

先 - 3
26. 5. 16

第16回先進医療技術審査部会
平成26年4月24日

資料5-1

先進医療Bの取り下げについて

告示番号	先進医療名	適応症	承認状況	受付日 (取り下げ)	取り下げ理由	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	協力医療機関
9	蛍光膀胱鏡を用いた5-アミノレブリン酸溶解液の経口投与又は経尿道投与による膀胱がんの光力学的診断	筋層非浸潤性膀胱がん	適応外医療機器	H26. 4. 11	本件先進医療の実施に係る違反が判明したため、被験者の保護、高い品質管理や品質保証に基づいた試験実施が困難であること等のため	・ 蛍光膀胱鏡 (製品名： PDDtelescope30°) カールストルツ・エントスコピー・ジャパン株式会社	高知大学医学部 附属病院	<ul style="list-style-type: none"> ・ 埼玉医科大学国際医療センター ・ 東京都立多摩総合医療センター ・ 浜松医科大学医学部附属病院 ・ 三重大学医学部附属病院 ・ 大阪医科大学附属病院 ・ 奈良県立医科大学附属病院 ・ 島根大学医学部附属病院 ・ 広島大学病院 ・ 山口大学医学部附属病院 ・ 独立行政法人国立病院機構 高知病院 ・ 大分大学医学部附属病院

高知大学医学部附属病院における事案について

※ 資料中の下線部分は、第14回先進医療技術審査部会の【資料5 高知大学医学部附属病院における事案について】の資料に追記等した箇所である。

1. 当該医療技術について

告示番号：9

告示日：平成22年6月1日

医療技術名：蛍光膀胱鏡を用いた5-アミノレブリン酸溶解液の経口投与又は経尿道投与による膀胱がんの光力学的診断

適応症：筋層非浸潤性膀胱がん

申請医療機関：高知大学医学部附属病院

協力医療機関：11 保険医療機関

医療技術の概要：本診断法は、光感受性物質である5-アミノレブリン酸（5-ALA）溶解液を経口または経尿道的に投与し、蛍光膀胱鏡など光力学診断システムを用いて表在性（筋層非浸潤性）膀胱がんを赤色に蛍光発光させることで、より高い精度で検出しようとする診断方法である。

試験期間は平成25年12月まで。症例数の登録状況は235例/165例（経口投与）、13例/165例（経尿道的投与）である。このうち、高知大学医学部附属病院においてそれぞれ、84例と11例が実施されている。

2. これまでの経緯について

- (1) 「医療機関・研究機関による臨床研究の適切な実施に係る自主点検の実施及び報告のお願い」（平成25年8月23日 医政発0823第2号等）に基づいた自主点検を高知大学医学部附属病院が実施した。その結果、平成25年11月25日に、当該先進医療として実施している臨床研究に「実施計画書の変更申請が適切な時期に審議されていなかった。」と厚生労働省に報告された。
- (2) 先進医療に承認された臨床研究であるため、当事務局が面談を行い事実関係等の説明を求めた。その結果、先進医療実施に係る違反があることが判明したため、高知大学医学部附属病院に対して、当該先進医療の中止の指示、事実関係の確認や今後の対策の検討等の要請を行った。（平成25年12月）
- (3) 高知大学医学部附属病院は、平成26年1月31日付けで「先進医療の実施に係る不適切事案の公表について」として、外部委員3名を含めた調査委員会による調査

内容を中間報告として公表した。

(4) 第14回先進医療技術審査部会（平成26年2月20日開催）において、調査委員会による調査内容を踏まえ、当事務局が確認した違反事項について報告した。

(5) 高知大学医学部附属病院は、同部会後も調査委員会を開催し、これまでの調査内容を総括し、平成26年3月31日付けで「先進医療の実施に係る不適切事案の公表について」として、当該調査委員会は調査結果を最終報告書として公表した。

3. 先進医療実施に係る違反について

(1) 先進医療は、倫理審査委員会等において認められた試験計画において実施しなければならないため、高知大学医学部附属病院は、

- ① 先進医療実施届出書の申請時（平成21年8月）
- ② 高度医療評価会議による指摘事項による修正のための試験実施計画に変更時（平成21年11月）
- ③ 先進医療の試験実施計画の変更時（平成24年5月）

において、それぞれ倫理審査委員会に試験実施計画書の承認を得る必要があった。

しかしながら、高知大学医学部附属病院の実施責任医師が、「先進医療に承認された臨床研究とは別の臨床研究」※の審査・承認手続をすることによって、先進医療に承認された臨床研究の審査・承認手続は不要であると誤認していた。

※ 当該先進医療に承認された臨床研究の実施前から行っていた①蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学適診断・治療〈経尿道投与〉及び②泌尿器癌における光力学的診断の有用性に関する研究〈経口投与〉

そのため、改めて申請手続をしなかった。その結果、平成25年2月に倫理審査委員会で承認されるまで、審査・承認手続がなされないまま実施されていた。

(2) 先進医療として実施が認められた試験実施計画にしたがって試験を実施しなければならないが、研究データの管理・解析方法について一部に試験実施計画の違反があった。

- ① 定期的モニタリングは10例毎または3ヶ月毎に行われると計画されたが、その実施が不適切であった。
- ② 中間解析を試験実施者が担当、また、結果に対して効果安全性評価委員会の研究継続可否の判定もなかった。
- ③ 重篤な有害事象は倫理委員会、効果安全性評価委員会に報告されたが、厚生労働省への報告を怠った。
- ④ 165例（経口投与）の予定症例数に対して、235例が実施されていた。

⑤ 「臨床研究に関する倫理指針」が求める公開されているデータベースに先進医療の試験実施計画を登録する作業を怠った。

(3) なお、今回の先進医療実施に係る違反において、

- ① データのねつ造・改ざん
- ② 患者に先進医療と因果関係のある健康被害を及ぼすもの
- ③ 患者の同意取得を怠ったもの
- ④ 協力医療機関における先進医療通知および臨床研究に関する倫理指針に関する違反

は、いずれもなかった。

4. 高知大学医学部附属病院の対応について

(1) 外部委員を含めた調査委員会は、「先進医療としての実施継続の可否について、実施計画書の遵守不十分により科学性を担保できないとして、先進医療の取り下げが妥当である」と判断した。

これを受けて、高知大学医学部附属病院及び協力医療機関は先進医療の取り下げ書を厚生労働省に提出した。

(2) 高知大学医学部附属病院は、「先進医療に関する通知・法令の遵守の徹底をはかるとともに、対策を行い、再発防止に努めていく」と公表し、被験者全員（連絡を取れなかった被験者を除く）に説明・謝罪を行った。

(3) 調査委員会は今回の不適切事案について、

① 当該研究者らの先進医療実施および臨床研究に関する倫理指針を熟知していなかった

② チェック体制の欠如

③ 臨床研究を支援する組織の関与無く実施していた

④ 事務部門と倫理審査委員会の連携の欠如

が原因とした。

(4) 今回、生じた不適切事案に対して、高知大学医学部附属病院は以下の再発防止策を講じるとした。

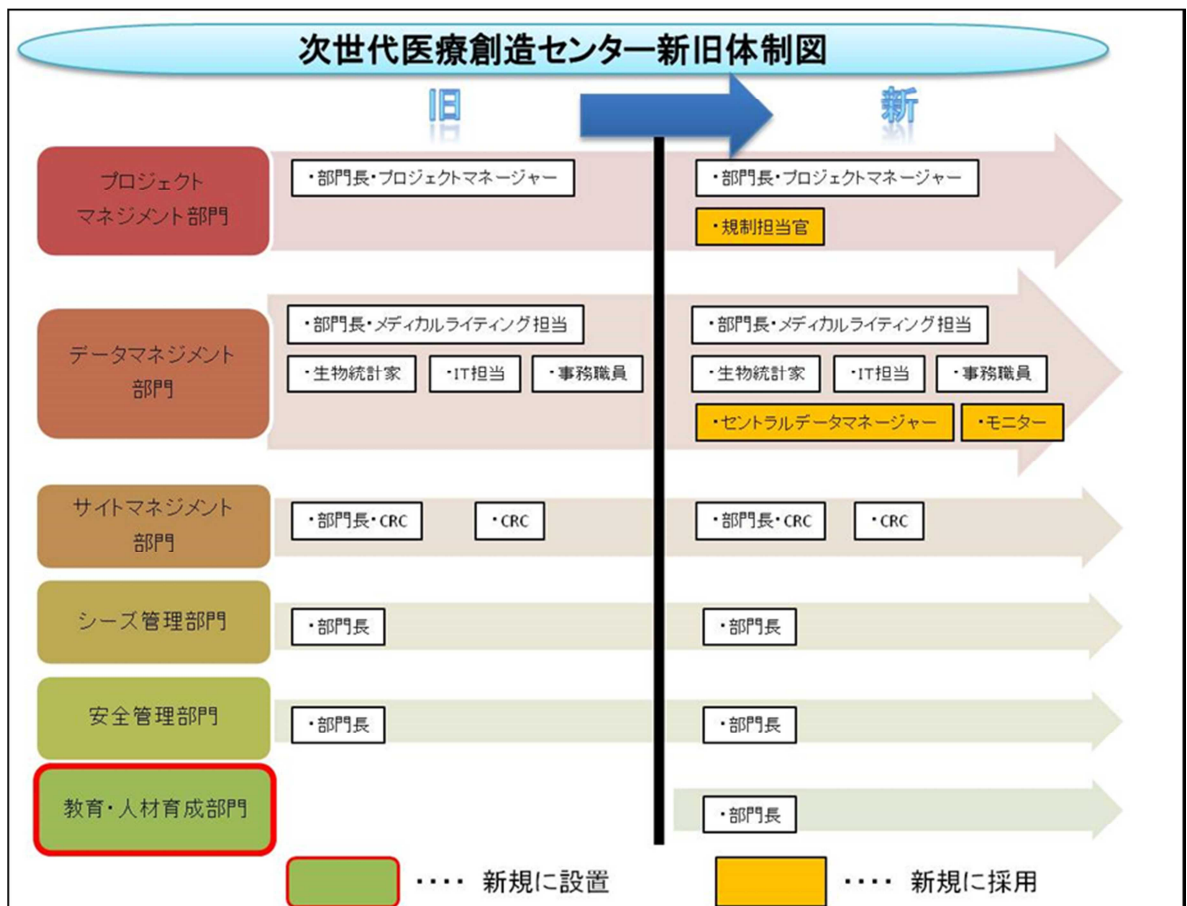
① 臨床試験支援部門(附属病院次世代医療創造センター)にレギュレーション担当官を配置し、臨床研究支援窓口を一元化するとともに、セントラルデータマネージャー、モニターを配置し、体制整備を図る組織強化を進める。(平成26年10月

目途に組織改正)

- ② 臨床研究に関わるすべての者に対する教育の強化、倫理委員会委員への教育の義務付けを実施した。
- ③ 再発防止策の実施状況を半年毎に外部委員を含めた調査委員会に報告する。
- ④ 先進医療実施に係る違反について、高知大学の就業規則等に基づき、単に実施責任医師らのみに留まらない範囲で監督責任者・事務職員を含む関係者に対して、厳正に対応する。

以上

(参考 1 : 臨床試験支援部門 (附属病院次世代医療創造センター) 新旧体制図)



(参考 2 : . 臨床研究に関する教育の改善について)

改善案	現行
<p>1. 研究者に対する教育</p> <p>【(新) 高知大学医学部 臨床研究講習登録制度】 (2014年4月より施行)</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床研究(ヒトを対象とした研究。指針に該当する・しないは関係ない。)を実施するためには、研究責任者、研究分担者とも初回講習の受講が必須。 講習登録は1年間有効で、2年目以降は更新講習を受講する。 	<p>1. 研究者に対する教育</p> <p>【高知大学医学部 臨床研究講習登録制度】(2011年1月より施行)</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床研究を実施するためには、研究責任者、研究分担者とも初回講習の受講が必須。 講習登録は1年間有効で、2年目以降は更新講習を受講する。ただし、「疫学研究に関する倫理指針」に係る研究を行う研究者は更新の必要なし。
<p>* (新) 初回講習</p> <ul style="list-style-type: none"> 4時間/回 内容は別表のとおり。 <p>※臨床研究に関わる事務職員等も受講を必須とする。</p>	<p>* 初回講習</p> <ul style="list-style-type: none"> 30分/回 内容は「臨床研究に関する倫理指針」に準じ、研究倫理、手順など。
<p>* (新) 更新講習</p> <ul style="list-style-type: none"> 「臨床試験セミナー」「初回講習」のいずれか年1回の受講 ICRWeb 臨床研究者コース「臨床研究の基礎知識講座」の総合テストを受け、修了書の提出でも代用可(正解率80%以上)。 	<p>* 更新講習</p> <ul style="list-style-type: none"> 「臨床試験セミナー」「臨床研究懇話会」「統計ゼミ」「初回講習」のいずれか年1回の受講 他施設や学会の関連した講習の受講も認める(証明できるものが必要)。(例) 日本外科学会臨床研究セミナー、JCOG 臨床試験セミナーなど。 ICRWeb 臨床研究者コース「臨床研究の基礎知識講座」の総合テストを受け、修了書の提出でも代用可(正解率80%以上)。
<p>2. 倫理委員会委員に対する教育</p> <ul style="list-style-type: none"> CITIJapan プロジェクトのe-ラーニングプログラム「必修」(約4時間)の受講を義務付ける。 	<p>2. 倫理委員会委員に対する教育</p> <ul style="list-style-type: none"> 新たな通知等に関する情報提供のみで、教育制度として行われているものは無い。

(別表)

講習番号	テーマ	担当	所属	時間
1	臨床研究概論、研究・開発の進め方	次世代医療創造センター	次世代医療創造センター (ICAM-Tech) データマネジメント部門 部門長	30分
2	臨床研究倫理、被験者保護、有害事象対応、利益相反	倫理委員会 委員長等	高知大学医学部倫理審査委員会	30分
3	研究デザインと統計手法	次世代医療創造センター	次世代医療創造センター (ICAM-Tech) データマネジメント部門 生物統計担当	30分
4	臨床試験の実施体制	次世代医療創造センター	次世代医療創造センター (ICAM-Tech) プロジェクトマネジメント部門 部門長	30分
5	データマネジメント、品質管理/品質保証	次世代医療創造センター	次世代医療創造センター (ICAM-Tech) データマネジメント部門 データマネージャー	30分
6	研究計画・プロトコル	次世代医療創造センター	次世代医療創造センター (ICAM-Tech) データマネジメント部門 部門長	30分
7	法規指針、治験・先進医療	次世代医療創造センター	次世代医療創造センター (ICAM-Tech) プロジェクトマネジメント部門	30分
8	倫理審査委員会・IRB、臨床試験登録	倫理委員会 事務局担当者	医学部・病院事務部総務企画課 研究推進室担当者	30分