

西暦 2021 年 6 月 14 日

臨床研究申請書

岡山済生会総合病院 院長 殿

臨床研究責任者

所属・職名・氏名：薬剤部・薬剤師・渡邊 浩人

下記のとおり臨床研究を実施いたしたく申請申し上げます。

記

臨床研究課題名	免疫チェックポイント阻害薬による irAE の発現状況調査 (臨床研究実施計画書№: 版数: 1.0 作成年月日: 2021/6/14)		
研究概要 (目的・方法等)	<p><目的>近年、免疫チェックポイント阻害薬 (以下、ICI) の使用量は増えている。免疫関連有害事象 (以下、irAE) は多様な形で出現し、発見が遅れると重篤化するため注意が必要である。今回は当院での ICI による irAE の発現状況について調査を行う。</p> <p><方法>当院で、2018 年 6 月 1 日～2021 年 5 月 31 日の間に ICI の投与をしている患者を対象に、irAE の発現状況や治療経過について電子カルテより後方視的に調査する。</p>		
臨床研究責任者	(所属・職名・氏名): 薬剤部 薬剤師 渡邊 浩人		
臨床研究分担者	(所属・氏名): 薬剤部 草谷 朋子		
研究予定期間	承認後 ～ 西暦 2022 年 3 月 31 日		
予定症例数	当院にて約 170 例		
実施施設	<input checked="" type="checkbox"/> 当院のみ	<input type="checkbox"/> 多施設共同 (他院主幹)	<input type="checkbox"/> 多施設共同 (当院主幹)
介入	<input checked="" type="checkbox"/> 介入なし	<input type="checkbox"/> 介入あり	
研究目的での侵襲性	<input checked="" type="checkbox"/> 侵襲なし	<input type="checkbox"/> 軽微な侵襲あり (採血、造影剤を用いない撮像等)	<input type="checkbox"/> 侵襲あり (切開、投薬、放射線照射等)
使用する情報・試料	<input checked="" type="checkbox"/> 既存の (<input checked="" type="checkbox"/> 情報・ <input type="checkbox"/> 試料) のみを使用する (これから通常診療により取得される情報等も「既存」に該当する)		<input type="checkbox"/> 研究目的での新たな (<input type="checkbox"/> 情報・ <input type="checkbox"/> 試料) の取得あり
研究目的での 保険適応外医療の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 保険適応外なし	<input type="checkbox"/> 保険適応外あり (<input type="checkbox"/> 投薬 <input type="checkbox"/> 検査 <input type="checkbox"/> 手術・処置 <input type="checkbox"/> その他 ())	
インフォームド・コンセントの手段	<input checked="" type="checkbox"/> オプトアウト <input type="checkbox"/> アンケート受領 <input type="checkbox"/> 口頭同意と記録 <input type="checkbox"/> 文書同意		
研究責任者の倫理教育 (倫理講習等の受講の有無)	<input type="checkbox"/> 3 年以内に受講済	<input checked="" type="checkbox"/> 未受講にて近日中に受講します(1 年以内の受講)	
研究登録 (介入研究では選択要)	<input checked="" type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> 登録予定 (<input type="checkbox"/> jRCT <input type="checkbox"/> UMIN <input type="checkbox"/> JAPIC <input type="checkbox"/> JMACCT <input type="checkbox"/> その他 ())	
備考			

承認番号

210704

本様式は臨床研究を新たに実施する際に用いる。本様式は必ず利益相反状況申告書、臨床研究計画書、同意説明文書等と併せて提出すること。提出先：薬剤科 治験事務局（総合病院 2 階 電話：12167、メールアドレス：chiken-hp@okayamasaiseikai.or.jp）

以上

利益相反状況申告書

西暦 2021 年 6 月 14 日

岡山済生会総合病院 院長 殿

臨床研究責任者

所属・職名・氏名：薬剤部・薬剤師・渡邊 浩人

下記の研究課題に関連する私の利益相反状況状態について申告します。

臨床研究課題名：免疫チェックポイント阻害薬による irAE の発生状況調査				
No	利益相反状態	状況	「有」の場合企業名など	受取金額
1	関連企業等からの個人収入 (1 団体から計 100 万円以上のもの)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無		万円/年間
2	関連企業等の株式の 5%以上の保有または関連企業等株から得られた個人収入 (1 団体から計 100 万円以上のもの)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無		万円/年間
3	関連企業等からの上記研究等とは直接無関係な旅行、贈答品の受領 (1 団体から計 5 万円以上のもの)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無		万円/年間
4	関連企業等が提供する寄付講座や寄付研究室等への所属	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無		万円/年間
5	関連企業等の役員への就任	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無		万円/年間
6	その他、関連企業等への関与	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無		万円/年間
承認番号				

本様式は臨床研究を新たに実施する際に用いる。本様式は必ず利益相反状況申告書、臨床研究計画書、同意説明文書等と併せて提出すること。提出先：薬剤科 治験事務局（総合病院 2 階 電話：12167、メールアドレス：chiken-hp@okayamasaiseikai.or.jp）

以上

臨床研究 「免疫チェックポイント阻害薬による irAE の発生状況調査」

実施計画書 第 1.0 版

研究責任者：岡山済生会総合病院

薬剤部 薬剤師 渡邊 浩人

作成日：第 1.0 版 2021 年 6 月 14 日

(1) 研究の目的及び意義

近年、免疫チェックポイント阻害薬（以下、ICI）の使用量は増えている。免疫関連有害事象（以下、irAE）は多様な形で出現し、発見が遅れると重篤化するため注意が必要である。今回は当院での ICI による irAE の発現状況について調査を行う。

(2) 研究の科学的合理性の根拠

この研究で irAE の発生状況を明らかにすることにより、ICI 投与患者の副作用早期発見につなげることができる。

(3) 方法

3-1) 研究デザイン

本研究は当院単独の後ろ向きの観察研究として行う。

3-2) 研究対象及び選定方針

2018 年 6 月 1 日から 2021 年 5 月 31 日の間に岡山済生会総合病院で ICI (オプジーボ、キイトルーダ、テセントリク、イミフィンジ、ヤーボイ) の投与を行った患者。

3-3) 研究方法

上記の条件にあてはまる患者を研究対象者として登録し、初回投与から最終投与してから 6 か月後までの下記の診療情報を診療録より取得する。これらは全て日常診療で実施される項目であり、追加の検査等を必要としない。

- ① 臨床所見（年齢、性別、身長、体重、病歴）
- ② 血液所見（血算、Na、K、Ca、Cl、総蛋白、アルブミン、呼吸器 {CRP、LDH 等}、肝機能 {AST、ALT、 γ -GTP、ALP、T-Bil、アミラーゼ等}、腎機能 {BUN、Cr 等}、心機能 {BNP 等}、甲状腺機能 {TSH、FT4、FT3、抗 Tg 抗体、抗 TPO 抗体、TSH レセプター抗体等}、内分泌 {コルチゾール、ACTH 等}、糖尿 {Glu、HbA1c、抗 GAD 抗体、血清 C ペプチド等}、筋炎 {CK、抗 AchR 抗体等} 自己免疫 {RF、抗核抗体、

抗ミトコンドリア抗体、IgG、IgM、IgA等}

- ③ 病理学的所見（免疫組織学的所見）
- ④ 治療（術式・投与薬剤）
- ⑤ 治療反応性・合併症・予後
- ⑥ 画像所見（単純X線、CT、MRI、エコー等）

3-4) 中止基準及び中止時の対応

以下の場合には、研究を中止する。

- ① 研究対象者から同意の撤回があった場合
- ② 本研究全体が中止された場合
- ③ その他の理由により、研究責任者が研究の中止が適当と判断した場合

研究者は、上記の理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能となった場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。

3-5) 評価

研究方法の①～⑥を総合的に判断して評価を行う。

(4) 研究対象となる治療等

本研究で観察対象とする ICI の情報は以下の通りである。

薬品名：オプジーボ

効果及び効能：悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の胃癌、がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌

投与量：80 mg～480 mg

予想される副作用：免疫関連有害事象

製造販売元：小野薬品工業株式会社

製造販売承認日：2014年7月4日

薬品名：キイトルーダ

効果及び効能：悪性黒色腫、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した

進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、がん化学療法後に増悪したPD-L1陽性の根治切除不能な進行・再発の食道扁平上皮癌

投与量：200 mg～400 mg

予想される副作用：免疫関連有害事象

製造販売元：MSD 株式会社

製造販売承認日：2016年9月28日

薬品名：テセントリク

効果及び効能：切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、進展型小細胞肺癌、切除不能な肝細胞癌

投与量：1200 mg

予想される副作用：免疫関連有害事象

製造販売元：中外製薬株式会社

製造販売承認日：2018年1月19日

薬品名：イミフィンジ

効果及び効能：切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法、進展型小細胞肺癌

投与量：10 mg/kg (体重)、1500 mg

予想される副作用：免疫関連有害事象

製造販売元：アストラゼネカ株式会社

製造販売承認日：2018年7月2日

薬品名：ヤーボイ

効果及び効能：根治切除不能な悪性黒色腫、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

投与量：1 mg/kg、3 mg/kg

予想される副作用：免疫関連有害事象

製造販売元：プリストル・マイヤーズスクイブ株式会社

製造販売承認日：2015年7月3日

(5) 予定症例数及び根拠

約170例：研究期間内に実施可能な数として設定した。

(6) 研究期間

岡山済生会総合病院 倫理審査委員会承認日 ～ 2022年3月31日

(7) インフォームド・コンセントを受ける手続き

本研究は、後ろ向きに過去の症例を調査するため全ての対象者に直接同意を得ることが困難である。よって、委員会にて承認の得られた実施計画書を当院ホームページ上 (http://www.okayamasaiseikai.or.jp/examination/clinical_research/) に掲載し情報公開を行い、広く研究についての情報を周知する。倫理審査委員会承認日から2022年3月31日の間に研究対象者本人あるいはその代理人（配偶者、父母、兄弟姉妹、子、孫、祖父母、親族等）から本研究の対象となることを希望しない旨の申し出があった場合は、直ちに当該研究対象者の試料等及び診療情報を解析対象から除外し、本研究に使用しないこととする。

(8) 代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

該当しない

(9) インフォームド・アセントを得る手続き

該当しない

(10) データの集計方法、解析方法

Excel を用いて、評価項目をもとに収集情報の中央値の算出、比較、図示、相関係数の算出を行う。2群間の値の比較には t 検定を用いる。

(11) 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに負担とリスクを最小化する対策

11-1) 負担及びリスク

研究対象者の既存の診療情報を用いる研究であり、新たな試料及び情報の取得に伴う身体的不利益は生じない。そのため、本研究に起因する健康被害の発生はない。また、経済的・時間的負担も発生しない。

11-2) 利益

研究対象者に直接の利益は生じないが、研究成果により将来、医療の進歩に貢献できる。なお、研究対象者への謝金の提供は行わない。

(12) 有害事象への対応、補償の有無

本研究は日常診療を行った研究対象者からの情報を利用するものである。また、情報の採取に侵襲性

を有していない。従って本研究に伴う研究対象者への有害事象は発生しないと考えられるため、対応策及び補償は準備しない。

(13) 研究対象者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

該当しない

(14) 個人情報の取り扱い

研究者は「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。また、研究対象者のプライバシーおよび個人情報の保護に十分配慮する。研究で得られたデータは本研究の目的以外には使用しない。

診療情報の取得、解析の際には、患者氏名、生年月日、カルテ番号、住所、電話番号は消去し、代替する症例番号を割り当て連結可能匿名化してどの研究対象者か直ちに判別できないよう加工した状態で行う。症例番号と氏名・カルテ ID を連結する対応表ファイルにはパスワードを設定し漏洩しないように研究責任者の責任の下、厳重に管理する。

(15) 記録の保管

本研究により得られた情報は、研究の中止あるいは終了後 5 年を経過した日、または研究結果が最終公表された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで保管する。保管については、研究責任者の責任の下、施錠できる部屋、パスワードをかけたパソコン及びファイル等にて適切に行う。保管期間終了後は復元できない形でデータの削除を行う。電子情報は完全に削除し、紙資料はシュレッダー等にて裁断し廃棄する。また、本研究の実施に関わる文書（申請書控え、結果通知書、同意書、研究ノート等）についても上記と同様に保管し、保管期間終了後は復元できない形で破棄する。

(16) 研究の資金源、利益相反

本研究にて発生する経費はない。また、報告すべき企業等との利益相反の問題はない。また、別途提出する研究責任者の利益相反状況申告書により院長及び倫理審査委員会の承認を受けることで研究実施についての公平性を保つ。

(17) 研究情報、結果の公開

研究対象者より希望があった場合には他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲で、この研究の計画及び方法に関する資料を提供する。研究終了後には学会、論文投稿にて結果の公表を行う予定である。なお、その際にも研究対象者を特定できる情報は公開しない。この研究における個人情報の開示は、研究対象者が希望した場合にのみ行う。

(18) 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い

該当しない

(19) 委託業務内容及び委託先

該当しない

(20) 本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性

本研究で得られた情報を別研究にて利用することが有益であると研究責任者が判断した場合は、研究情報を二次利用する可能性がある。その際には改めて研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を受ける。

(21) モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

本研究ではモニタリング、監査は実施しない。

(22) 研究の変更、実施状況報告、中止、終了

変更時：本研究の計画書や説明文書の変更を行う際は、あらかじめ院長及び倫理審査委員会に申請を行い、承認を得る。

終了時：研究の終了時には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

中止時：予定症例数の確保が困難な際と判断した際、院長又は倫理審査委員会より中止の指示があった際には、研究責任者は研究の中止、中断を検討する。中止、中断を決定した際には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

(23) 他機関への試料・情報の提供、又は授受

該当しない

(24) 公的データベースへの登録

該当しない

(25) 研究実施体制

実施場所：岡山済生会総合病院

責任者：岡山済生会総合病院 薬剤部 薬剤師 渡邊 浩人

分担者：岡山済生会総合病院 薬剤部 薬剤師 草谷 朋子

(26) 相談等への対応

以下にて、研究対象者及びその関係者からの相談を受け付ける。

岡山済生会総合病院

〒700-8511 岡山市北区国体町2番25号

薬剤部 渡邊 浩人 tel : (大代表) (086)-252-2211

(27) 参考資料

