S-1 内服投与並びにパクリタキセル静脈内及び腹腔内投与の併用療法（告示番号 B36）における試験実施計画書の誤記に関するご報告

令和3年5月5日
関西医科大学附属病院
実施責任医師
里井 壯平

先進医療告示番号B36 「S-1 内服投与並びにパクリタキセル静脈内及び腹腔内投与の併用療法」（平成29年4月告示）におきまして、プロトコール記載の項目について誤記が認められました。本件については、令和3年2月12日における先進医療技術審査部会で変更内容は承認されましたが、事案の経緯説明及び原因分析と再発防止策に関する報告が求められたため、本報告書にてご報告いたします。

1. 事案の経緯

- 令和2年11月に臨床研究の重要リスク評価が行われました。その中で1コースDay1におけるAST 59U/LおよびALT 54U/Lの患者があり、変更前の投与基準である当該施設における施設基準値上限の1.25倍以上（AST37.5U/L、ALT28.75U/L）でT-Bil 0.4mg/dLであったため、（開始基準はAST・ALT共に施設基準値上限の1.25倍以下）コース開始基準遵守に違反し、不適合症例と認識された際に、試験実施計画書の記載において、AST,ALTの開始基準とT-Bilの開始基準が逆の値になっていることが判明いたしました（表1）。
なお、変更後の投与基準はAST・ALT共に施設基準値上限の2.5倍以上で投与を延期するという規定であり、これと照らし合わせるとASTの施設基準値上限の2.5倍は75U/L、ALTは57.5U/Lであるため、共に本来遵守されるべき「変更後」の基準は遵守できております。T-Bilについては、改訂前・改訂後いずれの基準（施設基準値上限の2.5倍は3.75mg/dL、1.25倍は1.875mg/dL）も遵守できており被験者の安全性は担保できていると考えております。

表 1. 研究計画書 7.4.2.4 Nab-PTX 及び Gemcitabine の投与基準 変更前と後

【変更前】表<肝機能>

ASL、ALT: $\leq$ 基準値上限 $\times$ 1.25 倍

総ビリルビン値: $\leq$ 基準値上限 $\times$ 2.5 倍

【変更後】表<肝機能>

AST、ALT: $\leq$ 基準値上限 $\times$ 2.5 倍

総ビリルビン値: $\leq$ 基準値上限 $\times$ 1.25 倍

- 令和2年12月時点に登録されていた20名の開始基準を確認し、公立大学法人和歌山県立医科大学臨床研究審査委員会（CRB5180004）（以下、CRB）における討議の結果、変更前の試験実施計画書で逸脱する形となった症例は、前述の症例1例のみで、その他19名については、変更前と変更後いずれの基準も偶然クリアしていました。当該被験者は本試験に令和2年2月21日に登録され、同日対照群に割り付けられた被験者で、1コース開始時（令和2年2月25日）における AST,ALT がコース開始基準に抵触していましたが、プロトコール治療が実施されました。試験実施計画書上では投与開始基準を施設基準値上限（AST : 30 U/l、ALT : 23 U/l）の 1.25 倍までとされていましたが、当該被験者は AST : 59 U/l, ALT : 54 U/l であり、施設基準値上限 1.25 倍を超えた数値でありました。当該施設では対照群で用いるアブラキサンの製造販売元である大鵬製薬から発刊されているアブラキサンの適正使用ガイドにおいて1コース目開始時および次コース開始時のAST/ALTの基準は施設基準値上限の2.5倍とされていること、また試験実施計画書の次コース開始基準（7.4.4）でも同様の記載がされていることから、1コース目の開始基準も同じであると思い込みそのまま投与を開始していました。
- その際に報告されたデータからは、基準値が逆であったことにより被験者の安全性が脅かされるというような事象は確認されておりません。修正前（逆の基準値であった場合）は、AST、ALTが本来のコース開始基準値よりも低い検査値で投与不可となり、T-Bilが本来のコース開始基準値に抵触していたとしても投与可能になっておりました。従ってT-Bilを修正前（逆の基準値であった場合）の内容に従った場合、被験者の安全性が脅かされる可能性があります。報告されたデータを確認したところ、いずれの症例

においても変更後のコース開始基準値つまり正しい投与基準（適正使用ガイド）を遵守した状態で投与をされており、幸いにも被験者の安全性は担保されておりました。本症例は変更後の試験実施計画書に従えば逸脱にならない症例でした。

- 本事案発生を受け、試験実施計画書内のnab-paclitaxel及びゲムシタビン投与基準の誤りを訂正するとともに、プロトコール全体を再度確認し訂正しました。本研究に参加するすべての医師等がプロトコールを熟読・確認し、修正版のプロトコールをすべての医師等に共有しました。
- 本誤記については、変更申請依頼を令和2年12月1日付でCRBに提出しており、プロトコール改訂についてCRBの承認を受けました（令和2年12月24日）。
- 各研究分担者等への周知は、令和2年12月5日付で本試験の研究責任者から、研究分担者・効果安全性評価委員会の皆様に一斉メールで、基準値が逆になっていたため12月CRBで審議することを報告し、加えて12月25日付でCRBにて承認されたことについても一斉メールで送付しております。
- これらの試験計画変更については、先進医療技術審査部会にも変更申請を届け出て承認を受けましたが、この際、原因分析と再発防止に関する報告を求められました（令和3年2月12日）。
- 上記を受け、本事案を効果安全性評価委員会に諮り情報共有を行いました。効果安全性評価委員会からは令和3年2月23日付で意見書が提出され（下記「3. 今後の予定と再発防止策」に一部抜粋）、被験者への経緯の説明に加え、今後の対策等に関する提言を受けました。本事案の原因分析及び再発防止策を検討し、重大な不適合として令和3年2月24日付でCRBに提出するとともに、本研究の研究分担者・効果安全性評価委員会・データセンターの皆様に本報告書の情報共有を行いました。
- 令和3年3月19日に重大な不適合報告に関してCRBの審議が行われ、令和3年3月29日付で承認を受けました。同日、効果安全性評価委員会ならびにCRBでの審議結果に関して、本研究分担者に対して電子メールにて情報共有をはかりました。

2. 原因分析

本事案発生の問題点は以下の2点にあると考えております。

- ① 臨床研究実施計画書（プロトコル）の記載に重大な誤記があったことに気づかなかった。プロトコル内容は研究開始前より入念にデータセンターと協同して文言や字句のチェックを行ったものの、数字の逆転に気づかなかったという単純なミスに起因している。
- ② プロトコルに記載のある投与開始基準に従わず**適正使用ガイド**に則り投与を実施していた（プロトコル違反）。本レジメンの投与はすでに保険適用として実地臨床で広く行われている治療であり、研究者に**適正使用ガイド**に沿った投与基準がすでに記憶されており、**適正使用ガイド**とプロトコルに不整合はなく、**適正使用ガイド**に沿って治療を行うことでプロトコルも遵守できているという思い込みがあった。

誤記のあったプロトコルではなく**適正使用ガイド**に則り投与を実施していたため、偶然被験者への影響など倫理的な問題は回避されていますが、科学性・倫理性を担保した上で立案・構成されるプロトコルを遵守することは臨床研究を実施する上で必須のことであり、投与開始基準の誤記及びプロトコルの不遵守は重大な瑕疵であったと認識しております。結果的に問題がなかったものの、本事案発生するに至った背景を重く受け止め、本問題点の再発予防といたしまして、研究分担者間で情報共有を行い、下記の対策を講じました。

3. 今後の予定と再発予防策

① 本症例の取扱いについて

本症例は記載されていた修正前の投与開始基準は満たしていなかったものの、計画書の登録症例の適格基準は満たしていること、重大な違反とまでは認められないことから、最大の解析対象集団（FAS）、および研究計画書に適合した対象集団（PPS）に含めて良いか CRB に提案する。

② 当該被験者への説明について

患者様と**そのご家族**には**以下の対応を実施した**。

- ・ もともとの計画書にあった投与開始基準を確認せずに試験治療を開始したが、通常の薬物療法の**適正使用ガイド**には遵守した上で治療は行われていたことを説明した。

- ・ たまたま安全上の問題は生じていないものの、計画書に記載している投与開始基準を遵守していなかったことは重大な問題があったことを深くお詫びした。
 - ・ 本事例を受けて計画書は適正使用ガイドに沿ったものに変更になったことについて説明を行った。
 - ・ 今回の重大な問題について全国の参加施設と情報を共有して、原因分析の上で再発予防策を立てて実践することを説明した。
 - ・ また、すべての参加患者に対しても今回の件を報告しつつ、適正使用ガイドに沿った計画書変更が最終的に行われ、変更後の投与基準には適合しているので、安全に試験は施行されていること、今後も継続していくことを、各参加施設を通してお伝えした。
- ③ 今後の計画書遵守に向けた改善点について
- 研究計画書を全国の参加施設の化学療法室と共有したことを確認した。臨床研究としての化学療法を施行される場合は、化学療法室、入院病棟看護師など治療を担当する部署に計画書を常置し、投与開始前に参照、適格に施行されているか確認する。さらに化学療法室に試験計画書遵守確認表を常置して、担当医師・看護師が研究計画書を確認した日時と署名を行うことを全国の参加施設に周知する。
- ④ 今後の計画書審議に向けた改善点について
- 計画書における適格基準、投与開始基準、継続基準についてどのような根拠で設定したかについて、明記する。提出前に根拠の参考となった文献、適正使用ガイドの原本を参照し、計画組織の内部で必ず複数で確認する。審議に提出する文書においてこれらの審査を担当する委員が、上記事項を容易に確認できるようにしておく。

再発防止策については、令和3年3月19日開催のCRBにて審議していただき、上記①の承認をいただきました。また、具体的な再発防止策（上記②から④）についても、効果安全性評価委員会ならびにCRBで審議され承認されました。CRBからはプロトコール遵守の徹底を再度共同研究者に周知したうえで、試験を継続することをご指示いただきました。

策定した再発防止策を早急に実行し、被験者保護を最優先に掲げ、②に基づき、今回のプロトコールの誤記にかかる問題について登録被験者に説明を行い

再度同意をいただくことを各施設に依頼し、4月28日時点で症例登録を行っていた全施設から被験者の同意が取得されたことを確認いたしました。さらに、③に基づき全参加施設からプロトコルを各施設の化学療法室と共有したことを5月5日時点で確認いたしました。④に基づき、プロトコルに記載された、適格基準ならびに試験群・対照群の投与基準の根拠を明記しプロトコルの改訂を行いました。本改訂案はCRBに変更申請依頼を行い、5月21日（金）開催予定のCRBにて審議いただく予定です。

本事案が発生したことを真摯に受けとめ、適切に研究を実施するよう努めたいと存じます。

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】

関西医科大学附属病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 B36

S-1内服投与並びにパクリタキセル静脈内及び腹腔内投与の併用療法

【適応症】

初回治療予定の他臓器に遠隔転移のない腹膜転移を伴う膵癌

【試験の概要】

他臓器に遠隔転移のない画像上局所進行膵癌に対して審査腹腔鏡検査もしくはバイパス手術を行い、腹膜播種や腹腔洗浄（腹水）細胞診陽性を病理学的に診断する。腹腔内投与ルート作成のために、腹壁ポートを留置する。試験群（90名）は、治療開始後21日間を1コースとし、S-1は80mg/m²を14日間内服、7日間休薬。パクリタキセルは第1, 8日目に50mg/m²を経静脈投与、20mg/m²を腹腔内投与。1週間休薬後コースを繰り返す。プロトコルを遵守して、治療を継続する。病勢悪化、重篤な有害事象、患者の希望などのあるときにはプロトコル治療を中止もしくは終了する。試験期間中に根治切除が行われた場合、術後も当該治療を継続する。

【実施期間】

被験者登録期間：倫理委員会承認後（平成28年6月）～令和3年11月

追跡期間：登録終了後から1.5年

研究実施期間：倫理委員会承認後（平成28年6月）～令和6年5月

【予定症例数】

180症例（治療群90例、対照群90例）

【現在の登録状況】

26症例（2020年12月1日現在）

【主な変更内容】

1) nab-paclitaxel 及びゲムシタビン投与基準の変更

<<研究計画書 7.4.2.4 Nab-PTX 及び Gemcitabine の投与基準>>

【変更前】表<肝機能>

ASL、ALT: $\leq$ 基準値上限 $\times$ 1.25 倍

総ビリルビン値: $\leq$ 基準値上限 $\times$ 2.5 倍

【変更後】表<肝機能>

AST、ALT: $\leq$ 基準値上限 $\times$ 2.5 倍

総ビリルビン値: $\leq$ 基準値上限 $\times$ 1.25 倍

2) 研究実施体制の変更

【変更申請を行う理由】

1) 研究計画書において、AST、ALT 及び総ビリルビン値について投与基準の上
限値が誤って記載されていたため、アブラキサン (nab-paclitaxel) 適正使用ガ
イドに則り、正しい基準値に修正した。修正前（逆の基準値であった場合）は、
AST、ALT が本来のコース開始基準値よりも低い検査値で投与不可となり、総ビ
リルビン値が適正使用ガイドのコース開始基準値に抵触していたとしても投与
可能となっていた。

なお、データを確認したところ、1例でAST、ALTが施設基準の1.25倍を超え
ていたため研究計画書の投与基準から逸脱となっていたが、当該症例も含めた
いずれの症例においても、適正使用ガイドのコース開始基準値の範囲内で投与
されており、被験者の安全性に問題はなかったことを確認した。

2) 協力医療機関の担当医師変更に伴う記載整備を行った。

【試験実施計画の変更承認状況】

公立大学法人和歌山県立医科大学臨床研究審査委員会（CRB5180004）にて、
2020/12/24付承認済。