

先進医療 A 告示番号 9「ウイルスに起因する難治性の眼感染疾患に対する迅速診断(PCR 法)」における不適切事案のご報告

令和 5 年 2 月 24 日
国立国際医療研究センター病院
病院長 杉山 温人

この度、当院が実施中の臨床研究(先進医療 A 告示番号 9)「ウイルスに起因する難治性の眼感染疾患に対する迅速診断(PCR 法)」において、同意取得等に関する不適切事案が認められましたので、下記のとおり報告します。

1. 本先進医療技術の概要

「ウイルスに起因する難治性の眼感染疾患に対する迅速診断(PCR 法)」は、先進医療 A として令和 2 年 9 月 1 日に告示及び研究を開始し、当院では予定症例数 100 例に対して 9 例実施している(最終組入日:令和 5 年 1 月 6 日)。通常、ヘルペスウイルスに起因する眼病変の診断には、眼内液(前房穿刺にて採取された前房水もしくは手術時に採取された硝子体液)を用いたウイルス学的検査を行うが、当該先進医療で承認された技術は、微量の眼内液検体にて複数の病原体(HSV-1,HSV-2,VZV,EBV,CMV,HHV-6,HHV-7,HHV-8)を短時間で同定・定量できる優位性があり、早期診断・治療による予後の改善に寄与することが期待される。

2. 経緯

- 本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(以下、「旧指針」という。)に準拠する、当該技術を用いた単施設前向き観察研究として、令和 2 年 8 月 7 日、当センター倫理審査委員会での承認を得て、先進医療 A として同年 9 月 1 日に告示及び研究を開始した。
- 令和 5 年 1 月 12 日、本研究の研究分担者及び本先進医療技術の実施者として登録されていない医師(以下、「当該医師」という。)が、1 名の被験者から前房水を採取するという侵襲行為を行い、本先進医療技術として実施している Direct Strip PCR 検査を施行した。当該医師は、感染性ぶどう膜炎の原因検索のため必要な検査であると被験者に口頭で説明した上で実施したが、当該検査が先進医療として実施している認識がなく、先進医療や研究としての説明と文書による同意の取得を行っていなかった。
- 研究責任者は、自身で保管する本先進医療組入被験者リストと、細菌検査室で記録している本検査を実施した被験者のデータとの照合を定期的に行っていたが、令和 5 年 1 月 18 日、過去 6 カ月間に新規組入を行った 3 例の被験者データを照合する際、自身で保管するリストに記載のない被験者が 1 例いることを発見した。
- 当該被験者の診療記録を確認したところ、当該医師が本検査を施行していたこと、また同意書及び説明の記録が存在しないことが判明した。翌日、被験者が再診予定であったため、研究責任者より説明と謝罪を行い、十分な理解をいただいた上で改めて文書による同意をいただくとともに、本検査の施行に伴う有害事象はみられないことを診察で確認した。また、先進医療に係る費用は返金した。

- 令和 5 年 1 月 20 日、研究医療課より厚生労働省医政局研究開発政策課及び保険局医療課へ報告し、本研究への新規組み入れを中止した。
- その後、当該不適合発覚以前に本研究に組み入れられた被験者全 9 例の診療記録を研究責任者が調査したところ、研究責任者又は研究分担者として登録している医師が全例を組み入れていることを確認した。しかし、そのうち 4 例で、倫理審査委員会の承認を得た説明・同意文書では無く、先進医療告示前に診療科内で使用していた説明・同意文書を用いた説明と同意の取得が行われていたことが判明した。なお、当該 4 例の被験者には速やかに連絡をとり、令和 5 年 2 月 9 日時点で、全員に対し改めて倫理審査委員会の承認を得た説明・同意文書を用いて説明し、再同意を頂いた。その際に、当初から全員が先進医療として実施されることについて口頭で説明を受け、同意をした上で検査が実施されていたことを確認した。

3. 発生の要因

- 当該医師は先進医療として当院が告示された令和 2 年 9 月 1 日以降に着任したが、研究責任者は当該医師の専門分野がぶどう膜炎ではなかったため、本検査を単独で行うことを想定しておらず、またこの時期は新型コロナウイルス感染症の蔓延に伴い本先進医療への組入が 6 カ月に 1 例程度と減少していたこと等から、当該医師を速やかに研究分担者として登録する必要性は低いと判断した。
- 本検査は関連学会等を通じて先進医療として実施中であることは広く周知されていたため、中堅キャリアであった当該医師に対して、本検査が先進医療であることや、当院での実施手順について明確に説明していなかった。
- 前房穿刺による前房水採取という行為は、従来の単一ウイルス同定法もしくは本先進医療での検体採取時に広く行われており、頻度は少ないが、眼内炎や悪性リンパ腫等の眼内腫瘍疾患の鑑別/確定診断等の際にも施行される。また、外来で短時間に施行可能な手技で、感染対策並びに基本的な眼科手術手技を習得している医師であれば安全に施行できるものであり、当該医師も通常診療で行う手技としての経験は有しており、既に保険収載されている単一ウイルス同定法の他、複数のウイルスを同時に検出可能な当該技術が近年行われていることも知っていたが、当該技術が先進医療として行われていることは知らず、実施経験もなかった。
- 検査当日、ぶどう膜炎専門医である研究責任者及び診療科長に治療方針等含め相談したいと考えたが、両者とも手術中で不在であったこともあり、当該医師は治療方針等の相談が出来ず、保険診療の一環と誤認したまま、当該医師自身の判断で検査をオーダーし、単独で検査を実施した。
- 検査オーダー画面には、「眼科先進医療遺伝子検査」と表示されるものの、先進医療の記載を見落とし、保険診療で行う検査と誤認したままであった。
- 本検査は、当院では以前より診療の一環として、採取した検体を他施設に送付し測定を依頼していたが、平成 31 年に PCR 装置が設置された後は院内で測定を行っており、その際には、診療科内で共有されていた説明同意文書(文書標題:眼内液網羅的 PCR 法)を使用していた。先進医療の告示後は、新たに当センター倫理審査委員会の承認を得た説明・同意文書(これまでの記載内容に、研究としての内容、先進医療として実施することの説明、費用等

の記載を加えた、旧指針に沿った説明・同意文書(文書標題:ウイルスに起因する難治性の眼感染疾患に対する迅速診断(PCR 法)研究参加についての説明文書・同意書))を使用することとし、研究責任者は、当該文書を研究組織内で共有するとともに、研究開始時のカンファレンスで当該文書の使用を含めた手順等を説明したが、電子カルテからは両文書が印刷可能であり、一部の研究分担者が誤って非承認版の説明・同意文書を使用し同意取得を行った。

4. 対処の内容

上述した各被験者への対応と、令和5年2月2日に開催された先進医療会議への速報のほか、以下の対応を行った。

令和5年1月18日、研究責任者より当該不適合報告を受領した臨床研究安全管理室は、当該被験者に対する説明と有害事象の発現の有無等の状況の速やかな確認、当該不適合発覚以前の全組入症例(9例)の同意取得状況の調査を研究責任者に指示し、本研究への新規組入中止を通知した。

また、医療安全管理室にも本件を報告し、1月25日、医療安全管理室長、臨床研究安全管理室長及び室員、研究医療課研究支援係長から研究責任者に対してヒアリングを行い、1月26日には理事長等の幹部に現状を報告した。

その後、更なる調査を進めたところ、当該不適合以外に、上述した先進医療告示前に使用していた説明文書での同意取得を行っていた例が4例判明したため、当該被験者への説明と、被験者の同意が得られる場合は再同意取得を行うよう指示し、2月16日、臨床研究安全管理室長が全組入症例(9例)の同意書原本を確認した。

また、医療安全管理室からも、2月8日に開催された医療安全管理委員会で当該事例について報告し、医療安全の観点からも侵襲を伴う行為では同意の取得を行うことを周知し、病院全体に注意喚起した。

なお、当該研究は介入のない研究であることから、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(以下、「倫理指針」という。)上モニタリングは必須ではないが、今回の事案を踏まえモニタリングの実施が強く推奨されると判断、モニタリング実施体制を整えるよう研究責任者へ臨床研究企画室が指導し、手順書等を策定中である。

5. 当センター倫理審査委員会での審議及び意見

令和5年2月13日の当センター倫理審査委員会にて、研究分担者に登録のない医師が先進医療技術を実施したこと及びインフォームド・コンセントの手続きを行わずに研究を実施したことにより、倫理指針が規定する重大な不適合と判断された。現在、先進医療会議でも当該事案を審議中であるため、当面の新規被験者組入れは見合わせる事、同会議での審議結果を報告することの指示があり、継続審査となっている。また、再発防止策として、現行の研修等による教育に加え、研究者等の異動時期にあわせた注意喚起の強化、電子システム等によるアラート機能の拡充、先進医療の実施にあたってはCRC等を配置することも検討するよう意見があった。

6. 今後の対応策

(1) 当該先進医療を行う研究組織内での再発防止策

- ・ 研究責任者は、医師の異動時には、医師のキャリアによらず新規採用医師に対して、当該先進医療含め、診療科内で実施中の研究と実施手順等に関する説明を行い、研究分担者に加わるか否かの意思を確認する。
- ・ 当該研究に係る運用フローチャートを作成し、その内容に沿ったチェックリストを基にモニタリングを実施する。主な確認事項は、検査適応の確認、説明同意文書の管理、診療録への記載とする。
- ・ 従前使用していた説明同意文書「眼内液網羅的 PCR 法」は、文書標題を「説明の補遺」に変更し、必要時に補足資料として使用する。

(2) 当院全体としての再発防止策

当院における先進医療届出事務は研究医療課研究支援係が担当し、先進医療実施届出書等の作成支援、厚生労働省等への提出を行っている。また、先進医療の実施及び厚生労働省等への届出にあたっては、理事長・病院長等の出席する臨床研究推進会議にて承認を得ることとしている。その他、臨床研究として実施する先進医療については、準拠する法又は倫理指針に基づいて設置された倫理審査委員会等の承認を必要としている。また、実施中の先進医療で、医療安全上のインシデント・アクシデントが生じた際は医療安全管理室へ、臨床研究実施の上での有害事象や不適合が発生した際には臨床研究安全管理室へ報告し、指示に応じた対応を求めている。

これらの管理体制も踏まえ、今後は以下の対応を行う予定である。

- ・ 先進医療技術として検査・処置等の電子カルテオーダーは赤字で表記する等の注意喚起を行うとともに、オーダー時に同意書の取得を誘導するよう改修する。
- ・ 先進医療制度における定期報告にあわせて、研究医療課へ同意書の保管状況を報告させる。
- ・ 更なる注意喚起のため、研究者等を対象とした不適合に関する臨時研修を実施し、当該事案を共有するとともに、注意喚起及び不適合の再発防止を図る。

その他、倫理審査委員会等の意見も踏まえ、CRC 等の人員確保等について、検討を進める。

このような重大な不適切事案を起こさないよう、今回の事案の発生を重く受け止め、今後も適正な研究実施に邁進していく所存です。

以上