジュール ・①同意説明は外来で行います。②外来での同意取得後、割り付け後より内服を開始します。
16	研究計画書 P20 8.,8.1	8 : 観察及び検査項目 8-1観察・検査スケジュール ・研究用の採血は4ポイント、カテーテル挿入中にも設けられており、許容時間(プラスマイナス時間)の設定があるならば、多施設共同研究であることより記載をされた方がよろしいかと思えます。 ・①入院後とあるか所の注釈について、『前後60分以内』に行われた検査は代用可能とする」とありますが、何を起点に指しているのでしょうか。(内服を指すのか、180分を経過の箇所を指しているのでしょうか)	医学専門家	・カテーテル中の採血に許容時間(10分～15分)、条件(シース留置が終了し、かつヘパリンが静注される前)を記載しました。 ・前後60分以内は180分経過時点からの前後ですが、内服後120～240分と注釈を付けました。
17	同意説明文書 P8 4.	・利益についての記載がありません。研究計画書(p.29、14-4 被験者の利益と不利益)には「研究期間中は、患者は定期的に詳細な検査を受け、健康状態の確認が行われる。」とあるので、同様の内容をここにも記載してはどうでしょうか。 ・副作用が生じた場合の対処が書かれていますが、まず「副作用が生じる可能性がある(詳細は次項参照)」ことを、ここに明記すべきではないでしょうか。	生命倫理・法律の専門家	提案の通り説明を追加しました。
18	同意説明文書 P8 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 ・プロトコル(P29)14-4被験者の利益と不利益として、記載されている内容がこちらにもあると良いと思います。また上から1～2行目は当該被験者の利益ではありませんので、記載整備をお願いします。	医学専門家	提案の通り説明を追加しました。
19	同意説明文書 P8 5.	添付文書に記載されているものが、「重大な副作用」と「その他の副作用」に区分されて記載されていますが、頻度の情報がありません。被験者にどの程度の頻度で予測されるのかも、分かりやすく説明する記載があるべきだと思います。	生命倫理・法律の専門家	頻度を記載しました。
20	研究計画書 同意説明文書	研究計画書29頁「14-3. 健康被害補償」には、「本研究で使用される薬剤はすべて適応内使用となるため、副作用による健康被害が生じた場合、医薬品医療機器総合機構による医薬品副作用救済制度の対象となる。本研究では、被験者に生じた副作用及び副作用以外の健康被害の補償に備えて、臨床研究保険に加入する。」と記載されています。 これに対し、同意説明文書10頁以下「12. 当該研究に伴う補償の有無」には、臨床研究保険の記載はありますが、医薬品の副作用による健康被害が生じた場合において医薬品医療機器総合機構による医薬品副作用救済制度の対象となる旨の記載がありません。両者は別の制度ですので、後者についても記載し、研究計画書と同意説明文書の記載内容を統一したほうが良いと考えます。	生命倫理・法律の専門家	提案の通り記載しました。

21	同意説明文書 P7 2.5	研究の規模 ・被験者が参加する研究期間について、経皮的心筋焼灼術を終了するまでとありますが、研究薬の再開後退院するまでではありませんか。	医学専門家	ご指摘の通りです。変更しました。
22	同意説明文書 P11 14.	モニタリングと監査 ・監査は計画されていないようでしたら、監査は行わないあるいはタイトルより外す等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。修正漏れです。修正しました。
23	同意説明文書 表紙	表紙：「この説明文書は、私たちの説明をおぎない」と記載されていますが、補助資料ではなく、説明の必須資料ですので誤解を招きかねない表記です。	医学専門家	「私たちの説明をおぎない」を削除しました。
24	同意説明文書	p.2等で「周術期」という用語が使用されています。医療の専門家ではない患者・家族でも理解できるように説明を追記されてはいかがでしょうか。	医学専門家	「周術期」→「手術前後での」に変更しました。
25	同意説明文書	・5ページ研究中止の項目で「ございます」は「あります」に修正。 ・16ページの●印は□ができるように□にすると良い。	医学専門家	提案の通り修正しました。
26	同意説明文書	同意説明文書が難解です。	医学専門家	他の提案も取り入れなるべくわかりやすくなるよう修正しましたが、同意取得時にも丁寧に説明することを心掛けます。
27	同意説明文書	同意説明文書の文字が小さいように思います。	医学専門家	フォントのサイズを大きくしました。
質 問			研究者回答	
1	研究計画書	研究の主目的が、出血に対する特性の相違を明らかにする、とされています。その先の臨床への還元は何か意図されていますでしょうか。	医学専門家	今まで一様に考えられてきた各DOACの差異を示すことで、出血リスクなどの状況に沿った適切なDOACの選択を促すことを考えております。
2	研究計画書	カテーテル治療以前にダビガトラン、アピキサバン以外の抗凝固薬を投与された患者さんが試験にエントリーされた場合どのタイミングで切り替えるのですか。また抗血小板薬を1種類のみ服用した患者は除外基準には入らないようですが、試験中の抗血小板薬はどのようにされるのでしょうか。	医学専門家	同意取得後の次回処方より切り替えます。 抗血小板薬と抗凝固薬は通常投薬の目的が異なりますので、日常診療においては同時に内服するケースが数多く存在します。今回は除外しておりますが抗血小板薬2剤＋抗凝固薬1剤投与されるケースもございます。従って研究中に抗血小板薬の投薬が必要な場合は内服を継続していただく予定です。
3	研究計画書	研究薬内服開始から、研究終了（退院）までの期間はどのくらいとなるのでしょうか。	医学専門家	アブレーションの入院までの期間が症例・施設により異なるので一概には言えませんが、おおむね1ヶ月～半年程度と考えております。
4	研究計画書	カテーテル手術が午前か午後によって試験薬休止の時間に差がありますが、検査結果への影響はありませんか。	医学専門家	研究薬の休止はありませんが、最終内服時間の指定(午前アブレーションは午前7時±30分、午後アブレーションは午前10時±30分)である程度の統一は図りたいと思います(7-5.治療方法に追記)。いずれにしても研究薬の効果が十分に効いている段階での穿刺となるので大きな差異は生じないと考えております。
5	研究計画書	選択的直接作用型第Xa因子阻害剤としてアピキサバンを選択した理由は特別ありますでしょうか。	医学専門家	ダビガトランと同様に1日2回内服の薬剤であり選択しました。(他のDOAC(リバーロキサバン、エドキサバン)は1日1回内服)
6	研究計画書	ワルファリン服用例に比し、DOAC服用例で出血性合併症リスクが減少することは既に検証されているのでしょうか？	医学専門家	検証されております。ダビガトランとの比較試験としてRE-CIRCUIT試験にて、アブレーション周術期の出血性合併症のリスク低減が示されております。
7	研究計画書	F1+2の変化量が血管穿刺時の出血性合併症リスクと相関することは検証されているのでしょうか？	医学専門家	F1+2は凝固系活性化の良い指標とされており、出血に対する止血反応に寄与していると考えられます。一方で、F1+2の出血性合併症との相関については十分に検証されておりません。
8	研究計画書	検査項目において2項目が「任意」となっています。実施の決定は医療者側でしょうか、被験者側でしょうか。また、「血液検査（特殊）」が任意となっているのはどのような理由でしょうか。	医学専門家	実施の決定は医療者側です。また、任意とする検査項目を変更しました。組織因子経路インヒビターとAPC-PCIを任意とした理由は、探索的評価項目のうち、外部に委託して計測できず施設内もしくは新潟大学に輸送して測定する必要があり、施設間で差が生じる可能性が高い特殊検査と考えられるためです。
9	研究計画書	研究計画書には、監査については記載がありませんが、実施しないということでしょうか。実施しない場合にはその理由はどのようなものでしょうか。	医学専門家	計画書に監査を行わないことの記載をいたしました。本研究は特定臨床研究に該当せず、また研究代表医師が研究薬の製造販売業者等に関するCOIの要件に該当しないので、監査を受ける意義に乏しいと判断しました。
10	研究計画書 同意説明文書	臨床研究保険に加入する旨が研究計画書と説明文書に記載されています。臨床研究保険によりカバーする範囲が異なることがあります。また、説明文書に特に記載がないと休業補償等を含めて金銭的補償がなれると思いつくことも想定されます。臨床研究保険の内容についてはいかがでしょうか。	医学専門家	申し訳ありません。臨床研究保険には加入しませんので記載ミスであり、修正を行っております。今回臨床研究保険に加入しない理由は本研究で使用する薬剤や、実施する検査は日常診療の範囲内一般的な診療内容であるので、日常診療の範囲を超えて健康被害が発生することは考えないためです。
11	同意説明文書 P2 はじめに 3-5 行目	この記載ですと「臨床研究」は「臨床の現場で実施された研究のデータに裏付けされた治療方法が選択されています」と解釈できます。EBMとの記載ミスでしょうか。	医学専門家	「このような研究」は直前に出てきた「研究」という語句「臨床の現場で実施された研究」を指し示しております。「臨床の現場で実施された研究のデータに裏付けされた治療方法を選択すること」が「このような研究」を指し示すとするのは日本語の解釈としては些か不自然かと思いますが、誤解を招きかねない表現であるのであれば同意取得時に十分配慮して説明いたします。

12	同意説明文書 P9 7.	当該研究終了後の対応「必ずしも治療を継続する必要はありません」の部分があいまいなのですが、抗凝固療法を継続する必要がなくなることもある、といった意味でしょうか。	医学専門家	基本的には継続となりますが、アブレーション後再発がない場合や元々周術期のみ抗凝固療法が適応となっている患者様の場合は継続する必要はありません。しかし誤解を招きかねない表現であるので「主治医とよく相談の上ご検討ください」を追記しました。
13	COI	「様式E 利益相反管理計画」において、プリストル・マイヤーズスクイブ株式会社とのCOIについて記載されていますが、その内容が、研究計画書、説明文書には記載されていません。記載を不要と考える理由を教えてください。なお、厚労省の「臨床研究法における利益相反管理ガイドンス」（3. 利益相反管理基準）の（1）には、「臨床研究に従事する者等は、規則第21条第1項及び第2号に規定する関与について、研究計画書及び説明文書に記載し、研究結果の公表時に開示すること。」とされています。	生命倫理・法律の専門家	申し訳ありません。記載漏れです。記載いたしました。
総 評				
1		【臨床研究の特徴】 心房細動患者に対する直接型トロンピン阻害薬もしくは選択的直接作用型第Xa因子阻害薬による抗凝固療法において、血管穿刺時の凝固線溶系因子の変化に与える影響の相違を明らかにしようとする。	技術専門員	
2		【注意すべき点】 重篤な有害事象（特に出血）の発生とその対応	技術専門員	
3		【考えられるメリット・デメリット】 メリット）各抗凝固療法における血管穿刺時の止血反応の差異が明らかにし、観血的処置等において脳梗塞と出血のリスクを最小化する適切な治療選択肢を明示できる可能性があること デメリット）出血や薬剤性の重大な有害事象を来す可能性があること。	技術専門員	
4		【総評】 実施可	技術専門員	
5		被験者への危険性は通常の臨床の範囲内と考えられ、また、目的に沿った研究計画となっています。	医学専門家	
6		ユニークな視点に基づいた臨床研究です。	医学専門家	
7		実施には問題ない。	医学専門家	
8		試験の実施については特に問題はないと思います。	医学専門家	
9		有意義な研究だと思います。	生命倫理・法律の専門家	
10		研究に対し倫理的な問題はないと思います。	医学専門家	