

臨床研究中に発生した重大な不適合について

実施医療機関の管理者は、臨床研究中に発生した「重大な不適合」に関する対応の状況等の公表が求められています。

● 臨床研究法における**重大な不適合**とは

臨床研究の対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいいます。（臨床研究法施行規則第 15 条）

広島大学病院で実施している特定臨床研究において、重大な不適合事案が発生いたしましたので、以下のとおり公表いたします。

再発防止策の徹底に努め、今後このようなことがないように十分注意して参ります。

更新日：2025. 03. 05

実施区分	特定臨床研究（本学主幹）
実施計画番号	jRCTs062220088
研究名称	術中同定困難な肝腫瘍に対する術前マーキングの有効性に関する研究
不適合の内容	同意書の保管の不備 ●同意書が電子カルテ上にスキャン文書として保存されているが、同意書の原本の保管が確認できなかった事例(2件) 2024年11月に行ったモニタリング施行時に原本が紛失していることが確認された。その後、当該同意書のスキャン画像が電子カルテ内に保存されている事を確認した。また、研究治療は適切に行われ、被験者の安全性に問題ないことが確認された。
再発防止策	●同意書は原本の保管が必須である事を研究分担医師らに伝え、研究教育や文書管理体制の強化を行う。また、同意書はコピーを病歴管理室へ提出し、スキャンを依頼する。さらに、モニタリング以外でも、定期的に自己点検を行い、必要書類の保管状況やカルテの記載を確認していく。また、当科研究者らへの情報共有を行い、同様の事案への発生予防に努める。

実施区分	特定臨床研究（本学主幹）
実施計画番号	jRCTs061230059
研究名称	排膿を伴うインプラント周囲炎に対するL8020局所投与の排膿抑制効果
不適合の内容	研究責任医師不在時における対象者登録： ●研究責任医師の退職の後、変更手続きの遅延により2023年11月1日から2024年1月23日の間、研究責任医師が不在であった。 ●この期間内に、新規登録等中断すべきところ、対象者3名の登録を行なった。
再発防止策	●研究責任医師は、研究責任医師としての責務について確認するとともに、研究分担医師を含め、本研究に関わるスタッフと対面にて今回の事例を確認し、次のことを確認・周知した。 ・今後の研究実施に当たり、所属部署の長と情報共有を図り、研究体制の人事の確認を行うこと ・今後研究責任医師の退職が決定した場合、遅滞なく後任の研究責任医師の決定および変更手続きを行うこと

	・臨床試験に係る法規制、学内規則及び研究計画を確認し、これらを遵守していくこと
--	---

実施区分	特定臨床研究（本学主幹）
実施計画番号	jRCTs062220031
研究名称	Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (CUSA) と water-jet scalpel を併用した肝実質切離「dual-wield parenchymal transection」の安全性・有効性に関する探索試験
不適合の内容	本試験対象症例の登録基準逸脱： ● 研究分担医師が肝実質切離に関する本研究において、肝右葉切除術施行予定者に対して、本研究内容を説明し、研究参加同意を取得し肝切除術を実施した（発生日 2022 年 6 月 30 日）。 ●その後の研究の信頼性を管理するモニタリング担当者のチェックにおいて、本症例は、登録基準を満たしていないことが判明した（確認日 2022 年 8 月 25 日）。 ●当該被験者に対しては、肝切除を行う必要があり、研究治療による患者への健康被害はなかった。
再発防止策	●研究分担医師に対して研究計画書の内容把握を徹底し、同意取得前に研究分担医師間で症例の選択・除外基準についてチェックリストを用いてダブルチェックを行うこととした。 ●研究計画書に記載している研究対象者登録方法の手順を遵守し、研究事務局での適格性確認後に研究対象者識別コードを発行することで再発防止を行う。

実施区分	特定臨床研究（本学分担）
実施計画番号	jRCTs051200142
研究名称	EGFR 遺伝子 L858R 変異陽性進行再発非扁平上皮非小細胞肺癌に対するエルロチニブ＋ラムシルマブとオシメルチニブを比較する第 III 相臨床試験 (WJOG14420L)
不適合の内容	本試験対象症例の登録基準逸脱： ●研究担当医師が、本研究内容を説明し、研究参加同意を取得し研究治療を実施（発生日 2022 年 5 月 23 日）。 ●当該被験者は本試験で対象とする遺伝子変異とは異なる遺伝子変異を有しており、登録基準を満たしていないことが判明（確認日 2022 年 8 月 2 日）。 ●当該被験者に対して日常診療においても研究治療は、第一選択薬として使用されており、被験者への健康被害はなかった。
再発防止策	●研究担当医師への適格基準、除外基準の周知、確認を徹底する。 ●登録の際はキャンサーボードでの多職種による確認、又は他の分担医師によるダブルチェックを徹底する。

実施区分	特定臨床研究（本学分担）
実施計画番号	jRCT1031210030
研究名称	左室駆出率の保たれた心不全患者における β 遮断薬休薬の効果を検討する試験 Beta-Blocker Withdrawal in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Chronotropic Incompetence (BRILLIANT): A Multicenter, Prospective, Randomized, Open-Label, Blinded Endpoint

	(PROBE) Trial
不適合の内容	選択基準の違反： ●選択基準3)は「前もって決められた最低量以上のβ遮断薬を投与されている患者」であり、ビソプロロールの最低用量は1.25 mg であるが、それを0.625 mg と勘違いして、当該対象者（ビソプロロー 0.625 mg を内服していた）が適格性を満たしていないにも拘わらず、仮登録して運動負荷心エコー検査を実施。
再発防止策	●再発防止策としてβ遮断薬の最低用量を再度確認するように徹底するとともに、起こりえる間違いであるため、他の協力施設にも今回の事象を周知する。

実施区分	特定臨床研究（本学分担）
実施計画番号	jRCTs031180126
研究名称	JCOG0905:骨肉腫術後補助化学療法におけるIfosfamide併用の効果に関するランダム化比較試験
不適合の内容	同意取得後、登録前にプロトコル治療を開始した手順違反及び症例報告書への日付の誤記載： ●2017年8月26日に施設研究責任医師が書面にて同意取得。 ●8月28日に小児科で化学療法を開始。 ●8月30日に整形外科で患者登録。 ●施設コーディネータによる症例報告書の見直しの際に治療開始日等の記載に誤りを確認。 ●研究事務局レビューで、登録前にプロトコル治療を開始していることから違反登録であると判断し、症例報告書の記載の誤りと共に、臨床研究法上の「重大な不適合」として認定臨床研究審査委員会へ報告。
再発防止策	<不適合が発生した理由>： ●モニタリングが機能していなかった。 ●手術とJCOG登録は整形外科、化学療法は小児科と担当が分かれていたことから連携に不備があり登録日と治療開始日に乖離が生じた。 ●研究スケジュール案に記載された日時を、原資料を確認せず症例報告書に転記していた。 <改善策及び再発防止策>： ●以降の新規登録に対しては、第三者のチェック機構の介入、登録、記入の確認を定期的に行うようにシステムを改善した。 ●確実にJCOG登録後に化学療法を開始するよう、小児科との連携、確認作業も徹底する。 ●治療開始日等の記載の誤りについては、認定臨床研究審査委員会から改ざんと指摘を受けたが調査を行った結果、原資料の確認不足による誤記であることを確認し、是正措置の徹底を指示した。
2025年3月5日 追記 病院長の指示の下、適切な臨床研究を実施できる管理体制の構築を目的に設置された第三者を含む調査会である「特定臨床研究に係る不適正事案に係る調査会」より、再度調査を行った結果として2025年2月24日に調査報告書が提出されました。本調査報告書において、本不適合が起きた背景・原因としては、2017年当時において、整形外科と小児科における双方の連携不備、担当医師の認識及び理解の不足、臨床研究の実施体制が脆弱かつ臨床研究支援体制の不足が指摘されました。本調査報告書を踏まえ、本院として、＜改善策及び再発防止策＞について、追加の取組を含めて下記の通り示し、更なる適正な臨床研究の実施に取り組んでまいります。	

＜改善策及び再発防止策＞：

1. プロトコール違反(登録前治療の実施)

再発防止策1-① 確認体制の充実

新規登録に対しては、第三者のチェック機構の介入、登録、記入の確認を定期的に行うようにシステムを改善した。

再発防止策1-② 複数科が関わる試験における連携体制の徹底

本研究のように、他科と連携して実施する際は、同意書作成、説明、登録をネット環境ある場所で行い、その場で相互に確認しながら一緒に行うこととした。更に、研究を複数診療科で連携して実施する場合に、各科から代表者を選出して頂き、試験開始前に研究体制について確認することとした。

再発防止策1-③ 手順の明確化

臨床研究の進め方が明確になるように、研究毎に手引きの作成を促すこととした。

再発防止策1-④ 臨床研究にかかる情報共有体制の強化

電子カルテの掲示板機能を用いて、試験名等を記載することにより、臨床研究に係る全ての医療職に対し、当該臨床研究の情報共有を徹底することとした。同意取得後は、電子カルテ上に、治験・臨床研究への参加が分かるフラグを立てることにより、患者が臨床研究に参加していることをより明確になるように改善する。

2. 症例報告書に実際の治療開始日と異なる記載がなされていた

再発防止策2-① 確認体制の充実

新規登録に対しては、第三者のチェック機構の介入、登録、記入の確認を定期的に行うようにシステムを改善した。

3. 上記1、2に共通する改善策及び再発防止策

再発防止策3-① 教育体制の充実

本研究に携わった医師の臨床研究に関する知識が不足していたことから、教育の徹底を図ることとした。具体的には、本研究の研究責任医師及び研究に携わった者に対して、臨床研究に関する教育並びに研究責任医師としての責務などの教育を行った。また、臨床研究を行う者及び携わる者の教育・研修を徹底するだけでなく、研修医や診療医等も含む全医師・歯科医師を対象に臨床研究に関する研修の義務化する。

再発防止策3-② 院内周知の徹底

各診療科で臨床研究等の指導等を行う研究医長が集まる研究医長会議で不適正事案とその再発防止策を周知し、本院が関わる特定臨床研究において類似した不適合が発生しないよう徹底することとした。加えて、医師のみならず臨床研究に関わるすべての研究者へ改善策と共に広く周知し、繰り返し理解を促すように研修の更なる充実を図ることとした。

再発防止策3-③ 点検チームの設置

臨床研究の品質向上への取組として、特定臨床研究専属CRC の配置、本院で実施されている臨床研究について定期的に品質の点検を行う「点検チーム」を構成し、研究の適正実施の確認をすることとした。

再発防止策3-④ 多施設共同研究における不適合報告の更なる徹底

多施設共同研究の分担機関として本院が臨床研究に携わった際、主機関の研究代表医師へ速やかに報告するとともに、他施設で審査される場合においてもCRCH 品質管理チームに相談するとともに、審査結果を速やかにCRCH に報告するように研究責任医師に徹底を図ることとした。