

令和元年度 第 12 回

大阪市立大学医学部附属病院 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時： 令和 2 年 3 月 26 日（木） 18：45～20：00

開催場所： 医学部学舎 18 階会議室

出席委員（敬称略）：

	氏名	性別	法人の内外	認定委員会設置者との利害関係	構成要件	出欠
委員長	藤原 靖弘	男	内	有	1号	○
副委員長	角 俊幸	男	内	有	1号	○
委員	小野田 尚佳	男	内	有	1号	×
	福井 充	男	内	有	1号	○
	東海 秀吉	男	外	無	1号	○
	竹村 真紀子	女	外	無	2号	○
	八木 香織	女	外	無	2号	○
	沖田 章子	女	外	無	3号	○
	上甲 恭子	女	外	無	3号	○

上記委員の参加により、委員会は成立した。

審査対象となる研究等に関係したり、当該研究に関与している者と利害関係にあるとして、「1. 審査案件」(1) について、1名の外部委員から委員長へ申し出があり当該案件審議時に退席された。

構成要件（大阪市立大学医学部附属病院 臨床研究審査委員会規程 第3条）：

1号 医学・医療の専門家

2号 臨床研究の対象者の保護及び医学又は医療分野における人権の尊重に関して理解のある法律に関する専門家又は生命倫理に関する識見を有する者

3号 上記 1号及び 2号に定める委員以外の、一般の立場の者

陪席：臨床研究審査委員会事務局 6名

議題：

1. 審査案件

- (1) 新規申請 特定臨床研究
- (2) 新規申請 特定臨床研究
- (3) 変更申請 特定臨床研究
- (4) 変更申請 特定臨床研究
- (5) 変更申請 特定臨床研究
- (6) 変更申請 努力義務
- (7) 変更申請 努力義務
- (8) 疾病等報告 特定臨床研究
- (9) 定期報告 特定臨床研究

2. 報告案件

- (1) 疾病等報告
- (2) 重篤な有害事象報告
- (3) 不適合報告
- (4) 定期報告
- (5) 中止報告

3. その他

議題：

1. 審査案件

(1) 新規申請 特定臨床研究

研究課題番号	OCU0020
研究責任者	腎臓内科 森克仁 講師
研究課題名	2 型糖尿病における SGLT2 阻害薬・カナグリフロジンの blood oxygenation level-dependent (BOLD) MRI を用いた腎酸素化に対する影響を検討する非盲検非対照前後比較試験 (Diamond study-8)
審議内容	<p>○申請者入室前に技術専門員評価書を委員全員で確認した。</p> <p>○申請者入室後、申請者より研究の概要および実施体制について説明が行われた。</p> <p>○事前質問の他に委員から質問があり、申請者から回答があった。</p> <p>(委員長) 腎酸素化には腎内血行動態、Na 摂取量、血糖状態、運動等の入院後短期で変動しうる要因が影響を及ぼすことが考えられるが、プロトコルを見直す予定はないか。</p> <p>(申請者) 正確なデータを出すために、入院下で実施したい。入院短期で変動しうる影響を減らすために、投与前に BOLD MRI を 2 回とることで対応する。</p> <p>(委員長) MRI 撮影時間はいつか。</p> <p>(申請者) 放射線部と相談の上、日常診療への影響を考え 17 時以降に実施する予定である。</p> <p>(1号委員) 本謝金は治験に準拠したものか。</p> <p>(申請者) 治験ではなく、田辺三菱製薬から研究費のサポートを受けて実施するものである。企業に全額費用負担いただくが、医師主導で行う。当初は全額負担ではなく費用の一部を負担していただく計画であったが、今回プロトコルを修正し全額負担いただくこととした。</p> <p>(1号委員) 謝金 1 回 9,000 円についての根拠はあるか。</p> <p>(申請者) 入院費は全額研究費で負担するが、それ以外にスクリーニングが生じる。当院での決まりとして入院 1 回 9,000 円であり、来院ごとに本費用が発生するため、スクリーニングと入院それぞれ 1 回で 9,000 円×2 回として算出した。</p> <p>(副委員長) 田辺三菱製薬が研究へ深く関与をすることはないか。</p> <p>(申請者) 医師主導で実施する研究であり、データマネジメントやデータ解析等は全て研究事務局で行うため、企業が研究内容へ干渉することはない。</p> <p>○申請内容について審議が行われた。</p> <p>研究実施に係る問題はないと判断された。</p>
審議結果	承認

(2) 新規申請 特定臨床研究

研究課題番号	OCU0021
研究責任者	大阪市立総合医療センター 小児医療センター 原純一 副院長

研究課題名	小児髄芽腫に対し新規リスク分類を導入したチオテパ／メルファラン大量化学療法併用放射線減量治療の有効性と安全性を検討する第 II 相試験
審議内容	<p>○申請者入室前に技術専門員評価書を委員全員で確認した。</p> <p>○申請者入室後、申請者より研究の概要および実施体制について説明が行われた。</p> <p>○事前質問の他に委員から質問があり、申請者から回答があった。 (委員長) 放射線の線量を抑えることにより再発リスクが上昇する可能性についてはどのように対応するのか。 (申請者) 研究の妥当性を評価するために中間解析を実施する。4 歳以上の転移なし群において最初の 50 例が登録された時点で再発例が 15 例 (30%) を超えた場合、試験を一時中止する。 (委員長) メソトレキセート髄注による白質脳症のリスクが上昇する可能性はないか。 (申請者) メソトレキセート髄注は放射線と併用して長期間観察したまとまったデータがないが、本試験の先行研究は 1990 年代後半から十数年来実施されており、白質脳症で問題になったケースはみられない。そのため問題ない見込みであるが、プロトコール上で論文等による明確な根拠は示していない。 (委員長) 経験的には問題ない見込みということか。 (申請者) 先行研究の論文では、白質脳症の報告はなかったため問題ない見込みである。 (3 号委員) 放射線による影響については、同意説明文書に詳細に記載があるが、化学療法についての記載が少ないように思われたので、事前質問させていただいた。質問に対して適切に修正いただいたので問題ないと思う。初発の方が対象なので、化学療法に馴染みがないと考えられる。アフエレーシスひとつをとってみても、小さなお子さんだとじっとしてられないといったこともある。同意説明文書を見せるだけではなく、口頭でも説明を補うと思うが、本試験により起こりうる不利益や移植関連死等の説明が不十分だと感じた。口頭でも十分に説明して実施するようご留意いただきたい。 (申請者) ご指摘のとおりだと考える。大量化学療法の実施時期はかなり後半であり、その段階だとリスクが高くなるため、十分な説明を行い実施したい。本試験は小児科と脳神経外科が含まれるが、小児科として参加する施設は普段の臨床から十分な説明を行っていると思われる。また化学療法の面については、小児科がイニシアチブを握り実施することになると思われるので、大量化学療法に関する説明は十分に実施できるのではないかと考える。 (3 号委員) アフエレーシスの際にじっとしてられないお子さんに対しては、鎮静することがある旨の記載があるが、日常診療でも行われているか。 (申請者) そのとおり。 (副委員長) 髄芽腫の化学療法について、標準治療はどういったものか。 (申請者) 海外の標準治療は、先行して放射線治療を行い、その後オンコピン、シスプラチン、その 2 剤に加えて CCNU もしくはエンドキサンを使用する。国内では CCNU が使用できないため、全てエンドキサンに置き換える形で行われているのが現状として多い治療法のひとつである。もうひとつは、小児科領域においては、先行研究として実施したものが実臨床でも比較的広く行わ</p>

れている。大規模なデータはなく国内の標準治療とまでは言えないが、ひとつのプラクティス的な治療法であると考え。今回の試験はそれを全国規模で実施し検証するデザインである。

(副委員長) 本来は、ビンクリスチン (オンコビン)、シスプラチン、シクロホスファミド (エンドキサン) を使用しているところに、エトポシドとメソトレキサートを加えているということか。

(申請者) 化学療法としてはそのとおり。

(副委員長) 最初の 50 例が登録された時点で中間解析を行うということだが、例えば 3~4 例の登録の時点で明らかに無効な治療であると考えられる場合であっても、中間解析までは継続するというのか。

(申請者) おそらく 3~4 例の段階で評価ができるということはあまり想定していない。

(副委員長) 想定しなかったような有害事象が発生した場合はどうか。

(申請者) 臨床研究法としての報告義務があるため、有害事象に当てはまるものについては、効果・安全性評価委員会等にかけていったん試験を止めることを計画している。

(副委員長) 標準的な治療より効果が明らかに劣っているかどうかは、中間解析まではわからないものか。

(申請者) おそらくほとんどのケースが化学療法も放射線についても感受性があるため、全く効かずに寛解に至らないということはおそらくである。患者さん全員がいったん寛解になった後に 1~2 年経って再発するということが考えられる。早期のタイミングで PD となり中止という設計はしていない。

(副委員長) 髄芽腫の化学療法中に PD になることはないということか。

(申請者) ほとんどないと考えている。

(副委員長) 全て保険適応外の薬剤を使用するという点についてご説明いただきたい。

(申請者) 小児科領域の難しいところであるが、適応外として挙げているほぼすべての薬剤が実際には実臨床で使用されている。保険請求をしても査定されることがない歴史のある薬剤がほとんどである。加えて、チオテパが昨年度再承認されたため、プラクティスとして適応外で問題になることはほとんどないと考える。

(副委員長) 参考までに 55 年通知についてご教示いただきたい。

(申請者) 歴史的に古い薬剤については査定しなくてよいというような通知である。保険者でも実臨床問題にはなっていない。55 年通知以前の薬剤に関しては、実際の臨床現場ではほぼ適応症とみなして使用している。ただ、臨床研究法上では適応外になってしまうため、適応外として挙げている。

(副委員長) なぜ保険適応にならないのか。

(申請者) PMDA に確認したところによると、きちんとした臨床試験を実施する必要があるといった回答であった。多剤併用での臨床試験は進んでいるが、単剤での治療効果を求められることが多く、治療の面から考えるとそういった試験を実施することは極めて困難である。承認がある一部の薬剤も多くは公知申請という形で適応を取っており、全ての薬剤では認められていないのが現状である。

(副委員長) 患者さんは通常の医療を受ける場合と同じように費用負担があると思われるが、それ以外で発生する費用は何で賄うのか。

	<p>(申請者) 研究代表者からの AMED の費用で賄う。</p> <p>(委員長) 4～29 歳の患者さんが対象ということだが、成人も対象に含めてよいか。</p> <p>(申請者) 本疾患の年齢分布としては、小児期をピークに AYA 世代まで広がっており、疾患全体としては AYA 世代で特有のものはないと考えられている。ただ、副作用の出方や認知機能への長期的な影響の出方については違いがあると思われる。今回の試験は、あくまで放射線の強度が大量化学療法かという選択肢であるので、むしろ患者さんにどちらを希望するか選んでいただく。特に 20 代を超えてきた場合には、必ずしも本試験を全ての患者さんに適用すべきとは考えていない。逆に 20 代を超えていても 36Gy の線量が当たると痴呆の発症や記憶力の低下は起こりうる。どちらを優先するかは患者さんに十分に確認して、試験に登録いただく予定である。</p> <p>(委員長) 18 歳で区切らないのは症例数集積のためか。</p> <p>(申請者) 症例数集積のためではなく、大量化学療法により治療成績がむしろ上がるのではないかと期待しているため、年齢が高いからと言ってあえて区切っていない。</p> <p>(副委員長) 患者リクルートは小児科で行うのか。</p> <p>(申請者) 基本的に小児科だが、おそらく最初の窓口は全て脳外科であると考え。髄芽腫は基本的にテント下の腫瘍のため、小児を扱う脳外科の医師が得意とする分野である。大人の中では髄芽腫は多くはないため、脳外科で窓口をしていただいて、その後本試験に賛同していただける施設の医師から小児科へ紹介していただくか、別の小児施設へ紹介いただくかを考えている。</p> <p>(委員長) 20 歳を超えた方を小児科の医師が初めて診るという点が疑問だったので本試験からは区別した方がよいのではないかと感じたが、そういった事情であれば反対しない。</p> <p>(申請者) 小児腫瘍科には肉腫などの 20 代あたりの AYA 世代の患者さんも多くおり、脳腫瘍や軟部腫瘍の 20 代の患者さんは普段からの治療対象である。</p> <p>(1号委員) 患者さんが同意説明文書を理解するのは難しいように思うが、コーディネーター等が横について説明する想定か。</p> <p>(申請者) 医師が説明を行う。</p> <p>○申請内容について審議が行われた。 研究実施に係る問題はないと判断された。</p>
審議結果	承認

(3) 変更申請 特定臨床研究

研究課題番号	OCU0011
研究責任者	血管病態制御学 庄司哲雄 准教授
研究課題名	二次性副甲状腺機能亢進症を呈する血液透析患者における静注 VDRA と静注カルシミメティクスの血清石灰化傾向 (T50) に対する効果: ランダム化比較試験 (VICTORY 試験)
審議内容	○委員全員による書面審査が行われた。
審議結果	承認

(4) 変更申請 特定臨床研究

研究課題番号	0CU0012
研究責任者	大阪市立総合医療センター 小児脳神経外科 坂本博昭 教育顧問
研究課題名	造血器悪性腫瘍に対する最適ドナーを考慮した移植後シクロフォスファミドを用いた HLA 半合致移植小児上衣腫に対する術後腫瘍残存程度と組織型によるリスク分類を用いた集学的治療第Ⅱ相試験
審議内容	○委員全員による書面審査が行われた。
審議結果	承認

(5) 変更申請 特定臨床研究

研究課題番号	0CU0017
研究責任者	国立循環器病研究センター 臨床研究開発部 北風政史 部長
研究課題名	慢性閉塞性肺疾患を有する慢性心不全患者における LAMA/LABA 投与による心不全改善効果の検討に関する探索的臨床試験
審議内容	○委員全員による書面審査が行われた。
審議結果	承認

(6) 変更申請 努力義務

研究課題番号	3121
研究責任者	消化器内科 永見康明 准教授
研究課題名	低用量アスピリン服用中の胃腫瘍症例に対する内視鏡的粘膜下層剥離術における消化管出血リスクについての多施設共同無作為比較試験
審議内容	○委員全員による書面審査が行われた。
審議結果	承認

(7) 変更申請 努力義務

研究課題番号	3471
研究責任者	化学療法センター 金田裕靖 特任講師
研究課題名	EGFR 遺伝子変異陽性進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するゲフィチニブまたはオシメルチニブ単剤療法とゲフィチニブまたはオシメルチニブにシスプラチン+ペメトレキセドを途中挿入する治療とのランダム化比較試験(JCOG1404)
審議内容	○委員全員による書面審査が行われた。
審議結果	承認

(8) 疾病等報告 特定臨床研究

研究課題番号	0CU0003
研究責任者	血液腫瘍制御学 中前博久 准教授
研究課題名	造血器悪性腫瘍に対する最適ドナーを考慮した移植後シクロフォスファミドを用いた HLA 半合致移植
審議内容	○研究責任医師入室後、研究責任医師より疾病等報告の概要について説明が行われた。

○委員から質問があり、研究責任医師から回答があった。

(副委員長) 結論としての死因は何か。

(申請者) 病理解剖ができていないので病理解剖的に言えるものではないが、移植に伴う脳症による中枢神経の合併症死を最も疑っている。血液培養等で同定できたウイルスや細菌はないが、病気やウイルス等が影響した可能性は否定できない。ただ、はっきりと中枢神経の中に病気があったということも同定できていないため断言はできないが、移植後の脳症による死亡であると解釈するのが妥当だと考える。発症時にMRIで所見が出ないことが多々あり、臨床結果としては合うということになる。

(副委員長) 亡くなる直前までは、血圧やサチュレーションは保たれていたということか。

(申請者) 発熱し感染症はあったが、血圧はコントロールされていた。移植後に意識障害及びけいれんが出て、その後脳の症状が出た。

(副委員長) 呼吸器や循環器系ではなく脳の症状が原因で死亡したということか。

(申請者) サイトカイン血症に伴う意識障害というイメージが強かった。感染症等も否定はできないが、非感染性発熱に伴う中枢神経障害という印象である。

(副委員長) 造血幹細胞移植により発生したということか。

(申請者) 458例をまとめたところ、脳症を含めて中枢神経合併症が約6.8%の発生率であり、世界的にも類似の値で発生している。移植によって同種反応で脳の中でウイルスが活性化する、あるいはサイトカインストームによる脳の障害を起こす、あるいは敗血症の脳症を起こすなど様々あるが、複雑に絡み合った一連の症状を起こすケースが移植で5~6%発生するということはあり、既知の有害事象である。同意説明文書にも脳症の可能性については記載している。

(3号委員) 報告書内「死亡例の場合」で「剖検無の場合、推定または確定した死因」欄への記載がなかったため、状況が分からなかった。

(申請者) 病理解剖ができるかどうかわからなかったので空欄にしていたと思われるが、記載不備について以後気を付ける。推測に過ぎないが、今回のような脳症の場合では脳を解剖して原因を同定できるケースほとんどないと思われる。

(2号委員) 移植との因果関係はあるが、試験薬との因果関係はないということだが、移植自体は研究への参加に関わらず実施するものか。

(申請者) そのとおり。一般的によく実施されており、保険適応内である。エンドキサンを使用することでコントロールがよりよくなるということで世界的にプラットフォーム化されてきているため、エンドキサンでの移植を研究ターゲットとしている。また、ドナー選択時によりよいドナーを選ぶということが研究のもうひとつの目的である。

(2号委員) ドナーの選択と結果に何らかの繋がりはあるか。

(申請者) 一般的にはブラインドでドナーを選ぶが、本研究では遺伝子的により合併症が少ないと考えられるドナーを選んでいる。それによってより強い反応が出たということも否定できない。移植のセレクションに因果関係が全くないとは言い切れない。

○報告内容について審議が行われた。

	研究の継続は問題ないと判断された。
審議結果	承認

2. 報告案件

(1) 疾病等報告

①他機関主導研究

研究課題番号	TT-16
研究責任者	泌尿器科 玉田聡 講師
研究課題名	前治療歴を有する根治切除不能または転移性腎細胞癌に対するニボルマブのバイオマーカー探索を目的とした多施設共同前向き介入試験
提出日	令和2年2月4日

研究課題番号	TT-78
研究責任者	消化器内科 平良高一 講師
研究課題名	WJOG10617G フッ化ピリミジン系薬剤を含む一次治療に不応・不耐となった腹膜播種を有する切除不能の進行・再発胃/食道胃接合部腺癌に対する weekly PTX+ramucirumab 療法と weekly nab-PTX+ramucirumab 療法のランダム化第 II 相試験
提出日	令和2年2月20日

研究課題番号	TT-20
研究責任者	化学療法センター 金田裕靖 特任講師
研究課題名	特発性肺線維症合併進行非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+nab-パクリタキセル+ニンテダニブ療法とカルボプラチン+nab-パクリタキセル療法のランダム化第 III 相試験 (J-SONIC)
提出日	令和2年3月1日

研究課題番号	TT-41
研究責任者	血液内科・造血細胞移植科 南野智 病院講師
研究課題名	成人骨髄性血液悪性腫瘍に対する臍帯血移植における G-CSF priming 骨髄破壊的前治療の有効性に関するランダム化比較試験 臨床第Ⅲ相試験
提出日	令和2年2月19日

研究課題番号	TT-41
研究責任者	血液内科・造血細胞移植科 南野智 病院講師
研究課題名	成人骨髄性血液悪性腫瘍に対する臍帯血移植における G-CSF priming 骨髄破壊的前治療の有効性に関するランダム化比較試験 臨床第Ⅲ相試験
提出日	令和2年3月3日

研究課題番号	TT-37
研究責任者	血液内科・造血細胞移植科 日野雅之 教授
研究課題名	移植非適応初発多発性骨髄腫患者に対するレナリドミド - デキサメタゾン (Rd) 療法に効果不十分の症例に対しボルテゾミブを追加するレスポンスガイドセラピー

	の有用性と安全性
提出日	令和元年 5 月 13 日

研究課題番号	TT-41
研究責任者	血液内科・造血細胞移植科 南野智 病院講師
研究課題名	成人骨髄性血液悪性腫瘍に対する臍帯血移植における G-CSF priming 骨髄破壊的前治療の有効性に関するランダム化比較試験 臨床第Ⅲ相試験
提出日	令和 2 年 3 月 6 日

研究課題番号	TT-41
研究責任者	血液内科・造血細胞移植科 南野智 病院講師
研究課題名	成人骨髄性血液悪性腫瘍に対する臍帯血移植における G-CSF priming 骨髄破壊的前治療の有効性に関するランダム化比較試験 臨床第Ⅲ相試験
提出日	令和 2 年 3 月 5 日

研究課題番号	TT-78
研究責任者	消化器内科 平良高一 講師
研究課題名	WJOG10617G フツ化ピリミジン系薬剤を含む一次治療に不応・不耐となった腹膜播種を有する切除不能の進行・再発胃/食道胃接合部腺癌に対する weekly PTX+ramucirumab 療法と weekly nab-PTX+ramucirumab 療法のランダム化第 II 相試験
提出日	令和 2 年 3 月 16 日

研究課題番号	TT-78
研究責任者	消化器内科 平良高一 講師
研究課題名	WJOG10617G フツ化ピリミジン系薬剤を含む一次治療に不応・不耐となった腹膜播種を有する切除不能の進行・再発胃/食道胃接合部腺癌に対する weekly PTX+ramucirumab 療法と weekly nab-PTX+ramucirumab 療法のランダム化第 II 相試験
提出日	令和 2 年 3 月 16 日

研究課題番号	TT-41
研究責任者	血液内科・造血細胞移植科 南野智 病院講師
研究課題名	成人骨髄性血液悪性腫瘍に対する臍帯血移植における G-CSF priming 骨髄破壊的前治療の有効性に関するランダム化比較試験 臨床第Ⅲ相試験
提出日	令和 2 年 3 月 19 日 令和 2 年 3 月 25 日

(2) 重篤な有害事象報告

①他機関主導研究

研究課題番号	3471
研究責任者	化学療法センター 金田裕靖 特任講師
研究課題名	EGFR 遺伝子変異陽性進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するゲフィチニブまたはオ

	シメルチニブ単独療法とゲフィニチブまたはオシメルチニブにシスプラチン+ペ メトレキセドを途中挿入する治療とのランダム化比較試験(JCOG1404)
提出日	令和2年2月21日 令和2年2月28日

(3) 不適合報告

①他機関主導研究

研究課題番号	TT-16
研究責任者	泌尿器科 玉田聡 講師
研究課題名	前治療歴を有する根治切除不能または転移性腎細胞癌に対するニボルマブのバイ オマーカー探索を目的とした多施設共同前向き介入試験
提出日	令和2年3月23日

(4) 定期報告

①他機関主導研究

研究課題番号	TT-72
研究責任者	消化器内科 永見康明 准教授
研究課題名	JCOG1612: 局所切除後の垂直断端陰性かつ高リスク下部直腸粘膜下層浸潤癌 (pT1 癌) に対するカペシタビン併用放射線療法の単群検証的試験
提出日	令和2年1月16日

研究課題番号	TT-37
研究責任者	血液内科・造血細胞移植科 日野雅之 教授
研究課題名	移植非適応初発多発性骨髄腫患者に対するレナリドミド - デキサメタゾン (Rd) 療 法に効果不十分の症例に対しボルテゾミブを追加するレスポンスガイドセラピー の有用性と安全性
提出日	令和2年2月18日

研究課題番号	TT-40
研究責任者	循環器内科 柴田敦 病院講師
研究課題名	急性心不全患者におけるカルペリチド製剤の有益性の検証-BEYOND registry
提出日	令和2年2月26日

(5) 中止報告

①他機関主導研究

研究課題番号	TT-11
研究責任者	女性診療科 角俊幸 教授
研究課題名	JCOG1311: IVB 期および再発・増悪・残存子宮頸癌に対する Conventional Paclitaxel + Carboplatin ± Bevacizumab 併用療法 vs. Dose-dense Paclitaxel + Carboplatin ± Bevacizumab 併用療法のランダム化第Ⅱ/Ⅲ相比較試験
提出日	令和元年12月12日

研究課題番号	TT-17
研究責任者	化学療法センター 金田裕靖 特任講師
研究課題名	JCOG1205/1206: 高悪性度神経内分泌肺癌完全切除例に対するイリノテカン+シスプラチン療法とエトポシド+シスプラチン療法のランダム化比較試験
提出日	令和元年 12 月 25 日

3. その他

(1) 次回開催予定日

令和 2 年度 第 1 回臨床研究審査委員会

【日時】 令和 2 年 4 月 30 日 (木) 16 : 30 ~

【場所】 あべのメディックス 8 階 会議室 1, 2