

特定臨床研究調査委員会 報告書

川崎医科大学総合医療センター

特定臨床研究調査委員会

令和4年10月28日

目次

1. はじめに	1
2. 当委員会の開催・審議経過	1
3. 調査の対象とした研究の概要	1
4. 当委員会の調査結果	3
5. 不適合が発生した背景と原因	3
6. 当委員会の提言、再発防止について	4

1. はじめに

当院中央検査科の医師が研究責任者として行った特定臨床研究において、臨床研究法施行規則第十条の4にある「研究責任医師は、臨床研究がこの省令及び研究計画書に従い、適正に実施されていることを随時確認するとともに、必要に応じて、臨床研究の中止又は研究計画書の変更その他の臨床研究の適正な実施を確保するために必要な措置を講じなければならない。」に照らし合わせて、重大な不適合であることが判明した。このため、「事実確認」と「原因究明」そして「再発防止策」の提案を行うため、外部の有識者を含めた特定臨床研究調査委員会（以下、「当委員会」という。）を設置し、調査及び検討を行い、ここに報告するものである。

2. 当委員会の開催・審議経過

○第1回 令和4年10月5日（水）18時05分～19時05分

- ・ 不適合事案の経緯の説明
- ・ 川崎医科大学臨床研究審査委員会からの意見について
- ・ 研究責任医師への事実確認
- ・ 再発防止策の提案

○第2回 令和4年10月11日（火）～13日（木）（メール確認）

- ・ 議事録の確認について

○第3回 令和4年10月25日（火）～28日（金）（メール審議）

- ・ 調査委員会報告書について

3. 調査の対象とした研究の概要

<研究名称> 60歳以上の慢性便秘症におけるエロピキシバット投与による直腸感覚閾値の影響を検討する単施設プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験

<臨床研究実施計画番号> jRCTs061200030

<実施医療機関名> 川崎医科大学総合医療センター

<実施期間> 実施計画の公開日～ 2023年2月28日

<経緯>

2020年12月1日 実施計画初回公開

2022年6月15日 研究責任医師より川崎医科大学臨床研究審査委員会へ「重大な不適合報告書」が提出される

2022年7月14日 研究責任医師より実施施設の長である病院長へ「特定臨床研究に関する報告書」（重大な不適合報告書）が提出される

- 2022年7月25日 川崎医科大学臨床研究審査委員会（以下、「認定臨床研究審査委員会」という。）が開催され、研究の継続について審議される
- 2022年7月29日 川崎医科大学臨床研究審査委員会委員長より研究責任医師へ「審査結果通知書」が通知される
- 2022年8月1日 研究責任医師より実施施設の長である病院長へ「特定臨床研究に関する報告書」（重大な不適合報告書）が提出される
- 2022年8月13日 研究責任医師より実施施設の長である病院長へ「重大な不適合に関する報告と再発防止策について」が提出される

認定臨床研究審査委員会には研究責任医師より、4名の不適合報告が提出されている。そのうち3名の登録時の除外基準に関する不適合と1名の仮登録時の選択基準に違反があった。認定臨床研究審査委員会の意見は以下のとおりである。

〔認定臨床研究審査委員会意見〕

今回の事例では、研究責任医師の判断および対応を含めて問題があったとされた。まず研究計画書から実施内容が外れていたにもかかわらず、手続きを行わずに、研究を実施していることが一つ目の問題である。

二つ目の問題は、研究計画書の不遵守、研究の信頼性に影響を及ぼす選択・除外基準の不遵守が該当していると考えられる。研究者はモニターに指摘されるまでに「重大な不適合」であったことに気づいていないことが問題であり、この違反に対して「安全性等に問題のない」と解釈していることが問題と考えられる。

三つ目の問題は、不適合が起こった時の研究者の取るべき対応について、報告書が6月15日に提出されたにもかかわらず、実施施設の病院長への報告は、7月14日であり、極めて遅れていることと、本委員会への報告も時間を要しているということが、問題と考えられる。

以上のことをふまえ、委員会にて審議を行った結果、選択及び除外基準違反の重大な不適合であると判断し、詳細報告を求めたため継続審査とした。

このほか、認定臨床研究審査委員会からは、研究責任医師に対して、以下のとおり意見が出された。

- ・臨床研究法の理解を深め、その定める内容を厳格に遵守し研究を行うこと。
- ・重大な不適合と判断された事例は、解析対象から外すこと。
- ・重大な不適合が生じたことをすべての被験者に対し追加説明を行い、その記録を残した上で当委員会に報告すること。
- ・不適合と判断された以外にも全症例について研究計画書が遵守されているか再度確認を行うこと。その確認の結果を当委員会に報告すること。

- ・重大な不適合発生の経緯について第三者による客観的な調査を行うこと、研究代表者はその結果を真摯に受け止め、自らその原因を考察し、再発防止策を立案し当委員会へ報告すること。

4. 当委員会の調査結果

(1) 除外基準および選択基準に関する不適合について

今回4名の方に関する不適合があり、3名の方は登録時の除外基準に関する不適合、1名は仮登録時の選択基準に違反があったとされている。

実施計画書に除外基準が示されており、「1週間の観察期間中に救済薬を3回以上使用した患者」「1週間の観察期間中に自発排便において軟便または水様便（Bristol便形状スケール6又は7）が認められた患者」とありこの辺りに違反があったとされる。

研究計画書の研究の中止基準には、「研究参加後に適格性を満たしていないことが判明した場合」、「研究の実施の適正性や結果の信頼を損なう情報や事実が得られた場合」と示されている。また、研究責任医師が出された報告書には「不適合発生の原因」のところに「患者日誌のBristol便形状スケールは6であったが、便溢流現象としての6と判断し」となっており、スケール6であることは認識されている。

研究計画書を選択基準には、仮登録時に健康成人として「併存疾患のない者」とあるが、高血圧症、高脂血症の治療薬を服用していた症例を、便秘症に影響のある薬剤の服用はないと判断し、登録可能な症例として登録していた。

モニタリングの実施のことも示されているが、今回モニタリングによって不適合であることが判明している。

(2) 不適合が発生した場合の当院での対応方法の周知について

厚生労働省のホームページ「臨床研究法について (<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>)」に掲載されているとおり、不適合が発生した場合に研究責任医師はそこから必要な様式等をダウンロードして、病院長に報告することが法律で決められているが、当院に報告手順を定めた手順書等はなかった。研究責任医師も報告手順や対応についての認識が不足しており、不適合が発生した場合の対応が研究計画書に書かれていなかった。

5. 不適合が発生した背景と原因

- ①研究責任医師の臨床研究法への理解が不足しており、不適合発生時の対応手順について事前に研究計画書に記載するなどの認識がなかった。

- ②除外基準および選択基準の解釈や例外的な扱いを含めて研究計画書に明確に示されておらず、研究責任医師の認識にずれがあったため、計画書の修正が必要であると判断されなかった。
- また、患者選択を研究責任医師1名の判断で行っていた。
- ③新型コロナウイルスの影響でモニタリング時期が遅れ、結果として報告の遅延となった。
- ④患者の救済薬のモニタリングに関して WEB 上で登録してもらう形にはしていたが、研究責任医師1人で確認していたので見落としがあった。
- ⑤当院に臨床研究法における不適合は発生した場合の手順書が作成されてなかったため、研究者への周知がなされていなかった。

6. 当委員会の提言、再発防止について

(1) 研究責任医師、研究グループへ求めること

- ・ 臨床研究法の理解を深め、その定めることを厳格に遵守し研究を行うこと。
- ・ 不適合発生時の対応手順を事前に研究計画書に記載すること。
- ・ 適格基準に関して、想定した慢性便秘症の臨床像を表現できるよう詳細に研究計画書の基準に記載すること。
- ・ 今後、不適合基準の患者を出さないために、このような事例をどのようにしたら防止することができるのか、チェック体制、モニタリングの方法、患者確認の手段を再検討すること。
- ・ 患者選択の判断や、チェック体制など研究全般において、研究分担医師と協力し複数人で判断し、さらに定期的に点検を行うこと。

(2) 病院組織へ求めること

- ・ 研究者へ臨床研究法に対しての教育を行い、不適合発生時の手順を明確化し、周知徹底を行うこと。
- ・ 研究計画書を確認する際に、研究内容以外の規則等の部分についてチェックする体制を整えること。

以上

川崎医科大学総合医療センター
特定臨床研究調査委員会委員名簿

令和4年10月5日現在

委員長	川崎医科大学総合医療センター 副院長・内科部長	瀧川 奈義夫
委員	岡山大学病院新医療研究開発センター 准教授	櫻井 淳
委員	やまね法律事務所 弁護士	山根 務
委員	川崎医療福祉大学医療福祉経営学科 学科長	櫃石 秀信
委員	川崎医科大学総合医療センター 院長補佐・外科部長	山辻 知樹
委員	川崎医科大学総合医療センター 薬剤部長	監物 英男