

先進医療 B 告示番号2「経皮的乳がんラジオ波焼灼療法」における
国立がん研究センター中央病院、国立がん研究センター東病院での
同意取得に関する不適切事案のご報告

2022年4月6日

国立がん研究センター中央病院

乳腺外科 医長 高山 伸

(実施責任医師)

先進医療 B 告示番号2「経皮的乳がんラジオ波焼灼療法」において、同意取得に関する不適切事案が認められ、ここに経緯、事実の概要、今後の対応策について報告します。

1. 経緯

経皮的乳がんラジオ波焼灼療法(以下、RAFAELO 試験)は先進医療として 2013 年 8 月 1 日から研究を開始し、予定登録数 372 例中に対して 372 例の登録が 2017 年 11 月 29 日に完了し、現在は追跡調査中である。

RAFAELO 試験では、CRF(EDC)に入力されたデータに基づいて、中央モニタリングをデータセンターにて年 2 回実施していた。薬事承認申請に向け、試験計画に基づく監査を 2021 年 1 月 8 日より国立がん研究センター中央病院における 163 例、国立がん研究センター東病院における 39 例、岡山大学病院における 30 例、群馬県立がんセンターにおける 23 例、広島市民病院における 49 例の 304 例について実施した。

監査の結果、国立がん研究センター中央病院において163例中3例、国立がん研究センター東病院の39例中2例の患者について同意取得に関する不備が確認された。

なお、岡山大学病院、群馬県立がんセンター、広島市民病院については監査の結果、同意書の保管が確認でき、適切に同意説明、同意取得が行われたことが確認された。

本不適切事案は特に重大なものと判断したため、臨床研究法施行規則第15条に基づき、認定臨床研究審査委員会に報告を行い、2021年6月24日に審議が行われた。

同意取得に関する不備が確認されたため、薬事承認申請のための監査を行わなかった協力医療機関に対し同意書の保管状況についての追加の監査を計画し、実施した。その結果、北海道がんセンターにおける 24 例、千葉県がんセンターにおける 26 例、四国がんセンターにおける 17 例、岐阜大学医学部附属病院における 1 例の全例において、適切に同意説明、同意取得が行われたことが確認された。

2. 事実の概要

○ 国立がん研究センター中央病院

	1 例目	2 例目	3 例目
同意書の内容が適切であったか否か	×	○	○
実施機関での保管の有無	○(高度医療下の試験 ^{*1} の同意書を保管)	×(患者保管あり)	×(患者記憶あるも破棄)
カルテ上の記載の有無	△(ラジオ波熱焼灼療法(RFA)について説明し同意を得た記載があるのみ。)	△(ラジオ波熱焼灼療法を希望された旨の記載のみ)	△(RAFAELO 試験の同意書を渡し、説明した記載がある)
RFAの説明と同意	○	○	○
患者の試験内容の理解	○(RAFAELO 試験の登録前検査、プロトコール治療、整容性評価を遵守しており、また再同意の際も特に質問はなく、試験内容に関しては理解されている。)	○(手術前にお渡ししていた説明文書と同意書を持参し来院され、RAFAELO 試験に同意し、参加の意志と試験内容を理解されていることを確認した)	○(RAFAELO 試験の説明同意文書をお渡しし説明あり、ご本人も臨床試験に同意してサインしたことは覚えていることを確認した。)
再同意の有無	○	○	○

*1: 研究課題名「早期乳癌へのラジオ波熱焼灼療法の安全性および有効性の評価」

○ 国立がん研究センター東病院

	4 例目	5 例目
同意書の内容が適切であったか否か	○	×(別試験)
実施機関での保管の有無	×(患者保管あり)	○(別試験の同意書が保管)
カルテ上の記載の有無	△(RAFAELO 試験への参加、説明同意文書をお渡しした記載のみ)	△(説明同意文書をお渡しした記載のみ)
RFAの説明と同意	○	○
患者の試験内容の理解	○(RAFAELO 試験に関する説明、RFAに関する説明を行い、同意書を受領されており、RAFAELO 試験に関してご理解いただいていることが確認できた)	○(RFAが臨床試験であり、参加についてご理解、同意いただいたことが確認できた)
再同意の有無	○	○

3. 発生の要因

- 同意書は医師が患者から受領後、同意書の内容を確認し、電子カルテへの取り込み依頼を行った後、病院スタッフが電子カルテへ取り込み、紙カルテへの保管を行うという手順になっていた。その過程で適切に対応ができなかった。2例目から4例目は実施機関で保管すべき同意書が保管されていなかった。
- 第三者が同意書の再確認を行う体制がなかった。
- 1例目について、高度医療制度下の試験は第Ⅱ相試験として2009年12月から2011年12月までの2年間、RAFAELO試験に先行して実施した試験である。両試験の同意説明文書は同じ研究班の研究者らにより作成されたため、表紙のフォントの字体や大きさが同一であり、表紙の記載が異なっている点は版数、作成日、同意説明文書のタイトルの後半部分のみであり、さらに表紙に研究課題名や試験略称が記載されていないため、違いが非常に見分けにくい形式となっていた。
- 5例目について、取得されていた同意文書は同時期に実施されていた内容の全く異なるランダム化比較第Ⅲ相試験であった。説明同意文書はRAFAELO試験とともに外来診察室に保管されていたが、表紙の記載も異なるため、別試験の同意文書を渡したことは研究者の人為的過誤の要素が大きい。しかし本例の最大の発生要因は、試験同意書を受領し電子カルテへと取り込む過程で、第三者が再確認する体制になっていなかったことである。
- 本不適切事案の発生当時は、説明同意文書や試験実施計画書をサーバー上のシステムで研究者が共有する体制とはなっておらず、研究者の個人のパソコンや外来診察室で説明同意文書の保管や管理を行っていた。

4. 対処の内容

本不適切事案について各患者に説明と謝罪を行い、試験について十分な理解をいただいた上で再同意をいただいた。

再同意をいただいた際に、本試験の内容についてご理解の上でご参加いただいていることが全例について確認できた。

また、薬事承認申請のための監査を行わなかった北海道がんセンターにおける24例、千葉県がんセンターにおける26例、四国がんセンターにおける17例、岐阜大学医学部附属病院における1例について、同意書の保管状況についての追加の監査を行った。

5. 認定臨床研究審査委員会の意見

本報告は国立がん研究センター中央病院の3名、国立がん研究センター東病院の2名の対象者について、インフォームド・コンセントのプロセスの適切性が損なわれた、もしくは損なわれたことが疑われる事案であり、臨床研究法が規定する重大な不適合に該当すると当委員会は判断した。本委員会意見は、臨床研究法第29条に基づき、地方厚生局経由で厚生労働大臣へ報告を行う。

6. 今後の対応策

以下のような対応策を講じる。

1. 同意取得後、同意取得を行った医師以外の第三者が、医師による同意取得後すみやかに患者から受領した同意書の確認を行う
2. 説明同意文書を作成する場合は、同意書の表題に加えて研究課題名、研究課題番号、明確に区別できる試験略称名、制度名を記載して、誤って他の試験と混同して同意説明に用いることを防止する
3. 研究責任医師もしくは研究分担医師は、説明を行った臨床研究名、同意説明を行った旨とその日付、同意を取得した旨と同意書に記載されている同意日を明確にカルテに記載する
4. 研究責任医師もしくは研究分担医師は、同意書受領後に臨床研究への登録を行うよう徹底する
5. 研究責任医師もしくは研究分担医師は、入院時に上記の同意取得関連のカルテ記載と電子カルテ内に保管されている同意書の確認を行う
6. 研究責任医師もしくは研究分担医師は、同意書受領後は電子カルテへの取り込み依頼の申請を当日中に確実にを行う
7. 全実施医療機関参加のもと会議を開催し、他の協力医療機関に本不適切事案の内容と対応策を共有し、臨床研究関連文書の管理に関して、注意喚起を行った
8. 国立がん研究センター中央病院、国立がん研究センター東病院内において本不適切事案について周知した

このような重大な不適切事案を起こさないよう、同意書の保管を含む臨床研究の関連文書の管理、確認を適切に行うことを徹底します。

以上