

倫理審査委員会 承認記録簿

回	日時	審議 番号	課題名	部署	役職	氏名	申請 種別	研究登録終了日			研究等の概要（背景および目的）	迅速承認	本人呼出	結果
								西暦	月	日				
		1-1	下肢手術後の血栓予防薬（エドキサパン）服用患者の 効果と副作用の投与量との関係と、血栓形成傾向に対 する影響因子の探索	薬剤部	主任薬剤師	徳永 晃	新規	2019	3	31	下肢整形外科手術施行患者では静脈血栓の予防にエドキサパンを用いる。薬品添付文書では1日1回30mgを成人の投与量としているが、高齢者の慎重投与や腎機能を考慮した禁忌あるいは減量の推奨が記載されている。当館の下肢整形外科手術のクリニカルパスでは、佐々木らの観察研究（Sasaki H et al.2014）に基づき1日1回15mgと減じた量を規定量と定めているが、当館症例の術後超音波検査で下肢静脈血栓（DVT）が認められる例が約2割とエドキサパン治験第Ⅲ相での発症率より高頻度であることから投与量が不足している可能性がある。平成29年9月末から平成30年3月末までの6ヶ月間に当館で下肢整形外科手術をうけた患者81名について、エドキサパン投与量（1日15mgあるいは30mg）と術後DVTの発生の関係を調査した先行研究では、統計学的有意性は示されなかったもののエドキサパン30mgの投与をうけた患者の方がDVT発症の指標が低い傾向が見られた。エドキサパンの過剰投与は出血イベントを惹き起こすため、有効かつ安全な血栓予防のためには適正な投与量を決めねばならない。本課題では症例数を増やすことで先行研究では示せなかったエドキサパン投与量の調整による血栓予防改善効果を明らかにする。併せて、体重と年齢を考慮した式による腎機能評価を用いた適正量決定法が有用であるかを検証する。	-	-	承認
		1-2	アジア人の非小細胞肺癌における個別化医療の確立を 目指した、遺伝子スクリーニングとモニタリングのた めの多施設共同前向き観察研究：LC-SCRUM-Asia	呼吸器内科	部長	岩永 健太郎	新規	2021	3	31	背景及び目的 近年、次世代シーケンス法（next generation sequencing；NGS）などの遺伝子解析技術の進歩により、個々のがんゲノムを解析し、その結果に基づいて有効な治療を選択する、がん個別化医療が確立されつつある。肺癌においては、EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子を標的とする治療に加え、2017年には ROS1 融合遺伝子、続けて2018年3月には BRAF 遺伝子変異を標的とする治療薬が承認された。さらに、MET、RET、HER2、KRAS など様々な遺伝子異常を標的とする治療開発が盛んに行われており、今後、肺癌における個別化医療の確立が更に加速することが期待される。しかしながら、大部分の標的となる遺伝子異常の頻度は、非小細胞肺癌の1~2%と希少であり、各々の遺伝子異常を有する肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにし、治療開発を行うためには、大規模な遺伝子スクリーニング基盤の確立が必要である。そこで、我々は、2013年に全国の施設の協力を得て、肺癌を対象とした遺伝子スクリーニング基盤としてLC-SCRUM-Japanを組織し、これまでに様々な標的遺伝子を全国規模でスクリーニングしてきた 1. 開始から6年間で7000例を超える肺癌患者が登録され、この大規模なスクリーニング基盤を活用して、ALK、RET、ROS1、BRAF、MET、HER2などに対する分子標的治療薬の開発に貢献してきた。今後も、肺癌における個別化医療の確立を推進していくためには、この大規模なスクリーニング基盤へ、高精度な遺伝子解析技術を導入し、標的となる遺伝子異常を有する肺癌を迅速に特定し、その臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするとともに、治療開発を推進していく必要がある。 一方、分子標的治療薬を用いた治療は一時的に劇的な治療効果を示すが、経過中にほぼ全例で耐性化が認められる。この治療耐性を克服するためには、治療によって生じる薬剤耐性化の分子機序を明らかにする必要があるが、患者への侵襲性や解剖学的な問題点などから、治療中あるいは治療耐性後に繰り返し腫瘍生検を行って遺伝子解析を実施することは困難である場合が多い。そこで、近年では、より低侵襲で簡便に採取可能な血漿を用いた遺伝子解析技術が開発されている。2. がん患者の細胞や組織から血漿中に遊離される DNA（circulating free DNA；cfDNA）には、微量ながらも腫瘍由来のゲノム DNA（circulating tumor DNA；ctDNA）が存在しており、cfDNAを用いて遺伝子解析を行うことで、腫瘍内で起こるゲノム情報をとらえることが可能である。従って、治療中や治療耐性後の cfDNA を用いた高精度な塩基配列の解読は、治療によって経時的に変化する腫瘍内のゲノム情報を検出し、治療耐性に関わる分子機序を低侵襲、かつリアルタイムに把握できる遺伝子解析手法として期待されている。近年のがん治療においては、分子標的治療薬の開発と並行して、がん免疫療法の開発が著しい。PD-1/PD-L1 抗体をはじめとする免疫チェックポイント阻害剤による治療は、あらゆる癌種において有効性が報告されてきたが、その効果を予測する真のバイオマーカーは未だ明らかではない。非小細胞肺癌では、免疫染色を用いた PD-L1 発現の評価により、PD-	○	-	承認

倫理審査委員会 承認記録簿

回	日時	審議 番号	課題名	部署	役職	氏名	申請 種別	研究登録終了日			研究等の概要（背景および目的）	迅速承認	本人呼出	結果
								西暦	月	日				
第3回	6月14日	1-3									<p>1/PD-L1 抗体の治療効果がある程度予測可能であるが、PD-L1 発現の程度と治療効果が必ずしも相関する訳ではなく、PD-L1 の免疫染色は効果予測のバイオマーカー検査として不十分であることも間違いない3。免疫チェックポイント阻害剤の効果を最大化するためには、真のバイオマーカーの同定と臨床応用が必要である。近年、腫瘍の体細胞変異の数（tumor mutation burden: TMB）が、ニボルマブやイビリムマブなどの免疫チェックポイント阻害剤による治療効果と相関することも報告されており4、様々な新しいバイオマーカーの開発が進行中である。</p> <p>肺癌における個別化医療の確立に向けた様々な課題を克服するために、我々は、全国の研究協力施設から臨床検体の提供を受け、大規模な遺伝子スクリーニング及びモニタリングを行うことにより、遺伝子異常を有する肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴、治療効果との関連及び、耐性に寄与する分子機序を明らかにするとともに、我が国における治療開発、診断薬開発を推進し、個別化医療の発展に貢献することを目的に、この多施設共同前向き観察研究を計画した。更に、このスクリーニング基盤をアジアへ拡大し、東アジアの各国の協力を得て、アジアの遺伝子スクリーニング基盤として LC-SCRUM-Asia を構築することで、アジアの個別化医療の発展への貢献も期待される。</p> <p>本研究は、2013年2月に開始し、現在も研究を継続中である肺癌の遺伝子スクリーニング基盤 LC-SCRUM-Japan において、非小細胞肺癌を対象とした遺伝子スクリーニングとモニタリングを行い、遺伝子異常を有する肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴や治療耐性の機序を明らかにするとともに、特定された遺伝子異常に関する様々な情報を本研究へ参加する研究機関（アカデミア、製薬企業を問わない）へ提供することによって、標的遺伝子を対象とした治療開発、診断薬開発を推進し、我が国における個別化医療の発展へ貢献していくことを目的とする。</p> <p>更に、このスクリーニング基盤をアジアへ拡大し、東アジアの各国の協力を得て、アジアの遺伝子スクリーニング基盤として LC-SCRUM-Asia を構築し、アジアの治療開発、診断薬開発を推進することによって、個別化医療の発展へ貢献していくことを目的とする。</p> <p>なお、本研究は、2013年2月～2019年8月に実施した「RET 融合遺伝子等の低頻度の遺伝子変異陽性肺癌の臨床病理学的、分子生物学的特徴を明らかにするための前向き観察研究」を継続し、発展させた研究であり、LC-SCRUM-Japan において2013年2月から得られた全ての研究、研究データ、残余検体のうち二次利用について同意が得られたものを引き継ぐとともに、本研究の中で従来の研究を継続する。最終的に、2013年2月～2019年8月に得られた全てのデータと、2019年4月以降の全てのデータを統合して、解析を行う。</p>			
			<p>根治切除不能局所進行非小細胞肺癌の従来の標準治療は根治的同時化学放射線療法であり、その方法の改善・発展に伴って治療成績は改善してきたが、全生存期間中央値は20カ月前後、5年生存割合は20%前後と依然として予後不良であり、治療法の改善が望まれる1。近年、PD-1 阻害薬・PD-L1 阻害薬などの免疫チェックポイント阻害薬の登場により進行再発非小細胞肺癌の治療成績は以前のそれと比較して飛躍的に向上してきている2-4。さらに根治切除不能局所進行非小細胞肺癌においても、2017年に報告されたPACIFIC 試験の結果により、根治的同時化学放射線療法後に抗PD-L1 抗体であるデュルバルマブによる1年間の維持療法を追加する（以下、PACIFIC レジメン）ことで、無増悪生存期間が有意に延長すること（無増悪生存期間中央値16.8ヵ月vs 5.6ヵ月、1年後無増悪生存割合55.9%vs35.3%、ハザード比0.52；p 値<0.001）が示され5、さらに全生存期間も有意に延長することがわかっていく（アストラゼネカ社2018年5月29日プレスリリース）。この結果をうけて、既に米国・欧州・本邦において同集団に対するデュルバルマブ維持療法が保険承認され、実地診療における標準治療はPACIFIC レジメンとなることはほぼ確実である。しかしながら、PACIFIC 試験における1年後無増悪生存割合は上述の如く55.9%であり、維持療法施行中に再発する例が半数程度存在することから、PACIFIC レジメンですら未だ十分な治療法とは言えないことを意味している。以上のことから、PACIFIC レジメンを上回る新たな治療戦略を開発することが次に直面すべき最重要課題であるが、国内外を含めて現時点でPACIFIC 試験を上回る治療戦略の開発の見込みは十分とは言えない。PACIFIC レジメンが成功した科学的背景の最も主たるものは化学放射線療法とPD-1/PD-L1 阻害のシナジー効果であり、それを支持する主たる生物学的仮説として、化学療法ならびに放射線照射によるImmunogenic cell death（以下、ICD）が挙げられる6-10。ICD とは、特定の殺細胞薬や放射線照射の細胞ストレスにより強い免疫賦活効果を引き起こす細胞死型式のことである。すなわち、ICD inducerである殺細胞薬や放射線照射によりアポトーシスを起こした腫瘍細胞からはDAMP（Damage Associated Molecular Pattern）という物質が放出され、このDAMPにより樹状細胞を始めとした抗原提示細胞が腫瘍局所に効率よく誘導されかつ活性化されることで、最終的にCytotoxic T cell の活性化が起こり強い抗腫瘍効果を誘導する。この活性化されたCytotoxic T cell は腫瘍局所においてPD-1/PD-L1 作用により不活化されてしまうが、デュルバルマブなどのPD-1/PD-L1 阻害治療を加えることでICDによる免疫賦活効果が有効的に働き、PACIFIC 試験において治療成績が著しく改善したと考えられる5。つまり、この観点に立って考えるのであれば、PACIFIC 試験のシナジー効果はICD が正常に起こっていることを前提としている。一方で、ICD を妨げるいくつかの機序があることが基礎医学的な検討から明らかになっている11。まず、DAMP の代表的な物質として、ATP（アデノシン三リン</p>											

倫理審査委員会 承認記録簿

回	日時	審議 番号	課題名	部署	役職	氏名	申請 種別	研究登録終了日			研究等の概要（背景および目的）	迅速承認	本人呼出	結果
								西暦	月	日				
1-4			「RAS野生型進行大腸癌患者におけるFOLFOXIRI+セツキシマブとFOLFOXIRI+ベバシツマブの最大腫瘍縮小率（DpR）を検討する無作為化第II相臨床試験」におけるバイオマーカー研究（JACCRO CC-13AR）	腫瘍内科	部長	嬉野 紀夫	変更	2020	6	30	「RAS野生型進行大腸癌患者におけるFOLFOXIRI+セツキシマブとFOLFOXIRI+ベバシツマブの最大腫瘍縮小率（DpR）を検討する無作為化第II相臨床試験」に登録された被験者を対象に大腸癌化学療法の治療効果に関連することが既に報告されているバイオマーカーおよび新規のバイオマーカーに関して、本試験により得られたセツキシマブ群とベバシツマブ群の予後および化学療法の臨床的効果との相関性を評価する。	○	-	承認
1-5			切除不能進行再発大腸癌の2次治療患者を対象とした fluoropyrimidine+irinotecan+bevacizumab 療法と trifluridine/tipiracil+bevacizumab療法のランダム化比較第2/3相試験（TRUSTY）	腫瘍内科	部長	嬉野 紀夫	報告	2020	9	30	近年、生活様式の変化から我が国における大腸癌の罹患率が増加している。2012年における大腸癌の罹患率は134575人であり、部位別疾患数で男女ともに第2位の癌腫となっている。また、2014年における大腸癌の死亡者数は、48485人であり、男性では肺癌、胃癌に次いで3番目に多く、女性では最も死亡者数の多い癌腫となっている。また、欧米においても大腸癌は肺癌について癌による死因の第2位を占めており、世界的に見ても大腸癌の治療法の開発は重要な課題である。特に、本試験の対象である切除不能進行再発大腸癌の治療率は極めて低い。禁煙、陰気抗癌剤の登場で切除不能進行再発大腸癌の治療成績は大きく進歩しているものの、いまだ満足できるものとは言えない。そのため、今後の抗がん剤治療の発展が大腸癌治療成績向上のための大きな鍵を握っている。	-	-	-
1-6			SGLT2阻害薬による動脈硬化予防の多施設共同ランダム化比較試験（PROTECT）	循環器内科	部長	江島 健一	報告	2022	9	30	SGLT2阻害薬による動脈硬化予防の多施設共同ランダム化比較試験 研究の概要 大血管症の発症リスクは、耐糖能異常の段階から上昇し、空腹時血糖の上昇よりも、経口ブドウ糖負荷試験2時間値の上昇のほうが、心血管発症と強い関連が認められている。2型糖尿病患者はインスリン抵抗性に基づく高血圧、脂質異常症などの動脈硬化の危険因子を重複して有することが多く、こうした代謝異常が重複することは動脈硬化を相乗的に促進する。従って2型糖尿病患者において心血管イベントの発症を予防するためには、早期からの血糖コントロールとともに脂質異常症や血圧管理が重要である。 イブラグリフロジン（スーグラ®錠）は、腎近位尿管でのグルコース再吸収を担うNa ⁺ /グルコース共輸送担体2（SGLT2: Sodium-dependent glucose transporter2）を選択的に阻害することにより血液中の過剰なグルコースを体外に排泄する作用をもつ。その結果として血糖値（空腹時）、HbA1c、体重、血圧、中性脂肪値の低下作用を示し、心血管イベントの軽減効果が期待される。そこで本研究では、心血管イベントの予測因子となり得ることが示された頸動脈内中膜複合体肥厚（IMT: intima-media thickness）により、イブラグリフロジンの血管障害に対する効果を検討する。 SGLT2阻害薬（イブラグリフロジン）を投与するイブラグリフロジン群とSGLT2阻害薬を投与しない対照群とで、頸動脈内中膜複合体肥厚（IMT）による動脈硬化、糖・脂質代謝、血圧、心血管機能の比較検討と安全性評価を行う。	-	-	-

倫理審査委員会 承認記録簿

回	日時	審議 番号	課題名	部署	役職	氏名	申請 種別	研究登録終了日			研究等の概要（背景および目的）	迅速承認	本人呼出	結果
								西暦	月	日				
		1-7	フルベストラント使用中に病勢進行したホルモンレセプター陽性進行・再発乳癌患者に対するバルボシクリブ追加投与の有効性の検討 JBCRG-M07 (FUTURE) trial	乳腺外科	部長	白羽根 健吾	報告	2019	5	31	1) ホルモンレセプター陽性転移再発乳癌患者に対しフルベストラントが使用され、病勢進行を示した症例に対しバルボシクリブ追加の有効性と安全性を評価する。 2) ホルモンレセプター陽性転移再発患者に対し1次、2次治療としてフルベストラントを使用した症例の有効性と安全性を評価する。 3) フルベストラント+バルボシクリブに対する(1)治療効果判定マーカーならびに(2)耐性機序の探索を目的とする。	-	-	-
		1-8	stageIII結腸癌治療切除例に対する術後補助化学療法としてのmFOLFOX6療法またはXELOX療法における5-FU系抗がん剤及びオキサリプラチンの至適投与期間に関するランダム化第III相比較試験 (JFMC47-1202-C3:ACHIEVE Trial)	消化器外科	館長	佐藤 清治	報告	2014	6	30	StageIII結腸癌（直腸S状部癌含む）治療切除症例を対象に、術後補助化学療法としてのmFOLFOX6/XELOX療法の6ヵ月間投与法（対照群：S群）に対するmFOLFOX6/XELOX療法の3ヵ月間投与法（試験群：T群）の無病生存期間における非劣性をIDEA*にて統合解析する。 *：IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy colon cancer prospective pooled analysis) は、日本を含め世界6つの臨床試験グループで進行中のランダム化第III相試験のデータを統合解析し、上記の結果を検証する試験である	-	-	-