

第10回 聖マリアンナ医科大学臨床研究審査委員会 議事要旨

- 1. 日 時 2021年2月25日(木) 午後7時00分～8時00分
- 1. 場 所 東館3階 大会議室
- 1. 出席者 松本委員長、戸澤副委員長、榎田、有江、大下、本郷、辻
各委員、太田、高橋 各技術専門員、麻生オブザーバー
- 1. 欠席者 福嶋委員
- 1. 陪席者 菅原課長、鈴木主査、大澤主任、高橋、平田 各課員
- 1. 書 記 澤田

定刻、松本委員長が議長となり、臨床研究審査委員会の開会を宣した。
引き続き前回の議事要旨確認後、審議に入る。審議内容は次の通りである。

報告事項

1. 重篤な有害事象報告書について：10件

松本委員長より、今回の重篤な有害事象報告は10件あり、その内、本委員会で審査した案件はない事、及び、本学で発生した2件は他施設が代表であり、各代表機関で管理している試験である事の報告があり、了承した。

議題

1. 他大学からの審査意見業務の引継ぎについて

松本委員長より、他大学の認定臨床研究審査委員会廃止に伴う、審査意見業務の引継ぎについての説明があった。内容については以下のとおりである。

特定臨床研究の移管について

第2873号 SMU0066 若年乳がん患者の卵子・胚凍結におけるアロマターゼ阻害剤を用いた卵巣刺激周期の安全性と有効性に関する検証

〔産婦人科学 / 鈴木 直 教授〕

説明者：杉下 陽堂 講師（分担医師）

質疑

医学の専門家：他大学の認定臨床研究審査委員会を一旦廃止することに伴い当該委員会にて管理していた、本学所属の研究責任医師が実施する特定臨床研究を本委員会へ引継ぐ話は既に第8回の委員会にてご報告した通りです。

本案件は特定臨床研究になる前の段階で本学の生命倫理委員会で承認し実施していた研究ですので、ご存知の方もおられると思います。

今回はその研究のご紹介となります。お配りしております資料を事前にご覧いた

だけていると思います。

——説明者入室——

医学の専門家：本研究の内容について専門外の方もおられますので、手短で結構ですので分かりやすくご説明いただければと思います。

申請者：若年の乳がん患者さんに対する、卵子と受精卵の凍結保存をする際に、アロマターゼ阻害薬を用いて卵巣を刺激し卵胞を發育させて回収します。それにおける安全性と有効性に関する検証を行います。

抗がん剤治療、化学療法や放射線治療前に乳がん患者さんから卵子を回収します。その際に、受精能力を持っている成熟した卵子を取るのですが、卵子が發育すると共に女性ホルモンが上昇してまいります。女性ホルモンが上昇すると乳がんも進行してまいります。その為、乳がんの進行リスクを引き下げるためにアロマターゼ阻害薬を用いて卵巣刺激を行っております。

卵胞が一つ育ちますと女性のホルモン値は一般的に大体 350pg くらいの血中濃度値が上がってまいります。実際にお子様を得るにあたって卵子の必要な個数は 10 個と一般的に言われております。一度で回収できるとも限りませんが、卵巣機能が良い場合は比較的多くの卵子が取れます。5 個取れたとしますと、 350×5 個となり、約 1,700~1,800 近くの女性ホルモンの上昇となります。約 1,700~1,800 の血中濃度が上がる事、つまり乳がん治療開始前の女性ホルモンの高濃度がどのように乳がんを進行させるのかという事についてはわかっておりません。

一般的な生理現象に近い状態を保ちながら卵子を回収する為に用いられているのがこのアロマターゼ阻害薬（以下 AI）となります。

本学では臨床研究審査委員会に申請し許可を得て使用しておりますが、諸外国では比較的平易な治療の投薬剤として使われており、乳がん患者さんに限らず体外受精の一製剤として使用されている現状があります。日本ですと適用外使用となつてまいりますので、あくまでも一般の不妊治療という事ではなく、乳がん患者さんの女性ホルモンの上昇を妨げ、その患者さんの卵子を回収するといった場合に多く用いられています。

この AI 剤を使った卵巣刺激について 2005 年に疑問が上がったことがございました。この AI 剤を使用して生まれたお子様に関して、新生児の心奇形の発現が報告として上がりましたが、世界的に検証がなされた結果、そういったものはないと結論がつけました。

アメリカの不妊治療の代表的な世界 3 大会の一つの医学会等でも「新生児の心奇形の発現に有意差はなかった」と報告がされております。

お手元の資料の中 P.4 に「AI を併用した卵巣刺激周期とコントロール群における生存率の比較」と「乳がん患者におけるアロマターゼ阻害薬とクロミフェ

ンを使用した周期における奇形発生率と平均年齢の比較」がございしますが、「クロミフェンを用いた卵巣刺激」とは、内服すると卵を発育に導くような薬ということです。昔から体外受精に用いられる薬です。そのクロミフェンに対してアロマターゼ阻害薬がございします。実際的な奇形率が表に出ておりますが、特別に有意な差はない事が分かります。

エストロゲンの最大濃度が次頁にございしますが、内服によつての成熟や個数に大きな差はないという事が分かります。

P.5項目3にある「薬剤名：フェマーラ錠」とは、アロマターゼ阻害剤の名前です。フェマーラは閉経後の乳がん患者さんに用いられている薬になります。一錠が2.5mgで作られております。女性ホルモン値が上がると乳がんに対して大きな影響を及ぼすと考えていますので、血中濃度が上がってくると、服薬が1錠から2錠になります。少なくとも、約500pgあたりを水準と考えています。体外受精ですと、その後卵巣刺激を続け、卵巣の中の卵胞が18～20mmを超えてくると、その卵を回収します。5日から10日間内服を継続します。卵を取るにあたり、ゴナトロピンというホルモンを皮下注射し、卵を回収します。卵を回収しますと、一定期間内服を中止します。黄体ホルモンが分泌してきましたら、それに伴いフェマーラというアロマターゼ阻害薬を継続的に内服する、といった流れが一般的な治療方法の流れとなります。

P.13に中止基準がございしますが、承認後これまでに何か大きな事案が起きたことはございしません。

患者さんに説明をし、ご了承いただけない場合は使用しておりません。乳がんの患者さんの場合はタイプがございします。女性ホルモンのレセプター陽性、女性ホルモンが上がることによつて乳がんが進行してくる方に対しては多くの場合、この薬を使用します。女性ホルモンのトリプルネガティブタイプという乳がんについては女性ホルモンのレセプターがない為、その場合は使わない事がございします。

以上が概要となります。

医学の専門家：申請は2019年の2月からで間違いはないでしょうか。

申請者：はい

医学の専門家：そこから5年間となっておりますが、残り4年継続された後、終わることはないでしょうか。

申請者：そう思います。

医学の専門家：保険適用されるまでは、実施期間の延長を繰り返し、試験を継続していくご予定でしょうか。

申請者：そう思います。

医学の専門家：海外では一般的で、現在の進捗は問題なく行われているという事ですが、現時点でどのくらいの症例数になっていますか。

申請者：50症例です。

医学の専門家：大体1年間で50症例くらい増えていくということでしょうか。

申請者：そう思います。

医学の専門家：今後この案件を本委員会で管理していくことになってまいります
が、もし、有害事象等あれば遅滞なくご報告ください。
この分野の専門家医学の専門家、何かございますか。

医学の専門家：問題ないと思います。

医学の専門家：他の委員の皆様はご質問等ございませんか。審査は移管前の委員会
で問題ないと承認され、厚生局に申請も済んで動いている試験ですが、臨床研究
審査委員会にかける以前から本試験は本学の生命倫理委員会で承認を得て実施
されていたわけですが、臨床研究法が施行される何年前から行っておりましたか。

申請者：4年前です。

医学の専門家：では合計ですでに5年実施されているわけですね。

申請者：その通りです。

医学の専門家：その5年の期間中も有害事象は起きていませんか。

申請者：起きていません。

医学の専門家：試験に何かありましたらいつでもご相談ください。
以上が説明となりますが、委員の皆様、ご質問等ございませんか。ご意見等無ければ、
委員の皆様にご理解いただいたということで、本審査委員会の下で管理し
てまいります、いかがでしょうか。

(→意見はなく、委員それぞれが首肯にて意思を示した。)

2. 特定臨床研究の継続審査について

松本委員長より、1月21日に開催した本委員会において継続審査となった特定臨床研究1件について、審議願いたい旨説明があった。内容については以下のとおりである。

特定臨床研究の継続審査について

第 5080 号 SMU0130 プテロスチルベンを用いたエイジング不妊患者に対する 無作為二重盲検化比較対照試験

〔国際医療福祉大学 医学部 産婦人科 / 河村 和弘 教授〕

質疑

医学の専門家：前回、委員会では皆様よりたくさんのご意見をいただき、正規の手続きに則って継続審査となりました。委員の皆様からのご意見に基づき申請者が対応をした、回答書、研究計画書、説明文書を配付しております。改めて皆様にご確認いただき、審査をして頂きたいと考えております。本日申請者は同席しておりません。

医学の専門家：本試験はサプリメントを服用してもらい、卵の健康度合いなどを評価するものです。委員会からの指摘は多岐にわたり 9 項目とその他 1 問となっております。また、前回委員会終了後、統計の専門委員から多少のコメントがありました。また、そちらにも申請者には対応いただいております。委員の皆様、何かございましたら自由にご発言いただければと思います。

医学の専門家：一番のポイントは「別の薬の情報を流用することへの妥当性」についてですが、前回の委員会の質疑でもきちんとしたご回答を口頭でいただいた部分です。さまざまな肝機能や腎機能などの検査を追加し、不足している安全性の担保について記載いただいております。このご指摘をされた医学の専門家、いかがでしょうか。

医学の専門家：はい。適切に修正いただいていると思います。

医学の専門家：研究データの保存が 5 年間で大丈夫かというご指摘に対し、販売促進に用いることが想定される場合のデータの一人歩きをさせないよう対応すること等について、研究終了後 10 年間保管や適切に廃棄などが追記されました。この辺りは科学の部分と倫理の部分、両方の領域が対象になります。ビジネスといったところや法律の問題等も絡んでまいります。生命倫理の専門家、いかがでしょうか。

生命倫理の専門家：データの管理を前もって説明しておくなど、問題なく対応い

ただいております。

医学の専門家：一般の立場の委員、法律の専門家の立場からいかがでしょうか。

一般の立場の者：曖昧な部分が削がれ、良いと思います。

医学の専門家：一般の立場の委員、食品の観点からサプリメントとしてはいかがでしょうか。

一般の立場の者：問題ありません。個人情報取り扱いについての部分で株式会社パートナーズについて朱書きになっておりますが、以前は無かったのでしょうか。

生命倫理の専門家：計画書の表紙に記載はあったのですが、説明文書にはなかったもので追記を指摘した箇所かと思います。

医学の専門家：オプトアウト文書は各医療機関待合室という事で情報通知書の方法を追記したことで指摘に対応いただいております。

統計家との相談については、いくつか、除外・差し替えにて対応いただいております。統計については分かり難い部分ではありましたが、統計を追求するタイプの試験ではないと考えておりますので、概ね良いのかと思いますが、医学の専門家いかがでしょうか。

医学の専門家：統計は厳しくはできないデザインかと思います。手法や設定値の妥当性についての判断ができません。

医学の専門家：きちんと管理するという事と表裏一体な部分があるので、後からデータの検証をしていくという形で、いい加減なことをしないという縛りを付けるという意味ではモニタリングなどで確認をしていくことで良いのかと思います。医学の専門家、いかがでしょうか。

医学の専門家：申請者は統計の専門家にご相談されたのでしょうか。

医学の専門家：はい、相談した上での回答になっているようです。

医学の専門家：でしたら問題ありません。

医学の専門家：指摘の中の「適宜管理水準を検討し、必要があれば修正」とは、

今話にあったポイントという事で、今回の場合には、着床したか、実際に子どもができたか、ということと、卵そのものの評価を科学的にできる部分はきちんとやるということで、一通りご対応いただけたと思います。

医学の専門家：説明文書の部分ですが、一般の立場の委員、説明文書の適切性についていかがでしょうか。ある程度修正されているようですが、その他ご指摘ございますか。

一般の立場の者：問題ありません。

一般の立場の者：(手で○を作るジェスチャー)

医学の専門家：参考意見としてお伝えした部分については、一度お考えいただき、それぞれ対応いただいております。

医学の専門家：委員の皆様、追加でご意見はございませんか。

ご意見等無ければ、委員の皆様承認の可否をお伺いしたいのですがいかがでしょうか。承認してよければ挙手をお願い致します。(→全員の挙手を確認した)

以上の審議に基づき、承認とした。

3. 臨床試験(努力義務)の変更審査について、松本委員長より審議願いたい旨説明があった。内容については以下のとおりである。

臨床試験(努力義務)の変更審査について

第 4793 号 SMU0119 遺伝学的パネル検査 KMPMJ-G01 の臨床性能評価試験

[外科学(乳腺・内分泌外科) / 津川 浩一郎 教授]

質疑

医学の専門家：今回の変更点は大まかに3つございます。

一つ目は予定症例数に達しないという事で、今年の3月31日までの予定だったものを6月30日まで期間を延長したいという申請です。

二つ目は本学の人事異動のために右田先生を分担研究者から削除した点です。

三つ目は実施計画書内になりますが、調整管理事務・モニタリングを担当しているシミック(株)の所属および役職変更があったという点と、研究計画支援担当機関のコニカミノルタプレジジョンメディシンジャパン(株)の所属および役職変更と、誤記の修正を行ったという点です。

申請書類では朱書きになっている部分となります。

こちらにつきまして、ご意見等無ければ、委員の皆様に承認の可否をお伺いしたいのですがいかがでしょうか。(→全員の首肯を確認した)

以上の審議に基づき、承認とした。

一般の立場の者：一つよろしいでしょうか。変更申請の内容につきまして、3月31日までだった実施期間を6月30日まで期間の延長を行うという事ですが、期間としては3ヶ月しか延びていませんが、延長が3ヶ月で足りるのか心配です。実際の症例が現在どの位なのかわかるなら教えて頂きたいです。

医学の専門家：その部分につきましては、確認ができておりませんので、次回委員会までに確認をします。検査キットという事で、延長することで患者さんのご負担が増えるものではありません。

本委員会は来月開催する予定なので、事務局の方で確認しておきます。

4. 委員の教育研修について

AMED 平成28年度・研究公正高度化モデル開発支援事業「倫理審査の質向上を目的とした倫理審査委員向け教材の開発」策定のDVD講習について

松本委員長より、本日は本委員の倫理教育の一環としてDVD講習を実施したい。なお、本教材は神里彩子氏(東京大学医科学研究所)を研究開発代表者とする平成28年度AMED委託費にて策定された教材である旨発言があり、了承した。講習内容は以下の通りである。

【臨床試験の基礎知識③-研究デザイン-】

- 対照試験
- ランダム化試験
- 盲検試験

【次回開催予定日及び開催予定時間】

- 2021年3月18日(木)午後7時00分頃予定

以上