

2021年9月30日

逸脱及び重篤な有害事象に関する原因分析・再発防止策の報告

【申請医療機関】

九州国際重粒子線がん治療センター

【先進医療告示番号と名称】

告示番号：B28

名称：重粒子線治療

適応症：非小細胞肺癌（ステージがI期であって、肺の末梢に位置するものであり、かつ肺切除術が困難なものに限る。）

「手術不能肺野型 I 期非小細胞肺癌に対する重粒子線治療の多施設共同臨床試験」において、協力医療機関である量子科学技術研究開発機構 QST 病院にて「非適格症例の登録および当該症例における重篤な有害事象」が発生したこと受け、QST 病院および九州国際重粒子線がん治療センター倫理委員会、効果安全性評価委員会等での審議を重ねた。その後、QST 病院で外部委員を含めた拡大医療安全検討委員会にて審議された。研究グループとして原因分析と再発防止策等について以下にまとめる。

【事象概要】

医療機関：量子科学技術研究開発機構 QST 病院

被験者：72歳 男性 左下葉肺 肺野型 I B 期肺癌（扁平上皮癌）

逸脱：除外基準に抵触する症例の登録

重篤な有害事象：細菌性肺炎により死亡

【逸脱および重篤な有害事象（死亡）に至る経緯】

QST 病院にて重粒子線治療を施行された肺癌症例にて、2020/4/7、定期受診の際に有害事象（肺炎）を認めた。肺炎を認めた部位は、重粒子線治療部位（左肺）の放射線肺炎だけでなく、右側の肺にも出現していた。4/10、QST 病院で有害事象報告を作成する際に、右側の肺炎について、「過去に実施された右肺への放射線治療の影響にて、今回のプロトコール治療以前から繰り返していた細菌性肺炎である」ことから、以下に参照の除外基準「4）胸部への放射線治療の既往がある患者」に抵触していることが判明した。4/7、紹介元医療機関（千葉医療センター）に入院。細菌性肺炎と診断され、抗生物質等の投与を開始されるとともに、NPPV（Noninvasive Positive Pressure Ventilation：非侵襲的陽圧換気）が用いられたが、4/16、死亡に至った。

参考) 手術不能肺野型 I 期非小細胞肺癌に対する重粒子線治療の多施設共同臨床試験での症例選択基準および除外基準 (第 6.1 版より)

<p>選択基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) 細胞診/組織診で証明された非小細胞肺癌、もしくは臨床的に原発性肺癌と診断された孤立性肺腫瘍を有する患者 2) FDG-PET を含む画像診断で TNM 分類 (UICC 第 7 版) により、臨床病期 T1a-bNOMO (IA 期) または T2aNOMO (IB 期) で、かつ、肺野末梢型 (気管分岐部、左右主気管支、左右上下葉枝、中間幹、右中葉枝、舌区枝から 2cm 程度またはそれ以上離れ、別に定める線量制約を遵守した治療計画が可能である腫瘍) と診断されている患者 3) 呼吸器外科、呼吸器内科及び放射線治療の医師を含むカンサーボードによる検討で肺葉切除が不能と判断される患者 4) 画像診断上評価可能病変を有する患者 5) 当該病変への初回治療である患者 6) Performance Status (ECOG 基準) は 0-2 である患者 7) SpO2 (room air 下) 90%以上、または PaO2 (room air 下) 60tor (r mmHg) 以上の患者 8) 呼吸機能検査で一秒量 700ml 以上の患者 9) 同意取得時、年齢 20 歳以上 90 歳以下の患者 10) 本研究の参加に関して、患者本人からの文書による同意が得られている患者
<p>除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) 重篤な合併症 (難治性感染症または重篤な精神病など) を有する患者 2) CT 上明らかな間質性肺炎を有する患者 3) 他臓器に活動性の重複癌を有する患者 (同時性重複癌および無病期間が 2 年以内の異時性重複癌。ただし局所治療により治癒と判断される上皮内癌または粘膜内癌相当の病変、WHO 分類で T1NOMO 喉頭 (声門原発) 扁平上皮癌、限局性前立腺癌、I 期乳癌、根治治療後 I 期皮膚有極細胞癌及び基底細胞癌等 3 年生存が充分期待できる各種早期癌は活動性の重複癌に含めない。) 4) 胸部への放射線治療の既往がある患者 5) 妊娠中あるいはその可能性がある患者 6) 同意取得時に他の介入を伴う臨床試験に参加している患者 7) その他、研究責任者もしくは研究分担者が本研究を安全に実施するのに不相当と判断した患者

【治療経過】

既往症

糖尿病、高血圧症

2001 年、右上葉肺癌 (66Gy/33 回 の放射線治療、化学療法)。

以後、細菌性肺炎を繰り返した。

2010 年、大腸癌 (手術)。

□病歴

- 2019/8/20、千葉医療センターで左肺 S¹⁰ に増大する腫瘍に対して気管支鏡を行い、扁平上皮癌と診断された。右肺癌の既往にて右肺の大部分が無気肺の状態、肺活量 (VC) 1.63L、1 秒量 (FEV₁)、0.92L と低肺機能のため手術非適応と判断された。
- 9/3、重粒子線治療について QST 病院が紹介された。腫瘍は左肺下葉に 3.4cm 大の扁平上皮癌 (T2aN0M0 IB 期) だった。胸部への放射線治療歴があることは認識していたが、本試験の除外基準を「同一病変に対する放射線治療歴」と誤認識していたため、除外基準の「胸部への放射線治療の既往がある患者」に該当しないと担当医が判断した。
- 9/17、成田赤十字病院から 2001 年当時の放射線治療の線量分布を取り寄せ、QST 病院で重粒子線治療が可能と評価した。
- 9/18-20、QST 病院に治療前検査で入院した。担当医が左下葉肺癌に対する先進医療 B への適応と判断し、重粒子線治療について説明した。
- 9/27、担当医が文書を用いたインフォームドコンセントを行い同意取得した。その際、重粒子線治療の適応はあるが、肺炎を併発すると致死的になる可能性があること、在宅酸素導入は必須であることを再度説明した。
- 9/30、QST 病院でキャンサーボード肺癌部会 (呼吸器内科専門医、呼吸器外科専門医、放射線治療専門医を含む) を開催した。
- 10/3、QST 病院症例検討会で本試験に登録可能と判断した。
- 10/7、EDC に登録した。
- 10/8-11、60Gy(RBE)/4 回の重粒子線治療を QST 病院で施行した。
- 10/17、11/26、2020/2/4、QST 病院にて治療後診察を行った。血液検査で問題なく、胸部画像検査で肺炎等は認めなかった。SpO₂ は 96% だった。
- 2020/4/7、QST 病院で治療後 6 ヶ月の定期検査を行った。発熱はなかったが、軽度の咳嗽と労作時呼吸困難感があった。白血球数は正常範囲だったが CRP が 2.6 mg/dL と軽度上昇しており、CT を施行した。両側肺炎の所見であり、右肺炎は以前から繰り返している細菌性肺炎と考えた。左肺炎については放射線肺臓炎 (照射後の限局性肺変化) に加え、頭側に広がる炎症所見を認めた。入院加療が必要と考え、直ちに、紹介医 (千葉医療センター) に連絡、同日入院となった。酸素吸入と抗生物質等の治療が開始された。低酸素状態にあわせて、NPPV (非侵襲的陽圧換気) が用いられた。
- 4/10、除外基準「4) 胸部への放射線治療の既往がある患者」に該当することが QST 病院で判明したため、同院より九州国際重粒子がん治療センターおよび厚生労働省に報告した。
- 4/16、千葉医療センターにて 2 時 30 分に死亡された。
- 4/24、千葉医療センターからの診療情報提供書が QST 病院へ届き、患者が死亡したことが判明した。千葉医療センター主治医の見解としては、死因は細菌性肺炎と判断されるが、死亡の直前まで、呼吸状態は比較的安定していたため、低酸素状態が持続したための心負荷により急性心筋梗塞等の心臓疾患を合併した可能性が高いとの報告だった。新型コロナウイルス感染に関しては可能性が低いと判断され PCR 検査は行われていない。

【患者および家族への説明】

2020/4/10 に逸脱登録が発覚した際、入院中であり患者本人には逸脱について説明は出来てないまま、4/16 に死亡された。2020/6/15 に QST 病院担当医よりご家族（患者の妻）に対して重粒子線治療後約半年で亡くなるという残念な結果であったことを謝罪するとともに、以下について説明した。

○QST 病院で除外基準を誤認したことにより先進医療 B として逸脱だったこと。

○効果安全性評価委員会より、死亡の直接的原因は細菌性肺炎と考えられるが、重粒子線治療との因果関係が完全には否定できないと指摘されたこと。

○適応を決める場合には片方の肺の機能が著しく低下している症例などではより慎重に判定するよう指摘されたこと。

ご家族は治療をできたことが精神的な支えになったので感謝されており、重粒子線治療を受けたことに関して後悔している様子はなかったとのことだった。また、名前を隠した状態でカルテや画像を外部委員に確認いただくことを了解いただいた。

【逸脱判明後の申請医療機関の対応】

2020/4/10、逸脱に関する SAE 第一報を厚生労働省に報告するとともに、協力医療機関へ周知した。逸脱に関する倫理委員会での検討が必要と考え、QST 病院へ対応を依頼した。

2020/4/24、当該患者死亡が判明し、QST 病院の当試験新規登録を中止とした。これを受け、逸脱に関する第二報および当該患者死亡に対する第一報を 4/28 に厚生労働省へ提出し、協力医療機関へ周知した。同日、EDC における不備欠陥がないかを九州大学 ARO、データセンターへ調査依頼し、4/30 にシステム上問題はないことを確認した。さらに、同様の誤登録を防止するため、EDC 登録画面に注意書きを追記する変更を依頼し、8/5 に修正が完了した。

2020/4/29、QST 病院で逸脱に関する倫理委員会が 4/22 に開催され、担当医師による誤認識が主因であり、2 人の医師が別個に適応判定し記録することと、第三者とともに研究計画書を読み合わせる形で選択基準と除外基準を確認されることを再発防止策とする審議結果であった旨報告を受けた。

また、効果安全性評価委員会を 4/30-5/8 の期間で開催し、プロトコル治療との因果関係、研究代表者・事務局対応の必要性、研究継続等に関して審議いただいた。5/11 に審議結果の報告があり、今回の有害事象の発生に関して、プロトコル治療との因果関係を完全には否定できないが、治療前に細菌性肺炎の合併を予見することは困難であり、プロトコルの改定は不要で研究継続および症例登録は可能と判断された。ただし、肺機能検査値などが適格基準を満たしていても、片肺全体が摘出されている症例あるいは片肺全体が虚脱している症例など肺機能が著しく低下している症例の登録には慎重を期すべきと指摘いただいた。

2020/6/1、死亡に至ったことに対する QST 病院の倫理委員会審査が 5/27 に行われ、適格基準、除外基準の確認を徹底し、また肺機能が基準を満たしていても症例の登録には慎重を期することと試験の継続自体は承認された旨、報告を受けた。これらの資料を含め、九州国際重粒子線がん治療センター倫理委員会を 2020/6/18-26 に開催した。

2020/6/30 に審議結果が判明し、同様の逸脱が今後も起こらないよう努めることと、QST 病院の症例登録再開は十分な再発防止策を講じることにより許容されるという内容であった。

2020/7-8 に、除外基準「胸部への放射線治療の既往がある患者」に関して同様の逸脱が他にみられないか、全登録例を調査することとした。これに併せて、間質性肺炎、活動性重複癌、妊娠など他の全除外基準に加え、選択基準の全項目についても逸脱がないかを再調査することとし、各施設モニタリング担当者へ原資料による再確認を依頼した。その結果、これまでの全登録例で他に選択基準、除外基準ともに逸脱した症例がないことを確認した。

更に、肺癌に対する重粒子線治療の安全性を確認するため、JCROS（重粒子線治療多施設共同臨床研究組織）にて前向き登録した症例データ（期間＝2016/5～2019/12、区分＝先進医療 A）を用いて、重粒子線治療による有害事象の発生状況を調査した。限局期肺癌は 470 例が登録され、少なくとも 23 例が乳癌、食道癌、肺癌などで胸部領域の X 線治療を受けていた。Grade2 の有害事象が 9 例（1.9%）[内訳は放射性肺臓炎(5 例)、皮膚炎(2 例)、肋骨骨折、食道炎(各 1 例)]、Grade3 の有害事象（放射線肺炎）が 5 例(1.1%)認められたが、その頻度は非常に低く、Grade4 以上の重篤な有害事象はみられていない。本例と同様に、医学的に根治切除不能例と考えられる症例はそのうちの 190 例(40%)であったが、Grade2/3 の放射性肺臓炎は 2 例（1.1%）/4 例(2.1%)と低頻度で高い安全性があることを確認した。

また、より広範囲を照射する必要がある局所進行肺癌に関しても安全性を確認した。54 例が登録され、肺に対しより広範な照射が行われているにも関わらず、Grade3 の有害事象は 1 例(1.9%)のみ、Grade4 以上の有害事象は生じておらず、肺癌に対する重粒子線治療は基本的には高い安全性を有していると考えられた。

2020/11/11、厚生労働省に報告したが、先進医療技術審査部会座長への相談の結果として、医療事故に該当しないという判断の妥当性及び治療実施の適応判断の妥当性について第三者による検証が必要と 12/14 に指摘があり、QST 病院で検討することとなった。

【QST 病院における第三者を含めた対応】

2020/12/22、第一回臨時医療安全管理委員会が開催され、本事象が除外基準を誤認したために生じた誤登録であり、予測しなかった事象に起因した死亡ではないと判断されたが、外部有識者を交えた検証の必要性について協議され、12/25 に第二回臨時医療安全管理委員会で、外部委員を交えた検証が必要と判断され、拡大医療安全検討委員会を開催する方針となった。

2021/1/20、外部委員として長尾能雅教授（名古屋大学医学部附属病院 患者安全推進部）、唐沢克之部長（東京都立駒込病院、日本放射線腫瘍学会推薦）を含めた、第一回拡大医療安全検討委員会が開催された。2/26 に第二回会議で審議され、その後 4 回にわたり開催された報告書作成検討ワーキンググループ会合を経て、8/23 に第三回会議で報告書内容について最終審議され、9/6 に報告書が提出された。

拡大医療安全検討委員会から、複数の外部呼吸器専門医、内部の放射線診断専門医に調査を依頼され、間質性肺炎がないことを確認された。また肺癌学会理事を含む 3 名の放射線治療専門医により、有害事象のリスクが高いことを説明の上で患者自身が希望した場合には X 線による高精

度放射線治療ならびに荷電粒子線（陽子線・重粒子線）による治療の適応はあると判断された。線量制約を遵守していることを再評価されるとともに、肺炎を併発すると致死になる可能性や在宅酸素導入が必至であることを説明されており、担当医が行った病状および治療についての患者への説明は適切であり、治療実施における適応判断は適切と判断された。併せて実施された重粒子線治療および治療後の経過観察、紹介元病院での治療に関しても、有害事象発生への対応は遅延なく行われており適切と判断された。

一方、適切でないと判断された事象として、除外基準の誤認がある。担当医が QST 病院肺グループの最上位職にある医師で、適応判断、適格性確認票の作成、カンサーボードおよび院内症例検討会の説明を行う立場であり、共同研究者が適格性確認作業に参加していなかった。また、共同研究者が適格性確認作業に参加しなければならないことが診療グループ内で認識されていなかった。研究責任者が当該治療に直接かかわっていない病院長であったため、臨床試験の適格性判定にかかわる二重チェック機能が働いていなかった。また、CRC は配置されていたが、ヒューマンエラーのリスクを想定した具体的な防御策は検討されていなかった。

試験登録患者が死亡し、効果安全評価委員会で重粒子線治療と死亡との因果関係が完全には否定できないと判定された場合、治療適応の妥当性ならびに医療事故該当性について医療安全管理委員会へ報告し検討する必要があるが、その認識が研究責任者および担当医に不足しており 8 か月を要したことは改善の余地があるとされた。

QST 病院における再発防止策として、以下の 5 項目、改善提案として 1 項目が示された。

○再発防止策

1. 臨床試験の登録を行う医師は、これらのリスクを十分認識し、登録の際の各項目・基準の内容確認を慎重に行う。本試験の登録用 EDC システムについては、全ての胸部照射が除外項目に該当することが更に明確に認識できるように 2020/8/5 の段階で、申請医療機関によって既に修正されている。
2. 担当医が行った初期判断について、上記のリスクを勘案した上で、診療グループ内でチェックリストを用いて確認する。チェックリストには検討に参加した医師全員の記名を行い、このリストを院内症例検討会に提出する。
3. キンサーボードおよび院内症例検討会においては、チェックリストによって登録の可否について複数の医師による判断がなされていることを改めて確認した上で、適格・除外基準の最終確認を疾患担当医以外の医師を含む委員会全体で行い、適格性確認票を作成する。
4. 組織的な取り組みとして、各種臨床試験における適格基準、除外基準について誤認しやすい項目をリスト化し、上記 1.~3.いずれかの段階で、十分に確認できる体制を構築することが望ましい。特に臓器への過去の放射線治療歴が、健常臓器も含め、どの範囲の照射野を指しているかを確認すること等について、リスト化しておくことを推奨する。
5. 本試験登録再開後の症例登録時には、上記の再発防止策が遵守されていることを本委員会の QST 病院所属委員全員で確認する。また、再発防止策の定着に向け、本試験以外の臨床試験についても本再発防止策を参考として、学習会の実施、チェックリストや適格性確認票の運用を実施する。

○改善提案

治療との因果関係が否定できない死亡事例が発生した場合の医療安全上の検討を遅滞なく行うべく、速やかに院内医療安全管理委員会に報告することについて QST 病院内に周知を行う。特に臨床試験や先進医療の対象例で量子科学技術研究開発機構の IRB や厚労省への報告対象となった事例は、死亡例に限らず、遺漏なく速やかに院内医療安全管理委員会に諮る運用を促進する。

【申請医療機関としての検討・考察】

倫理委員会、効果安全評価委員会、QST 病院拡大医療安全検討委員会からの調査結果が報告され、申請医療機関として、今回の事象が生じた原因、重粒子線治療と SAE の因果関係および再発防止策を以下にまとめて記載する。

<逸脱に関する原因>

除外基準に対する担当医の誤認識が主たる原因であった。「除外基準 4) 胸部への放射線治療の既往がある患者」と規定されているが、本事象が発生した Q S T 病院担当医にて「当該腫瘍への照射歴」の意として誤認識されており、放射線治療既往の反対側の肺癌に対する重粒子線治療については除外基準 4 に抵触しないと判断されていた。また QST 病院において、登録前の十分な確認が実施できておらず、チェック体制も不十分であった。

<重粒子線治療と S A E の因果関係について>

重粒子線治療後 4 ヶ月までの経過は良好で、この照射による放射線肺炎は照射領域に局限していたが、治療後 6 ヶ月に相当する 4/7 の CT では右細菌性肺炎の所見に加え、左肺の照射領域よりも頭側に炎症所見が認められた。低酸素状態に陥った主たる要因は以前から繰り返していた右肺の細菌性肺炎と考えられたため、重粒子線照射との直接的な因果関係はないと判断され、その旨第 1 報として報告された。低酸素状態の悪化については、重粒子線照射による放射線肺炎の影響は否定できないものの、低酸素状態発生の直接的な原因ではないため明らかな因果関係があるとはいえないと判断されたものである。

しかし、効果安全性評価委員会での審議の結果、因果関係を完全には否定できないとの判定となった。また、登録時の呼吸機能は適格条件を満たしていたが、効果安全性評価委員会では、肺機能検査値が適格基準を満たしていても、片肺全体が摘出されている症例あるいは片肺全体が虚脱している症例など肺機能が著しく低下している症例の臨床試験への登録には慎重を期すべきとの指摘があった。

QST 病院の肺グループでは、1995 年ごろより、肺癌の重粒子線治療の除外条件を「当該病変への放射線治療歴」と規定していた。一方、本試験では対側肺を含めて「胸部への放射線治療歴」を除外条件としている。これは、QST 病院の拡大医療安全検討委員会の審議結果にあるように、既知のリスクからの観点というよりも、むしろ比較対象とする X 線治療の論文の規定によるものであった。

本臨床試験の効果安全性評価委員会ならびに QST 病院の拡大医療安全検討委員会の審議結果をふまえて、肺癌に対する重粒子線治療の基本的な安全性を再確認するとともに、対側肺への照射歴に対するリスクについて可及的な検討を行った。まず、JCROS（重粒子線治療多施設共同臨床研究組織）にて前向き登録された 2016/5-2019/12 までの肺癌全治療例（先進医療 A レジストリデータ）を評価した。X線での胸部照射歴のある 23 例及び医学的根治切除不能と判断された 190 例を含む限局癌 470 例、より照射範囲が広範な局所進行肺癌 54 例いずれにおいても Grade 3 の有害事象は 2%以下であり、Grade4 以上の有害事象は確認できなかった。これらの結果により、肺癌に対する重粒子線治療自体は基本的に高い安全性を有していると考えられる。しかし、先進医療 A レジストリデータでは過去の照射歴に関する詳細なデータ（左右、照射範囲、線量）は収集できておらず、本症例と同様な対側の胸部放射線治療歴のある限局性肺癌に対する重粒子線治療症例の抽出が困難であった。

このため、開院した 2013 年以降に九州国際重粒子線がん治療センターで重粒子線治療を行った限局性肺癌全症例（248 例）について調査した。その内、他院で対側の肺癌に対する放射線治療歴がある症例は 3 例あり、過去に 60-66Gy の胸部照射が行われていたが、重粒子線治療に伴う放射性肺臓炎は Grade 1 で、2～6 年の観察期間で重篤な肺毒性は認めず、2 例は 5 年以上無再発生存している。その他、他疾患で対側肺に 50Gy 以上の放射線治療歴があった症例が 2 例あったが、重粒子線治療に伴う放射性肺臓炎は Grade 1 であり、経過良好だった。よって、対側肺への放射線治療歴がある限局性肺癌に対して重粒子線治療を行うこと自体は一概に禁忌とするまでの高いリスクとは言えず、他治療困難例などにおいて重粒子線治療で根治を望める可能性がある場合は、カンサーボードでの慎重な審議の上で、本臨床試験以外で重粒子線治療を行うことは許容できると思われた。ただし、少数例の検討であるため、今後、先進医療 A レジストリにおいて、照射部位、範囲、線量などの情報を収集項目に加えた上で、前向きにデータ収集と評価を行っていく必要もあると考えられた。

<QST 病院 拡大医療安全検討委員会の調査結果報告書に対する見解>

本試験への誤登録・死亡例について、臨床経過の把握と原因や背景要因が詳細に検討され、同種事例の再発防止策として、担当医が行った初期判断について、診療グループ内でチェックリストを用いて他医師による記名確認を行い、カンサーボードおよび院内症例検討会においては、適格・除外基準の最終確認を疾患担当医以外の医師を含む委員会全体で行い、適格性確認票を作成する運用に変更される等、二重三重の確認体制を構築され、最大限の再発防止策が講じられたと考えられる。これら再発防止策を適切に運用した上で適格基準ならびに除外基準が遵守されることによって、今回のような誤登録は防止できると考えられる。九州国際重粒子線がん治療センターの倫理委員会の審議でも、同様の逸脱が起これないよう努めるとともに、十分な再発防止策をとることが確認できれば QST 病院の登録再開は許容できると判断されており、同病院の登録再開について検討できる状況と考えられる。

当該症例の治療適応判断、患者管理、患者および家族への説明の妥当性等についても検討を行った。肺癌診療ガイドライン 2020 では、「医学的な理由で手術ができない I - II 期非小細胞肺癌には、根治的放射線治療の適応があり、行うよう推奨される（推奨の強さ 1）」。また、「適切な照射

法として体幹部定位放射線治療（SBRT）や粒子線治療のような、線量の集中性を高める高精度放射線照射技術を用いることが勧められる（推奨の強さ1）」とされている。以上のことから、本症例の場合、有害事象のリスクが高いことを十分に説明の上で患者自身が納得の上で選択しており、重粒子線治療を行ったこと自体は医療行為としては十分に許容されるものと考えられる。

また、除外基準「胸部への放射線治療の既往がある患者」に抵触することが判明後、厚生労働省への報告やQST病院での倫理審査委員会などは行っていたが、2020/6/12申請医療機関がQST病院に確認した時点で除外基準に抵触していたことを患者本人やご家族へ対して説明していなかった。既に患者は死亡していたため、6/15ご家族に対してQST病院担当医が説明し、結果的にご家族のご了解は得られているものの、即時に説明されなかった点に関しては、最も優先すべき患者およびご家族へ配慮が欠けていたといわざるを得ない。被験者の福利に対する配慮が他の如何なるものよりも優先されなければならないという臨床試験の大前提を、改めて当該医療機関のみならず、他の協力医療機関とともに共有することが必要と考えられた。

<実施事項>

2020/4/29、本試験に対するQST病院の新規症例登録を中止するとともに、速やかに各協力医療機関に周知をはかり、適格基準・除外基準の順守について研究代表者より改めて注意喚起した。

本研究に登録された全症例の適格基準、除外基準を原資料に基づいて再確認したが、他に逸脱と認識できる例はなかった。

EDCシステム上、除外基準が「はい」のまま登録すると警告およびその理由を記載するようになっており、そのシステム自体には問題ないことを4/30に再確認した。しかし、不適格症例の登録をより確実に防止することが必要と思われた。EDCの登録画面には次の通り注意書きとして「※対側肺や縦隔領域への放射線治療も含む」を追加し、除外基準「胸部への放射線治療の既往がある患者」の誤認が起らないようシステムを修正し、既に2020/8/5より運用を開始した。

除外基準 4)	胸部への放射線治療の既往(※)がある患者 ※対側肺や縦隔領域への放射線治療も含む <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> いいえ
----------------	---

JCROS（重粒子線治療多施設共同臨床研究組織）にて前向き登録した症例データにより、肺癌に対する重粒子線治療が基本的に高い安全性を有していることは確認できた。対側肺への放射線治療歴がある症例に対しても、申請医療機関で重粒子線治療を行った限局性肺癌全症例を遡及的に調査した結果、症例数は限られているものの安全に治療できていることは確認できている。ただし、対側肺に対するX線治療後の低肺機能例を含めて、胸部への放射線治療歴を有する症例への安全性についてはさらに評価を継続していく必要があり、多施設前向き観察研究（レジストリ研究）にて、胸部照射歴の有無、部位などの情報を収集項目として追加し前向きに慎重なデータ集積を行っていくようJCROS研究事務局および研究代表者へ依頼する。QST病院の試験登録を

再開する際には、協力医療機関も含めて適格・除外基準の確認体制をより強固とすることに加え、被験者保護に対する倫理的配慮の重要性を改めて周知する。

【まとめ】

先進医療 B「重粒子線治療」（手術不能肺野型 I 期非小細胞肺癌に対する重粒子線治療の多施設共同臨床試験）において、除外基準「4）胸部への放射線治療の既往がある患者」に抵触しているにもかかわらず、試験登録を行い、死亡に至った症例がみられた。厚生労働省へ報告するとともに、QST 病院の試験登録を中止した。QST 病院の倫理委員会に加え、効果安全性評価委員会、申請医療機関での倫理委員会を行い、当該例の審議に加え治療自体の臨床的妥当性を再検討した。また、適格基準、除外基準に抵触する例が他にないことを、原資料を基に再確認した。多施設レジストリデータから肺癌に対する重粒子線治療が基本的に安全であることを確認したことに加え、申請医療機関で同様な対側胸部放射線治療歴をもつ症例に対する重粒子線治療において重篤な有害事象が生じてないことも確認した。

逸脱登録を引き起こした原因が担当医の誤認識にあると考えられるため、他の当試験参加協力施設で同様の事象を生じることがないように EDC 登録画面上も注意書きを追記することにより誤認が起らないよう改善した。

QST 病院においては、担当医、グループ内医師、疾患担当以外の医師が別々の機会に確認することで、逸脱が起りえないように三重の確認体制を構築された。当該医療機関においては、臨床試験や先進医療の対象例で IRB や厚労省への報告対象となった事例は、今後死亡事例に限らず遺漏なく速やかに院内医療安全管理委員会に諮るなど改善に向けた取り組みが行われている。また、患者家族への説明が即時行われておらず、患者保護に関する倫理的配慮を最優先で行うよう改めて周知する。

臨床試験自体の妥当性は、効果安全性評価委員会、倫理委員会ともに確認されており、同様の事象が起らないよう最大限の再発防止を講じる対応をとっており、QST 病院の登録再開についてご検討いただければ幸いに存じます。

研究代表者
公益財団法人 佐賀国際重粒子線がん治療財団
九州国際重粒子線がん治療センター
末藤 大明