

西暦2020年10月5日

人を対象とする医学系研究倫理審査 結果通知書

研究責任者 殿

医療法人東札幌病院
病院長 西山正彦



医療法人東札幌病院 研究審査委員会
委員長 平山泰生



審査申請のあった研究計画について、研究審査委員会の審査結果に基づき、下記のとおり決定いたしました。

記

試験番号	薬倫 ロ-1 (新規申請 ・ 再申請)
研究課題名	Nivolumab 投与前後における栄養学的評価と有効性の関係についての検討
研究責任者 (氏名・所属・職名)	加藤遙平・医療法人東札幌病院・薬剤部薬剤師
研究実施期間	承認日～西暦2021年6月30日まで

審査結果

- 承認
条件付承認
不承認

指示事項

令和 2年 9月 14日

研究申請書

医療法人東札幌病院病院長

西山 正彦 殿

研究実施責任者

所属・職名 薬剤部 係長氏名 加藤 遥平

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。

なお、本研究は、研究審査委員会が承認し、これに基づく病院長からの指示・決定が通知された後に実施いたします。

記

研究課題名	Nivolumab 投与前後における栄養学的評価と有効性の関係についての検討	
研究の内容	Nivolumab の効果予測因子の探索は治療継続を判断する面で重要である。がん治療に対する抵抗性等と栄養状態は関連するとされており、neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) による効果予測の報告は多くあるが他の栄養学的指標での報告は少ない。また NLR の cutoff 値は 2.5~5 と様々な報告があり統一した見解は得られてない。本研究では治療前および治療後における Controlling Nutritional Status (CONUT) 変法、Japanese Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS)、CRP-albumin ratio (CAR)、NLR、Platelet-lymphocyte ratio (PLR)、Prognostic nutrition index (PNI) での栄養学的評価指標と生存期間の関係について後向き観察研究によって検討する。	
外部研究依頼者	<input checked="" type="checkbox"/> あり (依頼先:)	
分担研究担当者	所属・職名: 薬剤部薬剤師	氏名: 岡崎 一真
研究予定期間	2020年 9月 25日 ~ 2021年 6月30日	
予定被験者	30例	
審査資料	<input checked="" type="checkbox"/> 研究実施計画書 <input type="checkbox"/> 同意文書及びその他の説明文書 <input type="checkbox"/> 被験者の安全等に係わる報告 <input type="checkbox"/> 健康被害に対する補償に関する資料 <input type="checkbox"/> 研究の現況の概要に関する資料 <input checked="" type="checkbox"/> 利益相反自己申告書 <input checked="" type="checkbox"/> 情報公開文章: 臨床研究に関する情報公開 (一般向け) <input type="checkbox"/> 症例報告 <input type="checkbox"/> 被験者の募集手順に関する資料 <input type="checkbox"/> 被験者への支払いに関する資料 <input type="checkbox"/> 予定される研究費用に関する資料 <input checked="" type="checkbox"/> 臨床研究登録拒否通知書	

研究課題名

「Nivolumab 投与前後における栄養学的評価 と有効性の関係についての検討」

研究責任者所属：薬剤部
研究責任者名：加藤 遥平

Ver. 1.0 2020年8月30日

目次

1.	研究の目的.....	2
2.	研究の背景及び意義.....	2
3.	研究対象者及び適格性の基準.....	2
4.	研究の方法.....	2
5.	評価項目.....	3
6.	統計的事項.....	3
7.	スケジュールあるいは研究期間.....	3
8.	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.....	4
9.	研究の変更、中止・中断、終了.....	4
10.	研究の科学的合理性の根拠.....	4
11.	研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続き.....	4
12.	個人情報等の取扱い.....	4
13.	情報の保管及び廃棄の方法.....	5
14.	病院長への報告内容及び方法.....	5
15.	研究対象者の費用負担、謝礼.....	5
16.	研究結果の公表.....	5
17.	研究資金及び利益相反.....	5
18.	研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応.....	5
19.	研究業務の委託.....	5
20.	研究の実施体制.....	5
21.	参考資料・文献リスト.....	5

1. 研究の目的

Nivolumab 投与前後における栄養学的評価と予後の関係について検討する

2. 研究の背景及び意義

Nivolumab の効果予測因子の探索は治療継続を判断する面で重要である。がん治療に対する抵抗性等と栄養状態は関連する¹⁾とされており、neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) による効果予測の報告は多くあるが他の栄養学的指標での報告は少ない。また NLR の cutoff 値は 2.5~5 と様々な報告があり統一した見解は得られてない。^{2)~4)} 本研究では治療前および治療後における Controlling Nutritional Status (CONUT) 変法⁵⁾、Japanese Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS)、CRP-albumin ratio (CAR)、NLR、Platelet-lymphocyte ratio (PLR)、Prognostic nutrition index (PNI) での栄養学的評価指標と生存期間の関係について検討した。

3. 研究対象者及び適格性の基準

2015年2月から2020年9月までに東札幌病院において Nivolumab を投与された患者。ただし治療前の臨床検査データが明らかでない患者は除く

4. 研究の方法

4.1. 研究の種類・デザイン

後向き観察研究

4.2. 研究・調査項目

研究対象者について、下記の臨床情報を電子カルテより取得する。

- ① 臨床所見 (年齢、性別、ECOG の Performance Status (PS)、がん種、がん種転移巣)
- ② 治療開始前、治療開始6週後、12週後、24週後の血液所見 (CBC、白血球分画、血清アルブミン値 (ALB)、コレステロール値、CRP など)。ただし、治療前のデータは Nivolumab 投与前の最も直近のデータを使用し、各治療開始後の測定値は±7日の範囲で最も直近のデータを使用する。
- ③ 治療 (前化学療法数 Nivolumab 治療ライン、Nivolumab による治療回数、後治療の有無、後治療のレジメン数)
- ④ 治療反応性・予後 (Progression-Free Survival (PFS) time to treatment failure (TTF) Overall Survival (OS)、奏効率)
- ⑤ 栄養学的指標の算出

得られた血液所見によって下記のように算出する

- ・ CRP-albumin ratio (CAR) = (CRP) / (血清アルブミン値)
- ・ Neutrophile-lymphocyte ratio (NLR) = (好中球数) / (総リンパ球数)
- ・ Platelet-lymphocyte ratio (PLR) = (血小板数) / (総リンパ球数)
- ・ Prognostic nutrition index (PNI) = $10 \times (\text{血清アルブミン値}) + 0.005 \times (\text{総リンパ球数})$

また Controlling Nutritional Status (CONUT) 変法⁵⁾、Japanese Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) においては下表により算出する。

・ Japanese Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS) の算出

Japanese Modified Glasgow Prognostic Score (mGPS)	スコア
C-reactive protein ≤ 0.5mg/dL and albumin ≥ 3.5g/dL	0
C-reactive protein > 0.5mg/dL or albumin < 3.5g/dL	1
C-reactive protein > 0.5mg/dL and albumin < 3.6g/dL	2

・ Controlling Nutritional Status (CONUT) 変法の算出

A lb* (g/dL)	A lb \geq 3.5	3.0 \leq A lb < 3.5	2.5 \leq A lb < 3.0	A lb < 2.5
A lb Score	0	2	4	6
TLC** (/ μ L)	TLC \geq 1600	1200 \leq TLC < 1600	800 \leq TLC < 1200	TLC < 800
TLC Score	0	1	2	3
H b (g/dL)	男性 \geq 13.0 女性 \geq 12.0	男性 10.0 ~ 12.9 女性 10.0 ~ 11.9	8.0 ~ 9.9	< 8.0
H b Score	0	1	2	3

*A lb : A lb m in, **TLC : Total lym phocyte count, ***T-cho : Total cholesterol, Hb : ヘモグロビン濃度
CONUT 変法Score = (A lb Score) + (TLC Score) + (Hb Score)

CONUT変法Score	0 ~ 1	2 ~ 4	5 ~ 8	9 ~ 12
栄養状態評価	正常	軽度不良	中等度不良	重度不良

5. 評価項目

5.1. 主要評価項目：栄養学的評価で層別化した Overall Survival (OS)

5.2. 副次評価項目：治療前後の各栄養指標の変化, PFS, TTF, Hazard Ratio (HR)

6. 統計的事項

6.1. 目標症例数：30例

設定根拠：研究期間内の当院における症例の数から目標症例数を決定した。

6.2. 統計解析の方法

連続量データ：最小値、25%点、中央値、75%値、最大値、平均、標準偏差を算出する。検定を行う場合は、Wilcoxon 検定（二群ノンパラメトリック）、Kruskal Wallis 検定（多群ノンパラメトリック）、Welch の t 検定（二群パラメトリック、不等分散）、Student の t 検定（二群パラメトリック、等分散）、Tukey 検定（多群パラメトリック）のいずれか適切なものを利用する。

カテゴリカルデータ：検定を行う場合はカイ二乗検定、fisher exact method、McNemar 検定のうち適切なものを利用する。また、連続量データをカテゴリカルデータに編集して解析する場合で2群間に分ける場合の閾値の設定にはROC曲線を用いた解析を行う。

生存データ： Kaplan-Meier法で各時点での生存割合を推定する。またそれぞれの95%信頼区間をgreenwood法にて計算する。観察期間中央値は逆Kaplan-Meier法、打ち切り例のみで計算する方法、イベント例のみで計算する方法の3つの方法で算出する。

回帰分析の場合は目的変数のデータ型により連続量の場合は単回帰または重回帰を行い、カテゴリカルデータ（二値）データの場合はロジスティック回帰、生存データの場合はcox回帰を用いる。

7. スケジュールあるいは研究期間

研究審査委員会承認日～西暦2021年06月30日

（調査対象期間：西暦2015年02月～2020年09月）

8. 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

8.1. 負担並びに予測されるリスク

本研究に参加することによる研究対象者に生じる負担並びにリスクはない。

8.2. 予測される利益

本研究に参加することによる研究対象者個人への直接的な利益は生じない。研究の成果は、将来の Nivolumab の治療法の進歩に有益となる可能性がある。

9. 研究の変更、中止・中断、終了

9.1. 研究の変更

研究実施計画書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ研究審査委員会の承認を必要とする。

9.2. 研究の中止、中断

研究責任者は、臨床倫理委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。また、研究の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長にその理由とともに文書で報告する。

9.3. 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は速やかに研究終了報告書を病院長に提出する。

10. 研究の科学的合理性の根拠

本研究の目的について検討した研究は少ないため、後向き研究で情報を収集する。目標症例数の設定根拠及び統計解析の方法は、6. 統計的事項に示す。

11. 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続き

本研究は、新たに試料・情報を取得することではなく、既存情報のみを用いて実施する研究であるため、研究対象者から文書または口頭による同意は得ない。研究についての情報を研究対象者に公開（病院内に掲示又は病院ホームページへの掲載）し、研究が実施されることについて、研究対象者が拒否できる機会を保障する。

なお、公開する情報は、以下の内容を含むものとする。

- 1) 研究の概要
- 2) 研究責任者の氏名
- 3) 研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨（他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られる旨を含む。）並びにその入手・閲覧の方法
- 4) 個人情報の開示について研究対象者及びその関係者からの相談等への対応に関する情報
- 5) 試料・情報の利用を拒否できる旨

12. 個人情報等の取扱い

研究に携わる者は、個人情報の取扱いに関して、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、「個人情報の保護に関する法律」及び適用される法令、条例等を遵守する。調査により得られた情報を取扱う際は、研究対象者の秘密保護に十分配慮し、特定の個人を識別することができないよう、研究対象者に符号もしくは番号を付与する（連結可能匿名化）。対応表は研究責任者が鍵の掛るキャビネットに保管し、自施設外に個人を識別することができる情報の持ち出しは行わない。

本研究結果が公表される場合にも、研究対象者個人を特定できる情報を含まないこととする。また、本研究の目的以外に、本研究で得られた情報を利用しない。

13. 情報の保管及び廃棄の方法

研究責任者は、研究等の実施に関わる文書（申請書類の控え、通知文書、研究対象者識別コードリスト、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を薬剤部管理下の鍵のかかるロッカーに保管する。

保管期間は、研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は研究結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間とする。

保管期間終了後に紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し破棄する。その他媒体に関しては適切な方法で破棄する。

14. 病院長への報告内容及び方法

以下の場合に文書にて病院長に報告する。

- 1) 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合
- 2) 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- 3) 研究を終了（中止）した場合
- 4) 研究の進捗状況（年に1回）

15. 研究対象者の費用負担、謝礼

研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。また、謝礼も発生しない。

16. 研究結果の公表

研究者は、本研究の成果を国内の関連学会等において発表することにより公表する。

17. 研究資金及び利益相反

本研究の資金源はない。また、申告すべき利益相反もないが、本研究の研究者は利益相反審査委員会に必要事項を申告し審査を受けるものとする。

18. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者やその関係者からの相談窓口は、研究責任者とし、連絡先を公開文書に記載する。

19. 研究業務の委託

研究に関する業務の委託はない。

20. 研究の実施体制

東札幌病院 薬剤部

研究責任者 係長 加藤 遥平

研究分担者 薬剤師 岡崎 一真

21. 参考資料・文献リスト

- 1) 奥川喜永, 白井由美子, Donald C. McMillan, 三木誓雄, がん治療と栄養評価, 日本静脈経腸栄養学会雑誌 32 (1) : 829-840 : 2017
- 2) 梅原健吾, 山佳織, 後藤桂輔, 岡崎泰香, 若本あずさ, 初山多恵, 本庄統, 佐藤秀紀, 非小細胞肺癌患者におけるニボルマブの効果予測因子の検討, 日本臨床腫瘍薬学会雑誌 No11:15-23:2019
- 3) Aya Nakaya, Takayasu Kurata, Hiroshige Yoshioka, Yuki Takeyasu, Maiko Niki, Kayoko, Kibata, Naoko Satsutani, Makoto Ogata, Takayuki Miyara, Shosaku Nomura, Neutrophil-to-lympho

cyte ratio as an early marker of outcomes in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with nivolumab, International Journal of Clinical Oncology (2018) 23:634-640

- 4) Koungh Jin Suh, Se Hyun Kim, Yu Jung Kim, Miso Kim, Bhumsuk Keam, Tae Min Kim, Dong-Wan Kim, Dae Seog Heo, Jong Seok Lee, Cancer Immunology, Immunotherapy (2018) 67:459-470 Post-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio at week 6 is prognostic in patients with advanced non-small cell lung cancers treated with anti-PD-1 antibody
- 5) 栄養不良入院患者の抽出を目的とする CONUT 変法の検討 高橋俊介ら 日本静脈経腸栄養学会雑誌 3(13):827-834:2016