

第 37 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2021 年 5 月 10 日 (月) 14 時 30 分~15 時 30 分

開催場所 : Web 開催 (ZOOM 使用)

出席者 (委員) : 笹栗委員長、江頭委員、久保委員、野田委員、土井委員、真部委員、岡見委員

出席者 (オブザーバー) : 有信 洋二郎

出席者 (事務局) : 河原特任講師、河野係長、原田係員、原係員

- 議 題 : 1. 【変更申請】_KD2020003_冠動脈ステント留置術後の高コレステロール血症患者における PCSK9 阻害薬エボロクマブのステント留置冠動脈の機能的予後改善効果に関する市販後多施設共同非盲検無作為化比較研究
研究代表医師:九州大学病院 循環器内科 的場 哲哉
2. 【重大な不適合報告】_KD2020003_冠動脈ステント留置術後の高コレステロール血症患者における PCSK9 阻害薬エボロクマブのステント留置冠動脈の機能的予後改善効果に関する市販後多施設共同非盲検無作為化比較研究
研究代表医師:九州大学病院 循環器内科 的場 哲哉
3. 【新規申請】_KD2021001_急性前骨髄球性白血病に対し ATRA と ATO を併用した寛解導入及び地固め療法 - JSCT APL2021 -
研究代表医師:独立行政法人国立病院機構 九州医療センター 高瀬 謙
4. 【変更申請】_20181004_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
研究代表医師:九州大学病院 呼吸器科 岡本 勇
5. 【定期報告】_20181004_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
研究代表医師:九州大学病院 呼吸器科 岡本 勇
6. 【変更申請】_軽度アルツハイマー型認知症を対象とする八味地黄丸の認知機能に対する有効性と安全性を確認する探索的オープン標準治療対照無作為化割付多施設共同試験
研究代表医師:富山大学医学部附属病院 貝沼 茂三郎
7. 【変更申請】_20181008_ FOLFOXIRI+BEV 治療後の切除不能進行・再発結腸・直腸癌への二次治療例に対する FOLFIRI+AFL 療法の有用性の検討 -臨床第 II 相試験-

研究代表医師：九州大学病院 消化管外科（2）安藤 幸滋

8. 【定期報告】_20181008_FOLFOXIRI+BEV 治療後の切除不能進行・再発結腸・直腸癌への二次治療例に対する FOLFIRI+AFL 療法の有用性の検討
-臨床第Ⅱ相試験-

研究代表医師：九州大学病院 消化管外科（2）安藤 幸滋

9. 【定期報告】_20181021_胆道・膵臓腫瘍が疑われる症例におけるペルフルブタンを用いた造影超音波内視鏡検査の検討

研究代表医師：福岡大学筑紫病院 消化器内科 植木 敏晴

10. 【定期報告】_20181016_全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療

研究代表医師：九州大学病院 整形外科 中島 康晴

11. 【定期報告】_KD2019009_骨誘導再生法（Guided Bone Regeneration 法：GBR 法）を目的とした遮蔽膜（GBR メンブレン）の臨床評価

研究代表医師：九州大学歯学研究院 口腔機能修復学 荻野 洋一郎

12. 【終了通知】_20181013_青黛によりの寛解維持されている潰瘍性大腸炎患者に対する青黛中止および継続群の寛解維持率比較試験(ランダム化中止試験)

研究代表医師：九州大学大学院 病態機能内科学 松野 雄一

※審査意見業務に参加できない者が、委員会の求めに応じて意見を述べた場合は、審議案件ごとの審査意見業務への関与に関する状況：

【 審議課題 1・2 】

冠動脈ステント留置術後の高コレステロール血症患者における PCSK9 阻害薬エボロクマブのステント留置冠動脈の機能的予後改善効果に関する市販後多施設共同非盲検無作為化比較研究

（研究責任医師 的場 哲哉 医師より、重大な不適合および変更申請についてご説明いただいた。）

説明者：今回の変更申請は不適合の事例と関連がございますので、不適合から先にご説明させていただきます。

研究の概略ですが、冠動脈ステント留置後の高コレステロール患者さんで、ランダム化のうへで脂質低下治療を行い、7ヶ月後に冠動脈内皮機能を調べるという研究になります。全体の登録症例数は160例の予定で、現在10例の患者さんに協力していただいております。

不適合事例の1つめですが、聖マリア病院で起こった事例になります。研究分担医師の登録が済んでいない者が同意取得を行ったという事例が発生致しました。発生日は4月21日ですが、当該医師は研究の説明会に参加をしておりまして、CRBへの変更申請を行い、承認も下りておりましたが、jRCTの公表を終えていない状況で患者さんへの同意説明を行ったということで不適合になります。この点は、参加機関に周知を行い再発防止に努めたいと思っております。

同じ患者さんにおいて、心臓超音波検査のランダム化の時点で、登録前56日のデータは使用できると規定しておりましたが、スクリーニング後実際のランダム化までの期間、脂質の値をフォローする期間に、プロトコールに規定する期間が過ぎておりました。患者さんご自身は基準内の心機能だったのですが、同様の事例が当院でも発生してしまいました。この点につきましても、スケジュールについて参加機関へ周知し、再発防止に努めたいと思っております。

聖マリア病院ではこの2つの不適合がございましたが、患者さんの治療自体には悪影響はないと考えておりまして、CRBでご承認いただける場合には、継続して研究にご協力いただきたいと考えております。

続きまして、九州大学で発生した2例の不適合について説明致します。いずれも先ほどご説明した不適合の同様の事例でございまして、心臓超音波検査はスクリーニングの時点で確認されておりましたが、脂質の値をフォローして、最終的にランダム化登録の時点において、56日以内のデータ使用期限を過ぎていたという事例が発生致しました。こちらのお二方も心機能は基準内であることが確認されており、全体に対する影響は小さいと考えておりますので、継続して参加をお願いしたいと考えております。スケジュールについては参加機関へ改めて周知を致します。

以上、当院で2件、聖マリア病院で2件の計4件の報告になります。

イ 1：ありがとうございました。それでは、委員の先生方からご質問等ございましたらお願い致します。

ロ 1：「周知する」とおっしゃいましたが、どのような手続きで、どこまで周知されるのでしょうか。

説明者：各参加施設の研究責任医師に対してメールで周知をしております。本来であれば、定期的な研究者全体の会議を行うのですが、新型コロナウイルス感染症の影響もありまして、全体会議が開催できていない状況でございます。これについては、6月にオンラインで全体会議を行いまして、改めて報告をしたいと考えております。

ロ 1：ありがとうございました。

イ 1：他にはいかがでしょうか？

ハ 2：10人のうち3例に同じような不適合が起こっているということですね？

説明者：はい。

ハ 2：登録前56日ということで研究に支障をきたしているのであれば、その点を見直した方が良いでしょうに思いました。

説明者：ありがとうございました。それを含めて、本日変更申請も提出しております。実際には、数値の変動が小さい検査項目であり、臨床では不要で過剰な検査になります。そのため、許容期間を長くするという変更申請を行っております。

イ 1：ありがとうございました。それでは、変更申請についてご説明をお願い致します。

説明者：それでは、変更点について変更点一覧をもとにご説明致します。

先ほどのような事例が多発したということで、研究全体のプロトコルを見直しました。心エコーについては、データを使用できる期間を延長したいと思っております。

具体的には、これまでの56日間の2倍の期間で「112日（4ヶ月間）のデータは使用する」ということに変更致します。検査の詳細な方式についても、modified symponson 法だけではなく、Teichholz 法も許容するというかたちで変更申請をしております。

許容範囲を広げるということになりますが、これは7か月後の検査の安全性のために設けた期間で、その点についても著しく問題が起こるような変更ではありません。

また、その変更点を各文書に反映させているところが、変更点一覧のNo.1から10までになります。その他の変更点につきましては、人事異動に伴う各施設における研究責任医師および研究分担医師の変更、また、調整事務局や監査を委託する企業の変更になっております。以上が変更申請の内容になります。

イ 1：ありがとうございました。変更内容についてご質問等ございませんか？

イ 3：特にありません。

イ 4：特にありません。

ハ 3：特にありません。

ハ 2：特にありません。

ハ 1：特にありません。

ロ 1：特にありません。

ロ 2：特にありません。

イ 1：不適合はモニタリングで判明したのでしょうか。

説明者：はい。モニタリングを実施したところ判明致しました。

ハ 2：先ほどの意見は確認不足で失礼致しました。今参加しておられる患者さんには、新しい説明文書で再同意をなさるのでしょうか。

説明者：はい。そのような規定であると思います。

ハ 2：わかりました。

イ 1：ありがとうございました。他にはございませんか？

全 員：ありません。

イ 1：それでは以上と致します。ありがとうございました。

説明者：ありがとうございました。

（説明者退出後）

イ 1：研究は始まったばかりですが、色々と修正が必要な点が出てきたので、全体を見直してプロトコルを改訂されたということです。不適合については、これは重大な不適合として報告しなければいけないのでしょうか。

事務局：はい。重大な不適合の場合は CRB で審査をすることとなっております。

ロ 1：患者さんに対して不適合の説明はしなくて良いのでしょうか。

イ 1：患者さんへは変更点を改めて説明のうえ再同意を得ます。

ロ 1：これは九州厚生局に報告はなされるのでしょうか。

事務局：はい。所定の意見書を作成のうえ、厚生局へ報告されるかたちとなります。

ロ 1：わかりました。ありがとうございました。

イ 1：それでは、変更申請は承認ということによろしいのでしょうか。

全 員：はい。

イ 1：ありがとうございました。以上と致します。

以上

重大な不適合については、認定臨床研究審査委員会の意見報告書（統一書式 13）を用いて、九州厚生局への報告を行う。（審査結果は承認とする）

「承認」 賛成：7 反対：0 棄権：0

イ：医学又は医療の専門家 ロ：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 ハ：一般の立場の者

【 審議課題 3 】

急性前骨髄球性白血病に対し ATRA と ATO を併用した寛解導入及び地固め療法 - JSCT APL2021 -

（研究代表医師 高瀬 謙 医師より研究内容についてご説明いただいた。）

説明者：急性前骨髄球性白血病に対し ATRA と ATO を併用した寛解導入及び地固め療法という前向きの臨床研究で、Phase II 相当での試験デザインとしております。

急性前骨髄球性白血病という病気は、ATRA（レチノイン酸）を用いるようになってからかなり予後が改善した急性白血病という位置づけになります。

これまでは ATRA と通常の抗腫瘍薬、かなり強力な骨髄抑制をきたして負荷の強い抗がん剤との併用で用いられております。抗腫瘍薬以外の薬剤としては、ATRA のみが新規の APL（急性前骨髄性白血病）に対して適用が認められております。ATO（亜ヒ酸）ですが、こちらは再発の急性前骨髄球性白血病に対して国内で保険適用になっている薬剤です。通常の治療を行った後の再発症例に対して、これまでも多く用いられてきた薬剤になります。

近年、海外からの臨床研究の報告が出ておまして、特に初発時の白血球数が 1 万を下回るような、リスクが低いとされている急性前骨髄球性白血病に対しては、ATRA と ATO を最初から併用で用いる治療が標準的な治療として位置付けられるに至っております。

そうすることで、細胞障害性の強い抗がん剤を用いることなく、副作用も比較的軽微で 90%以上の症例に長期の寛解やそれにつながる治療が期待できるということで、海外では標準とされております。しかし、国内では亜ヒ酸を治療当初から用いることは、今のところ保険では認められるに至っておりません。そのため、海外では比較的標準治療とされているような治療を効果的かつ安全性を確認しつつ、国内で導入することを目的に、この臨床試験を立案致しました。

今回は、白血球数が 1 万を超えるような急性前骨髄球性白血病に対しては、治療初期に白血球数をコントロールすることが非常に重要になります。これに対しては、これまでも用いてきたイダルビシンという抗悪性腫瘍薬を併用で用いまして、その後に亜ヒ酸を投与するというストラテジーでの治療計画としております。

主要評価項目としては、治療開始後 2 年の無病生存割合、副次評価項目としては、2 年後の完全寛解割合、プロトコール完遂割合、有害事象発生頻度、分化症候群発症割合、Idarubicin 追加投与の頻度、PMA/RARA（急性前骨髄球性白血病の原因となる融合遺伝子）のサブタイプおよび遺伝子変異による治療反応性、急性前骨髄球性白血病における治療抵抗性に関連する遺伝子発現・タンパク質発現等の解析等を上げております。

研究の概要については以上になります。よろしくお願い致します。

イ 1：ありがとうございます。委員の先生方からご質問やお気づきになったことなどをご発言下さい。

イ 1：確認ですが、急性前骨髄球性白血病に関しては、ATRA も ATO も承認されているのですが、ATO に関しては使用方法が異なると伺いました。これらはどのように違うのでしょうか。

説明者：ATO に関しては、再発難治性の急性前骨髄球性白血病が対象となっております。初発での使用は保険では認められていないということになります。

イ 1：その点が、添付文書上の使用方法と異なることにより、特定臨床研究に該当するというご判断ですね。

ハ 1：説明文書に同意取消依頼書が添付されていますが、この取消依頼書がいつ患者さんの手元に渡るのかわかりません。また、好みの問題かもしれないのですが、取消依頼書の下に記載に「本人」「代諾者」「遺族」という文言があります。この「遺族」という文言が気になりました。そもそも遺族の定義が明確ではないので、「家族」という文言に置き換えることはできないのでしょうか。

説明者：確かに、「ご家族」という記載で良いように思いますので、修正させていただきます。また、この取消依頼書は、研究参加時にお渡しすることになります。研究治療が終わった後の遺伝子解析をするにあたっての書式になりますので、患者さんは治療開始後いつでもこの書式を提出していただけるものであると認識しております。

イ 1：亡くなった後のことなのでしょうか。

説明者：患者さんが治療終了後にお亡くなりになった場合、その後も遺伝子そのものは残っておりますので、その解析についての書式になります。

イ 1：そういうことですね。それではやはり「家族」の方が良いと思います。

説明者：わかりました。

イ 1：他にはいかがでしょうか？

ハ 3：説明文書 5 ページの上から 3 行目から 5 行目を読むと、患者としては非常に不安になるのですが、これはお薬の量が増えるということですか？

説明者：ご指摘の箇所については、特定臨床研究で取り扱うということの記載になります。

イ 1：添付文書と異なる点は、初発時に使用する可能性があるということで、それは認められた方法ではない旨を先ほどかがいました。これらのお薬の併用自体は保険適用上の問題はないのでしょうか。再発や難治性であれば併用は可能なのですか？

説明者：併用に関して特に縛りはありません。

イ 1：わかりました。先程委員の先生がおっしゃった点については、初発の患者さんに使用することなのだと思えます。添付文書上では再発か難治性の患者さんに認められているお薬で、初発の患者さんには認められていないものです。この点は私も気になったのですが、そのことが患者さんに明確に伝わらないような気がしています。認められていることと認められていないことを明確に記載した方が良いように思います。

ハ 3：このお薬は「慎重投与」と書いてあるので、かなり強いお薬だというのはわかります。自分が患者だった場合に、このお薬がどのような効果で、どのような副作用があるのかということが今一つわかりません。

説明者：いずれのお薬も、急性白血病という非常に重篤な疾患に対するもので、扱いとしては抗がん剤にあたります。非常に急な経過で状態が悪くなる疾患に対して投与するお薬であり、特異的な副作用も多くあるお薬であることも確かです。そのため、厳重に管理をしながら投与をするということ、研究の中でも用法や副作用に対して厳重に管理をするということになります。抗がん剤の場合には、「慎重に投与する」という文言は必ず出てきますので、これに関しては患者さんの目に触れるものではありませんが、致し方ないことかと考えております。

ハ 3：同意取得の年齢について、説明文書では 15 歳から 75 歳と記載されていますが、アセント文書で 15 歳から 80 歳となっています。こちらはいかがでしょうか。

説明者：アセント文書の記載が間違っております。上限は 75 歳になります。

ハ 3：わかりました。

イ 1：他にはいかがでしょうか？

イ 1：年齢の点ですが、15 歳を下限としている理由は何でしょうか？

説明者：内科で診療しているのが 15 歳からであるということが一番大きな理由になります。また、これまでの研究報告を参考にして設定したものです。

イ 1：この病気の好発年齢はどのくらいですか？

説明者：好発年齢は比較的高齢者に傾いておりまして、60 歳以上が一番多いと思います。特に小児に多い疾患ではありません。

イ 1：そうしますと、あえて未成年を組み入れる意味はあまりないのでしょうか。未成年を組み入れなくても研究は遂行できるということになりますか？

説明者：研究自体は遂行できると思います。しかし、若い人の方が抗がん剤を使わずに済むという点では、得られるメリットはかなり大きいので、非常に悩ましいところではあります。

イ 1：わかりました。

イ 1：他にご質問やご意見がございましたらお願い致します。

イ 1：説明文書 14 ページ以降に不利益や副作用についての記載があります。最初の方は総合的に見て起こることが記載されていまして、9.4 項以降は添付文書からの引用になるのだと思います。レチノイン酸、亜ヒ酸、イダルビシンなど様々な医薬品について記載されていますが、全て計画的に使用する試験薬になるのでしょうか。

説明者：メトトレキサート、シタラビン、デキサメタゾンにつきましては、高リスクの患者さんに対して髄腔内投与ということで規定しておりますので、ここに記載をしております。

イ 1：髄注ということでプロトコール上に含まれているということですね。

説明者：はい。高リスクの場合に 1 回髄注を行うと規定しております。

イ 1：わかりました。

ハ 2：本質的な意見ではありませんが、プレ審査の実施は 4 月ですが、全ての書類が 2 月の日付に

なっています。これは問題ないでしょうか。研究分担医師リストの日付が抜けているものも
ありますのでご確認頂いた方がよろしいと思います。

イ 1：バージョン番号が古いということですか？

事務局：今ご覧になられている資料は、日付は審査依頼当初のままですが、内容は技術専門員評価書や
プレ審査での意見を踏まえて更新された最新版になっております。

イ 1：日付を更新した方がよろしいかもしれません。

イ 1：他にはいかがでしょうか？

イ 3：特にありません。

イ 4：特にありません。

ハ 3：特にありません。

ハ 2：特にありません。

ハ 1：特にありません。

ロ 1：特にありません。

ロ 2：特にありません。

イ 1：それでは以上と致します。

説明者：ありがとうございました。

（説明者退出後）

イ 1：未成年の対応が気にはなりますが、好発年齢は高齢者ということで、スタディとしては未成
年を組み入れなくても実施は可能ということでした。ただ、試験に参加することのメリット
もあるということでしたね。この点については特にご意見はございませんか？

全 員：ありません。

イ 1：それでは、いくつか修正がありますが、簡便な審査で確認させていただくことでよろしいで
しょうか？

全 員：はい。

イ 1：それでは以上と致します。ありがとうございました。

以上

「継続審査」（簡便な審査） 賛成：7 反対：0 棄権：0

イ：医学又は医療の専門家 ロ：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 ハ：一般の立場の者

【 審議課題 4 】

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

（変更申請について、資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、当院を含む参加機関における研究責任医師、研究分担医師、管理者、担当者等研究関係者の異動に伴う変更にかかる変更申請である。実施計画をはじめ関連する資料を確認し、当該変更申請は委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」 賛成：7 反対：0 棄権：0

【 審議課題 5 】

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

（定期報告について、資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、臨床研究法移行後 2 回目の定期報告である。定期報告書類および関連資料を確認のうえ、委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」 賛成：7 反対：0 棄権：0

【 審議課題 6 】

軽度アルツハイマー型認知症を対象とする八味地黄丸の認知機能に対する有効性と安全性を確認する探索的オープン標準治療対照無作為化割付多施設共同試験

（変更内容について、資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、参加機関における研究責任医師の所属・役職変更および研究分担医師の追加に伴う変更申請である。利益相反等関係資料を確認し、本件は委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」 賛成：7 反対：0 棄権：0

【 審議課題 7 】

FOLFOXIRI+BEV 治療後の切除不能進行・再発結腸・直腸癌への二次治療例に対する FOLFIRI+AFL 療法の有用性の検討 -臨床第Ⅱ相試験-

（変更内容について、資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、研究進捗状況の変更（募集中→登録終了）をはじめ、添付文書改訂に伴う記載整備、症例登録のない参加機関の参加取下げ、参加機関における研究責任医師や管理者の変更による変更申請である。研究計画書、利益相反管理計画様式等関係資料を確認し、委員全員の賛成を得て本件は承認された。

以上

「承認」 賛成：7 反対：0 棄権：0

【 審議課題 8 】

FOLFOXIRI+BEV 治療後の切除不能進行・再発結腸・直腸癌への二次治療例に対する FOLFIRI+AFL 療法の有用性の検討 -臨床第Ⅱ相試験-

（定期報告について、資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、特定臨床研究実施後 2 回目の定期報告である。

報告期間中に報告対象となる疾病等や不適合の発生事例はなく、安全性や科学的妥当性についても問題は無い旨の報告であった。参加機関、参加医師の利益相反も変更はなく、関連資料を確認のうえ、委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」 賛成：7 反対：0 棄権：0

【 審議課題 9 】

胆道・膵臓腫瘍が疑われる症例におけるペルフルブタンを用いた造影超音波内視鏡検査の検討

（定期報告について、資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、臨床研究法移行後 2 回目の定期報告である。

報告期間中に報告対象となる疾病等や不適合の発生事例はなく、予定通り実施されている旨の報告であった。参加機関や参加医師等関係者の変更もなく、委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」 賛成：7 反対：0 棄権：0

【 審議課題 10 】

全身性エリテマトーデス患者における初回副腎皮質ホルモン治療に続発する大腿骨頭壊死症発生抑制治療

（定期報告について、資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、臨床研究法移行後 2 回目の定期報告である。

報告期間中に報告対象となる疾病等や不適合の発生事例はなく、予定通り実施されている旨の報告であった。本件は委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」 賛成：7 反対：0 棄権：0

【 審議課題 11 】

骨誘導再生法（Guided Bone Regeneration 法：GBR 法）を目的とした遮蔽膜（GBR メンブレン）の臨床評価

（変更申請について、資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、異動に伴う実施体制の変更による変更申請である。研究代表医師、研究分担医師の変更について関連資料の確認を行った。本件は委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」 賛成：7 反対：0 棄権：0

【 審議課題 12 】

青黛によりの寛解維持されている潰瘍性大腸炎患者に対する青黛中止および継続群の寛解維持率比較試験(ランダム化中止試験)

（終了通知について、事務局より報告を行った。）

本件は、研究終了による終了通知である。症例数は予定症例数 40 例に対し 21 例の登録にとどまった。当初の想定より症例登録が少なく、今後の研究続行が困難と判断され、終了に至ったものである。研究実施期間中に重篤な有害事象 1 例が報告されているが、その他は不適合等の発生もなく実施された旨の報告であった。総括報告書概要を確認し、本件は委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」 賛成：7 反対：0 棄権：0
