

第 15 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8月19日(木) 午後6時00分～7時10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、本郷、大下、辻
各委員、太田技術専門員、高橋オブザーバー、麻生オブザーバー
1. 欠席者 無
1. 陪席者 鈴木課長、高瀬係長、平田主任、高橋課員
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。

議題

1. 特定臨床研究の定期報告について
松本委員長より、今回申請のあった特定臨床研究の定期報告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。

特定臨床研究の定期報告審査について

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] 高江 正道 准教授

説明者：杉下 陽堂 講師 (分担医師)

質疑

医学の専門家：昭和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10回の本委員会にて説明者より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。

今回は定期報告ですが、申請者からの定期報告の申請が規定の定期報告期間よりも遅れております。この事については厚生局へ確認をし、委員会の方で指導するよう指示がありました。

どのような試験なのか、再度試験内容を紹介のうえで現状の報告を行っていただきます。皆様には試験の継続が問題ないかご審議をお願い致します。

説明者入室

医学の専門家：杉下先生ご参加ありがとうございます。

説明者：よろしくお願ひいたします。

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。どのような研究なのかのアウトラインと現状のご報告をお願いします。

説明者：産婦人科兼務難病治療研究センターの杉下と申します。本来この研究の申請者である高江医師が来る予定でしたが、所用の為、代理で参りました。

まずは試験の内容からご説明致します。

もともと産婦人科領域においては抗がん剤治療を行う女性においては抗がん剤治療後5年後に70～80%の患者さんにおいて閉経する患者さんがいらっしゃいます。閉経してしまい、妊娠を望んでもなかなか妊娠できないということがございます。通常、他の癌におきましては、癌治療前に前もって卵子を取る、あるいは伴侶がいる方は卵子から受精卵という形にしたあと凍結保存し、癌治療後に主治医の許可が下りたら受精卵を本人に戻し妊娠を目指します。

乳癌につきましては、乳癌の約70%はホルモン陽性乳癌といい、エストラジオールという女性ホルモンや、プロゲステロンという女性ホルモンに対して反応性で増殖作用があります。通常、体外受精で卵を取るときは一つの卵子を取るわけではなく一度に複数個の卵子を回収します。卵一つあたりには女性ホルモン値は300pgが標準的ですが、5個取れば1500pgになりますし、10個取れば3000pgになります。それに伴って非日常的な女性ホルモン値の上昇がおきます。この、非日常的な女性ホルモン値の上昇が乳癌にどのように影響するのかわかっていません。海外ではポピュラーな方法になっておりますが、アロマターゼ阻害薬という薬は、閉経後乳癌患者さんの女性ホルモンの上昇を抑える薬です。とくにカナダから始まり現在はカナダ、アメリカ、ヨーロッパで乳癌患者さんに対して治療前の卵回収の際にアロマターゼ阻害薬を内服しながら、テストステロンからエストラジオールに還元する酵素を抑え、低エストロゲン状態で卵子を回収することができます。海外のガイドラインではこの内服について伝わっています。しかしながら、問題となりますのは日本においては薬剤添付文書上、乳癌にのみ使用可能となっており海外と大きく異なる点です。その為日本においては倫理審査委員会を通して使用させていただくことになっております。

医学の専門家：適応外使用ということですね。

説明者：はい。その通りです。

説明者：本日は定期報告となります。報告期間は2020年4月1日～2021年3月21日まで

す。予定症例数は300症例を目指しております。同意取得症例数21例、累積症例数52例、実施例数21例、累積症例数52例となっております。

医学の専門家：委員の皆様よろしいでしょうか。目標の300例は超えていません。杉下先生、こちらは研究の部分と通常診療として行っている部分とあるので、もし、300例に近づいて来た場合にはあらかじめ症例数の変更をしていただいで増やしていく運用のご予定でしょうか。

説明者：はい。その通りです。

医学の専門家：プロトコール、同意説明文書には前回承認されてからの変更事項は無いということでお間違いないでしょうか。

説明者：はい。その通りです。

医学の専門家：利益相反はいかがでしょうか。

説明者：ありません。

医学の専門家：モニタリング、疾病報告については何かございますか。保障の対象になったものなどありませんか。

説明者：ありません。

医学の専門家：完了症例数 0 例、中止症例数 0 例、補償を行った件数 0 例ということが書類で確認ができます。

医学の専門家：定期報告としては、安全性及び科学性並びに妥当性について、とくに有害事象もないので今のところは安全であると考えられるという事と、利益相反に関する変更がない点が審査の要点です。

委員の皆様いかがでしょうか。（委員全員の首肯を確認した）

医学の専門家：今回の委員会への報告申請は本来 2021 年 3 月 22 日から 2 カ月以内であったのですが、遅れてしまっています。これは移管の時期に重なってしまったこともあり、失念されたのだと思います。遅延理由書が提出されております。幸いにして本試験には大きな問題がなく進行しておりますので、今後は定期報告期間を越える事がないよう十分に気をつけてください。

医学の専門家：添付の理由書につきましては、報告期間のことになります。

移管前に昭和大学臨床研究審査委員会にて行われた前回の定期報告では、本来は2019年3月22日～2020年3月21日の期間で申請されるべきところ、2019年3月6日～2020年3月31日までが報告期間として申請され、それを承認しており修正ができません。その為今回は2020年4月1日～2021年3月21日を報告期間とし、次回の定期報告時には2021年3月22日～2022年3月21日のあるべき期間で報告をするという理由書でよろしいでしょうか。

説明者：はい。その通りです。

医学の専門家：こちらにつきましてもご承認いただいてよろしいでしょうか。（委員全員の首肯を確認した）

医学の専門家：プロトコールP. 15項目14、モニタリングについて「当院のデータセンターによってモニタリングされるものとする」と記載されておりますが、同意説明文書P. 12項目18、モニタリング報告書には「モニタリング担当者 産婦人科学 病院教授 長谷川潤一」と記載されております。これにつきましては、次回の審査委員会へ変更申請いただくことでよろしいでしょうか。

説明者：はい。その通りです。

医学の専門家：こちらは今回の定期報告の審議内容ではございません。修正等お気づきになった委員がいらっしゃいましたら次回の申請があった際に、審査委員会でご指摘をお願い致します。

医学の専門家：その他の報告はございませんか。

説明者：はい。ありません。

医学の専門家：委員の皆様、何かご質問はありませんか。

生命倫理の専門家：アロマターゼ阻害薬は適応外使用ということで、臨床研究法に基づいて実施されておりますが、開始からまだ長くは経過していませんが、患者さんへ新しい情報を都度行わなければならないという部分で質問です。実際、日本では承認の方向へ進んでいるのか、あるいは産婦人科学会でのこの阻害薬を用いることについて臨床で使用していこう、というような見解はありますか。

説明者：海外ではスタンダードでガイドラインに明記されているものです。日本の場合は厚労省から日本産科婦人科学会、より専門的な学会の日本生殖医療学会がございまして。日本生殖医療学会に関してはこのアロマターゼ阻害薬の使用につ

いて、使わざるを得ないと考えております。各医師に対して“これは要注意で使用してください”、各施設については“倫理申請をして使用してください”とっています。数が増えることによって最終的には厚労省に上申していくべきものだと、通常の学会の中では話されています。学会発表についてもこのアロマターゼ阻害薬を用いた論文発表、報告発表が非常に多くなされています。学会ではトピックは過ぎて一般化している状態です。多くの施設が使用していますので、広く一般化していくものだと認識しております。

生命倫理の専門家：ありがとうございます。他の治療薬、他の治療方法など、インフォームド・コンセントにもかかってきます。これが本流になってきているという事ですので、大きく動向が変わる際には患者さんへ追加情報を上げられるということは有益なことだと思いました。

一般の立場の者：期間が10年ということで、症例数の関係かとは思いますが、長く感じます。10年かかる理由を教えてくださいませんか。また、一点、同意書の自署の部分が自著になっているのが気になりました。

医学の専門家：次回の変更時にこちらの修正をお願いします。

説明者：はい。わかりました。

医学の専門家：10年が長いということですが、杉下先生、医局ではこの凍結に関してのプロジェクトは10年を超えたのではないのでしょうか。

説明者：凍結ということでは10年超えました。

医学の専門家：並行して走っている研究が山のようにある中での一つかと思いますが、やはり若い方が対象であるための10年という期間なのでしょう。この10年という期間も、もっと長くなる可能性があるのではないのでしょうか。

説明者：おっしゃる通りです。今現在あらゆる癌がございます。若年の乳癌もございます。20歳前後の方の卵を凍結しますと実際には、治療を終えて医師の許可が出るまでには5年から10年経過するのが一般的です。少なくとも許可までに5年かかります。癌のタイプによっては10年かかります。採取した時期が25歳前後であれば使用期間が35歳前後となりますが、十分に妊娠可能な年齢です。私共の認識としましては、10年は長いとは思っておりません。本試験は卵子で乳癌に特化しておりますが、私共は癌の患者さんに対して色々な生殖細胞を保存しております。卵巣になりますと1歳や2歳のお子さんの卵巣も保存しておりますので、その場合は保存期間が20年、30年となります。本試験の期間は現状10年としておりま

すが、時期が来れば更新させていただきたいと思っております。

一般の立場の者：ありがとうございます。大変よくわかりました。待ち望んでいる患者さんがいらっしゃると思いますので、是非成功させてください。

説明者：ありがとうございます。

医学の専門家：今回のプロトコールとは直接関係はないのですが質問をさせていただきます。先ほど刺激の話で、卵子10個だと3000pgくらいにエストロゲンが上がり、と仰っていましたが、アロマターゼ阻害薬でどのくらいまでエストロゲンが下がるものなのでしょうか。刺激をしたときのエストロゲンがどのくらいになるのか教えてください。

説明者：何もしない状態で注射をしますと3000 pgから5000 pg近くまで上がります。アロマターゼ阻害薬を使うと500pgを超えことはありません。500pgを超える女性ホルモン値は通常考え難いです。たまたま偶発的に2つ排卵することもありますので、その際でMAXでも300pg・300pgで600pg。500pgを一つのラインとして考えています。アロマターゼ阻害薬は1錠が5mgなのですが、10個採取する場合、1500pgから2000pg超えてきますと、1錠では大体500pgを超えてきます。そうすると足りないと考えます。恒常性を逸脱した状況になっていると考え、2錠にします。2錠にしますと、例えば20個採取する場合でも500pg以内の正常な恒常性状態で卵子を回収することができるので、癌の促進は無いと考えています。

医学の専門家：その2錠は保険適用の範囲でしょうか。

説明者：アロマターゼ阻害薬は適応外使用になりますが、海外での使用は2錠の内服は一般的です。

医学の専門家：ありがとうございました。

法律に関する専門家：予定症例数300例ということですが、1年間で21例ということでも少なく感じます。これは説明した時点でお断りになった患者さんが多かったということなのか、それともこの試験に該当する患者さんが21名で皆さんが参加されたのか、どのような状態だったのでしょうか。

説明者：乳癌の患者さんが前提になります。実際はマリアンナ医科大学病院に、県立がんセンターなどの妊孕性温存をしていない近隣施設から患者さんが送られてきます。私共のスタンスとしては癌治療を絶対に遅らせないとしております。主治医があとどれくらいの期間までに抗がん剤治療を始めるので、ここまでに何

とかしてくださいという形で紹介状がきます。その該当期間、1週間や2週間で10個卵を回収してくださいとなっても、回収できないことがございます。その場合は正直にお話をさせていただき、目標の日数に対しこのくらいの卵の個数が回収できる、という話をします。緊急的に時間がない場合は、卵巣の中に卵子があるので、卵巣丸ごと手術で取るという選択があります。私共には卵巣組織凍結という卵巣ごと凍結する技術もあるため、状況によって、患者さんにご提案します。抗がん剤治療を最優先として、卵巣摘出の手術であれば、翌日検査、2日目に手術、4日目には帰れます、つまり5日あれば完結します。この様なご案内をしますと卵子凍結ではなく卵巣凍結をしますという患者さんもいらっしゃいます。卵巣と卵子両方という方もあれば、卵子だけという方もいます。そうしますと本試験に同意されるかたには変化があると思います。

法律に関する専門家：患者さんへの説明文書からではわからなかったのですが、今回のアロマターゼ阻害薬を使いましょうと医師から説明を受けた患者さんは、このアロマターゼ阻害薬を使わない場合の他の選択肢の説明もされて、患者さんが理解をした上で阻害薬を選ばれた。その方々が21名ということでしょうか。

説明者：治療との兼ね合いが最優先事項となりますので、癌治療を絶対に遅らせない事を前提に患者さんへお話しします。卵巣保存の選択肢が一つ。独身であれば卵子の凍結保存の選択肢が一つ。既婚者であれば受精卵の凍結保存が一つ。卵子を回収するという事の中に、アロマターゼ阻害薬を使用する場合とアロマターゼ阻害薬を使用しない場合があります。9割の方は女性ホルモン値が上がってくることは良くない事だと乳腺外科の医師から知らされています。乳癌の患者さんは手術後、女性ホルモン値が完全に0になるような治療を行います。その事前知識があるため、女性ホルモン値が上がるお話をさせていただくと患者さんは恐怖感を覚えるような印象を受けます。お話をさせていただいた結果、アロマターゼ阻害薬を使用しないで卵子を回収することを希望する患者さんはいらっしゃいません。

医学の専門家：法律に関する専門の委員、先ほど杉下先生からご説明のあった、“卵巣を切除して凍結保存する試験”は別に走っております。患者さんに説明する際には該当するいくつかの試験の説明文書を並べて説明をし、患者さんは選択しているという状況がございます。今回の試験の説明文書だけでは完結しないため、法律に関する専門の委員の質問がでてきたのだと思います。分かりにくい部分というのは、そのような背景がございます。実際のところは試験のあるものについては説明文書を用意しており、通常診療の場合は病院の中にIC部会という、インフォームド・コンセントを取るときに病院のなかで承認をする部署があります。その部署を通して説明文書が承認されております。

法律に関する専門家：わかりました。

一般の立場の者：同意説明文書P. 9に「フェマラーの適応外使用にあたるため、児の奇形発生や死亡、乳がんの再発などに伴う補償は行いません。」とありますが、一般の立場から読むと適応外使用の薬を使うから被害が生じるのであって補償をするべきではないのかと疑問に思います。

医学の専門家：印象についてということですね。書き方の問題かと思えます。患者さんにとって必要なことをしますので、補償が無いという事実はお伝えしなければならぬのですが、補償しないことによる責任の取り方が何種類かあるので、書き方を工夫していただく必要があります。ご指摘ありがとうございます。

医学の専門家：委員の皆様、本定期報告はご承認いただいたという事でよろしいでしょうか。（委員全員の首肯を確認した）

医学の専門家：今回出たご指摘を次回の変更申請時に生かしてください。お忙しい中、本日は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。

以上の審議に基づき、承認とした。

2. その他

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。

【テーマ 10：インフォームド・コンセントに関する審査ポイント③ーインフォームド・コンセントの方法、「既存試料・情報」の概念ー【改訂】】

- インフォームド・コンセントの方法に関する原則
- 新たに収集する試料・情報と既存試料・情報の概念

【次回開催予定日及び開催予定時間】

- 2021年9月16日（木）午後6時00分予定

以上