

## 申請医療機関からの報告について(大阪大学医学部附属病院)

- 平成 29 年 10 月第 63 回先進医療技術審査部会において、告示番号 44 の試験計画変更(登録期間延長)が平成 28 年 12 月に行われて運用されていたものの、部会に届出されていなかったことが報告された。この際、先進医療技術審査部会への計画変更の報告遅延について別添 1 が提出された。
- 今回、現在行われている全ての先進医療 B の点検結果、予定されていた再発防止策について、別添 2 の報告が提出された。
- 報告された再発防止策の適否についてご審議いただきたい。

## 先進医療Bにおける試験実施計画変更の遅延について

(告示番号 44 周術期カルペリチド静脈内投与による再発抑制療法)

## 1. 当該医療技術について

告示番号：44

告示日：平成27年6月1日

申請医療機関名：大阪大学医学部附属病院

医療技術名：周術期カルペリチド静脈内投与による再発抑制療法

適応症：非小細胞肺癌（CT撮影により非浸潤がんと診断されたものを除く）

医療技術の概要：ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド(カルペリチド)の周術期投与は非小細胞肺癌の術後再発を抑制する有望な治療法である可能性が示唆されている。肺癌手術の術後再発抑制としてのカルペリチドの有用性をランダム化比較試験で評価することを目的に、術後2年無再発生存期間を主要評価項目とした臨床試験を計画した。

## 2. 本事例の概要

- 試験期間の変更等を含む試験実施計画の変更については、先進医療通知（下記「参考①」「参考②」）に基づき、先進医療技術審査部会において検討及び承認され、その後より変更後の実施計画で先進医療の実施を認めることとしている。
- 上記試験は試験実施期間が2022年5月31日（症例登録期間：2017年5月31日まで。）までであったが、2016年12月に、試験期間の5ヶ月間の延長について院内倫理審査委員会の承認を得た。（症例登録期間：2017年10月31日まで。）
- 2017年8月に試験実施期間延長に関する計画書の変更を先進医療技術審査部会に提出していないことが判明し、申請医療機関から事務局に連絡があったところ。

## 【「参考①」課長通知（抜粋）】

## 4 既評価技術に係る届出事項の変更に係る手続

既に届出書が受理されている保険医療機関において、届け出ている先進医療技術について届出事項に変更が生じた場合には、別紙6の様式第1号（添付書類を含む。）に定める書類を、厚生労働省医政局長を経由して、厚生労働大臣に提出すること。

## 【「参考②」局長通知（抜粋）】

## 8 実施後の取扱い

先進医療会議等においては、先進医療B実施医療機関からの報告等に基づき、計画の実施状況、試験結果等について検討を行う。先進医療B実施医療機関は、先進医療会議等における当該試験結果等の検討を踏まえた新たな試験計画に基づく先進医療Bに係る申請、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の・・・（後略）

### 3. 対応方針（案）

- これまでの同様の事例に対する対応としては、実施医療機関に当該技術以外の先進医療技術を含め、先進医療が適切に実施されているかにつき自主点検報告等を求めている。
- 本事例についても、これまでと同様に他の先進医療の全例確認や、原因究明、再発防止策の検討等を実施するよう当該医療機関に求めることとしてはどうか。

## 【別添 2】

平成 30 年 1 月 11 日

先進医療技術審査部会 構成員各位  
厚生労働省医政局研究開発振興課 御中

大阪大学医学部附属病院  
病院長 野口 眞三郎

平素より、大阪大学医学部附属病院の運営等に多大なご指導、ご支援を賜り、厚く御礼申し上げます。  
さて、この度弊院が申請医療機関として先進医療Bにて実施中の大臣告示番号 44「周術期カルペリチド静脈内投与による再発抑制療法」におきまして、弊院倫理審査委員会に被験者登録期間の延長(2017年5月31日から10月31日へ)および試験期間の延長(2022年5月31日から10月31日へ)の変更申請がなされ、2016年12月27日に審議のうえ承認を行いました。かかる変更について先進医療技術審査部会への変更申請が遺漏していたことが判明いたしました。

先進医療Bを始めとした介入臨床研究の安全かつ適正な計画・実施を先導すべき臨床研究中核病院の負託を頂きながら、かかる事態を招くに至り、ご関係各位に多大なご心配、ご迷惑をおかけいたしましたこと、まずは弊院を代表致しましてここに深く反省し、心よりお詫び申し上げます。

本件の発覚を受け、早急に係る事態の発生に至った経緯及びその背景の調査、及び弊院にて実施している他の先進医療Bについても必要な申請・届出が遺漏なく行われているかについての調査と同時に、取り急ぎかかる事態を貴部会にご報告申し上げましたところ、平成29年10月19日、第63回先進医療技術審査部会におきまして「先進医療Bにおける試験実施計画変更の遅延」としてご審議を賜り、弊院が実施する先進医療Bの全例調査、及び実態の把握と原因究明および再発防止策の検討などのご指示を賜ったところでございます。

この度先進医療B大臣告示番号 44 につきまして、本件に至った詳細な経過、その原因と考えられた背景の調査検討、およびそれらを生み出した組織上・運用上の問題や不備に関し、それらを二度と発生させないため、弊院としての対応策を取りまとめましたので、ここに改めてご報告申し上げます。まず概略を申し上げますと、弊院が申請医療機関となる全ての先進医療Bの実施につき、進捗状況の管理報告、及び関係貴局への申請・報告に関する責任者を各技術に定め、弊院未来医療開発部から技術ごとに進捗状況や申請・報告状況について把握・管理・監督を担当する進捗状況管理報告者を配置し、さらに進捗状況管理報告者の得た情報を一元的に集約・管理する上位組織として新たに未来医療開発部内に「先進医療支援室」を設置して申請・報告体制の遺漏の管理と報告の監督を行うことにより、各技術における責任体制を明確にし、全技術の一元的な実施管理体制を構築することと致しました。これに伴い大臣告示番号 44 の技術においても、新たに必要となる計画変更に関し、現在対応させております。

ご報告まで時間を要してしまい、誠に申し訳ございませんでした。つきましては、改めて弊院の取り組み及び本医療技術の実施にかかる適正性につき、何卒宜しくご審議を賜りますよう、お願い申し上げます。今回の事案につきまして、きわめて厳粛に受け止め、改めて深くお詫びを申し上げますと共に、本事案を糧に弊院一丸となり、先進医療を始めとした臨床研究の適正な実施にさらに邁進し、信頼の回復に努めて参りますので、各位におかれましては弊院に対する倍旧のご指導ご鞭撻を賜りますよう、重ねまして、伏してお願い申し上げます。

## 記

### 先進医療 B 大臣告示番号 44 の期間延長に係る試験実施計画変更に関する 貴局への申請提出遅延の経緯、原因検証及び対応策について

大阪大学医学部附属病院  
病院長 野口 眞三郎

この度、弊院にて実施中の先進医療 B 大臣告示番号 44 「周術期カルペリチド静脈内投与による再発抑制療法」におきまして、試験計画の変更にかかる先進医療技術審査部会への申請が遺漏していたことが判明いたしました。

先進医療 B を始めとした介入臨床研究の安全かつ適正な計画・実施を先導すべき臨床研究中核病院の負託を頂いております弊院において、かかる事態を発生させるに至り、ご関係各位に多大なご心配、ご迷惑をおかけいたしましたこと、ここに深く反省し、弊院を代表して心よりお詫びを申し上げます。

#### I. 今回の事実関係の経緯について

まず、今回の一連の事実関係の経緯につき、ご報告を申し上げます。

本先進医療技術（大臣告示番号 44）の実施体制につきましては、弊院が申請医療機関となり、弊院呼吸器外科を事務局（臨床研究事務局）として先進医療を実施し、かかる事務局の支援業務を CRO（（株）ファイブリングス社）が担うという体制にて申請し、先進医療技術審査部会にてご承認を頂いたところでございます。

しかし、本研究の実施体制につき現状を詳細に調査したところ、当該先進医療技術を含めた臨床研究・非臨床研究全体に関する統括代表者が国立循環器病研究センターに在籍しており、そのため国立循環器病研究センターは当該先進医療技術の実施医療機関では無いものの同センターにすべての研究全体を統括する事務局（研究統括事務局）が併せて設置されておりました。加えて、試験計画書と同じく策定された本先進医療技術にかかる運用マニュアルにおいては、事務局（臨床研究事務局）の支援業務を担う CRO を「試験中央事務局」と位置づけ、この試験中央事務局が「試験調整及び各委員会の支援」業務を行う取り決めとなっており、CRO が主体となって試験調整事務を担っている実態がございました。一方、貴局への申請・報告等業務については、大阪大学未来医療開発部が事務局（臨床研究事務局）からの業務委託を受け、都度の依頼により提出する手順となっております。

このような実施体制において、本先進医療技術では研究開始当初から、事務局（臨床研究事務局：大阪大学呼吸器外科）、研究統括事務局（国立循環器病研究センター）、CRO の担当者が集まり、本先進医療技術にかかる進捗状況報告ミーティングを月 1 回程度開催し、試験計画に変更が必要な事項や、重篤な有害事象 (SAE) などを認めた場合は、全て係るミーティングにて取扱いを検討する運用をしておりました。

このような背景から、今回の事態に至った事実関係を時系列にて以下にご報告いたします。

2016 年 11 月中旬 事務局（臨床研究事務局）から貴局への報告業務委託を受けていた未来医療開発部の本先進医療技術に係る担当者の交代。

2016 年 12 月 9 日 症例登録の遅れの為、研究総括・臨床研究各事務局の合意で試験期間延長を決定。（この時点で上記の担当者の交代は臨床研究事務局には把握されておりました。）

2016 年 12 月 19, 22 日 同意説明文書および試験実施計画書の改訂版が、CRO（試験中央事務局）より全実

施施設及び関係者に一斉メールにて配信。(これらの改訂に関する一斉メールは、11月に交代となった未来医療開発部の新しい担当者には配信されていないことが2017年7月の試験体制の精査(後述)で判明いたしました。)

2016年12月27日 事務局(臨床研究事務局)より、大阪大学倫理審査委員会に以下の内容で変更申請。

第2.0版 2016年8月1日改訂	第2.1版 2016年12月15日改訂
症例登録期間：各施設先進医療告示日～2017年5月31日	症例登録期間：各施設先進医療告示日～2017年10月31日
観察期間：～2022年5月31日(各症例術後5年間)	観察期間：～2022年10月31日(各症例術後5年間)
	その他、札幌医科大学追加

2016年12月27日 大阪大学倫理審査委員会にて承認(迅速審査)、臨床研究事務局に対し審査結果通知書を発行。(但し、臨床研究事務局から阪大未来医療開発部に貴局への変更申請を提出する依頼がなされなかった為、結果的に計画変更に係る情報が未来医療開発部担当者に共有されておりませんでした。)

○ その後、本技術は変更後の試験計画書第2.1版に則って実施されております。

2017年7月3日 事務局(臨床研究事務局：大阪大学呼吸器外科)において、他の臨床研究のSAEについて倫理審査委員会に報告する為の書類を作成する為、本研究分においても過去のSAEの届出状況を調査していたところ、大阪大学医学部附属病院にて発生した2件の既知のSAE(①嘔声：2015年9月29日発生、②呼吸不全：2016年4月1日発生)について、臨床研究事務局(大阪大学呼吸器外科)から大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会への報告が遺漏していることが発覚し、係るSAE及びその報告遅延について、臨床研究事務局から倫理審査委員会事務局に第一報。

2017年7月4日 同倫理審査委員会事務局より、2件の報告遺漏があったSAEについても、取り急ぎ倫理審査委員会への報告様式を整えて報告するよう指示、臨床研究事務局(大阪大学呼吸器外科)から大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会の報告システムへの入力実施・完了。

2017年7月5日 大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会が開催(定時開催)され、本研究における係る「SAEの倫理審査委員会への報告遅延」等に対して審議がなされ、適切な体制の再構築の策定まで、研究実施一時中断が決定された。

2017年7月28日 研究実施の中断と試験体制の再構築案の策定を行うにあたり、試験全体の精査を研究統括事務局・臨床研究事務局が実施していた過程で、試験期間延長につき貴局への変更申請を行っていないことが発覚した。

2017年8月2日 大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会にて、本試験における「SAEの倫理審査委員会への報告遅延」にかかる本試験の実施運営体制及び、臨床研究事務局が作成した実施体制改正案につき監査(For Cause Audit)を依頼することを決定(同8月9日に委員長より依頼)した。

2017年8月28日～31日 大阪大学医学部未来医療開発部監査室による監査が実施された(同9月5日に報告書提出)。

以上となっております。

## II. 今回の届出遅延にかかる原因について

上記の監査におきましては、本研究においてSAEの倫理審査委員会への報告遅延を発生させた原因として、

本研究における特異的な実施体制に対する課題点の指摘がございました。(後述致します)

係る指摘を含め、今回、本研究において試験実施計画変更に関する貴局への申請提出遅延を発生させるに至った原因につき、弊院自体と致しましてもその原因の検証、さらに弊院全体としての実施体制そのものの課題について検証を行いました。その結果を下記にご報告いたします。

#### ① 本先進医療技術にかかる事務局体制の分散

本先進医療技術(大臣告示番号44)の実施体制につきましては、冒頭に述べました通り、弊院が申請医療機関となり、弊院呼吸器外科を事務局(臨床研究事務局)として先進医療を実施し、かかる事務局の支援業務をCRO((株)ファイブリングス社)が担うという体制にて申請し、先進医療技術審査部会にてご承認を頂いていたところでございます。

しかし、こちら先述致しましたように、当該先進医療技術を含めた臨床研究・非臨床研究全体に関する統括代表者が国立循環器病研究センターに在籍しており、そのため国立循環器病研究センターにすべての研究全体を統括する事務局(研究統括事務局)が併せて設置されておりました。加えて、試験計画書と同じく策定された本先進医療技術にかかる運用マニュアルにおいては、事務局(臨床研究事務局)の支援業務を担うCROを「試験中央事務局」と位置づけ、この試験中央事務局が「試験調整及び各委員会の支援」業務を行う取り決めとなっており、CROが主体となって試験調整事務を担っている実態がございました。一方、貴局への申請・報告等業務については、大阪大学未来医療開発部が事務局(臨床研究事務局)からの業務委託を受け、都度の依頼により提出する手順となっております。

結果として、大阪大学呼吸器外科事務局と事実上の二局体制としての運営状況を生じるに至り、本来は本先進医療の実施医療機関である事務局(臨床研究事務局:大阪大学呼吸器外科)が一元的に責任を持つはずの各種申請手続きに係る連絡の統制が、研究組織内で曖昧になってしまい、事務局(臨床研究事務局)と研究統括事務局との間で月1回しか対面で情報連絡をする機会がないことからの情報共有不足や、「相手が済ませているであろう」という油断等を生み、加えて組織内のすべての手続きの流れに関する確認体制が整備されていなかったことや、これら全てに対して何らの対応策も取られずにそのまま運用してしまっていたことは、今回の事態の根本的な背景を醸成したと考えます。

#### ② 本先進医療技術の変更申請に対する申請業務責任体制の欠陥と情報伝達体制の不備

さらに、研究計画変更申請に関しては、当初は臨床研究事務局(大阪大学呼吸器外科)から変更の事実を大阪大学未来医療開発部に伝達し、そこから貴局への申請を提出する流れと研究組織内で定められておりました。ところが、SAEに関する報告や、他の協力医療機関に関する届出などの際、それに伴う試験計画変更に関するアナウンスはCRO(試験中央事務局)からの一斉メール配信にて周知する体制にて運用しており、一旦臨床研究事務局と研究統括事務局、CRO相互間の連絡や各種作業の確認に遺漏や不備が生じると、大阪大学未来医療開発部における変更事項の覚知に容易に不備が生じかねない状態がそのままに運用されていたこととなります。結果として、本研究では事務局(臨床研究事務局:大阪大学呼吸器外科)から直接大阪大学未来医療開発部の申請担当者に連絡確認する運用をとるべきところ、臨床研究事務局と研究統括事務局の定期ミーティングにおける決定事項がCRO(試験中央事務局)からの一斉メールで配信され、それを未来医療開発部の申請担当者が覚知して手続きを行うという、直接の連絡を伴わない間接的なプロセスによる事実上の運用に依存してしまっており、更なる確認体制も整備されていないという、きわめて脆弱な運用を行っていたことが判明致しました。

#### ③ 阪大未来医療開発部における担当者の交代にかかる連絡の不徹底と重複確認システムの欠如

さらにそのような中、2016年12月、大阪大学倫理審査委員会に研究期間の延長申請を行った前後で(2016年11月中旬)、臨床研究事務局から貴局への申請手続きを委託された未来医療開発部の担当者が交代となりました。しかしこれに関連して一斉メール連絡先に新任者を追加する作業が、臨床研究事務局と研究総括事務局との確認不足、及びその確認不徹底に伴うCRO(試験中央事務局)の対応遅れにより直ちには行われず、その事実を誰も確認していなかった結果、12月19日、22日に全施設および関係者に全体配信された一斉メールが新任者のメールアドレスの登録がないまま配信されていたことが、今回の一連の調査において判明するに至りました。一方、大阪大学未来医療開発部の担当者にはその後の各種変更に関する一斉連絡は正常に届いておりましたため、問題となった12月19日、22日の連絡の欠如による貴局への試験計画変更申請手続きの遺漏については、重複確認系統が欠如していたため、結果的に今回の事案の判明まで担当者には認識されておりました。

以上の事象があいまって、SAEの報告遺漏や計画変更申請の貴局への提出遺漏等が生じやすく、またそれを自主点検する仕組みがない為、その発見も遅れる素地を生んでいたものと考えました。

### III. 弊院が実施中の、他の全ての先進医療B技術における全例調査の結果について

一方、平成29年10月19日、第63回先進医療技術審査部会のご審議におきましてご指示を賜りました「先進医療Bの全例調査」につき、弊院にて先進医療Bを実施中の全ての試験につきその調査を実施いたしましたのでその調査内容及びその結果につき、以下にご報告いたします。

#### 【1. 先進医療Bを申請医療機関として実施中の試験一覧(合計4件)】

- ① 大臣告示番号34:ベペルミノゲンペルプラスミドによる血管新生療法 閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病(血行再建術及び血管内治療が困難なものであって、フォンタン分類III度又はIV度のものに限る。)
- ② 大臣告示番号44(ご指示対象となった技術):周術期カルペリチド静脈内投与による再発抑制療法 非小細胞肺癌(CT撮影により非浸潤がんと診断されたものを除く。)
- ③ 大臣告示番号45:コラーゲン半月板補填材を用いた半月板修復療法 半月板損傷(関節鏡検査により半月板の欠損を有すると診断された患者に係るものに限る。)
- ④ 大臣告示番号57:自家嗅粘膜移植による脊髄再生治療 胸髄損傷(損傷後十二月以上経過してもなお下肢が完全な運動麻痺(米国脊髄損傷教会によるAISがAである患者に係るものに限る。)を呈するものに限る。)

#### ○ 調査項目

##### (1) 実施状況について

- 1) 弊院症例数
- 2) 他院症例数
- 3) 弊院SAE発生日/大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会報告日
- 4) 他院SAE発生日/大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会報告日
- 5) 変更申請を行った日付や内容
- 6) 重篤な違反の有無、についてそれぞれ研究者、倫理審査委員会、医事課に調査をおこないました。

(2) 実施されている先進医療における発生したSAEが滞りなく大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会に報告され、審議されているか。さらに、そのSAE報告が厚生労働省医政局に提出されているか。



(3)実施されている先進医療における変更内容が、大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会に変更申請され、さらにその内容が、厚生労働省医政局に変更届が提出されているか。

(4) 重大な倫理指針違反・プロトコール違反が行われていないか。また、仮に違反が起きた場合に改善が適切に行われているか。

#### ○ 調査結果

先進医療B告示番号44「周術期カルペリチド静脈内投与による再発抑制療法」以外の弊院が申請機関として実施中の先進医療Bにおきまして、実施試験数、SAE報告漏れおよび遅延、変更申請漏れについては、これを認めませんでした。また、監査やモニタリング報告書上からも重大な倫理指針違反やプロトコール違反が行われている事実は認めませんでした。

先進医療B告示番号44「周術期カルペリチド静脈内投与による再発抑制療法」におきましても、今回の全数調査において、既にご報告しております事象を除いては、新たなSAE報告漏れおよび遅延、変更申請漏れ、重大な倫理指針違反やプロトコール違反は認めませんでした。

一方、先進医療B告示番号44の協力医療機関である山形大学病院の研究分担者追加及び削除について倫理審査委員会への変更申請がされていなかったことが発覚いたしました。今回発見された遺漏に係る研究分担者の変更は、同病院と関連病院の間での出向と復職を一か月程度の短期間に行っていたため、研究分担者の出向・復職に伴う研究計画の変更につき、同院倫理審査委員会に変更届の提出を怠っていたことが原因と考えられました。こちらにつきましては、過去の研究分担者の変更について、山形大学内の倫理審査委員会に早急に変更申請を行うように依頼し、承認後、速やかに変更申請を貴局に提出する予定と致しております。

### 【2. 先進医療Bの協力医療機関として実施中の試験一覧（合計11件）】

- ① 大臣告示番号3：パクリタキセル静脈内投与（一週間に一回投与するものに限る。）及びカルボプラチン腹腔内投与（三週間に一回投与するものに限る。）の併用療法 上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がん
- ② 大臣告示番号5：経胎盤的抗不整脈薬投与療法 胎児頻脈性不整脈（胎児の心拍数が毎分百八十以上で持続する心房粗動又は上室性頻拍に限る。）
- ③ 大臣告示番号7：重症低血糖発作を伴うインスリン依存性糖尿病に対する脳死ドナー又は心停止ドナーからの膵島移植 重症低血糖発作を伴うインスリン依存性糖尿病
- ④ 大臣告示番号28：放射線照射前に大量メトトレキサート療法を行った後のテモゾロミド内服投与及び放射線治療の併用療法並びにテモゾロミド内服投与の維持療法 初発の中樞神経系原発悪性リンパ腫（病理学的見地からびまん性大細胞型B細胞リンパ腫であると確認されたものであって、原発部位が脳、小脳又は脳幹であるものに限る。）
- ⑤ 大臣告示番号29：FDGを用いたポジトロン断層・コンピューター断層複合撮影による不明熱の診断 不明熱（画像検査、血液検査及び尿検査により診断が困難なものに限る。）
- ⑥ 大臣告示番号37：11C標識メチオニンを用いたポジトロン断層撮影による再発の診断 頭頸部腫瘍(原発性若しくは転移性脳腫瘍(放射線治療を実施した日から起算して半年以上経過した患者に係るものに限

る。)又は上咽頭、頭蓋骨その他脳に近接する臓器に発生する腫瘍(放射線治療を実施した日から起算して半年以上経過した患者に係るものに限る。)であり、かつ、再発が疑われるものに限る。)

- ⑦ 大臣告示番号 38:術前の S-1 内服投与、シスプラチン静脈内投与及びトラスズマブ静脈内投与の併用療法 切除が可能な高度リンパ節転移を伴う胃がん(HER2 が陽性のものに限る。)
- ⑧ 大臣告示番号 40:リツキシマブ点滴注射後におけるミコフェノール酸モフェチル経口投与による寛解維持療法 特発性ネフローゼ症候群(当該疾病の症状が発症した時点における年齢が十八歳未満の患者に係るものであって、難治性頻回再発型又はステロイド依存性のものに限る。)
- ⑨ 大臣告示番号 47:自己心膜及び弁形成リングを用いた僧帽弁置換術 僧帽弁閉鎖不全症(感染性心内膜炎により僧帽弁両尖が破壊されているもの又は僧帽弁形成術を実施した日から起算して六ヶ月以上経過した患者(再手術の適応が認められる患者に限る。))に係るものに限る。)
- ⑩ 大臣告示番号 49:テモゾロミド用量強化療法 膠芽腫(初発時の初期治療後に再発又は増悪したものに限る。)
- ⑪ 大臣告示番号 56:11C 標識メチオニンを用いたポジトロン断層撮影による診断 初発の神経膠腫が疑われるもの(生検又は手術が予定されている患者に係るものに限る。)

○ 協力医療機関として実施中の技術にかかる調査項目

(1) 実施状況について

1) 弊院症例数 2) 重篤な違反の有無、についてそれぞれ研究者、倫理審査委員会・医事課に調査を行いました。

(2) 重大な倫理指針違反・プロトコール違反が行われていないか。また、仮に違反が起きた場合に改善が適切に行われているか。

○ 調査結果

弊院が協力医療機関となり実施中のすべての先進医療 B におきまして、実施状況および重大な倫理指針違反・プロトコール違反は認めませんでした。

以上の如く、山形大学における担当者変更に係る試験計画変更の申請遺漏を除きましては、懸案となる事象を認めませんでした。

#### IV. 今回の事態を踏まえた本先進医療技術、及び弊院における再発防止策について

先に述べましたように、2017 年 8 月 2 日(水)に開催されました大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会の要請に伴い、2017 年 8 月 28 日～31 日に実施されました弊院未来医療開発部監査室による監査の結果、及び、弊院独自の調査を併せまして、今後このような事態を防止し二度と起こさないようにするため、【1. 本研究における独自の再発防止策】に加え、【2. 弊院として実施する先進医療すべてに共通する再発防止策】を策定致しました。それらを以下にご説明申し上げます。

##### **【1. 本研究にかかる独自の再発防止策】**

第 II 章にてご報告いたしました通り、本研究の実施体制に認められた

- 事務局体制の分散
- 変更申請に対する申請業務責任体制の欠陥と情報伝達体制の不備
- 阪大未来医療開発部における担当者の交代にかかる連絡の不徹底と重複確認系統の欠如

これらの事象に対し、研究責任者より本研究の実施体制として以下の対策を講じる旨、申出がございました。

① 事務局体制の集約と一元化

臨床研究事務局と中央事務局、さらには研究統括事務局と最大 3 か所に分離し、それぞれの連絡体制、確認体制を十分に機能させていなかった点への反省に鑑み、今後は本先進医療に係る管理運営を担当する事務局を大阪大学呼吸器外科の臨床研究事務局に集約し、いわゆる「中央事務局」と標準業務手順書に規定されて別組織となっていた CRO（ファイブリングス社）については、臨床研究事務局を支援する機能として直轄とし、研究計画書にもそれらの役割を明記し、一元的な事務局体制に集約する事に致しました。

② 届出・申請業務体制の改善

それに伴い、従来曖昧となっていた、届出・申請に係る業務分掌及び連絡統制の体制につき、従来の研究計画書と標準業務手順書の記載の齟齬をなくし、研究事務局とそれを支援する CRO による一括した統制体制に変更したうえで、責任体制を一元化致しました。また、貴局への届出・申請業務を担う未来医療開発部には、従来は研究事務局が業務発生に伴いその都度依頼を出す形でしたが、今後は各施設間の連絡調整を担当する「事務局支援業務を担う CRO（ファイブリングス）」からも、直接未来医療開発部に対して手続きが必要かを都度確認するプロセスを追加し、届出・申請に遺漏を起こさないように致しました。

従来

	項目	業務流れ
1	協力医療機関の追加	施設⇔未来医療開発部間で対応→未来医療開発部から当局に提出
2	安全性報告	中央事務局(CRO)で報告書作成→未来医療開発部経由で厚労省に提出、 <u>地方厚生局へは中央事務局(CRO)が提出</u>
3	届け出事項変更 1) 実施計画書変更など全体 2) 各施設に係る事項	1) <u>研究事務局と中央事務局(CRO)が対応</u> 2) 施設⇔未来医療開発部間で対応→未来医療開発部から当局に提出
4	定期報告（年 1 回）	阪大内で対応（医事課⇔研究事務局（呼吸器外科→中央事務局(CRO)も一部作成）

今後

	項目	業務流れ
1	協力医療機関の追加	研究事務局の承認→未来医療開発部に連絡→未来医療開発部⇔新しい協力医療機関の間で対応→未来医療開発部から当局に提出
2	安全性報告	臨床研究事務局支援業務を行う CRO(ファイブリングス社)で報告書作成→研究事務局が承認→未来医療開発部経由で厚労省に提出

		出、 <u>地方厚生局へは臨床研究事務局支援業務を行う CRO(ファイブリングス社)から提出</u>
3	届け出事項変更 1)実施計画書変更など全体  2)各施設に係る事項	1) <u>臨床研究事務局が変更計画を作成→臨床研究事務局支援業務を行う CRO(ファイブリングス社)が未来医療開発部に変更事項を報告、届出が必要かを確認する</u> 2) <u>各施設から臨床研究事務局支援業務を行う CRO(ファイブリングス社)に報告→CRO から研究事務局に報告して情報共有、ファイブリングスから未来医療開発部に連絡→未来医療開発部と施設間で変更届を作成し未来医療開発部から提出</u>
4	定期報告（年1回）	弊院医事課と研究事務局が協議の上作成（ファイブリングスが支援）し、医事課から当局に提出

### ③ 研究従事医師・スタッフへの先進医療における届出・申請に関する再教育

また、臨床研究事務局、統括事務局は定期的なミーティング等に際し、倫理指針および先進医療通知の遵守状況の確認、届出・申請に関する規定の確認と連絡・責任体制確認に関しリマインドを行っていただければ、係る事象は未然に防げ、あるいは早期に発見できたのではないかと考えております。よって今後、本研究に関与する弊院及び協力医療機関における倫理指針および先進医療通知の再教育を行い、申請医療機関においては本研究で調整事務局機能を果たす CRO を通じた協力医療機関との連絡体制をさらに強固にすることで、貴局への申請・報告の漏れがないよう努めてまいります。

## 【2. 弊院として実施する先進医療すべてに共通する再発防止策】

さらに今回、弊院としましてもこのような報告遅延が発生した上にそれらを早期に発見できなかった事態を重く受け止めております。よって、本研究を始めとした各先進医療技術の運営体制の維持改善等の取組みに加え、弊院自体としましても、先進医療に関する報告・申請を速やかに行わせ、遺漏を生じさせないように運営体制・支援体制を改善し、各技術の実施体制と相まってより強固な進捗管理体制を構築する必要があると考えました。それらに鑑み、弊院は以下の取組みを決定いたしました。

### ① 重篤な有害事象及び不具合等の報告等に一律に速やかな対応を求める手順書の変更

本研究に係る監査報告書により、今回の報告遅延にあつては本研究独自の瑕疵のみならず、弊院自体においてもその体制として、「人を対象とする医学系研究における重篤な有害事象及び不具合等の報告・対応に関する標準業務手順書」において「他施設で起こった重篤な有害事象及び不具合等の事象の報告」に関する情報入手から報告までの時間的制限を設けていない（自施設内でおこった事象については「速やかに」との定めがある）という点は SAE 等の届出遅延を発生させかねない要因の一つであったとの指摘を受けたため、弊院の手順書を改正し、自施設・他施設を問わず、事象の発生後速やかに報告させることを明記致しました。

### ② 未来医療開発部内に「先進医療支援室」の設置と各先進医療 B 技術への「進捗状況管理報告者」の配置

一方、弊院において実施する先進医療 B において、各先進医療技術における自助努力のみならず、それを

さらに強化させる目的で、弊院自体も先導的により強固な進捗管理体制を構築し、報告遅延を予防して早期の対応を助言・指示できるようにする機能が望ましいと考え、

1) 弊院が申請医療機関となって実施する全ての先進医療 B において、各技術個別の管理体制を弊院としても一元的に管理・統括し、届出・申請が適切に行われているかを第三者的視点から確認する。

2) 一般臨床研究より厳密な管理が求められる先進医療 B の届出・申請に関し、その必要性や内容などを統括的に助言指導し、研究者組織の誤解や失念等による申請や報告の遅れを防止する。

以上を目的とした「先進医療支援室」(以下、「支援室」)を弊院の未来医療開発部内に新たに設置致しました。

具体的な支援室の責務と致しましては、

- ① 弊院が申請医療機関となっている先進医療 B の SAE 報告、計画変更申請が必要になるものを進捗状況管理報告者から報告を受け、申請が必要か否かの判断を行い、PI もしくは進捗状況管理報告者に助言を行う。
- ② 大阪大学医学部附属病院が申請医療機関となっている先進医療 B のすべての進捗状況を一元的に管理し、貴局への SAE 報告、計画変更申請等が遅滞なく行われるようにする。

これらを定めております。また、支援室の業務につきましては業務手順書を作成するとともに、弊院内で開催する、研究者ならびに職員を対象とする研修会や、e-ラーニングシステムを用いて周知徹底して行く所存です。

さらに、各技術の研究者と支援室を強固に結びつけるため、

- 3) 各技術の研究責任者及び研究事務局と連絡を密にして各技術の進捗情報を共有する。
- 4) 各技術の進捗情報を迅速・円滑に未来医療開発部の支援室と共有する。
- 5) 逆に各技術で届出・報告が必要な事象の発生につき、支援室が出す助言・指示を研究事務局に伝達する。

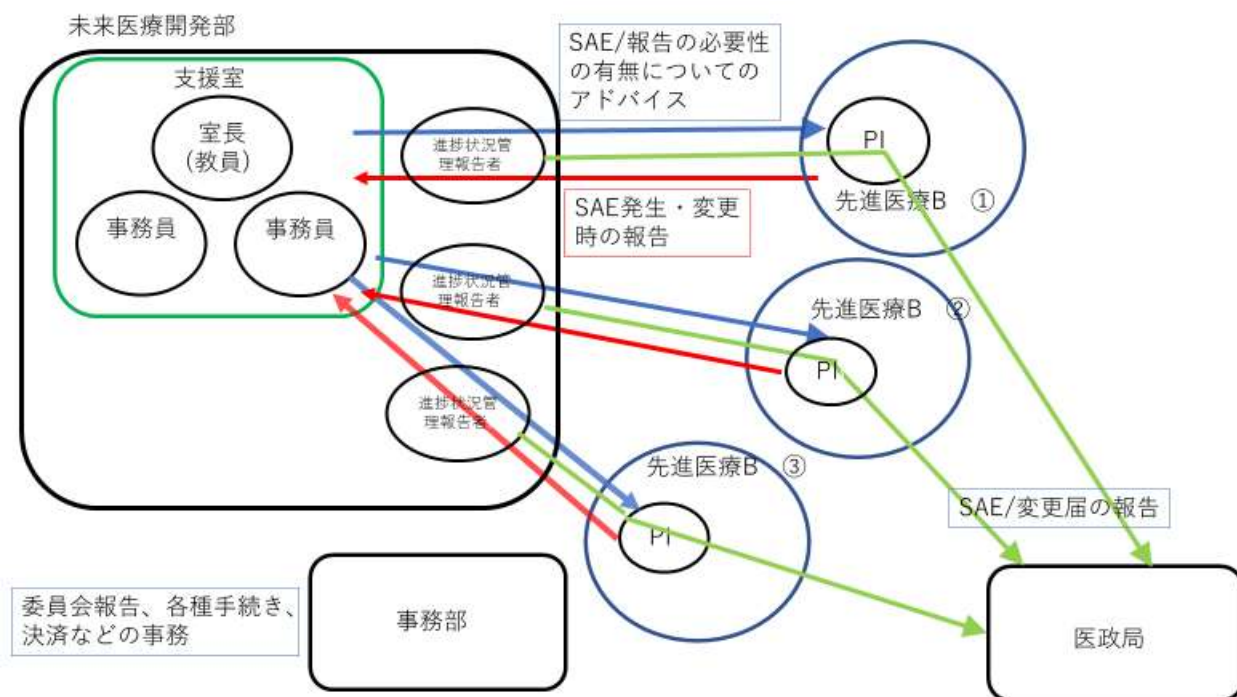
これらの業務を通じて、未来医療開発部に属しながら専門的知識をもって各技術の進捗管理体制に寄り添い、研究者による管理体制と並行した弊院独自としての第三者的視点からの進捗管理を担当し、両者間の連絡を促進して各技術の報告遅延防止等における自助努力を補完する「進捗管理担当者」を、弊院が申請医療機関となって実施する全ての先進医療 B につき、未来医療開発部から各 1 名配置することといたしました。進捗管理報告者は、研究者と常に連絡を取り合い随時的に SAE 発生時や試験計画変更を把握します。

具体的な進捗状況管理報告者の責務と致しましては、

- ① 先進医療 B の進捗を把握し、SAE 発生や試験計画変更等の際はその旨を支援室へ速やかに報告する。
- ② 当該報告に伴い、支援室は「SAE 報告や変更申請が必要」と判断した場合、その内容を研究責任者と共有し、各技術によって定められた報告責任者(研究責任者もしくはプロジェクトマネージャー (PM))が報告・申請届を貴局へ提出することを助言し、その確認を行う。

これらを定めております。

【先進医療支援室、および進捗状況管理報告者のイメージ】



先進医療技術の実施に当たっては、研究責任者の手続き義務として

- ① 大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会への申請・承認の取得
- ② 先進医療 B 申請の書類作成・申請
- ③ 先進医療開始 変更申請や SAE、逸脱が発生した場合、倫理審査委員会および貴局への届け出
- ④ 試験終了・中止

など多岐にわたり、一部は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」よりも厳格な基準を求めている事項もあるため、未来医療開発部として先進医療 B に係る専門的知識をもって、各研究を実施する研究者組織を支援することが重要と考え、上記の如く体制の強化を行いました。

これらの取組みを通じて、弊院において実施する先進医療 B にかかる実施の正確性の向上や試験の品質の向上につながり、臨床研究中核病院の矜持としてよりよい臨床研究の実施を推進し、ひいては高度な医療の安全性・有効性などの有用性を正当に評価しつつ、より国民の皆様により早いアクセスを実現するという先進医療の本質を担保すべく、弊院構成員一同、更に身を引き締めて参る所存でございます。

今後とも、貴局あるいは先進医療技術審査部会構成員各位におかれましては、引き続き、倍旧のご指導ご鞭撻を賜りますよう、伏してお願いを申し上げます。

以上