

第 77 回 新潟大学中央臨床研究審査委員会 議事要旨

【開催日時】2024 年 9 月 20 日（金）16：00～16：57

【開催場所】新潟大学医歯学総合病院内 病棟 12 階 小会議室 / Zoom によるオンライン会議

【隣席者】事務局：佐藤、貝沼、肥沼

【委員出席状況】

委員氏名	専門分野	性別	所属①	所属②	出欠	備考
◎木下 義晶	①	男	新潟大学医歯学総合研究科	○	◆	
横山 晶	①	男	新潟県保健衛生センター		◆	
長村 文孝	①	男	東京大学医科学研究所		◆	
○上田 隆宏	①	男	医薬品医療機器総合機構		◆	
宮崎 秀夫	①	男	明倫短期大学		◆	
平澤 美華子	①	女	新潟大学医歯学総合病院	○	◆	
大橋 瑠子	①	女	新潟大学医歯学総合研究科	○	◆	
近藤 明彦	②	男	新潟大学法学部		◆	
宮坂 道夫	②	男	新潟大学医学部保健学科	○	×	
種田 和義	③	男	新潟県自治研究センター		◆	
久保田 正男	③	男	新潟県健康づくり財団		◆	

◎委員長、○副委員長

◆web 出席

専門分野：①医学又は医療の専門家／②法律・生命倫理の専門家／③一般の立場の者

所属①：医療機関の特定 所属②：委員会設置者(新潟大学)への所属有無

(1)医学または 医療の専門家	(2)法律・生命 倫理の専門家	(3)一般の立場 の者	(4)5 名以上	(5)男女 1 名以 上	(6)同一医療機 関の者が半数 未満	(7)所属機関に 属しない者が 2 名以上
7 名	1 名	2 名	10 名	男 8 女 2	新潟大 3/10	7 名

【議題 1】

議題名称 研究課題名	<継続審査・重大な不適合報告>事務局管理番号：SP22001 自己免疫性肺胞蛋白症に対する Sargramostim 吸入法の特定臨床研究(PAGEII 試験) : Pulmonary Alveolar Proteinosis GM-CSF Inhalation Efficacy Trial II
研究責任医師	医療機関名： 新潟大学医歯学総合病院 氏名： 中田 光
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2024 年 8 月 22 日
成立要件	成立

結論	継続審議
質疑応答内容	
<u>委員（医学）</u> : COI の確認をしたい。<申告なし>	
<u>（事務局）</u> : 先月の委員会で報告内容が不十分であるという理由で問い合わせを行い、回答を得ている。	
まず、現時点における本研究全体で継続している投与症例、観察症例の有無については、無しとの回答である。	
<u>委員（医学）</u> : 新たに症例をエントリーする事はないので、急いで研究を中止するまでには及ばないという根拠になる。	
<u>（事務局）</u> : 次に、期限切れ薬剤投与に至るまでの詳細な患者経過、実際の介入の内容、時期、他の治療選択肢の検討・判断がなされたのか詳細な報告を求めた。	
報告書の記載を時系列に示す。2022年10月19日に本試験に登録、28日に投与開始、2023年1月23日に原疾患悪化により試験を中止した。その後全肺洗浄を行った上で、救済症例として2023年2月2日に再登録し試験薬吸入を開始した。その後吸入が続いたが、再度悪化を認め全肺洗浄を再度行い、投与も再開した。最終的には7月17日まで試験薬を吸入し、6月1日から7月17日の間、使用期限切れの試験薬が吸入されていた。	
これに関し、本試験薬を500 µgという最大容量で吸入することで、緩やかに改善の傾向がみられたが、悪化を繰り返す状態であった。当症例が未成年であり何度も全肺洗浄を行うことは負担が大きいので、患者さん、家族ともにこの吸入治療を希望されたという経緯が補足されている。	
研究薬が期限切れの状態でも投与を継続する方針については、研究分担医師の一存で行われたと報告されている。	
<u>委員（医学）</u> : 6月1日以降の分が期限切れ研究薬を使用した期間であり、一旦薬の減量などを行うと再度悪化する事があったため、救済措置による使用が必要であるという主治医の判断および家族からの希望である。当該施設の研究責任医師と研究分担医師が関係する医師であるが、研究分担医師の一存で判断したとの事である。	
<u>（事務局）</u> : 次に、研究代表医師と研究責任医師の間で、不適合発生前後のやり取りの詳細、不適合発生後の問題検証・再発防止策検討の詳細について報告を求めた。	
まず、研究代表医師は本試験薬が市販されるまで期間が空くことから、病勢を鑑みて減量することをアドバイスした。この試験薬は500 µgで投与されたが、承認用量は250 µgである。研究分担医師はアドバイスに従い減量したが、再度悪化を認めたことで、減量には慎重な姿勢であったと記載されている。	
不適合発覚に至った経緯としては、2024年7月25日のオンラインモニタリングにて試験薬の数量確認と電子カルテを確認したところ、期限切れの状態で使用されていることが判明したとの事である。同日モニターから研究責任医師に報告がなされ、責任医師は研究代表医師に重大な不適合として報告、8月1日付CRBに報告が上がった。	
この間、当該被検者に健康被害が生じていないことを確認し、当該医療機関で症例登録された他の2例については期限切れの薬剤が投与された問題は認められていない。	
また、委員のコメントを伝えたうえで記載された内容であるが、口頭同意の事実を明確化するため、事後ではあるが確認書による文書同意を得ると追記された。	

続いて再発防止策として、臨床研究法のトレーニングとともに、研究計画変更についての申し出を徹底するよう、研究分担医師に指導したと記載されている。

委員（医学）：不適合発生の経緯として、この試験薬の承認用量が 250 µgを予定していたが、減量するとあまり芳しくなかった経緯がある。発覚後は責任医師・分担医師で確認後、代表医師に報告、その後 C R B に報告という時系列になる。被験者の健康被害はないこと、他の症例に対し期限切れ投与はされていないことが検証され、口頭同意のみではなく文書同意を取るとの意思表明がされた。

再発防止策としては臨床研究法のトレーニングをすることである。

問い合わせにより不適合にかかる判断は分担医師の一存であったことが明らかになったが、責任医師もトレーニングを受けるというようにも読み取れる。

事務局：次に、当該医療機関内における不適合発生前後の院内報告および指示、再発防止のための検討内容の詳細報告を求めた。

7月 25 日研究責任医師は事実を把握し、同日付口頭で不適合の内容を院内報告し、翌週 7月 29 日書式にて病院長報告を行った。当該責任医師は当該医療機関の臨床研究支援センター長であるため、最初に報告を受けたのは自分自身であると記載されている。病院長へは経緯報告後は再発防止策も含めて、了承を得ている。

委員（医学）：当該施設内での経時的な流れを説明いただいた。責任者自身が臨床研究支援センター長であり、報告を受ける立場になり、その後病院長に報告をしたとの事である。

事務局：次に、使用期限の猶予の検討に有用な研究薬製造企業における長期安定性試験データの提示を求めた。

測定数値データそのものは機密事項であるから、開示はできないが、得られたデータを外挿しても有効期間満了後 2.3か月が安定していると推測し、延長期間内で品質規格を逸脱する可能性は極めて低く、品質への影響はないと考えるという見解を得た。

事務局：続いて最終的に使用期限切れ薬剤を投与したリスクを上回るベネフィットが得られたのかどうかの評価を確認した。

使用期限切れ薬剤の吸入により、サルグマリン発売までの病勢コントロールが可能となり、全肺洗浄の時期を先延ばしにできたことは、当症例ではリスクよりベネフィットが上回ると考えられたという見解である。なお、被験者からの健康被害の訴えもない。

委員（医学）：あくまでも主観的な見解である。最後に再発防止策として、当該施設で行われたこと、および研究代表者を含めた研究全体での再発防止策についての報告である。

事務局：まず、再発防止策検討の説明が記載されている。本試験においては個別の被験者に対する救済を行う際は試験調整委員会および安全性監視委員会に諮問し、慎重に対応してきた。使用期限の 2か月前の 3月に研究責任医師・研究分担医師・研究代表医師の間で電子メールにて情報共有を行ったが、使用期限を超えて試験薬吸入を行うことは、研究代表医師は想定していなかった事が一因として記載されている。

緊急避難的な使用の検討を、研究代表者等の合議あるいは研究代表医師に試験計画を変更する事を申し出る必要があったと考える。

さらには当該医療機関では試験薬の管理を薬剤部ではなく医局で管理していたことが一因であるとも記載されている。

これらを踏まえて、再発防止策として 4 点、①実施医療機関を選定した段階で、臨床研究法のトレーニングを実施しているか確認すること。②臨床研究開始前に試験計画の説明に加えて、トレーニングを徹底して行うこと。③試験薬の薬剤部管理の徹底④研究実施医療機関からの定期的な報告、モニタリングの強化を含んだ全体的な問題の把握を徹底することが記載されている。

委員（医学）：研究代表者から出された再発防止策の 4 点になるが、いずれも当然のことであるが、改めて記載されたと考える。

使用期限を超えて試験薬吸入を行うことは想定していないことが不適合の一因とあるが、想定の有無が直接の原因とは結びつかないと思われる。

また、事前に防ぐために試験計画変更を申し出る必要があることを当事者で考えて、合議する場を持てば、未然に防げたのではとある。

試験薬を医局で管理していたというのは、大きな原因である。ほかの臨床試験でも時々聞かれるが、多施設で行う試験ではこのようなことは一因としてあり得るので重要な点である。

また、モニタリングは当然行うが、少しタイトに強化していくという提案が出された。

事務局：追加で事務局から質問した。全肺洗浄が 5 月 9 日に行われ、翌日から吸入が再開されたという記載について、研究計画書では救済例の吸入については全肺洗浄後原則 7 日経過してから吸入再開することが規定されているので、適合していないのではと指摘し、見解をうかがった。

これに対し、研究代表医師が試験調査委員会および安全性監視委員会に諮問し議論したが、間をあけずに吸入再開することは問題ないと意見を伺ったので、研究計画からの逸脱には当たらないと回答があった。

委員（医学）：解釈によると思うが、逸脱症例であるから改定プロトコルに沿わなくてもいいとの事である。
以上が研究代表者からの報告書である。何か意見・質問あるか。

委員（医学）：使用期限の猶予の検討に関して 48 か月までは安定性データがあるとのことだが、実際の製造日とそれが 48 か月以内だったのか確認は必要ではないか。

品質に関する試験の測定値データは機密事項であるが、当該薬剤のロットの製造日については試験とは別の話であり、一般的に提供可能なのでは。

委員（医学）：では申請者に確認する。

委員（法律）：本人と家族に口頭で同意を得た件について、使用期限は過ぎていることについてのリスクや、医学的な効果の必要性をどの程度説明しているかの報告がない。なぜ文書による同意を得なかつたのか。そもそも、本当に同意を得たのか、具体的な説明内容が重要である。

委員（医学）：確かにこの報告書からは読み取れないので、再度確認する。文書で同意を得なかつた事については、予定通りの使い方での同意書しか存在しなかつたため、研究計画に基づいた同意書が使えないで口頭でよいと判断したのではと回答からは推測されるが説明理由として合理的ではない印象がある。

委員（法律）：そうであればむしろ丁寧に説明して同意を得るべきである。どのような説明をしたのか経過の報告を求める。

委員（医学）：口頭同意のカルテ記録の開示を依頼するべきか。また、文書同意を改めて取得するとの事が、その文書の提出を求めるとき、委員会で審議しなければならないのか。

委員（医学）：口頭同意を正当化するための詭弁かもしれないが、その記録の提出を再度求めて確認する権限が委員会にあるかどうか疑問である。

事務局：カルテ記録の開示請求について、監査に近いことを委員会が出来る規定があるので、可能である。

委員（医学）：既に起こってしまった事なので改めて文書で同意を得る意味があるのかどうか、そしてそれを新たに委員会で認める必要はなのではないか。それを行うと事後同意を委員会が正当化することになるので、経緯や状況を説明する文書を残し、報告していただくのがよい。委員会が事後の文書同意を認めると、行為自体も認めたことになるので、同意書としないほうが良い。

そもそも正しい行為でないので、同意した事を委員会が正当化する意味はないと思う。

委員（医学）：その対応が妥当と思われる。臨床でも境界領域の処置で同意を取りらずに起こった事故に対して、事後検証の時に事後同意を取ることはしない。

本件は口頭同意が事実なので、報告書という形式で提出していただく。

事務局：参考まで、今週報道された類似の不適合案件について説明する。臨床研究ではなく、先進医療において、誤って使用期限切れの薬剤を使用した重大な不適合の事例である。在庫薬剤が全て使用期限切れの状態で、新規症例登録が行われた際に新しい搬入を受けたが、手違いで期限切れ薬剤を使用した。部会の報告書の内容としては時系列の詳細な報告、発生理由の考察、対象者への対応と影響、同一施設の他の対象者の状況、他施設の状況、薬剤提供者の見解が記されていた。今回の SP22001 の報告書もすべて網羅されている。

また、対応についても CRB 審議、効果安産性評価委員会審議、組み入れ停止、製薬企業への報告、AMED 報告、病院長報告がなされているが、今回の SP22001 についても対応はされている。

委員（医学）：類似案件がどのような対応をしているか、我々の委員会では今回の案件が初めてなので、漏れている対応がないか参考に纏めて示した。現状の対応として今までの質問内容で、ほぼ網羅されているし、本日の追加の質問事項に回答いただき、まとめていただければ、この類似案件に相当する程度の遜色ない報告書が出来ると思われる。

事前に作成した現状での当委員会の勧告案として、試験薬の薬剤部管理の徹底、個人の倫理意識に関する教育を含むトレーニングの徹底、全ての関係者で薬剤使用期限に関する共有の徹底、の 3 点にまとめたが、本日の質問、議論もあるので、継続審議としたい。追加で質問・意見などあるか。<意見なし>それでは本件は全会一致で継続審議とする。

<審議終了>

【議題 2】

議題名称	<定期報告>事務局管理番号：SP19002
研究課題名	慢性腎臓病患者における治療用特殊食品（低たんぱく質米）の使用が腎機能低下速度に与える効果に関する多施設共同無作為化比較試験
研究責任医師	医療機関名： 新潟大学医歯学総合病院 氏名：後藤 真
資料受取年月日 (審査依頼書作成日)	2024 年 9 月 10 日

成立要件	成立
結論	承認
質疑応答内容	
<u>委員（医学）</u> : COI の確認をしたい。<申告なし>	
<p><u>（事務局）</u> : 予定症例数 150 のところ、同意取得が 112 例、実施が 109 例、完了が 101 例、中止が 8 例である。疾病等の報告はなし、不適合については重大なものが 1 点、既に委員会報告済である。その他 8 件不適合があるが、全て許容範囲外の来院である、評価としては、疾病等も発生しておらず、安全性及び科学的妥当性に影響する情報も得られておらず、本研究を継続して実施することに支障はない。COI の変更もない。</p>	
<u>委員（医学）</u> : よろしいか。<意見なし>では全会一致で承認としたい。	

【事務連絡】

以下、事務局より案内した。

- 山梨大 CRB からの審査意見業務引継ぎについて、過去の審査資料の移管を完了し、委員からの意見はなかった旨報告した。
- 来月以降のスケジュールを案内した。

以上