

第 39 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2021 年 7 月 12 日 (月) 14 時 30 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、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、岡見委員

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】_KD2021003_絨毛膜羊膜炎発症ハイリスク切迫早産症例を対象とした治療的抗菌剤投与による第 II 相臨床研究-

研究代表医師: 福岡大学病院 産婦人科 教授 宮本 新吾

2. 【新規】_KD2021004_BRAF V600 変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児を対象としたダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法に関する患者申出療養

研究責任医師: 周産期・小児医療学講座 准教授 古賀 友紀

3. 【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

4. 【変更申請】_KD2020005_術前化学療法を施行する食道癌・胃癌における十全大補湯による QOL 改善を検討するオープンラベル比較第 II 相試験

研究代表医師: 長崎大学病院 大腸・肛門外科 小林 和真

5. 【変更申請】_KD2020004_変形性関節症の痛みを伴う日本の高齢者におけるアセトアミノフェンと非ステロイド性抗炎症薬の有効性及び安全性に関する無作為化二重盲検並行群間比較試験

研究代表医師: 整形外科 教授 中島 康晴

6. 【重大な不適合報告・変更申請】_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:

CuVIC-2

研究代表医師: 循環器内科 的場 哲哉

7. 【疾病等報告】_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: 消化管外科 (2) 助教 安藤 幸滋

8. 【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 特命教授 貝沼 茂三郎
9. 【定期報告】_KD2019011_FLT3-ITD 陽性の再発又は難治性急性骨髄性白血病を対象とした、キザルチニブの耐性メカニズム及び有効性を評価する第 II 相臨床試験- JSCT FLT3-AML20 -
研究代表医師：唐津東松浦医師会医療センター 原田 実根
10. 【変更申請】_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 血液内科 高瀬 謙
11. 【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：独立行政法人国立病院機構 九州医療センター 血液内科 高瀬 謙
12. 【終了通知】_20181003_既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するドセタキセルと nab-パクリタキセルのランダム化比較第 III 相試験 (J-AXEL)
研究代表医師：呼吸器科 岡本 勇

※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 】

絨毛膜羊膜炎発症ハイリスク切迫早産症例を対象とした治療的抗菌剤投与による第Ⅱ相臨床研究

（福岡大学病院 産婦人科 教授 宮本 新吾 医師よりご説明いただいた。）

説明者：切迫早産、羊水感染や子宮内感染というのは、臨床上、経母体的にしかわからないものですが、診断が非常に遅れてしまいます。福岡大学病院は、切迫早産のような母体疾患の患者さんが多く、切迫早産で来院される方の 4 割くらいが膣内感染によるものです。そのお子さん達を集計してみますと、3 歳までの 3~4 割に発達遅滞が見られることがわかりました。3 歳児の発達遅滞は一旦見えなくなるのですが、主に言葉がうまく出てこないということで、それを早く見つけて治療をしたいという目的です。まずは、起炎菌の同定を目的に羊水を集めておまして、それを次世代シーケンスで解析を行うと、9 種類ほどの起炎菌が見つかります。

以前より、子宮内感染を起こす方は、膣の細菌叢の乱れがあると言われていました。「乱れ」というのはどういうことかは未だによくわかっておりませんが、「子宮内感染は下り物が多い」と言われておりますので、一般的な切迫早産で入院される方達の膣内細菌叢を解析して、後方視的に予測できないかということ、次世代シーケンスのディープラーニングという方法で解析しますと、予測がつくことがわかってきました。

それで特許を取りまして、解析システムのプログラムを立ち上げました。迅速型の次世代シーケンスという小型のものがあまして、値段は 13 万円ほどするのですが、それで 3 時間ほどで迅速に結果が出せるというところまで来ています。

切迫早産の方が来たら検査をして、その日のうちに診断をし、翌日羊水穿刺を行います。羊水の起炎菌もあるのですが、菌のリボソーム DNA というコピー数を見ますと、菌体量が見えるようになります。それがある位置を超えてしまうと、ほとんど分娩されてしまいます。

ところが、正常な羊水というのも無菌ではなく、水道水のイメージです。水道水にも菌がいます。菌体量が多い方は治療の対象にはならないのですが、実際に、患者さんが入院した時に子宮内感染を起こしていることが予測できないかと思っています。1 週間くらいで発熱をしましえ、経母体として最終的に診断がつくのですが、その方達を予測できた時点で抗菌剤を投与して菌体量を減少させること、増えずに炎症を抑えることが一番良いのですが、最終的に妊娠期間を延ばせるということになるということを実証したいと思っています。

実際に、アメリカでは、抗菌剤をアットランダムに投与して治療すると、妊娠期間は延びることが既にわかっています。我々は、抗菌剤の種類を少し特異的に限定します。網羅的な治療をすることになるのですが、抗菌剤を投与する症例を選定して投与することで、羊水内の菌体量の増加を抑えることができるか、あるいは、減少させることができるかということ、今回の試験で検証したいというのが目的です。

イ 1：ありがとうございます。それでは、委員の先生方からご質問やご意見がございましたらお

願ひ致します。

- ロ 1：説明文書 4 ページに、貴院の倫理委員会についての説明が記載されています。これは必要なのでしょうか。

説明者：はい。ここ（CRB）で承認されましたら、福大病院に「この内容で研究を始めます」ということを申請します。改めて審査はしませんが、管理者の許可を得るということです。

- ロ 1：同意書と同意撤回書に、被験者様のご主人署名欄があります。これは署名をお取りになるしきたりなのでしょうか。

説明者：その方が良いと思ひました。ご主人かパートナー、パートナーがいない場合にはどうするのか、ということをお考えなければいけません、一般的にはどなたかおられますし、お子さんはお二人のことなので、それぞれから署名をもらった方が良いのではないかと思ひた次第です。

- ロ 1：わかりました。ありがとうございます。

- イ 1：今のご指摘にもありましたとおり、CRB の審査は一括審査になりますので、ここはどういう意味だろうかと思ひましたが、審査自体は CRB の一括で、プロトコルはこの委員会では決まるといふことですね。

説明者：はい。

- イ 1：説明文書の理解が難しかったところが多く、患者さんにも内容的に難しいだろうと思ひました。

説明文書 4 ページ 2 項に「本臨床研究について」の項目があります。こちらは、冒頭から、投与される抗菌剤の安全性はヒトで実証され〜という記載で始まっています。この研究の背景や目的が説明されていないうちから、このような説明が始まりますので、患者さんは非常に理解しにくいと思ひます。

最初に研究の目的を書いて研究の概要を説明しなくては、何のために何をしたいのかわからないですね。

それから、切迫早産になった時の通常のお腹の張りはどうされているのでしょうか。

説明者：通常は、切迫早産の場合には「お腹が張る」ということを主訴に入院されます。その時に、経母体的に炎症検査を致します。妊娠は白血球数が増えるのですが、CRP が著明に高い場合には、抗菌剤を予防的に投与しながらお腹の張りを止める薬を使ひます。

その状況が続くような場合には、子宮内感染があるだろうという予測をして、張りを止める治療を中止して、分娩させるということがあります。

炎症がそこまで高くない方には、お腹の張りを止める治療だけをします。このような方達の中に、数日後から徐々に白血球数が増えてきたり、治療をしていてもお腹の張りが止まらずに薬の量が増えてきたりと、最終的に私たちが対象とするような、早く検出できる子宮内感染をしている人たちとなります。

子宮内感染を起こしていない方は、張り止めをしても徐々に薬の量が減ってきます。

結局、診断を付けられないので、外から診た所見だけで治療をしているというのが実情です。

わかりにくいと思いますので、目的や意義が先に言えるように説明文書を修正致します。

イ 1：この研究が臨床研究法に該当すると考えられたのはなぜでしょうか。

説明者：はい。我々が網羅的に調べて、原因菌と考えられる菌が 9 種類あります。これを完全に治療しようとする、子宮内のため抗菌剤の移行性があまり高くないのです。この菌に対して網羅的に治療をすることが大切だと考えたときに、抗菌剤として選ぶうえで、菌の感受性から、メロペンとアジスロマイシンというお薬のコンビネーションが一番良いと考えています。

メロペンではありませんが、米国では抗菌剤を 1 ヶ月間投与したという報告があります。そうすると、2 週間は投与した方が良さだろうと考えておりますが、メロペンを 2 週間投与するということは、やはり菌抗体ができるのではないかと危惧されます。多施設共同研究と一緒に研究をしようとなった時に、メロペンの長期間投与であれば、きちんと特定臨床研究で実施していただきたいと、どこの施設からも依頼されたというのが一番の理由です。

イ 1：通常の診療と違うことをするのでしょうか。

説明者：そうですね。適応がないわけではないです。メロペンは子宮内感染にも使えますが、一般的にメロペンを使うのは感染症内科の先生で、使う場合には同意が必要になります。2 週間投与ですと感染症内科の医師も「え？」という反応になります。

そのため、決まった症例に対する特定臨床研究として実施して、成果をきちんと見せていただきたいということを、当院でも参加機関でも言われています。

イ 1：わかりました。保険適用はあるけれど、通常はあまり行っていないということですね。

説明者：2 週間投与はしていません。

イ 1：それを研究として実施したいということで、このようなかたちになったのですね。

イ 6：大変先進的な研究だと思います。絨毛膜炎や切迫早産に対して羊水検査をするというのは一般診療にはなっていないことと、メロペンを使うという 2 つの未知のものが両方重なっているのは非常にわかりにくいと思いました。

特に、羊水検査は福岡大学病院では先進的に実施されていますので、安全にできると思うのですが、研究計画書 17 ページに切迫早産例（100 例）の NGS というのは何でしょうか。

説明者：次世代シーケンスのことです。

イ 6：陽性も陰性も羊水を検査するということになっていますが、絨毛膜炎がない方達はしないのですね？

説明者：腔内細菌叢で陽性となれば、羊水検査を致します。陰性の場合にも 100%ではありませんので、経過を見て、熱が出てきたら患者さんとお話をして、羊水穿刺を行います。その場合で抗菌剤投与もできますが、そのようなステップを予定しています。

イ 6：切迫早産の 4 割が絨毛膜炎なので、残りの 6 割は通常診療というフローがこの図に必要なと思います。

説明者：はい。もちろんそのつもりです。

イ 6：研究計画書 33 ページに、羊水穿刺の安全性についてかなり詳しい記載があります。しかし、説明文書 8 ページには、羊水検査の安全性についてと、羊水検査の手技についての説明が少ないように思います。

概要書 23 ページの図は、患者さんの説明文書にも是非入れていただきたいと思います。

説明者：わかりました。

イ 6：羊水検査を治療判定のために繰り返すということも書かれていますので、それもわかるように記載した方が良いと思いました。

説明者：わかりました。そのように修正致します。

イ 6：資料中に、何度も福岡大学病院を中心としたオールジャパンの日本地図が繰り返されているのですが、初めに図を表示した以降は施設名の列記でよろしいのではないかと思います。

説明者：わかりました。

イ 6：アジスロマイシン+メロペンですが、感染症内科に確認を致しましたところ、アジスロマイシン+ペニシリン系の併用等が通常の切迫早産例に対する治療だと思うのですが…。

説明者：はい。そうです。アジスロマイシンを使う理由は、ウレアプラズマが比較的多いと考えられておりまして、ウレアプラズマ感染ですと分娩が進んでしまうからです。子宮内感染に対して決まった治療があるわけではないのですが、アジスロマイシンを使う施設は多いです。ペニシリン系は、GBS と言って B 群連鎖球菌（Group B Streptococcus）が膣内にあると、生まれた赤ちゃんが敗血症から死亡する例があります。そのような例を予防的に投与するということが診療上ではよくされます。スタンダードではありませんが、このような治療をする施設が多いのは事実です。

しかし、それですと分娩期間を延ばすことはできていませんので、その点から、早くから診断をしてしっかり菌をたたくという治療を組みたいと思っています。

先ほどおっしゃられたように、メロペンを 2 週間も投与するののかということに対して、感染症の先生からは「理屈はわかるが危惧される」という意見がありますので、やはりこれは特定臨床研究で実施することとしております。

イ 1：今の点は非常に重要だと思います。羊水穿刺をすると起炎菌は同定できると思います。感受性試験もすると思うのですが、これは感受性試験の結果に関わらずアジスロマイシンとメロペンを 2 週間使うということですか？

説明者：感受性試験というのは、培養ではなく次世代シーケンスで同定するということです。

イ 1：培養はしないのですか？

説明者：培養は 10%も当たりません。信頼性に欠けるので培養は致しません。検査としては出しますが、あてにならないので次世代シーケンサーで組むということです。PCR では 1 種類しか見つけられません。次世代シーケンスで解析したときに、リード数（何百回読むか）で選んできますが、もう一つ心配しているのは、一番多い菌がわかったときに、それだけを抑えることが本当に正しいのかというクオラムセンシングという考え方がありまして、菌同士が増やしたり減らしたり相互作用があると言われております。アメリカの 2 つの Study で、菌を調べるわけではないけれど、1 ヶ月の間 4 種類の抗菌剤を投与するという内容ですが、結果として妊娠期間が延びるということを考えると、菌を調べることは大切なのですが、わからない以上網羅的に治療するということが良いという発想です。最終的に良い結果が出たら、メロペンが必要だったのか？という論理は起こるであろうと思います。治さないと先に進めない、

なんとか発達遅滞を抑えたいということが最終目標になります。

イ 1：わかりました。少なくとも、説明がもう少し欲しいですね。培養は信頼性に欠けるために、最初から包括的にするというお考えだと思いますが、その点を含めて説明が伝わってきませんでした。

説明者：説明文書は再度書き直します。

ハ 3：説明文書でいくつか気になったところがあります。まずは表紙です。誰が誰に向けているのかがわかりません。「患者さんへ」や、研究者のお名前もありませんので、きちんと書いてほしいと思います。

2 ページの「はじめに」の部分ですが、私は「腔細菌叢」という言葉を初めて聞きまして、「なんだろう」と思って資料を読ませていただきました。患者さんもわからないと思いますので、用語の説明を加えていただけたらと思いました。

あと、説明文書 7 ページの図ですが、イラストの下の字がとても小さいので、この部分だけを大きくすることは可能でしょうか？

説明者：はい。これでは読めませんね。修正致します。

ハ 3：あと、説明文書 31 ページ、32 ページの同意書のチェック項目に「利益相反について」が抜けています。

イ 1：ありがとうございました。

ハ 2：説明文書 10 ページに貼付されているスライド内右下の赤字・太字・下線で表示されている部分に、2 剤の方が効果はあると記載されています。これを読んで「本当に効くんだな」と思ってしまいましたが、先ほどのご説明を聞いていると疑問に思う点もありましたので、こちらでも説明が不足していると思いました。

あとは形式的なことなのですが、説明文書の様式が福岡大学バージョンになっていて、登録の手順、健康被害、中止時の対応等に貴院の名前が出ています。この研究は多施設共同研究ですので、ここで承認された様式を全施設で使っていただくことになると思いますので、修正をお願い致します。

説明者：はい。わかりました。

ロ 2：説明文書の 8 ページから 9 ページにかけて、治療薬の不利益（副作用）が記載されています。ひとつすごく気になったのは、メロペネムのインタビューフォーム 65 ページ 10 項に、妊婦、産婦、授乳婦等への投与とありまして、そこに「妊娠中の投与に関する安全性は確立していない」「有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」という記載があります。言い出したらきりが無いのかもしれないのですが、安全性が確立していないという情報は提供しておく必要があるように思いました。いかがでしょうか。

説明者：全ての抗菌剤に同じことが記載されていますので、それを踏まえて同じように説明文書に記載します。

妊婦さんには、どの治療に対しても大丈夫ですという証明はなくて、よほどの重症患者さんでない限りは 1 週間投与するというのもしていません。それを 2 週間の投与となると、わからない世界になるので、しっかりと加筆したいと思います。

ロ 2：ありがとうございます。

イ 1：他にはご指摘ございませんか？

イ 6：説明文書の冒頭（2 ページ）には「あなたご自身の意思でお決めください。」とありまして、24 ページには「あなたとご主人との両方の自由意思で決めてください。」とあります。この書き分けは何か意味があるのでしょうか？

説明者：「あなたとご主人とで相談をして決めてください」というような記載に統一致します。

イ 6：福岡大学病院で、これら 2 剤を使用した Case シリーズのような論文発表はないのでしょうか。文献の中にこれまでのステップがなかったようです。

説明者：使ったことはありますが、2 週間投与して切迫早産を治療しようとしたことはありません。実際には重症感染のためにメロペネムを使ったという経験はあります。その際は 1 週間ほど投与した時点で、感染症内科と相談して別のお薬に変えています。今回のような長期間の例はありません。

イ 6：ありがとうございました。

イ 1：他にはご意見はございませんか？よろしいでしょうか？

イ 2：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。

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：それでは本日はありがとうございました。ご退出をお願い致します。

説明者：ありがとうございました。

（説明者退出後）

イ 1：それではご審議いただきたいと思います。

イ 1：問題点が色々指摘されましたので、このまま承認にはできないと思います。今回の技術専門員評価書の意見では、研究の意義はあるとされていますが専門家の細かい意見がありません。そのため、再度専門家のご意見を聴いてみたいと思っていますが、いかがでしょうか？

イ 6：聞いていただいた方が良くと思います。産婦人科のガイドラインからは読み取れない、かなり先進的なことをする印象です。メロペンを長期投与するということと、疑わしきは 9 菌体のうち 3 菌体あれば羊水検査を繰り返すという点で乗り越えて行くということで、研究責任者の先生にはかなり強い信念がおありのことと思いますので、そこは安全性を担保して承認に持って行った方が良くと思います。

イ 1：そうですね。

イ 1：再度別の方のご意見をいただくことは可能ですね？

事務局：はい。

イ 1：それでは、専門家はこちらで手配をして、意見書を求めることとします。

イ 1：通常実施していることから、かなり侵襲性・介入性の高いことをするという事なので、それなりの根拠が必要です。特に、羊水穿刺の事と、メロペンの長期投与は、感染症や産婦人科の専門家から見てどうなのか、意見を聴きましょう。

他に追加のご発言はありませんか？

ロ 1：福大の倫理審査の事と、九大の CRB 審査がまぜこぜになっているのではないのでしょうか？

イ 1：福大では審査されていないですね？直接ここに申請されているのですね？

事務局：はい。福大では審査はされていません。

イ 1：管理者許可のために各施設で確認をされるものですね。

イ 1：他の専門家に意見を聴いたうえで、説明文書は未完成なので書き換えていただく必要があります。そのようなことで、本件は継続審査と致します。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 2 】

BRAF V600 変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児を対象としたダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法に関する患者申出療養

（研究分担医師 小児科 鈴木 麻也 医師よりご説明いただいた。）

説明者：今回の課題名は、BRAF V600 変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児を対象としたダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法に関する患者申出療養です。当院の小児科で診療をしている、再発神経膠腫の患者さんのご両親から申出があり、患者申出療養を計画致しました。

患者申出療養とは、適応外薬等の先進的な治療を、何らかの理由で治験や先進医療として患者さんが治療を受けられない場合に、患者さんからの申出を起点として臨床研究中核病院が実施計画を作成し、安全性や有効性を確認しながら、併用療養として患者さんに届ける国の制度です。

本研究課題である、BRAF V600 変異陽性神経膠腫を有する小児に対するダブラフェニブ・トラメチニブ療法は、2017 年からノバルティスファーマ株式会社による第 II 相国際共同治験が開始されております。日本でも実施されていますが、2020 年に登録期間が終了し、現在新規登録を行っておりません。また、ノバルティスファーマ株式会社に確認を致しましたところ、拡大治験は予定していないとの回答がございました。したがって、これらのお薬が当該疾患に対して承認されるまでの期間、今回の患者さんが参加できる治験はございません。このことから、患者申出療養の実施を計画致しました。

背景につきまして、研究計画書 4 ページをご覧ください。

神経膠腫は、程度によって抗悪性度神経膠腫（High grade glioma : HGG）と低悪性度神経膠腫（Low grade glioma : LGG）の二つに分けられます。

High grade glioma の標準治療は、腫瘍摘出術、放射線治療、化学療法でございますが、再発率が高く、5 年生存率が 10～35%と極めて予後不良です。また、再発に対する標準治療はありません。

Low grade glioma は、High grade glioma に比べると進行は緩徐ですが、外科的治療の他、放射線化学療法を行うこともございます。

さらに、BRAF V600 変異陽性の Low grade glioma は、BRAF V600 野生型に比べて予後不良であることが知られており、腫瘍摘出術、化学療法、放射線療法でも増悪を認めることが多いことが知られています。

術後の化学療法や、放射線治療の抵抗性の Low grade glioma に対する標準治療はございません。

今回の研究の試験薬であるダブラフェニブとトラメチニブは、併用投与として我が国で BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫ならびに非小細胞肺癌に対して承認されています。神経膠腫に対しては、成人の High grade glioma に対して、第 II 相試験で再発または難治性の High grade glioma の患者さんに対する全奏効率が 27%と、有効性を示唆する所見が得られました。

また、小児に対しても有効性を示唆する症例報告がなされております。

Low grade glioma に対しましても、第 I・II 相試験として BRAF V600 変異陽性 Low grade glioma を有する小児患者さん 36 例に対して、overall response rate が 25%、SD (Stable Disease) 以上の患者さんは 92% という有効性を示しております。

研究デザインにつきましては、研究計画書 17 ページをご覧ください。

本研究は、保険適用済み遺伝子パネル検査によって BRAF V600 変異陽性の神経膠腫を有し、かつ、実施すべき標準治療が存在しない、生後 12 か月以上 15 歳未満の小児患者を対象に、患者申出療養制度に基づいてダブラフェニブとトラメチニブを投与し、有効性と安全性を評価する単群非盲検臨床試験としております。

本研究に登録後、ダブラフェニブおよびトラメチニブを体重および年齢に基づいた用法用量で毎日内服します。

今回の用量は、ノバルティスファーマ株式会社が既に実施致しました第 I 相試験の結果に基づいた用量になります。

主要評価項目は、RANO 基準に基づく投与開始後 16 週までの最良総合効果です。副次評価項目は、無増悪生存期間、有害事象としております。

原疾患が増悪するまで試験薬の投与を継続致します。

研究実施予定期間は、jRCT 公表日～2025 年 8 月まで、登録期間は 2023 年 2 月まで、追跡期間は初回投与日から少なくとも 2 年間としております。

実施体制ですが、研究責任医師、研究分担医師、モニタリング、データマネジメントの担当者は小児科の医師が担当致します。

プロジェクトマネジメント、監査、統計につきましては、ARO 次世代医療センターがサポート致します。

試験薬はノバルティスファーマ株式会社より無償提供される予定です。

また、今回の対象者が 15 歳未満であるため、小児治験ネットワークの手順に則り、別添で年齢ごとのアセント文書を 3 つ添付しております。そちらにつきましてもご審議をお願い致します。以上です。

イ 1：それでは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 1：これは通常の臨床研究と違い、先行する治験があって、その治験に参加できなかった患者さんを救済するといいますか、同じお薬を使って治療ができるように、「患者申出療養」という制度に基づいて研究として実施するものです。

イ 1：この 2 つのお薬は、基本的には同じパスウェイの 2 箇所を抑える薬なのですが、上乘せ効果があるというようなことはわかっているのでしょうか。

説明者：おっしゃるとおり、今回のお薬はひとつのパスウェイの上流と下流の両方を阻害するものです。もともとはダブラフェニブ単剤での承認でしたが、トラメチニブを併用することによって効果が上がるということで、併用での承認が得られております。

イ 1：根拠はどのようなことでしょうか。

説明者：毒性に関しては、併用することによって用量が減るということではありませんので、主に有効性というところで、このお薬の抵抗性ができにくいということになると思います。

イ 1：ありがとうございます。

イ 1：他にご意見はございませんか？

イ 2：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 1：特にありません。

ハ 2：特にありません。

ハ 3：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す。

（説明者退出後）

イ 1：技術専門員評価書が出ていますが、意見への回答や対応はなされていますか？

事務局：本配布した資料には反映されておられません。

イ 1：注意すべき点として 4 つ挙げられています。内容は剤形の検討や用量の設定、休薬の基準を記載することや、有害事象についての配慮などですね。

この点について回答を頂きましょう。

事務局：それでは、文書にて回答をいただきまして、簡便な審査でのご対応にさせていただくことになりますでしょうか。

イ 1：そうですね。いただいた回答はこちらで確認を致しまして、問題がある場合には委員会に諮ることとし、きちんと回答されている場合には承認することとしましょう。

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す。

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3 】

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：変更対比表に基づいて説明をさせていただきます。前回の審査でご指摘いただきました、研究分担医師と研究協力機関の表記を全て統一しました。今回は、研究分担医師は本研究では存在しませんので、研究責任医師と研究協力機関によって実施される研究になります。そこで、研究分担医師の表記を全て研究協力機関に致しました。

研究協力機関の役割は、全て患者さんの紹介が主な役割になります。その点を明確に記載しております。

このことに伴いまして、説明文書の研究対象者と試験対象者という表記が混在しておりましたので、試験対象者に統一しております。また、表紙につきましては、研究参加者という文言を「患者さんへ」に変更しております。

以上です。

イ 1：患者さん募集のポスターについてですが、この内容ですと何をするのがわかりません。通常は、研究の内容について簡単に説明を記載していただくものです。文中に「治療の研究」とありますが、どのような研究なのかがわかりません。また、磁気刺激という文言もありますので、不安に思われる患者さんもいるかもしれません。

説明者：ご指摘についてはよく理解できます。研究責任医師の中村先生とも相談をしたのですが、「（水俣病を含む）」と記載をしております。主軸は水俣病になります。国水研では過去に治療研究を色々とされており、重症な症例がある場合には、協力先の先生方に聞いてもらえれば、研究の情報を教えてくださるようです。ここに、継続的に病院にかかっている方と、長期にかかられていて、難治性の疼痛がある方に対する説明が同じでは少し難しいと思いました。当初の予定案には対象疾患をわかりやすく記載していたのですが、国水研の方では「削除できないか」ということでしたので削除した次第です。

イ 1：対象者というよりも、磁気刺激について写真はありますが記載もありませんし、「効果を確かめる」というような記載があった方が良いのではないのでしょうか。

事務局：研究の概要を加筆していただければ、簡便な審査での対応も考えられますので、ご一考いただければと存じます。

イ 1：そのようなことでいかがでしょうか？

説明者：わかりました。ありがとうございました。

イ 1：他の先生方からご意見などございませんか？

イ 2：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 1：特にありません。
- ハ 2：特にありません。
- ハ 3：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。

（説明者退出後）

イ 1：それでは、ポスターについては修正版をこちらで確認させていただきまして、特に問題が無い場合には承認とすることよろしいでしょうか。

全 員：はい。

イ 1：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 4 】

術前化学療法を施行する食道癌・胃癌における十全大補湯による QOL 改善を検討するオープンラベル比較第 II 相試

（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、第一症例登録日の追記、参加機関における研究分担医師の追加、および、実施計画（様式第一）の誤記修正に伴う変更申請である。実施計画の誤記修正については、製薬企業等の役務提供有無にかかる記載であるが、内容については委員会審査時に審議のうえ承認されており、明らかな誤記であることを確認した。また、他の変更事項についても関連資料を確認し、本件は委員全員の賛成を得て承認された。

以上

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

【 審議課題 5 】

変形性関節症の痛みを伴う日本の高齢者におけるアセトアミノフェンと非ステロイド性抗炎症薬の有効性及び安全性に関する無作為化二重盲検並行群間比較試験

（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、患者さんへの説明補助資料および患者さん募集広告を作成したことによる変更申請である。広告の記載内容と研究計画書、説明文書の記載に齟齬が無いことを確認し、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 6 】

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：CuVIC-2

（重大な不適合報告、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、参加機関において発生した重大な不適合報告と参加機関における研究分担医師追加に伴う変更申請である。

重大な不適合報告ではあるが、前回審議した内容と同一であること、当該報告を含む不適合事案については既に研究計画書が改訂され、当 CRB にて承認していること等から、今回は当事務局からの報告

対応とした。なお、当該報告については、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。

研究分担医師追加については関連資料を確認し、いずれも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 】

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。第 1 報では未回復であったが、第 2 報では転帰は回復との報告であった。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：10 反対：0 棄権：0

【 審議課題 8 】

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、症例登録数不足に伴う登録期間延長および資料の記載整備にかかる変更申請である。

必要書類を確認し、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 】

FLT3-ITD 陽性の再発又は難治性急性骨髄性白血病を対象とした、キザルチニブの耐性メカニズム及び有効性を評価する第Ⅱ相臨床試験- JSCT FLT3-AML20 -

（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、実施後初回の定期報告である。

実施期間中に不適合や疾病等の発生はなく、順調に実施されている旨の報告であった。モニタリング報告書等書類を確認し、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 10 】

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 -

（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、実施状況の変更（募集前→募集中）、参加機関の管理者許可取得、参加機関追加に伴う変更申請である。

実施計画等書類を確認し、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 11 】

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、参加機関にて発生した疾病等報告である。患者さんは適切な治療と合併症の軽快により、当該事象は軽快傾向となっている旨の報告であった。また、当該事象を受け、研究計画書の改訂や研究中止の必要はない旨、効果安全性評価委員会にて審議済みであることを報告し、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 12 】

既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するドセタキセルと nab-パクリタキセルのランダム化比較第Ⅲ相試験（J-AXEL）

（終了通知について、資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、試験終了に伴う終了通知である。研究期間中に 503 例を実施し最終解析を終えた旨、総括報告書にて確認を行った。本件は委員全員の賛成を得て承認された。

以上

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