

特定臨床研究における重大な不適合事案のご報告と再発防止策について

令和5年6月2日

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院
院長 杉山 温人

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院（以下「当院」という。）で実施された特定臨床研究において、令和4年度に報告された重大な不適合事案について、経緯と再発防止策についてご報告いたします。

記

1. 5-ALA 併用診査腹腔鏡による大腸癌腹膜転移診断[jRCTs031200038]で生じた不適合事案

【経緯】

当該研究は、国立国際医療研究センター（以下「NCGM」という。）の認定臨床研究審査委員会（以下「CRB」という。）で承認後、令和2年5月28日にjRCT上で公開された。1年目の定期報告は、臨床研究法上、令和3年7月28日までに実施すべきところ、研究責任医師が失念し報告が遅延した。NCGMの倫理審査委員会/CRB事務局（以下「事務局」という。）より、2年目の定期報告提出を求めるリマインドを研究責任医師が受けた際に、当該事案が発覚した。なお、1年目の定期報告対象期間中2例の組入があったが、いずれも有害事象は生じていない。

NCGMの倫理審査委員会又はCRBで審査される課題は、申請時に研究者等により倫理審査申請システムに登録され、定期報告等の報告時期になると事務局員がメールにて提出依頼のアラートを行っていた。

【対応】

令和4年6月13日に実施されたNCGM-CRBにて、1年目の定期報告（令和2年5月28日からの1年間）及び2年目の定期報告（令和3年5月28日からの1年間）を行うとともに、当該不適合についても併せて審査された上で承認された。

【再発防止策】

研究責任医師及び研究分担医師が、責任をもって定期報告の提出時期等を把握するよう、自身でアラート等を設定して注意する。

事務局は、倫理審査申請システムからの自動送信機能を用いた研究者等へのアラートを行うほか、前述のアラートでも対応しない研究者等に提出依頼を行う。

これらの対策により、遅滞なく定期報告が行われるよう注意喚起を行う。

2. 非アルコール性脂肪肝炎(NASH)患者を対象とした、アプリケーションによる継続的介入の前向き単群オープンラベル試験[jRCTs032180372]で生じた不適合事案

【経緯】

当該研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（以下「旧倫理指針」という。）」に準拠する研究として、平成30年2月7日、研究代表機関の倫理審査委員会にて承認され、平成30年7月2日に、当院を研究分担機関として追加する変更申請が当該委員会にて承認された。当院での研究開始にあたり、NCGM－倫理審査委員会での承認及び研究機関の長（NCGM 理事長）の許可が必要であったが、同時期は臨床研究法施行後の経過措置期間中で特定臨床研究への載せ替えの申請準備が進められており、当院の研究責任医師 A は、当該研究が特定臨床研究として一括審査が行われていると誤認し、当院での必要な手続きを行わないまま被験者 1 例の組入を行った。

その後、当該研究は臨床研究法に準拠した特定臨床研究へ載せ替えが行われ、当院研究責任医師 A の異動に伴い、後任の研究責任医師 B へ変更が行われた。

令和 4 年 8 月、NCGM 全体の研究手続きに係る自主点検作業中、当該事案が発覚した。

【対応】

当該事案が発生した当時は旧倫理指針に準拠していたが、事案発覚時は特定臨床研究への載せ替え後であることから、当院研究責任医師 B より NCGM 理事長（研究機関の長）及び当院の病院長（実施医療機関の管理者）並びに研究代表医師へ、臨床研究法の規定に沿った手続きとして当該不適合事案の報告を行った。その後、研究代表医師より当該研究の承認を行った CRB で審査され、当院で組み入れられた症例について解析対象から除外するようにとの指示を受けた。CRB からの指示事項につき、当院研究責任医師 B より当該被験者に対し事案の説明と謝罪を行い、NCGM 理事長及び当院の病院長へ CRB の指示事項及び対応について報告した。

【再発防止策】

研究の手続き方法については、既に院内ホームページ等での周知や臨床研究相談での個別相談等により、研究者等が必要な情報を入手できるよう対応しているが、手続きが不明な場合には自己判断せず前述の方法にて確認を行うよう、改めて NCGM 職員全体に再度周知した。また、今回の事案は、研究責任医師の異動時に引継ぎが十分行われていなかったことが事案の発覚までに時間を要した一因と考えられることから、職員の異動時期にあわせ、研究組織内での情報共有や必要な手続きが適切に行われるよう、事務局より注意喚起を行う策を講じる。

3. 腹膜偽粘液腫に対する減量切除術と周術期腹腔内化学療法に関する前向き試験（PMP 試験） [jRCTs031180254]で生じた不適合事案

【経緯】

当該研究は、旧倫理指針に準拠した研究として NCGM－倫理審査委員会承認後、先進

医療 B として平成 26 年 11 月 1 日に告示され、平成 29 年 2 月 14 日までに 75 症例の組入が行われた。症例組入後の観察期間中に臨床研究法が施行されたため、同法に準拠した特定臨床研究へ載せ替えを行い、最終組入症例の観察期間終了後、令和 4 年 6 月 1 日に先進医療 B の告示取り下げを行った。その後実施されたモニタリングで指摘されたプロトコール逸脱のうち、以下の事案については、当該逸脱に伴う被験者への安全性に係る直接的な影響は確認されなかったものの、重大な不適合に該当する事案と判断された。

- ① 両側卵巣を含め原疾患に伴う臓器病変を広範に認める 40 代後半の女性被験者 2 例に対し、登録から 7 日以内に実施すべき妊娠検査を実施していなかった。
- ② 術後 Day1～4 に実施される術後早期腹腔内化学療法 (EPIC) において、Day2 の血小板数が 7.0 万/ul と、EPIC の中止基準である血小板数<7.5 万/ul に抵触していたが、EPIC を継続した例が 1 例認められた。
- ③ EPIC で投与される 5-FU について、体重換算で計算された量(15 mg/kg、1210 mg/body) を投与され、プロトコールで規定された上限量 (1200 mg/body) を超過した例が 1 例認められた。

【対応】

原疾患で死亡された 1 例を除き、被験者に事案の説明及び謝罪を行うとともに、令和 4 年 11 月 21 日、当該研究の効果安全性評価委員会で当該事案の審議が行われた。

また、当該事案発生時期は旧倫理指針に準拠していたが、事案発覚時は特定臨床研究への載せ替え後であることから、臨床研究法の規定に沿った手続きとして、令和 4 年 12 月 12 日に実施された NCGM-CRB にて、効果安全性評価委員会からの意見書を含め当該事案を報告し、当院管理者への報告もあわせて行った。

【再発防止策】

当該事案は、いずれもプロトコールの確認不足が原因であり、被験者登録時や薬剤投与時には、適格基準や薬剤投与開始基準、検査項目や薬剤投与量等について研究組織内でダブルチェックを行うとともに、チェックリストの作成や検査セットの設定等でヒューマンエラーを防止する対策を講じる。なお、薬剤投与量については、現在はレジメ登録時に体重換算設定に加え薬剤投与量の上限設定も行うよう改修されており、上限を超過する場合にはアラートがかかる仕様となっている。

また、当該研究ではモニタリングを行うよう計画されていたが、実施時期や実施体制については課題が残る。今後、研究計画時に適切なモニタリング体制が構築されているかどうか、臨床研究支援部門等からも必要な助言が得られるよう、研究者等への支援体制の強化を行う。

4. 精密な術野の測量やマーキングを行うための人体に安全な顔料を用いた医療機器認証マーカーの開発[jRCTs032230078]で生じた不適合事案

【経緯】

当該研究は、適格基準を満たし文書同意を得た歯科口腔外科手術実施予定の被験者を対象に、開発中の未承認ペンを用いた性能評価（顎骨又は口腔粘膜におけるマーキングの可否や描記のしやすさ、視認性及び滲出性等）及び安全性評価（マーキング箇所のアレルギー反応の有無や重篤な有害事象及び機器の不具合の発生状況及び頻度の調査）を目的とした、当院単機関で実施する前向き非盲検単群試験として計画され、令和4年10月24日に NCGM-CRB で承認後、同年11月28日に当院管理者の実施許可を取得した。

その後、研究開始に際しては、厚生労働大臣へ実施計画を提出及び jRCT へ登録を行い、jRCT で公開されたのちに研究を開始する必要がある。当該事案において、CRB 申請前に jRCT への入力及び一時保存を行った研究分担医師は、一次保存の状況で手続きが終了していると誤認識しており、研究責任医師も jRCT で公開されたか否かを確認しておらず、結果、jRCT 上での実施計画の提出及び公開が行われていない状況下で、令和5年1月4日～2月21日までの間に、予定症例5例の組入が行われた。同年2月22日、プロトコル作成の補助を行った研究・開発計画支援担当者から、組入終了にあたり jRCT 上の手続きの確認依頼を受けた研究分担医師は、jRCT 上に進捗状況等の情報を更新したが、この際に初めて jRCT で実施計画の提出を行った。実施計画を受領した関東信越厚生局から事務局宛に当該研究の状況について確認依頼があり、研究責任医師及び研究分担医師に状況を確認したところ、当該研究が jRCT での公開前に研究に着手していたという重大な不適合が発覚した。なお、当該研究に組み入れられた被験者5例について、いずれも有害事象は生じていない。

【対応】

当該事案は、2023年3月13日に実施された NCGM-CRB で審議され、臨床研究法の規定に抵触する重大な不適合であり、研究の中止が適切であるとの意見が出された。当該不適合の内容及び CRB の意見は同年3月16日に実施された臨床研究推進会議の場で、理事長及び病院長に報告された。当該対応につき、3月27日、関東信越厚生局担当者に報告し、研究の中止を行うこととした。

【再発防止策】

特定臨床研究のモニタリングにおける研究開始前の確認事項として、CRB 承認を示す審査結果通知書及び実施医療機関の管理者の実施許可を示す通知書の確認だけでなく、jRCT での実施計画の提出及び公開を必須項目として加えること、CRB の審査過程においてもモニタリング手順書に当該記載があることを確認する。また、NCGM-CRB 審査結果通知書の備考欄に、jRCT 公開の手続きを行うよう記載するとともに、当院での実施許可通知書をメールで送付する際に、同じく jRCT での公開が必要であることを注意喚起する。また、新規申請の承認後、倫理審査申請システムへ jRCT 番号及び公開日の登録を行うよう1週間ごとにリマインドし、1か月以上経っても登録されない場合は、研究責任医師に jRCT への登録状況を事務局が確認することとする。

この他、当院全体の再発防止策の一貫として、当該事例の情報共有を含めた不適合再発防

止の教育研修を令和5年3月22日に臨時開催し、倫理教育の強化を図った。また、研究に必要な諸手続きが適切に実施されているかどうか、倫理審査申請システムによるアラートの強化や、定期報告時等に研究者等及び事務局の双方で定期的にチェックする体制の構築等を検討する。

本研究にご参加いただいた被験者の皆様及び本研究の関係者の皆様に重ねてお詫び申し上げますとともに、倫理性・安全性・信頼性・科学性を担保しつつ適正に臨床研究が遂行されるよう細心の注意を払い、当院の研究体制に対する信頼回復に努めてまいります。

以上