

第 54 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2022 年 10 月 25 日 (火) 14 時 30 分~16 時 30 分

開催場所 : Web 開催 (ZOOM 使用)

出席者 (委員) : 馬場委員長、江頭副委員長、有信委員、岡田委員、野田委員、南谷委員、土井委員、真部委員、中松委員

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】_KD2022001_成人急性リンパ性白血病に対する治療プロトコール - ALL/MRD2023 -
研究代表医師:九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 赤司 浩一
2. 【新規】_KD2022002_左室駆出率の保たれた心不全 (HFpEF) 患者を対象とした左室心筋スティフネスに対するエンパグリフロジン製剤の作用を検討する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験
研究代表医師:九州大学 加齢病態修復学講座 稗田 道成
3. 【定期報告】_KD2021004_BRAFV600 変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児患者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
研究代表医師:九州大学病院 小児科 古賀 友紀
4. 【継続審査 (終了通知)】_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
5. 【変更申請】_KD2021007_TTF-1 陰性の進行非扁平上皮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+アテゾリズマブ併用療法の第 II 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】_KD2019010_レーザー前立腺蒸散術後に残存する過活動膀胱に対するビベグロンの有用性に関する検討
研究代表医師:九州中央病院 関 成人
7. 【変更申請】_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タ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 遺伝子・細胞療法部 菊繁 吉謙

8. 【変更申請】_KD2021005_未治療の高齢多発性骨髄腫に対する新規薬剤と自家移植を組み合わせたシークエンス治療を固定期間で行う有効性・安全性を検証する多施設共同第 II 相試験 –JSCT EMM21–

研究代表医師：九州大学病院 遺伝子・細胞療法部 菊繁 吉謙

9. 【疾病等報告】_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

10. 【疾病等報告】_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

※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 】（新規）

成人急性リンパ性白血病に対する治療プロトコール - ALL/MRD2023 -

（研究責任医師：島 隆宏 医師よりご説明いただいた。）

説明者：本研究は急性リンパ性白血病（ALL）に対する治療プロトコールです。急性リンパ性白血病は非常に予後不良の疾患ですが、残念なことに、治療法として世界的なスタンダードが未だ存在せず、本邦においても各医療機関で慣れた治療法で実施されているのが現状です。近年、欧米を中心に、成人の ALL の治療に対して一定の見解が得られております。ALL に特異的な遺伝子細胞に対して PCR 法を用いてモニタリングすることで、より正確な微小残存病変をモニタリングしながら化学療法を行っていくという治療プロトコールが組み立てられております。

具体的には、化学療法を行って、MRD が残存し早期に消失しなければ移植の適応になるであろう、逆に言えば早期に消失して寛解を得ているのであれば移植を回避できるであろうというのが世界的な流れになっております。

このような MRD ガイド下の治療は世界標準になっておりますが、残念ながら本法では保険の関係上、MRD 測定が 2 回しかできません。その 2 回のタイミングは各医師に委ねられますが、検査が制限されており、世界で行われている標準的で適切な治療戦略が立てられないという状況に陥っています。

そこで、我々が提唱するプロトコールでは、適切な回数、タイミングで保険の枠を超えた 2 回以上の MRD を各化学療法ごとに追跡しながら、移植が本当に必要な症例を選定していき、海外のガイドラインに沿った治療を行おうというのが大きなコンセプトになります。

プロトコールのシェーマをご覧ください。

症例は 16 歳から 65 歳の初発の ALL 患者さんを登録致します。一次登録の後にステロイド治療を行います。その間に各種遺伝子検査や PCR 検査を行い、症例特有の MRD が追跡できるような PCR プライマーが設定できるか、また、ALL の中にはフィラデルフィア染色体は BCR::ABL1 という融合遺伝子を産生しますが、Ph（フィラデルフィア染色体）陽性の ALL を抽出して Ph 陽性 ALL もしくはそれ以外の ALL に大別されます。

Ph ALL であれば、MRD2023 のプロトコールに進み、その他の場合は non Ph ALL のプロトコールに進みます。少し複雑ではありますが、non Ph の方から説明させていただきます。

non Ph ALL の中でも、PCR プライマーが設定できる、MRD が追跡できるようなものは二次登録の「MRD 検索可」に進みます。さらに細胞の血液の表面マーカーである CD 19 を白血病細胞が発現しているか否かによって、CD19 陽性のプロトコールか CD19 陰性のプロトコールに分かれていきます。

MRD 検索不可の症例に関しても MRD は追いませんが、同様の CD19 陽性のプロトコール、CD19 陰性のプロトコール、MRD が検索できるプロトコールに準じた治療を行いまして、統一した治療プロトコールを行いながら必要な症例、必要ではない症例を見極めたいと考えております。

まずは、Non Ph で CD19 陽性の ALL のプロトコルについて簡単に説明させていただきます。

症例登録後に化学療法を行いまして、A-1 療法という強力化学療法を行います。その後、中枢神経療法として B-1、C-1 療法を行います。その後、A-1、A-2 と同じような強力化学療法を全身に行いまして、その後の MRD (微小残存病変) が陽性か陰性かによって治療が変わってきます。この段階で P2 の MRD が陽性である場合には、移植を前向きに考えた方が良いでしょうということでは世界的な流れですので、ある程度移植を前提とした治療、移植の準備に進みます。MRD が陰性であれば、化学療法で治療を完遂できるであろうと考えますので、このまま化学療法を行っていきます。

いずれにしても、MRD が陰性であっても陽性であっても、移植を控えているかの有無であって大きくは変わりません。

その後に、Blin-1 と書いてありますが、これは BiTE 抗体と言いまして、CD3 と CD19 をエンゲージさせるようなキメラ抗体を用いて治療を行っていきます。これがこの治療の大きなポイントでもあります。

従来、ALL は化学療法のみで治療を行っていましたが、BiTE 抗体が世界的に発売されて、国によっては BiTE 抗体のみで治療が完遂してしまうというかなり前向きなデータが出ております。

海外の治療法では BiTE 抗体を積極的に使おうという動きが進んでおります。我々も BiTE 抗体を積極的に組み込んで治療を完遂し、一部の MRD が残存する症例に限って移植を検討しようというプロトコルになります。

次に、CD19 陰性のプロトコルについて説明致します。

BiTE 抗体は CD19 陽性の症例にしか使用できませんので、CD19 陰性の ALL に関しましては、資料に記載しております通り強力化学療法だけで治療を完遂していきます。ただし、間に MRD を定期的に測定しまして、MRD が陽性であった時点で移植を積極的に考えるというプロトコルです。

次は、MRD が追跡できないタイプの ALL の治療になりますが、基本的には MRD が追跡できる症例と同じようなプロトコルになります。残念ながらこれらの症例は MRD を追跡することはできませんが、各施設で自由に行われている治療プロトコルを統一し、有効な治療法を確立させたいと考えております。

次に、Ph が陽性であった ALL のプロトコルについて説明致します。

ALL と分かった時点で prephase 療法を行います。この間に Ph (フィラデルフィア染色体) 陽性かどうかわかります。Ph 陽性であることがわかったら Ph ALL のプロトコルに準じて、最初から TKI (チロシンキナーゼ阻害剤) と言いまして、BCR::ABL1 を直接標的とするダサチニブというチロシンキナーゼ阻害剤を投薬します。その後、MRD が陽性か陰性かによって治療が大きく分かります。

P1 の MRD 陽性、陰性によって治療が分かれ、P1 の MRD が陽性であったら、第二世代のチロシンキナーゼ阻害剤であるダサチニブから、第三世代より強力なチロシンキナーゼ阻害剤であるボナチニブへ治療を移行します。MRD が陰性であれば、このままダサチニブを使

います。

その後移植をどうするのか、というのは非常に難しい問題なのですが、MRD が陽性であれば移植を行うというのが大きな流れですので、各施設特に問題はなく移植を前提とした治療に進むであろうということはコンセンサスが得られると思います。しかし、MRD 陰性に対して移植をするのか、ということについてはまだ大きな難しい問題です。

従来、Ph ALL（フィラデルフィア染色体陽性）は、そのものが非常に予後不良で移植しか治療法がないと言われてきた歴史的な経緯があります。多くの施設が Ph ALL は積極的に移植を考慮するというのが日本の現状です。そのため、本プロトコルでは、移植をするかしないかに関しては敢えて規定せずに、各施設の判断に任せるということになっております。

プロトコルの概要は以上になります。よろしくお願い致します。

（質疑応答）

イ 1：委員の先生方よりご質問をお願い致します。

イ 5：研究計画書 12 頁の「予想される利益」と「予想される危険と不利益」の記載、それから説明文書 24 頁 8.1 項「予期される利益」と 8.2 項「副作用および不利益」の記載が少し一致していません。ここの記載は一致するよう統一した方が良いと思いました。

説明者：ありがとうございます。ご指摘のとおり記載不備があると思いますので、修正させていただきます。

イ 1：他にはいかがでしょうか。

ハ 2：どの治療をするかも決まっていない段階の患者さんに、それぞれの場合に分けて説明するのは、先生方も大変だろうと感じました。

研究計画書の初めにあるシェーマを説明文書の冒頭に持ってきて、最初にこれからの流れをお示しした方が良いように思いました。説明文書内に似たような図はあったのですが、全体として難しい印象ですので、最初にお示しした方が良いと思いました。

これは一次登録、二次登録、三次登録と、徐々に脱落していくのでしょうか。

説明者：ほぼ脱落はしません。

ハ 2：脱落する場合のことが説明文書からは読み取れませんでしたので、あった方が良いかもしれません。ちなみに、研究計画書のシェーマに「一次登録、二次登録、二次登録」とありますが、ここは三次ですか？

説明者：記載の不備なので改めますが、二次登録で合っています。真ん中の二次登録は BCR::ABL1 の方での二次登録で、下の二次登録は non Ph の方になります。三次登録があるわけではありません。

ハ 2：今回は MRD がキーポイントになるのかと思って読んでおりましたが、説明文書の中にも「MRD 陽性、残存例、陰性、追跡、不可」という用語が出てきます。先生方が通常使われている用語だと思うのですが、難しかったなという印象がありますので、「ある、ない、増えた、減った」というように平易な用語にしていた方がわかりやすいと思います。

説明者：貴重なご意見をありがとうございます。ご指摘のとおりだと思います。最初のシェーマを前面に示したうえで全体を把握していただいて、用語をよりわかりやすく改めたいと思います。

イ 1：他にはいかがでしょうか。

ロ 1: SRL 社が実施体制に記載されていませんが、この研究との関りはどのようになっているのでしょうか。

説明者: SRL 社がこの研究の中でどのような位置づけにあるか、というご質問でしょうか。

ロ 1: はい。

説明者: SRL 社は MRD の測定をコマーシャルベースで行っています。冒頭に申し上げましたが、保険では 2 回測定できることになっておりますので、基本的にはその検査をしています。我々がお金を出して検査の回数を増やしますので、保険での検査プラス追加の検査を通常と同じように測定します。

ロ 1: 研究の実施体制には組み込まれていないのでしょうか。

説明者: 厳密には、SRL 社は PCR 検査のための細胞の DNA や RNA の抽出もしくは細胞保存をして、検体などは全て我々に返してくれます。つまり、細胞処理と一般的な検査を行いますので、実施体制には記載しておりません。研究全体の枠組みの中では、SRL という検査会社のツールを利用して検査を行っているということになります。

イ 1: Ph プラスまたはマイナスでも何らかのマーカーがある方の割合としてはどのくらいの方が対象になるのでしょうか。

説明者: 何らかのかたちでこの試験に組み入れられる方ですか？

イ 1: はい。

説明者: ほぼ全員です。治療の方法が何もなくてどうしたらいいかわからない患者さんをなくそう、という目的もありますので、ほぼ全部の ALL 患者さんを網羅できていると思います。

イ 1: わかりました。もう 1 点ですが、CD19 陽性で non Ph のシェーマについて伺いたいのですが、P-3 より下の部分で、MRD が陰性であれば Blina-4 まで行って維持療法に進んでいますが、MRD 陽性であれば移植の可能性があることが記載されています。P-3 で陰性であっても、その後増悪した場合に、移植を検討することはないのでしょうか。

説明者: この段階で MRD が陽性になった場合には、離脱して移植も検討することは計画書内に記載をしております。

イ 1: わかりました。あと、シェーマの矢印について確認です。MRD 陰性・陽性で分かれるのは理解できるのですが、P3 MRD 陰性のところから移植に向かう矢印と、Blina-3 に向かう矢印がありますが、ここは主治医の判断ということでしょうか。

説明者: おっしゃるとおりです。主治医にお任せしています。実はこの部分は、その上の P2 MRD 陽性の流れから来ています。P2 MRD 陽性だった場合には移植を前向きに検討する施設が多いので、どちらにも行けるようなプロトコルにしております。

イ 1: P2 からのつながりですね。わかりました。各プロトコルについて 3 年生存割合を主要評価項目に設定しているということですね。ありがとうございます。ありがとうございました。

説明者: はい。

イ 1: 他にご質問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。

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：ご説明の際に院内の災害訓練アナウンスが入りまして失礼致しました。ご意見をいくつかいただきましたが、本件は簡便な審査で対応可能と思いましたがいかがでしょうか。
- 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 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：それでは以上といたします。ありがとうございました。

以上

「継続審査（簡便な審査）」 賛成：9 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

（指示事項）

- 1) 研究計画書 12 頁 2.5 項（研究参加に伴って予想される利益）と説明文書 24 頁 8.1 項（この研究での予想される利益）の記載を整合させること。
- 2) 研究計画書 12 頁 2.6 項（研究参加に伴って予想される危険と不利益）と説明文書 24 頁 8.2 項（この研究によって起こるかもしれない副作用および不利益）の記載を整合させること。
- 3) 説明文書全体として、専門用語や医療用語は平易な用語に改めること。
- 4) 全体の治療の流れを示すシェーマを説明文書冒頭に記載すること。
- 5) 脱落する可能性がある場合には、説明文書内に加筆すること。

【 審議課題 2 】（新規）

左室駆出率の保たれた心不全（HFpEF）患者を対象とした左室心筋スティフネスに対するエンパグリフロジン製剤の作用を検討する多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験（研究代表医師より研究概要をご説明いただいた。）

説明者：この研究は、ベーリンガーインゲルハイム社より資金提供を受けております。主幹は当院で、研究代表医師は私が務めます。他に、大阪大学、三重大学の 3 施設で実施する多施設共同研究になります。この研究で使用するエンパグリフロジンは糖尿病のお薬として開発されました。ナトリウム・グルコース共輸送体 2 阻害薬で、EMPA-REG OUTCOME 試験で糖尿病患者さんの全死亡及び心血管死亡率が縮小しました。

主解析で、糖尿病ではなく心疾患に効果があるという情報がございまして、糖尿病の有無にかかわらず、心不全の入院リスク、さらに、糖尿病の有無にかかわらず、駆出率の保たれた心不全患者（HFpEF）の心血管死亡、入院のリスクを低減させたということで、非常にホットな領域です。

なぜホットかと申しますと、これまで HFpEF には治療薬が全くなく、エンパグリフロジンが初めてのお薬でした。

HFpEF の患者さんは、左室のコンプライアンスそのものが非常に悪くなっている可能性を示しています。スティフネスというのは心エコーで捉えることができないものでして、この PV ループで初めて浮き彫りになる概念であると思っていただければと思います。これを証明したいということで、2 年ほどベーリンガーインゲルハイム社本部と折衝を重ねまして、ようやくここまで来ました。

作業仮説といたしましては、エンパグリフロジンが左室拡張特性を変化させ、そのことで左室駆出効率を改善させる可能性があるという仮説を立てました。これが大事なポイントで、左室の効率が上がるということが心不全にとっては非常に大事になります。そのことで、一回の心拍量や運動耐用能の改善につながる可能性を考慮しています。

これを踏まえまして、本研究の目的ですが、心エコーなど間接的な検査では取得できない、左室収縮末期圧容関係、左室拡張末期圧容関係、実効大動脈エラストラスといった心筋固有の心機能特性そのものを評価することが可能な左室圧容曲線（PV-loop）解析を用いて、エンパグリフロジンの HFpEF 患者の心不全予後改善効果の循環生理学的な本質を明らかにすることが目的です。

デザインは多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験です。

38 名の患者さんをリクルートしまして、エンパグリフロジン投与群とコントロール群に無作為に 1 対 1 で割り付けます。ベースラインと 6 か月時点等、拡張末期圧容関係における左室拡張特性の変化を比較します。

主要評価項目は、エンパグリフロジン投与群とコントロール群を無作為化したうえでの拡張特性の変化になります。副次評価項目はそれ以外を全て盛り込んでおります。

これが全体像ですが、左室駆出率が 50% 以上保たれていて、拡張特性が悪く、HFpEF の患者さんを 38 名集めます。ランダム化しまして、エンパグリフロジン投与群とコントロール群を各 19 名に分けます。一日目に心エコーと負荷エコーを行います。二日目に右心カテー

テル、コンダクタンスカテーテルでの測定を行いまして、PV-loop を記録します。
エンパグリフロジンを 6 か月間内服していただいた後に、再度同じことをします。

選択基準ですが、一般的な自由意思による文書同意が得られた方、40 歳以上の方、心不全の臨床症状がある方、左室駆出率が 50%以上ある方、エコーでの左室充満圧の上昇が認められている方、NT-proBNP 上昇 125 以上の方としております。除外基準は、心膜疾患・心筋疾患・心臓アミロイドーシス・心臓サルコイドーシス、不安定性の冠動脈疾患、中等度以上の心臓弁膜症、重大な不整脈、EGFR30 未満の腎疾患、肺疾患、BMI35 以上の方になります。

この、ストロークワークという四角形の面積というのは、心臓が心臓以外に行うポンプとしての仕事量です。この補填したエネルギーとストロークワークの全体の大きさが、心臓がどのくらいエネルギーを使うかということに、非常にきれいな相関をします。

イ 1：それではご質問やご意見などございましたらお願い致します。

イ 5：的外れな質問かもしれませんがご容赦ください。稗田先生がアメリカに留学されていた時にサーキュレーションに出された論文を読んだのですが、その中では平均年齢 50 代の方にこのような検査をしておられたと思います。今回も同じくらいの年齢の方を対象にするということでしょうか。

説明者：はい。その論文では、40 歳ごろから左室の拡張性能が悪くなっていくことを示しております。75 歳までいきますと硬くなってしまい元に戻りませんので、論文としては 40 歳から 65 歳ごろまでが勝負であるという趣旨で、今回はその論文に基いております。

イ 5：19 例のコントロール群が設定されていますが、選択基準で既に心不全症状が出ているのですが、6 ヶ月は心不全の再発はないということでしょうか。さらに、サーキュレーションの NT-proBNP は 40 以上でかなり低いです。今回は当初 50 以上だったものを 125 以上に上げておられますが、観察中にコントロール群に心不全が発生したり、他のリスクが及んだりする場合の説明の追加は不要でしょうか。

説明者：プレ審査時に指摘を受けて変更しました。アメリカでの研究成果では 30 から 50 くらいの NT-proBNP があれば左室の拡張不全はディテクトできるという論文がありましたので、それもとに予定していました。いろいろな基準がありますが、心不全のガイドラインでは NT-proBNP のカットオフ値が $\geq 125\text{pg/mL}$ になっておりまして、ガイドラインがある以上はそれに準じなければ整合性がとれないのではないかと、とのご意見をいただきまして、125 に修正をした次第です。

イ 5：ジレンマだと思うのです。心カテを検査に盛り込んで保険適用で実施するには、心不全という症状があることが前提になりますので値が 125 になったのだと思います。一方で、既往として心不全がある方を半年間診る場合に、薬物投与をしない群で何か起きた時にどうするのかということだと思います。

説明者：ご指摘のとおりです。ベーリンガーインゲルハイム本社からも、ここに至るまでに何度も折衝をしておりまして、心不全増悪をどうディテクトするかという基準はかなり厳しく指摘を受けております。月に 1 回の外来は必ずするということ、心不全の症状が出た場合には責任医師に情報を上げていただき議論したうえで対応を検討することをプロトコルに盛り込んでおります。患者さんの不利益にならないように十分に注意を払って実施しようと考えております。

イ 5：ありがとうございます。

イ 1：他にはいかがでしょうか。

ハ 2：プラセボ＝不利益と思う方がおられると思います。説明文書 4 項に予想される利益、起こるかもしれない不利益が記載されていますが、不利益の方には服用する場合についてしか記載がないようですので、服用できない場合のことについて記載した方が良いのではないかと思います。

説明者：この研究は二重盲検ですので、我々も患者さんもどちらかわからないと思います。どちらかわからないけれど、という書き方しかできませんが…。

ハ 2：そうです。説明文書には、服用できないかもしれないけれど、理解したうえで同意して参加してくださいという意味の説明文書でもあると思います。

説明者：ありがとうございます。その点についてもプレ審査で指摘を受けまして、1 対 1 で割り付けるということを記載しております。50%の可能性で実薬を服用できないということも明記しております。

ハ 2：同効薬を内服すると記載しているものですね？

説明者：そうです。ジャディアンス以外適応がありませんので、同じようなお薬があれば服用した方が倫理上良いとは思いますが、HFpFE の患者さんについてはこのお薬しか認められていません。フォシーガというお薬がありますが、これはまだ保険適用が認められていませんので、現時点ではこの書き方で致し方ないと思っています。時間が経てばフォシーガも認められると思いますので、そうなれば先生のおっしゃる通りです。

ハ 2：そうすると、それを服用してもよいのでしょうか。

説明者：飲まないで下さいと書いています。

ハ 2：そうですよね。これを不利益のところに記載して下さいということです。

説明者：わかりました。明確に記載したいと思います。

ハ 2：この試験に参加しなければ、SGLT2 阻害薬は飲めないのでしょうか。

説明者：参加しなくても飲めます。

ハ 2：そのことは明記されますか？

説明者：確実に服用できるかもしれないけれど、服用できない可能性も 50%あるということですね。

ハ 2：そうです。

説明者：色々な研究で実証されているということ、説明文書に記載したつもりですが、再度検討して加筆したいと思います。

ハ 2：説明文書を読んだときに、本来あるべきところに必要な記載がないという印象です。

説明者：プレ審査で指摘を受けましたので大幅加筆しているのですが…。50%の割合で、というのは記載していませんでしたでしょうか。

ハ 2：50%の割合というのは記載されていますし、理解できます。

説明者：不十分ということでしたら加筆致します。

ハ 2：「こんなはずじゃなかった」と思う患者さんがいないように説明することが必要だと思います。

説明者：PI 側とすると、カテーテル検査を 2 回実施しますので敷居が高い研究ではあります。そのため、too mach な真実を書きすぎて、研究をしようとする人のモチベーションまで下げたくないという思いもあります。

ハ 2：ちなみに、研究参加に伴う負担軽減費はありませんよね？研究計画書にはないと記載

されていますが、同意書に記載が残っていますのでご確認下さい。

説明者：わかりました。

ハ 2：追加の検査はカテーテルのみでしょうか。

説明者：左室に入れるカテーテルが追加検査になります。

ハ 2：それ以外は通常の検査でしょうか。

説明者：通常といいますか、大学病院ですので通常より踏み込んだ検査にはなります。市中病院ではカテーテル検査までしない病院もあって良いと思いますが、お薬を追加してよいかかわらないという場合にはカテーテル検査は行いますので、通常とっていただければと思います。

ハ 2：この説明文書を読んだときに、何の検査が追加になるのかわかりにくかったので確認させていただきました。

ロ 1：説明文書 16 項に補償について記載があります。ここで、臨床研究保険で賠償責任まで補償するような文章になっていますが、これは間違いではないでしょうか。研究計画書 12.7 項の記載が比較的正しいのではないかと思いますので、説明文書にもこのように記載していただくと良いと思います。

説明者：賠償と補償ですね。

ロ 1：賠償は医師側に責任がある場合のもので補償とは異なります。臨床研究保険には加入していますか？

説明者：相談中です。

ロ 1：保険会社にも確認して、正確なことを記載した方が良いと思います。

説明者：わかりました。

ロ 1：もう 1 点、研究計画書の目次と本文の番号や項目が一致していません。

説明者：私が機能を使いこなせていないのだと思います。確認して修正致します。

ロ 1：以上です。

ロ 2：説明文書 4.2 項の起こるかもしれない不利益で、主にお薬によって生じる不利益について記載されていますが、カテーテル検査もメインになると思います。カテーテル検査も侵襲性のある検査だと思しますので、言及も必要ではないかと思いました。

5 ページに少し記載はありますが、やはりこれを 4.2 項に記載しておく方が良いのではないかと思います。

説明者：カテーテルは特殊な検査になりますので、別に説明文書がございます。カテーテルについてはそちらを使用します。

ロ 2：わかりました。

イ 1：対象となる患者さんの標準治療は、現在のところエンパグリフロジンしかないということでしょうか。

説明者：そうです。今のところ、HFpFE に対する有効性が実施されているのは、利尿薬とエンパグリフロジンしかありません。

イ 1：その方を主にリクルートしてランダム化をするのですが、プラセボ群に入った方は他の治療もしないでください、ということ述べたうえで参加していただくということで、その間に病状が悪化する可能性が非常に高いと思うのですが、そのことについてはどのように考えておられますか？

説明者：我々も、悪化する可能性はあると考えております。そのため、1 か月に 1 回必ず来院していただいて、採血とレントゲンと心電図を行います。医師も患者さんもどちらに振り分けられ

るかわかりませんので、実際の担当医師は利尿薬でコントロールしていくことになります。高負荷を減らすようなお薬でコントロールするという心不全の標的治療を続けるしかないと思います。

イ 1：心不全が悪化した場合に、途中でもキーオープンが可能なのでしょうか。

説明者：はい。可能です。

イ 1：試験の登録途中で多くが明らかになってしまい、結果が予想される事態になる懸念はいかがでしょうか。

説明者：キーオープンプレーカーは別の人が担当し、私がキーオープンしないようにしています。

イ 1：キーオープンするのであれば、それをもとにレスキューする治療を考えますので主治医に伝えなくては意味がないと思います。

説明者：一人だけはキーオープンをして治療につなげるようにしますが、全体としては見ないようにしています。

イ 1：先ほどより、説明文書の不利益のところに、可能性のある副作用やカテーテル検査について追記するよう意見がございましたが、まず第一に、本来受けられる治療が受けられない可能性があるということを確認に述べる必要があると思います。標準治療がない方を対象とする場合のプラセボ対照試験であれば良いのですが、治療法がある方が対象になりますので、説明したうえで参加してくださる方をリクルートしなければいけないと思いました。

説明者：わかりました。

イ 1：それがクリアされてこの研究計画が進められた場合に、次に問題となるのは二回目のカテーテル検査のリスクだと思います。非常に学術的な根拠を明確に述べておられますが、患者さんの立場で考えますと、その結果が研究の測定項目を増やすだけだと抵抗があると思います。ですから、心不全の病状を詳細に理解するうえで価値があるという意味があれば、リスクがあっても二回目のカテーテル検査は意味があると思うのですがいかがでしょうか。エコーではわからないと思いますので。

説明者：はい。エコーでわからない特質そのものはカテーテル検査で拾えます。ご指摘の通りだと思いますので加筆致します。

イ 1：他にご意見はいかがでしょうか？

事務局：先ほど委員の先生より、説明文書の不利益の部分に、医薬品の不利益のみではなくカテーテル検査の不利益も記載する旨のご意見を賜りました。

研究計画書 11.2 項に本研究により予期される不利益という項目がございます。第二パラグラフ目に、カテーテル検査に関しては疼痛、出血、血管解離、血腫および一過性の不整脈が挙げられる趣旨と、その対応について記載されております。この部分は、説明文書の 4.2 項 起こるかもしれない不利益のところに記載する必要はないでしょうか。

プレ審査中に確認がなされなかった部分でもありますので、指示事項や記録のためにもここで改めて確認をさせていただければと思います。

説明者：加筆した方が良いと思いますので追加致します。

事務局：わかりました。

説明者：カテーテルの説明同意文書は、一般的な大学のカテーテルの文書を用います。その中で副作用や合併症等の説明はするのですが、それと同じことを記載したら良いのでしょうか。

イ 1：ほぼ同じ内容が研究計画書に記載されているのであれば、大学の文書はなくても良いと思います。

説明者：カテーテルの説明文書はとても長いので、研究に関する部分だけ記載していることが多いと

思うのですが…。

- イ 1：大学で通常使用しているカテーテルの説明文書を使用するのであれば、それを添付していただいて、研究の説明文書の中に参照する旨を記載していただければと思いますがいかがでしょうか。
- イ 5：一般的にこれまでの HFpFE の研究は、エコーを中心に実施されてきたので、国内でここまで明確にする研究は初めてだと思います。研究計画書の中に「詳細なカテーテル検査の説明については大学の文書を参照してください」と記載したうえで、添付してどちらも見られるようにしておく方が良いと思います。
- ロ 1：研究計画書 14 頁 設定根拠の 2) の「対照」はこの字で合っていますか？
- 説明者：手元に資料がないので…。漢字が間違っているということでしょうか。
- ロ 1：間違っているかどうかはわかりませんが、比較対照という意味でこの字ですか？
- 説明者：「象」の方です。失礼致しました。
- ロ 1：わかりました。
- イ 1：他にはよろしいでしょうか？
- イ 2：特にありません。
- イ 4：特にありません。
- イ 5：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：それではご退出下さい。ありがとうございました。

（説明者退出後）

- イ 1：ご議論いただきましてありがとうございました。詳しく記載をしていただかないといけない事項が多くありましたので、本件は継続審査でよろしいでしょうか。
- 事務局：カテーテル検査の記載を含め重要な指摘がいくつかありましたので、簡便な審査での対応は難しい状況かと思えます。
- イ 1：明確に記載する事項がありますので、先生方にはご負担をおかけ致しますがご協力いただければと思います。本件は継続審査と致します。
- 全 員：はい。

以上

「継続審査」 賛成：9 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 】（定期報告）

BRAFV600 変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児患者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

（研究分担医師よりご説明いただいた。）

説明者：本研究開始後 1 年が経過致しましたので、定期報告をさせていただきます。この 1 年間の同意取得症例は 4 例、実施症例 4 例となっております。実施予定症例数 4 例を全ては登録されております。現在、全症例研究薬を使用して継続中です。

疾病等の発生状況につきましては、Grade2 の結節性紅斑が 1 例、Grade1 の発熱、皮疹、口腔内粘膜炎、嘔吐がございましたが、全て回復およびステロイド外用等を行いまして、研究薬の継続を行っております。また、重篤な有害事象や疾病等はございませんでした。

モニタリングも開始致しましたが、不適合等はございませんでした。

有効性に関しましては、主要評価項目である投与開始 16 週までの評価を行った 1 例がございました。こちらは、高悪性神経膠腫の患者さんですが、16 週の時点で SD を保っております。一般的に小児の高悪性神経膠腫の方の 5 年生存率は 10~35%、全生存期間の中央値が 14~20 ヶ月となっております。この症例に関しましては、診断から 13 ヶ月時点での効果として SD が認められましたので、こちらは一般的な症例と比較致しましても、ダブラフェニブ・トラメチニブの有効性を示している可能性が高いと考えております。

以上をもちまして、安全性、科学的な妥当性に関してましても問題ないと考えておりますので、引き続き研究を継続したいと思っております。よろしくお願い致します。

イ 1：ご意見やご質問がございましたらお願い致します。

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 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：有害事象は成人に見られるものとほぼ同じで、既知のものばかりですね。治療経過も良好であるということですね。

説明者：はい。

イ 1：それでは以上といたします。ありがとうございました。

（説明者退出後）

イ 1：本件は定期報告で、重大な疾病等や不適合もなく継続されていますので、承認でよろしいでしょうか。

全 員：特にありません。

イ 1：ありがとうございました。

以上

「承認」 賛成：9 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 】（継続審査（終了通知））

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
（研究責任医師よりご説明いただいた。）

説明者：前回の審査の際にいただきましたご意見について回答致します。定期報告書の記載につきまして、全ての検査項目について結果を記載するようご指摘いただいた点につきましては、⑩に加筆致しました。また、⑪には、事実を明確に記載するようご指示をいただきましたので記載を改めました。

総括報告書の記載につきましても同様に修正をしております。

また、ボランティアに対して行った研究につきましては、九州大学病院臨床研究審査委員会に審査を依頼した治療研究ではなく、別のものとして、運動野における経頭蓋磁気刺激が感覚野にどのような機能変化を及ぼすかについての研究（以下、当該研究）を行っております。当該研究の実施にあたりましては、国立水俣病総合研究センターの倫理委員会の承認を得て実施しております。

国立水俣病総合研究センターの倫理委員会で承認を得たのは、運動野の磁気刺激が感覚機能に及ぼす作用の検討、運動野の磁気刺激が感覚機能に及ぼす作用の検討の 2 件になります。

これらの違いは、4 連発磁気刺激の有無になります。

当センター倫理委員会で承認を得た研究につきまして、施設の職員に対しまして施設内の連絡会議でスライド等を用いて説明を行いました。そのうえで、職員によるボランティアを募集しました。ボランティアを承諾していただいた方に対して、予備検討を行ったというのが事実であります。

この予備検討というのは、CRB に申請している治療研究とは別の研究でありますので、報告を行いませんでした。当センターで行った当該研究の実施にあたりましては、被験者の負担軽減のために刺激するコイルと刺激頻度の検討を行いました。ボランティアになっていた職員 5 名に対して磁気刺激を行いまして、コイルの選別、刺激頻度の検討を行ったところです。

被験者の方ですが、20Hz では 10Hz よりも強い刺激を感じたものの、頭痛はありませんでした。コイルの種類もダブルコーンから 8 の字コイルに変更して行いましたところ、2 名で軽微な有害事象を認めましたが、刺激終了後速やかに症状が消失したため、特に治療は行わずに経過観察を行いました。3 名の職員に対して 4 連発刺激を施行しましたが、有害事象等は起きておりません。

以上の予備検討から、ダブルコーンよりも 8 の字コイルで 10Hz の磁気刺激治療か 4 連発刺激を行うことが被験者に負担がかからないと判断致しました。今回は予備検討ですので同意書はいただいております。

以上のように、治療研究のために行った予備検討ではないことをご理解いただきたいと思います。これらの結果から、被験者の負担軽減と 4 連発磁気刺激を加える目的で、治療研究の課題に修正が必要となりましたので、治療研究を終了することと致しました。

しかし、予備検討の結果が治療研究の終了に関わったことは事実であります。本来であれば、治療研究の計画書に記載し検討を行ったうえで、変更申請を行ってから終了すべきだったと思っています。今回、その手順を失念していたことについては深く反省をしております。

最後になりますが、治療研究で登録した 1 名については、特に問題はありませんでした。以上です。

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やご意見がございましたらお願い致します。

イ 1：回答資料に赤字で記載していただいている、貴センターの倫理委員会で承認された 2 課題について、課題名は似ていますが、それぞれの登録症例数はおわかりでしょうか。

説明者：予備検討を終えた段階で、これから研究を開始させるところです。

イ 1：職員の方に対する検討は予備検討に該当するため、貴院で実施するこの 2 つの課題に含まれるということですね？

説明者：最適な条件を見つけるための臨床研究ですので、なるべく被験者の方に負担を与えないということで、有害事象等が出ない条件を検討することを優先しまして、そのことを当センターの職員に対して説明したうえで協力していただいたものです。

今回得られた条件をもとに、研究をスタートさせたいと考えています。

イ 1：わかりました。しかし、赤字で記載していただいたように、予備検討の 2 課題については、当 CRB で審査した研究とは別のものであるため、ご報告がなかったということですね。

説明者：はい。そうです。

イ 1：並行して違う研究の準備をされる途中で、共通する治療方法に関する情報があったということ踏まえて、特定臨床研究の方は終了するに至ったということですね。

説明者：はい。まずは終了しまして、新規の計画を申請させていただき、再スタートできればと考えています。

イ 1：今回のご回答で経過がわかりました。本来であれば、研究計画について検討し変更等の対応をしたうえで中止や終了の手続きを踏んでいただくものだと思っております。

事務局：予備検討の部分は、当委員会に直接関わるものではないという認識でおります。しかし、回答資料に「予備検討のため同意書はいただいていない」と記載がございます。これは 2 件の研究を審査された国立水俣病総合研究センターの倫理委員会の承認の範疇という理解でよろしいでしょうか。つまり、同意文書は用いずに口頭同意や記録を以て同意取得とすることで委員会の承認を得ているということで良いのでしょうか。

説明者：通常は同意書をいただくのですが、今回は予備検討ということで、ご本人のご意思で研究への協力について口頭で同意をいただきましたので、文書はいただいております。

今後、研究を実施する際には、予備検討であっても文書で同意を得るべきだろうと反省しております。

事務局：わかりました。いずれも貴センターの倫理委員会にて承認された課題になりますので、本件も含めて報告しておかれ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。

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。

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。ご説明の先生方のご退出をお願い致します。

（説明者退出後）

イ 1：前回の審査後に回答をいただきました。ボランティアの方々に対する観察等については、国立水俣病総合研究センターの倫理委員会で対応する研究課題です。その研究で得られた情報をもとに研究を終了するに至ったということであれば、了承してよいのではないかと思います。

本件は終了報告を承認したいと思いますがいかがでしょうか。

ハ 1：終了に至った理由というのは、予備検討とは関係なく、治療効果や有効性が認められなかったことから終了だったと思います。

イ 1：そうですね。前回もその議論でした。その中でこのような事象があったために確認を求めたものでした。この研究については有効性が認められなかったことが終了の理由ですので、これにて承認することと致します。

以上

「承認」 賛成：9 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 5 】（変更申請）

TTF-1 陰性の進行非扁平上皮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+アテゾリズマブ併用療法の第 II 相試験

（資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、実施医療機関 2 機関の追加、機関追加に伴う利益相反状況の変更、および、参加機関における研究分担医師の変更である。いずれも関連資料を確認のうえ本件は委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」 賛成：9 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 6 】（変更申請）

レーザー前立腺蒸散術後に残存する過活動膀胱に対するビベグロンの有用性に関する検討

（資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、研究分担医師 1 名追加による変更申請である。分担医師リスト、利益相反管理計画様式を確認し、本件は委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」 賛成：9 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 7 】（変更申請）

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タ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 -

（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変更、所属部署、職名変更、および、研究薬の製造販売業者変更に伴う変更申請である。製造販売業者変更については、3 剤のうち 2 剤は企業の吸収合併による統合、1 剤は社名変更によるものである。また、これらの変更により各企業の社屋が移転したため所在地変更も併せて申請された。各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：9 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 8 】（変更申請）

未治療の高齢多発性骨髄腫に対する新規薬剤と自家移植を組み合わせたシークエンス治療を固定期間で行う有効性・安全性を検証する多施設共同第 II 相試験 - JSCT EMM21 -

（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変更、所属部署、職名変更、および、研究薬の製造販売業者の住所変更に伴う変更申請である。各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：9 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 9 】（疾病等報告）

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

（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。当該化学療法に用いられる抗がん剤および用いられる試験薬では既知の事象として添付文書に記載されており、因果関係はあると判断された。当該患者さんの症状は軽快しているが、内服は中止し、近医への転院予定であ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：9 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 10】（疾病等報告）

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

（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。因果関係は否定されているが、当該研究における疾病等報告手順に準じて報告がなされたもの。感染症による症状は改善したものの、入院を契機として ADL が低下し、自宅退院が困難な状況となり、試験薬の自己注射継続およびフォローアップの検査の適応もない状態となったため研究継続は困難と判断し、中止となった。当該患者さんはリハビリのため転院された。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：9 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