

先進医療 B(大臣告示番号 48)「シクロホスファミド静脈内投与療法」における不適切事案のご報告

令和 5 年 11 月 7 日
国立がん研究センター中央病院
病院長 島田 和明

先進医療 B(大臣告示番号 48)「シクロホスファミド静脈内投与療法」において不適切事案が認められました。事案の概要、発生要因の分析、対処の内容、再発防止策についてご報告いたします。

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 48
シクロホスファミド静脈内投与療法

【適応症】

成人 T 細胞白血病(末梢血幹細胞の非血縁者間移植が行われたものに限る。)

【実施期間】

予定登録期間：2 年間(2021 年 3 月 1 日～2023 年 2 月 28 日)
追跡期間：移植後 1 年間
解析期間：1 年間
研究実施期間：4 年間(2021 年 3 月 1 日～2025 年 2 月 28 日)

【予定症例数】

24 例

< 事案の概要 >

当初計画では、予定登録期間 2 年間(2021 年 3 月 1 日～2023 年 2 月 28 日)で 24 例を登録することを予定していたが、登録が予定よりも大幅に遅れ、2023 年 2 月末までに目標症例数を登録することが不可能な見通しとなった。そこで、予定登録期間および総研究期間を 2 年間延長し、さらに参加施設を 4 施設追加することにより、試験の完遂を目指す方針となった。

2023 年 2 月 28 日で予定登録期間が終了したが、「総研究期間内であったことから、予定登録期間を過ぎて症例を登録しても差し支えない」と誤って認識しており、当初の研究実施計画書に記載されていた総研究期間(2021 年 3 月 1 日～2025 年 2 月 28 日)内であったことから症例登録の継続は可能と判断した。

< 経緯 >

同年 4 月 24 日に、予定登録期間および総研究期間の 2 年間延長、参加施設の 4 施設追加等について、国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会(以下、CRB とする。)へ変更申請を提出した。その際に予定登録期間を過ぎていることについて特記せずに申請しており、CRB からは、予定登録期間を過ぎてからの申請であったことについては指摘されなかった。

5月23日に、大阪国際がんセンターより1名の登録申請があった。CRBへの変更申請の承認前であったが、当初の研究実施計画書に記載されていた総研究期間(2021年3月1日~2025年2月28日)内であったため、新規登録は可能と判断して全体の6例目として登録した。

5月25日に、CRBにて変更申請(予定登録期間および総研究期間の2年間延長、参加施設の4施設追加等)が審議され、同日承認された。

5月29日に、全体の7例目として国立がん研究センター中央病院より1名が登録された。また、6月7日に、全体の8例目として国立がん研究センター中央病院より1名が登録された。

6月29日に、先進医療の変更申請を行うため、厚生労働省医政局研究開発政策課宛てに変更申請書類を提出した。

8月10日に、厚労省の担当者より、同日に開催された先進医療技術審査部会にて、本来であれば当初の予定登録期間内に延長申請を行うべきところ、既に予定登録期間を超過しての申請であったこと、特にCRBにて予定登録期間の延長が認められる前に1例登録が行われていたことは、先進医療制度の運用上のみならず、臨床研究の適切な遂行の観点からも問題ではないか、との意見があり、今回の延長については承認せず、経緯等も整理した上で再度判断をするべきという結論に至った、との連絡があった。また、現時点で予定登録期間の延長は先進医療として認められていないこととなるため、至急、全ての医療機関において新規症例登録は止めるよう指示があった。

< 対処の内容 >

厚労省の指示に従い、8月11日に全参加施設へ連絡し、新規の症例登録を停止した。

上記経緯についてCRBに報告したところ、予定登録期間を超過して、予定登録期間の延長が認められる前に1例登録があったことは臨床研究法上の不適合に該当するとの見解であり、実施医療機関の管理者へ報告し、次回の定期報告(2024年3月~2024年4月の予定)にて報告するよう指示があった。国立がん研究センター中央病院および大阪国際がんセンターの管理者へは本不適合について報告済みである。また、本不適合について他の協力医療機関へ情報提供している。

< 発生要因の分析 >

研究代表医師/研究事務局としては、総研究期間内であれば予定登録期間を過ぎていても症例登録は可能と誤って認識していた。臨床研究の適切な遂行の観点から、本来であれば、予定登録期間が終了する前にCRBへ変更申請し承認を得て、先進医療技術審査部会での審議も予定登録期間が終了する前に行われるよう対応すべきであった。

臨床研究支援部門では試験の特性に応じでサポート体制を決定しており、本研究は診療科主体で実施していた。中央病院・臨床研究支援部門は、先進医療手続きの支援は行っていたものの進捗管理は行っていなかったため、診療科から予定登録期間および総研究期間の延長について相談を受けた際に、変更申請を行うよう指摘したのみであった。そのため、CRBへの変更申請の審議・承認、その後の先進医療技術審査部会での審議・承認までのスケジュールを確認の上、先進医療の変更申請が承認されるまでの間、登録を一時的に止める必要があることについての指摘ができず、先進医療を実施するにあたってのサポートが不足していたことも要因と考えられる。

本試験では研究事務局支援業務とデータセンターは研究代表医師/研究事務局より外部委託していたが、データセンターは予定登録期間が終了する前に、予定登録期間の延長申請が行われている

かどうかについて研究代表医師/研究事務局へ確認していなかった。委託側と委託を受ける側で業務分担が明確になっていなかったことが要因と考えられる。

CRB 申請に際しては、CRB 審議、承認までに予定登録期間を過ぎてしまうことに関して、申請者が CRB へ伝えていなかったことが要因と考えられる。

<再発防止策>

1. 研究代表医師/研究事務局としては、診療科のミーティングで定期的に試験の進捗について確認し、予定登録期間や総研究期間についても確認する。
2. 研究代表医師/研究事務局から予定登録期間や総研究期間についてデータセンターや協力医療機関に四半期ごとに周知する。予定登録期間の終了までの期間が残り 6 か月以降からは登録状況を確認するとともに予定登録期間を毎月連絡する。登録票に登録期間を追加するとともに登録期間内であることをチェックする項目を追加し、データセンターは登録票を受領した際に登録期間内であることを確認する。
3. 協力医療機関に対しては、登録票を記載する際に、登録期間内であることをチェックする項目を必ずチェックし、登録票をデータセンターへ送信する前に、予定登録期間内であることを確認するよう研究代表医師/研究事務局より周知する。
4. 中央病院・臨床研究支援部門としては、国立がん研究センター中央病院が申請医療機関となっているすべての先進医療制度下の臨床試験の研究期間、登録期間を一元管理し、研究者に対し進捗の管理を定期的に行い、すべての実施責任医師と病院長に文書にて報告することとする。
5. 臨床研究支援部門内で、不適切事案を共有し、再発防止に努めるとともに、年間の教育研修記録を管理する。
6. データセンターについては、患者登録の進捗について研究代表医師/研究事務局、臨床研究支援部門と定期的にミーティングを行うことを依頼する。
7. CRB の審査に際しては、審議に際し留意が必要な点については、申請者側で明確にして申請する。
8. 医療機関としては本不適切事項を踏まえ、2023 年 10 月 25 日に院内の全研究者を対象に不適切事案について、CRB 申請時における留意が必要な事項についての研修を行う。今後も継続して定期的に研究者向けの研修を実施する。