

第 38 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2021 年 6 月 14 日 (月) 15 時 00 分～16 時 00 分

開催場所 : Web 開催 (ZOOM 使用)

出席者 (委員) : 笹栗委員長、小柳副委員長、江頭委員、久保委員、有信委員、岡田委員、野田委員、南谷委員、土井委員、真部委員

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. 【新規】_KD2021002_未治療多発性骨髄腫に対するダラツムマブ、レナリドミドおよびデキサメサゾン療法に治療奏効で層別化する地固め療法を用いた自家末梢血幹細胞移植の有効性と安全性を確認する第 II 相臨床試験 - JSCT MM20 -

研究代表医師 : 九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 宮本 敏浩

2. 【変更申請】_KD2020002_水俣病患者を含む神経障害性疼痛に対する磁気刺激治療の有効性を確認する単施設前後比較試験

研究代表医師 : 環境省 国立水俣病総合研究センター 中村 政明

3. 【変更申請】_20181007_HER2 陽性進行・再発胃癌に対するトラスツズマブ BS「NK」と S-1+オキサリプラチン併用療法もしくはカベシタビン+オキサリプラチン併用療法に関する第 II 相臨床試験

研究代表医師 : 九州大学病院 消化管外科 (2) 沖 英次

4. 【定期報告】_20181007_HER2 陽性進行・再発胃癌に対するトラスツズマブ BS「NK」と S-1+オキサリプラチン併用療法もしくはカベシタビン+オキサリプラチン併用療法に関する第 II 相臨床試験

研究代表医師 : 九州大学病院 消化管外科 (2) 沖 英次

5. 【疾病等報告】_20181007_HER2 陽性進行・再発胃癌に対するトラスツズマブ BS「NK」と S-1+オキサリプラチン併用療法もしくはカベシタビン+オキサリプラチン併用療法に関する第 II 相臨床試験

研究代表医師 : 九州大学病院 消化管外科 (2) 沖 英次

6. 【疾病等報告】_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

7. 【変更申請】_KD2019001_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

8. 【疾病等報告】_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

9. 【疾病等報告】_20181010_急性前骨髄球性白血病に対する治療プロトコールFBMTG APL2017

研究代表医師：国立病院機構 九州医療センター 高瀬 謙

※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 】

未治療多発性骨髄腫に対するダラツムマブ、レナリドミドおよびデキサメサゾン療法に治療奏効で層別化する地固め療法を用いた自家末梢血幹細胞移植の有効性と安全性を確認する第 II 相臨床試験 - JSCT MM20 -

（研究代表医師同席のもと、研究事務局 原三信病院 上村 智彦 医師よりご説明いただいた。）

申請者：研究計画書のシェーマをベースに、試験の概要をご説明したいと思います。

まず、本試験では多発性骨髄腫が対象疾患で、難治性の予後不良な血液がんであります。この試験では、20 歳から 65 歳を対象としておりますが、65 歳以下の患者さんにおいては、標準的な治療として自家末梢血幹細胞移植を行うことが、予後の改善につながるとされております。ただ、この疾患に対していきなり自家末梢血幹細胞移植を行うのではなく、最初に寛解導入療法という治療を 4~6 コース行いまして、がんの細胞を減らした後に自家末梢血幹細胞移植を行うことが一般的です。また、自家末梢血幹細胞移植を行ったら治療終了ではなく、その後に加えて、地固め療法という比較的強い抗がん剤治療を 4 サイクル行いまして、最後に維持治療を続けていくことが基本的な治療の流れとなっております。

しかしながら、自家末梢血幹細胞移植を行っていくために、どのような寛解導入療法が良いのか、適切な薬剤の組み合わせがどれか、ということについては、現在でも議論が続いており、様々な研究が行われているところです。

今回は、本邦で承認を得ましたダラツムマブという抗体を用いて、一連の治療を行っていくというのが基本的なコンセプトになります。

当グループでは、このような研究を様々なかたちで行ってまいりましたが、今回この研究に至った背景を簡単にご説明致します。

研究計画書 1 ページ 1.2 項から説明をさせていただきます。本研究は「JSCT MM20」ですが、2016 年から実施している MM16 臨床試験という試験がありました。この臨床試験では、寛解導入療法でボルテゾミブという薬剤を用いておりました。ボルテゾミブというのは、骨髄腫細胞を減らす強力な作用がある薬として、我々の臨床試験以外でも寛解導入療法で用いられてきました。

MM16 試験は、まだ最終的な解析結果は出ておりませんが、中間試験の時点で治療効果としては完全寛解等の高い奏効が現れた患者さんが非常に多く、約 15%がボルテゾミブによる末梢神経障害による脱落も多かったということがわかりました。この試験では、ボルテゾミブを用いた治療を週 2 回行っていたのですが、これを行っても寛解導入療法には忍容性という点で議論の余地があると考えました。

そのようなことから、新たに承認を得たダラツムマブという化学療法薬は、抗体薬であります。これを用いることによって一連の治療計画等にボルテゾミブを使わずに行うかたちに

変更をさせていただきました。

そして、自家末梢血幹細胞移植の次は地固め療法と書いておりますが、今回ボルテゾミブを使わないという治療法を組みました。一方で、ボルテゾミブに代表されるプロテアソーム阻害薬がありますが、これが投与されずに治療が経過していくということになりますので、一部の症例については治療効果が不十分な可能性があるかと仮説をいたしました。シェーマでは「P R 以下」と記載しております、「部分奏効（Partial Response）以下」という意味ですが、治療が不十分な患者さんには、ボルテゾミブよりも強力なプロテアソーム阻害剤であるカルフィルゾミブという薬剤を用いた「KRD 地固め療法」を行い、層別化治療を実施することと致しました。

この「KRD 療法」というのは、先行研究である MM16 臨床試験において、全ての患者さんの地固め療法で採用されていた治療であります。研究グループ内で地固め療法としての有効性ととも、安全性が確認されていることから、これを地固め療法として採用することと致しました。

さらに、維持療法としましては、従来はレナリドミドという内服薬の単剤での治療が一般的でした。今回は、ダラツムマブを用いて、レナリドミドと併用の維持療法をすることとし、寛解導入療法はボルテゾミブを使わないことで忍容性を重視致しましたが、全体として継続的に治療を行うことによって、治療成績をより改善させることが今回の全体像でございます。

新規の薬剤であるダラツムマブを併用することによって、今まで以上にボルテゾミブを使わないことによる忍容性の向上とともに、全体を通じて高い奏効を得て、結果として患者さんの予後を改善することが今回の全体の趣旨になります。

今回の主要評価項目は、今までの先行研究と比較をしながら交差するという点を含めて、地固め療法後の完全寛解以上の達成割合としております。先行研究と比較することによって、治療効果の同等性以上の効果、そして、副次評価項目として副作用や有害事象を見ることによって、今回のプロトコルの評価が行えるよう計画しております。

概要は以上でございます。

- イ 1：ありがとうございました。委員の先生方からご質問やご意見等ございましたらご発言をお願い致します。
- ロ 1：ご説明ありがとうございました。CRB では利益相反も審査することとなっておりますので伺います。参加機関の医師の中には、当該企業から奨学寄附を受けておられる方がいますが、この「奨学寄附」というのは何でしょうか。

説明者：申し訳ございません。大学の所属ではありませんのでその点はよく存じておりません。

- イ 1：大学への寄附ですね。
- ロ 1：わかりました。ありがとうございました。

ロ 1：あと細かい点なのですが、説明文書 33 ページ 下から 2 行目は「ダラツムマ」となっていて、「ブ」が抜けています。

説明者：申し訳ございません。

イ 1：保険適用上は問題ないですね。

説明者：はい。ございません。

イ 1：色々質問しようと思っておりましたが、先ほどご説明いただいた中で理解致しました。細かな誤記がいくつかありまして、説明文書 4 ページ 2 項 3 行目「多発性骨髄腫は B リンパ球が腫瘍し」とありますが、ここは脱字があるように思いますので、ご確認下さい。

説明者：はい。

イ 1：他にはございませんか？

イ 6：先行研究のボルテゾミブは忍容性が悪いということでしたが、今回の層別化したダラツムマブとカルフィルゾミブの忍容性は良いのでしょうか。

説明者：ありがとうございます。実は、ポイントとして、カルフィルゾミブという薬剤は、ボルテゾミブ同様の第二世代と言われる改良した薬剤でございまして、ボルテゾミブよりも強力な治療と考えられています。ボルテゾミブの非常に特徴的な有害事象である末梢神経障害がほとんど起こらないとされておりまして。一方で、先行研究での安全性と有用性について申し上げましたが、実はこの治療は再発・難治の骨髄腫で保険適用があるのですが、自家移植後に使うということが広く行われているものではありませんでした。カルフィルゾミブは、造血障害や心血管合併症の報告があることから、自家移植後に使うことの安全性について臨床疑問はございました。しかしながら、先行研究で同じように地固め療法で使うことによって、一定の高い有効性と安全性が確認されていることから、今回は層別化治療のボルテゾミブの代わりといたしますか、不足しているものを補うかたちで組み込むことと致しました。

イ 6：ありがとうございます。あと、患者さんのランダム化を避けるという目的で、寛解導入療法にはカルフィルゾミブを使わなかったということでしょうか。

説明者：ありがとうございます。カルフィルゾミブは、今のところ初発の完全な初期治療として使用することは本邦で承認されておりません。海外においては、初発時から使用することによって非常に高い効果が得られるという報告がいくつか出ているのですが、完全に初発の初回の治療から使用することが認められていないために、このようなかたちになったという側面もございます。

イ 6：ありがとうございます。あと 1 点はマイナーなことなのですが、説明文書 20 ページ 9.6 項 1 行目の KR D 療法ですが、ここは DR D 療法ではないかと思いました。

説明者：ご指摘ありがとうございます。修正致します。

イ 1：説明文書 8 ページ 5 項にこの研究で使用する薬剤が列記されていますが、ここはそれぞれの薬の説明が必要ではないかと思えます。

説明者：個別の…

イ 1：どのような薬剤なのかを簡単に記載した方が良いように思います。

説明者：わかりました。

イ 1：副作用については別の項目で説明されていますので、それぞれの薬剤は何をする薬剤なのかを…。

説明者：なぜここで有効かということですね。

イ 1：その点を追加していただければと思います。また、治療効果が PD だったらどうなるのでしょうか。

説明者：ありがとうございます。臨床試験からは脱落というかたちにはなるのですが、全体像をつかんでいくということから、その後の治療内容や予後はデータを収集するようにしております。

イ 1：わかりました。ありがとうございました。

イ 1：他にはよろしいでしょうか？

イ 2：特にありません。

イ 3：特にありません。

イ 4：特にありません。

イ 5：特にありません。

イ 6：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。ありがとうございました。

説明者：修正させていただきます。ありがとうございました。

（説明者退出後）

イ 1：それでは、ご審議いただきたいと思います。修正点がいくつかありましたので、特に追加のご意見がないようでしたら、継続審査の簡便な審査で対応したいと思いますがいかがでしょうか。

全 員：はい。

イ 1：それでは、簡便な審査で修正箇所を確認したうえで承認したいと思います。ありがとうございました。

以上

「継続審査（簡便な審査）」 賛成：10 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 2 】

水俣病患者を含む神経障害性疼痛に対する磁気刺激治療の有効性を確認する単施設前後比較試験

（ヒュービットジェノミクス株式会社 一圓 剛 氏、寺内 雅子 氏よりご説明いただいた。）

説明者：本研究の中止基準につきまして、参加協力機関から中止の判断ができるような記載を致しました。研究第責任医師の中村先生と参加協力機関の間でやりとりに齟齬がございまして、水俣病という病気の特徴を考えて、参加協力機関でも中止の判断が可能であるという変更内容にしたのですが、このことについては取り下げをさせていただきたいと思います。つまり、参加協力機関は中止の判断に関わらないということに戻します。

イ 1：今回の変更申請内容を全て取下げますか？

説明者：研究計画書 22 ページ 13 項の 1 行目「研究責任医師または研究協力機関は、」とありますが、ここは「研究責任者が」に変更します。また、23 ページ②も同様に、「研究責任医師が、研究の中止が適当と判断した場合」になります。

イ 1：変更対比表がありますが、ここではどの部分になりますか？

説明者：変更対比表の 3 番目が取り消しになります。

イ 1：他には変わりないですか？

説明者：他は変わりません。

イ 1：研究分担医師とあるのが研究協力機関に変わるということは、どのような意味があるのでしょうか。

説明者：研究分担医師というのは、研究のサポートをする先生方になりまして、直接診療に当たらない先生方を研究分担医師と記載しておりました。

イ 1：そうしますと、その先生方の役割は何になるのですか？

説明者：先生方が診療している患者さんで、この試験に適切と判断した場合に担当医に紹介するという立場になります。

イ 1：患者の紹介ですね。各施設で治療を行うのではないのですか？水俣病総合研究センターに行ってもらって治療をするのですか？

説明者：はい。そうです。

イ 1：自主的に研究に関わる医師ではなく、患者さんの紹介をするということですね。

説明者：はい。

イ 1：委員の先生方からご意見やご質問がございましたらお願い致します。

イ 5：内容が不明瞭なのですが、研究分担医師を研究協力機関に変更されて、その方々（研究協力機関）は研究中止の判断ができるということですか？

説明者：それはできないというように変更します。

イ 5：内容が変わっていないようですが…。

説明者：変更前と変更後ということで、研究分担医師から研究協力機関に変更する内容を申請したのですが、これをさらに変更することにします。この委員会が終わりましたら、再度変更申請書

類を提出致します。

説明者：研究責任医師のみが研究中止の判断をするという内容に変更する、ということです。

イ 5：ではこの変更対比表は不十分ということですか？

説明者：はい。申し訳ありません。

イ 1：対比表の 3 番目は取下げですね。2 番目の変更は生きていますよね？

説明者：はい。

イ 1：研究協力機関というところに、機密情報が提供されるというのは妥当でしょうか。責任を負わないところ機関になりますか…。

説明者：プロトコルの開示は良くないでしょうか。機密情報とあるからでしょうか。

イ 1：そうですね…。

説明者：ご指摘のとおり、「研究計画書は機密情報である」と記載してしまうと、機密情報の開示に関わって各施設間で秘密保持契約が締結されていないといけないことになりますね。

イ 1：患者さんの紹介をしていただくためには、何をするのがわかっていないといけない、ということからでしょうか？

説明者：医師は守秘義務がございますので、施設側では機密情報であると認識はしているけれど、敢えて記載していないということだと思います。いずれにしてもここは再度記載を整理したいと思います。

イ 1：そもそもプロトコルは機密情報なのでしょうか。個人情報が含まれるものではないですし…。

説明者：患者さんの紹介はするけれど、水俣病の特異的な部分がありますので厳密に記載されたのではないかと思います。

イ 1：再度ご検討下さい。

事務局：臨床研究法の法文や規制では、研究協力機関の定義がまだ明文化されていません。臨床研究法施行規則では秘密保持等に関する規定はあるのですが、研究代表医師もしくは研究責任医師、研究分担医師等役割が定義付けられるものについては、厚生局に提出する書類に馴染むかたちで運用されます。殊に研究協力者、研究協力機関という定義になりますと、法令に沿って運用することが難しい場合が多々生じます。そのため、研究協力機関や研究協力者という文言で定義する場合には、法令に齟齬のないように、また、あくまで研究計画書に沿って患者さんを紹介したり、検査をサポートしたりするなど、研究計画書に規定したうえで、申請していただければと願うところです。

説明者：申し訳ございません。1 点、臨床研究法の上位概念である個人情報保護法はどのように考えればよろしいでしょうか。

事務局：臨床研究法と個人情報保護法は別のものでございます。個人情報保護法に齟齬がないように、臨床研究法でも個人情報保護に関する規定が盛り込まれています（臨床研究法第 10 条および臨床研究法施行規則第 27 条～第 38 条）。あくまで、臨床研究法に規定される個人情報保護に係る事項を遵守いただくことになります。

説明者：承知致しました。水俣病の患者さんの多くが国の支援を受けておられます。したがって、

情報をひとつずつ精査していった場合に、かなり不完全な情報であっても個人の特定に至ってしまうことを中村先生は気にされていました。それは今おっしゃったように、臨床研究法の範囲内で考えればよいということですか？

事務局：そのように思います。

説明者：承知致しました。

イ 1：それでは再度ご検討下さい。

説明者：ありがとうございました。

（説明者退出後）

イ 1：この件は継続審査と致しますがよろしいでしょうか。

イ 2：はい。

イ 3：はい。

イ 4：はい。

イ 5：はい。

イ 6：はい。

ハ 2：はい。

ハ 1：はい。

ロ 1：はい。

ロ 2：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」 賛成：10 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 】

HER2 陽性進行・再発胃癌に対するトラスツズマブ BS「NK」と S-1+オキサリプラチン併用療法もしくはカペシタビン+オキサリプラチン併用療法に関する第Ⅱ相臨床試験

（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、添付文書改訂に伴う記載整備、研究代表医師交代に伴う各手順書の記載変更、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：10 反対：0 棄権：0

【 審議課題 4 】

HER2 陽性進行・再発胃癌に対するトラスツズマブ BS「NK」と S-1+オキサリプラチン併用療法もしくはカペシタビン+オキサリプラチン併用療法に関する第Ⅱ相臨床試験

（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、臨床研究法実施後 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し、委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」 賛成：10 反対：0 棄権：0

【 審議課題 5 】

HER2 陽性進行・再発胃癌に対するトラスツズマブ BS「NK」と S-1+オキサリプラチン併用療法もしくはカペシタビン+オキサリプラチン併用療法に関する第Ⅱ相臨床試験

（疾病等報告について、資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、参加機関において発生した疾病等報告である。第 1 報、第 2 報が提出され、因果関係は否定できないものの、研究を中止することなくプロトコール治療を再開し、軽快退院された旨の報告であった。本件は委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」 賛成：10 反対：0 棄権：0

【 審議課題 6 】

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-

（疾病等報告について、資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、参加機関において発生した疾病等報告である。次回コース移行時より、一部の使用薬剤の中止や減量が予定されていることを報告書より確認した。当該患者さんは、入院後に症状軽快し退院された旨の報告を行い、本件は委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」 賛成：10 反対：0 棄権：0

【 審議課題 7 】

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、参加機関の研究分担医師 1 名の追加に伴う変更申請である。

利益相反様式、分担医師リスト等必要書類を確認し、委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」 賛成：10 反対：0 棄権：0

【 審議課題 8 】

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

（疾病等報告について、資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、参加機関で発生した疾病等報告である。

事象発現後、症状は軽快傾向にあり、退院された旨の報告を確認し、本件は委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」 賛成：10 反対：0 棄権：0

【 審議課題 9 】

急性前骨髄球性白血病に対する治療プロトコール FBMTG APL2017

（疾病等報告について、資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、参加機関で発生した疾病等報告である。

一定頻度で起こり得る事象であり、速やかな治療施行により軽快していることから、プロトコール改訂や中止の必要はないと判断された旨の報告であった。本件は委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」	賛成：10	反対：0	棄権：0
------	-------	------	------