

第5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 2020年5月21日(木) 午後7時00分～8時40分
1. 場 所 教育棟5階 セミナー室1・2
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：13件
松本委員長より、今回の重篤な有害事象報告は13件あり、内訳は、本学1件、本学以外12件である旨報告があり、了承した。

議題

1. 特定臨床研究の審査について
松本委員長より、今回申請のあった1件および、継続審査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。

(1) 臨床試験(努力義務)の新規審査について

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〕

(2) 特定臨床研究の継続審査について

第4664号 SMU0101 非侵襲脳圧類推装置の臨床試験
〔脳神経外科学 / 後藤 哲哉 准教授〕

(1) 臨床試験(努力義務)の新規審査について

臨床試験(努力義務)の新規審査について、松本委員長より以下の事前説明があった。

今回の研究は、PMDAから「Non GCP」に該当するため治験に準ずる管理体制を敷

くようにという指示が出ている試験です。そのため、本委員会による審査を希望されている経緯があります。

本研究の研究責任医師である津川教授より、配付資料に基づき次のような説明があった。

今回の研究は遺伝学的パネル検査 KMPMJ-G01 の臨床性能評価試験です。

遺伝子診断プログラム KMPMJ-G01 と申しますのは BRCA1/2 の遺伝子、乳がんの遺伝性乳がん卵巣がん症候群の原因遺伝子を評価するシステムです。

現在、日本では米国ミリアドジェネティクス社の BRACAnalysis 診断システムが唯一保険承認を得ています。今回コニカミノルタプレジジョンメディシンジャパン株式会社のもを薬事承認、厚労省の認可を得て保険適用されることを目指してデータを取るために本試験を企画しました。

本研究では BRACAnalysis CDx 検査をすでに受けた患者さんを対象に行う多施設共同の試験となっており、その患者さんの遺伝情報及び、血液検体 DNA を用いて一致率を調べる試験です。

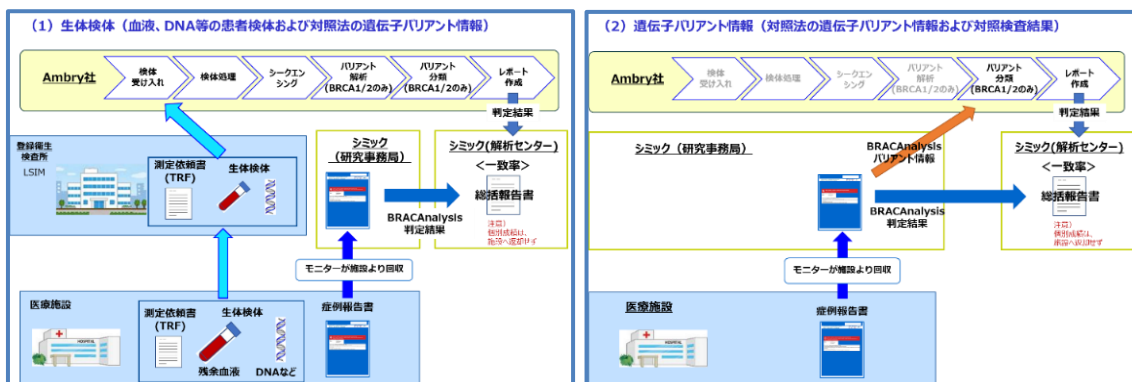
試験としては大きく 2 通りあり、遺伝子バリエーション情報のみを用いる研究と、患者さんの血液を採った後の余剰検体を用いて、その一致率を調べるものです。以上が概要になります。

試験説明・質疑等は以下の通りである。

【対象】

- (1) 本人に同意能力があり、20 歳以上(性別は問わない)
- (2) 本研究に登録されるまでに対照法の検査結果が出ている、乳がんまたは卵巣がん患者と診断された方
- (3) 対照法の検査結果の提供及び/または、生体検体の提供並びに当該検体の利用について文書による同意が得られた患者

【研究のデザイン】



質疑

医学の専門家：事前の審査の中では「よくわからない」という意見が多数ありました。一般の方には分かり難い内容のようです。

申請者等：患者さん用の説明文書にある「4. 研究の方法について」に、図が 2 種類あり、それが分かり易いかと思います。

1) 血液もしくはDNAを用いる場合



2) 遺伝子バリエアント情報を用いる場合



今回の検査は、BRACAnalysis という遺伝子の検査をすでに行っており、その中の BRCA という乳がんの原因遺伝子の一つについて、(変異があるかないか、変異以外のいわゆる病的変異と、病的とは、はっきりわかっていない変異とがあります) 検査の結果が既に出ている患者さんが対象となります。

1) は、血液または DNA を用いる場合です。

すでに結果が分かっている患者さんより血液あるいは DNA を取ります。一般の乳がんの患者さんは、定期的に乳がんの治療で採血をしています。その際に行った採血の余剰検体を登録研究所、また、アンブリー社へ送り、採血の結果から遺伝子検査をします。その結果と、すでに出ている BRACAnalysis の情報とが、一致するかを調べます。

2) は、遺伝子バリエアント情報を用いる場合となります。

BRACAnalysis の結果レポートだけをアンブリー社に送ります。検査会社にこれまでのデータを貯めたデータベースがあります。そのデータベースに同じ部位の、病的変異のあるものや無いものと情報が一致するか等を調べるものです。

それらの結果をもって、BRACAnalysis と遺伝子診断プログラム KMPMJ-G01 が同等な結果をもたらすことを実証する試験になります。

医学の専門家：今の説明を聞いても分かり難いです。

一般の立場の者：BRCA と言われても分かり難く、バリエントとコンパニオン診断も分かりません。箇条書きでもいいので簡単に説明があるとより良く分かります。一般の方用に書かれている説明文で、バリエントやコンパニオン診断という言葉が唐突に出てきますが、自分で調べてようやく「多様性や医薬品の効果や副作用を投薬する前に予測するために行われる臨床検査」のことだと分かりました。調べなければ文脈が読み取れません。

おそらく専門家の先生方は問題なく読めるのですが、一般の方向けに平易な言葉で書いていただくか、言葉（バリエント）の後ろに括弧書きで説明頂くのが説明文書として成り立つと思います。箇条書きにさせていただいても、文中に書いていただいてもよろしいかと思います。

一般の立場の者：読み解くには一生懸命辞書を引く必要がありました。私は他にBRCA1/2を調べました。また、参加人数の138名についてですが、統計学上の必要数なのだろうとは思いますが、そこが分かり難かったです。

専門用語が入る事は仕方のない事だと思いますが、「こういうことで138人なのだ」や、「統計学的に」など、その理由を書いていた方が分かり易いと思います。

一般の立場の者：「オラパリブ」と記載されていますが、最初の方はそのまま「オラパリブ」と書いており、後の方には「オラパリブ（抗がん剤）」と書いています。最初から括弧書きを付けていただきたいと思います。

医学の専門家：一般と専門家の各々の立場両方の気持ちが分かるのですが、「個別化診療」や「遺伝子変異がある人に対して効く薬を使っているのを前提に薬を使うのを振り分ける」、「検査をしてオラパリブ（抗がん剤）を使う」という試験の前提を、もう少し平易な言葉で説明文書に載せていただくと、プロトコールではわからなくても、説明文書を読めば一般の委員も分かり易く、理解しやすいのではと思いました。

医学の専門家：自分が理解できる範囲であったため、説明文書の方は患者さんの視点で読んでいませんでした。他の委員の意見を伺い、その通りだと思いました。

医学の専門家：そもそも「コンパニオン診断が実用化されているものがある」のに、同様なものの検査をなぜやらなければならないのか。開発する必要性やメリ

ットなど、シーケンス法と次世代シーケンス法で、例えばメリットとしてコストが安く、今のものよりも勝っているという記載がない為、患者さんからみると、なぜこの試験をする必要があるのかわかりません。その前提のコンセプトを少し整理して追記いただくだけでも、だいぶ分かり易く、その点がこの試験を行うのに重要な点になるのではないかと思います。

医学の専門家：医学の専門家からあった事前質問に、「新しいもので行った情報は主治医のところには戻ってこないのでしょうか。」というものがありませんでしたが、いかがでしょうか。

申請者等：そうです。

医学の専門家：戻ってきてしまうと、臨床研究法の適用になって介入研究になってしまうため、確認をしました。

生命倫理の専門家：倫理的に問題がありそうなものも、主治医には返さないとのことですが、有益なデータが得られた場合でも返さないことで、患者さんの利益がなくなってしまうことはないのでしょうか。

申請者等：それはありません。BRACAnalysis 診断が日本で唯一認められた検査なのですが、これが 1 社独占であるということが実は問題なのですが、そこは置いておくとして、BRACAnalysis の結果で、すでに治療は行われておりますので、その結果以上に患者さんにメリットはありません。患者さんの治療を変更することはありません。

医学の専門家：技術専門員からあった事前の質問に残余検体の流れが分からないというものがありません。

申請者等：採血をするときに EDTA 採血管を用いて行われることになります。そこに必要な量の採血をしますが、足りなくなるとは困るため、どの施設でも若干多めに取っておくように事実上なっています。その若干多めに取られている血液は、そのまま破棄されています。それを捨てずに使うので、余った血液を使うことになり、改めてこの試験の為に採血を行うものではありません。

医学の専門家：具体的にその辺りが書き込まれていなかったため、委員のほうから事前質問が出ています。また、検体の集め方に聖マリアンナ式の集め方と聖路

加式の集め方があるようです。

当院では通常の採血管を使用し採血したところで、バックアップ用に分注しておいてもらう。ということによろしいですか。

申請者等：採血管の中に血液が残っていると思うので、それをそのまま捨てずに通常診療後も保管しておき、それを後から使うということになります。

医学の専門家：技術専門委員から「同意のタイミングと残余検体を残しておいてもらう依頼の流れの順番が分かり難い」という意見がでています。

申請者等：先に同意をいただいた上で行います。

医学の専門家：そのことが読み取れない為、プロトコールとしては不備となり、その点を技術専門委員から指摘を受けております。

また、聖路加の方はやり方が違い、翼状針で取った場合と普通にシリンジで取る場合があるのですがシリンジで取った場合心配なのが、予定より余分にとることが可能なことです。

申請者等：性悪説に立って考えてしまうとそうなります。

医学の専門家：そこは、「余分には採取しない」ことをよく担保していただかないと、倫理的に問題が残ってしまいます。

各病院での検体の取り扱いの流れが多少違ってしまうのは仕方のない事ですが、今回の場合、「治験並みに厳重に実施すること」というのが PMDA からの条件であるため、その点が担保できているプロトコールで動いていることを保証する必要があります。そういった意見書を出さなければなりません。その意見に従って先生の方で漏れのないようお願いしたいと思っております。くれぐれも余分にとっているということを後で、モニタリングや監査の段階で指摘がされることが無いようにしてください。患者さんにも明確な説明をする必要があると思います。技術専門委員の方からは「最初から余分に採ればよいのでは」「余剰検体を使うのは無理ではないか」という意見が出ております。

これは PMDA からの条件でもありますので、その辺りは厳しくしていただかなければ倫理的な問題になります。ポイントを工夫していただくようお願いいたします。本学での方法は、真空採血管での採血なので余分にとらないことを保証できます。聖路加や他の施設も本学の方法であれば、(検査室の方が手間ではありますが)必ず残余検体を使うこととなります。

申請者等：聖路加方式は審査の直前に分かったので、そこはこれから確認します。

医学の専門家：残余検体の流れについては倫理的にも大事な部分なので、当委員会の条件としては採血方法について明確にさせていただくことで承認したいと思いますがいかがでしょうか。

（→意義はでなかった）

技術専門員：統計解析のところに、感度と特異度しか記載がないのですがこれ以外は取らないという認識でよろしいでしょうか。

申請者等：エンドポイントとしてはそのみとなっております。それ以上の解析は今のところ予定していません。倫理観を求められているデータはこの2つだと思います。

生命倫理の専門家：説明文書の中で研究の流れが見えない、共同研究機関間、あるいはこのデータが最終的にどこの企業に行くのかどこのデータベースに集めるのか、全体の体制が分かり難いです。最終的に研究内容が「どこに集められて何の目的で」を分かり易く追記いただきたいです。

医学の専門家：今回の研究はアンブリー社でBRCA以外のものは担保しないと、だとしても結局パネルの検査なので他のものについても検査はしているはずなので、その辺りの情報はアンブリー社のデータベースに登録できると思うのです。しかし、患者さんの説明文書にはその事が記載されていない為、追記する必要があるのではないのでしょうか。

申請者等：今回臨床試験ということでBRCA Analysis との同等性を評価するというエンドポイントだけの試験になりましたので、その点に対しては記載していませんでした。

医学の専門家：研究目的はそれで良いのですが、情報が流れてどこに行くのかというところは患者さんに説明を誰の責任において、自分の情報がどこに流れるのかを開示する必要が倫理的にあります。

申請者等：対応いたします。

一般の立場の者：説明文書において聖マリアンナとそれ以外の施設の説明文書では内容が若干違っております。聖マリアンナでは「遺伝子診断プログラム KMPMJ-G01 について」の部分でコニカミノルタジャパンの事を書いているところが、その他の施設では省略されている、などの違いがありますが、これは何を意味しているのでしょうか。

申請者等：統一されていないようです。統一できる箇所は統一致します。

申請者等：説明文書・同意書の各施設の違いについて、施設によってはバリエーション情報のみを回収する施設と、生体検体とバリエーション情報の両方を回収する施設と 2 パターンあります。その方法に合わせた内容に変えている為、全施設統一とは一概にはいかないのですが、今ご指摘いただいた箇所は統一致します。

医学の専門家：各施設によって説明文書はオリジナルに小修正が可能で施設にあっているものを使用するというのが、臨床研究のパターンなので施設によって多少異なります。整合性がとれない箇所もありますが、特定ではなく本研究は努力義務であるため、説明文書の細かい部分については各施設での承認となり、この委員会で審議する部分ではありません。よって、本委員会からは、整合性がとれる範囲でとっていただくようお願いをするのが今回の案件では限界かと思えます。一般の立場の委員が今指摘した部分は統一すべき箇所だと思います。

一般の立場の者：説明文書の「6 研究機関と参加人数について」6 施設と記載しているところと、6 施設程度と記載している箇所があります。また、「13 研究費と利益相反」に審査が聖マリアンナ医科大学臨床研究審査委員会と記載しているところと聖マリアンナ医科大学の利益相反管理委員会と記載しているところがあるので、統一願います。

医学の専門家：一般の立場の者(辻)の事前指摘にありました「試料の保管と破棄に触れていますが、他の施設では触れていない」件につきましては、先ほどもありました施設によって生体試料を集めないということもあり違うことがあげられますが、再度確認いただいて、間違いがないよう必要に応じて修正をお願いします。

申請者等：COI のところで確認させていただきたいのですが、本研究開始前に、今回の研究は特定臨床研究にはあたらないので、臨床研究法では努力義務になると思うのですが、院外に出すにあたってその病院として院内の審査が必要になると

きは、院内の審査にかけたうえで、聖マリアンナ医科大学の CRB にかけると思います。それが不要ないところではそのまま文書を出して聖マリアンナ医科大学の CRB にてご審議頂くということで、各施設によって仕様が異なっていて、説明文書はそれに合わせた記載になっております。

医学の専門家：審査をするかしないかは、その施設の責任において内部規定のとおり運用していただければと思います。全ての責任を PI が追わなければならない特定臨床研究とは異なる試験であると理解しております。

申請者等：各施設の説明文書・同意書につきまして、本審査が通りました後、再度施設内で審議をかける必要がある施設がございます。その際にその施設で新たにご指摘が入る可能性があります。修正が発生した施設につきましてはどのように対応したら宜しいでしょうか。

医学の専門家：その場合は各施設で自由にして下さって結構です。特定臨床研究ではないので、各施設の病院長、学長の決裁が必要かと思しますので、倫理指針と同じ流れで行っていただき、当委員会へは報告のみしてください。

申請者等：匿名化のやり方のところで都度発番をする形でしたが各施設で対応表を作成し、その番号をつかって運用するという形に変更させていただきたいのですがよろしいでしょうか。

医学の専門家：各施設の対応表が適切に管理され匿名化された情報が中央に集まってくることで担保されるのであれば、どのような形でも倫理指針通りに行ってください。

申請者等：この変更も今回の修正で同時にさせていただきます。

以上の質疑に基づき、申請者退席後、審議の結果、追記および修正箇所後、委員長と副委員長が確認し承認することとした。

【条件等】

- (1) 同意説明文書の専門用語等（BRCAAnalysis、バリエント、オラパリブのコンパニオン診断、BRCA1/2、個別化診療など）を一般の方にもわかる表現に改善すること。（括弧書きで説明を追記する、または箇条書きにして説明をつけるなど）

- (2) 「遺伝子変異がある人に対して効く薬を使っているのを前提に薬を使うのを振り分ける」、「検査をしてオラパリブ（抗がん剤）を使う」という試験の前提を平易な言葉で同意説明文書に追記すること。
- (3) 残余検体の利用方法を具体的に詳記すること。
- (4) 採血方法が病院によって異なる場合、それぞれで残余検体の利用を保障できるように、担保・明示すること。または、採血方法を全ての病院で統一すること。
- (5) 研究データのの流れと、各段階での責任の所在が分かり難いので、プロトコール/説明文書共に修正すること。
- (6) 本研究ではバリエーション情報や生体検体以外に情報が研究費等により収集される可能性がある。説明文書に明示すること。
- (7) 同意説明文書が実施施設毎に若干異なるが、一部の重要な点について、整合性をとる必要がないか精査し、必要に応じて修正/統一すること。（コニカミノルタジャパン社名の有無、施設数が「6」「6程度」と差異があること、など）

(2) 特定臨床研究の継続審査について

特定臨床研究の継続審査について

松本委員長より、2月20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。

医学の専門家：全体として分かり難い部分があり読み取り難かったため、修正をかけた最終版の書類です。まずはサマリー部分「0. 概要」のシェーマをご確認ください。患者さんが来院してから同意取得までの流れの図を修正いただきました。通常診療にて脳圧があがっている方ということが分かるように追記されております。

また、測定内容の詳細を追記しております。呼吸データの測定方法についても追記されました。

頭蓋内圧の測定方法が分かり易いシェーマになっております。

P. 9 には朱書き部分が追記され、分かり易くなっております。また、P. 20 には主要評価項目について追記されました。副次的評価項目は今後削除される予定です。P. 19 にある「主治医が耳垢のある際に、耳垢除去が困難だと主治医が判断した際には耳鼻科医に依頼する」旨の追記がなされましたのでご確認ください。

同意説明文書の P. 2、P. 4 は分かり易くという依頼から修正がされております。

また P. 7 診療の予測される利益につきまして、「通常診療の範囲で行います。」という箇所と、「あなたが新たな利益を受けることはありません。」という箇所が朱書きで修正されております。

何かお気づきになることはございますか？（→意見はでなかった）

医学の専門家：事前審査にて指摘があった箇所を報告致します。

プロトコール P.20 主要評価項目について、「データ収集によるプログラム改善の検討」へ修正していただくほうがよいであろうと判断致しました。

副次評価項目については、記載されているが、副次評価項目はそぐわないであろうと判断し、削除していただくよう提案することに致しました。

プロトコール P.27 17.1 研究の資金源ですが、信州大学の事が記載されており、本学の事が記載されていません。信州大学は今回アドバイザーという立場であり、データ解析と判断に協力していただくようで、記載のある研究費の部分は以前の情報のようですので、削除し、本学の情報を記載していただくよう修正依頼をすることに致しました。

同意説明文書P.9項目19. この研究の資金源に信州大学はアドバイザーであるということを確認しておりますが、こちらの記載が十分に書き直しをされていないため、実際の解析は本学と開発している企業の間で行い、信州大学はアドバイザーであることを記載いただきます。

プロトコール P.30 項目 22.2 個人情報の部分に個人情報管理者について記載がありますが、6行目「管理責任者：各施設の研究責任医師」とあり、本研究は単施設実施ですので「各施設の」を削除していただきます。

同意説明文書のP.9項目20. 個人情報の取扱い に同じく個人情報管理者について記載がありますが、ここを「管理責任者」にし情報漏洩を防ぐよう修正いただきます。

以上の部分を再度修正いただこうと思いますが、ご意見はありますでしょうか。

医学の専門家：資金提供と研究の解析は独立性というか、資金提供があるのと、お金を出している人が研究の解析をするということに対して、特に同意説明文書は明確に記載した方がよいと思います。

医学の専門家：今回解析と記載がありますが、そもそもデータを使つての解析を行いません。取れている生の試料を使い、どの程度のプログラムをどうゆう風に改善したら一番良い結果がでるか、繰り返し企業が、集めたデータを利用して自社開発の機械がより良くなるように試行錯誤していくための基礎データなのです。

医学の専門家：説明文書は、データを都合の良いように改ざんされるのではないかとの誤解を払拭する記載に修正が必要です。データを享受するという意図が分

かり難しいです。

医学の専門家：データをいただいたものをデータベースに入れ機械をよくするためずっと使わせて頂くというような書き方で、より明確に記載していただくように依頼します。

以上の質疑に基づき、審議の結果、追記および修正箇所後、委員長と副委員長が確認し承認することとした。

【条件等】

- (1) プロトコール P. 20 主要評価項目について、「データ収集によるプログラム改善の検討」へ修正すること。
- (2) プロトコール P. 20 副次評価項目について、副次評価項目は今回の研究に必須か検討し、対処すること。
- (3) プロトコール P. 27 項目 17. 1 研究の資金源について、本学のことについて記載すべきである。記載されている信州大学の内容は必要性を再検討すること。
- (4) プロトコール P. 32 の研究支援体制に、信州大学はアドバイザーである旨記載がある。解析は本学と機械を開発している企業の間で行い、信州大学はアドバイザーである旨を、同意説明文書 P. 9 項目 19. この研究の資金源について に、明確に記載すること。
- (5) プロトコール P. 30 項目 22. 2. 1 個人情報等の取扱いについて、6 行目「管理責任者：各施設の研究責任医師」の記載について、本研究は単施設実施の為、「各施設の」を削除すること。
- (6) 同意説明文書の P. 9 項目 20. 個人情報の取扱いについて、「個人情報管理者のもと」を、「管理責任者」に修正すること。

2. その他

なし

【次回開催予定日及び開催予定時間】

- 2020年6月18日（木）午後7時00分頃予定

以上