

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

富山大学附属病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 B22 ハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建術

【適応症】

再発翼状片（増殖組織が角膜輪部を超えるものに限る。）

【試験の概要】

翼状片は結膜の下の Tenon 嚢の線維芽細胞が異常増殖し、角膜に侵入したために起こる疾患であり、重篤になると不正乱視、矯正視力低下を引き起こす。高齢者、紫外線暴露の多い労働従事者に多く発症するが、原因は明確でなく、予防し難い疾患である。悪性ではなく進行も遅いが、若年において発症した場合には、再発する可能性がきわめて高く、再発例では外見だけでなく眼運動の制限をとまなうなど患者の QOL を著しく低下させる可能性が高い。

本法では、従来利用されていた自己結膜や凍結保存羊膜に代わり、切除した再発翼状片の部位に HD 羊膜を添付し、Tenon 嚢からの再度の結合組織伸展を抑制する。すなわち、再発翼状片基部の結膜、Tenon 嚢を剥離し、強膜を露出した後、翼状片を切除する。切除部を 0.04% マイトマイシンで処理後、翼状片切除後に露出した強膜上に切除面に相応の形状に成形した HD 羊膜を添付する。この際に強膜面を羊膜間質面、結膜面を羊膜上皮面と接着するように装着する。HD 羊膜は剥離結膜上皮内に収まるように装着する。

なお、翼状片切除部位の形状に合わせた HD 羊膜を添付する点、HD 羊膜の上皮面、間質面を考慮して添付することで結合組織の再伸展を抑制する処置を施行可能である。

【医薬品・医療機器・再生医療等製品情報】

ハイパードライヒト乾燥羊膜（HD 羊膜）[院内製剤]・・・未承認
マイトマイシン C 注用 2mg[協和発酵キリン]・・・適応外

【実施期間】

2016年1月～2023年3月（登録期間～2022年3月）

【予定症例数】

40 症例

【現在の登録状況】

21 症例（2020年12月1日現在）

【主な変更内容】

- 1) 試験実施計画書と羊膜取扱いガイドライン 2014 との齟齬を修正
- 2) ドナーの適格性の確認に関する手順書、疾病等又は不具合が発生した場合の対応に関する手順書の作成
- 3) その他、記載整備

【変更申請する主な理由】

- 1) 2) 試験実施計画書に記載された HD 羊膜製造の部分で行う検査時期・項目が、同意説明文書に記載されたもの及び実際の検査と異なっていた。実際の検査は「羊膜取扱いガイドライン 2014」（以下「ガイドライン」）に従って行われており、試験実施計画書に記載された検査が欠損となっていることがモニタリングによって明らかとなり、結果的にプロトコール違反の状態となった（詳細は下図及び別添資料の通り）。本事案について、富山大学認定臨床研究審査委員会（CRB）及び独立データモニタリング委員会で審議を行い、再発防止策を講じるとともにガイドラインに合わせた試験実施計画書の変更を行った。

また、ドナー検査等に係る詳細な手順書を新たに作成した。なお、検査はガイドラインに準じて実施されていたため、レシピエントに安全性の影響は及ばないと判断されている。

- 3) 臨床研究法に基づく記載整備及び人事異動に伴う記載整備等を行った。

表1 計画書等およびガイドラインにおけるドナー／羊膜組織に対する検査項目の比較

(※ドナー「全ロット」(登録8名)＝実際に検査されていた項目)

検査時期／方法	「感染症検査」		「羊膜安全性検査」		「感染症検査」
	① 術前3ヶ月以内／ドナー(母)血液検査	② 手術中(羊膜採取時)／ドナー(母)血液検査	羊膜採取時／羊膜の組織検査	γ線滅菌後の羊膜／羊膜の組織検査	③ 術後60日以降／ドナー(母)血液検査
全ロット	A + B + C	無し	D	D	A
ICの記載	有(A + B + C)	無し	有(検査項目はない)	有(検査項目はない)	有(A)
計画書に記載の項目	A + B	A + B	D + E	D + E	A + B
ガイドラインによる項目	A + B + C	無し	D	D	A

感染症検査(血液検査:①②③の時期)

A:HBs 抗原、HCV 抗原・抗体、HIV 感染症

B:HTLV-1、梅毒

感染症検査(子宮頸管粘膜擦過検査:①の時期)

C:クラミジア、淋菌

羊膜安全性検査(組織検査)

D:一般細菌、真菌、結核菌、淋菌、*Lactobacillus spp.*、*Bifidobacterium spp.*、*Gardnerella vaginalis*、クラミジアトラコマチス核酸増幅同定、アデノウイルス核酸増幅同定、ヘルペスウイルス核酸増幅同定、マイコプラズマ否定試験、パルボウイルス B19、サイトメガロウイルス、EB ウイルス

E:HBV (PCR)、HCV (PCR)、HIV (PCR)、HTLV-1 (PCR)、パルボウイルス B19 (PCR)

【試験実施計画の変更承認状況】

2020年10月5日、11月26日、12月2日に富山大学臨床研究審査委員会(CRB4180013)で承認済。

ハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建術 再発翼状片(増殖組織が角膜輪部を超えるものに限る。)(告示番号 B22)におけるドナー及び羊膜の検査項目等に関するプロトコール不適合事案についてのご報告

令和2年12月2日
富山大学附属病院
実施責任医師(病院長)
林 篤志

平成28年1月1日より実施しております先進医療告示番号 B22「ハイパードライヒト乾燥羊膜を用いた外科的再建術 再発翼状片(増殖組織が角膜輪部を超えるものに限る。)」におきまして、当院でドナー及び羊膜の検査項目とプロトコール記載の項目について不適合が認められました。ここに、事案の経緯及び再発防止策についてご報告いたします。

1. 事案の経緯

- ・上記臨床研究は、試験に使用する医療材料であるハイパードライヒト乾燥羊膜(以下「HD 羊膜」)を製造する部分(ドナー側)と、製造した HD 羊膜を被験者に使用して有効性を検討する部分(レシピエント側)の2つの研究で構成されている。
- ・レシピエント側に関するモニタリングは、試験開始当初から外部業者(株式会社メディサイエンスプランニング)に依頼していたが、ドナー側については、臨床研究法の施行に伴い、実施研究者自身によるモニタリングから富山大学の「臨床研究管理センター」によるモニタリングへと変更されていた(平成30年6月25日 IRB 承認/平成30年7月12日先進医療技術審査部会承認)。
- ・今回、ドナー側のモニタリング報告において、プロトコールに記載の測定時期、検査項目に関して欠損の指摘を受け、プロトコール違反があるとの評価を受けた(令和2年6月中旬)。

具体的には、モニタリング報告での指摘を踏まえて確認したところ、レシピエント登録済みの全症例21例に対してドナー8例から製造した HD 羊膜を使用したが、当該ドナー8名における検査に関して以下4点のプロトコール違反があったことがわかった(表1参照)。

- (1) 感染症検査として行うドナーの採血検査において、プロトコールでは「羊膜採取時……にドナーから採取する血液にて検査する」という記載(別添:研究計画書(5.2) P.24~25「8. 1 被験試料 2) 羊膜の採取」)だったが、実際は手術中(羊膜採取時)に採血を実施しなかった。
- (2) 感染症検査として行うドナーの採血検査において、プロトコールでは「HBs 抗原、HCV 抗原・抗体、HIV 感染症、HTLV-I 抗体、梅毒について……羊膜採取時からおよそ 60~90 日以降(ウインドウピリオドを考慮)にドナーから採取する血液にて検査する」という記載(別添:研究計画書(5.2) P.24~25「8. 1 被験試料 2) 羊膜の採取」)だったが、実際はHTLV-I 抗体、梅毒について検査を実施していなかった。
- (3) 羊膜の安全性検査として行う羊膜組織片の検査において、プロトコールでは「一般細菌、真菌、結核菌、淋菌、Lactobacillus spp.、Bifidobacterium spp.、Gardnerella vaginalis、クラミジアトラコマチス核酸増幅同定、アデノウイルス核酸増幅同定、ヘルペスウイルス核酸増幅同定、マイコプラズマ否定試験、パルボウイルス B19、サイトメガロウイルス、EB ウイルス、HBV (PCR)、HCV (PCR)、HIV (PCR)、HTLV-1 (PCR)、パルボウイルス B19 (PCR)についての検査を①採取時の羊膜、②保存 HD 羊膜(製造時より 1 ヶ月後) に行う。」という記載(別添: 研究計画書(5.2) P. 25「8. 1 被験試料 2) 羊膜の採取」)だったが、HBV (PCR)、HCV (PCR)、HIV (PCR)、HTLV-1 (PCR)、パルボウイルス B19 (PCR)については、検査を実施していなかった。
- (4) 感染症検査として行うドナーの子宮頸管粘膜擦過検査において、プロトコールには記載されていなかったが、実際にはクラミジア、淋菌感染について検査されていた。
- なお、ガイドラインではクラミジア、淋菌等については帝王切開(C/S)の前3ヶ月以内の検査データを用いることになっているが、この検査は羊膜の提供の有無によらず、妊婦において多くはルーチンで行われるため、本研究のドナーにおいても8例中4例で当該検査結果を利用していた。ルーチンの検査結果を利用しなかった残り4例については、当院および羊膜を供給する病院にてこの検査を実施した。

表1 計画書等およびガイドラインにおけるドナー／羊膜組織に対する検査項目の比較

(※ドナー「全ロット」(登録8名)＝実際に検査されていた項目)

検査時期／方法	「感染症検査」		「羊膜安全性検査」		「感染症検査」
	① 術前3ヶ月以内／ドナー(母)血液検査	② 手術中(羊膜採取時)／ドナー(母)血液検査	羊膜採取時／羊膜の組織検査	γ線滅菌後の羊膜／羊膜の組織検査	③ 術後60日以降／ドナー(母)血液検査
全ロット	A + B + C	無し	D	D	A
ICの記載	有(A + B + C)	無し	有(検査項目はない)	有(検査項目はない)	有(A)
計画書に記載の項目	A + B	A + B	D + E	D + E	A + B
ガイドラインによる項目	A + B + C	無し	D	D	A

感染症検査(血液検査:①②③の時期)

A:HBs 抗原、HCV 抗原・抗体、HIV 感染症

B:HTLV-1、梅毒

感染症検査(子宮頸管粘膜擦過検査:①の時期)

C:クラミジア、淋菌

羊膜安全性検査(組織検査)

D:一般細菌、真菌、結核菌、淋菌、*Lactobacillus spp.*、*Bifidobacterium spp.*、*Gardnerella vaginalis*、クラミジアトラコマチス核酸増幅同定、アデノウイルス核酸増幅同定、ヘルペスウイルス核酸増幅同定、マイコプラズマ否定試験、パルボウイルス B19、サイトメガロウイルス、EB ウイルス

E:HBV (PCR)、HCV (PCR)、HIV (PCR)、HTLV-1 (PCR)、パルボウイルス B19 (PCR)

- ・本事案及び措置内容について、富山大学認定臨床研究審査委員会(CRB)において令和2年6月下旬に審議され、プロトコール違反に該当するととの審議結果となった。その後の措置としては、令和2年6月30日から審議終了日(同年9月28日)まで新規ドナー対象者の登録及びレシピエントへの提供を停止し、現在も停止している。
- ・同年7月上旬に独立データモニタリング委員会(independent data monitoring committee :IDMC)を立ち上げ、以下の事項について判断を仰いだ(別添:不適合に対する審査報告書)。

① 不適合が重大であるか

当初求めていた安全性が得られているかどうか問題となり、レシピエントに影響を及ぼすようなもの場合は重大なプロトコール違反となる。

【結果】

眼科領域における「羊膜取扱いガイドライン 2014」(日本角膜学会)(以下、「ガイドライン」)による手順と安全性が保たれておりレシピエントへの安全上の影響は及ばないと考えられた。

② 倫理的な問題について

プロトコールに沿った同意説明文書があり、“実施する”とされている検査を勝手に外したり追加したりすることは倫理的な問題となる可能性があるため、同意説明文書についても確認を要すると考えた。

【結果】

プロトコールについては誤記による記載不備があったが、同意説明文書は誤記がなくガイドラインの認識に基づいて記載されていた。

- ・IDMC での判断をもとに、本学の本研究に参加するすべての医師等(ドナー側およびレシピエント側の研究分担医師等)がプロトコールを熟読・確認し、訂正箇所がなくなるまでチェックしたのちに、修正版のプロトコールをすべての医師等に共有した。
- ・これにより、9月28日のCRB会議にて試験再開の承認を得られた。

2. 原因分析と今後の予定

問題点は、

①臨床研究実施計画書(プロトコール)の記載に重大な誤りがあったにもかかわらず、それに気づかなかつた。

②プロトコールの記載に従わずに検査等を実施していた(プロトコール違反)。

という2点であり、①よりも、②の方が重要な事項と考えた。誤りがあったプロトコールではなくガイドラインに則り検査を実施していたため、レシピエントへの影響など倫理的な問題は回避されているが、一歩間違えれば重大な問題を引き起こしていた可能性があった。臨床試験はプロセス管理の上に成り立っているため、結果的に問題がなかったから問題ないという論理は成り立たないと認識している。

→①について、

○研究分担医師等もプロトコールの文章・説明だけではイメージがわきにくく、研究関係者ごとの仕事の役割も文章で明瞭化出来ていなかった事が誤りを指摘できなかった原因の一つと思われる。分かりやすくするため、加筆・チャート等を加えて修正した(別添:研究計画書(6.0) P.13「2.7 試験試料の採取・製造及び保管・管理」=製造工程図を示し、作業者を明確化; P.24~26「8.1 被験試料 2)羊膜の採取」=具体的な説明、検査スケジュールの明記)。

→②について

- 本来は、プロトコールに沿って同意説明文書、各種手順書(SOP)等を作成するが、当時、プロトコールが出来上がっていない中で PMDA の対面助言を受けることになり、ガイドラインを参考に同意説明文書・SOP等を作成した。また、ドナー側の検査については、SOPを作成していなかった。このように、適切な順序を守らなかった事や、プロトコールに沿った詳細な SOP を作成していなかった事がプロトコールの記載に従わずに検査等を実施していた原因である。
- 後に出来上がったプロトコールについて、ガイドラインや同意説明文書と比べて、十分に調整・精査する事もなかった。
- また、臨床研究法施行前の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」下では「研究実施者によるモニタリング」のみを実施していた事も、長い間誤りに気がつかなかった原因の一つと思われる。

3. 再発予防策

上記 2. の認識から試験再開のために下記を実施した(再掲)。

- ・IDMC での判断をもとに、本学の本研究に参加するすべての医師等(ドナー側およびレシピエント側の研究分担医師等)がプロトコールを熟読・確認し、訂正箇所がなくなるまでチェックしたのちに、修正版のプロトコールをすべての医師等に共有した。

具体的には、

- ・ドナー側に関する部分のプロトコールと説明文書の誤りの訂正
- ・プロトコール全体(レシピエント側を含む)を再度確認し、訂正
- ・最終プロトコールをすべての医師等が確認(了承後署名)した。
- ・本学で本研究に参加するすべての医師等が集まるミーティングを開催し、最終版のプロトコールを共有した。
- ・ドナーの適格性の確認に関する手順書の作成
- ・臨床研究の継続、プロトコール等の変更、ドナーの適格性の確認に関する手順書について、CRB の承認を受けた(令和2年 10 月 5 日、11 月 26 日、12 月 2 日)。

・これらの試験計画変更については、先進医療技術審査部会にも変更申請を届け出ている。

また、今後プロトコール、同意説明文書等を改訂する際は早期のモニタリング依頼とその結果の早期確認、問題点・再発防止是正措置(Corrective Action and Preventive Action:CAPA)の速やかな研究者間の共有をする必要があると考える。

※再発防止策につき、富山大学附属病院認定臨床研究審査委員会で審議されました。その結果を踏まえ策定した再発防止策を鑑み、本事案が発生したことを真摯に受けとめ、適切に研究を実施するよう努めたいと存じます。