

宮崎大学医学部医の倫理委員会報告について
(平成 28 年 6 月 17 日開催分)

ショートレクチャー

岩江准教授より、配付資料に基づき、「利益相反のマネジメントと研究倫理審査」についてのショートレクチャーがあった。臨床研究における利益相反（COI）とは、研究者が当該臨床研究に関わる企業及び団体等から経済的な利益（謝金、研究費、株式等）の提供を受け、その利益の存在により臨床研究の結果に影響を及ぼす可能性がある状況のことであるが、昨今の産学連携活動の増加などにより利益相反状態になることはごく当たり前となっており、その状態により研究の正しい実施が阻害されないように、上手く「マネジメント」していく事が重要となっている。医の倫理委員会としては被験者保護の観点から、

1. 利益相反状態の存在の有無
2. 存在しているなら公正な研究の実施が歪められる可能性について研究者が認識しているか
3. そのことについて明確に説明をおこなっているか
4. その可能性を認識し、成果が歪められることがないことを宣言しているか、またその具体的対応を取っているか

上記の確認が重要となっている旨の説明があった。また、利益相反は研究者のみならず審査する医の倫理委員会委員にも発生するため、審査する研究に関わる企業との利益相反状態が発生した場合は、審議に加わらない旨の誓約書を提出することとした。また、委員より「委員多数が利益相反状態にあった場合の審査はどうなるのか。また、利益相反状態にあることをあえて黙っていた場合はどうなるのか」という質問があり、多数の委員が利益相反状態にある事はレアケースであると思われるが、定足を満たさず審議ができない可能性があるため、その際に検討することとした。また、利益相反状態をあえて黙って審議に参加した場合は、審議のやり直しとなり、そのペナルティについては全国医学部長病院長会議の資料の内容を調べることにした。また、この宣誓書の「審議には参加しない事」の「審議」については、最終的な議決の事とし、途中の議論については自ら利益相反状態にあることを宣言の上、参加することは可能とした。

議 題

- 1) 2016-084 腓充実性腫瘍性病変に対する側孔付き 20G 穿刺針を用いた超音波内視鏡ガイド下穿刺吸引法における通常陰圧吸引法と高陰圧吸引法の組織採取に関する多施設共同前向き無作為化比較試験

研究課題について、実施責任者である消化器内科 河上 洋 教授より配付資料に基づき、研究の概要について説明があった。

審議の結果、以下の事項について修正後、委員長確認の上、承認することとした。

1. 研究計画書 P22 「24. 研究資金および利益相反」および、同意説明文書 P7 「 17. 臨床試験の資金源や利益相反は、次の通りです」に「委任経理金」についても追記すること。また、委任経理金の場合、寄付金を含むため、本研究で使用する機器の企業（Cook Japan 株式会社）から

年額 100 万円以上の寄付がある場合は COI 委員会へ申告すること。

2. 症例報告書：病理報告書 P2・組織スコアのチェックの 2「かのう」を漢字に訂正すること。
3. 同意説明文書 P6「16. この臨床試験に参加された場合の費用負担は、次の通りです」の重篤な健康被害が生じた場合は、実施責任医師が加入する臨床研究保険で対応する旨の記載を削除し、「注釈）」以降の文章も併せて削除すること。

2) 「わが国における国内未承認薬を用いた熱帯病・寄生虫病の最適な治療法の研究」の有害事象報告について

配付資料に基づき、寄生虫学分野が統括実施責任者となっている臨床研究「わが国における国内未承認薬を用いた熱帯病・寄生虫病の最適な治療法の研究」において、共同研究機関となっている他院において発生した重篤な有害事象報告についての経緯及び重篤な有害事象等発生時の報告・対応に関する標準業務手順書に従い、医学部長より医の倫理委員会の意見を聞くこととなった旨の説明があった。また、板井委員長より、医の倫理委員会として「このまま研究を継続するか」、「再発防止策が明確になるまですべて中止するか」を審議し、医学部長に答申する旨の追加説明があった。

●本件の経緯

本年 5 月 28 日、本研究の共同研究期間である他院において、重症マラリアと診断された患者（40 歳代女性）にキニーネ注射薬を投与する際に、初回 750mg 投与すべきところを 3 倍量にあたる 2250mg を投与し、その後、6 月 10 日に患者が死亡した。

本学では 6 月 1 日に本学の研究実施責任者より臨床研究支援センターへ有害事象発生した旨の報告があり、6 月 3 日に倫理審査申請システムより報告（第一報）があった。同日、有害事象が発生した医療機関とは異なる、他の共同研究機関より派遣された医師がヒアリング調査を行った結果、当該病院における症例登録の一時中止を勧告した。6 月 6 日に本学の研究実施責任者より、本研究を統括している研究班全体に対し、有害事象の内容と薬剤使用に関する注意喚起をメールでおこなうと共に、AMED へ「健康危険情報通報」を送付した。その後、6 月 16 日、有害事象が発生した当該病院より本学の臨床研究支援センターへ重篤な有害事象に関する報告書（第二報）が提出された。

●本有害事象が起こった背景

本研究はマラリアを初めとする熱帯病や寄生虫という特殊な症例を扱うものであり、重症例により効果のある国内未承認の薬剤（海外では承認済）を使用するもので治療と表裏一体のものである。死亡例については、原疾患のマラリアが原因なのか過量投与が原因なのかは現段階では不明。3 倍量を投与した経緯については、派遣された医師の聞き取り調査によると、正しい量のキニーネ注射薬 750mg のオーダーは、マラリアと診断した感染症内科の医師（経験年数等不明）より出されたが、当直であった 2 年目の薬剤師（夜間薬剤師当直は 1 名体制）がフランス語で箱に記載のあった「3 ampoules de 2 ml “2 ml アンプルが 3 つ”」の表記を“3 アンプルで 2 ml”と勘違いした可能性が高く、3 箱払い出した。その後、当該病院には 4 月に入職直後の担当救急看護師（臨床経験 7 年目）は、入職して間もないことから当該病院内部の取り決めでトリプルチェックを行うことになっていたが、繁忙な時間帯であったため、救急看護師と救

急担当医でダブルチェック（感染症内科医師は投与の場面で確認していない）の上、キニーネ注射薬を投与した。

● 医の倫理委員よりの意見

- ・本研究は多数の医療機関および医薬品があるため、どの医療機関においても同様事例が起こらないように、計画書への配慮が必要ではないか。少なくとも投与量については計画書に記載し確認する必要があるのではないか。
- ・キニーネ注射薬をオーダーした医師がどの程度の習熟度があったのか不明である。また、当該医師が本研究に関与可能かどうかは、当該病院の倫理委員会で承認された研究計画書を確認する必要がある。
- ・研究でありながら治療としての側面が強いのであれば、研究中止後対象の患者が発生した場合、本研究の薬剤を必要としている患者に投与ができなくなるのは人道的にもよくないのではないか。
- ・医師や看護師、薬剤師のトレーニング及びアンプルの明記など具体的な再発防止策をとる必要があるのではないか。
- ・臨床試験薬は重要な薬剤であり、その管理、払い出しの体制を作る必要がある。施設ごとの問題でもあるが医療安全の観点からも考える必要がある。
- ・稀少疾患というが、キニーネ注射薬については医学生の教科書にも、マラリアの際には使用する事が掲載されているほどメジャーな薬剤である。
- ・当該病院から提出された「重篤な有害事象に関する報告書」の「有害事象の転帰」が「軽快」になっているが「死亡」ではないか。また因果関係に関する情報の「有害事象との因果関係」の記載が抜けているが「不明」もしくは「否定できない」ではないのか。また、この第二報については過量投与の影響については一度軽快し、その後死亡と読み取れ、死因として薬剤の過量投与ではなく、脳マラリアであるという方向性で問題はないのか。家族へのICもこのように行われている可能性もあり疑問を感じる。本学の研究実施責任者教授がAMEDへ提出した「健康危険情報」には過量投与が有害事象の原因となったことを否定できないと記載しており、過量投与と死亡との因果関係については「まったくない」とすることはできないのではないか。

● 医の倫理委員会としての見解

上記意見を鑑み、種々検討の結果、下記について医の倫理委員会の意見とし医学部長に答申することとした。

1. 研究全体の継続は可とする。
2. 聖路加国際病院においての本件に関する今後の対応や取扱いについては随時報告すること。
3. 聖路加国際病院より厚生労働大臣に対し、「予測できない重篤な有害事象報告」を速やかに行うことを通達する。
4. 聖路加国際病院より「重篤な有害事象報告」を全ての共同研究機関に行うことを通達する。
5. 聖路加国際病院で承認されている研究計画書を提出すること。
6. 本件に関するAMEDの意見がどのようなものか報告してもらうことを通達する。
7. 有害事象報告第二報の書き方について指導する。「重篤な有害事象に関する報告書」の「因果関係に関する情報」の項目内の「有害事象との因果関係」について、どの選択肢にもチェックマ

ークが付けられていなかったため、「否定できない」または「不明」にチェックを付けた上で報告するようにすること。

8. 研究実施体制を再確認し、研究者以外であっても理解できるよう、薬剤の取扱、投与方法などについて記載した手順書を作成すること。また研究計画書、同意説明文書についても必要であれば改定し、変更申請をすることを通達する。

9. 代諾者より取得した同意書について、プロトコルで定められた研究の同意書であったか否かを含め、その内容について報告するよう通達する。

2. 報告

1) 医療情報部の研究について

岩江准教授より配付資料に基づき、平成16年10月1日～平成17年3月31日までを研究期間とし申請されていた医療情報部教授が実施責任者の「医療情報プラットフォーム事業の実証試験」の対応について報告があった。本件は昨年度臨床研究支援センターが行った既承認研究の現状確認作業の際に「継続中」との回答があったが、研究期間が10年ほど前に切れていることが発覚した。精査したところ、本研究はNTTデータとの「共同研究契約」となっており、本来は共同事業であったが、大学であるため事業契約ができず、共同研究契約の規程や様式を準用せざるを得なかった。すなわち本学とNTTデータとの共同研究はあくまでも形式上、便宜上によるところが大きい。臨床研究支援センターで検討の結果、本研究は既存情報をデータベース登録するものであり、旧疫学指針、および統合指針においても指針上研究とはみなされないため、指針違反ではないと判断された。しかし、医の倫理委員会に申請し承認を受けたものである以上、各種の報告や手続きを行なう義務は発生する。その意味では内部ルールの違反と判断される。それらを考慮し、研究期間が切れていた部分については本件発覚後、研究を一時停止した「2005年4月1日から2016年3月8日」の間について、延長があったものとみなし、下記の対応をとることとした。

- ・医療情報部より長期にわたる失念について理由書を提出してもらう
- ・臨床研究支援センター長名による注意文書を提示する
- ・医の倫理委員会への報告後に本研究を終了する
- ・事業の継続を研究として行う場合は、プロトコルの改正と研究実施体制の整備を行い、新規申請とする

2) 医の倫理委員会各種ひな形について

臨床研究の介入研究用の各種ひな形（研究計画書、研究計画書（多施設で本学が従たる施設用）同意説明文書、同意書について、統合指針に基づき改定した旨の報告があった。

3) 議事要旨（H28年5月25日開催分）

4) 持ち回り審査結果・終了（中止）報告・ヒトゲノム指針進捗状況報告について

5) その他

各自確認の上、不明な点等があれば臨床研究支援センターに連絡することとした。

以上