

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 B50

反復経頭蓋磁気刺激療法

【適応症】

薬物療法に反応しない双極性障害の抑うつエピソード

【試験の概要】

薬物療法に反応しない治療抵抗性を示す双極性うつ病を対象に反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) による介入を行い、モンゴメリーアスバークうつ病評価尺度を主要評価項目として偽刺激を対照比較し、その有効性と安全性を検討する。

【医薬品・医療機器・再生医療等製品情報】

●医療機器

・磁気刺激装置マグプロシステム

型式； R30 (医薬品医療機器法認証番号 224A1BZX00013000； Magventure, Denmark)

・刺激コイル：Cool-B65 A/P (Magventure, Denmark)

●医療材料および医薬品

・スナップ電極(ディスプレイ-ダブル)

規格：019-767700 (医薬品医療機器法認証番号 14B1X00004000055)

【実施期間】

研究対象者登録期間：2019年3月1日～2021年2月28日

(先進医療開始日から2年間)

研究実施期間：2019年3月1日～2023年3月31日

【予定症例数】

96名

【現在の登録状況】

10名 (2021年7月7日現在)

【主な変更内容】

1) 試験期間の延長

<変更前>

研究開始日（公開データベース登録、情報公表日）：先進医療開始日

研究対象者登録期間：先進医療開始日～2年間

最終患者観察終了日：研究対象者登録締切日から32週後

（観察期間：先進医療開始日～2年+32週後）

データ固定期間：先進医療開始日の2年+32週後～4ヶ月間

データ解析期間：先進医療開始日の3年後～6ヶ月間

総括研究報告書提出日：2023年3月31日

<変更後>

研究開始日（公開データベース登録、情報公表日）：先進医療開始日 （2019年3月1日）

研究対象者登録期間：先進医療開始日～4年間（2023年2月28日まで）

最終患者観察終了日：研究対象者登録締切日から 33週（2023年10月17日）

データ固定期間：最終患者観察終了日～4ヶ月間（2024年2月17日まで）

データ解析期間：先進医療開始日の 5年後（2024年3月1日） ～6ヶ月間 （2024年8月31日まで）

総括研究報告書提出日：2025年3月31日

2) 研究分担医師の追加・削除とそれに伴う利益相反情報の更新

3) その他、微細な修正

【変更申請する主な理由】

1) 本研究の目標症例数は、合計96名であり、登録期間2年、4施設共同研究のため1施設当たり年間目標症例数を12名としていた。しかしながら、COVID-19蔓延の影響は予想以上に大きく登録に遅れが生じていた。登録期間2年のうち、国立精神・神経医療研究センター病院8名、東京慈恵医科大学病院1名、慶應義塾病院1例と合計10名にとどまっていた。そのため、登録期間を含めた研究実施期間を2年間延長する。

なお、登録症例10名のうち2名（1名のみ磁気刺激療法実施、有害事象なし）については登録期間を超過しての登録であり、プロトコルの逸脱であることが分かり、CRBへ報告した。本件は参加者に対する直接的・侵襲的な影響は認められないとのことで、重大な不適合には当たらないとされた（別紙報告書参照）。

2) 人事異動等に伴う研究分担医師の変更、利益相反状況の確認、修正が必要であった。

3) 臨床研究法に基づく記載整備、誤字等の修正が必要であった。

【試験実施計画の変更承認状況】

2021年7月2日に国立精神・神経医療研究センター臨床研究審査委員会にて承認
(CRB3200004)

反復経頭蓋磁気刺激療法（告示番号 B50）における
プロトコル不適合事案についてのご報告令和 3 年 7 月 7 日
国立精神・神経医療研究センター病院
実施責任医師
野田 隆政

2019 年 3 月 1 日より実施しております先進医療告示 B50「反復経頭蓋磁気刺激療法」におきまして、プロトコル記載の症例登録期間を超過しての登録という不適合を認めました。事案の経緯および再発防止策についてご報告申し上げます。

1. 事案の経緯

1) 不適合の内容

研究対象者登録期間（先進医療開始日：2019 年 3 月 31 日～2021 年 2 月 28 日）が終了している状況に気づかず、2 件の新規登録をしてしまった。

2) 研究計画書上の研究スケジュール

先進医療告示：2019 年 3 月 1 日

研究開始日：2019 年 3 月 1 日

研究対象者登録期間：先進医療開始日～2 年間
(2019 年 3 月 1 日～2021 年 2 月 28 日)

総括研究報告書提出日：2023 年 3 月 31 日

3) 詳細

2021 年 6 月 29 日、本研究全体の登録状況を確認していたところ、研究対象者の登録日が、研究計画書上の登録期間を超過していることに気が付いた。

研究計画書には以下の通り記載されていた。

(1) 研究実施期間

先進医療開始日から 2023 年 3 月 31 日

(研究対象者登録締切日：先進医療開始日から 2 年間)

研究の工程と期間

研究開始日（公開データベース登録、情報公表日）：先進医療開始日

研究対象者登録期間：先進医療開始日～2 年間

最終患者観察終了日：研究対象者登録締切日から 32 週後

(観察期間：先進医療開始日～2 年+32 週後)

データ固定期間：先進医療開始日の2年+32週後～4ヶ月間

データ解析期間：先進医療開始日の3年後～6ヶ月間

総括研究報告書提出日：2023年3月31日

研究代表者野田は、登録締切日を過ぎていることに気付かなかった。2021年6月29日、国立精神・神経医療研究センター臨床研究審査委員会（CRB）へ変更申請のため、研究代表者が書類の準備をしていたところ、登録期間を過ぎていることに気付いた。

他施設を含めて登録状況を確認したところ、直近に登録した2名が期間を超過していた。

1 例目：FMH-008（国立精神・神経医療研究センター（NCNP）病院）

登録日 2021年6月10日

2021年6月30日時点で、急性期治療期間全20回中、第3週1日目（計11回）まで実施。

2 例目：KFH-001（慶應義塾大学病院）

登録日 2021年6月23日

同意取得、症例登録されているが、2021年6月29日時点は治療開始前であった。

<経過>

2021/2/28（先進医療開始から2年後）研究対象者登録締切日

2021/6/10 NCNP 病院で1名登録

2021/6/15 急性期治療開始、6/29時点で全20日（週5日、4週間）中、11回実施

2021/6/23 慶應義塾大学病院で1名登録、治療実施前

4) 事案発生後の対応

2021/6/29 研究対象者の登録期間を過ぎていることに気づき、厚生労働省医政局研究開発振興課、国立精神・神経医療研究センター臨床研究審査委員会（CRB）へ報告。

（その後、CRBへ不適合報告を含め必要書類を提出した）

新規登録停止、現在実施中の患者の治療中断

2021/6/30 NCNP 病院にて治療中の患者様に対し、対面にて状況をご説明。

いったん治療中断となることをお詫び申し上げた。今後の経過を随時共有していく旨、お伝えし了解頂いた。

また、慶應義塾大学病院へ状況を報告し、新規登録となった患者様に対しては治療開始前であったことから、治療再開となった際に再度登録という手続きを取ることにした。上記含め、慶應義塾大学病院より当該患者様に治療延期となる旨を説明した。

2021/7/2 研究計画書に登録期間の具体的な明示および、研究期間の延長の修正を行い、CRBに審査依頼。審議の結果、研究期間や登録期間の延長が承認されるとと

もに、参加者に対する直接的・侵襲的な影響は認められないとのことで、重大な不適合には当たらず、病院長への不適合報告となった。なお、治療中断となった患者様については、治療継続許可があった。

2021/7/5 厚生労働省医政局研究開発振興課に GRB 承認を報告し、治療中断となった NCNP 病院での患者様について、プロトコル上の制約が生じ治療継続が困難になること（※）を説明のうえ、7月15日の先進医療技術審査部会審議を待たずに治療を再開する可否について相談した。

同日、研究開発振興課から先進医療技術審査部会座長に確認した結果として、被験者保護の観点から治療継続について許可する旨の回答を得た。併せて、本件について不適合事案として報告するよう指示があった。

（※）プロトコル上の制約として、週5日、4週間の治療期間は7/12が最終日となる。

また、7/12を過ぎると最終治療日から治療がされていないまま2週間が経過し、中止基準に合致してしまうため、以降の治療が困難となる状況であった。

2. 原因分析

①書類の記載不備

研究対象者登録締切日が先進医療開始日から2年間となっていて、具体的な日付が記載されていなかった上、全体の研究実施期間が2023年3月31日となっており登録期間と誤認しやすい記載となっていた。

②参加施設、事務局、担当医の登録期間の確認作業の不足

参加施設と本先進医療事務局、モニタリング担当部署、データマネジメント担当部署で、全体の研究実施期間と登録期間など工程の確認がされていなかった。さらに、現場の担当医は上記①の理由もあり登録期間の超過に気付かなかった。なお、症例登録時は、適格性を割り付け依頼票に従い患者担当医、参加施設、本先進医療事務局、データマネジメント担当部署がチェックを入れていたが、登録期間の記載がチェック事項になかったため確認されなかった。さらに、EDCにもそのようなシステムはなかった。

③同意取得時に作成する割付依頼票の情報不足

割付依頼票に登録期間の記載がなかった。

3. 再発予防策

①先進医療B承認後に研究実施期間を記載されている書類すべてについて、具体的な日付に修正した。さらに、全体のスケジュールを図で可視化した。

研究対象者登録期間・4年間

▼先進医療開始日 2019/3/1
▼研究対象者登録締切日 2023/2/28

33週
▼最終患者観察終了日
2023/10/17

データ固定期間 4カ月間
2023/10/17 2024/2/17

データ解析期間 6カ月間
2024/3/1 2024/8/31

▼総括研究報告書提出日
2025/3/31

プロトコルの変更後、国立精神・神経医療研究センター臨床研究審査委員会にて承認を受けた（2021年7月2日）。

②本件を受け、研究事務局に工程を張り出して意識し、定期的に行われている共同研究者の会議にて、研究対象登録期間について共有し、期間の逸脱がないかの確認を徹底する。新規登録候補者が生じた時点で、登録スケジュールの予定を検討し、登録期間を含め逸脱がないか参加施設と事務局の研究者間でダブルチェックする。また、期間も含めたプロトコルの確認を担当医に徹底して頂くこととした。

③Electronic Data Capture (EDC) システム改修の要望

EDC システムに以下の改修を強く要望する。

- (1) 症例登録期間を設定し、期間内のみ症例登録、患者割付番号の発行を可能とする
- (2) 症例登録時の適格基準が自動的にチェックできる

なお、契約上、現状では上記は今後の改善に向けた提供元に対する要望のみとなるが、現状でも運用上可能である対策として、登録期間を過ぎた場合に EDC システムへログインできないように設定を行う。

④割付依頼票の改訂

割付依頼表に登録期間を明記する。

4. まとめ

このたびは私どもの確認不足から患者様をはじめ、ご迷惑をおかけしましたこと、深く反省しております。今後の臨床試験においても、研究開始時から、登録期限の明示を含めた研究期間、プロトコル内容を明確に示し、本先進医療事務局で複数によるチェックをすることで再発防止対策を講じて参ります。

なお、本試験の進捗につきまして、今回の不適合症例を含めて現在 10 名が先進医療 B に参加しています。先進医療承認後、事務局の実施体制整備のため入念に準備をして参りました結果、最初の登録が 2019 年 11 月開始となりました。また、東京慈恵会医科大学附属病院

は2020年11月、慶應義塾大学病院は2021年6月に1例目が登録されたように臨床での体制整備に時間がかかりました。2020年3月以降はCOVID-19による影響で登録に遅れがみられましたが、NCNP病院ではその間も約9ヶ月で6名登録しております。最近では電話診療ではなく外来へ来院される方が多くなり、ワクチン接種が進むことで、登録は増加していくことが予想されます。さらに、各病院で実施体制が整いましたので、計画通り登録を進めます。

具体的には残り86名を20ヶ月で登録することになりますが、月4.3名、各施設月1名ずつとなり、当初想定していた各施設年間12名と同等です。現に慶應義塾大学病院で1例目が登録され、東京慈恵会医科大学附属病院においても登録のためのスケジュール調整を数名実施しております。COVID-19下ですが、研究体制およびCOVID-19感染対策といった実施体制が整いましたので、2年間の延長で満了すべく鋭意進めて参ります。