

## 第70回 臨床研究審査委員会 議事録

開催日時 : 2024年2月27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>、岡田委員<sup>5</sup>

ロ) 野田委員<sup>1</sup>、

ハ) 土井委員<sup>1</sup>、真部委員<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、原田係員、荒木係員、森川テクニカルスタッフ

議題 :

1. 【変更申請・疾病等報告】

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. 【変更申請・定期報告】

KD2022003T\_高度肥満症に対するスリーブ状胃切除術後のシンバイオティクス摂取が腸内フ

ローラに及ぼす影響:二重盲検無作為化比較研究 (SYNERGISM study)

研究責任医師: 九州医療センター 消化器内科 楠本 哲也

3. 【疾病等報告】

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 -

研究責任医師: 九州大学病院 遺伝子・細胞療法部 菊繁 吉謙

4. 【変更申請】

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: 福岡大学医学部産科婦人科学 四元 房典

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. 【終了通知・定期報告】

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 泌尿器科 関 成人

7. 【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

8. 【変更申請】

KD2023003\_LOGIK2301 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（RELIANCE）

研究代表医師：九州がんセンター 呼吸器腫瘍科 山口 正史

9. 【変更申請】

KD2023004\_神経性やせ症におけるシンバイオティクス投与の有効性評価：無作為化比較試験

研究代表医師：九州大学大学院医学研究院 心身医学 須藤 信行

10. 【終了通知】

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：九州大学病院 消化管外科（2） 沖 英次

※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・疾病等報告）

開催日時：2024 年 2 月 27 日（火）15 時 30 分～16 時 30 分

開催場所：Web（ZOOM）、九州大学病院 ウェストウィング棟 6 階 613 会議室

課題名：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-

（研究事務局 島 隆宏 医師より説明いただいた。）

説明者：変更申請についてご説明致します。資料の 19 ページをご覧ください。アスパラギナーゼについて付随研究を行う旨を記載しております。説明文書にも同様に記載いたしました。

続いて、附随研究の内容についてご説明いたします。アスパラギナーゼ製剤は白血病の治療で有名なお薬ではあるのですが、今回、本邦で採用になりましたアスパラギナーゼ製剤は活性等が機能しているという情報が不足しているということで、投与量の設定など、実際に投与された患者さんでアスパラギナーゼが活性しているのかを測定させていただきたく、附随研究を追加いたしました。

L アスパラギナーゼ製剤、アーウィナーゼという別の製剤がありますが、それぞれの投与後 1 週間から 2 週間後に活性値を調べさせていただき、今後の投与量や治療計画につなげていきたいと思っております。以上です。

イ 1：ありがとうございます。1 回投与してから 12 日や 16 日後に採血を行うのですね。

説明者：はい。採血を追加させていただきます。

イ 1：わかりました。それでは、疾病等報告もあわせてご報告をお願いいたします。

説明者：わかりました。本報告は 2023 年 8 月に報告した症例の剖検報告ということで、第 2 報として報告しております。以上です。

イ 1：前回の報告から今回に至るまで、新しい知見などはございませんでしょうか。

説明者：今回は剖検を行い、死因が判明したため第二報としての報告になります。

ロ 1：附随研究の研究計画書 6 ページを見ますと、外部検査機関の記載がございます。説明文書には本文中の記載のみで、10 ページの実施体制には記載されていません。

説明者：確認して対応いたします。

ロ 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？

ロ 1：疾病等報告ですが、研究事務局としては因果関係は否定できないという判断だったのですよね？

説明者：最初はそうです。

ロ 1：今後、第 3 報も出るのでしょうか。

説明者：第 1 報の段階では原因がわからずに呼吸不全になりまして、研究分担医師の見解では因果関係なしと判断しておりました。しかし、私ども研究事務局としては、不明ということで因果関係が否定できないと判断し、第 1 報を報告いたしました。これは感染症で、化学療法時の感染症は十分あり得ることですので、治療プロトコールとの因果関係はありとして報告いたしました。

ロ 1：参加機関の研究者に対する周知徹底は行われているのでしょうか。

説明者：全施設に周知しております。感染症自体はよくあることですので、通常の重篤な有害事象として情報共有しております。

ロ 1：ありがとうございます。

イ 1：他にはいかがでしょうか？

全 員：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：ありがとうございました。

（説明者退出後）

イ 1：測定する企業の記載は確認したうえで承認したいと思いますがいかがでしょうか。

全 員：賛成

イ 1：それでは以上といたします。

以上

「承認」（変更申請・疾病等報告） 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 2 】（変更申請）

開 催 日 時：2024年2月27日（火）15時30分～16時30分

開 催 場 所：Web（ZOOM）、九州大学病院 ウェストウィング棟6階 613会議室

課 題 名：高度肥満症に対するスリーブ状胃切除術後のシンバイオティクス摂取が腸内フローラに及ぼす影響:二重盲検無作為化比較研究（SYNERGISM study）

（研究責任医師 橋本 健吉 医師よりご説明いただいた。）

説明者：変更申請から説明いたします。変更対比表をご覧ください。変更点は大きく5つございます。

まずは、研究実施体制について、研究運営事務局の前原先生のご所属が福岡歯科大学から九州中央病院に変更となっております。これにあわせて利益相反管理計画様式も変更しております。

つぎに、この研究の支援を行っております、株式会社総合医科学研究所が事業廃止することになりまして、新たに株式会社 EviPRO に業務を移管することとなっております。統計解析や研究対象食品の準備、モニタリング等いずれも総合医科学研究所から株式会社 EviPRO に記載を変更しております。

説明同意文書につきましても、同じ個所を変更しております。変更申請については以上です。

イ 1：定期報告もご報告をお願いいたします。

説明者：はい。承知いたしました。それでは定期報告資料をご覧ください。

予定登録症例数が30例のところ、すでに同意取得、実施症例数は30例ということで、登録については満了しております。30例のうち、終了している症例が19症例、途中で中止になった症例が3例ということで、まだ介入治療、追跡を続けている症例がございます。

この定期報告期間内に発生した疾病等については、重篤、非重篤いずれも0件です。

続きまして、研究計画書からの不適合についてですが、重大な不適合は0件でございましたが、その他の不適合として40件が報告されております。

内訳につきましては一覧表にお示ししておりますが、1件は観察許容期間からの逸脱です。残り39件は併用制限療法ということで、研究計画書の規定に対する逸脱となっております。

このような逸脱が発生した原因につきましては、医学的な説明が必要かと思っておりますので、本日は広島赤十字・原爆病院の研究責任医師よりご説明させていただきます。

説明者：よろしくお願ひします。40件の不適合ということですが、重大ではない不適合と判断しております。

1件は検査期間の逸脱になります。同意取得からの期間が空いてしまったという症例ですが、実質的な問題はないと考えております。残りはすべて薬物の中止、開始という項目になります。これは、研究計画書の中に、同意取得時点で使用していた医薬品を除き、中止、切り替え、用量の変更は行わないという一文が入っていることによるものです。

この肥満手術は、肥満の解消とともに、肥満の関連疾患（糖尿病・高血圧・高脂血症）が改善する手術です。術前に内服していたお薬が、かなりの確率で不要になります。

むしろ、これにしたがって降圧薬を継続した場合には、低血圧や低血糖という危険がありますので、基本的には疾患の改善とともに薬物をほとんど中止します。

それから、この手術の合併症の一つとして逆流性食道炎が発症もしくは増悪することがあります。そういう意味でも、PPI（プロトンポンプ阻害薬）が付加される、もしくは中止されるというのはよくあることです。そもそも、「研究の前後で薬物の変更を行わない」ということは難しいことで、私自身としてはその一文を記載することには賛成ではなかったのですが、薬物の影響をできるだけ厳密に把握するという臨床試験の観点で、この一文を入れざるを得なかったという現状があります。そのため、薬物の中止などが多数報告されておりますが、ほとんどが手術に伴うものになりますので、重大ではない不適合と判断いたしました。以上です。

イ 1：ありがとうございます。委員の先生方よりご質問などございましたらお願いいたします。

イ 5：手術の関係で薬剤を中止したのはやむを得ないと思います。しかし、食品の臨床研究で、薬剤を中止した影響は出るかもしれませんので、論文化される際は誠実に記載していただくということと、PPIは食品にも影響すると思いますので、その点については共同研究を行っている企業とも検討していただければと思います。

説明者：ありがとうございます。一部の糖尿病薬は腸内細菌への影響は否定できませんので、その点は考察でディスカッションする必要はあると考えております。

ただ、重大に該当するかどうかについては、私どももかなり議論をしました。そもそも糖尿病や高血圧のお薬が不要になるというのがこの手術の最大のメリットですので、薬剤を中止しないというのはまず無理です。むしろ、使用を続けると低血圧や低血糖の危険があります。

イ 1：ご説明いただきましたように、登録は終了していて、治療も全て終わっているのでしょうか。

説明者：手術は全て終わっておりまして、術後 1 年までサンプルをいただくのですが、今月でおそらくすべての方が術後 1 年になるのではないかと思います。

イ 1：そうしますと、患者さん 30 例に対して不適合が 40 件ということで、かなり多いように思うのですがいかがでしょうか。手術に伴って、比較的頻繁に処方が必要になるシチュエーションが予想される状況で、逸脱が多く発生しているとわかった時点での研究者に対する注意喚起はどのようにされたのでしょうか。

説明者：臨床試験にあまり慣れておらず申し訳ありません。注意喚起というのは具体的にどういうことでしょうか。

イ 1：プロトコル治療の中で重大な有害事象が起きた場合に、そのまま継続していくと同じ事例が多発して問題になることが想定されます。そのため、そのような場合には、被験者保護の観点から、参加施設全体でプロトコルの変更を検討したり、逸脱しないように注意喚起を行ったりする必要があります。例えば、この場合であれば、予想はされていたけれど逆流性食道炎が非常に多く発生し、追加の PPI の投与が必要であると見受けられたため、それは許容するようにプロトコルを改訂するなどの対応が多いように思います。そのようなことは行われたのでしょうか。

説明者：それはしていないと思います。不適合だと捉えられてしまうため、薬の on-off についての一文を記載すること自体に反対だったのですが、臨床試験の建付けとしてこの一文が必要ということで記載しました。

イ 1：現場の先生方は患者さんを守らなければいけないので、薬を処方しないわけにはいきません。その結果がこのようになっているのだと思いますが、それは同時に臨床試験としての安全性を必ずしも担保していないという見方もされ得ると思います。今後も患者さんの登録が続くようであれば、よく起こる合併症に対するお薬の処方を認めるようなプロトコルに変更すれば、逸脱にはならず良かったのではないかと思います。

説明者：PPI の処方自体が比較的多いので、その一文があればよかったのでしょうか。

イ 1：減量してお薬が不要になったというのは良いことだと思うのですが、何か起こってお薬を追加した患者さんもいらっしゃいますので、それを考えますとこのまま軽微な不適合で終わりにくいと思いました。

説明者：これはどれだけ説明しても言い訳になってしまうのですが、肥満患者さんはありとあらゆるお薬を服用している方が多く、術前に 10~20 種類を服用している方もいます。代謝関連疾患もありますし、半数の患者さんが精神疾患を合併していますので、抗精神薬なども入っています。その 20 種類の薬物について、それぞれ文章を記載するというのは現実的には難しいということで、中止、切替は行わないこととするという文章の後に、ただし、手術施行に関連して、研究責任医師または研究分担医師が判断した医薬品については除く、という一文を入れることで対応したということになります。

先生のおっしゃるように、逆流性食道炎はかなりの発症率ですので、PPI に関しては追記してもよかったようにも思います。便秘の薬や、血圧の薬に関しては、様々な患者さんがいますので、その一文で対応しております。

イ 1：先生がおっしゃった一文はどこに記載されていますか？

事務局：研究計画書 28 ページです。

イ 1：ここに記載がありますね。

説明者：記載はされています。私は手術を行い、研究を代表する立場でもあるのですが、代謝内科、循環器内科、精神科などそれぞれの先生方が患者さんの状態を判断してお薬を決めています。私はそれをすべてチェックして報告はするのですが、すべてを私の判断でコントロールするのは難しいのが現状です。そのため、その一文が入っております。

イ 1：このように記載されているのであれば、今回の 40 例はおおかた認められると思うのですが、これは逸脱になるのでしょうか。

事務局：一般論としては、逸脱の報告として、医学上の判断がやむを得ない状況で件数が多すぎる場合は、プロトコルの記載ぶりを見直すことが一般的に行われます。

プロトコルで規定はされていますが、定期報告時に報告される重大ではない不適合や逸脱の程度や対応については、基準が明確に示されておりません。そのため、併用禁止や併用制限の記載を実態に即して見直すこともあり得るのではないかと思います。

イ 1：プロトコルに、必要なお薬を処方することが規定されているのであれば、逸脱として報告する必要はないと思います。

事務局：責任医師の先生のみならず、分担医師の先生方も判断する対応が記載されています。この文言に照らせば、すべての報告が逸脱に該当するとは言えないかもしれません。むしろ、5.2 項の記載に合わせたものを備考に追記したうえで、逸脱として逐一報告しなくてもよいようにも思います。

説明者：45 ページに「許容範囲内の逸脱」という項目もありまして、それに該当するならば CRB への報告は不要だと聞きましたが、念のため、逸脱としてすべてを報告してご意見を伺った方がよいのではないかと判断いたしまして、今回の報告に至りました。

事務局：臨床研究法上の不適合という法律上の規範に対して、どのような報告を設けるかについては、JCOG 試験のようにプロトコルに規定したうえで CRB の判断を仰ぐということもしばしばございます。プロトコルに該当する許容される逸脱について、報告には及ばないという判断が下りる場合は、次回から報告の仕方を改めていただくこととなります。あるいは、研究計画書の記載をより明確にするなどの対応になるかと存じます。

イ 1：ありがとうございます。そうしましたら、本件については内部で議論したいと思います。他にご意見はございませんか？

全 員：ありません。

イ 1：それでは以上といたします。

説明者：ありがとうございます。よろしく願い申し上げます。

---

（説明者退出後）

イ 1：件数が多くて少し驚きましたが、患者さんの安全のために処方されたものですので、その点は良いと思います。逸脱としては報告しないでも良いと思うのですがいかがでしょうか。

事務局：法令上の不適合とプロトコル上の逸脱は必ずしも一致しない場合がございます。その場合はプロトコルに規定していただければよいと思います。

どこまで報告すべきかを研究者も悩まれたご様子でしたので、次回からはプロトコルでカバーできている事例については報告に及ばないという対応で良いように思います。

イ 1：今回報告されたものについては受け取ることで良いのでしょうか。

事務局：提出し直すことはあまりございません。ここでプロトコルの解釈や報告の仕方を決めていただくことで良いと思います。議事録にも記録致します。

イ 1：プロトコルには必要な際の処方については制限を設けない旨の記載がありますし、患者さんの登録も終了しています。今回の報告は受け付けますが、逸脱ではないと判断したという議論を行ったことを記録することで良いでしょうか。

イ 5：私もその点は読めておりませんでした。その結論でよろしいと思います。

ロ 1：これは研究の報告になりますので、正直に報告していただいて、それについて議論ができたことは良かったと思います。

イ 1：ありがとうございます。

事務局：研究計画書 45 ページに「許容範囲内の逸脱」という項目がございまして、末尾に「これらは不適合として扱わない」と記載されています。これに照らせば、今回の報告の多くが、不適合報告として扱うに及ばないということになります。プロトコルの整合についても、先生がお話しされたご意見に沿っておりまして、プロトコルの規定と矛盾した報告にはなっておりませんでしたので、次回からは改めていただくことで良いように思いました。

イ 1：ありがとうございます。それでは以上といたします。

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 3】（疾病等報告）

開催日時：2024 年 2 月 27 日（火）15 時 30 分～16 時 30 分

開催場所：Web（ZOOM）、九州大学病院 ウェストウィング棟 6 階 613 会議室

課題名：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、参加機関で発生した疾病等報告である。原疾患および治療に伴う易感染状態であり、当該事象は適切な治療、処置により軽快している。また、多発性骨髄腫に対する DRD 療法中の骨髄抑制期の感染症は一定頻度で発現することから、研究計画書の改訂や登録の一時停止、研究中止には及ばないと判断であった。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 4 】（変更申請・定期報告）

開催日時：2024 年 2 月 27 日（火）15 時 30 分～16 時 30 分

開催場所：Web（ZOOM）、九州大学病院 ウェストウィング棟 6 階 613 会議室

課題名：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

（資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、研究期間延長に伴う変更申請である。新型コロナウイルスの流行が定期的に数回発生したことにより登録が遅れていること、出生数の減少により対象患者が減少したことなどから、研究の進捗が遅れているため期間を延長する旨の報告であった。関連書類を確認し、本件は委員全員の賛成を得て承認された。

以上

「承認」 賛成：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 】（疾病等報告）

開催日時：2023 年 12 月 26 日（火）14 時 30 分～15 時 30 分

開催場所：Web（ZOOM）、九州大学病院 ウェストウィング棟 6 階 613 会議室

課題名：神経性やせ症におけるシンバイオティクス投与の有効性評価：無作為化比較試験

（資料に沿って事務局より報告を行った。）

本件は、jRCT 登録時のご入力修正による変更申請である。期間の変更は生じておらず、単純なご入力である旨確認のうえ、jRCT 公表内容を変更するに至ったもの。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 6 】（変更申請）

開催日時：2023 年 12 月 26 日（火）14 時 30 分～15 時 30 分

開催場所：Web（ZOOM）、九州大学病院 ウェストウィング棟 6 階 613 会議室

課題名：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、参加機関の研究責任医師および研究分担医師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：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

## 【 軽微変更報告 】

以下の課題にかかる軽微変更通知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
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	管理者変更：1 機関 行政区再編に伴う住所変更：1 機関  （令和 6 年 1 月 4 日承認）

## 【 簡便な審査報告 】

簡便な審査を行った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
KD2023001T	脳卒中回復期の上肢片麻痺患者に対する手指リハビリテーションロボット (SMOVE) を用いた、手指運動機能訓練の、回復期リハビリテーションにおける有効性及び安全性を検討する、PROBE 法を用いた従来治療対照多施設共同研究者主導臨床研究	株式会社麻生 飯塚病院  迎 伸孝	第 68 回委員会審査 指摘事項への対応  （令和 5 年 12 月 28 日承認）