

令和2年度 第6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8月27日（木）16：30～18：20

開催場所： あべのメディックス6階 ホール

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	泉家 康宏	男	内	有	1号	○
	福井 充	男	内	有	1号	○
	日高 真理	女	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」(4) (5) について、委員長から申し出があり当該案件の審議から外れ、副委員長が議事進行を行った。

なお、内部委員1号（1名）、外部委員2号及び3号は、「新型コロナウイルス感染症に対する本学の方針について」（令和2年8月24日付、大阪市立大学新型コロナウイルス緊急対策本部）に基づき、オンラインにより参加した。

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 努力義務
- (3) 変更申請 特定臨床研究
- (4) 変更申請 努力義務
- (5) 変更申請 努力義務

2. 報告案件

- (1) 疾病等報告
- (2) 重大な不適合報告
- (3) 定期報告

3. その他

議題：

1. 審査案件

審査申請のあった下記研究課題については、申請者より審査保留の申し出があり、当該月の審査案件から取り下げられた。

研究課題番号	OCU007E
研究責任者	国立循環器病研究センター 心臓血管内科 草野 研吾 部長
研究課題名	心房細動に対する高周波アブレーションとクライオバルーンアブレーションの周術期脳塞栓発生頻度に関する多施設比較探索的臨床試験
補足	委員会開催前に審査委員による事前審査が行われた。

(1) 新規申請 特定臨床研究

研究課題番号	OCU0027
研究責任者	大阪市立総合医療センター がん医療支援センター 原純一 副院長
研究課題名	非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍に対して強化髄注短期決戦型化学療法とチオテパ／メルファラン大量化学療法後に遅延放射線治療を行う集学的治療レジメンの安全性と有効性を検討する第 II 相試験
審議内容	<p>○研究分担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>○研究分担者入室後、研究分担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、研究分担者から回答があった。 (委員長) 患者や家族からの同意取得時に、これまでの治療法の説明が不十分な場合、新規治療レジメンを受けようとするのを誘導してしまう恐れはないか。 (研究分担者) 現状、標準治療として推奨できるものがなく、海外の報告をもとに国内で使用可能な薬剤に置換して治療が行われているケースが多い。そういった説明は各主治医から行うが、置換しなかった場合の推奨治療を明確に提示することができないため、記載するのは困難である。 (委員長) 高リスク群で phase II window 治療を取り入れることで、その期間中に腫瘍の増悪が生じる可能性があるが、その点についてはどうお考えか。 (研究分担者) 事前検討時にも議論になった点である。この病気そのものでのデータはないが、悪性度の高い横紋筋肉腫という軟部腫瘍で、高リスク群（転移のある症例）を対象に、phase II window を米国で行った経緯がある。多くの薬剤を長年かけて試した中で、全体の治療成績の低下はなかったという報告を根拠とし、phase II window を組み込むこととしている。本来であれば、効果を見るために冒頭に 2 コース程度入れたかったが、腫瘍の増悪が生じる懸念があったため、1 コースで治療効果を判断する。増悪した場合であっても、2 コース目以降は比較的この病気に対してエビデンスのある薬剤の組み合わせなので、そちらに切り替えるデザインとしている。 (委員長) 最初から phase II window をなしにしてほしいとの申し出があった場合はどうするのか。 (研究分担者) 同意が得られなかった場合は、phase II window は省略し、そのまま後半の治療に入っていただくことも可能である。</p>

(1号委員) 必要症例数の設定根拠について、過去の文献をもとにすると、標準リスク群は、3年無増悪生存割合(3yr-PFS)が49±12.2%とあるので、試験値50%に対して期待値を70%程度に設定されていると考えられる。高リスク群ではそれほど改善が見られないのではないかとのことだったが、期待値としては20%上乘せされている。症例数の設定根拠について、ご教示いただきたい。

(研究分担者) 今回のレジメンは組み合わせを変えただけなので、そういった面では向上することへの期待はしにくいと考えている。その反面、試験治療として実施するには、成績が上がらないという前提で閾値と期待値を設定することは違うのではないかという話があった。予後3年で治療の最適化として目標的な数字を設定した。

(1号委員) 症例数があがってこないことも含めて、検討いただく必要はあると思われる。有意差の検定をするという前提の設定なのか、それとも信頼区間でみる設定なのか。

(研究分担者) 信頼区間だと思われる。

(1号委員) 標準的なものがわからない中で大体この程度であるという推測をある程度の精度で行おうという研究であるという理解でよいか。

(研究分担者) 統計の先生に見ていただいた。どの程度の成績を期待するかをお伝えし、そこからの信頼区間で症例数等の設定を行なっていただいたのが経緯である。

(副委員長) この腫瘍の後発年齢はどのくらいか。

(研究分担者) 基本的に3歳未満である。1歳未満だと全ての悪性腫瘍の中で最も多い。

(副委員長) グループ分けされていたが、4歳以上はあまりいないということか。

(研究分担者) 20~30%程度は4歳以上の患者さんもいる。

(副委員長) 大量化学療法のレジメンはどのようなものか。

(研究分担者) 髄芽腫と同様に、国内で承認されている薬剤であるチオテパとメルファランを使った大量化学療法を行う。

(副委員長) 同意説明文書は、有害事象等が非常に簡潔に細かい字で記載されており分かりにくい。また、当初は略語に関する記載もなく理解が難しかった。

(研究分担者) 記載の充実について検討する。

(3号委員) 同じく、同意説明文書を理解するのは難しかった。概要版はざっくりとした説明になっており、親御さんも理解するには難しく、不安を感じるのではないか。

(委員長) 小児の脳腫瘍の場合、病気の内容や研究参加に関する説明には、それぞれの程度の時間をかけるのか。

(研究分担者) 説明文書が概要版と詳細版に分かれている理由として、小児がんを発症された患者さんのご両親との最初の面談では、非常に動揺されており、深い話をしてもほとんど記憶に残らない。実際は、最初に脳外科の医師より結果説明があり、その後我々の方で説明を行う。各面談で約1時間からそれ以上の時間をかけて説明を行い、治療開始までに2~3回実施する。前半での説明で概要版を使用し、より詳しいものをお渡しして読んでいただき、その後少し落ち着かれた時に詳しい内容を改めて説明する。

(副委員長) もしご自身のお子さんが同様の病気を発症されたらこの研究に参加させるか。

(研究分担者) 参加させると思う。

	<p>(副委員長) この治療が一番良いと考えているということか。</p> <p>(研究分担者) 一番というよりは、国内で適切な治療がないことと、放射線治療をすぐに受けさせるのは得策ではないと考えているためである。国内で使用できる薬剤で、髄芽腫などの他の脳腫瘍と比較して、それほど危険なものではないと認識している。</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

(2) 新規申請 努力義務 (継続審査)

研究課題番号	OCU004E
研究責任者	国立循環器病研究センター 心臓血管内科 草野研吾 部長
研究課題名	無症状性心房細動患者に対するカテーテルアブレーションの有効性・安全性を評価する多施設比較探索的臨床試験
審議内容	<p>○申請者オンライン入室後、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) アブレーションの2つの方法について、割付後に患者さんの希望により変更できるという点に違和感を覚える。割付後に患者さんの希望によりAではなくBという方法に変えてよいというのは、無作為にならないのではないかと。また、その症例は脱落になるのではないかと。</p> <p>(申請者) 無作為化にはならない。ただ、intention to treat (ITT) 解析と on treat 解析という解析方法によって、脱落させることも含めることもできる。</p> <p>(委員長) AではなくBという治療法への変更を希望された場合は、Aという群でITT解析を行うということか。</p> <p>(申請者) ITT解析を行い、on treat解析も行う。</p> <p>(委員長) ランダム化比較試験としてこの研究を提案することは変えないのか。</p> <p>(申請者) 変える予定はない。</p> <p>(1号委員) 同意説明文書P.4について、アブレーションを行わない群に割り付けられた後に、患者さんが変更の希望を出せば、別の群に変更してもかまわない旨の記載がある。どちらの群に割り付けられるか分からないというのがランダム化である。そのことについて説明し、同意を得たうえで、なおかつ患者さんの希望を聞くということか。</p> <p>(申請者) それはしない。</p> <p>(1号委員) 同意説明文書を読むと、どちらの群に入るかは希望できないが、割付後に希望したら変更できるように読める。</p> <p>(申請者) 患者には治療の選択の自由がある。途中で気が変わった場合に別の治療を選択しないように、と最初に強く言うのは現実的に無理だと思われる。</p> <p>(1号委員) ランダム化というのは、どちらの群に割り付けられても構わないということについて説明して同意を得るものであると考える。どちらかの群を指定したいとなれば、結果として同意を撤回したことになるのではないかと。</p> <p>(申請者) 最近ではそれもまとめて解析する。つまり、Aの治療に割り付けられたが実際はBの治療を受けた場合であっても、A群に含めたりB群に含めたりし</p>

て ITT 解析や on treat 解析の両方で解析している論文もあると思われる。

(1号委員) 同意説明文書を読むと、自由に希望を言ってよいように読み取れる。

(申請者) 患者さんの病態が変化して症状が出た場合などに、積極的に治療してほしいという希望は出るかもしれない。最初にどちらの群に割り付けられてもよいということで同意を取得してランダム化し、治療法を選択する。

(1号委員) アブレーションを行わない群に割り付けられても「患者さんからの希望があった場合など」にアブレーションを行う旨が記載されている。患者さんが希望すればどちらの群に変更することも可能である、という意味ではないのか。

(申請者) 当該文章の手前で「どちらか一方を希望される場合は、本研究の対象となっただくことは」できないことは記載している。万が一希望があった場合に変更できる、といった記載にすればよいのか。

(1号委員) 患者さんの病態が変化して治療方法を変えた方がよいという場合はあると思われる。そうではなく、患者さんが希望すれば変更できる、という文言に違和感を覚える。また前段では、どちらか一方を希望することはできないと記載されている。

(申請者) それは登録した時点の話であって、その後気が変わることはあると思われる。病態が変化した場合で、なおかつ患者さんから希望があった場合であれば問題ないか。

(1号委員) 患者さんが希望するという事は、つまりどちらの群に割り付けられてもよいという同意を撤回することに繋がるのではないか。

(申請者) 「患者さんからの希望があった場合など」という文言を消せばよいのか。

(1号委員) その記載がなければ特に引っかかる点はない。

(申請者) その方がよいのならそうする。

(副委員長) 確認だが、割付後に患者さんからの希望が出た場合は脱落になるということか。

(申請者) 脱落にはならずデータは取る。

(副委員長) データを取るのはいいが、同意を撤回したことになる。同意の得られていない臨床研究は存在しないため、研究のデータに含めてはいけないということになる。説明文書の前段と後段で内容に矛盾がある。

(申請者) 矛盾のある部分は消す。

(副委員長) つまり、途中で希望があつて変更した場合は、研究データに含められないということになる。

(申請者) それは違うと思われる。

(副委員長) 同意撤回したら同意書がなくなる。同意書のない臨床研究はあり得ないはずである。

(申請者) 同意撤回ではないと考える。AでもBでもなく全く異なるCの治療を行う場合は撤回になると思うが、AとBの治療しかなくて、AではなくBの治療に変更となれば、Bの治療で解析することは可能だと考える。

(副委員長) 同意をしていないことになると申し上げている。そうであれば、参加施設内で標準治療をしたりアブレーションを行ったりしたものも、データとして組み込むということになる。説明文書で、「どちらか一方を希望される場合は、本研究の対象となっただくことはできません」と書いてあれば、仮にどちらか一方を希望された場合は同意を撤回したことになる。同意が撤回された場合は同意書がなくなるため、臨床研究に当てはまらない。つまり、同意せ

ずに標準治療を行っていることと同じである。

(申請者) この研究への参加前に、この治療を受けるか受けないかどちらかを希望される場合は、本研究の対象にはならない。参加して割り付けられた後に希望があった場合、データは取るが患者さんの希望通りの治療を行うという意味だが、そのように読み取れないか。理解できないか。

(委員長) 審査側は全員理解できていない。

(申請者) 海外の研究でもこういったパターンは普通にある。

(委員長) ランダム化という試験デザインを考えると、患者さんからの希望により治療法を変更した場合は、同意の撤回となり、その症例は脱落になると審査側は解釈している。貴センターでは、こういったケースは脱落にならずに、Bの治療法に変わったらA群として論文を書かれるのか。

(申請者) ITT 解析と on treat 解析の両方を出す。どの程度クロスしたかを書いて結論を出す。

(委員長) 患者さんの希望により変更した場合もそうするのか。

(申請者) 希望を断ることはできない。その後のフォローアップデータは取らせてもらう。

(委員長) ランダム化としてデータを取るのか。

(申請者) 最初にランダム化しているため、ランダム化としてデータ取得する。A群で割り付けてその後B群になった場合、Bの治療を行っているがA群として解析を行う方法がある。また、A群で割り付けていても、途中からBの治療を行ったということで、B群として解析を行う方法がある。

(委員長) それは理解している。問題になっているのは、説明文書の「患者さんからの希望があった場合など」という部分である。

(申請者) 審査側の見解としては、この記載を消すと脱落になるということか。

(委員長) 患者さんの希望で変更した場合は、脱落になるという見解である。

(申請者) この研究から脱落することと、治療方針を変えることは全く異なる話だと考える。

(副委員長) 患者さんの病態の変化で治療方針を変えるのは全く構わない。ただ、ランダム化するにあたって最初に同意書を取ったのに、医療上の理由ではなくただ単に患者さんの気持ちだけで変更することは、ランダム化になっておらず、最初に同意を取った意味がなくなるのではないか。そうであれば、ランダム化ではなく希望を聞いて割り付けたらよいという話になる。

(申請者) そうすると計画が全く変わってしまう。

(副委員長) それと同じようなことをしようとしているので、やめた方がよいのではないかと提案させていただいている。

(申請者) では「患者さんからの希望があった場合など」という文言を消して、アブレーションを行う。

(1号委員) 確認だが、患者さんの希望で治療方針が変わった場合は同意撤回したこととなり、脱落として解析に含めないということではどうか。

(申請者) 希望のみで変更した場合はそうなる。病態が変化した場合は解析に含めてよいか。

(1号委員) もちろんである。先生がおっしゃっていた The New England Journal of Medicine の論文は、病態が変化し、医師が別の治療法の方が適切だと判断して変更し、クロスオーバーした場合の解析を記載しているのであって、患者さんからの希望のみで変更した場合は含まれていないと考えられる。

	<p>○申請内容について審議が行われた。</p> <p>研究計画書および説明文書において、患者からの希望で割付られた群から変更となった場合は、同意撤回とみなし、登録を行わない旨を記載する必要があると判断された。</p>
審議結果	<p><u>承認</u></p> <p>・研究計画書「7.6 各群における治療中止基準」および説明文書「6. (2) この研究で行う治療方法」について、患者からの希望で割付られた群から変更となった場合は、同意撤回とみなし、登録を行わない旨を記載すること。</p>

(3) 変更申請 特定臨床研究

研究課題番号	OCU0025
研究責任者	臨床感染制御学 掛屋弘 教授
研究課題名	COVID-19 診療医療機関に勤務する医療従事者における濃厚接触後の発症予防を目的としたヒドロキシクロキン予防内服の安全性および有効性の検討- 多施設共同オープンラベル非投与群対照非無作為化比較試験 -
審議内容	○委員全員による書面審査が行われた。
審議結果	<u>承認</u>

(4) 変更申請 努力義務

研究課題番号	OCU002E
研究責任者	消化器内科 永見康明 准教授
研究課題名	抗凝固薬内服例の胃腫瘍に対する内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)におけるダビガトラン置換の有効性を検証する多施設前向き試験
審議内容	○委員全員による書面審査が行われた。
審議結果	<u>承認</u>

(5) 変更申請 努力義務

研究課題番号	2656
研究責任者	総合医学教育学 鎌田紀子 講師
研究課題名	腸管型ベーチェット病におけるアダリムマブとステロイドの前向き無作為化比較試験研究 (Castle Study)
審議内容	○委員全員による書面審査が行われた。
審議結果	<u>承認</u>

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-42
研究責任者	循環器内科 水谷一輝 特任講師
研究課題名	経カテーテル大動脈弁留置術後の心房細動患者におけるエドキサバンと標準治療の比較、及びそれらの臨床転帰に対する影響
提出日	令和2年8月4日

(2) 重大な不適合報告

TT-42の研究課題については、代表施設との間で本学の参加辞退の手続きを進めているところであり、手続きが完了次第、今後の本委員会で報告することが確認された。

① 他機関主導研究

研究課題番号	TT-42
研究責任者	循環器内科 水谷 一輝 特任講師
研究課題名	経カテーテル大動脈弁留置術後の心房細動患者におけるエドキサバンと標準治療の比較、及びそれらの臨床転帰に対する影響
提出日	令和2年7月20日
備考	適切なタイミングでの最新版のICFの取得漏れ（他院で発生）2件 COVID-19感染防止対策による12か月Visitの不遂行（他院で発生）2件 研究対象者の他院への入院による追跡調査不可（他院で発生） 適切なタイミングでの口頭同意の取得漏れ（他院で発生）

研究課題番号	TT-42
研究責任者	循環器内科 水谷 一輝 特任講師
研究課題名	経カテーテル大動脈弁留置術後の心房細動患者におけるエドキサバンと標準治療の比較、及びそれらの臨床転帰に対する影響
提出日	令和2年7月27日
備考	研究対象者の来院不可による12か月Visitの不遂行（他院で発生）

研究課題番号	TT-42
研究責任者	循環器内科 水谷 一輝 特任講師
研究課題名	経カテーテル大動脈弁留置術後の心房細動患者におけるエドキサバンと標準治療の比較、及びそれらの臨床転帰に対する影響
提出日	令和2年7月29日
備考	割り付けシステムであるIxRSへの併用（禁止）薬の誤登録（当院で発生）

(3) 定期報告

①他機関主導研究

研究課題番号	TT-69
研究責任者	小児科 時政定雄 准教授
研究課題名	ダウン症候群に発症した小児急性骨髄性白血病に対する層別化治療の多施設共同第II相試験
提出日	令和2年6月21日

研究課題番号	TT-89
--------	-------

研究責任者	肝胆膵外科 久保正二 准教授
研究課題名	切除不能肝細胞癌に対するレンバチニブ使用による外科的切除可能性の検討（多施設共同臨床研究）LENS-HCC
提出日	令和2年7月21日

3. その他

(1) 次回開催予定日

令和2年度 第7回臨床研究審査委員会

【日時】 令和2年9月24日（木）16：30～

【場所】 医学部学舎1階 応接室