

2020年5月27日

先進医療 A 掲示番号 21「Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の遺伝子診断」にかかる不適切事案に関する報告書

横浜市立大学附属病院
病院長 後藤 隆久

この度、先進医療 A 掲示番号 21「Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の遺伝子診断」(以下「本研究」という。)において以下のとおり不適切事案がありましたのでご報告いたします。

1 不適切事案の内容

- (1) 研究機関以外での遺伝子検査結果説明・遺伝カウンセリングの実施
- (2) 観察・検査スケジュールの逸脱

2 経緯

(1) 研究責任者へのヒアリング

本研究は、先進医療 A 制度にて実施しているため、研究計画書の変更は想定されておらず、単施設で実施するものであるが、研究開始後、2019年9月に実施した研究責任者へのヒアリングにより、研究対象者 24名のうち9名について、研究対象者の病状、交通事情等により研究機関(当院)のみで遺伝子検査後の結果説明及び遺伝カウンセリングまで実施することができないおそれがあることが判明した。

(2) 厚生労働省への相談

2019年9月24日に研究責任者は、当該9名に対して適切に本研究を実施できるよう、研究計画書の変更の可否について厚生労働省に相談を行った。その際、研究計画書の妥当性や現在の状況が不適切事案に該当しないかを倫理委員会に諮り、倫理委員会の意見を以って報告するよう回答があった。また、先進医療 A 制度の目的の再確認、研究の一部を外部委託する際の委託・受託契約の必要性、委託先の機関における先進医療 A 制度下での研究実施体制についても助言を受けた。

(3) ヒトゲノム・遺伝子研究等倫理委員会への報告

2019年9月27日に研究責任者から、本学のヒトゲノム・遺伝子研究等倫理委員会(以下「ヒトゲノム等委員会」という。)に報告が行われ、審議結果として以

下のとおり示された。

ア 先進医療 A「Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の遺伝子診断」は直ちに研究を中断し、適正にプロトコル・説明同意文書の修正を行うこと。

イ 研究責任医師として本研究に参加した研究対象者に、誠実な対応をとること。

ウ ドロップアウト（同意撤回）は最終的な選択であり、まずは遺伝カウンセリングを行い研究対象者の適切な対応をとること。

(4) 厚生労働省相談及びヒトゲノム等委員会の審議結果後の研究責任者の対応

研究責任者は、研究対象者に対し誠実な対応をとること及び遺伝子検査結果説明・遺伝カウンセリングを行うことを最優先と考え、2019年10月以降、当院で遺伝子検査結果の説明ができていなかった9名の研究対象者へ再度連絡を行い、初回説明の際十分な説明ができていなかったことについて謝罪を行うとともに、当院を再受診するように依頼した。そのうち6名については、後日当院に再受診され、遺伝子検査結果説明・遺伝カウンセリングを行うことができた。しかし、ほか3名は原疾患の病状等により当院に来ることが困難な状況であったため、3名の研究対象者それぞれの紹介元医療機関と相談の上、研究責任者が紹介元医療機関に出張し、遺伝子検査結果説明・遺伝カウンセリングを行った。

また、研究責任者は当院の臨床研究支援部門とともに研究計画書等の修正についての対策を検討していたが、研究計画書等の修正及びヒトゲノム等委員会への変更申請より先に研究対象者への謝罪及び遺伝子検査結果説明・遺伝カウンセリングを優先すべきと考え、研究計画書の変更については、現在登録している研究対象者の状況・要望に合わせられるよう、紹介元の医療機関と相談し変更することを予定し、2020年3月までに変更申請は行われなかった。

これにより、2019年9月に厚生労働省へ事前相談したにも関わらず、研究責任者による研究対象者への対応が、研究計画書に沿ったものともならず、対策済みの対応ともならなかった。

(5) ヒトゲノム等委員会への再報告

2019年9月の厚生労働省相談及びヒトゲノム等委員会の結果を受けた後、2020年1月のヒトゲノム等委員会まで、研究責任者から報告・変更申請が行われなかった。そのため2020年3月のヒトゲノム等委員会にて10月以降に実施した対応を報告するよう指示をし、研究責任者により2020年3月26日のヒトゲノム等委員会に以下の経過報告が行われた。

研究責任者は、(4)にもあるよう研究対象者に対し誠実な対応をとること及び遺伝子検査結果説明・遺伝カウンセリングを行うことを最優先と考え、10月以降対応していたこと、今後研究計画書の変更を現在登録している研究対象者の状況・要望に合わせられるよう、紹介元の医療機関と相談し変更する予定であることを報告した。

ヒトゲノム等倫理委員会では、9月の委員会の意見が研究責任者に十分理解されておらず、研究計画書の変更もないままに行動し、結果的に研究計画書から逸脱となっていること、また研究者はその理解ができていないこと、3月の委員会での報告内容から臨床と研究の区別がついていないと判断できることから、科学的・かつ保険収載に向けた評価に耐えうるデータを収集することはできず、これ以上本研究を進めるのは困難と判断し、研究を中止するよう勧告された。さらに、研究計画書からの逸脱を点検及び再発防止について報告するよう指示があった。

3 研究責任者による自主点検

2020年4月22日に研究機関の長は、ヒトゲノム等委員会の結果を受け、研究責任者に対し研究計画書から逸脱となった症例の詳細やその他研究計画書から逸脱がないかなど自主点検をするよう指示を行った。

2020年5月6日に研究機関の長は研究責任者より自主点検の報告を受けた。自主点検の結果は、次のとおりである。

(1) 自主点検の結果

同意を取得した研究対象者24名のうち、23名にBirt-Hogg-Dube (BHD) 症候群の遺伝子診断を行った。そのうち、11名について以下の事項が不適切であった。
 ア 研究機関以外での遺伝子検査結果説明・遺伝カウンセリングの実施及び観察・検査スケジュールの逸脱

研究対象者3名は当院において遺伝子検査結果説明・遺伝カウンセリングが行えず、研究責任者が紹介元医療機関に出張し実施した。また、研究計画書で定める観察スケジュールを遵守されていなかった。

イ 観察・検査スケジュールの逸脱

研究対象者8名はプロトコルに定める観察スケジュールを遵守されていなかった。

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4 原因

(1) 研究責任者に起因する内容

研究責任者が制度や指針についての理解が不十分であること、研究責任者としての責務を理解することなく、研究行為と診療行為を混同して臨床研究を実施していたことが本件の根本的な原因と考えられる。その具体的内容としては以下のとおりである。

ア 制度・指針・研究ルールの理解不足

ヒトゲノム等倫理委員会からは①研究計画書と説明同意書を修正したうえで、

②研究対象者に誠実な対応及び③カウンセリングを行い適切な対応を行うとの指示があった。当該指示の趣旨である「本研究を研究として適正に実施し、科学的・かつ保険収載に向けた評価に耐えうるデータを収集するためには、研究計画書・説明同意書の修正を優先し、研究対象者の保護も配慮した修正された研究計画書により実施しなければならない」ことなど指針や研究ルール及び先進医療制度についても研究支援部門から説明を行ってきたが、研究責任者は、当該趣旨を理解できなかった。さらに研究責任者は、研究計画書に明記していない場合は、研究責任者の自己判断で捉えることができるものと解釈し、研究計画書を修正についての対策を検討していたにもかかわらず、適正に修正を加えることができなかった。

その結果、患者の原疾患等の状況を優先し、研究計画書と説明同意書を修正する前に紹介元医療機関に出張し遺伝子検査結果説明・遺伝カウンセリングを行うなど、現行の研究計画書に沿ったものとも、臨床研究、先進医療制度として適正な措置を行ったものともならず、不適切事案の発生に至った。当該趣旨を理解して、適正に研究計画書を修正し、それに則って研究を実施していれば、今回の不適切な事案は回避できたと考えられる。

ただし、研究対象者の保護の観点は十分に対応できていたと考える。

イ 研究計画書の不遵守

不適切な事案とされた「ア 研究機関以外での遺伝子検査結果説明・遺伝カウンセリングの実施及び観察・検査スケジュールの逸脱」を行った研究対象者3名について、研究責任者は検査の必要性を認識する一方、通院による健康状態の悪化や身体的ならびに経済的負担を回避することを優先すべきと考え、研究同意取得の際に当院再診を求めなかった。そのため、当院での遺伝子検査結果説明・遺伝カウンセリング並びに追跡調査として実施する検査が実施できなかった。

また、不適切な事案とされた「イ 観察・検査スケジュールの逸脱」に係る研究対象者8名について、研究責任者は追跡調査の検査スケジュールについて許容範囲を明確に設定していないため、自己判断で検査スケジュール時期をずらしてもよいと考えていたため、プロトコルに定める観察スケジュールに対し数カ月のずれが生じ逸脱となった。

これは、研究計画書を遵守して本研究を実施する意識が薄かったものと考えられる。

ウ 不十分な研究計画書・説明文書の作成

研究責任者は、本来であれば、同意説明後遺伝子検査、結果説明、遺伝カウンセリングまでは先進医療 A の制度下で実施するため単施設で完結できるように研究計画書を作成する必要がある。また、その後追跡調査として実施する検査スケジュールには許容を考えていたにも関わらず許容を明確にしていなかった。

さらに、当院へ再受診が困難な場合は紹介元の施設で追跡調査をすることを考えていたが、研究計画書作成の際、実施内容や実施体制を明確にできていなかった。同様に説明文書においても記載が不十分であった。

(2) 組織に起因する内容

ア 制度・指針にかかる教育・研修の不足

当院では、研究責任者が臨床研究を実施するための要件として、年2回以上の臨床研究セミナー受講、eラーニング（eAPRIN）の受講、指導診療医以上であることを義務付けしている。しかし、当院の臨床研究セミナーは、先進医療の制度については1回/年のみ、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針については実施していなかったため、制度・指針を当院のセミナーのみで習得することは難しく、研究責任者が自己にて知識を習得しなければならない状況にあった。また、研究ルールについては、複数のセミナー内で触れられているが、研究責任者としての責務を含む研究ルールの教育が十分ではなかったと考えられる。

イ 研究計画書作成支援の不足

本研究の研究計画書等については研究者のみで作成していた。そのため、研究開始後おこりうる問題等を想定した検討が十分なされていない記載となり、実施中に発生した研究計画書との齟齬についても適切な時期に検討することができなかった。

ウ 研究開始後の進捗状況確認の不足

本研究に対する状況確認については、年1回の研究責任者ヒアリングを行うこととし、それ以外は研究責任者のみで管理をしていた。組織内で研究の実施状況調査などを行う体制がなかったため、組織側での確認機会を逸しており本件の判明が遅れた。

エ 逸脱回避に対する支援の不足

研究支援部門は研究責任者に対し、厚生労働省・ヒトゲノム等委員会の意見を踏まえた研究計画書等修正の支援を行ったが、研究責任者からは修正必要性の理解が得られなかったため、その後継続した支援を行えず、修正に至らないまま約半年が経過した。この結果、ヒトゲノム等倫理委員会から研究中止勧告をうけることとなった。

5 再発防止策

(1) 研究責任者としての再発防止策

ア 制度・指針の理解及び研究責任者としての責務遂行に関する知識の習得

研究責任者は、医療法、先進医療に関するルール及び研究倫理の最新知識に基づいて研究を行うよう、学内外の倫理講習会や臨床研究セミナーなど積極的に参加して知識習得に努める。

イ 適正な研究計画書等の作成及び適正実施

研究責任者は、対象となる患者の病状や必要とするデータの科学性が確保できる研究スケジュールを許容等も考慮した上で検討し、かつ、適正に研究実施が可能となる研究計画を立案し、当該研究計画書を遵守して研究を実施する。さらに、対象となる患者に対し、研究への参加同意を求める場合は、選択基準/除外基準、観察スケジュールを含めた必要事項を適切に説明文書に記載し、当該患者が研究計画全体を理解したうえで参加同意についての意思決定できるよう努める。

また、研究責任者は、今後、同様の先進医療Aによる研究を実施する場合は、紹介元医療機関の主治医に対し、原則として当院再診と定期検診が必要であることを患者に伝えてもらい、研究計画書に準拠した対象者を紹介してもらう。それらが困難と予想される場合、病状を鑑みながら主治医らと検討する。

(2) 組織としての再発防止策

ア 教育研修の充実

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針や臨床研究法遵守をテーマにした臨床研究セミナーを定例的に開催し、臨床研究の基本ルールに関する研修・教育を継続して行っているが、先進医療の制度及びヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針については実施されていなかったため、当該制度や指針に関するセミナーも加えて開催することで、研究者の臨床研究ルール習得の徹底を図る。

イ 研究計画書等の作成サポート体制の充実

現在の支援に加えて、その他重要な臨床研究については、研究計画書の作成段階から、研究実施支援組織の所属医師や専門職が作成サポートに入るなど、支援体制の充実を図る。

ウ 研究支援者側の教育

研究実施支援組織の所属医師や専門職、事務職員が上記の作成サポートを行うに当たり、適切な助言等を行えるよう、法令や指針等の最新情報を習得するため、ICRweb や eAPRIN などの e-learning の受講及び学内外の臨床研究セミナーへの参加を積極的に行う。

エ 状況報告書等による研究実施状況の把握

先進医療制度で実施する研究については、通常 1 回/年行う実施状況報告に加え、1 回/3 か月のヒアリングを行い実施状況の把握を徹底する。

さらに、治験・臨床研究のデータ管理を行うクラウドシステムを利用し、研究計画書、患者への説明文書、同意文書その他臨床研究の実施に必要な文書を研究代表者、大学事務局が常に閲覧、確認できる環境を整備する。これによって、各臨床研究の可視化を図り、研究の適正管理を確保する。

オ 研究の適正実施の管理・監督

研究支援部門により、研究責任者が設定した研究者が行うモニタリングを支援

する体制及び研究者が研究計画書に沿ったモニタリングの実施ができる体制を構築する。各診療科及び研究者が自ら確認することを支援することで、臨床研究の継続的な法令等の遵守及び適正な実施を確保する。

また、モニタリングを設定していない臨床研究は、必要に応じ研究機関の長の指示により、研究支援部門による臨床研究のモニタリングに準じた実施状況の確認や信頼性保証室による調査を行う。これらにより、研究責任者が研究計画書内にモニタリング・監査を設定していなくても、組織として臨床研究適正実施、法令等の遵守について確認し、実施状況確認や調査の結果のフィードバックすることで改善策を具体化する。

なお、適正でない研究を検知した際には、研究支援部門は研究責任者に対し逸脱回避に対する支援に努める一方で、研究機関の長を含む関係者へ事象の経緯を報告し、組織一体となった対策を講じる。

カ 指針等違反者に対する措置の明確化

指針等に違反した研究者に対して、改善策等の提出を求め、当該改善がなされるまでは研究実施を許可しないなど、指針等違反者に対する措置を明確にする。