令和３年８月２日

令和３年度第７回　愛知県病院事業庁愛知県がんセンター臨床研究審査委員会 審査意見業務の過程に関する記録	
開催日時	令和３年７月１２日（月）15：00 から 16：00
開催場所	愛知県がんセンター　外来化学療法センター棟１階　教育研修室（主催場所）のほか、各拠点を Web 会議で中継

（1）疾病等報告について	
既に jRCT で公表されている特定臨床研究について、疾病等報告があったため、審査意見業務を行った。	
研究課題	オキサリプラチン、フルオロピリミジン、ベバシズマブおよび trifluridine/tipiracil に不応不耐となった切除不能大腸がんに対する FOLFIRI+ziv-aflibercept 療法の第Ⅱ相試験
疾病等報告書を提出した研究責任医師等／実施医療機関	松本 俊彦／神戸市立医療センター中央市民病院
疾病等報告書の受領年月日	2021 年６月 30 日（整理番号：R011078）
審査意見業務に出席した者の氏名	出席委員（規則第 66 条第２項第２号） 委員イ：［内部委員］水野 伸匡、関戸 好孝、稲葉 吉隆、戸﨑 加奈江 ［外部委員］齋藤 英彦、片岡 純 委員ロ：［外部委員］森際 康友、飯島 祥彦 委員ハ：［外部委員］安藤 明夫、鏡山 典子、小倉 祥子 欠席者 委員イ：［内部委員］室　圭 説明者 研究責任医師：神戸市立医療センター中央市民病院　松本 俊彦
技術専門員の氏名	新たに評価書は提出されていない。
審査意見業務への関与に関する状況	
議論の内容	【凡例】 Ａ：説明者 Ｂ、Ｃ：委員イ［内部委員］ Ｄ：委員ロ［外部委員］ *※説明者、入室。人定の質問。*

	（報告の概要） Ａ：前回の CRB の指摘に従い、報告書を２つ分けて作成している。１つ目の「食欲低下」の報告書には、効果判定で PD と判定された後に次治療として Pmab+CPT-11 の投与を開始した旨を追記した。 　２つ目の報告書には、消化管出血に関する報告を記載した。 Ｂ：前回お願いした通り、事象を書き分けて報告してもらっていることで、わかりやすくなっている。 Ｃ：消化管出血は、unlikely でよいか。 Ａ：他に出血症状がなかったこと、および、明らかに静脈瘤から出血していたことから、aflibercept の薬剤性というよりは、門脈圧亢進に伴う胃静脈瘤の出血と判断して、unlikely としている。 Ｃ：承知した。 Ｂ：後治療に関して、穿刺排液が必要な程度の腹水貯留であったが、その後、安全に治療を行うことはできたのか。 Ａ：その後の経過については、治療施設から報告がまだない。 Ｂ：承知した。 *※説明者、退室* （報告の総括） Ｂ：前回の審査結果として、２つのお願いをしていた。１つ目は、事象を２つに分けて報告することであるが、今回そのように報告していただいている。　２つ目は、後治療について追記することであるが、食欲低下について、回復後に、試験治療中止後になるが、Pmab+CPT-11 による治療が開始された旨の追記をしていただいている。また、腸管出血については、胃静脈瘤の破裂が原因で、それは、門脈圧亢進症であって、試験治療との因果関係は unlikely という説明であった。実際に胃静脈瘤に対する治療を行って、胃静脈瘤の縮小を認めたということからも、胃静脈瘤からの出血であったと判断したとのことであった。 （補足：略語について） Ｄ：PD の略語は何を表すのか。 Ｂ：PD は、ここでは Progressive Disease の略語で、病態の進行である。略語については、医学を専門としない委員にとっても審査において支障にならないように、日本語の併記等がされるように、委員長、副委員長、事務局は努めることとしたい。
結論及びその理由	（結論） 　全会一致で、以下の結論となった。 　承認とする。

（2）疾病等報告について	
既に jRCT で公表されている特定臨床研究について、疾病等報告があったため、審査意見業務を行った。	
研究課題	オキサリプラチン、フルオロピリミジン、ベバシズマブおよび trifluridine/tipiracil に不応不耐となった切除不能大腸がんに対する FOLFIRI+ziv-aflibercept 療法の第Ⅱ相試験
疾病等報告書を提出した研究責任医師等／実施医療機関	松本 俊彦／神戸市立医療センター中央市民病院
疾病等報告書の受領年月日	2021 年６月１日（整理番号：R011078）
審査意見業務に出席した者の氏名	出席委員（規則第 66 条第 2 項第 2 号） 委員イ：［内部委員］水野 伸匡、関戸 好孝、稲葉 吉隆、戸﨑 加奈江 ［外部委員］齋藤 英彦、片岡 純 委員ロ：［外部委員］森際 康友、飯島 祥彦 委員ハ：［外部委員］安藤 明夫、鏡山 典子、小倉 祥子 欠席者 委員イ：［内部委員］室　圭 説明者 研究責任医師：神戸市立医療センター中央市民病院　松本 俊彦
技術専門員の氏名	新たに評価書は提出されていない。
審査意見業務への関与に関する状況	
議論の内容	【凡例】 Ａ：説明者 Ｂ、Ｃ、Ｆ、Ｇ：委員イ［内部委員］ Ｄ、Ｅ：委員ロ［外部委員］ *※説明者、入室。人定の質問。* （経過概要について） Ａ：昨年の８月に同意取得して登録された方である。サイクル４からは減量し 2021 年 5 月に CT で PR を確認した。同月に 5FU のポート抜針のために来院されたが特に症状もなく帰宅された。 その翌日の朝 2 時頃動けなくなり、他院に救急搬送された。その時点で右肺に肺炎像を認めるが、単純 CT を行ったようであるが、腹部には肝転移以外に明らかな異常はなかった。

	その後、治療病院に転院搬送されたが、その際に、急激に呼吸状態が悪化し、来院されてから約１時間には、挿管し、人口呼吸管理とされた。ノルアドレナリンやステロイドを投与されたが改善を認めず転院搬送後約４時間で亡くなった。 （合併症・過去の処置等について） Ａ：合併症としては、高血圧、糖尿病があった。また、大腸がんに絡んだ種々の手術歴があった。 （CT 検査結果について） Ａ： 5/12 の治療病院で撮られた CT では特に、肺炎もなく、腫瘍の増悪は認めていない。前医で撮影した撮影像では、右に肺炎像があった。 （血液検査結果等について） Ａ：治療病院での 5/12 の血液検査は、特に問題はなかった。救急搬送先病院での血液検査は、CK、AST、ALT が著明に上昇しており、腎機能の増悪を認めている。 （新型コロナウイルス検査について） Ａ：新型コロナウイルス検査は、救急搬送先病院と治療病院で２回行われて、いずれも、陰性だった。 （報告書記載の疾病原因について） Ａ：治療病院での血液検査結果は高度なアシドーシスとベースエクセスの異常を認めている。これ以上の検査を行っていないかを治療病院に確認したが、モニターの心電図ぐらいということであった。血液検査のほかに、判断の拠り所にできる検査は、救急搬送先病院での単純 CT と治療病院での治療効果判定時の CT だけであった。検査が少なくて断定が難しいところであるが、呼吸不全で報告している。 　この方は、高血圧、糖尿病があったので、急性心筋梗塞等の可能性はあるが、鑑別としては、肺炎からの ARDS からの多臓器不全としている。 （ARDS について） Ｅ：CT では大した肺炎ではないということであったが、診断としては、いわゆる、急速の ARDS という理解でよいか。 Ａ：ほかに有意な所見がなかった。研究グループの中では CK が高いことが議論になったが裏付けするものがない。 Ｅ：確かに酸素化が悪い。アシドーシスも呼吸性のアシドーシスという理解でよいか。 Ａ：その理解である。救急搬送先病院のものは、それほど悪い値ではない。治療病院に搬送後に、急速に増悪している。そうなると、肺炎から急速に ARDS になったか、もしくは、採血結果では CK 等が突如上昇しているので、心臓系の急速な異常があり得るが、裏付けがなく、今回の報告では ARDS としている。

	Ｅ：承知した。 （血栓症の可能性について） Ｂ：血栓症の可能性はどうか。用いられた薬剤には血栓症のリスクがある。 Ａ：肺血栓塞栓症は、確かに、可能性としてはある。肺塞栓は単純 CT では診断できない。ARDS に至って多臓器不全に至った原因としては、あり得ると考える。 Ｂ：あまりにも病態が急激に変化したことで造影 CT が取れるような状況ではなかったようである。その中で、対応としては、懸命に対応されたのだろうと思われる。 Ｆ：ADRS は、数日単位なら理解できるが、このような数時間単位で進むのであろうか。年齢を考慮しても、朝の時点では意識があって、ここまで、急速に進むことは、経験としてお持ちか。 Ａ：ないことはない。あまりに、急激なので、血栓、肺塞栓、AMI（急性心筋梗塞）が疑われる可能性はある。しかしながら、裏付けるものがない。 （ゼクについて） Ｆ：ゼク（病理解剖）について、家族に話はされたか。 Ａ：治療病院から、提案はしたが、ご家族からご同意されなかった。 （心電図について） Ｂ：心電図はとられているか。 Ａ：モニターの心電図はとられているが、１２誘導心電図はとられていない。 （薬剤による間質性肺炎のリスクについて） Ｂ：イリノテカンなどでは、間質性肺炎のリスクがあるということだが、CT 所見ではそこまで広範なものでもなかったということか。 Ａ：そこまでの、間質性肺炎の急速な増悪という画像ではなかった。 （CT 検査結果の再検討について） Ｄ：末梢性の動脈血栓症としたら、早すぎると考える。中枢性の血栓だったあり得るだろう。 Ｂ：5/12 の時におそらく造影ＣＴを撮られているので、その時に、ＩＶＣに飛ぶようなものがなかったか。 Ａ：なかったことを確認しているが、もう一度、確認する。 Ｂ：5/12 と 5/15 の CT をもう一度検討していただいて、追加の報告を委員会としてお願いしたい。そこから、何かが言えるのか、言えるものではなかったかについて、追加で報告をお願いしたい。 *※説明者、退室* （報告の小括）

	Ｂ：情報が少ないなかであるが、考えられる状態としては、肺疾患による急性呼吸窮迫症候群(ARDS)ということであった。あるいは、CK があがっているので、心筋梗塞の可能性がある。ただ、心電図所見がないので否定・肯定はできない。また、がん患者であるので薬剤による血栓症のリスクもあり得る。血栓が肺動脈の心臓から出てすぐの部分にうずまってしまえば、それが原因にもなりえる。なかなか、結論できるものではない中で、検討の余地が残されている資料としては、5/12 と 5/15 の CT 画像である。血流などの評価、血栓の有無についても場合によってはわかるかもしれないといことで、追加での報告をお願いしたい。 （救急搬送後、転院搬送後の対応について） Ｄ：これまでの議論から、どうして亡くなったのか良くわからない印象である。手掛かり難であるからということだが、検査等やるべきことはすべてやったと評価してよいのか、あるいは、今回は不十分と考えられるか、その辺はどのように考えるか。 Ｂ：経過を見ると、治療施設に転院されてから、わずか１時間と少しの間に急激に悪化している。１時間の経過の中で、どれ程できたかというと、精一杯であったと考えることができる。造影 CT 等の検査も、いったんある程度落ち着かないとできない。 Ｄ：心筋梗塞かどうかの検査をする可能性はあるか。 Ａ：１２誘導心電図で検査をする。また、血栓の可能性があったということだ。ただ、血栓溶解療法をやったとしても、実際には、循環器内科が揃うまでに、時間が掛かるため、間に合わなかったのではないか。 Ｃ：今だと、コロナの影響があるため、遅れてしまう。 Ｂ：コロナを考慮して、最低でも、抗原検査を行う。そうでないと医療者が２次感染をする。現実に、救急の現場では、そうなっているという状況である。 Ｃ：今回、コロナ検査は救急搬送先病院と治療病院の両方でやっている。 Ｂ：やってはいるが、ＰＣＲ検査結果がいつ手元で把握できたか。それぞれの医療機関で検査をしているが、それらが判明したタイミングについて、追加で、報告をお願いしたい。 Ｆ：土曜日の午前中の朝でスタッフが少ない時間帯であるので、１時間程度の中で様々な可能性を検討して対応することは、かなり、厳しかったことが想定される。 Ｂ：精一杯の対応であったという意見と理解してよいか。 Ｆ：その通りである。ただ、１２誘導心電図はやってほしかった。ただ、それで分かっても、インターベンションができるかどうか。結果としては同じでなかったか。 Ｄ：ただ、医療者としては、実際に治療ができるかどうかは別として、診断を確定に近いところまで持っていくことが必要だ。 Ｇ：最初にこの方が他院に運ばれた理由はどうだったか。転院してくる間に、急激に悪くなったということであるが、臨床試験をやっている患者さんであれば、最初から実施施設が受けるということはできなかったのか。 Ｂ：遠方から通院している患者さんもいる。救急の場合は、まずは、最寄りの病院で

	対応していただくということは現実にある。その方が、迅速に対応できることもある。ケース・バイ・ケースかと考える。患者さんの居住地と、病院の所在地の関係を報告してもらおうと思う。 D：これまでの議論で、本来であれば申請者から直接説明してもらうべきと考えられることも、状況を推察して回答を出しているように見えるところがある。 B：申請者に再度入室してもらい、確認すべき点は確認したい。 *※申請者、入室* （救急搬送先病院について） B：この方が治療機関ではなく他院に搬送された理由はあるか。通常は、臨床試験中の患者さんであれば、治療機関に来るのではかという質問が委員からあった。この点はどうか。 A：治療機関でも緊急時受け入れ態勢は整っているが、ご家族が、朝の４時頃ということで、一番近い病院をということで、その時の救急当番の病院に搬送されたようである。 （搬送後の対応の可能性について） B：病態について、いくつかの可能性があり得るが、例えば、仮に、心筋梗塞であったとすると、何らかの対応ができたのか。 A：搬送されて１時間で人工呼吸器で呼吸管理されて、その後、いっとき、血圧が上昇したが、その後すぐに、ノルアドレナリン等が投与されているので、そこで、状態が安定すれば、何らかの対応ができたと考えるが、その後、ステロイドやノルアドレナリンに反応していないようなので、なかなか、対応は難しかったと考えている。 B：対応が難しかったというのは、どれくらいひっ迫した状況なのか、対応の仕様がなかったかどうかについて、情報収集をお願いしたい。 A：承知した。 （心電図について） D：EKG を実際にとるということはされたのか、あるいは、とろうとする試みはあったのか。 A：モニター心電図は、大きな異常はなかったとは聞いている。心電図は、とろうとはしていたが、搬送されてから一気に状態が悪くなって、とる余裕がなかったと聞いている。そのあたりも含めて、どういった状況で、どういうふうになされたのかの情報を集めて、次回報告したいと思う。 F：診察は、一般病室だったのか、ＩＣＵ管理だったのか。 A：救急で受けて、そのままＩＣＵに入って、すぐに、人口呼吸管理がされた、と聞いている。

	※申請者、退室 （報告の総括） Ｂ：追加で情報収集するとなった点については、整理していただき、次回、報告をお願いするということで、審査結果は継続審査とすることでどうか。 　試験の継続については、疾病原因には幾つかの可能性があるが、必ずしも試験治療の因果関係が強いかどうかは分からない。試験は継続し、まず、この被験者の事象について、しっかり、審査するということでどうか。 （補足：臨床試験に対する姿勢について） Ｄ：疾病原因の追究については、手掛かり難であるかもしれないが、抽象的な話としてではなく、具体的な話として、できることはすべてやったという報告をいただきたい。臨床試験である以上は、可能な限り、diagnosis を行うという姿勢があっていい。その姿勢が研究倫理にも適うものと考える。
結論及びその理由	（結論） 全会一致で、以下の結論となった。 継続審査とする。 （理由） 以下の３点について、追加で報告をお願いする。 （１）　5/12 と 5/15 の CT 検査画像を再度検討していただいて、そこから疾病原因として判断できることについて、追加で報告をお願いする。 （２）　治療病院に搬送されてから１時間程の間に急激に悪くなったとのことだが、現場はどれくらいひっ迫した状況であったのか、情報収集して追加で報告をお願いする。 （３）　新型コロナウイルス検査を緊急搬送先病院と治療病院で行っているが、結果が出たのはいつであったのか、追加で報告をお願いする。