

第 59 回 臨床研究審査委員会 議事録

開 催 日 時 : 2023 年 3 月 28 日（火）14 時 30 分～15 時 30 分

開 催 場 所 : Web 開催（ZOOM 使用）

出席者（委員） : i) 馬場委員長¹、有信委員⁴、岡田委員⁵

ii) 野田委員¹、南谷委員²

iii) 土井委員¹、真部委員²、中松委員³

出席者（事務局） : 河原特任講師、河野係長、原田係員、原係員、馬島係員

議 題 : 1. 【継続審査】KD2022004_未治療 Progressive pulmonary fibrosis を対象としたニンテダニブ・抗炎症治療同時導入療法の第 II 相試験（TOP-ILD study）

研究代表医師：九州大学病院 呼吸器科 岡本 勇

2. 【変更申請】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

3. 【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

4. 【疾病等報告】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：九州中央病院 遺伝子・細胞療法部 菊繁 吉謙

5. 【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）の臨床応用

研究代表医師：九州大学歯学研究院 口腔機能修復学 鮎川 保則

6. 【定期報告・変更申請】20181007_日本人 2 型糖尿病患者におけるエンバグリフロジンによる心血管イベント抑制効果（心不全改善効果）のメカニズムに関する検討

研究代表医師：九州大学病院 循環器内科 筒井 裕之

※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：特になし

【 審議課題 1 】 (新規_継続審査)

未治療 Progressive pulmonary fibrosis を対象としたニンテダニブ・抗炎症治療同時導入療法の第 II 相試験 (TOP-ILD study)

(研究事務局 坪内 和哉 医師よりご説明いただいた。)

説明者：よろしくお願ひ致します。前回ご指摘いただいた事項につきまして、回答を準備してまいりましたのでご説明致します。

新旧対照表をご覧ください。関節リウマチに使用する薬剤を明記するようご指示をいただきましたので、保険診療で使用されております薬剤に焦点を当てまして、タクロリムス、ミゾリビン、メトトレキサート、レフルノミドなどを明記致しました。生物製剤を使用している症例は除こうと考えておりましたので、生物製剤や JAK 阻害薬を使用していない患者として、薬剤名も記載しております。

また、以前は肺外病変と記載しておりましたが、関節病変に変更しております。

次に、併用薬として考えていたものが、免疫調整薬、免疫抑制作用の軽いものと考えておりましたので、免疫調整薬としてサラゾスルファピリジン、ブシラミン、イグラチモドの使用は可とする旨を明記しております。

続きまして、除外基準に関しましても、関節リウマチとオーバーラップする症例は除くことを明記すべきであるというご指摘をいただきました。関節リウマチ単独の方を対象に考えておりましたので、関節リウマチのオーバーラップで特に問題になるシェーグレン症候群を代表例として記載しつつ、シェーグレン症候群などの合併例も含むということで、オーバーラップする症例を除く旨を記載致しました。

除外基準 3) のところで、免疫抑制剤についても詳細に明記する旨のご指示をいただきましたので、間質性肺炎に対して使用される免疫抑制剤であるタクロリムス、シクロスポリン、シクロホスファミド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチルなど、実臨床で使用する薬剤を明記しております。

続きまして説明文書の説明を致します。説明文書 7 頁をご覧ください。タクロリムスの血中濃度を定期的に測定することとしておりましたが、「必要に応じて」ということで採血が頻回になる旨を記載すべきであるというご意見でした。その点について、タクロリムスの血中濃度を測定し、内服量を調整するという目的を加筆しまして、定期採血に加えて採血する場合もある旨を記載しました。

続きまして、3 剤を併用することについての安全性、タクロリムスを併用することによるリスクを記載するようご指示をいただきましたので、説明文書 11~12 頁に新たに項目を立てて追記をしております。それぞれの薬剤は単剤で安全性が確認されておまして、併用に関してはプレドニン+タクロリムスは皮膚筋炎という疾患、プレドニン+免疫抑制剤+ニンテダニブは強皮症を対象とした第三相試験で安全性が確認されている旨を記載しております。

今回薬剤を使用するプレドニン+タクロリムス+ニンテダニブの併用については、実臨床の現場では使用されている旨、現場からも重大な副作用の報告はない旨を記載しております。

しかし、安全性についてはきちんと報告されていないということもありますので、今回は安

全性も確認する予定ですと記載致しました。

加えて、タクロリムスの併用が死亡に関わるかもしれないというご意見もございましたので、説明文書 12 頁 11.2 項に死亡についての記載を詳しくしております。感染症等で死亡例も報告されており、本研究でもその可能性があります。と最初の段落に記載し、13 頁冒頭「特に、ステロイドもタクロリムスも免疫反応を抑える薬剤であり、一緒に使用することで感染症にかかりやすくなるということ、具体的な症状として発熱や呼吸困難が出た場合は報告していただくことで、安全性を担保すること、命に関わり得ることを記載しております。

それ以外の修正点についてご説明致します。

予定登録期間を 4 月 3 日からに変更しております。また、今回のプロトコールにプレドニンを増量することはありませんので、「増量」の文言を修正致しました。

次に、どのような患者さんがこの試験に参加されるかも重要な情報ですので、間質性肺疾患の診断には病理組織のデータも必要でしたが、その記載が抜けておりましたので加筆致しました。残りは同じ修正ですが、患者さんの症状をスコアリングした方が、どういった患者さんがエントリーされたかがわかりますので、修正 MRC スコアという患者さんの息切れをスコア化するものですが、これは日常診療でも使用しておりますので、こちらも追記致しました。前回のご指摘に対する回答と、我々の記載漏れ等について修正を致しました。以上となります。よろしくお願ひ致します。

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などございましたらお願ひ致します。

イ 4：わかりやすく記載していただいている、特に問題はないと思います。

ロ 1：説明文書 58 頁 14.1 項の「公益社団法人 柿原科学技術研究財団」とありますが、ここは「公益財団法人」の誤植だと思いますがいかがでしょうか。

説明者：修正致します。

ロ 1：社団法人と財団法人は大きく異なりますので、ご修正をお願ひ致します。

イ 5：私が指摘した点についても記載されておりますので、こちらでよろしいかと思います。

イ 1：ありがとうございます。他にはございませんか？

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：先生方、ご確認いただきましてありがとうございます。前回の指示事項に沿ってご対応いただいていたと思います。一部誤植の修正がございますので、簡便な審査での対応としたいと思いますが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：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) 説明文書 58 頁、69 頁の「公益社団法人」を「公益財団法人」に修正すること。

【 審議課題 2 】（変更申請）

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

（島 隆宏 医師よりご説明いただいた。）

イ 1：変更申請についてご説明をお願いいたします。

説明者：はい。よろしく願いいたします。今回変更を依頼致しますのは、既にお認め頂いた課題で、メソトレキセートの解毒薬として使用されているロイコボリンに代わりまして、アイソボリンの使用をお認め頂きたいという内容です。

ロイコボリンは抗腫瘍薬であるメソトレキセートの解毒薬として用いられますが、こちらを販売しておりますファイザー株式会社の工場の製造がストップしており、再開の見込みがたっていないということで、世界中で供給不足、供給のめどが立たない状況になっております。この研究に限らず、メソトレキセートは様々な癌腫で抗腫瘍薬として大事なお薬であって、その解毒薬として使用するロイコボリンは必須のお薬なのですが、これが使えなくなると、リンパ腫や白血病の治療に大きな影響が出てしまいます。そのようなことで、ロイコボリンの代替薬としてアイソボリンが使用できるよう変更申請を致しました。ファイザー株式会社からの供給停止につきましては、資料の巻末に通知文書を添付しております。

今回変更予定のアイソボリンに関しましては、研究計画書 補遺の 2 ページに記載しておりますのでご覧ください。ロイコボリンは光学異性体で l 体、d 体とあるのですが、アイソボリンは l 体だけに特化したものです。

ロイコボリンについては、欧米をはじめアイソボリンと同等のものとして使用されていますが、本邦ではこのような使い方について保険承認されておりませんので、審査を通してお認め頂きたいとお願い申し上げた次第です。以上です。

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をお願いいたします。

ロ 1：これまでのお薬から変更されるということですが、新しいお薬の副作用等が記載されていないようです。前と同じ副作用なのでしょうか。それとも、新たなお薬に特化した副作用があるのでしょうか。もし別に副作用がある場合は、加筆していただいた方が良いと思います。

説明者：ありがとうございます。副作用は全く変わりありませんが、大事なご指摘だと思いますので、追記したいと思います。

イ 1：他にはいかがでしょうか。

イ 5：アイソボリンはこの臨床試験の中で用いるわけですが、本邦ではまだ承認されていないお薬ですか？

説明者：アイソボリン自体は販売されておりますし、5FU の増強作用ということで使用されるお薬ではあるのですが、メソトレキセートの解毒薬として保険適用になっていないということになります。

イ 5：そういうことですね。

説明者：国内でも販売されて使用されているお薬になります。

イ 5：ありがとうございます。保険適用になっていないという説明を加えておくと良いと思います。

説明者：ありがとうございます。

イ 1：他にはいかがでしょうか？

イ 1：他の臓器でも同じことが発生していると思いますが、これまで使っていたロイコボリン 15mg/m²を、アイソボリンでは 7.5mg/m²で使用するというので、記載通りのレジメンの変更となりますね。

説明者：アイソボリンはロイコボリンの半量で使用することが通常の使用法ですので、そのように投与量を規定しております。

イ 1：わかりました。ありがとうございます。他にご意見はございませんか？

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 4：特にありません。

イ 5：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。

（説明者退出後）

イ 1：ご意見いただきありがとうございました。私が知っている範囲で申し上げますと、ロイコボリン自体は抗がん剤ではなく、抗がん剤と併用することで作用を増強したり、副作用を弱めたりするお薬でして、ロイコボリンも、1ロイコボリンであるアイソボリンも、広く世界中で使用されていると思います。先の審査課題では FOLFOX 療法が出てまいりましたが、その治療では1ロイコボリン（アイソボリン）が使用されております。

保険診療については未だ承認されておませんが、臨床試験で使用されたものはそのまま使用するという流れになっていると思います。基本的には安全性は問題ないと思いますし、もしかすると、同じように供給不足の問題で、今後別の臨床試験でも同じような変更が生じる可能性もあると思っています。

先ほどご意見をいただきました安全性について記載をしていただくことで、簡便な審査での対応で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：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) アイソボリンの副作用を加筆すること。
- 2) アイソボリンがメソトレキセートの解毒薬として保険承認されていない旨を加筆すること。

【 審議課題 3 】（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

（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および研究分担医師変更に伴う変更申請である。変更となる医師に COI はなく、いずれ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：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 】（疾病等報告）

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-

（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り、前回 CRB にて報告を行った症例の追報である。事象はガンシクロビル耐性の grade3 の CMV 感染症であったが、当該療法後の感染症は一定頻度で発言が知られており、医師による適切な治療等により軽快していることから、プロトコル改訂や登録の一時中断、研究中止の必要はないと判断された旨報告を行った。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 5 】（定期報告）

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

（事務局より報告を行った。）

本件は 2 回目の定期報告である。研究期間中に重大な疾病等報告や不適合、安全性や科学的妥当性に関わる事象は発生しておらず、登録はやや遅めながらも順調に試験が遂行されている旨の報告を行った。関連する資料を確認し、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 6 】（定期報告・変更申請）

日本人 2 型糖尿病患者におけるエンバグリフロジンによる心血管イベント抑制効果（心不全改善効果）のメカニズムに関する検討

（事務局より報告を行った。）

本件は 3 回目の定期報告および変更申請である。

定期報告では、研究期間中に重大な疾病等報告や不適合、安全性や科学的妥当性に関わる事象は発生していない旨報告を行った。変更申請では、研究責任医師、分担医師の変更、研究期間延長や記載整備の申請であった。関連する資料を確認し、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

【 第 3 回 委員向け研修 】

令和 4 年度 第 3 回 委員向け研修を実施した。

講師：ARO 次世代医療センター 倫理担当 特任講師 河原 直人

内容：「臨床研究法見直しに係る検討のとりまとめ」

【 軽微変更通知（報告） 】

軽微変更が行われた下記 2 課題について、報告を行った。

整理番号	課題名	研究責任（代表）医師	内容
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 -	九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 赤司 浩一	管理者許可取得 2 機関 進捗状況更新 第一症例登録日追記 (令和 5 年 3 月 1 日付)
20181017	日本人 2 型糖尿病患者におけるエンバグリフロジンによる心血管イベント抑制効果(心不全改善効果) のメカニズムに関する検討	九州大学病院 循環器内科 筒井 裕之	管理者変更 統計解析担当責任者 所属変更 (令和 5 年 3 月 16 日付)