

令和6年3月26日

「臨床研究法」に対する重大な不適合に関する調査報告
及び再発防止策について

横浜市立大学附属病院

第1 はじめに

当院の消化器内科（肝胆膵消化器病学）にて実施された患者日誌及び患者アンケートを用いた特定臨床研究において、患者本人以外の筆跡による修正が複数確認された。その際、修正に関する記録（修正者や修正理由）の記載も見られなかったことから、臨床研究法施行規則第十五条の1（研究計画書に適合していない状態）及び同法施行規則第五十三条（特定臨床研究に関する記録の保存）に照らし合わせて、重大な不適合であることが判明した。関連したもう一つの特定臨床研究においても同様の不適合がみられたため、「事実関係の確認」と「原因究明」を目的とした外部委員による臨床研究等調査委員会（以下、「調査委員会」）を設置した。調査委員会にて、事案の検証と再発防止の検討を行ったので報告する。

第2 事案の概要

1 重大な不適合として報告のあった研究課題名

①研究

・研究課題名：

慢性便秘症患者に対する AJG533（エロビキシバット）の長期投与における有効性及び安全性を検討する多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験（TANK 研究）

・研究期間：2021年2月15日～2023年11月30日 ※中止日 2023年4月27日
（2022年7月に研究責任医師（以下、「PI」）が変更となった）

・臨床研究実施計画番号：jRCTs031200363

②研究

・研究課題名：

慢性便秘症患者でのエロビキシバット投与による便意回復を確認する多施設共同単群非盲検前後比較試験（R-LODD 研究）

・研究期間：2021年12月10日～2023年9月30日 ※中止日 2023年4月27日
（2022年7月にPIが変更となった）

・臨床研究実施計画番号：jRCTs031210477

※2研究ともPIが途中で変更となり旧PIの下で患者の組入れが進められていた。

2 事案発覚から調査委員会設置までの経緯

2021年2月に①研究が開始となり、類似した②研究が12月に開始された。

2022年11月28日に予定されていた①研究のモニタリングが実施され、患者日誌及び患者アンケートの記録及び修正に関する指摘があった。

2023年1月5日の厚生労働大臣認定公立大学法人横浜市立大学臨床研究審査委員会（以下、「CRB」）にて、患者日誌及び患者アンケートの記録に関する①②研究の不適合事案が報告され、継続審査となった。

その後、PIによる教室内調査及び附属病院信頼性保証室による予備調査を実施し、CRBへ報告した。附属病院長はCRBの報告を受け、学外の第三者による客観的な調査が必要と判断し、調査委員会の立ち上げ及び①②研究の中止勧告を出すこととした。同時に、院内の第三者による教室全体の実態調査（教室員へのヒアリング）も実施することとした。

3 調査委員会の開催・審議経過

第1回（2023年6月5日）

- ・不適合事案の概要説明（予備調査の結果の共有）
- ・調査の進め方について

不適合報告のあった①②研究に加え、所属教室で症例登録があり患者日誌等を用いている3研究を含めた5研究に対し、外部機関による調査を実施する。

第2回（2023年11月1日）

- ・第1回議事録について

- ・ 中間調査報告について

第3回 (2023年12月4日)

- ・ 第2回議事録について
- ・ 最終調査報告について
- ・ 委員会の調査結果について

第4回 (2024年1月16日～23日／メール開催)

- ・ 第3回議事録について
- ・ 委員会の調査報告書について

4 調査委員会で調査対象となった研究

③研究

- ・ 研究課題名：
慢性便秘症患者の QOL に対する BioFermilmin 錠剤の有効性の検討：多施設二重盲検無作為比較試験（BioFermilmin 研究）
- ・ 研究期間：2020年4月13日～2023年9月30日
- ・ 臨床研究実施計画番号：jRCTs031200011

④研究

- ・ 研究課題名：
潜在性肝性脳症患者に対する Linaclotide 投与による Trail-Making Test-A 改善効果 single-arm phase II（肝性脳症研究）
- ・ 研究期間：2020年10月19日～2026年9月30日
- ・ 臨床研究実施計画番号：jRCTs031200163

⑤研究

- ・ 研究課題名：
既存の治療ではコントロール不良な下痢症状を有する患者に対する陰イオン交換樹脂を用いた新規治療法の検討（陰イオン交換樹脂研究）
- ・ 研究期間：2018年11月27日～2025年3月31日
- ・ 臨床研究実施計画番号：jRCTs031180044

第3 調査結果

1 調査報告の要約

①②研究（不適合報告のあった研究）

- ・ 患者日誌において、便秘薬の使用、排便の有無等を中心に複数の修正箇所があり、患者以外の修正と思われるものが 30%程度見られた。アンケートによる QOL 評価の修正は、患者日誌と比較して少ないものの、同程度の割合で患者以外の修正と思われるものが見られた。
- ・ 修正や代筆に関する記録は研究計画書に記載がなく、電子カルテ等への修正や代筆に関する記録は見られなかった。
- ・ 修正に関し EDC（Electronic Data Capture／電子的臨床検査情報収集）との相関関係は見られなかった。
- ・ 聞き取り調査では、日誌の記録方法に悩む患者が多く、理解力にも個人差があるため、相談しながら日誌を修正するケースがあった。以前、研究計画書に日誌に関する代理記録を許容する記載がある研究を実施したことがあり、①②研究でも日誌の修正自体は問題ないと考えていた。日常の外来診療だけでなく、抱えていた研究の数も多く、同意取得や患者日誌等も一人に対応しており、時間的リソースも不足していた。という発言が得られた。

③④⑤研究

- ・患者日誌においていくつか修正が見られたが大半は、患者によるものであり、適格基準に影響を与えるものは見られなかった。
- ・日誌の修正に関しては、電子カルテ等への修正や代筆に関する背景情報の記録は見られなかった。

2 研究結果への影響について

①②研究に関しては、旧PIから聞き取り調査を実施した際、医療上正しい判断に訂正する意図であったことが確認できており、修正された箇所には組み入れ基準や評価項目に係る箇所に該当するものも見られたものの、修正の内容に一貫性はなく、患者自身の認識の齟齬等に対して、医師が悪意なく修正したものと判断する。また、対象疾患が慢性便秘症であり、研究計画書に患者日誌の代理記録は許容されておらず、適格性に関する部分の修正もみられたことや、修正に関する背景情報が電子カルテ等に記録されておらず、第三者から見て修正経緯が分からない状態となっている以上、十分な信頼性が確保されている状況とはいえない。③④⑤研究は、事例としては軽微な修正であり研究結果への影響はないと考える。

3 調査委員会の意見

①②研究の不適合は、代理記録も許容されておらず信頼性が確保されている状況とはいえない。③④⑤研究は事例としては軽微であり研究の結果へは影響はない。また、一連の修正については、一貫性がみられず、医師が悪意なく修正したと判断するという調査報告を支持する。

第4 不適合事案発生の主な要因

1 日誌への修正が多かった背景

- 1) 患者自身で判別しにくい項目が日誌に含まれており、項目数も多かった。
- 2) 日誌の記録に迷う場合、過去の経験から記入の手助けは許容されるという認識であった。

2 研究者側の背景

- 1) ALCOA原則*を踏まえた臨床研究法及び研究計画書の順守に関する認識が不足していた。
- 2) 外来対応や複数の研究を実施しており、多忙であった。
- 3) 費用の観点で、十分な研究補助者の支援を受けられなかった。
- 4) 最大5研究が同時進行になることもあり余裕がなかった。
- 5) ミスを防ぐためにも関与者は少ない方が良いと思っていた。

*ALCOA原則：データの品質を保証するために重視される5つの原則（帰属性、判読性、同時性、原本性、正確性）

3 調査委員会の総括

本事案の要因は、患者日誌に患者自身の判断では正しい記録がしにくい項目が複数あったことを背景に、正しい記録に戻すために研究者が修正したこと。その修正方法も、研究計画書に手順が記載されていない状況でも修正できると思い込んでいたこと。ALCOA原則の理解不足のため、修正に関する記録も見られなかったこと。1つの研究にかけられる時間的な余裕がない中で、複数の研究を同時に実施していたことが総括として挙げられる。

第5 再発防止策及び今後の取り組み

1 診療科（教室）での再発防止策

- 1) 研究計画時に事前に組み入れ基準や調査項目数等のリスク評価を行い、リスクの重要性に応じ（risk based approachの実践）その低減策を考え研究関係者内で共有する。
- 2) 被験者保護及び研究結果に影響を及ぼす問題が発生した場合は、研究関係者内で共有し適切な措置を早期にとる。

3) 研究者に過度な負担にならないかカンファ等で確認する。

2 病院組織での再発防止策

- 1) 臨床研究の倫理性・信頼性を高める教育の充実を図り実践する。
- 2) 研究者が同時に複数の研究を実施している場合、CRB も含め多面的にチェックし、その実施の可能性を適切に確認する。
- 3) 研究実施に際しては支援部門への相談が不可欠であることを広く周知するとともに、研究者が気軽に相談できる体制を強化する。
- 4) 治験や臨床研究の実施に対するリスクの考え（risk based approach の実践）について、病院からの働きかけを進めていく。
- 5) 研究実施に際し、信頼性を高めるシステム（電磁記録システムなど）の利用を研究者に促す。
- 6) 介入を有する臨床研究のオンサイトモニタリングを強化する。

第6 本事案を踏まえた研究への対応

1 ①②研究の中止

附属病院長は、CRB の意見をもって、直ちに①②研究の中止勧告を行った。PI は、臨床研究法施行規則第 45 条（特定臨床研究の中止の届出）に従い手続きを行っている。

2 被験者への対応

①②研究に関する不適合事案について、当院ホームページにおいて報告書等での公表を行う。公表に当たっては、本事案に関する問合せ窓口を設置し、被験者やその家族等から外部からの問合せに対応する。

それとともに、①②研究の被験者に対し、本事案概要を記した謝罪文を可能な限り本人あて送付する。しかし、連絡が取れない被験者に関しては、ホームページの報告書をもって通知することとする。

3 教室への対応

附属病院長は、当該教室の主任教授に対し、調査委員会の報告内容を示すとともに、臨床研究の実施体制にかかる改善に向けて、「第 5 再発防止策及び今後の取組み」における「診療科（教室）での再発防止策」を実践するよう厳重に口頭指導を行った。

4 公表方針

本事案の報告及び関係者への謝罪のため、当院ホームページにおいて報告書等を掲載する。

5 論文公表

①②研究に関する論文の公表はしないものとする。

第7 おわりに

本事案を厳粛に受け止めて深く反省するとともに、調査委員会からの提言を受け、法及び指針に定められた研究倫理規範を遵守して先の項目に掲げた再発防止に向けた具体的な取組みを進めていく。

また、臨床研究に対する支援・管理体制の更なる充実に向けて、本学及び当院を挙げて取組み、万全を期すよう尽力していく所存である。