

第 60 回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2023 年 4 月 25 日 (火) 15 時 00 分～16 時 00 分

開催場所 : Web 開催 (ZOOM 使用)

出席者 (委員) : ｲ) 馬場委員長¹、廣田委員²、岡田委員⁵

ｴ) 野田委員¹、南谷委員²

ﾊ) 土井委員¹、真部委員²、中松委員³

ｲ : 医学又は医療の専門家 ｴ : 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

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. 【変更申請】

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バ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 : 九州大学大学院医学研究院 加齢病態修復学 稗田 道成

2. 【変更申請】

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

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. 【定期報告】

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

5. 【変更申請・定期報告】

KD2021006_局所進行直腸癌を対象とした術前化学放射線療法ならびに術前化学療法の有効性・安全性を検討する臨床第 II 相試験

研究代表医師 : 大阪急性期・総合医療センター 賀川 義規

6. 【変更申請・定期報告】

20181009_未治療高齢者多発性骨髄腫に対する新規薬剤を用いた寛解導入療法、自家末梢血幹細胞移植、地固め・維持療法の有効性と安全性を確認する第 II 相臨床試験 -FBMTG EMM17-

研究代表医師 : 福岡赤十字病院 谷本 一樹

7. 【変更申請・定期報告】

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：九州医療センター 高瀬 謙

8. 【終了報告】

20181022_早産ハイリスク妊娠におけるプロゲステロン膣坐剤の早産予防効果の検証

研究代表医師：九州大学病院 総合周産期母子医療センター 藤田 恭之

※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 】（変更申請）

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 稗田 道成 医師よりご説明いただいた。）

説明者：今回、ベーリンガーインゲルハイム社にプロトコールと説明文書を提出致しましたところ、日本とドイツ本社で様々な意見が出ました。委員会に再提出致しましたら、再度説明を要する変更箇所が多いとのことで、今回このような時間を設けていただきました。それでは、実施計画の変更届からご説明致します。

適格基準に、ケトアシドーシスの既往がある患者、糖尿病性下肢病変のある患者、カテーテル検査に不向きな患者を追加致しました。英語記載欄も同様です。次に、研究計画書の変更対比表に沿ってご説明致しますが、全て申し上げたほうがよろしいでしょうか。

委員長：主な変更のみで結構です。

説明者：わかりました。誤植等の些末な修正については説明を省かせていただきます。研究計画書 20 頁 9.5 項 Day1 に記載しておりますハンドグリップの負荷について、Fick 法の説明がわかりにくいということで、安静臥位での酸素摂取量を測定する（Day-2 PV-day で Fick 法での心拍出量に利用する）ということをつけ加えて記載しております。次に、Day2 のところですが、生食の負荷量が不明瞭であったため、生食投与量として 15mL/kg を目標とし、HFpEF は、500-1000mL 程度で目標を達成できるよう推定している旨を加筆致しました。研究計画書 25、26 頁 12.3 項については、ベーリンガーインゲルハイムグローバルから死亡につながる疾病等の記載をするようにとの指摘を受けましたので、追記しております。

次に、研究計画書 28 頁の下肢切断を伴う副作用イベントについて、この研究ではエンパグリフロジンというお薬を使うのですが、カナグリフロジンというお薬で下肢切断があったのではないかというレポートがありまして、それも追加してほしいという意向がありましたので追記しております。

33 頁 12.7 項 ベーリンガーインゲルハイム社への重篤な有害事象および特に注意すべき事象の報告のところに、有害事象の内容を追記しております。有害事象が発生した際に、ベーリンガーインゲルハイム社とどのように連絡を取るかなど、細かく明記しました。プロトコールの変更というよりは、ベーリンガーインゲルハイム社からの要求に応じて変更を行っております。

患者さんの説明文書も同様に変更しておりますが、変更対比表に沿ってご説明いたします。対比表の 1、2 頁目は誤字脱字の修正になります。一番大きな変更点は説明文書 11 頁の予想される利益について追記したことです。この研究に参加することで、しっかりとカテーテルの検査を行い心機能が評価できること、また、より良い治療法や診断法に貢献することができ旨を記載しております。起こり得るかもしれない不利益については、CPX（心肺運動負荷試験）とカテーテルの部分再度おさらいとして記載してほしいという要望がありましたので、記載しております。以上です。

イ 1：ありがとうございました。今回の変更申請では、主に安全性の記載についてベーリンガーインゲルハイム社の要望に応じて対応されたということですね。

説明者：はい。その通りです。

イ 1：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 5：詳しいご説明をありがとうございました。研究計画書 21 頁に記載のあるリカバリーの症候限界かつ RER>1.10 を目標としていたところを、今回は RER>1.15 に変更されています。本来 1.15 の方が合理的だとは思いますが、これもベーリンガーインゲルハイム社の指示なのでしょう。それとも、もともと 1.15 と記載すべきところがミスタイプであったということでしょうか。

説明者：ここはミスタイプです。先生のおっしゃるとおり世界基準で 1.15 です。

イ 5：もう 1 点ございます。研究計画書 11 頁について、これまでは HFpEF の心不全に用いるお薬はエンバグリフロジンだけでしたが、ダパグリフロジンが追加になったということですね。

説明者：はい。

イ 5：これが研究計画書には記載があるのですが、説明文書 2 頁 1.2 項（あなたの病気に対する治療法について）にダパグリフロジンがありません。ここに追加する必要があると思います。それから、変更対比表の 2 頁目に「臨床試験が HFpEF に限らない心不全患者の生命予後を改善することが立証されている」という内容に記載を改めています。どれが当てはまるのかわからないのですが、例えば、説明文書 3 頁の 1.3.2 項に記載されている「EMPEROR-Preserved 試験の結果から」のところは HFpEF 患者と記載して良いのでしょうか。心不全患者ではないですか？

説明者：EMPEROR-Preserved 試験は HFpEF だけの試験です。

イ 5：HFpEF だけなのですね？

説明者：先生が違うとおっしゃるのであれば書き直します。

イ 5：いいえ。私は論文まで読んでいませんので、ベーリンガーインゲルハイム社が指摘した修正が研究計画書に記載されていて、説明文書の「HFpEF」に効くという文章の中で、実際には心不全患者に使ったものがあれば、そこも対応を合わせていただきたいと考えただけです。

説明者：今回は HFpEF 患者のリクルートになるのですが、心不全を大きく捉えなおした方が良いでしょう。

説明者：ベーリンガーインゲルハイム社の方で、過去の論文の表現も改めている部分がないかを確認してください。

説明者：今回はベーリンガーインゲルハイム社も大風呂敷を広げずに、HFpEF に対応した論文だけを引っ張って説明文書に充てています。実はもっとたくさん書いていたのですが、より謙虚に書き直したという変更になりますので、今回の変更については特に問題はないと思っています。

イ 5：わかりました。それであれば結構です。私からは以上です。

イ 1：ありがとうございました。他の先生からはいかがでしょうか。

ロ 1：変更対比表にはベーリンガーインゲルハイム社より指摘があった旨の理由が記載されていますが、「本項における「死亡につながるおそれのある疾病等」とは、反応時に患者が死亡の危険にさらされていた場合の反応を指す。仮定としてより重度であれば死を引き起こしたかもしれない反応を意味しない。」というように、かなり細かく規定されています。ベーリンガーインゲルハイム社は、このように細かいところまで介入して良いものなのでし

ようか。先生方の研究の独自性との兼ね合いで、すごく介入している印象なのですが。

説明者：ベーリンガーインゲルハイム社はこの研究に対して実際に出資している企業ですが、研究内容自体に介入しているわけではなく、どちらかという倫理や安全性の面でより厳しい介入をしていただいている印象を持っています。ある意味、ベーリンガーインゲルハイム社が望んでいるプロトコルではなく、厳格な倫理付けをされていると思っています。

ロ 1：ありがとうございました。おそらくそのようなことだろうと思うのですが、死亡につながるおそれのある疾病の記載については、その範囲を狭めてしまっている感じがしました。

説明者：先生はこの文章にご納得いただけないということでしょうか。

ロ 1：はい。死亡のおそれのある疾病というのは、仮定としてより重度であれば死を引き起こすかもしれない反応も含まれると思ったのです。問題提起だけなのでご検討いただければと思います。

説明者：基本的に、グローバル基準で世界的に一齐に同一の文書を配布していると思いますので、その一環ではないかと思っています。この文章について「違う」「違わない」という議論があったとしても、グローバルとしてはずっと同じ文章を提案し続けると思います。それで前進できれば良いのですが、今後どう進めてよいかわかりなくなります。

委員会のご指摘は重要だと思いますので、再度ベーリンガーインゲルハイム社に掛け合おうと思いますが、どういう解決法が一番良いのかわかりません。

委員長：委員の先生がおっしゃる意図はよく理解できます。この文章を読みますと、後半の「仮定として」という文は、特定に発生した事象が重度であった場合に亡くなるかもしれないという危険があるものまでを含めるわけではないということを述べているのですが、副作用として起こる様々な疾患や病態というのは、その多くが重度になると命の危険を引き起こすものがあります。この記載は、試験治療を行って観察している際に起こった事象が、その時点で死亡につながるおそれのない事象であれば、そこまで記載する必要はないということです。この記載自体は患者さんの不利益を覆い隠すような記載ではないと思いますがいかがでしょうか。

ロ 1：ありがとうございました。やはり、先生方が企業の意見を聴くときに、おかしい時はおかしいと言える立場にあるのか、決まっていることは鵜呑みにして従わざるを得ないのか、どちらなのでしょう。

説明者：看過できないご発言です。私は企業の言い分を全て飲んでいるつもりは全くありません。一生懸命戦っていますし、プロトコルを変更するよう意見が出て私に変更していません。独立した研究者の一人として、今のご意見は聞き捨てなりません。

ロ 1：そういうつもりでの意見ではありません。

説明者：少なくとも、やりとりの中ですでに決まったこととしてデフォルトで送られてきていることもあると思いますので、それはそれに対応しなければならないと思っています。

先生方の解釈として、そのような解釈があることも理解できますけれど、私はそのように考えております。

ロ 1：誤解を招く発言をしまして失礼致しました。

説明者：そういうご指摘があつての倫理委員会だと思います。ありがとうございます。

ロ 1：以上です。

イ 1：ありがとうございました。今のご意見について、最初に、今回の変更については企業側からの提案に基づくものであると申しましたので、そのように考えられた部分もあると思います。実際に稗田先生の目を通して、このプロトコルで実施することが示されておりますので、研究者としての考えに沿ったものであろうと理解しております。

ロ 1：ありがとうございました。

イ 1：他にはご質問などございませんか？

イ 2：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：特にないようですね。それでは以上と致します。稗田先生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：様々なご指摘がありましたが、回答としてはご了解いただけるものであったと理解してよろしいでしょうか。

全 員：はい。

イ 1：説明がかなり追加されましたが、副作用の説明など安全性が高まるような変更が多かったと理解しております。

ロ 1：異論ございません。素人の素朴な疑問を確認させていただきました。

イ 1：研究者はそのような質問に対して、真摯に対応する必要があると思いますので、ご指摘いただきましてありがとうございました。

それでは、説明文書に加筆が必要なご意見がありましたので、本件は継続審査として、簡便な審査の対応と致します。

以上

「継続審査（簡便な審査）」 賛成：8 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）

説明文書 2 頁 1.2 項（あなたの病気に対する治療法について）に、ダバグリフロジンを追加すること。

【 審議課題 2 】（変更申請）

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）

（資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、参加機関追加に伴う変更申請である。当該機関の研究責任医師および研究分担医師について関連資料を確認し、本件は委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」 賛成：8 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 】（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、参加機関における研究責任医師および研究分担医師の変更に伴う変更申請である。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：8 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 】（定期報告）

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、2 回目の定期報告である。報告期間内に重大な疾病等や不適合の発生はなく、順調に進捗している旨報告を行った。関連資料を確認し、本件は委員全員の賛成を以て承認された。

以上

「承認」 賛成：8 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・定期報告）

局所進行直腸癌を対象とした術前化学放射線療法ならびに術前化学療法の有効性・安全性を検討する臨床第 II 相試験

（資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、研究計画書の記載整備による変更申請および初回の定期報告である。変更点については、研究計画書に記号「*」を付していなかったため加筆したのみであった。当該記号が付されていないことによる試験治療や被験者への影響はない旨は事前に確認を行った。

定期報告については、実施後報告を要する重大な疾病等や不適合の発生はなく、登録も順調に行われている旨報告を行った。関連資料を確認し、本件は委員全員の賛成を以て承認された。

以上

「承認」 賛成：8 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）

未治療高齢者多発性骨髄腫に対する新規薬剤を用いた寛解導入療法、自家末梢血幹細胞移植、地固め・維持療法の有効性と安全性を確認する第 II 相臨床試験 -FBMTG EMM17

（資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、試験薬提供企業の変更および参加機関における研究責任医師の役職等変更に伴う変更申請と 4 回目の定期報告である。

変更申請について、現在試験薬を販売している製造販売当業者が変更になったこと、新たに販売を開始する企業を追加したことによる変更である。各企業との利益相反についても申告されたが、利益相反状態にある医師は確認されなかった。また、参加機関の研究責任医師の所属部署、役職について研究計画書 別紙の変更が行われた。

定期報告について、今回 4 回目の報告であった。すでに登録は終了しており現在観察期間中である旨報告がなされた。観察期間中の有害事象等の発生はなく、研究終盤に向けて順調に進捗している旨確認を行った。関連資料を確認し、本件は委員全員の賛成を以て承認された。

以上

「承認」 賛成：8 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・定期報告）

急性前骨髄球性白血病に対する治療プロトコール FBMTG APL2017

（資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、試験薬提供企業の変更および参加機関における研究責任医師の役職等変更に伴う変更申請と 4 回目の定期報告である。

変更申請について、現在試験薬を販売している製造販売業者が変更になったこと、新たに販売を開始する企業を追加したことによる変更である。各企業との利益相反についても申告されたが、利益相反状態にある医師は確認されなかった。また、参加機関の研究責任医師の所属部署、役職について研究計画書 別紙の変更が行われた。

定期報告について、今回 4 回目の報告であった。すでに登録は終了しており現在観察期間中である旨報告がなされた。観察期間中の有害事象等の発生はなく、研究終盤に向けて順調に進捗している旨確認を行った。関連資料を確認し、本件は委員全員の賛成を以て承認された。

以上

「承認」 賛成：8 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 】（終了通知）

早産ハイリスク妊娠におけるプロゲステロン膣坐剤の早産予防効果の検証

（資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は終了通知である。実施期間中に重大な疾病等報告や不適合はなく、概ね予定通り実施された旨の報告であった。総括報告書を確認し、本件は委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」 賛成：8 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

【 軽微変更通知（報告） 】

軽微変更が行われた下記 4 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
20181017	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	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)
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 5 機関 (令和 5 年 4 月 10 日付)
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)	九州大学病院 呼吸器科 岡本 勇	管理者許可取得 5 機関 (令和 5 年 4 月 10 日付)
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	九州大学病院 呼吸器科 岡本 勇	管理者変更 2 機関 (令和 5 年 4 月 1 日付)