

臨床研究審査結果通知書

受付番号 585

2021年 10月 8日

JA 北海道厚生連札幌厚生病院 院長 殿

JA 北海道厚生連札幌厚生病院 倫理委員会

委員長 香城 恒磨



審査依頼のあった件についての審査結果を下記のとおり通知いたします。

記

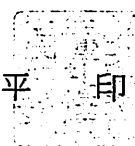
診療科	薬剤部
実施責任者	山下 友輝
課題名	TC療法施行症例におけるシスタチンCを用いた腎機能評価と骨髄制御に関する調査
審査事項 (審査資料)	<input checked="" type="checkbox"/> 実施の適否 (様式 (1) (西暦 2021年 8月 30日付)) <input type="checkbox"/> 継続の適否 <input type="checkbox"/> 変更 (様式 (2) (西暦 年 月 付)) <input type="checkbox"/> 継続審査 (様式 (3) (西暦 年 月 日付)) <input type="checkbox"/> 有害事象 (様式 (4) (西暦 年 月 日付)) <input type="checkbox"/> 逸脱 ( 書 (西暦 年 月 日付)) <input type="checkbox"/> 安全性 ( 書 (西暦 年 月 日付)) <input type="checkbox"/> その他 ( ) <input type="checkbox"/> その他 ( )
審査日	審査日: 2021年 9月 17日
審査結果	<input checked="" type="checkbox"/> 承認
「承認」以外 の場合の理由	
備考	

2021年 10月 8日

申請者 殿

依頼のあった自主臨床研究に関する審査事項について上記のとおり決定しましたので通知いたします。

JA 北海道厚生連札幌厚生病院 院長 髭 修平 印



審査申請書

2021年 8月 30日

JA北海道厚生連札幌厚生病院 院長 殿

(診療科長)

氏名 柴波 明男



(研究責任者)

氏名 山下 友輝



※ 受付番号 585

(受付番号は記入しないこと)

1 審査対象			
<input checked="" type="checkbox"/> 実施計画 <input type="checkbox"/> JA北海道厚生連札幌厚生病院単独の研究 <input checked="" type="checkbox"/> JA北海道厚生連札幌厚生病院を主幹機関とする多施設共同研究 <input type="checkbox"/> 他施設を主幹機関とする多施設共同研究 (主幹機関名: )			
<input type="checkbox"/> 出版公表原稿 <input type="checkbox"/> その他 ( )			
2 課題名 TC療法施行症例におけるシスタチンCを用いた腎機能評価と骨髄抑制に関する調査			
3 研究責任者	所属:薬剤部	職名:薬剤師	氏名:山下 友輝
4 研究分担者 (全員記入)			
所属:		職名:	氏名:
JA北海道厚生連 札幌厚生病院 薬剤部		薬剤師	若松 綾華
		薬剤師	若松 遼介
北海道科学大学 薬学部		薬剤師 薬局長	柴波 明男
		講師	田中 彩 樋浦 一哉
5 研究等の期間	倫理委員会承認日	～	2023年 3月 31日
6 研究等の概要			
(1) 研究等の種類 *該当するものを一つ選択すること			
<input type="checkbox"/> 医薬品又は医療機器を用いた、予防・診断又は治療方法に関する介入 <sup>i</sup> を伴う臨床研究 <sup>ii</sup> <input type="checkbox"/> 介入を伴う臨床研究 (上記に該当するものを除く) <input checked="" type="checkbox"/> 介入を伴わない臨床研究 <input type="checkbox"/> 疫学研究 <sup>iii</sup> <input type="checkbox"/> その他 (具体的に: )			
(2) 背景、意義・目的			
<p>TC療法 (paclitaxel : PTX, carboplatin : CBDCA) は卵巣癌や腹膜癌, 卵管癌に対する標準化学療法である. TC療法の代表的な副作用としてPTXに起因する末梢神経障害, 脱毛, CBDCAに起因する骨髄抑制が挙げられる. 特にCBDCAの用量に依存した副作用である骨髄抑制は, 実臨床において白血球や血小板の減少が遷延し, 休薬期間の延長や投与量減量など治療継続に影響を与える要因の一つである.</p> <p>PTXは肝代謝型の薬剤であり, その投与量は体表面積から算出される (175 mg/m<sup>2</sup>) のに対し, CBDCAは腎排泄型の薬剤 (尿中未変化体排泄率77%) であるため, Calvert式を用いて腎機能に応じた投与量設計が行われる. 【Calvert式: CBDCA投与量 (mg/body) = target AUC × (GFR (mL/min) + 25)】, Calvert式中の糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) を実測するためのイヌリンクリアランス検査は煩雑なため患者および医療者ともに負担が大きいことから, 米国を中心にCalvert式のGFR値にクレアチニンクリアランス</p>			

(creatinine clearance : Ccr) 値を代用してCBDCA量が算出されてきた。しかしクレアチニンはその腎排泄において糸球体濾過に加えて尿細管分泌を受けるため、CcrはGFR値より大きくCalvert式へのCcrの代用によりCBDCA量が過剰に見積もられてしまうことが指摘されている。さらに、日常診療においてCcrは、Cockcroft-Gault式やJelliffe式から算出した推定クレアチニンクリアランス (estimated creatinine clearance : eCcr) が用いられることが多い。eCcr値を算出するうえで問題となるのが、いずれの式も血清クレアチニン (serum creatinine : SCr) に基づくという点である。SCrは筋肉量の影響を受けるため基準値に性差が存在する。また、筋肉量が減少する高齢者や肥満患者においては、SCrが低値となり腎機能を過大評価してしまうことによるCBDCA過量投与の可能性が考えられる。

近年、腎機能を評価する新たなマーカーとしてシスタチンC (Cystatin C : CysC) が注目されている。CysCは全身の有核細胞で産生され、腎臓、肝臓、膵臓、腸、胃、肺および胎盤などのあらゆる組織で発現していることが確認されている低分子タンパクであり、その産生量・産生速度は一定で、SCrに比べ年齢、性差、筋肉量、食事・運動や炎症などの外的要因の影響を受けにくいと考えられている。そのため筋肉量が低下している患者や高齢者においても正確な腎機能の推定が可能である。さらに、CBDCAのクリアランスとCysCには有意な相関があることが報告されている。

当施設においてもSCrを用いCBDCA投与量設定が行われており、腎機能の過大評価に関する懸念がある。そこで本研究では、卵巣癌・卵管癌・腹膜癌患者のTC療法導入時のCysCとSCrから算出した腎機能評価指標の比較検討を行い、その乖離状況の確認および、乖離例における骨髄抑制の発生について調査する。

### (3) 方法

実施計画書参照

### (4) 見込まれる結果

eGFRcreとeGFRcysの乖離状況の確認を通して、TC療法における骨髄抑制発現状況との関連性を明らかにすることを目的とする。

7 研究の対象及び実施医療機関

(1)対象者 \*具体的な選択基準、性別、年齢、除外基準等を記載すること  
2011年4月～2021年7月の間にTC療法またはTC+BEV療法を初回導入した卵巣癌・卵管癌・腹膜癌症例で、以下の選択基準を満たし、かつ除外基準に該当しない症例を対象とした。

A) 選択基準

- ・ 当施設入院症例
- ・ 当施設にて TC 療法（または TC+BEV 療法）初回導入症例
- ・ TC 療法（または TC+BEV 療法）導入時に CysC および SCr 測定症例

B) 除外基準

- ・ TC 療法（または TC+BEV 療法）期間に追跡不能となった症例

(2) 予定症例数

JA北海道厚生連札幌厚生病院 : 100例

多施設共同研究の場合の総症例数 : 例

(3) 実施場所

JA北海道厚生連札幌厚生病院（具体的な場所：薬剤部 )

共同研究機関（全ての機関名： ) \*別紙リスト添付でも可

(4) 研究期間

倫理委員会承認日から 2023年 3月 31日まで

年 月 日から 年 月 日まで

(5) 試料等<sup>i</sup>の採取及び利用

本研究のために、新たな試料等を取得又は採取して利用する。

- 新たな診療情報を取得する。
- 人体から新たに試料（血液、組織等）を採取する。
  - 採取は、被験者の診療等に必要な検査等を実施する際に、付随的に（研究に使用する量を増量して）行う。
  - 採取は、被験者の診療等に必要な検査等とは別に行う。

本研究のために、新たな試料等の取得又は採取をしない。

既存試料等<sup>ii</sup>を利用する。

- 既存の診療情報を利用する。
- 既存の人体から採取された試料（血液、組織等）を利用する。
  - 被験者の同意あり \*同意を得た際の説明文書等を添付すること。
  - 被験者の同意なし
    - 研究開始前に新たに同意を得る。
    - 新たに同意を得る予定はない。

既存試料等は利用しない。

その他 ( )

---

8 研究における医学倫理的配慮について

(1) 研究の対象とする個人の人権擁護

① 「人権擁護」として遵守する宣言・指針 \*チェックしたものは必ず読んでいること。

- ヘルシンキ宣言（必須）
- 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（H29.5.28改正）
- その他（人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針）

② 被験者の個人情報の保護に関する対策

匿名化の方法

- 氏名・生年月日・住所・電話番号の削除<sup>iii</sup>
- 個人識別符号が含まれない<sup>iv</sup>
- 匿名化しない

匿名化する場合の具体的な方法又は匿名化しない場合の理由：

③その他 (具体的に) :

(2) 研究の対象となる者に理解を求め同意を得る方法

①インフォームド・コンセントのための手続きと方法

\*下記3項目のうち、該当するものを一つ選択すること。

文書によりインフォームド・コンセントを得る。

被験者から本研究への参加の同意を得るために用いる説明文書及び同意書は、JA北海道厚生連札幌厚生病院倫理委員会において承認を得たものを使用する。なお、同意取得にあたっては、研究責任者又は研究分担者が説明文書を用いて研究の内容等を説明する。被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本研究への参加について本人の自由意思による同意を文書で取得する。同意に際して、説明を行った者は同意書に記名押印又は署名し、日付を記入する。

その他 (具体的に) :

文書による説明及び文書による同意に代えて、説明の内容及び被験者から受けた同意に関する記録を作成する。

■ インフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しないため、本研究の目的を含む研究の実施について必要な情報を公開し、必要に応じて研究への参加を拒否できるようにする。

②被験者本人からインフォームド・コンセントを得ることが困難な場合の代諾者の選定

■ 選定しない

選定する

被代諾者の種類 \*該当者を全て選択

未成年 (16歳未満 16歳以上20歳未満)

有効なインフォームド・コンセントを与えることができない成年者

死者

その他 ( )

\*被験者が16歳以上20歳未満の場合は、代諾者と共に原則として本人の承諾を得る必要がある。

(3) 研究によって生ずる個人への不利益並びに危険性と医学上の貢献の予測

①被験者に生ずる不利益並びに危険性の有無

\*研究に伴う身体的・精神的に不快な状態を含む。例として、採血 (生検) による痛み、かゆみ、出血による危険、留置による血栓、内出血、循環障害、被ばく、薬の副作用、高血圧、個人情報漏洩、医療費 (経費負担) の支出増等。

■ なし

あり

ある場合その内容 :

②被験者に直接的にもたらされうる利益

■ 直接的な利益なし

直接的な利益あり

ある場合その内容 :

③研究によってもたらされうる医学上の貢献

具体的な内容 : クレアチニンとシスタチンCを用いた腎機能の乖離状況の確認を通して、TC療法の用量規制因子である骨髄抑制との関連を明らかにすることにより、安全な抗癌剤治療実施の一助となる。

<p>④被験者の費用負担  <input checked="" type="checkbox"/> なし      <input type="checkbox"/> あり</p>
<p>9 本研究に伴い被験者に健康被害等の有害事象が生じた場合の補償</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 有害事象は生じない（理由：後方視的研究のため）      )</p> <p><input type="checkbox"/> 保険診療による対応</p> <p><input type="checkbox"/> 保険診療以外の補償制度等の適用（制度名等：      )</p> <p><input type="checkbox"/> その他（      )</p>
<p>10 研究終了後の対応</p> <p>(1)研究成果の公表</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 被験者を特定できないようにした上で、学会や学術雑誌で公表する。</p> <p><input type="checkbox"/> 予定していない。</p> <p>(2)研究終了後の試料等の保存</p> <p><input type="checkbox"/> 匿名化の上、全て廃棄する。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 保存する。</p> <p>①試料等の種類：<input type="checkbox"/> 血液、組織等    <input checked="" type="checkbox"/> 電子データ    <input type="checkbox"/> その他（      )</p> <p>②匿名化の方法：<input checked="" type="checkbox"/> 氏名・生年月日・住所・電話番号の削除  <input checked="" type="checkbox"/> 個人識別符号が含まれない    <input type="checkbox"/> 匿名化しない</p> <p>③保存期間：<input type="checkbox"/> 年    月    日まで    <input checked="" type="checkbox"/> 期限を定めない</p> <p>④保存場所：<input checked="" type="checkbox"/> JA北海道厚生連札幌厚生病院（具体的な保存場所： 薬剤部      )  <input type="checkbox"/> 共同研究機関（具体的な保存場所：      )</p>
<p>11 その他</p> <p>(1)研究資金源 *該当するものを全て選択</p> <p><input type="checkbox"/> 科学研究費補助金以外の省庁等の公的研究費（資金名：      )</p> <p><input type="checkbox"/> 受託研究費・共同研究費</p> <p><input type="checkbox"/> その他の資金（資金名：      )</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 研究費は必要としない。</p> <p>(2)本研究に伴う利益相反（Conflict of Interest：COI、利害の衝突）について  *本研究に関与する企業・団体との間で想定される下記の項目について、該当するものを全て選択。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 利益相反は起こらない。</p> <p><input type="checkbox"/> 本研究の実施によって、本務である教育・研究・診療等に支障を来す可能性がある。</p> <p><input type="checkbox"/> 企業等から、研究資金以外の謝金等の支払いや、特許権の共有・譲渡がある。 または、当該企業の株式（未公開株・ストックオプションを含む）を所有している。</p> <p><input type="checkbox"/> 企業等との間に、顧問等の非常勤を含む雇用関係や、親族・師弟関係等の個人的関係がある。</p> <p><input type="checkbox"/> 企業等から、研究資金以外に機器や消耗品等の提供を受けている。</p> <p>(3)臨床研究登録データベースへの登録  *臨床研究のうち、侵襲性を有する介入研究の場合は登録が必要である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 登録不要</p> <p><input type="checkbox"/> 研究開始前に登録予定 *多施設共同研究で、主幹機関が登録する場合を含む。</p> <p><input type="checkbox"/> 知的財産等の関係で登録できない。</p> <p>(4)ホームページ等での研究課題名等公開の可否  *倫理委員会の議事要旨の概要を公開するため、原則公開とする。否の場合は、特許申請を予定しているなど具体的な理由を記載すること。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 可</p> <p><input type="checkbox"/> 否（不掲載理由：      )</p>

12 参考文献等一覧 \*論文は、著者名、タイトル、刊、ページ、年の順に記載。

- 日本婦人科腫瘍学会編, “卵巣がん治療ガイドライン”, 2015年版, 金原出版, 東京, 2015, pp77-81, 156-158, 161-162.
- Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, Siddik ZH, Judson IR, Gore ME, Wiltshaw E, Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol*, 1989, 7, 1748-1756.
- Horio M, Orita Y, Comparison of Jaffé rate assay and enzymatic method for the measurement of creatinine clearance, *Nihon Jinzo Gakkai Shi*, 1996, 38, 296-299.
- Ando M, Minami H, Ando Y, Saka H, Yamamoto M, Sasaki Y, Shimokata K, Hasegawa Y, Multi-institutional validation study of carboplatin dosing formula using adjusted serum creatinine level, *Clin Cancer Res*, 2000, 6, 4733-4738.
- 日本腎臓学会 編, “エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009”, 東京医学社, 東京, 2009, pp1-10.
- Schmitt A, Gladieff L, Lansiaux A, Bobin-Dubigeon C, Etienne-Grimaldi M-C, Boisdron-Celle M, Serre-Debauvais F, Pinguet F, Floquet A, Billaud E, Le Guellec C, Penel N, Campone M, Largillier R, Capitain O, Fabbro M, Houede N, Medioni J, Bougnoux P, Lochon I, Chatelut E, A universal formula based on cystatin C to perform individual dosing of carboplatin in normal weight, underweight, and obese patients, *Cancer Therapy: Clinical*, 2009, 15, 3633-3639.
- Thomas F, Séronie-Vivien S, Gladieff L, Dalenc F, Durrand V, Malard L, Lafont T, Poulanc M, Bugat R, Chatelut E, Cystatin C as a new covariate to predict renal elimination of drugs: application to carboplatin, *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44, 1305-1316.
- Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J, Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is increased in asthmatic patients. *Clinica Chimica Acta*, 2000, 300, 83-95.
- Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C, Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C, *Kidney International*, 2003, 63, 1944-1947.
- Melissa Jonesa, Stephanie Denieffeb, Ciara Griffin, Willard Tinago, Maria C. Fitzgibbona, Evaluation of cystatin C in malignancy and comparability of estimates of GFR in oncology patients, *Practical Laboratory Medicine*, 2017, 8, 95-104

13 添付資料一覧

■ 実施計画書

説明文書・同意文書

その他、倫理委員会事務局が必要と判断するもの

症例報告書の見本 (データシート)

使用医薬品の添付文書等

本院が主体となつて行う他施設共同研究の場合、全実施施設の研究責任者との実施についての合意文書の写し

当該研究を行うことの必要性、安全性、有効性等を説明する論文