

## 第64回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時：2023年8月22日（火）15時30分～16時30分

開催場所：Web開催（ZOOM使用）

出席者（委員）：イ) 馬場委員長<sup>1</sup>、廣田委員<sup>2</sup>、小柳委員<sup>3</sup>、有信委員<sup>4</sup>、岡田委員<sup>5</sup>  
ロ) 野田委員<sup>1</sup>、南谷委員<sup>2</sup>、  
ハ) 土井委員<sup>1</sup>、真鍋委員<sup>2</sup>、中松委員<sup>3</sup>

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

出席者（事務局）：河原特任講師、河野係長、原田係員、馬島係員

議題：

1. 【新規申請】

KD2023003\_LOGIK2301 (RELIANCE)

高齢者完全切除 II/III 期非小細胞肺癌に対する Atezolizumab 術後補助療法の  
臨床第 II 相試験

研究代表医師：九州がんセンター 呼吸器腫瘍科 山口 正史

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)

研究責任医師：九州大学病院 呼吸器科 岡本 勇

3. 【疾病等報告・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

4. 【重大な不適合報告・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 遺伝子・細胞療法部 菊繁 吉謙

※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：特になし

【 審議課題 1 】（新規）

LOGIK2301（RELIANCE）

高齢者完全切除 II/III 期非小細胞肺癌に対する Atezolizumab 術後補助療法の臨床第 II 相試験

（研究事務局 北九州市立医療センターよりご説明いただいた。）

説明者：研究計画書に沿って説明を致します。

肺癌のステージで、非小細胞肺癌というタイプで I から IIIa に関して、これまではシスプラチン併用の術後補助療法がおこなわれておりました。その治療は 10 年以上変わっていませんでしたが、昨年そのシスプラチン併用療法に、アテゾリズマブという免疫チェックポイント阻害薬を 1 年間投与することで、さらなる予後の延長が報告されまして、昨年 5 月に日本でも承認されております。

このお薬での治療が承認されるまで、シスプラチン併用療法については高齢者にはあまり用いられていなかったという実態がございます。その、一つの理由は 75 歳以上という縛りになりますが、高齢者へのシスプラチン併用の術後の治療の有効性や安全性のエビデンスが不足していたということで、あまり用いられてこなかったという状況です。

今回のアテゾリズマブのお薬が報告された試験でも 75 歳以上の報告はないという点が大きな問題となります。75 歳以上の高齢者というのは、肺癌全体でも約半数に近づいておまして、半数のポピュレーションに対する高齢者の新しいお薬の安全性や有効性のデータを創出できないかということで、今回の試験を計画致しました。

目的と致しましては、75 歳以上の全身状態が良好な II/III 期の非小細胞肺癌の患者さんに対して、術後のプラチナ併用補助療法を行った後、アテゾリズマブの安全性と有効性を評価することとしております。

主要評価項目は試験治療完遂率です。試験治療というのは、術後のプラチナ補助療法からアテゾリズマブ終了までの治療としております。副次評価項目としては、1 年時点での無病生存割合、1 年時点での全生存割合、プラチナ併用の術後補助療法の術後完遂率、その後のアテゾリズマブへの移行率、全体の試験治療間での有害事象発生割合や治療関連死亡割合を安全の評価項目として設定しております。

対象者につきましては、75 歳（高齢者）の完全切除された術後の病期 II/III 期です。アテゾリズマブの承認要件が、切除後の PD-L1（免疫チェックポイント阻害薬）陽性 1% 以上の患者さんが対象となりますので、そちらも適格基準に含めております。

続きまして、研究計画書 4 ページより全体の治療内容についてご説明いたします。

完全切除のシスプラチンとビノレルビンの併用療法になります。これは現在日本で最も実施されている標準的な術後補助療法になります。こちらを最大 4 コース行った後、アテゾリズマブに移行して 1 年間投与継続する試験デザインとなっております。

シスプラチンとビノレルビンの用量は標準的な量を設定しておりますが、今回は 75 歳以上が対象となりますので、これまでの安全性等のデータを考慮しまして、シスプラチンを 60mg/m<sup>2</sup> ビノレルビンを 20mg/m<sup>2</sup> に減量することも許容しております。

アテゾリズマブの単剤の量については、1200mg 固定用量で最大 16 コースとしております。登録期間につきましては、CRB 承認、jRCT 公開後を予定しておりますが、おそらく 9 月下旬から 10 月上旬の登録開始予定と想定しておりまして、1 年間で登録期間、観察期間は登録

期間終了後 1 年半、解析期間は観察期間終了後 1 年の計 3 年半の試験としております。  
研究期間としては 2027 年 2 月 28 日まで、予定登録患者数は 33 例を予定しております。

続きまして、適格基準は一般的な適格基準に附随しまして、今回は高齢者を対象としておりますので、同意取得時年齢が 75 歳以上、全身状態の指標としての PS が 0～1 の患者さん、完全切除された非小細胞肺癌で病理病期が I～III の方、先程お示ししましたように TPS の発現が 1% 以上の方、外科治療以外に今回の肺癌に対しての全治療の治療歴を有さない方、免疫チェックポイント阻害薬の治療歴のない方などを対象としております。

今回の試験の実施体制につきまして、研究計画書 57 頁をご覧ください。本試験は LOGIK（九州肺癌研究機構）の試験となっております。

研究代表医師は、国立病院機構九州がんセンターの山口 正史先生、研究事務局は私（北九州市立医療センター 松原 太一）が担当致します。運営事務局は九州臨床研究支援センターの後藤様に担当していただきます。

効果・安全性評価委員会には、中村学園大学 中野先生、鳥取大学医学部附属病院 阪本先生、久留米大学病院 東先生にお願いし、承諾いただいております。

統計解析につきましては、山口大学 下川 元継先生にご担当いただいております。

今回の参加機関につきましては、一覧にごございます全国 21 施設となります。

続きまして、技術専門員の先生よりご意見をいただきましたので、回答致します。

1 点目、適格基準の追記につきましては、研究計画書に追記致しました。

2 点目、対象に対する標準治療について、補助療法なしの経過観察は 75 歳以上のデータがなかったということで、補助療法なしの経過観察というものがみなし標準と考えてはおりましたが、標準治療と断定することはできませんので、記載を整備しております。

次に、腫瘍の PD-L1 発現について、ご指摘のとおり修正致しました。

最後に、各薬剤の投与基準について重要なご指摘をいただきました。クレアチニンクリアランスを投与基準に盛り込んでどうかというご意見と、好中球減少や血小板減少についてシスプラチンの用量設定も必要なのではないかというご意見でした。ご指摘のとおりかと思われましたので、研究計画書に追記致しました。クレアチニンクリアランスにつきましても設定しておりますが、減量基準についてはシスプラチンの投与基準に含めておりますので、減量基準には含めず、投与基準として規定することで安全性については評価できるものと考えております。以上です。

イ 1：ありがとうございます。それではご意見やご質問がございましたらお願い致します。

イ 5：研究計画書の 24 頁にアテゾリズマブの中止基準が記載されています。我々の病院でも驚くような副作用が発生致しますが、実際にステロイドを使用してもなかなか改善しない場合には中止するというので、列記していただいております。それに関して、説明文書 10 頁のアテゾリズマブの副作用を見ますと、免疫関連有害事象という用語は出てきていませんし、発現頻度 1% 以上の副作用に重篤なものが含まれています。新しい治療を高齢者に対して行うので、このような症状が出た場合に、ステロイドを使用しても症状が改善しない場合には試験を中止するというので、免疫関連有害事象をより丁寧に説明した方が良いように思いましたがい

かがでしょうか。

説明者：中止基準や説明文書の中に丁寧に記載した方が良いというご指摘であると理解致しました。研究計画書については、今回参加している機関の担当医師はは全て肺がん治療に精通しておりますので、このままの記載で問題はないように思います。しかし、説明文書の中にはステロイドの

使用の可能性などについて追記する必要があると思いましたので検討致します。ありがとうございます。

ロ 1：同意書に説明補助者の欄が設けてあります。医師の説明のほかに説明補助者が説明する場合の責任の所在はどのようになっているのでしょうか。

説明者：基本的には説明責任は医師にあります。施設によって、細かい部分については CRC がサポートする場合がございます。全体の内容を医師の説明が 100%必要ではない場合については、補助者が対応するということを想定してこのような記載にしております。

ロ 1：わかりました。ありがとうございます。

イ 1：プロトコル完了の定義についてですが、シスプラチン併用療法の完遂には考慮せずに、アテゾリズマブが 1 年間投与できれば完遂であるという定義という理解で良いのでしょうか。

説明者：ご指摘のとおりです。

イ 1：高齢者に対しての治療があまりされていなかった背景というのは、殺細胞性抗がん剤の投与が難しいという理由があったのではないかと思います。殺細胞性抗がん剤の併用療法があまり入らなくても良いという評価をしなくても、この研究の意義は維持できるのでしょうか。

説明者：ありがとうございます。これまで行われなかった理由というのが、シスプラチンとビノレルビン療法を含めたシスプラチン併用療法の有効性が実はメタ解析で示されておりまして、5 年の時点で 5%程度しか報告がありません。その有効性の中で安全性が担保されていない高齢者に積極的な治療は行われていなかったのが実臨床の実際です。100%完全に行われていなかったわけではなく、施設によっては積極的に行われていたと思いますし、ガイドライン上でも術後補助療法の中で年齢的に規定されていませんでしたので、それらのことからこれまで行われていなかったと思います。今回のアテゾリズマブの治療効果は、先程示した 5 年時点の 5~6%よりはるかに上回ってしまっていて、10%以上の無再発生存が示されています。これまでは、メリットとデメリットのバランスで言えば、実臨床ではデメリットであると判断していたところが、メリットの方が大きくなってきたのではないかと考えております。

関係する先生方とのお話の中でも、高齢者に対してどう治療していくかということはかなりホットな話題になっていますので、今回は安全性をしっかりと示したうえで、高齢者の方にも使えるというデータをだしていきたいというのが一番です。

イ 1：ありがとうございます。

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。

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。

---

（説明者退出後）

イ 1：ご指摘いただきましてありがとうございました。いくつか修正点がございましたが、簡便な審査の対応としてよろしいでしょうか。

全 員：はい。

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）

説明文書に、ステロイド使用の可能性や免疫関連有害事象、中止する場合の基準について詳しく記載すること。

【 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）

（呼吸器科 坪内 和也 医師よりご説明いただいた。）

説明者：今回の変更は、適格基準の記載でわかりにくい部分がありましたので、その明確化でございます。今回の対象疾患である Progressive pulmonary fibrosis（進行性）の基準は、観察している間に肺機能が悪化するところから定義されております。Ver.1.1 では、「登録前 12 ヶ月以内」と記載しておりましたが、「登録のある 1 ポイントから 12 か月」と誤解して解釈していることがありましたので、「登録前に観察期間（PPF と診断する際の起点となった検査以降）の 12 ヶ月以内」と誤解のないよう、ガイドラインに記載されております文章をより明確に理解していただけるような記載に改めております。

それに伴いまして、関連する文章を修正しております。

次に、研究計画書 21 頁のプロトコール治療のところですが、同意取得し登録後 7 日以内にプロトコール治療を行うのですが、7 日間の中に状態が悪化するような方はこの試験には参加しない方がよいということにしました。理由と致しましては、本試験は 12 ヶ月以内に徐々に悪化する病態の方を対象としています。登録後 1 週間の中に悪化する方というのは、急性増悪という状況で、致命的になるような状態になっている可能性もございます。そのような場合は、この試験治療ではなく、ステロイドの大量療法を選択致しますので、それを担当医の判断に委ねるのではなく、プロトコールに規定して、安全性のためにも急性増悪するような方の参加は中止する旨を明記致しました。

その他は、統計解析担当者の変更、誤記の修正でございます。以上です。

- イ 1：ありがとうございました。委員の先生方よりご質問やご意見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 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。
- 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。

---

（説明者退出後）

- イ 1：特にご意見もないようですし、明確な変更点のみでしたので、本件は承認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

「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 3 】（疾病等報告・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 -

（研究責任医師 島 隆宏 医師よりご説明いただいた。）

イ 1：まず疾病等報告からご説明をお願い致します。

説明者：本日は、変更申請として帝京大学溝口病院の新規参加と疾病等報告について申請しております。それでは疾病等報告よりご説明いたします。

今回、参加機関において疾病等が発生致しまして、疾病等名は呼吸不全 Grade5 で転帰は死亡となりました。

この方は3月に登録しましてプロトコールに則って治療を進めておりました。もともと A-1 という化学療法から開始し、B-1, B-2 を挟みまして A-2 の治療を行っておりました。A-2 の治療後にグラム陰性桿菌による菌血症を起こしました。その後、造血は回復したのですが、回復後の 8 月 6 日の時点でサチュレーションが悪くなりまして、心エコーなどを行い血栓症なども確認しましたが、呼吸不全の原因となるようなものは見つからず、対処的な治療を行いました。治療の甲斐なくお亡くなりになりました。

この内容について、当該医療機関の研究責任医師、研究分担医師の見解では、地固め療法の造血回復期に急速に進行する呼吸不全を認め亡くなられました。CT で明確な肺炎像は認めず、心エコーで肺高血圧症を認めましたが、造影 CT では肺塞栓症などは認めませんでした。肺動脈系に異常をきたす病態が考えられましたので、循環器内科や呼吸器科にコンサルト致しましたが、一元的に当該患者さんの呼吸不全を説明するのは困難であるという説明でした。腫瘍による血栓症も鑑別に上がったとのことですが、もともとこの方は A-2 治療前の病勢評価では MRD 陰性の状態であり、原疾患によるものは考えにくいと判断されております。結果的に、原因解明のために病理解剖がなされております。最終的な結果報告書には数か月かかるとのことですが、明らかな原因は判明しなかったということでした。

研究分担医師からは、地固め療法中で研究治療で使用した薬剤との因果関係はなしと判断している旨の報告でした。しかし、研究事務局、我々研究責任医師の判断といたしましては、先程説明致しました内容から研究分担医師は因果関係はなしと判断しておりますが、造血回復期にこの方は G-CSF を投与されておりましたが、それにより活性化された好中球による肺障害、呼吸窮迫症候群も頻度不明ながら報告されていること、感染症は呼吸窮迫症候群の発症リスクでもあるということ、輸血もされておりますので、輸血は呼吸窮迫として輸血関連呼吸困難が報告されております。これらの理由から、これらが当該患者の有害事象を誘発した可能性は否定できないと考えまして、研究治療との因果関係は否定できないと判断致しました。

ただし、これらの有害事象を完全に証明すること、もしくは否定することは困難であります。好中球回復期・有感染症時の呼吸窮迫症候群ならびに、輸血関連呼吸困難などいずれの有害事象も化学療法や輸血後に発症し得ることは知られており、研究計画書の改訂や登録の一時中止、研究中止の必要はないと判断しております。また、当該事象は効果・安全性委員会に報告致しまして、因果関係は否定できないという見解が妥当かを確認のうえ疑義がないことを確認しております。以上です。



イ 1：ありがとうございました。委員の先生からご質問やご意見がございましたらお願い板種ます。

ロ 1：ご遺族に対する説明はどうするのでしょうか。

説明者：担当医から聞きましたところ、感染症をまず発症していたこと、感染症後の呼吸困難であることから、我々の見解を含め説明をしていると聞いております。ご遺族からは疑義を含めご質問等はないと聞いております。

ロ 1：ありがとうございます。

イ 1：悪化したときにエコーで肺高血圧症を確認されていますが、肺高血圧症は以前からあったのでしょうか。

説明者：化学療法前にルーチンで心エコーを行っておりますが、その段階ではなかったと聞いております。

イ 1：わかりました。

イ 1：他にはいかがでしょうか。

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。

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、変更申請についてご説明をお願い致します。

説明者：はい。今回の変更申請は、新たにこの研究に帝京大学医学部附属病院溝口病院より参加依頼がありましたので、試験参加をお認めいただきたく申請致しました。関連資料は提出しているとりです。

イ 1：この変更申請につきましてご意見はございますか？

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。

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：以上と致します。

説明者：ありがとうございます。

---

（説明者退出後）

イ 1：変更申請については機関の追加ということで、特に問題はないように思いました。疾病等報

告については、急速な呼吸不全でお亡くなりになられたとのことで、非常に残念な結果だともおもいます。最終的に原因が明確になっていないということで議論の余地があるように思いましたが、追加のご意見はございませんか？

全 員：ありません。

イ 1：資料にもございますが、かなりこの件については検討がなされているようです。あらゆる疾患について検討をしたものの、確定診断に至らなかったということだと思います。白血病の移植に伴う非常に強い薬物療法を行った状況では、感染症が一つ問題になることもありますし、感染症の対策として G-CSF という生物学的製剤を投与することによって、逆にそれが呼吸窮迫症候群を引き起こす場合もあります。また、輸血関連呼吸困難が起こるということで、様々な可能性が考えられるということも妥当な内容だと思います。

いずれにしても、このような病態というのは、日々の実臨床でも最終的に起こって患者さんがお亡くなりになることは多いですので、この報告のとおり、因果関係は否定できないという判断で、実際に試験として中止する必要はないと考えますがいかがでしょうか。

全 員：賛成。

委員長：それでは、変更申請と疾病等報告はいずれも承認と致します。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 】（疾病等報告）

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 -

（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。1 例目については、当該プロトコル治療との因果関係はなく偶発的なものと考えられ、当該治療の休薬およびウイルス薬投与による症状は軽快したている。多発性骨髄腫に対する当該療法中の感染症、重度の肝機能障害は一定頻度で発現することが知られており、被験者の状態からもプロトコル改訂や登録中止、研究中止の必要はないと判断されている。2 例目についても参加機関にて発生した事象についての報告である。血栓塞栓症は当該治療に対して一定の頻度で発生することが知られており、短期間での回復は見込まれないものの適切な治療により症状の増悪は見られないことから、プロトコル改訂や登録の一時中止、研究中の必要はないと判断されている旨の報告を行い、関連資料を確認のうえ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

## 【 簡便な審査報告 】

下記課題について 8 月の簡便な審査にて承認されたことを記録する。

整理番号	課題名	研究責任（代表）医師	内容
KD2023002	整腸剤および発酵食品由来細菌が医薬品の薬物動態に与える影響についての検討	福岡みらい病院 臨床研究センター  吉原 達也	7 月委員会審査指示事項への対応 (令和 5 年 8 月 17 日付)