

第 66 回 臨床研究審査委員会 議事録概要

開催日時：令和 6 年 1 月 12 日（金）16:30～19:00

開催場所：地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター2 階第 1 会議室

出席者（委員）：原田委員、時村委員、太田委員、八代委員、工藤委員、森委員、

松嶋委員、濃沼委員、那須委員、伊藤委員、山代委員、奥田委員、永井委員

出席者（事務局）：吉岡、長谷川、渡邊

【審議事項 1：新規申請】

研究課題名	新規診断小児急性前骨髄球性白血病における化学療法剤減量を目指した 第Ⅱ相臨床試験（AML-P17）
研究責任医師	都立小児総合医療センター 湯坐 有希
実施医療機関	都立小児総合医療センター 他

<審議事項 1>

研究責任医師より研究の内容について説明がなされた。研究の主体は国内の日本小児がん研究グループ (JCGG) である。目標は群化誘導療法を強化することで、従来からある抗がん剤を減らすことで治癒率の向上と、晩期合併症の軽減を目指した治療の開発である。背景として、1980 年台の APL 治療は寛解導入療法中に死亡する予後不良の疾患であった。1980 年代後半に中国で全トランスレチノイン酸 (ATRA：ビタミン A) が有効であるという報告があり、1990 年代に入り、ATRA+抗がん剤を併用する治療法になった。そうすることで寛解導入中に DIC 死亡がなくなり、寛解導入に入り、尚且つ治療成績が良くなった。これにより骨髄性白血病の中でも APL は比較的治りやすい病気となった。1990 年代後半、三酸化二ヒ素 (ATO) が APL に対して有効であることが報告され、2013 年米国成人の APL に対して ATRA+ATO という新しい治療と、従来の ATRA+抗がん剤のランダム化比較試験が行われ、急性期の血液学的有害事象が、ATRA+ATO 群で低く、尚且つ 2 年の生存率が従来の治療に統計学的に勝って優位となった。現在では欧米成人、米國小児の APL に対して ATRA+ATO に減量した抗がん剤を足すか足さないかというのが標準治療になっている。日本では成人において一部の施設において臨床試験が開始されているが、小児においては ATRA+化学療法剤+ATO を少し使用する、というのが標準治療になっている。小児の APL は希少疾患ではあるが、治ったあと、70 年 80 年の人生を考えると晩期合併症を軽減することが課題となっている。今回、ATRA+ATO に最小限の従来型の抗がん剤 (アントラサイクリン) をどこまで減量できるかがテーマになっている。米國小児のデータから ATRA+ATO は生存率が向上することがわかっている。アントラサイクリンを大量に使用すると心機能障害や二次ガンの恐れがあることから、なるべく減量したいということがある。米国と中国での ATRA+ATO 治療での使用量の約半量もしくはそれ以下となり、革新的なアントラサイクリンの使用量になると考える。研究デザインとして、ATRA+ATO 骨格治療を用いる。治療開始から終了まで約 9 カ月を予定している。新規予後因子の探索として、デジタル PCR を用いた MRD 検討、フローサイトメトリーを用いて APL 細胞分化の評価を行うが、探索的研究であることから結果の開示は行わず、介入も行わない。これらを行うことによって、今後の治療、予後を予測することで、治療の強化につながると考える。

本研究には 104 施設の参加を予定している。危険群別、単群・第 2 相試験である。世界標準リスク分類に従って、標準リスク群と高リスク群に分類する。33 例の登録が必要であることから事後不適格を含め 39 例を予定している。疾患について日本での発症は 10-15 例/年と言われていることから、その 8 割が組み入れできたとして 5 年間の登録期間、観察期間は 2 年を予定している。データセンターは都立小児総合医療センター。研究事務局は千

葉大学・青木先生。JCGG AML 委員会が総力を挙げてサポートする。

本研究の必要性として、世界では ATRA+ATO が標準治療になっており、国内の小児 APL に対しても治療成績・安全性を向上させる骨格を標準治療として導入したいという事である。独創性として、海外で使用しているアントラサイクリンよりもさらに減量していることから、挑戦的研究であると考え。次期治療への布石として、新規の予後因子の探索を行う事で、予後治療を患者それぞれにあわせて提供できるバックグラウンドを作ればと考えている。また都立小児総合医療センターのデータセンターを小児ガンのデータセンターとして、知名度を高めたいとの目的もある。

技術専門員からの指摘について

- ・研究期間については、認定臨床研究審査委員会承認後からと修正する。
- ・症例数設定根拠について、晩期合併症のリスクを軽減するため、アントラサイクリンを野心的に減量している。ベネフィットを考慮し、AML-P05 の 2 年 EFS よりも低い 75% と設定した。
- ・効果安全性評価委員会について JCGG の委員および統計学者の計 4 名で構成する旨、計画書に記載した。試験中止や安全性上の重大事項への対応方針については、疾病等が発生した場合の手順書に従って対応する。後日、効果安全性評価委員会の手順書を提出する。最新の予定実施医療機関については、全 104 施設の内、40 施設から COI の提出を受けている。今後、全施設そろい次第、提出する。
- ・研究課題名については、既に JCGG 内部での承認を得ていること、104 施設から COI の手続きが進んでいることから、今後の研究については意見を参考にする。
- ・研究グループ内での過去 5 年間程度の標準危険群と高危険群の割合がどの程度であったかについての記載について、本研究の前研究「AML-P13」を確認したところ、標準危険群：62%、高危険群：38%であった。この点についてプロトコルに記載した。
- ・サンプルサイズの算出方法について、SWOG の One Sample Survival というプログラムを利用している。プロトコル内にも記載した。
- ・統計的検定の名称について、プロトコルに「EFS に関する Kaplan-Meier 曲線を求め、2 年 EFS の 90% 信頼区間を二重対数変換を用いた近似公式で算出する。閾値 2 年 EFS (帰無仮説) を 75% と設定し、Z 検定 (2 年 EFS の二重対数とその標準誤差を用いた検定) により、2 年 EFS と閾値を比較する。」と追記した。
- ・QOL についての評価方法について、QOL の比較については各時点の得点差を検討、前後差を指標とする。初回調査時点の QOL 得点、人口動態学的要因 (年齢・性別) などを調整した共分散分析 (ANCOVA) を実施する。ヒストリカルデータは他疾患である ALL-B12 や AML-20 の QOL データを用い、本研究の QOL データとの比較の際は疾患や治療内容が異なることを踏まえ、医学的要因以外の年齢・性別などの人口動態学的要因を調整し実施する。小児がん QOL 調査についてはようやく着手されたところで、まだ国内では結果が出ていない。APL に関しては前試験では QOL を検討していないことから、今回がベースのデータとなる。

<質疑応答>

1 号委員 : JCGG ではこのような研究がどのくらい動いていたのか。

責任医師 : 現在進行中のも含め 15-20 試験ぐらい動いている。過去としては 2012 年ぐらいからこういった臨床試験を行っている。すでに終了したものも含め、30-40 試験は終わっている。

事前にいただいた指摘事項について、回答する。

実施計画について、特定臨床研究に用いる医薬品等の概要として、本研究には多くの薬剤を用いるが、様式 1 にはトリセノックスのみ記載した。実際には多くの適応外となる薬剤がある。資料としては一覧を提出したが、トリセノックス・トレチノイン・イダルビシン塩酸塩・デキサメタゾン・シタラビン・ヒドロキシカルバミド・ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウムが適応外使用となる。成人適用がなかったり、白血病に対する髄注適用がなかったり、施設によってはこれらを使っている治療もあることから、掲載した。シタラビン N やレナデックスなど、剤型の問題から使用する可能性があるため記載した。

2 号委員 : 実施計画上、一覧を確認しているが計画の中に盛り込まないと登録できないのではないかと思う

ので、検討を要する。審査に関しては適応外という事を理解した。これらは保険請求できるという事か。

責任医師：ATOに関しては、「再発難治」という適用になっており、尚且つ小児適応はない薬剤である。米国ではATRA+ATOは標準治療になっており一部の小児がんの医療機関では標準治療として行っているところもある。施設に確認し、かつ都立小児でも使用経験があるが、どちらも保険の査定はなかった。それ以外の薬剤に関しても査定されることは今のところない。実施計画への薬剤の記載について、JCGGでも一覧をアップロードして対応していることから、同様に対応することとする。

2号委員：承知した。保険も通るとの事、安心した。

責任医師：実施計画書の指摘について、1.3 スケジュール、注釈のない検査実施について、評価時期・評価日の1回の検査になっている。採血量は1回3ccを想定しているが、小児医療機関では3cc程度で全部の項目の検査ができるが、成人との混合医療機関では少し採血量が変わる可能性がある。研究用採血はフローサイトメトリーが寛解導入療法期に3-4回あるが、その時は5cc/回と言われているが、細胞量1000万個あれば良いといわれている。例えば白血球5000の方は2ccで足りる。正常試料の収集についての倫理審査については、別の機関で倫理委員会の承認を得ている。AML-P17に参加するためにはCHM-14の参加施設であり、かつCham-14の同意を得ていることが必須となっている。デジタルPCRによる予後因子解析を海外施設と共同で行うことについて、海外に試料を送付することについて明記するようにとの指摘については、国内の共同研究者が海外の施設に研修に行き、国内の施設で実施することから、海外への送付は行わない。

検査結果の解釈についてのディスカッションは行うが、指摘については該当しないと考えている。標準治療について、中国での早期死亡例を背景に記載した。DIC3例と感染症2例と寛解導入療法との因果関係について、元々APLという病気がDICをきたす疾患であることから、DICは試験治療によるものというよりは病態によるものと理解している。感染症については重症感染症に凝固障害とそれに伴う肺出血を合併し2例死亡したとのことから、元々が免疫抑制状態でのエントリーであり、重篤となったことは出血性素因によるものでこちらも病態によるもので、ATRA +ATO骨格治療との因果関係はないと解釈している。

PS3、4の症例を組み入れて問題ないと判断した根拠について、特に小児の急性白血病患者では、重篤な状態で治療を開始することがほとんどである。JCGGの研究においてはPS3・4の理由が原病であることが多いことから、それを克服しなければ治癒はない。そのことから原疾患によるPS3・4は対象として組み入れている。それによって大きな問題は起きていない。年齢下限について、APLは比較的年齢の高い方がなる。一方で5歳未満の患者においては過去の日本での研究から、予後不良群として認められている。今回の研究では治療としては減弱されたプロトコルになることから年齢の加減は設けないこととした。ATRAをカプセルから内溶液を抽出して投与する必要がある点について、世界にもカプセルしか剤型がなく、低年齢の患者に飲ませるのは難しい。これまでの研究及び実臨床でも同様に対応してきた。この点についてプロトコルにどのように記載するかを検討する。症例登録・層別化の記載の誤記は修正する。推奨される支持療法AML-P17ヘルプとあるが該当する文書が見当たらない点について、添付を失念していたので対応する。QOL調査について、日本語でバリデーションは小児の疾患モジュール基礎モジュールのあるQOL指標を使用するが、全て日本語でのバリデーションは済んでおり、論文化もされている。

QOL調査に限らず、計画書の記載が説明文書に反映されていない点がある部分是对应する。

説明と同意の中で、「法的な資格のある代諾者からの同意」ということについては「親権者、未成年後見者」を追記した。効果安全性評価委員会の手順書は作成でき次第、提出する。

説明同意文書について、研究期間の記載は修正する。本研究においてはトレチノインと酸化二ヒ素が適応外使用になる旨、記載する。試験スケジュールはもう少しわかりやすく記載し直す。検査内容及び時期を記載した方が良いのではとのご意見について、相当のボリュームになることが懸念され、これまでのJCGGの研究においても検査内容が多いことから、細かくは記載していなか

ったが、委員会の意見に従うこととする。三酸化二ヒ素による治療について、「APL 患者への三酸化二ヒ素を使用した治療で重篤な健康被害の報告がないことはわかっている」という表現について誤りではないかという点について、米国や中国での小児 APL 患者における報告、成人における欧米での報告では、ATO に伴う急性期の重篤な有害事象はなかったと報告されている。

前試験 AML-P13 の総括報告書では ATO 等予想における、Grade3 以上の非血液学的有害事象は 3 例（27 例中）のみであった。「急性期の有害事象は許容範囲であった。」という内容に修正する。

前多施設共同臨床試験 AMLP13 とは何かという点については記載を修正した。

これまでにわかっている主な副作用については、PMDA の添付文書のリンクではなく、最低限それぞれの薬剤の添付文書のリンクを記載すべきとの指摘については、それぞれの薬剤の URL が長く、明記しても入力して検索するのは不可能ではないかと考えた。紙ベースでの添付も量が多く、かえってわかりにくくなるのではと考えた。どのような対応が良いか委員会の意見を伺いたい。メソトレキセート、シタラビン、ヒドロコルチゾン、ヒドロキシカルパミドの副作用の明記は対応する。試験治療と標準治療のメリット・デメリットについての記載については対応する。健康被害が発生した際の治療と補償対応について、今回の臨床試験では補償保険に加入しない旨、記載している。新規の治療ではあるが、使用する薬剤及び投与方法について安全性については全て既知のリスクは知られている。本試験治療事体の安全性については、すでに欧米から成人及び小児での報告があり、未知のリスクは少ないと考えている。安全性に対する研究的な要素は少ないことから、臨床研究保険への加入は検討していない。

二次利用について、JCGG 内 HP とその研究代表者の所属機関において研究内容が公開される旨、追記した。アセント文書について、1 本のみ作成しているが、これまでの JCGG の研究でも 1 つのアセント文書で対応していることから同様にしたが、委員会の意見に従う。

最新の実施計画書と説明文書の整合性の確認は、全ての修正等の対応が終わった際に実施する。

<質疑応答>

2 号委員 : 小児ガンにおいて PS3・4 の患者を組入れることがある旨、理解したが、これまでの経験上、PS3 以上で特異的に安全性上懸念があった臨床試験はなかったという理解で良いか。安全性がどのくらい担保できるかという意味での質問である。

責任医師 : 本 APL 試験では安全性が高いと理解している。本試験はむしろ PS の悪い方でも治療の対象になることができると考えている。肝機能障害や腎機能障害について除外基準の中で設定している。特に PS3・4 で安全性が懸念されることはないと考え。これまでの JCGG の研究でも PS3・4 は原疾患によるもので、原疾患が解除されることで PS が上がってくるものがほとんどである。

3 号委員 : 疑問点については的確に回答いただいた。75% について前の信頼区間が 95% で、68% から 90% までだったことから、ちょうど 2SE の値であることから逆に、1SE の値から考えると、76% 以上というあたりがとれるので、その統計技術を加筆する際には取ると、より医学的な部分と統計学的な根拠としてより頑健と考える。

<審議>

1 号委員 : 形式上の点を修正必要である。

2 号委員 : 通常診療ですでに使っていて、未知の副作用は怒る事が少ないから補償保険は入らず、何か起こった際は自費でやるということは理解した。

説明文書の記載について、検査が多く週に 3 日採血（3-5CC 程度）することが決まっているが、実際に記載すると分量が多くなる。薬剤に関しても使用するものが多いことから全部網羅すると逆にわかりにくくなる可能性がある。患者側親御さんの立場から、この説明文書で今からどのような治療が行われるのかわかるのかという観点と、こんな大量の情報を提供されてどう思うのかという観点からのディスカッションが必要と考える。

5 号委員 : スケジュール感がわからないと感じた。少し先が見えることは、患者本人にも親御さんにも重要である。マルクや採血を基本的にこのくらい実施するという見える化したほうが良いのではないかと。子供に侵襲を与える検査がどのくらいのスケジュール感なのか親御さんにとっては大切なのではないかと。標準プラス臨時があるという説明にしても、もう少し見える化した方が良いのではないかと。

4号委員：臨床研究保険に加入しない根拠として、未知のリスクがあまりないからということだったが、適応外使用をする薬剤の添付文書に記載されている重篤な有害事象が発生し、健康上の障害が残った場合は、通常の診療だと副作用被害救済の対象となるが、臨床研究で生じた場合は、副作用被害救済の対象外になるので、一般診療と比べ、保険に加入していいないと保証の範囲が狭いというリスクは客観的には存在しているのではないかと。また説明は必要ではないか。もしくは保険の加入が必要ではないかということについて、委員の方の意見を聞きたい。

1号委員：適応外の薬剤を使用する研究で、保険に加入する必要はないのかというのは疑問がある。

2号委員：説明文書中に記載があるので、既知であることから補償はしないというのが現場での運用である。重篤ではない通常診療で発生するものは保険適用があると理解し、運用面でカバーできると思われることから、保険の加入はなくてもできるかと思った。法的な面からのリスクはかなりあると考える。

4号委員：具体的に運用を想定した際に、現実問題として副作用救済で救済されるべきであるような副作用が、特定臨床研究で使用したがために補償されないことが発生することが心配である。診療でリカバーできるのであれば何か生じた時としては破綻しないが、何か重大な結果につながってしまった場合、補償がないことになる。少なくとも補償がないことについての説明は必要ではないか。

1号委員：大丈夫と思われていても、予想外のことが起こることは常にある。説明文書に盛り込んでおけば良いということは検討を要する。

3号委員：今回の研究は日本全国で行われていることから、保険適用についてはそれぞれの自治体に委ねたいところかと思うが、査定を受けたところで、もし重大な結果が生じた場合、どのような判定が下されるのかが、気になる点である。臨床研究保険の加入については検討した方がよいのではないかと。

1号委員：説明文書を強調するよりは、保険の加入を勧める。

4号委員：臨床研究保険は研究の財務状況を圧迫するものなのか。

2号委員：リスクに応じて、何十万円から何百万円かかるものもある。見積りをもって検討してはどうか。

7号委員：副作用救済制度が使えない点が気になっていた。保険に加入することを検討してほしい。

2号委員：いわゆる既知と未知で保証の範囲が違うというベースは、説明文書に記載されているかどうかによって変わる。補償保険の場合、既知の場合は補償するが、未知の場合は補償しないというクライテリアが発生する。説明文書にPMDAの検索サイトが載っているからといって説明したことになるのかわからない。その情報提供の妥当性が判断できない。

1号委員：この記載は修正が必要と考える。試験全体として補償の構えが必要。説明文書のボリュームが多くなるのは問題だが、スケジュールの見える化を図り、採血量や検査内容については倫理的な面から記載の整備が必要である。

2号委員：アセント文書について、必要と考えるがどうか。

8号委員：アセント文書は必要と考える。

<結果>

全会一致で継続審査とする。

【審議事項2：新規申請】

研究課題名	高齢者急性骨髄性白血病に対するギルテリチニブフマル酸塩による移植前化学療法併用による同種造血幹細胞移植後の再発予防効果の検証
研究責任医師	血液内科 小倉 和外
実施医療機関	東京都健康長寿医療センター

<申請事項>

研究責任医師より研究についての説明がなされた。同種造血幹細胞移植の2大死因として、移植関連死亡または再発死亡がある。当センターでは移植関連死亡を減らしさらに再発を減らすことを目指している。当科では

臍帯血ミニ移植を実施している。移植前の病性が寛解状態と非寛解状態の患者さんでは、サバイバルに差が出ている。ギルテニチニブマル塩酸について FLAT3 変異に対して効果を示す薬剤として開発された。急性骨髄性白血病の FLAT3 変異の患者に対しては予後不良という結果が出ている。ギルテニチニブが FLAT3 変異の有無に関わらず効果が見られたという研究報告がある。BCL2 阻害薬（ベネトクラクス）とギルテニチニブを併用した治療において、FLAT3 変異が急性骨髄性白血病細胞に効果があったと報告された。

今回の研究は FLAT3 陽性陰性に関わらず研究対象とする。65 歳以上の治療抵抗性白血病患者を対象とし、登録症例数は 20 例。ギルテニチニブを併用した化学療法を移植前に行って、同種造血幹細胞移植を実施、その後の再発を検討する。スケジュールとしては、病性のコントロールのため最低 3 コースの抗がん剤治療を行う。この中で、うまくコントロールできれば移植を行い、半分以上のコントロールできない患者さんについてはそのまま移植に行ったり、3 コース目の段階で治療変更を行ったり、なるべく芽球や造血細胞を抑えるために抗がん剤を使用して抑制をかけるが、治療効果の高いギルテニチニブを併用することで、移植前の病性コントロールを行うことで、その後の移植後再発を抑えようとしている。

技術専門員の評価について、回答する。

検証とあるが、本研究の位置付けは探索的ではないかという点について、検証とは実際に物事にあたって調べ、仮説などを証明することであることから、本研究のタイトルは妥当と考える。

FLAT3 変異のない被験者にギルテニチニブが抗白血病効果を増強する根拠を読み取ることができなかった点について、文献に誤植があったため、修正した。

FLAT3 陰性の患者さんを除外しなかった点について、変異を検査の方法が難しくどの時点をカットオフにするかなどグレーな部分が多い。正確に評価できないこと、また陰性の患者さんにも効果が高いとのことから、除外しないこととした。陽性の患者よりも圧倒的に陰性の患者が多いことから、多くの症例数を検討できることから含めている。

事前に *in vitro* の研究は行わないのかについて、化学療法の研究のみであれば *in vitro* の研究をやることはあるが、今回の研究はその後の移植治療を加えることで治療効果をあげる目的であることから実施しない。ベネトクラクスとギルテニチニブを併用することでの骨髄抑制のリスクについて、ギルテニチニブは単剤で使用することが保険収載されているが、今回の場合は、骨髄抑制が再燃することを踏まえ、可及的速やかに造血幹細胞移植を行うこととしている。造血不全が改善しそのことによる死亡が回避できると考えている。Dose に関しては最低限の 40mg/日を 2 週間投与することを予定している。ベネトクラクスに関しても 2 週間投与にしておき、他の薬剤に関しても最小限で考えている。容量設定も検討したが、最小容量ということもあり、実際に化学療法で使用できる場合の容量設定ということで、製薬メーカーも含め進めていることから、本研究結果をもとに、新たな Dose 設定を検討するという含め、この容量を設定した。

代諾者の同意について、同種造血幹細胞移植適応患者は、全例移植に関しての文書同意が得られた患者に限られているので、代諾者だけで同意することはない。

症例の設定を 20 例とするのは多いのではないかという点について、本研究の目的が移植後の再発率の低下と生存率の延長にある。全例が移植を受けられるわけではなく、また当センターが高齢者の移植を受けられる数少ない施設であるということ、また製薬メーカーが求めているのは、移植直前化学療法の副作用とその結果と推察していることから、20 例と設定した。

<質疑応答>

1 号委員 :FLAT3 の陽性陰性は調べるのか。

責任医師 :診療の中では調べるが、陰性だからといって、偽陰性もある。

分担医師 :コマーシャルベースでは 10^{-2} レベルだが、研究所では 10^{-6} レベルではあるが、日本での検査は難しい。海外での検査は可能だが、1 検体=30 万円という高額なものになる。計画書にも記載している通り、DNA は保管し、のちに検査体制が確立した際に確認できるようにする。

30%が陽性であるが、残りの 70%が本当に陰性であるかがわからないのが現状である。

ギルテニチニブが変異陽性に効果があるということは、陰性の患者の中にも陽性の方がいることから、効果があるのではと考えた。

1 号委員 :陰性の中にも陽性の方がいる検査スレッショルドがあり、効く可能性があるという仮説に基づくものということ。容量は最低容量だが、その設定は経験からか。試験のために低く設定したのか。

分担医師：1錠=10,000円と高額であることと、アメリカの血液学会で、治療抵抗性FLAT3陽性白血病にベトクラクスとギルテニチニブを併用する報告がでたばかりで抄録レベルだが、120mg投与しているが副作用の情報がまだ確認できていない。より安全に行うために、必要最低量を2週間と設定したが、それでも多いということであれば、投与期間を短くすることも検討する。そもそもなぜこの研究を計画したかという、若い人の移植に大量の抗がん剤と大量の放射線治療をさらに上乗せする研究が1990年代に行われたが、再発は減るけど副作用で亡くなって、生存率は変わらなかったが、高齢者への移植はミニ移植なので、前処置を強化することができないことから、前処置を2つに分ける発想になった。そのために直前の治療で副作用が強く出て移植に繋がらないとなると意味がなくなる、必要最低限で行うこととなった。製薬メーカーは70代に移植することは一般的な医療ではないので、前半の治療の結果が知りたくて、その結果を踏まえて容量設定を次に行うことを考えている。この研究が終わった際には、秘密保持契約を結び、データを渡して、全国スタディにしようと考えている。まずは安全性を担保するために必要最低限に設定している。

3号委員：元々FLAT3に対して有効性がある薬剤を、偽陰性があるからそこに効くかもしれないということで、偽陰性がどのくらいいるのかが倫理的な問題であると考え。何%ぐらい該当する人がいるのか、その方達は恩恵を受けるが、それ以外の方は全く恩恵を受けないということになるのではないのか。

分担医師：それは違う。FLAT3陰性でもベネトクラクス+ギルテニチニブ併用は効果があるということである。

3号委員：その科学的根拠はあるのか。

分担医師：それはこれからである。論文は*vitro*であり、臨床患者さんの検体を使って行った。

3号委員：その論文にはFLAT3に効いている理由についての記載はあったか。

分担医師：おそらくFLAT3陽性の分子標的薬として開発されているが、検査が開発されていないので、はっきりとわからない。FLAT3で遺伝子変異以外の症例もターゲットにしていることから、この論文が出ている。

3号委員：FLAT3陽性患者に対する併用効果についての論文はあるのか。どれくらい上乗せ効果があるのか、高齢者に対するやり方についての妥当性はどのようになっていたのか。

分担医師：アメリカ血液学会での発表では、ベネトクラクスの量は同じだが、ギルテニチニブは120mg使用していた。

3号委員：寛解率は、併用した場合としない場合ではどのくらい違うのか。

分担医師：圧倒的に違う。

3号委員：計画書にその旨、記載が必要である。

分担医師：計画書を記載した後で、発表されたため、追記する。

1号委員：根拠がわからない点がある。科学的に証明すべきとして納得できない。FLAT3患者に使用したらこのくらい改善し、陰性の患者にも効果が見られ、それは異なるメカニズムなのかもしれない。そういった点が記載されていなかったため、研究の妥当性がわからない。

7号委員：技術専門員の質問に全部回答されていたのか。例えば、対象となる非寛解患者の非寛解の程度は、などの質問があった。

責任医師：回答として記載していない点がある。基本的に非寛解は、5%以下が寛解に該当するので、5%が非寛解に該当するが、芽球が100%という患者もいるが、その患者は「太刀打ちできない」という評価になる。骨髄の検査のカットオフは明確に記載する。

7号委員：それ以外にも多くの質問があるので、明確に回答をお願いしたい。

2号委員：研究デザインについて、現在毒性がわかっていないが、安全性を考慮して最低容量で実施して、問題があれば次には進まないという理解したが、そうであるなら、最初にPhase1もしくは毒性評価を行なってPhase2に行くという方法もあるのではないのか。もしくはPhase1-2ということもある。今回Phase2でいきなり始める理由は何か。

分担医師：実際のところ、FLAT3陽性の患者で移植前に白血病細胞がいっぱいになって、単剤では太刀打ちできないことから、120mgで経験し、副作用もわかっている。経験値から移植直前の化学療法については副作用を厳しく確認し、移植後は観察研究になっている。

2号委員：DLT評価がないと製薬メーカーも興味を持たないのではないのか。最終的な再発を見るよりも、毒性でこのような結果が出たという方が、興味を持ってもらえるのではないのか。

分担医師：我々の目的は、移植後の再発を減らすことが主目的である。製薬メーカーが興味を持ってもらえるのは、毒性である事はわかっている。

2号委員：おそらくこの後の実用化を考えた時に、金銭面を含めて、20例を実施することから、早期にメーカーとどのような戦略で交渉するために必要なデータを集めるのかという観点から研究デザインを考えるのも一つではないか。

6号委員：説明文書でP7からの薬の投与方法について、2週間薬を投与するとあるが、P8では投与期間は8週間となっている。2週間投与することであるのか。

責任医師：2週間投与すると8週間効くということである。

6号委員：ゾスパタの投与1日/1回/1錠投与することだが、最初に2週間分もらって、自分で飲むのか。

責任医師：入院しての投与になるので看護師から渡される。

6号委員：入院ということはどこかに記載があるか。P6には点滴している絵になっているが、服薬ということで、絵から点滴と思っていた。ベネトクラクスも服薬か。

責任医師：その通りである。

<審議>

1号委員：研究の経緯について追記が必要。技術専門員の回答を全て対応すること。デザインとして臨床での経験からということであれば、その旨記載する。治験相談入っているのか。

事務局：行っていない。

2号委員：企業と話をしたののプロトコルか。

事務局：メーカーからデータが欲しいと言われてようである。

2号委員：エビデンスとしてどこまでわかっていて、何を根拠にこの研究デザインにしたのかを明確に計画書に記載する必要がある。

<結果>

全会一致で継続審査とする。

【審議事項3：審議事項】

研究課題名	反応性アストログリオーシスを定量化する新規画像バイオマーカーの研究開発：認知症疾患の層別化における[18F]SMBT-1の有用性の検討
研究責任医師	東北大学病院 田代 学
実施医療機関	東北大学病院 他

<申請事項>

研究責任医師より変更申請について説明がなされた。今回の主な変更点について、これまでフォローアップPET検査プラス臨床測定は、1回のみであったが、2回目、3回目のフォローアップを追加したいという点である。元々予定していた症例数に近いところまでリクルートが進んでいる。ある程度SMBT-1の集積が低い人では一年間の進行が遅い＝比較的安定しているが、1回目のPET検査で集積が高い人では1年間でも進行が早いことが観察されつつある状況。薬剤で進行予測性を評価するという場合、1・2年では難しいのではないかとこの意見がある。4年間程度のフォローアップをする必要があるのではないかと、ということから変更申請を提出した。患者様あるいはご家族から継続した検査の希望がある。予算が継続する限り、プラス2回の検査を実施したいと考えている。予算的に、現在のAMEDの資金は今年度いっぱいであることから、今後数年継続するための予算は確保できつつある状況である。

<質疑応答>

1号委員：承諾は別途取るのか。

責任医師：同意文書上、直近の検査と1年後の検査に協力いただけるかについてチェックしていただく書式になっている。2回目の直前に意思確認をすることになっているので、同じように1年後の検査についての意思、及び検査時の直近の意思確認を行う。

2号委員：エビデンスに基づいてプロトコルの改訂が妥当かを判断する上で質問する。今回の変更について、2023年までの研究により短期的な観点からの検討ではSMBT-1ある程度の進行予測性が備わってき

たことが明らかになってきたということだが、そのエビデンスをデータで示すことはできるか。

責任医師：症例数としては本研究の1/3程度であるが、日本認知症学会で発表したものを提示する。SMBT-1の集積値と進行予後をみる認知機能検査の結果のスコアの変化で相関が認められているというものを提示する。エビデンスという点では弱いかもしれない。現在、追ってデータ収集と解析を進めているところである。最終的にどのような傾向になるのかをあと1・2ヶ月である程度明らかにしていく予定である。

2号委員：N数が増えたとこの傾向が認められなくなる場合は、どのようなことが考えられるか。検査を増やしても結果が出なかった場合、費用だけがかさむのではないか。

責任医師：確かにまだ少ない状況ではあるが、極端な状況としては、例数が増えたら完全な無相関になってしまう場合、何らかの形で方針変換が必要と考える。元々、本トレーサーが脳内の変性の強さを示す究期間が3月末までということから、このタイミングで変更申請を行った。関係者でもディスカッションする。

3号委員：サンプルサイズは変わらないのか。同じ人に対して長期間取るということの良いか。

責任医師：その通りである。

3号委員：その時にどう解析するかということになるが、今だと変化量をVisit5や6の変化量でとったり、0ポイントのところとの変化量を解析するということになる。解析計画が少し変わるのではないか。モデルとして反復測定モデルを作り、合わせて解析計画をブラッシュアップする必要がある。

<審議>

1号委員：現在のデータが出きってない状態での改訂となる。

2号委員：多くの症例数を実施する改訂について、そのエビデンスが6例というのはデータとして足りないの

1号委員：どのぐらい症例が集まっているのか

事務局：どのぐらい集まっているか具体的には聞いていないが、今回、症例数を増やす変更も含まれている。

3号委員：フローの記載が変わっていないのではないか。

2号委員：症例数の設定根拠とリンクはしておらず、希望者が多いからの変更と理解している。

1号委員：3月末までが現在の研究期間か。

事務局：登録期間が3月末までである。

1号委員：次回、実際にどこまで研究が進捗しているのかを確認してから変更について審議することでどうか。半分患者さんが組入できていない状況で、増やすのは現実的に違うのではないか。進行具合を報告してもらってから判断する。

3号委員：サンプルサイズを増やすときは、中間解析結果を見てそれでは不足しそうと判断されれば増やすべきで、根拠なく増やすことはできない。

6号委員：責任医師よりかなりの患者さんよりリクエストがあったとのことだが、かなり大人数いるように聞こえた。実際にどのぐらいの患者さんからリクエストがあったのか、またどのような理由でリクエストしたのか確認したい。本研究への参加は時間も要し大変な検査と理解しているので。

1号委員：現時点で、最もらしい増やす理由がわからないので、現在の進捗状況を報告していただき判断する。かつ解析計画についてももう少し詰めて対応してもらう。

<結果>

全会一致で継続審議とされた。

【審議事項 4：変更申請】

研究課題名	凍結肩における運動療法を併用した低用量プレドニゾロン内服療法のセレコキシブ内服療法に対する優越性試験 ～無作為化非盲検並行群間試験による多機関共同研究～
研究責任医師	都立多摩総合医療センター 永瀬 雄一
実施医療機関	都立多摩総合医療センター

<申請事項>

事務局より変更申請について説明がなされた。変更内容は誤記の修正である。

<質疑応答>

2号委員: プロトコル7.3① 実施前のNSAIDsのウォッシュアウトについて、登録後、NSAIDsの内服を1度中止するプロトコになっているが、同意説明文書にその旨の記載がない。研究のために1度中止するという事を患者に伝えなければならない情報であるので、追加で修正を求める。

1号委員: 修正するように伝える。

<結果>

全会一致で承認とする。

【報告事項 1】

研究課題名	IV期非小細胞肺癌に対する初回治療として、胸部放射線治療後にニボルマブ+イピリムマブ+プラチナ製剤併用化学療法を行う第II相試験
研究責任医師	都立駒込病院 細見 幸生
実施医療機関	都立駒込病院 他

<報告事項 1 軽微変更通知>

事務局より軽微変更通知について説明がなされた。jRCTの試験進捗状況についてこれまでに「募集終了」と公開されたが、その後、試験中止の申請をしたことで、自動的に「募集中断」となってしまったことから、改めて「募集終了」と変更したものである。

<質疑応答>

特に質疑は行われなかった。

<結果>

全会一致で確認した。

【その他】

・次回委員会開催日について

事務局は、第67回臨床研究審査委員会を2024年2月9日（金）17時00分より2階第1会議室にて開催することを確認した。

以上