

先進医療の実施状況に関する自主点検等結果報告書

平成28年 1月 4日

久留米大学病院

1. 概要

今般、久留米大学病院が実施する先進医療技術において、試験計画変更に関する変更申請の遅延が発生した。そこで、当院における先進医療技術の実施状況について、病院長の指示の下自主点検等を実施したので、その結果について以下の通り報告を行うものである。

2. 調査対象先進医療及び実施診療科

対象技術：5技術

対象期間：平成24年10月1日から平成27年12月24日

区分	告示番号	先進医療技術名	実施診療科
A	9	骨髄細胞移植による血管新生療法	心臓・血管内科
B	10	十二種類の腫瘍抗原ペプチドによるテラーメイドのがんワクチン療法 ホルモン不応性再燃前立腺がん(ドセタキセルの投与が困難な者であって、HLA-A24が陽性であるものに係るものに限る。)	泌尿器科
B	12	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。)	小児科
B	17	術後のホルモン療法及びS-1内服投与の併用療法 原発性乳がん(エストロゲン受容体が陽性であって、HER2が陰性のものに限る。)	外科
B	43	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。)	脳神経外科

3. 自主点検項目及び報告内容

1) 自主点検項目

各自主点検等報告書は、実施診療科の実施責任医師等が、次の点検項目に係る自主点検並びに患者別チェックリストについて、患者毎のカルテ等を全例チェックの上、その結果を記載した。

(1) 点検項目

- ① 先進医療技術が実施届出書の記載どおりに遺漏や逸脱なく行われているか
- ② 実施した症例について定期報告が適切に行われていたか
- ③ 有害事象等報告義務のある症例が適切に報告されていたか
- ④ 患者同意書は適切に保管されているか
- ⑤ 倫理審査委員会は適切に実施されているか

(2) 患者別チェックリスト

- ① 適応は正しく行われていたか
- ② 実施方法に問題はなかったか
- ③ 実施すべき医師が行っていたか
- ④ 同意書は適切に保管管理されているか
- ⑤ 報告すべき有害事象があった場合、適切に報告されていたか

2) 報告内容

- (1) 先進医療技術別の報告内容については別添1～5のとおりである。
- (2) 久留米大学倫理委員会に関する事項については以下のとおりである。

① 倫理委員会の運営体制

久留米大学倫理委員会（以下、委員会という）は、医学部、大学病院及び医療センター並びに医系の付置研究所の職員が本学において行う、人を対象とする医学系研究または臨床的応用の実施可否について決定を行うに当たり意見を求める目的として学長が設置し、学長より委嘱された委員により構成されている。また、実施計画書等の審査及び調査、審議することを目的として、委員会の下に久留米大学医療に関する倫理委員会及び久留米大学生命に関する倫理委員会を設置している。また、本委員会での審査については、一般審査は毎月1回、迅速審査は毎月2回実施している。

② 倫理委員会による審査（「久留米大学医の倫理に関する規定」より抜粋）

（審査）

第9条 委員会及び専門委員会は、研究等の目的、効用及び危険性並びに被験者の人権の擁護等の倫理的事項について審査を行う。

2 委員会の審査判定は、出席委員の3分の2以上の合意を必要とする。

3 久留米大学生命に関する倫理委員会の審査判定は、同委員会内規第3条第3号及び第4号の委員の半数以上の合意を必要とする。

(迅速審査)

第9条の2 委員会及び専門委員会は、委員長が予め指名した委員により、迅速審査を行うことができる。

2 迅速審査ができる事項は、次の各号に掲げるものとし、その審査結果は委員会等に報告しなければならない。

- (1) 既に承認されている研究計画の軽微な変更に関する審査
- (2) 共同研究であり、既に主たる研究機関において倫理委員会等の承認を受けた研究計画を実施しようとする場合の研究計画に係る審査
- (3) 侵襲を伴わない研究であって介入を行わないものに関する審査
- (4) 軽微な侵襲を伴う研究であって介入を伴わないものに関する審査
- (5) その他委員長が認めた研究計画に関する審査

4. 自主点検等の結果

現在当院において実施中のすべての先進医療技術について自主点検を実施し、その結果、次の問題点を確認した。

1) モニタリング体制及び実施方法に関する変更申請の遅延

先進医療B 告示番号10において、外部CROへのモニタリング業務委託に伴うモニタリング体制及び実施方法の変更に係る倫理委員会並びに先進医療技術審査部会への変更申請が遅延していた。

5. 考察

今回の事案について、本来、試験実施計画書を変更して試験を実施する場合は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」及び「久留米大学医の倫理に関する規定」、並びに「先進医療に係る通知（厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて）」に則って、適宜倫理委員会の審査・承認を受けなければならない。また、その変更が先進医療実施届出書の試験計画に係る変更である場合には、先進医療技術審査部会での審議・承認を受ける必要があった。しかしながら、本変更については試験デザイン等の試験内容の変更ではなく、モニタリング実施体制のみの軽微な変更との研究者の自己判断により、変更申請の遅延という結果に至った。その要因として、先進医療に係る関連規程に対する研究者の認識不足が挙げられるため、今後は本事案での反省を踏まえ、関連規程を熟知したうえで先進医療の実施にあたらなければならない。

6. 再発防止に向けた取り組みについて

- ① 医師及び研究者への再周知として、教授会において今回の事案に関する報告を行い、再発防止に向けた注意喚起を行った。
- ② 当該先進医療の実施責任者及び実施者並びに研究協力者において、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、久留米大学医の倫理に関する規定及び先進医療に係

る通知について勉強会を実施し、周知徹底を図った。

- ③ 試験実施計画書の変更が生じた場合には速やかに倫理委員会への変更申請を行い、承認を得たうえで新たな実施計画書を遵守して試験を実施するとともに、その変更が先進医療実施届出書の内容に該当するか否かを随時確認し、当該届出書の変更が必要な場合には先進医療に係る通知に従い必要な手続きを行っていくことなど研究者間での認識の統一を図った。また、今後、試験実施計画書及び患者同意説明文書の変更申請を滞りなく行うため、実施計画書等の改訂に関する手順書（別添6）を作成し、適宜改訂を行うこととした。

以上

別添 1

自主点検等結果報告書

区分	告示番号	先進医療技術名
A	9	骨髄細胞移植による血管新生療法

点検項目	点検結果
先進医療技術が実施届出書の記載どおりに遺漏や逸脱なく行われているか	実施届出書に基づき、当該先進医療が遺漏および逸脱なく適切に実施していることを確認した。
実施した症例について定期報告が適切に行われていたか	当該先進医療を実施した症例に関する定期報告について、適切に実施していることを確認した。
有害事象等報告義務のある症例が適切に報告されていたか	該当期間中に有害事象等報告義務のある症例がなかったことを確認した。
患者同意書は適切に保管されているか	患者同意書は適切に保管されていることを確認した。
倫理審査委員会は適切に実施されているか	平成 14 年 6 月 5 日に本学倫理委員会の承認を得ている。その後、実施計画の変更について倫理委員会へ申請を行い、承認を得て実施していることを確認した。

別添 2

自主点検等結果報告書

区分	告示番号	先進医療技術名
B	10	十二種類の腫瘍抗原ペプチドによるテーラーメイドのがんワクチン療法 ホルモン不応性再燃前立腺がん（ドセタキセルの投与が困難な者であって、HLA-A24が陽性であるものに係るものに限る。）

点検項目	点検結果
先進医療技術が実施届出書の記載どおりに遺漏や逸脱なく行われているか	モニタリング体制及び実施方法に係る試験実施計画等の変更（外部CROへのモニタリング業務委託）に関する変更申請の遅延に伴う実施届出書からの逸脱が生じた。本件については今後の対策を講じるとともに、速やかに先進医療技術審査部会へ変更申請を行い、平成28年1月21日の審査部会において承認された。その他の実施届出書の内容については遺漏や逸脱なく実施できていることを確認した。
実施した症例について定期報告が適切に行われていたか	当該先進医療を実施した症例に関する定期報告について、適切に実施していることを確認した。
有害事象等報告義務のある症例が適切に報告されていたか	当該先進医療において発生した重篤な有害事象について、本学倫理委員会、厚生労働大臣及び九州厚生局、並びに協力医療機関の実施責任医師等へ適切に報告していることを確認した。
患者同意書は適切に保管されているか	患者同意書は適切に保管されていることを確認した。
倫理審査委員会は適切に実施されているか	平成20年7月8日に本学倫理委員会の承認を得た後、モニタリング体制変更（外部CROへのモニタリング業務委託）に係る試験実施計画書の変更申請の遅延が生じた。本件については速やかに倫理委員会へ変更申請を行い、平成27年11月19日付にて承認を得た。それ以外の試験実施計画書及び同意説明文書の変更については、適宜変更申請を行い、承認を得て実施していることを確認した。

別添 3

自主点検等結果報告書

区分	告示番号	先進医療技術名
B	1 2	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。）

点検項目	点検結果
先進医療技術が実施届出書の記載どおりに遺漏や逸脱なく行われているか	実施届出書に基づき、当該先進医療が遺漏および逸脱なく適切に実施していることを確認した。
実施した症例について定期報告が適切に行われていたか	当該先進医療を実施した症例に関する定期報告について、適切に実施していることを確認した。
有害事象等報告義務のある症例が適切に報告されていたか	該当期間中に有害事象等報告義務のある症例がなかったことを確認した。
患者同意書は適切に保管されているか	患者同意書は適切に保管されていることを確認した。
倫理審査委員会は適切に実施されているか	平成 21 年 11 月 19 日に本学倫理委員会の承認を得ている、その後、実施計画書の変更について適宜倫理委員会へ変更申請を行い、承認を得て実施していることを確認した。

別添 4

自主点検等結果報告書

区分	告示番号	先進医療技術名
B	17	術後のホルモン療法及びS-1内服投与の併用療法 原発性乳がん（エストロゲン受容体が陽性であって、HER2が陰性のものに限る。）

点検項目	点検結果
先進医療技術が実施届出書の記載どおりに遺漏や逸脱なく行われているか	実施届出書に基づき、当該先進医療が遺漏および逸脱なく適切に実施していることを確認した。
実施した症例について定期報告が適切に行われていたか	当該先進医療を実施した症例に関する定期報告について、適切に実施していることを確認した。
有害事象等報告義務のある症例が適切に報告されていたか	該当期間中に有害事象等報告義務のある症例がなかったことを確認した。
患者同意書は適切に保管されているか	患者同意書は適切に保管されていることを確認した。
倫理審査委員会は適切に実施されているか	平成24年5月17日日本学倫理委員会の承認を得ている。その後、実施計画書の変更について適宜倫理委員会へ変更申請を行い、承認を得て実施していることを確認した。

自主点検等結果報告書

区分	告示番号	先進医療技術名
B	43	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 初発の中枢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。）

点検項目	点検結果
先進医療技術が実施届出書の記載どおりに遺漏や逸脱なく行われているか	当該技術については未だ診療実績はないが、該当する症例があった場合には実施届出書及び実施計画書に則って適切に実施する。
実施した症例について定期報告が適切に行われていたか	当該技術については未だ診療実績はないが、該当する症例があった場合には適切に定期報告を行う予定である。
有害事象等報告義務のある症例が適切に報告されていたか	当該技術については未だ診療実績はないが、有害事象等報告義務のある症例があった場合には適切に定期報告を行う予定である。
患者同意書は適切に保管されているか	当該技術については未だ診療実績はないが、該当する症例があった場合には、当該先進医療について説明文書を用いて患者さんに十分な説明を行ったうえで患者同意書を用いた同意を取得し、同意書は診療録内に保管する予定である。
倫理審査委員会は適切に実施されているか	平成24年8月21日に倫理委員会の承認を得た後、未だ診療実績はないが、実施計画書の変更については、適宜倫理委員会へ変更申請を行い、承認を得ていることを確認した。

実施計画書等の改訂に関する手順書

HLA-A24 陽性でドセタキセル不適格再燃前立腺癌に対する
テーラーメイド癌ペプチドワクチン療法の第Ⅱ相臨床試験

第1版（作成日：平成28年1月4日）

1. 目的及び適用範囲

本手順書は、試験実施計画書及び患者同意説明文書の改訂を適切に行うための手順
その他必要な事項を定めるものである。

2. 手順

本試験の研究者は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」及び「久留米大学医の倫理に関する規定」、並びに「先進医療に係る通知（厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて）」に則って本手順書に従い実施する。

2.1. 実施計画書等の改訂

2.1.1. 試験実施計画書及び患者同意説明文書の改訂

研究者は、当該試験を適正に行うために試験計画に変更が生じたときは、必要に応じて試験実施計画書及び患者同意説明文書を改訂する。また、改訂の際には新旧対照表を作成する。

2.1.2. 試験実施計画書及び患者同意説明文書の変更申請・承認

研究者は、試験実施計画書及び患者同意説明文書の改訂版（変更箇所を赤字とする）、新旧対照表、並びに久留米大学変更申請書（様式 7）*を久留米大学医療に関する倫理委員会（庶務：産学官連携推進室）へ提出する。

*久留米大学倫理委員会 HP 「様式ダウンロード」より入手
<http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/joint/rinri/index.htm>

研究者は、倫理委員会での審議の後に交付される「久留米大学医療に関する研究等の変更承認通知書」を適切に保管する。

2.1.3. 協力医療機関での変更申請・承認

研究者は、本学倫理委員会承認後、協力医療機関の研究者へ実施計画書等の改訂版、新旧対照表、久留米大学医療に関する研究等の変更承認通知書を電子媒体にて送付し、各医療機関での変更申請を依頼する。

2.2. 当該先進医療技術に係る実施計画に関する改訂

研究者は、当該先進医療技術の実施計画変更に際し、「先進医療に係る通知（厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて）」に則って対応する。

2.2.1. 先進医療実施届出書の変更申請・承認

研究者は、試験実施計画書の改訂が先進医療実施届出書（様式第 1-1 号～第 9 号）の記載内容に該当する場合（選択・除外基準、試験期間、予定症例数等の実施計画

に係る変更)は、本実施届出書の変更申請を行い、先進医療技術審査部会において審議・承認を得る。承認後より改訂版での試験を実施する。

(1)「先進医療実施届出書*1」に変更内容を記載(変更箇所のみ記載、その他の項目は空欄)し、新旧対照表を作成する。また、「先進医療Bの試験実施計画の変更について」(別添様式)も併せて作成する。

(2) 先進医療係長(厚生労働省 医政局 研究開発振興課 所属)へ試験実施計画の変更の報告を行うとともに、以下の審査資料(電子媒体)を送付する。

- 試験実施計画書の新旧対照表
- 変更後の試験実施計画書
- 先進医療実施届出書の新旧対照表
- 変更後の先進医療実施届出書
- 先進医療Bの試験実施計画の変更について

上記の他、試験実施計画の変更に伴って、変更が発生する届出書類の新旧対照表と変更後の届出書類。

(3) 先進医療技術審査部会での承認後、「先進医療に係る変更申請書*2」を作成し、本学理事長(医療機関開設者)印押印(決裁依頼先:病院管理課)の後、審査資料(紙媒体)とともに先進医療係長宛に郵送する(原本1部)。

*厚生労働省 HP : 先進医療の概要

「先進医療に係る通知、届出書等の様式及びその記載要領等について」より入手
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuuhoken/sensiniryu/minaoshi/

*1 : 別紙1 *2 : 別紙6-様式第1号

[試験計画変更から改訂版での試験開始までの手順]

① 試験実施計画書改訂版策定

↓

② 申請医療機関及び協力医療機関での倫理委員会承認

↓

*申請医療機関は必須、協力医療機関は事後でも可(←適宜確認)

③ 先進医療技術審査部会での承認

↓

④ 承認後、変更届出書類提出

↓

⑤ 試験実施計画書改訂版での試験開始

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】

【先進医療告示番号と名称】

【適応症】

【試験の概要】

【医薬品・医療機器情報】

【実施期間】

【予定症例数】

【現在の登録状況】

【主な変更内容】

【変更申請する理由】

以上

(以下は別添)

- 試験実施計画の新旧対照表
- 変更後の試験実施計画
- 先進医療実施届出書の新旧対照表
- 変更後の先進医療実施届出書

上記の他、試験実施計画の変更に伴って、変更が発生する届出書類の新旧対照表と変更後の届出書類。

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】

久留米大学病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 10

十二種類の腫瘍抗原ペプチドによるテラーメイドのがんワクチン療法

【適応症】

ホルモン不応性再燃前立腺がん（ドセタキセルの投与が困難な者であって、HLA-A24が陽性であるものに係るものに限る。）

【試験の概要】

HLA-A24 陽性の上皮癌患者を対象として開発されたペプチドワクチン 12 種類のうち、HLA-A24 陽性でドセタキセル不適格再燃前立腺癌患者の血漿中にペプチド特異的な IgG 抗体（抗ペプチド抗体）の存在が確認されるペプチドに限定して、不完全フロイントアジュバントと混合・乳化した後に投与する「テラーメイド癌ペプチドワクチン」を Best supportive care (BSC) と併用にて実施し、全生存期間、無増悪生存期間、12 ヶ月生存率、有害事象（安全性評価）免疫反応および抗腫瘍効果について検討する。

なお、本試験は無作為比較試験ではないため、ワクチン投与群と同時期に对照群実施医療機関を受診する、同一病期かつ同一 HLA (HLA-A24 陽性) のホルモン不応性再燃前立腺癌でワクチン投与群と同一の適格基準を満たし、ペプチドワクチンを受けなかったワクチン非投与患者群を对照群として本試験のワクチン投与群と比較する。

【医薬品・医療機器情報】 ※未承認薬

ペプチドワクチン※（試験薬）：12 種類のワクチン候補ペプチドは、ペプチドごとにバイアルで凍結乾燥品として供給され、溶解補助剤として、日局炭酸水素ナトリウムあるいは日局塩化ナトリウムが含まれる。

添加剤： MONTANIDE ISA-51VG（乳化剤）

【実施期間】

平成 22 年 6 月 1 日から平成 30 年 5 月 31 日

(登録期間：平成 29 年 5 月 31 日まで)

【予定症例数】

ワクチン群 : 55 症例

対照群 (BSC 群) : 36 症例

【現在の登録状況】**■ ワクチン群**

実施医療機関	同意取得数	本登録数
久留米大学病院	32	19
近畿大学医学部附属病院	8	6
弘前大学医学部附属病院	9	2
獨協医科大学越谷病院	5	3
計	54	30

■ 対照群 (BSC 群)

実施医療機関	同意取得数	本登録数
久留米大学医療センター	1	1
弘前大学医学部附属病院	1	1
久留米第一病院 (現：久留米総合病院)	2	1
大牟田市立病院	6	5
獨協医科大学越谷病院	1	1
吉武泌尿器科医院	2	2
古賀泌尿器クリニック	1	1
山下泌尿器科	1	1
計	15	13

【主な変更内容】

- ① モニタリング体制及び実施方法の変更
- ② 記載整備ならびに組織改編や異動等に伴う変更

【変更申請する理由】

① モニタリング体制及び実施方法の変更

当該先進医療における試験実施計画のモニタリング体制及び実施方法では、各医療機関において臨床試験に係るデータを収集した後、被験者毎に症例報告書（以下、CRF という）を用いて適切な時期に研究事務局へ報告し、当該事務局による定期モニタリング（データマネージャーに集積されるCRFの記入データに基づいて行う中央モニタリング）の実施を規定している。しかしながら、実際には試験の進捗に応じたCRFの収集が遅々として進まず、集積したCRFにも記入漏れ、誤記及び記載内容の不整合等の不備が多々見受けられ、また、それらに対するクエリーへの回答にもかなりの時間を要するなど、定期モニタリングの実施が困難な状況であった。タイムリーな情報収集による被験者保護並びに集積したデータの信頼性確保のため、モニタリングに関する業務委託について検討した結果、協力医療機関におけるモニタリング（原資料の直接閲覧、クエリー対応、CRF回収等）について、開発業務受託機関であるクリオサイエンス株式会社への委託を決定した。（本変更に関する詳細については、別紙「先進医療Bの実実施計画変更に関する経緯報告書」参照）

本来であれば、先進医療審査部会での審議・承認のうえで業務委託すべきであったが、変更申請に係る手順を十分に把握できておらず、事後報告となったことは反省点である。

【試験実施計画の変更承認状況】

久留米大学医療に関する倫理委員会へ変更申請し、平成27年11月19日付にて承認

以上

近畿大学医学部附属病院における先進医療の実施にかかる
自主点検等の状況について（報告書）

1. 概要

近畿大学医学部附属病院が実施する先進医療技術の実施状況に関する自主点検等の実施及びその結果報告を求める厚生労働省からの通知を平成 27 年 8 月 12 日に受領した。この要請を受けて、学内及び臨床研究検証会議で情報の共有を図るとともに、病院長の指示のもと自主点検等を開始した。

点検方法については、厚生労働省からの調査事項に基づき、先進医療技術の実施診療科に対して他診療科および臨床研究センターの医師が、先進医療技術が実施届出書の記載どおりに遺漏や逸脱なく行われている等の確認を実施するとともに報告書の提出を求めた。その報告に対しては病院長及び臨床研究検証会議による検証を実施した。また、当院の先進医療実施体制については病院長の指示のもと学内関係部署および事務局にて現状体制の整理と今後の対策について確認を行うものとした。

対象医療技術：6 技術（内訳：先進医療 B 6 技術）

対象期間：平成 24 年 10 月 1 日～平成 27 年 8 月 31 日

区分	先進医療技術名	実施診療科 (申請医療機関)
B5	パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びに S-1 内服併用療法 腹膜播種又は進行性胃がん（腹水脂肪診又は腹腔洗浄細胞診より遊離がん細胞を認めるものに限る。）	外科 (東京大学病院)
B10	十二種類の腫瘍抗原ペプチドによるテーラーメイドのがんワクチン療法 ホルモン不応性再燃前立腺がん（ドセタキセルの投与が困難な者であって、HLA-A24 が陽性であるものに係るものに限る。）	泌尿器科 (久留米大学)
B23	ペメトレキセド静脈内投与及びシスプラチン静脈内投与の併用療法 肺がん（扁平上皮肺がん及び小細胞肺がんを除き、病理学的見地から完全に切除されたと判断されるものに限る。）	腫瘍内科 (静岡県立静岡がんセンター)
B42	S-1 内服投与、オキサリプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法 腹膜播種を伴う初発の胃がん	外科 (東京大学病院)
B47	術前の TS-1 内服投与、パクリタキセル静脈内及び腹腔内投与並びに術後のパクリタキセル静脈内及び腹腔内投与の併用療法 根治切除が可能な漿膜浸潤を伴う胃がん（洗浄細胞診により、がん細胞の存在が認められないものに限る。）	外科 (近畿大学医学部 附属病院)
B59	カペシタビン内服投与、シスプラチン静脈内投与及びドセタキセル腹腔内投与の併用療法 腹膜播種を伴う初発の胃がん	外科 (東京大学病院)

2. 報告書の提出先

先進医療 B：厚生労働省医政局研究開発振興課

(申請医療機関に調査結果を報告の上、申請医療機関より提出)

3. 自主点検等の状況について

自主点検等の経緯

- 8/7 厚生労働省医政局研究開発振興課先進医療係ご担当者様より 8/6 の先進医療会議にて当院に自主点検等要請がされた旨がメールにて通知される
- 8/7 病院長の下に自主点検等にかかる先進医療の検証体制が立ち上がる。
- 8/12 近畿厚生局調査課より正式通知を受領
- 8/17 学内及び第 1 回臨床研究検証会議にて自主点検の方法・対応の検討
- 8/24 自主点検関係部署担当者を収集し、点検内容の周知と協力の依頼、自主点検への対応の検討
- 8/26 点検項目を整理したモニタリングレポート様式を作成し、それに沿って実施診療科ではない他診療科の医師を主とした各先進医療技術の自主点検を開始
- 9/26 第 2 回臨床研究検証会議にて調査提出されたモニタリングレポートおよび報告書を検証
臨床研究検証会議にて指摘された事項について実施責任医師等に再度調査開始
- 10/21 第 3 回臨床研究検証会議にて指摘事項に関する再調査結果を検証
- 10/28 厚生労働省へ自主点検等報告の実施状況を報告
- 11/18 厚生労働省医政局へ自主点検報告書を提出
- 平成 28 年
～2 月末日 書類整備

自主点検内容

自主点検項目については以下のとおり

- ・先進医療技術が実施届出書の記載どおりに遺漏や逸脱なく行われているか
- ・実施した症例について定期報告が適切に行われていたか
- ・有害事象等報告義務のある症例が適切に報告されていたか
- ・患者同意書は適切に保管されているか
- ・倫理委員会は適切に実施されているか
- ・その他

4. 自主点検等のプロセス

- ①厚生労働省からの通知に示された自主点検項目に沿って実施診療科ではない他診療科および臨床研究センターによる自主点検を実施。
- ②自主点検実施担当医師および臨床研究センターから病院長および事務局に自主点検の状況報告を行う。
- ③臨床研究検証会議を中心に、倫理審査体制等について、現状と改革方針について整理。
- ④実施責任医師、自主点検実施担当医師および臨床研究センターにより、先進医療技術が実施届出書の記載どおりに適正に実施されているかを含め、倫理委員会への報告状況、有害事象報告対象及びその定義の確認、患者への同意取得の方法と同意書の保管管理等について改めて確認を実施。

5. 自主点検等の結果及び原因と対策

厚生労働省の確認事項に沿って自主点検等を実施した結果、下記のとおり確認をした。

点検項目	I 先進医療技術が実施届出書の記載どおりに遺漏や逸脱なく行われているか
点検結果	<p>【試験実施計画からの遺漏・逸脱の発生と倫理委員会等への報告義務の非遵守】</p> <p>B23・B42、・B47の先進医療について、計44件の試験実施計画からの逸脱を認めた。これらのうち、重大な逸脱（「同意に関するもの」、「GCP省令に違反するもの」、「被験者の健康を損なう可能性のあるもの」）と考えられる事案が12件(27%)発生していた。</p> <p>B23の先進医療においては、計2件の重大な逸脱を認めた。その内訳は、活動性重複癌の存在によって適格基準/除外基準に抵触した1件および腎機能低下による抗癌剤減量規定を遵守しなかった1件であった。</p> <p>B42の先進医療においては、計4件の重大な逸脱を認めた。その内訳は、血小板数減少による抗癌剤投与時期の延期規定を遵守しなかった3件および好中球数減少による抗癌剤減量規定を遵守しなかった1件であった。</p> <p>B47の先進医療においては、計6件の重大な逸脱を認めた。その内訳は、好中球数減少による抗癌剤休止基準を遵守しなかった3件、好中球数減少による次コースの抗癌剤減量規定を遵守しなかった2件および好中球数減少による化学療法中止規定を遵守しなかった1件であった。逸脱報告に関しては、概ね適切に倫理委員会および研究事務局へなされていたが、今回の自主点検によって、一部未報告の逸脱を確認した。これらの未報告の逸脱に関しては、速やかに倫理委員会および研究事務局への報告を行った。</p>
原因	<p>【①先進医療に対する医師の認識不足】</p> <p>試験実施計画から遺漏・逸脱している症例の認知および報告義務があることの認識等、先進医療を実施する実施責任医師や分担医師の知識・能力が不足している。このため、不十分な認識のもと先進医療が実施され遺漏・逸脱・未報告症例が多発することとなった。</p> <p>【②先進医療実施支援体制の不備】</p> <p>実施責任医師が主となり不十分な支援体制のもと実施されるため、試験実施計画書に則った丁寧な進捗管理が行き届かず遺漏・逸脱症例が多発することとなった。</p> <p>【③モニタリング・監査体制の不備】</p> <p>申請医療機関・研究事務局主導の中央モニタリング等が主なチェック機構となっており院内モニタリング機能が脆弱で病院としての先進医療の進捗状況の管理が不足していた。このため、問題の事象が看過され迅速な対応がされず報告が遅れる事態に繋がった。</p>

対策	<p>【①実施責任医師・分担医師の質の向上】</p> <p>これまで、院内で定期開催している「臨床研究セミナー」や臨床研究・臨床試験に関する講習会等による研修を通じて、全研究者に臨床研究・臨床試験の意義、倫理性、方法論等について教育・啓蒙してきた。今後は、臨床研究（先進医療を含む）を行う者は、これらの研修を年 2 回以上受講することを義務付け、病院長より受講証明書（有期 1 年）を交付する。有効な受講証明書を有しない者は臨床研究（先進医療を含む）を行うことができないこととし、試験実施計画の遵守を周知・徹底し、遺漏・逸脱の防止に努める。</p> <p>【②先進医療実施に対する支援体制の強化】</p> <p>臨床研究センター・臨床試験管理部門に臨床研究コーディネーター（CRC）を新たに配属し、先進医療に関しても CRC による試験実施支援を行うことによって、試験実施計画からの遺漏・逸脱を未然に防ぐように努める。万一、遺漏・逸脱が発生した場合でも、CRC の支援の下に、倫理委員会および研究事務局への遅滞のない報告体制を構築する。</p> <p>【③モニタリング・監査体制の強化】</p> <p>臨床研究センター・臨床試験管理部門が中心となって、先進医療に対してモニタリング及び監査を定期的実施し、試験実施計画からの遺漏・逸脱のチェック機構の構築及びモニタリング機能の強化を図っていく。具体的には、各先進医療にモニタリングワークシート（「B47(GAPS 試験)用」を参考資料として添付【別紙 1】）を作成し、ワークシート内に記載された患者説明・同意・登録に関する確認事項及び試験治療開始基準・中止基準・延期基準等を試験実施担当医及び CRC がダブルチェックすることによって、試験実施計画書からの遺漏・逸脱を防止する。さらに、ダブルチェックを受けたモニタリングワークシートは、臨床研究センターに提出され、これを診療録（電子カルテ記載診療情報）及び試験実施計画書と照合することによって、遺漏・逸脱の有無を定期的に精査する。</p>
----	---

点検項目	II 実施した症例について定期報告が適切に行われていたか
点検結果	<p>【適切に行われている】</p> <p>B5・B10・B23 の先進医療については、申請医療機関・研究事務局によって、過去 1 年以内に 1 回以上の中央モニタリング・施設訪問モニタリングを定期的受けており実施状況について適切な把握・報告がなされていた。また、実施期間 1 年未満の試験 B47・B59 においても適宜中央モニタリング・施設訪問モニタリングが行われる予定である。B42 の先進医療については中央モニタリング・施設訪問モニタリングはされていないが、3 ヶ月ごとの CRF の作成と研究事務局への提出が義務づけられており適宜報告がなされていた（試験実施計画書にモニタリング実施方法については別途手順書に定めるとの記載あり）。定期報告については定期報告期間である平成 27 年 6 月 30 日以後に実施開始となった B59 の</p>

	先進医療以外の全試験について、所定の締切期限内に当該期間に実施した症例について実施責任医師の監修のもと実績書類を作成し、申請医療機関または近畿厚生局への適正な報告が行われていた。
原因	適切に行われているため適応外
対策	適切に行われているため適応外

点検項目	Ⅲ 有害事象等報告義務のある症例が適切に報告されていたか
点検結果	<p>【重篤な有害事象の報告義務の非遵守】</p> <p>平成 27 年 5 月 25 日付けで厚生労働省から「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制度等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」の一部改正が通知されている。この中で、8(3) 安全性報告に関しては、下記の①又は②に掲げる症例について地方厚生（支）局長及び厚生労働大臣への報告義務が具体的に明記されている。①死に至る又は生命を脅かす症例については、発生を知った日より 7 日以内に届け出ること、②実施計画書等から予測できない重篤な有害事象発症症例については、発生を知った日より 15 日以内に届け出ること。また、本学医学部附属病院臨床研究実施要項（平成 20 年 11 月 6 日改訂）では、倫理委員会への報告義務として、「重篤な有害事象が発生した場合」が明記されている（重篤と判断する理由は、既知・未知を問わず、死亡又は死亡のおそれ、入院又は入院期間の延長、障害又は障害のおそれ、これらに準じて重篤、先天異常）。今回の自主点検では、これらの報告義務のある重篤な有害事象発症症例について、実際の報告内容及びその経緯を検証した。</p> <p>B10 の先進医療である、泌尿器科主導の「十二種類の腫瘍抗原ペプチドによるテーラーメイドのがんワクチン療法」において、入院を要した心臓カテーテル治療が研究事務局によるモニタリングによって指摘されるまで、実施責任医師が報告義務のある、予測されない重篤な有害事象（心臓障害、その他「狭心症」）に該当する事象であるとの認識が不足しており、研究事務局及び倫理委員会への報告が事象発生から約 1 年遅延した。このため、今回の自主点検要請に到ることとなったが、当該有害事象に関しては研究事務局によるモニタリングで指摘された後、倫理委員会へ申請し厳正な審議を経た上で、速やかに研究事務局および厚生労働省への報告を行っている。また、当該症例における別件の、予測されない重篤な有害事象である「脳梗塞」に関しては、実施責任医師が事象発生を知り得てから速やかに研究事務局および厚生労働省・近畿厚生局への緊急報告が適切になされていた。</p> <p>B5・B23 の先進医療において、計 4 件の報告義務のある重篤な有害事象の発生を確認した。これらの内訳は、予測される重篤な有害事象が 2 件（B5 の「上行結腸穿孔（消化管穿孔）」、および B23 の「胃出血（消化管出血）」）、予測されない重篤な有害事象が 1 件（B23 の「網膜剥離」）、死亡が 1 件（B5）であった。</p>

	<p>2 件の予測される重篤な有害事象に関しては、厚生労働省・近畿厚生局への報告義務は生じないものと判断され、研究事務局および倫理委員会への通常報告が適切になされていた。</p> <p>1 件の予測されない重篤な有害事象に関しては、速やかに研究事務局への報告を行うとともに、発生を知った日から 15 日以内に病院長および実施責任医師から厚生労働省・近畿厚生局への報告が適切になされていた。その後、倫理委員会への報告も適切になされていた。</p> <p>B5 の先進医療に発生した 1 件の死亡については、実施責任医師が申請医療機関（研究事務局）に報告を行った。学内においては、倫理委員会への報告が適切になされていた。</p>
原因	点検項目 I と同様の原因により、重篤な有害事象報告の遅延及び未報告が発生した。
対策	点検項目 I と同様の対策にて、重篤な有害事象報告の遅延及び未報告を防止する。

点検項目	IV 患者同意書は適切に保管されているか
点検結果	<p>【適切に保管されている】</p> <p>同意書は実施責任医師の管理下で鍵のかかる場所・パスワード管理をされている電子カルテ上にて保管されている。また関係書類については学務課において写しを保管・管理している</p>
原因	適切に保管されているため適応外
対策	適切に保管されているため適応外

点検項目	V 倫理委員会は適切に実施されているか
点検結果	<p>【適切に実施されている】</p> <p>「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り作成された「近畿大学医学部倫理委員会規程」に基づいて組織され、医学研究全般にかかる倫理的諸問題を審査対象とする近畿大学医学部倫理委員会を設置している。なお、先進医療技術も審査対象としており、当院で先進医療を実施するためには、本委員会に申請し、審査の上、承認を得る必要がある。</p> <p>本委員会の構成員は、両性で構成され、医学部等に所属しない者を 2 名含む以下の構成となるよう規定されている。【①附属病院長 1 名②基礎医学系の教員 2 名以上③臨床医学系の教員 2 名以上（外科系・内科系から各 1 名以上）④医学部等に所属しない人文・社会科学の学識経験者 1 名以上⑤医学部等と利害関係を有せず一般の立場から意見を述べることができる委員 1 名。】</p> <p>審査は倫理的・社会的観点からなされ、特に、研究の対象となる個人への不利益及び危険性に対する配慮に留意して行われる。同意のための説明文書も審査対象に含まれる。</p>

原因	適切に実施されているため適応外
対策	適切に実施されているため適応外

点検項目	VI その他
点検結果	【先進医療における病院長を中心としたガバナンス体制の不備】 先進医療の実施に関し病院長が関与する機会が極めて少ない。
原因	【病院長を中心とした先進医療実施体制の不備】 先進医療実施責任医師は先進医療の申請を医学部長に行っており、臨床現場の長である病院長に申請を行っていない。先進医療の実施については各実施責任医師又は分担医師の裁量に委ねていることが多く、また監督官庁への報告等は各実施責任医師により行っている。
対策	【病院長を中心とした先進医療を適正に実施するための体制構築】 病院長を中心とした先進医療を適正に実施するため、病院長の諮問機関及び、病院長を補佐する会議体として、臨床研究検証会議を設置した。同会議体は臨床研究センターと連携し、定期的を開催するとともに、不適正事案が発生した場合など、必要に応じ適宜開催する。 実施責任医師は病院長に対して先進医療の申請、定期報告、実績報告及び、重篤な有害事象の報告等を行う。これらの申請及び報告を受けて、病院長は倫理委員会の意見を基に、実施責任医師に対して先進医療の実施許可、改善指示、中止指示、再発防止策の指示、関係者の処分等を行う。また、監督官庁への各種報告については、病院長は当該先進医療の申請医療機関（研究事務局）と密接に連携しながら、これらを遅滞なく監督官庁へ報告する。 【別紙 2】【別紙 3】

〈別紙目録〉

別紙 1 … モニタリングワークシート（案）

別紙 2 … 先進医療を適正に実施するための体制

別紙 3 … 先進医療自主点検要約図

症例登録(GAPS Study) 臨床研究センター用ワークシート ver.1

1 担当医	所属	外			科
	名前				先生
	Email				<input type="checkbox"/> @med.kindai.ac.jp
	PHS/内線番号				<input type="checkbox"/> その他()
2 担当CRC	名前				
	Email				
	PHS/内線番号				
3 匿名化番号	ID				(当院での患者ID)
4 生年月日	西暦	年	月	日	(症例把握のための予備能力)
5 性別		男性	<input type="checkbox"/>	女性	<input type="checkbox"/>
6 適格基準	以下のすべての条件を満たすものとする。				
	1) 内視鏡生検にて胃癌(組織型分類の一般いづれか)が証明されている。	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	2) 登録前の画像検査で漿膜浸潤が疑われる。	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	3) 腹腔鏡検査で腹膜転移がなく、腹腔洗浄細胞診でがん細胞を認めず、かつ明らかな漿膜浸潤が認められる。	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	4) 根治切除(R0)可能と考えられる。	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	5) 登録前の画像診断で、食道浸潤が3cm以下。	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	6) 登録時の年齢が20歳以上、75歳以下である。	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	7) Performance Status (ECOG): 0、1。	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	8) 化学療法・放射線療法の既往が無く、胃に関わらず一切の手術療法の既往が無い。	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	9) 胃癌の主病巣からの明らかな出血や腸管の著明な狭窄がない。	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	10) 十分な経口摂取が可能である。	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	11) 本試験登録前に試験内容の十分な説明が行われた後、患者人から文書による同意が得られている。(*)	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	12) 主要臓器(骨髄、心、肺、肝、腎など)に高度な障害がなく、治療開始時の臨床検査が以下の基準を満たしている。(登録日から14日以内のデータで直近のものを登録に用いる。登録日を基準とし、2週間前の同一曜日可)	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
7 スクリーニング検査実施日	西暦	年	月	日	
	①白血球数: 3,000/mm ³ 以上かつ12,000/mm ³ 未満	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	②好中球数: 1,500/mm ³ 以上	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	③血小板数: 100,000/mm ³ 以上	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	④ヘモグロビン: 9.0 g/dL 以上	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	⑤AST(GOT)・ALT(GPT): 100 IU/L 以下	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	⑥総ビリルビン: 1.5 mg/dL 以下	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	⑦クレアチニンクリアランス: 60 mL/min 以上	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	<small>*24時間前尿によるクレアチニンクリアランスを測定した場合は、その値を用いる。測定値がない場合は、Cockcroft-Gault 推定式を用いて推定値を算出する。</small>				
8 (*)同意取得日	西暦	年	月	日	
9 同意書原本保管の有無および場所	あり	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 医局、 <input type="checkbox"/> その他()		
10 除外基準	以下の項目いづれかに該当する症例は除外する。				
	1) 活動性の腫瘍がんを有する症例(同病性腫瘍がなおび無病期前がんおよび以前の異病性腫瘍がな。ただし局所治療により治癒と判断されるCarcinoma in situ (上皮内癌)または粘膜内癌相当の病変は活動性腫瘍がんに含まない)。	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	2) 重篤な薬剤過敏症の既往歴を有する症例。	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	3) 活動性の感染症を有する症例(発熱 38℃以上)。	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	4) 妊娠中・妊娠の可能性があり、または授乳中の女性。	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	5) パートナーの妊娠を希望する男性。	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	6) 6ヶ月以内の心筋梗塞の既往を有する症例。	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	7) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている症例。	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	8) フルシドン、フェニトイン、ワルファリンカリウムの継続使用が必要な症例。	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	9) 消化管潰瘍又は出血のある症例。	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	10) 下痢(便回数の増加および水様を含む)のある症例。	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	11) HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性である	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	12) 重篤な合併症を持つ症例(腸管麻痺、間質性肺炎が疑われる場合、治療を要する虚血性心疾患など)。	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
	13) その他、担当医師が不適当と判断した症例。	はい	<input type="checkbox"/>	いいえ	<input type="checkbox"/>
11 一次登録日	西暦	年	月	日	
12 腹腔鏡検査・腹腔用ポート留置日	西暦	年	月	日	適格基準 3)について確認
13 適格・不適格	適格	<input type="checkbox"/>	不適格	<input type="checkbox"/>	
14 二次登録日(ポート留置後也可)	西暦	年	月	日	
15 試験治療開始日	西暦	年	月	日	

(注) 登録日より15日以上(登録日より2週後の同一曜日は治療開始可)経っても治療を開始できない場合は原則として治療前中止とする。

GAPS 術前化学療法 第1サイクル

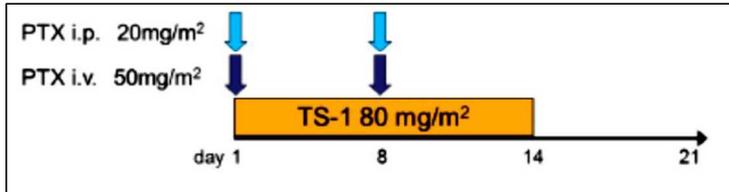
匿名化番号 (ID)

0000-0000

試験治療開始日

2015/00/00

術前化学療法 | TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法…3コース実施する



身長

体重

対表面積

_____	cm
_____	kg
_____	m ²

対表面積に基づくTS-1基準投与量(80mg/m²/day)

対表面積(m ²)	1日基準投与量(mg)	投与分割法(mg)	
		朝	夕
1.25m ² 未満	80	40	40
1.25m ² 以上1.50m ² 未満	100	50	50
1.50m ² 以上	120	60	60

第1サイクル

Day 1

(2015/00/01)

TS-1 基準投与量	0	mg/日 × 分2
PTX iv 基準投与量(Lv 0 50mg/m ²)	0	mg/日
PTX ip 投与量 20mg/m ² (固定)	0	mg/日

第1サイクル

Day 8

(2015/00/08)

TS-1とPTX iv の休止基準を確認してください。

OK

術前TS-1・パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法のコース内休止基準・再開規準		
	休止基準	再開基準
好中球数	<1,000 /mm ³	≥1,000 /mm ³
血小板数	<7.5 × 10 ⁴ /mm ³	≥7.5 × 10 ⁴ /mm ³
総ビリルビン	>3.0 mg/dL	≤2.0 mg/dL
クレアチニン	>施設基準 × 1.2	≤施設基準 × 1.2
発熱性好中球減少	Grade 3	-
非血液毒性 (悪心・嘔吐、下痢、口内炎と脱毛を除く)	Grade 3	Grade 2以下

6-2-5. 投与用量レベルの変更

PTX 静脈内投与	レベル0	50	mg/m ² /day 1 and 8
	レベル-1	40	mg/m ² /day 1 and 8
	レベル-2	30	mg/m ² /day 1 and 8
TS-1	レベル0	120 100 80	mg/body/day p. o. day 1-14
	レベル-1	100 80 50	mg/body/day p. o. day 1-14
	レベル-2	80 50 中止	mg/body/day p. o. day 1-14

PTX 腹腔内投与量の減量は行わない。

TS-1とPTX iv の再開時投与量を確認してください。

OK

TS-1 投与量	0	mg/日 × 分2
PTX iv 投与量 50mg/m ²	0	mg/日
PTX ip 投与量 20mg/m ² (固定)	0	mg/日

GAPS 術前化学療法 第2サイクル

匿名化番号 (ID)	0000-0000
試験治療開始日	2015/00/00
第2サイクル開始日 (第1サイクルDay 22)	2015/00/00

術前化学療法 | TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法…3コース実施する

<p>6-3. 第2、第3コース術前TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の開始規準</p> <p>第2、第3コース各々の day 1 は開始当日もしくは前日に以下の条件をすべて満たすことを確認した後に開始する。①～⑦のいずれか一つでも満たさない場合、コース開始規準をすべて満たすことを確認するまで、コース開始を延期する。</p> <p>前コースのTS-1最終投与日から数えて28日を越えても投与が開始できなかった場合、術前化学療法中止（プロトコール治療中止）とする。以後の治療については規定しない。</p> <p>① 経静脈的な水分・栄養補給が不必要な程度に、十分な経口摂取が可能 ② 38℃以上の発熱がない。(腋高温を使用) ③ 好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$ ④ ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ ⑤ 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ ⑥ クレアチニン \leq 施設基準 $\times 1.2$ ⑦ 非血液毒性（悪心・嘔吐、下痢、口内炎と脱毛を除く）が Grade 1 以下</p>
--

第2サイクル Day 1 (2015/00/01)

TS-1 投与量	0	mg/日 \times 分2
PTX iv 投与量 50mg/m ²	0	mg/日
PTX ip 投与量 20mg/m ² (固定)	0	mg/日

第2サイクル Day 8 (2015/00/08)

TS-1とPTX iv の休止基準を確認してください。 OK

術前TS-1・パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法のコース内休止基準・再開規準		
	休止基準	再開基準
好中球数	$< 1,000/\text{mm}^3$	$\geq 1,000/\text{mm}^3$
血小板数	$< 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$	$\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
総ビリルビン	$> 3.0 \text{ mg/dL}$	$\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
クレアチニン	$>$ 施設基準 $\times 1.2$	\leq 施設基準 $\times 1.2$
発熱性好中球減少	Grade 3	-
非血液毒性 (悪心・嘔吐、下痢、口内炎と脱毛を除く)	Grade 3	Grade 2以下
6-2-5. 投与用量レベルの変更		
PTX 静脈内投与	レベル0	50 mg/m ² /day 1 and 8
	レベル1	40 mg/m ² /day 1 and 8
	レベル2	30 mg/m ² /day 1 and 8
TS-1	レベル0	120 100 80 mg/body/day p.o. day 1-14
	レベル1	100 80 50 mg/body/day p.o. day 1-14
	レベル2	80 50 中止 mg/body/day p.o. day 1-14
PTX 腹腔内投与量の減量は行わない。		

TS-1とPTX iv の再開時投与量を確認してください。 OK

TS-1 投与量	0	mg/日 \times 分2
PTX iv 投与量 50mg/m ²	0	mg/日
PTX ip 投与量 20mg/m ² (固定)	0	mg/日

GAPS 術前化学療法 第3サイクル

匿名化番号 (ID)	0000-0000
第2サイクル開始日	2015/00/00
第3サイクル開始日 (第2サイクルDay 22)	2015/00/00

術前化学療法 | TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法…3コース実施する

<p>6-3. 第2、第3コース術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の開始規準</p> <p>第2、第3コース各々の day 1 は開始当日もしくは前日に以下の条件をすべて満たすことを確認した後に開始する。①～⑦のいずれか一つでも満たさない場合、コース開始規準をすべて満たすことを確認するまで、コース開始を延期する。</p> <p>前コースの TS-1 最終投与日から数えて 28 日を越えても投与が開始できなかった場合、術前化学療法中止（プロトコール治療中止）とする。以後の治療については規定しない。</p> <p>① 経静脈的な水分・栄養補給が不必要な程度に、十分な経口摂取が可能 ② 38℃以上の発熱がない。(腋窩温を使用) ③ 好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$ ④ ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ ⑤ 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ ⑥ クレアチニン \leq 施設基準 $\times 1.2$ ⑦ 非血液毒性（悪心・嘔吐、下痢、口内炎と脱毛を除く）が Grade 1 以下</p>
--

第3サイクル	Day 1	(2015/00/01)
TS-1 投与量	0	mg/日 \times 分2
PTX iv 投与量 50mg/m ²	0	mg/日
PTX ip 投与量 20mg/m ² (固定)	0	mg/日

第3サイクル	Day 8	(2015/00/08)
TS-1とPTX iv の休止基準を確認してください。		OK <input type="checkbox"/>

術前TS-1・パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法のコース内休止基準・再開規準		
	休止基準	再開基準
好中球数	$< 1,000 /\text{mm}^3$	$\geq 1,000 /\text{mm}^3$
血小板数	$< 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$	$\geq 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$
総ビリルビン	$> 3.0 \text{ mg/dL}$	$\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
クレアチニン	$>$ 施設基準 $\times 1.2$	\leq 施設基準 $\times 1.2$
発熱性好中球減少	Grade 3	-
非血液毒性 (悪心・嘔吐、下痢、口内炎と脱毛を除く)	Grade 3	Grade 2以下

6-2-5. 投与用量レベルの変更					
PTX 静脈内投与	レベル0	50	mg/m ² /day 1 and 8		
	レベル-1	40	mg/m ² /day 1 and 8		
	レベル-2	30	mg/m ² /day 1 and 8		
TS-1	レベル0	120	100	80	mg/body/day p.o. day 1-14
	レベル-1	100	80	50	mg/body/day p.o. day 1-14
	レベル-2	80	50	中止	mg/body/day p.o. day 1-14

PTX 腹腔内投与量の減量は行わない。

TS-1とPTX iv の再開時投与量を確認してください。	OK <input type="checkbox"/>
-------------------------------	-----------------------------

TS-1 投与量	0	mg/日 \times 分2
PTX iv 投与量 50mg/m ²	0	mg/日
PTX ip 投与量 20mg/m ² (固定)	0	mg/日

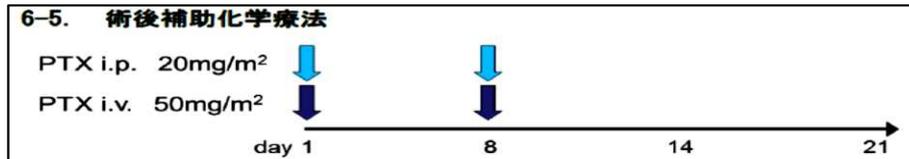
GAPS 術後化学療法 第1サイクル

匿名化番号(ID) 0000-0000

胃切除術実施日 2015/00/00

第1サイクル開始日
(切除後2週間を目途に) 2015/00/00

術後化学療法 | パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法…3コース実施する



術前 TS-1・パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法施行中に減量が必要であった症例では、術後にパクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を開始する際には減量した dose を用いる。

各コース開始当日または開始前日に以下の条件をすべて満たすことを確認し、術後補助化学療法を開始する。

<以下のすべてを満たす>

- ① 経静脈的な水分・栄養補給が不必要な程度に十分な経口摂取が可能
- ② PS (ECOG) が 0~2
- ③ 38℃以上の発熱がない (腋窩温を使用)
- ④ 好中球 $\geq 1,000 /\text{mm}^3$ (好中球未測定の場合は、白血球 $\geq 2,500 /\text{mm}^3$)
- ⑤ ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
- ⑥ 血小板 $\geq 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$
- ⑦ AST $\leq 100 \text{ IU/L}$
- ⑧ ALT $\leq 100 \text{ IU/L}$
- ⑨ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- ⑩ クレアチニン \leq 施設基準 $\times 1.2$

第1サイクル Day 1 (2015/00/01)

PTX iv 投与量(Lv 0) 50mg/m ²	0	mg/日
PTX ip 投与量 20mg/m ² (固定)	0	mg/日

第1サイクル Day 8 (2015/00/08)

TS-1とPTX iv の休止基準を確認してください。 OK

	休止基準	再開基準
好中球数	$< 1,000 /\text{mm}^3$	$\geq 1,000 /\text{mm}^3$
血小板数	$< 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$	$\geq 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$
総ビリルビン	$> 3.0 \text{ mg/dL}$	$\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
クレアチニン	$> \text{施設基準} \times 1.2$	$\leq \text{施設基準} \times 1.2$
発熱性好中球減少	Grade 3	-
非血液毒性 (悪心・嘔吐、下痢、口内炎と脱毛を除く)	Grade 3	Grade 2以下

TS-1とPTX iv の再開時投与量を確認してください。 OK

PTX iv 投与量 50mg/m ²	0	mg/日
PTX ip 投与量 20mg/m ² (固定)	0	mg/日

GAPS 術後化学療法 第2サイクル

匿名化番号(ID)

0000-0000

第1サイクル開始日

2015/00/00

第2サイクル開始日

2015/00/00

術後化学療法 | パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法…3コース実施する

6-3. 第2、第3コース術前TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の開始規準

第2、第3コース各々のday 1は開始当日もしくは前日に以下の条件をすべて満たすことを確認した後に開始する。①～⑦のいずれか一つでも満たさない場合、コース開始規準をすべて満たすことを確認するまで、コース開始を延期する。

前コースのTS-1最終投与日から数えて28日を越えても投与が開始できなかった場合、術前化学療法中止（プロトコル治療中止）とする。以後の治療については規定しない。

① 経静脈的な水分・栄養補給が不必要な程度に、十分な経口摂取が可能
 ② 38℃以上の発熱がない。（腋窩温を使用）
 ③ 好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$
 ④ ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
 ⑤ 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
 ⑥ クレアチニン \leq 施設基準 $\times 1.2$
 ⑦ 非血液毒性（悪心・嘔吐、下痢、口内炎と脱毛を除く）が Grade 1 以下

第2サイクル

Day 1

(2015/00/01)

PTX iv 投与量(Lv 0) 50mg/m ²	0	mg/日
PTX ip 投与量 20mg/m ² (固定)	0	mg/日

第2サイクル

Day 8

(2015/00/08)

TS-1とPTX iv の休止基準を確認してください。 OK

術前TS-1・パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法のコース内休止基準・再開規準

	休止基準	再開基準
好中球数	$< 1,000 /\text{mm}^3$	$\geq 1,000 /\text{mm}^3$
血小板数	$< 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$	$\geq 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$
総ビリルビン	$> 3.0 \text{ mg/dL}$	$\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
クレアチニン	$>$ 施設基準 $\times 1.2$	\leq 施設基準 $\times 1.2$
発熱性好中球減少	Grade 3	-
非血液毒性 (悪心・嘔吐、下痢、口内炎と脱毛を除く)	Grade 3	Grade 2以下

6-5-3 投与用量レベルの変更

PTX 静脈内投与	レベル0	50	mg/m ² /day 1 and 8
	レベル-1	40	mg/m ² /day 1 and 8
	レベル-2	30	mg/m ² /day 1 and 8

TS-1とPTX iv の再開時投与量を確認してください。 OK

PTX iv 投与量 50mg/m ²	0	mg/日
PTX ip 投与量 20mg/m ² (固定)	0	mg/日

GAPS 術後化学療法 第3サイクル

匿名化番号(ID) 0000-0000

第2サイクル開始日 2015/00/00

第3サイクル開始日 2015/00/00

術後化学療法 | パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法…3コース実施する

6-3. 第2、第3コース術前TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の開始規準
 第2、第3コース各々のday 1は開始当日もしくは前日に以下の条件をすべて満たすことを確認した後に開始する。①～⑦のいずれか一つでも満たさない場合、コース開始規準をすべて満たすことを確認するまで、コース開始を延期する。
 前コースのTS-1最終投与日から数えて28日を超えても投与が開始できなかった場合、術前化学療法中止（プロトコル治療中止）とする。以後の治療については規定しない。

① 経静脈的な水分・栄養補給が不必要な程度に、十分な経口摂取が可能
 ② 38℃以上の発熱がない。（腋高温を使用）
 ③ 好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$
 ④ ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
 ⑤ 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
 ⑥ クレアチニン \leq 施設基準 $\times 1.2$
 ⑦ 非血液毒性（悪心・嘔吐、下痢、口内炎と脱毛を除く）がGrade 1以下

第3サイクル Day 1 (2015/00/01)

PTX iv 投与量(Lv 0) 50mg/m ²	0	mg/日
PTX ip 投与量 20mg/m ² (固定)	0	mg/日

第3サイクル Day 8 (2015/00/08)

TS-1とPTX iv の休止基準を確認してください。 OK

術前TS-1・パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法のコース内休止基準・再開規準

	休止基準	再開基準
好中球数	$< 1,000 /\text{mm}^3$	$\geq 1,000 /\text{mm}^3$
血小板数	$< 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$	$\geq 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$
総ビリルビン	$> 3.0 \text{ mg/dL}$	$\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
クレアチニン	$> \text{施設基準} \times 1.2$	$\leq \text{施設基準} \times 1.2$
発熱性好中球減少	Grade 3	-
非血液毒性 (悪心・嘔吐、下痢、口内炎と脱毛を除く)	Grade 3	Grade 2以下

6-5-3 投与用量レベルの変更

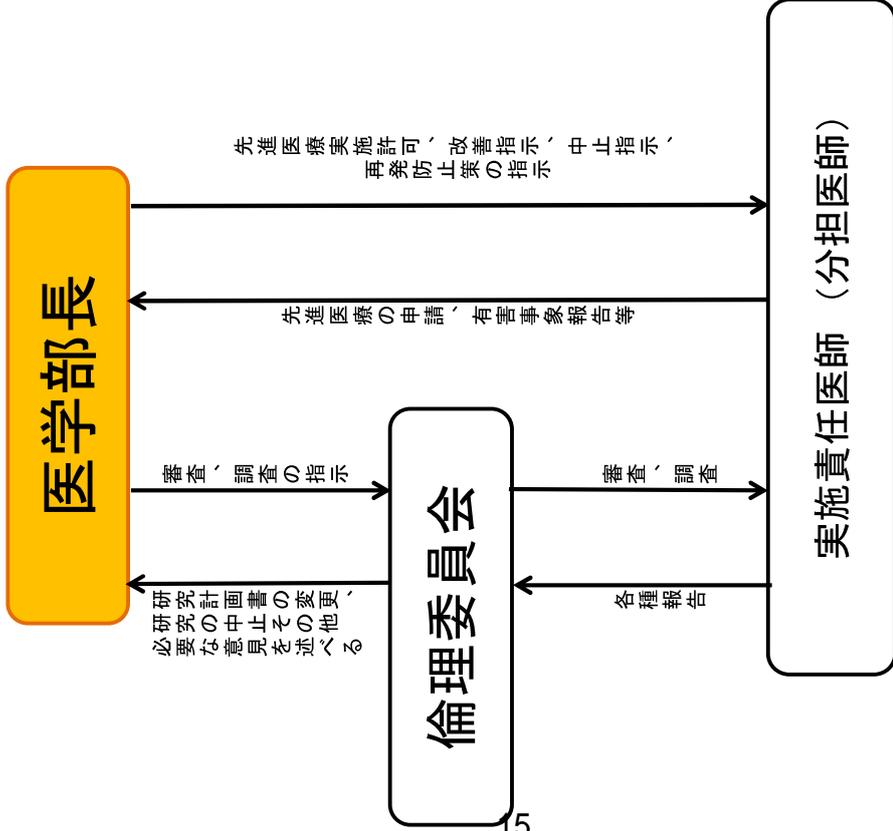
PTX 静脈内投与	レベル0	50	mg/m ² /day 1 and 8
	レベル-1	40	mg/m ² /day 1 and 8
	レベル-2	30	mg/m ² /day 1 and 8

TS-1とPTX iv の再開時投与量を確認してください。 OK

PTX iv 投与量 50mg/m ²	0	mg/日
PTX ip 投与量 20mg/m ² (固定)	0	mg/日

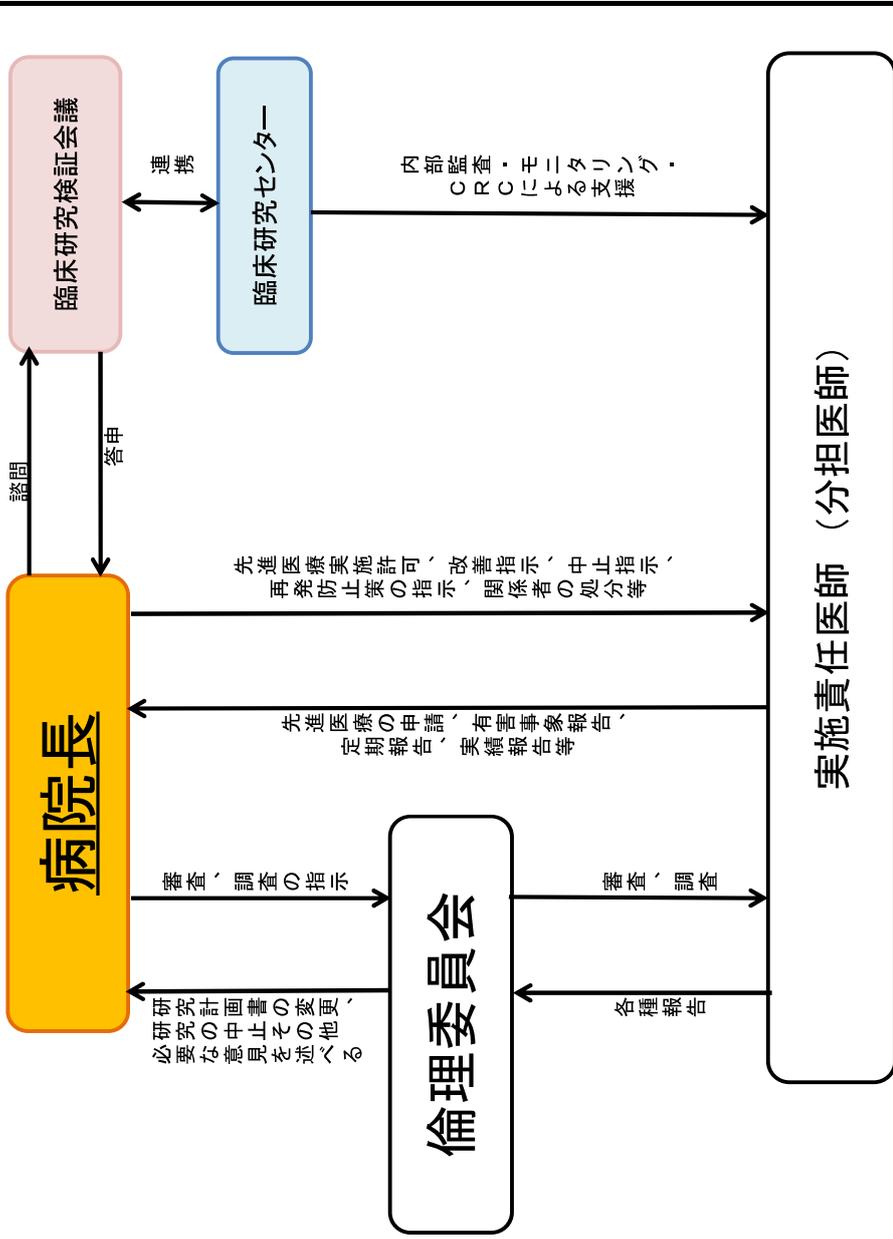
これまでの先進医療の実施体制

※各監督官庁への申請及び報告は実施責任医師が行う



今後の先進医療を適正に実施するための体制

※各監督官庁への申請及び報告は病院長が行う



近畿大学医学部附属病院における先進医療についての自主点検報告

要約

現状

番号	疾患	先進的治療	重大な逸脱	報告不備の重篤な有害事象
B5	胃癌	抗癌剤	0	0
B10	前立腺癌	ワケチン	0	1
B23	肺癌	抗癌剤	2	0
B42	胃癌	抗癌剤	4	0
B47	胃癌	抗癌剤＋手術	6	0
B59	胃癌	抗癌剤	0	0

問題点

- 試験実施計画からの**遺漏・逸脱**の発生と倫理委員会等への報告義務の非遵守
- **重篤な有害事象**の報告義務の非遵守

原因

1. 先進医療に対する医師の認識不足
 - 試験実施計画からの遺漏・逸脱に対する認識不足
 - 報告義務に対する認識不足
2. 先進医療実施支援体制の不備
 - 不十分な支援体制下での試験実施による遺漏・逸脱の発生
 - 有害事象報告の遅延
3. モニタリング・監査体制の不備
 - 院内モニタリング機能の脆弱性による試験進捗の管理不足
 - 有害事象に対する認識不足と報告遅延

改善・対策

病院長・臨床研究検証会議

実施責任医師・分担医師の質の向上

- ・ 「臨床研究セミナー」などの教育研修の受講義務化
- ・ 試験実施計画遵守の周知・徹底

試験実施支援体制の強化

- ・ 臨床研究コーディネーター(CRC)による支援体制の強化

倫理委員会

モニタリング・監査体制の強化

- ・ 臨床研究センターによるモニタリング・監査の定期実施

遺漏・逸脱の防止 重篤な有害事象の適正報告

平成 27 年 10 月 15 日

埼玉医科大学国際医療センター
病院長 小山 勇

先進医療の実施状況に関する自主点検等結果報告書

告示番号 A21. 先進医療技術名

末梢血単核球移植による血管再生治療

1. 概要

埼玉医科大学国際医療センターが実施する先進医療技術の実施状況に関する自主点検等の実施、及びその結果の報告を求める厚生労働省からの通知を、関東信越厚生局医療課を通じて平成 27 年 9 月 4 日に拝受した。

同日、病院長指示のもと自主点検等を開始し、速やかに厚生労働省へ報告を行うこととした。

点検事項については、厚生労働省からの事項に基づき、先進医療技術の実施に対して、適切に行われているか調査を行った。

これらの結果について以下の通り報告を行うものである。

2. 報告書の提出先

先進医療 A：厚生労働省保険局医療課

先進医療 B：厚生労働省医政局研究開発振興課

(申請医療機関に調査結果を提出し、申請医療機関より報告)

3. 自主点検の経過

9 月 4 日 臨床試験支援センターにて対象先進医療技術、対象患者の抽出実施。

9 月 18 日 臨床試験支援センター、医務課による調査手順の確認、対象患者確認の打ち合わせを実施。

9 月 29 日 臨床試験支援センター、医務課、研究責任者による調査手順の確認、対象患者確認の打ち合わせを実施。

10 月 15 日 厚生労働省保険局医療課へ自主点検結果の報告を行う。

4. 対象先進医療技術

先進医療 A 末梢血単核球移植による血管再生治療

調査対象期間 平成 24 年 10 月 1 日～平成 27 年 10 月 15 日

5. 自主点検項目と報告内容

■先進医療技術が実施届出書の記載どおりに遺漏や逸脱なく行われているか

<経緯>

・本先進医療を実施するに当たり、平成 24 年 2 月に届出を受理された「Gambro 社製 血液分離装置 Spectra」を「テルモ BCT 社 血液成分分離装置 オプティア）」に変更したが、先進医療に係る変更届出書（様式 2）の提出を失念した。分離装置の変更手続きは、従来は以下の手順に従って行っていた。

- ① 担当医師は、機器・備品等取得申請書により取得申請を行う。
- ② 病院長、理事長の決裁を得る。
- ③ 機器・備品搬入後、ME サービス部と機器企業による精度管理を行う。
- ④ 変更時に担当医師は、医務課先進医療担当者に機器・備品変更の連絡を行う。
- ⑤ 医務課先進医療担当者は、先進医療に係る変更届出書を作成し、関東信越厚生局に提出する。

<再発防止策>

- ・病院長の指示により研究責任者から研究関係者に内容を伝え再発防止に努めることとした。さらに 10 月 21 日の部長会議において病院長から今回の事案について報告し、再発防止に向けて注意喚起を行うこととなった。
- ・平成 22 年 9 月より開始された先進医療については、当院では治験と同様に臨床研究コーディネーター（以下「CRC」）のサポートを必須とした。今後は、それ以前に開始された当該先進医療も CRC のサポートを必須とし、申請医療機関や厚生労働省との連絡を密にする。また、院内の実施診療科、医務課、臨床試験支援センター（事務局）の協力体制を強固なものとし、さらに倫理審査委員会（以下「病院 IRB」）での定期的な審査を通じ監視を強化する。こうすることで関係機関や担当部署との疑問点等の確認を行うことができ、厚生労働省への報告事項が適切に行われる。
- ・平成 27 年度以降の先進医療・臨床研究は「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」で規定されたモニタリング・監査を実施して研究の信頼性の確保に努める。（別添 5、6）さらに平成 26 年度以前の「臨床研究に関する倫理指針」の下で実施中の先進医療・臨床研究は、「埼玉医科大学国際医療センター臨床研究監査委員会規則」（別添 7）に基づいて監査を行い、同様に研究の信頼性の確保に努める。
- ・<経緯>④の連絡体制がポリシーとして定めていなかったことに関しては「人を対象とする研究（医学系研究・治験・先進医療）に係わるプログラム」と「人を対象とする医学系研究・先進医療に係わるポリシー」を、モニタリング・監査に関する記載も含めて追記した。（※）

※主な追記箇所

- i) 先進医療の実施チームに CRC を加える。CRC は、機器・備品等の変更の場合、「先進医療 機器・備品等変更連絡表」をもって医務課先進医療担当者に連絡する。
- ii) 先進医療の責任者は、機器・備品等の変更を病院 IRB に報告する。
- iii) 平成 27 年度以降の医学系研究・先進医療は「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」で規定されたモニタリング・監査を実施する。また、平成 26 年度以前の「臨床研究に関する倫理指針」の下で実施中の先進医療・臨床研究は、「埼玉医科大学国際医療センター臨床研究監査委員会規則」に基づいて監査を行い、研究の信頼性の確保に努める。

■実施した症例について定期報告が適切に行われていたか

以下を厚生労働大臣等に適切に報告した。

- ・平成 25 年 8 月 23 日：定期・総括報告書
- ・平成 26 年 8 月 21 日：定期・総括報告書
- ・平成 26 年 8 月 29 日：変更届出書；実施責任者、実施者の変更
- ・平成 27 年 8 月 24 日：定期・総括報告書

■有害事象等報告義務のある症例が適切に報告されていたか

- ・厚生労働大臣と関東信越厚生局長に報告すべき有害事象はなかった。
- ・病院 IRB に報告すべき有害事象はなかった。

■患者同意書は適切に保管されているか

- ・全例、適切に同意取得し保管されている。(個別チェックリスト)

■倫理審査委員会は適切に実施されているか

- ・申請前に当院の病院 IRB 及び、先進医療専門委員会で審議して承認を得て、その後厚生労働省に届出を提出している。(病院 IRB：平成 19 年 2 月 8 日承認、先進医療専門委員会：平成 23 年 12 月 21 日承認)

なお、今後は院内手続き簡略化のため先進医療専門委員会を廃止し、病院 IRB で完結することとする。

- ・病院 IRB は「臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日全部改正）」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の規定に従い適切に実施している。また、委員名簿、手順書、記録の概要は、厚生労働省の「研究倫理審査委員会報告システム」に掲載している。

先進医療 機器・備品等変更連絡表

研究機関の長

埼玉医科大学国際医療センター

病院長 小山 勇 殿

医務課 先進医療担当者 殿

先進医療の責任者

(診療科名・資格または役職)：心臓内科・教授

(氏名)：西村 重敬 印

先進医療の担当CRC

(氏名)：松尾 直美 印

下記の研究等において、以下のとおり変更したく連絡いたします。

申請番号	1 2 - 0 1 3			
課題名	末梢血単核球移植による血管再生治療			
変更内容	変更事項	変更前	変更後	変更理由
	血液成分分離装置	「Gambro社製 血液分離装置 Spectra」 (平成24年2月に届出を受理された。)	「テルモBCT社 血液成分分離装置 オプティア)」	老朽化のため
添付資料				

平成 27 年 10 月 15 日

埼玉医科大学国際医療センター
病院長 小山 勇

先進医療の実施状況に関する自主点検等結果報告書

1. 概要

埼玉医科大学国際医療センターが実施する先進医療技術の実施状況に関する自主点検等の実施、及びその結果の報告を求める厚生労働省からの通知を、関東信越厚生局医療課を通じて平成 27 年 9 月 4 日に拝受した。

同日、病院長指示のもと自主点検等を開始し、速やかに厚生労働省へ報告を行うこととした。

点検事項については、厚生労働省からの事項に基づき、先進医療技術の実施に対して、適切に行われているか調査を行った。

これらの結果について以下の通り報告を行うものである。

対象医療技術：4 技術（内訳：先進医療 B 4 技術）

対象期間：平成 24 年 10 月 1 日～平成 27 年 10 月 15 日

区分	告示番号	先進医療技術名	申請医療機関
B	告示番号 B7.	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	埼玉医科大学国際医療センター
B	告示番号 B17.	術後のホルモン療法及び S-1 内服投与の併用療法 原発性乳がん（エストロゲン受容体が陽性であって、HER2 が陰性のものに限る。）	京都大学医学部 附属病院
B	告示番号 B23.	ペメトレキセド静脈内投与及びシスプラチン静脈内投与の併用療法 肺がん（扁平上皮肺がん及び小細胞肺がんを除き、病理学的見地から完全に切除されたと判断されるものに限る。）	静岡県立静岡がんセンター
B	告示番号 B43.	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 初発の中枢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。）	埼玉医科大学国際医療センター

2. 報告書の提出先

先進医療 A：厚生労働省保険局医療課

先進医療 B：厚生労働省医政局研究開発振興課

(申請医療機関に調査結果を提出し、申請医療機関より報告)

3. 自主点検の経過

9月 4日 臨床試験支援センターにて対象先進医療技術、対象患者の抽出実施。

9月 18日 臨床試験支援センター、医務課による調査手順の確認、対象患者確認の打ち合わせを実施。

9月 29日 臨床試験支援センター、医務課、研究責任者による調査手順の確認、対象患者確認の打ち合わせを実施。

10月 15日 厚生労働省医政局研究開発振興課へ自主点検結果の報告を行う。

4. 以下、「自主点検項目と報告内容」は先進医療毎に記載してあります。

(1) 告示番号 B7.

■先進医療技術が実施届出書の記載どおりに遺漏や逸脱なく行われているか

<経緯>

- 平成 27 年 3 月 2 日～3 月 3 日にかけて GOTIC (Gynecologic Oncology Trial and Investigation Consortium) の監査を受けた。1 症例 (iPocc-0039) において、「説明同意文書 2.0 版が倫理審査委員会 (以上「病院 IRB」) にて審議を経ずに使用されていた。」と指摘を受けたため、速やかに改善策を GOTIC 事務局へ提出し病院長へ報告した。説明同意文書の改訂は、平成 23 年 9 月 14 日に病院 IRB で承認となった。
- 平成 27 年 7 月 29 日～7 月 30 日にかけて JGOG (Japanese Gynecologic Oncology Group) の監査を受け、大きな指摘はなかった。

<再発防止策>

- 病院長の指示により研究責任者から研究関係者に内容を伝え再発防止に努めている。さらに 10 月 21 日の部長会議において病院長から今回の事案について報告し、再発防止に向けて注意喚起を行うこととなった。
- 同意説明文書改訂に関して、既に GOTIC に提出した下記の手順書に従って業務を行っている。

改訂同意説明文書使用に関する手順書

中央の調整事務局より、メールにて同意説明文書の中央版が届く→研究者が、研究責任者に確認し、国際医療センター版を作成する→作成版を調整事務局に確認する→病院 IRB へ提出する→決定通知書が届き次第、同意説明文書の ver. 脇に、病院 IRB 承認日を追記する

注意)

- ① 病院 IRB の承認決定通知が届くまでの間に同意を得る必要が生じた場合は、改訂された内容を口頭説明し、継続の意思を確認し電子カルテに記載する。
- ② 病院 IRB の決定通知書が届いた後、被験者に、改訂された同意説明文書を使用し、説明を行い、継続の意思の確認をして文書にて同意取得し電子カルテに記載する。

- 平成 22 年 9 月より開始された先進医療については、当院では治験と同様に臨床研究コーディネーター (以下「CRC」) のサポートを必須とした。今後は、それ以前に開始された先進医療も CRC のサポートを必須とし、申請医療機関や厚生労働省との連絡を密にする。また、院内の実施診療科、医務課、臨床試験支援センター (事務局) の協力体制を強固なものとし、さらに倫理審査委員会 (以下「病院 IRB」) での定期的な審査を通じ監視を強化する。こうすることで関係機関や担当部署との疑問点等の確認を行うことができ、厚生労働省への報告事項が適切に行われる。
- 平成 27 年度以降の先進医療・臨床研究は「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」で規定されたモニタリング・監査を実施して研究の信頼性の確保に努める。(別添 5、6) さらに平成 26 年度以前の「臨床研究に関する倫理指針」の下で実施中の先進医療・臨床研究は、「埼玉医科大学国際医療センター臨床研究監査委員会規則」(別添 7) に基づいて監査を行い、同様に研究の信頼性の確保に努める。
- 研究実施者と病院 IRB のメンバー情報更新に関しては「人を対象とする研究 (医学系研究・治験・先進医療) に係わるプログラム」と「人を対象とする医学系研究・先進医療に係わるポリシー」を、モニタリング・監査に関する記載も含めて追記した。(※)

※主な追記箇所

- i) 先進医療の実施チームに CRC を加える。CRC は、機器・備品・体制等の変更の場合、「先進医療 機器・備品等変更連絡表」をもって医務課先進医療担当者に連絡する。
- ii) 先進医療の責任者は、機器・備品等の変更を病院 IRB に報告する。
- iii) 平成 27 年度以降の医学系研究・先進医療は「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」で規定されたモニタリング・監査を実施する。また、平成 26 年度以前の「臨床研究に関する倫理指針」の下で実施中の先進医療・臨床研究は、「埼玉医科大学国際医療センター臨床研究監査委員会規則」に基づいて監査を行い、研究の信頼性の確保に努める。

■実施した症例について定期報告が適切に行われていたか

① 以下を厚生労働大臣等に適切に報告している。

- ・平成25年8月21日:定期・総括報告書；(含、重篤な有害事象報告)
- ・平成26年8月16日:定期・総括報告書；(含、重篤な有害事象報告)
- ・平成27年8月18日:定期・総括報告書；(含、重篤な有害事象報告)

② 以下の審査結果をデータセンターに報告している。

- ・平成 25 年 3 月 6 日病院 IRB で承認:
 - 日本語版；実施計画書 Ver. (2. 2)⇒(3. 0), 同意説明文書 Ver. (2. 3)⇒(2. 4)
 - 英語版；実施計画書 Ver. (1. 2)⇒(2. 0), 同意説明文書 Ver. (1. 2)⇒(1. 3)
- ・平成 26 年 8 月 6 日病院 IRB で承認：日本語版；同意説明文書 Ver. (2. 4)⇒(2. 5)
- ・平成 27 年 2 月 12 日病院 IRB で承認:
 - 日本語版；実施計画書 Ver. (3. 0)⇒(4. 1), 同意説明文書 Ver. (2. 5)⇒(3. 1)
 - 英語版；実施計画書 Ver. (2. 0)⇒(3. 1), 同意説明文書 Ver. (1. 3)⇒(2. 1)

■有害事象等報告義務のある症例が適切に報告されていたか

- ・重篤な有害事象及び不具合は、実施計画書に従い、厚生労働大臣及びデータセンターに報告した。
- ・病院 IRB に報告すべき有害事象は、適切に報告されていた。

■患者同意書は適切に保管されているか

- ・全例、適切に同意取得し保管されている。(個別チェックリスト)

■倫理審査委員会は適切に実施されているか

- ・申請前に当院の病院 IRB 及び、先進医療専門委員会で審議して承認を得て、その後厚生労働省に届出を提出している。(病院 IRB：平成 21 年 9 月 9 日承認、先進医療専門委員会：平成 22 年 1 月 20 日承認)

(2) 告示番号 B17.

■先進医療技術が実施届出書の記載どおりに遺漏や逸脱なく行われているか

- ・全例調査の結果、実施届出書の記載どおりに遺漏や逸脱なく行われている。

＜遺漏や逸脱の防止策＞

- ・今回の自主点検において、遺漏や逸脱はなかったが、告示番号 B7. と告示番号 43. の＜再発防止策＞を取り入れることで遺漏や逸脱を防止することとした。

■実施した症例について定期報告が適切に行われていたか

① 以下を厚生労働大臣等に適切に報告している。

- ・平成 25 年 8 月 16 日：定期・総括報告書
- ・平成 26 年 8 月 7 日：定期・総括報告書；(含、重篤な有害事象一覧（平成 26 年 6 月 30 日現在）他施設)
- ・平成 26 年 8 月 29 日：変更届出書；開設者・責任医師・実施者・医療安全責任者の変更
- ・平成 27 年 7 月 30 日：定期・総括報告書；(含、重篤な有害事象一覧（平成 27 年 6 月 30 日現在）他施設)

② 以下の審査結果を試験事務局に報告している。

- ・平成 25 年 9 月 4 日病院 IRB で承認：実施計画書 Ver.(1.2)⇒ (1.3)
同意説明文書 Ver.(1.0)⇒ (1.2)
- ・平成 26 年 5 月 7 日病院 IRB で承認：同意説明文書 Ver.(1.2)⇒ (1.3)
- ・平成 26 年 8 月 6 日病院 IRB で承認：実施計画書 Ver.(1.3)⇒ (2.0)
同意説明文書 Ver.(1.3)⇒ (2.0)
- ・平成 27 年 1 月 14 日病院 IRB で承認：実施計画書 Ver.(2.0)⇒ (2.1)
同意説明文書 Ver.(2.0)⇒ (2.1)

■有害事象等報告義務のある症例が適切に報告されていたか

- ・厚生労働大臣と関東信越厚生局長に報告すべき有害事象はなかった。
- ・病院 IRB に報告すべき有害事象はなかった。

■患者同意書は適切に保管されているか

- ・全例、適切に同意取得し保管されている。(個別チェックリスト)

■倫理審査委員会は適切に実施されているか

- ・申請前に当院の病院 IRB および、先進医療専門委員会で審議して承認を得て、その後厚生労働省に届出を提出している。(病院 IRB：平成 24 年 6 月 6 日承認、先進医療専門委員会：平成 24 年 8 月 15 日承認)
- ・実施計画書改訂時においても、病院 IRB へ申請・承認を得ている。
(前述、「実施した症例について定期報告等が適切に行われていたか」の(2) 告示番号 B17. ②欄参照)

(3) 告示番号 B23.

■先進医療技術が実施届出書の記載どおりに遺漏や逸脱なく行われているか

- ・全例調査の結果、実施届出書の記載どおりに遺漏や逸脱なく行われている。

＜遺漏や逸脱の防止策＞

- ・今回の自主点検において、遺漏や逸脱はなかったが、告示番号 B7. と告示番号 43. の＜再発防止策＞を取り入れることで遺漏や逸脱を防止することとした。

■実施した症例について定期報告が適切に行われていたか

① 以下を厚生労働大臣等に適切に報告している。

- ・平成 25 年 8 月 16 日：定期・総括報告書；（含、重篤な有害事象報告一覧 他施設）
- ・平成 26 年 7 月 30 日：定期・総括報告書；（含、重篤な有害事象報告一覧 他施設）
- ・平成 27 年 7 月 8 日：定期・総括報告書；（含、重篤な有害事象報告一覧 他施設）

② 以下の審査結果を調整事務局に報告している。

- ・平成 27 年 1 月 14 日病院 IRB で承認：実施計画書 Ver.(1.8)⇒(1.9)
同意説明文書 Ver.(1.9)⇒(2.0)

■有害事象等報告義務のある症例が適切に報告されていたか

- ・厚生労働大臣と関東信越厚生局長に報告すべき有害事象はなかった。
- ・病院 IRB に報告すべき有害事象はなかった。

■患者同意書は適切に保管されているか

- ・全例、適切に同意取得し保管されている。（個別チェックリスト）

■倫理審査委員会は適切に実施されているか

- ・申請前に当院の病院 IRB 及び、先進医療専門委員会で審議して承認を得て、その後厚生労働省に届出を提出している。（病院 IRB：平成 24 年 1 月 13 日承認、先進医療専門委員会：平成 24 年 1 月 18 日承認）
- ・実施計画書改訂時においても、病院 IRB へ申請・承認を得ている。
（前述、「実施した症例について定期報告等が適切に行われていたか」の(3) 告示番号 B23. ②欄参照）

(4) 告示番号 43.

■先進医療技術が実施届出書の記載どおりに遺漏や逸脱なく行われているか

<経緯>

- 平成 26 年 9 月 3 日の病院 IRB で承認された実施計画書 Ver. (1.0⇒1.1) とそれに伴う同意説明文書 Ver. (1.0)⇒(1.1) の変更申請は、比較的軽微な変更（添付資料 1. を参照）であり事後報告で良いものと考え、情報更新が厚生労働省に適切に行われていなかった。また、病院 IRB のメンバーと実施者の情報更新も適切に行われていなかった。試験開始約 1 年後の平成 27 年 8 月 24 日になって変更を届けたが、この間に 2 症例（0004、0006）が試験にエントリーされていた。
- 平成 27 年 8 月 24 日の変更届の届出の遅延以外は、全例調査の結果、実施届出書の記載どおりに遺漏や逸脱なく行われている。

<再発防止策>

- 病院長の指示により研究責任者から研究関係者に内容を伝え再発防止に努めることとした。さらに 10 月 21 日の部長会議において病院長から今回の事案について報告し、再発防止に向けて注意喚起を行うこととなった。
- 平成 22 年 9 月より開始された先進医療については、当院では治験と同様に臨床研究コーディネーター（以下「CRC」）のサポートを必須とした。今後は、それ以前に開始された先進医療も CRC のサポートを必須とし、申請医療機関や厚生労働省との連絡を密にする。また、院内の実施診療科、医務課、臨床試験支援センター（事務局）の協力体制を強固なものとし、さらに倫理審査委員会（以下「病院 IRB」）での定期的な審査を通じ監視を強化する。こうすることで関係機関や担当部署との疑問点等の確認を行うことができ、厚生労働省への報告事項が適切に行われる。
- 平成 27 年度以降の先進医療・臨床研究は「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」で規定されたモニタリング・監査を実施して研究の信頼性の確保に努める。（別添 5、6）さらに平成 26 年度以前の「臨床研究に関する倫理指針」の下で実施中の先進医療・臨床研究は、「埼玉医科大学国際医療センター臨床研究監査委員会規則」（別添 7）に基づいて監査を行い、同様に研究の信頼性の確保に努める。
- 研究実施者と病院 IRB のメンバー情報更新に関しては「人を対象とする研究（医学系研究・治験・先進医療）に係わるプログラム」と「人を対象とする医学系研究・先進医療に係わるポリシー」を、モニタリング・監査に関する記載も含めて追記した。（※）

※主な追記箇所

- 先進医療の実施チームに CRC を加える。CRC は、機器・備品・体制等の変更の場合、「先進医療 機器・備品等変更連絡表」をもって医務課先進医療担当者に連絡する。
- 先進医療の責任者は、機器・備品等の変更を病院 IRB に報告する。
- 平成 27 年度以降の医学系研究・先進医療は「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」で規定されたモニタリング・監査を実施する。また、平成 26 年度以前の「臨床研究に関する倫理指針」の下で実施中の先進医療・臨床研究は、「埼玉医科大学国際医療センター臨床研究監査委員会規則」に基づいて監査を行い、研究の信頼性の確保に努める。

■実施した症例について定期報告が適切に行われていたか

以下を厚生労働大臣等に適切に報告している。

- ・平成 26 年 8 月 18 日：適切に定期報告を行った。
- ・平成 27 年 7 月 27 日：適切に定期報告を行った。
- ・平成 27 年 8 月 24 日：変更届出書；実施計画書 Ver. (1.0⇒1.1), 同意説明文書 Ver. (1.0)⇒(1.1)

[平成 26 年 9 月 3 日：病院 IRB で承認されている]

この時、病院 IRB のメンバーと実施者の情報更新が適切に行われていなかったため速やかに対応する。

■有害事象等報告義務のある症例が適切に報告されていたか

- ・厚生労働大臣と関東信越厚生局長に報告すべき有害事象はなかった。
- ・病院 IRB に報告すべき有害事象は適切に報告されていた。

■患者同意書は適切に保管されているか

- ・全例、適切に同意取得し保管されている。(個別チェックリスト)

■倫理審査委員会は適切に実施されているか

- ・申請前に当院の病院 IRB 及び、先進医療専門委員会で審議して承認を得て、その後厚生労働省に届出を提出している。(病院 IRB：平成 24 年 8 月 1 日承認、先進医療専門委員会：平成 25 年 2 月 20 日承認)

なお、今後は院内手続き簡略化のため先進医療専門委員会を廃止し、病院 IRB で完結することとする。4 件全てにおいて、病院 IRB は「臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日全部改正）」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の規定に従い適切に実施している。また、委員名簿、手順書、記録の概要は、厚生労働省の「研究倫理審査委員会報告システム」に掲載している。

先進医療 機器・備品等変更連絡表

研究機関の長

埼玉医科大学国際医療センター

病院長 小山 勇 殿

医務課 先進医療担当者 殿

先進医療の責任者

(診療科名・資格または役職) :

(氏名) : 印

先進医療の担当CRC

(氏名) : 印

下記の研究等において、以下のとおり変更したく連絡いたします。

申請番号				
課題名				
変更内容	変更事項	変更前	変更後	変更理由
添付資料				

JCOG1114試験 プロトコール、I C文章改訂における主な変更点について：

以下に改訂理由、改訂箇所を列記しますので、ご審査のほどよろしくお願い申し上げます。

・プロトコール

1. 安全性情報の取り扱い（高度医療医政局長通知から先進医療通知への変更に伴う修正）

現行プロトコール（v1.0）は、2012年7月6日にプロトコール承認を得たため、2012年10月1日より適用された「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」（医政発 第0731第2号、薬食発 第0731第2号、保発 第0731第7号 平成24年7月31日）（以下、先進医療通知）の内容が反映されておりました。

特に安全性情報の取り扱い（重篤な有害事象の報告）については、v1.0のプロトコールの記載では、先進医療通知に対応していないところがありますので、修正することとしました。

2. Karnofsky performance status (KPS) の収集

多くの他の固形がんの臨床試験と異なり、海外での悪性脳腫瘍の臨床試験のほとんどはKarnofskyのperformance status (KPS) を用いているため、本試験でもECOG performance status scoreに加えて、KPSも収集することとします。

3. B型肝炎再活性化予防について（2013年12月26日発効メモランダム）

2013年5月と9月に「B型肝炎治療ガイドライン（日本肝臓学会、肝炎診療ガイドライン作成委員会編）」が改訂され、免疫抑制薬や化学療法により発症するB型肝炎再活性化予防の指針が変更されました。この改訂にあわせ、JCOGプロトコールマニュアルにおけるB型肝炎再活性化予防に関する記載の見直しが行われました。2013年12月21日のJCOG運営委員会でプロトコールマニュアルの記載変更が承認され、同年12月26日に「B型肝炎再活性化予防に関するJCOG試験共通メモランダム」が発効されました。

最も重要な変更は、「HBs抗原陰性で、HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性例」に対する検査と支持療法の取扱いです。頻度は少ないながらも、化学療法でも再活性化は起こりうることから、HBs抗原陽性に準じた検査と支持療法を行うことを従来の「推奨」から「規定」へと変更しました。最新のプロトコールマニュアルに従ってB型肝炎に関する支持療法、評価項目の記載を変更いたします。

4. 主たる解析対象集団の変更

2012年9月15日に開催されましたJCOG運営委員会で、JCOG試験における主たる解析の対

象集団について検討がなされ、少なくともランダム化第III相試験については、主たる解析の対象を、これまでの「全適格例」から「全登録例」へ変更することが承認されました。

これまでJCOGでは登録患者を以下の3つのカテゴリーに分類しておりました。

1. 適格

2. 適格（プロトコール治療対象外）：登録後や規定外検査の情報で不適格性が判明した

もの

3. 不適格：規定に従って得られた登録前の情報で不適格性が明らかなもの

これまでは、上記の1と2を「全適格例」としてJCOG試験における主たる解析集団としておりました。ランダム化を受けた全ての患者、つまり「全登録例」ではなく「全適格例」を主たる解析集団としていたのは、不適格例まで解析集団に含めると、結果を一般化したい集団と、解析対象が乖離するため、SWOGの統計家らによる「米国SWOGに学ぶがん臨床試験の実際（福田治彦、新美三由紀、石塚直樹訳）」にも上記の理由により解析対象集団は全適格例とすべき旨の記載があります。

しかし、以下に示す理由により、少なくともランダム化第III相試験については主たる解析集団を全登録例（上記の1、2、3）とした方がよいのではないかという問題提起がJCOG運営委員会でなされ、承認されました。

- ・ 統計学的には（比較可能性の観点では）全登録例を主たる解析の対象とすることが望ましい

- ・ Intention-to-treat (ITT) 解析＝全登録例での解析と認識している研究者も多く、全適格例での解析がITT解析と言えるのか、という意見が論文査読でしばしば出される

- ・ NCCTG、NSABPなど、SWOG以外のグループでは全登録例を主たる解析の対象としている（2も事後不適格と呼んでいる）

- ・ JCOG試験では一般的に「3. 不適格」が少ないので、主たる解析の対象を「全適格例：1+2」から「全登録例：1+2+3」に変更してもほとんど解析結果に影響しない

本試験におきましても、上記の決定事項に従い、解析対象集団の記載を変更することとします。

5. 一次登録適格規準への文言追記

本試験では、「4.1.1.」でヨードアレルギーなどにより造影CTが行えない場合は、各部位の単純CTに加えて全身PET検査も必須とすると規定していますが、その際の判断規準が明確ではなかったため、今改訂で以下の文言を追記しました。

また、日常診療で造影CTに加えて全身PETを実施している施設もあるため、その場合の判断規準もあわせて追記しました。

6. 一次登録除外規準への文言追記

本試験では、「4. 1. 2. 一次登録除外規準」で免疫不全もしくは免疫抑制状態にある患者は適格とならないように規定していますが、解釈をより明確にするため文言を追記しました。

7. 二次登録適格規準の修正

「4. 2. 1. 二次登録適格規準」で大量MTX療法（HD-MTX療法）に関する規準を「1) 一次登録後、「6. 1. 4. 大量MTX療法」に規定されたHD-MTX療法が少なくとも1コース行われ、二次登録日までにプロトコール治療中止となっていない。」と規定している一方で、「6. 2. 3. プロトコール治療中止の規準」では、「1) 以下のいずれかによりプロトコール治療無効と判断

・一次登録以降、二次登録まで

①原病の増悪により、二次登録適格規準を満たさない場合」

という規定になっており、内容に齟齬がありました。

本試験ではHD-MTX療法が1コース以上施行されていれば、二次登録に進むことができますので、修正しました。

8. 大量MTX療法 投与方法の記載変更

大量MTX療法時には、ロイコポリン、7%炭酸水素ナトリウム、アセタゾラミドを併用します。「6. 1. 4. 」では、併用薬剤の希釈液や投与のタイミング等を細かく規定していますが、本試験参加施設が必ずしもv1. 0プロトコールの内容で実施しているわけではないため、今改訂で日常診療で採用している方法で実施できるよう、記載を変更しました。この記載変更により、併用薬剤の投与方法に少し幅を持たせることとなりますが、既に各施設において日常診療で安全に実施できている方法であり、安全性に問題はないと考えています。

9. 大量MTX療法 コース開始規準、減量規準の変更

v1. 0プロトコール「6. 3. 4. -1) 」では、MTX排泄遅延を認めた場合の下記の減量規準を設けていますが、日常診療では、MTX血中濃度が0. 1 μ M未満であることを確認した後にMTXの投与を再開しており、MTX排泄遅延を理由にMTXの投与レベルを減量することはありません。よって、今回、下記の下記の減量規準を削除することとしました。

一方、v1. 0プロトコール「6. 3. 2. -1) 」では、大量MTX療法のコース開始規準を

「コース開始規準をひとつでも満たさない場合は、コース開始を延期し、“7日以内”に開始できなかった場合は、HD-MTX療法を中止する。」

と規定していますが、大量MTX療法では毒性が遷延する場合もあり、7日を超えても日常診療では治療を継続することから、7日以内 → 14日以内へと変更いたします。

10. コース内休止/再開規準の修正

本試験では、放射線治療の総治療期間が、総線量40 Gyの場合は43日以上となることが明らかとなった場合、プロトコル治療を中止しますが、「6. 3. 3. -1) 放射線治療中 (A群)、TMZ併用放射線療法中 (B群)」の記載に齟齬がありましたので、修正しました。

11. 安全性評価スケジュールの追加

本試験では、プロトコル治療中の安全性評価として、

1) 全身状態：PS (ECOG)、KPS

2) 神経所見：JCS (Japan Coma Scale)、MMT (徒手筋力テスト)、失語の有無を行います。より適切に評価するには、プロトコル治療開始直前の評価も必要ですので、今改訂で内容を追記しました。

12. 大量MTX療法中の安全性評価項目の追記

大量MTX療法により予期される有害反応「肺臓炎」を「8. 2. 1. HD-MTX療法中の安全性評価項目」の定型項目として収集することとします。

13. 放射線治療により予期される有害反応と安全性評価項目の追記

全脳照射の際に、眼病変を有するPCNSL患者に対しては、眼球も照射野に含めます。眼球への照射により、早期合併症 (早期有害反応) として、「結膜炎 (頻度不明)」、「角膜炎 (頻度不明)」を発現する可能性がありますので、予期される有害反応として追記するとともに、安全性評価の項目に含めることとします。

同じく、放射線治療により予期される早期/遅発性有害反応「皮膚および皮下組織障害」、「脱毛症」を安全性評価の定型項目として収集することとします。

14. 調整医療機関の変更

先進医療B下でJCOG試験を実施する際の体制を見直し、調整医療機関を研究事務局所属の埼玉医科大学国際医療センターから国立がん研究センター中央病院に変更し、JCOGデータセンター/運営事務局が調整医療機関の実務をサポートすることとします。

15. JCOGバイオバンクプロジェクトへの参加

JCOG全体としてのプロジェクトである「JCOGバイオバンクプロジェクト」が2013年7月より運用開始となりましたので、本試験も参加することとします。

なお、収集する試料は血液 (血漿、DNA) のみとします。

16. 誤記訂正、定型記載の更新

JCOGデータセンターでは、2014年4月1日より、患者登録をWEB登録に統一しました。こ

れに伴い、「5. 1. 登録の手順」の他、該当箇所の記載を更新します。

この他、誤記訂正を行うとともに、定型的な記載部分（10章、13章、16章）をプロトコールマニュアルの最新の記載にあわせて修正します。

・ I C文書

1. 厚生労働省 医政局 研究開発振興課（研発課）、先進医療B審査からの指摘に伴う修正

プロトコールと同様、研発課、先進医療B審査からの指摘にしたがい、IC文書（v1. 0）の内容を修正します。

2. 放射線治療により予期される有害反応の追記

前述のとおり、眼病変を有する患者に対しての全脳照射で、早期合併症（結膜炎、角膜炎）を発現する可能性がありますので、「5. -2）放射線治療による副作用 ●起こりやすい副作用」に追記します。

3. 先進医療Bで生じる人件費の追記

先進医療Bとして実施する本試験では、医療機関毎に「先進医療実施届出書」を作成しており、その中で先進医療技術を実施する上で必要な人件費を算出しています。この人件費は「被保険者負担」つまり、患者負担となりますので、今改訂で明記することとしました。

群馬大学医学部附属病院の自主点検報告（続報）について

- 群馬大学医学部附属病院については、平成 27 年 5 月 7 日に開催された先進医療会議において、同大学が実施中の全ての先進医療について、同大学に対し自主点検を求めているところ。

- また、自主点検報告書が提出されるまでは同大学が実施する全ての先進医療について患者の新規組み入れを中止する措置を行ってきたところ。

- これを受け、同大学は平成 27 年 7 月 2 日に開催された先進医療会議に自主点検報告書を提出し、先進医療会議からの照会事項数点を残し、患者の新規組み入れを再開することについては了承された。

- 先進医療会議からの照会事項については、その後同大学から回答（別紙参照）が提出され、先進医療会議構成員に事前に確認し、了承済みであるため、本会議において報告する。

以上

(別紙)

先進医療会議指摘事項

機関名：群馬大学医学部附属病院

- | |
|---|
| <p>1. リスクマネジメント会議について、参加人数が多い場合においても、適切に議論が成立するような工夫をするべきであり、できるだけ早急に対応するべきではないか。</p> |
|---|

回答者所属：医療の質・安全管理部長
氏名：永井 弥生

当院におけるインシデントレポートの分析体制として、事故防止専門委員会(診療科・中央部門・看護部等、委員 32 名)における全報告の検討、それを受けて医療業務安全管理委員会(病院長を委員長とする)への報告、リスクマネージャー会議での各部署へのフィードバックという基本的な流れがあり、これまで、それに沿って行っておりました。

そのため、各部署からの問題提起、改善策の提案などは、適宜リスクマネージャー会議でも報告いただいておりますが、医療の質・安全管理部からの報告、伝達事項が中心となりがちでした。

7月2日の先進医療会議でのご指摘を受け、リスクマネージャー会議では、各部署からの報告、問題提起、情報共有等を含めた議論が中心となるよう検討いたしました。

具体的には、医療の質・安全管理部からの報告事項はなるべくメールや文書等で行うこととし、リスクマネージャーが集まる会議においては、①発生した部署からインシデント事例、バリエーション事例の分析を毎月数例ずつ報告していただき議論する、②各部署からの伝達、問題提起、院内に周知したい事項の広報の場として利用していただく、等の体制を充実させることといたしました。

7月より試行し、本格的にはこれからの実施であります。内容を検討しつつ改善を図りたいと考えております。

以上

機関名：群馬大学医学部附属病院

2. 管理者等による関連部署への突然の訪問によって、実践状況を視察・評価するなどの態勢を整備すべきである。また、院内での報告に当たって、その基準に可能な限り定量的な指標を取り入れるべきではないか。

回答者所属：病院長

氏名：田村 遵一

7月2日の先進医療会議でご指摘いただきましたとおり、管理者が現場を直接視察し、現場の声を聞くことは重要であると考えています。

今回のご指摘を受け、私と病院幹部職員が、各部署へ突然訪問して、実践状況を視察・評価する院内の巡視を計画しています。これは、病院長院内巡視という名称で、9月から実施する予定であり、現在、テーマやメンバー等の態勢を整えています。

また、私ひとりで、各種委員会や部門等へ突然訪問することも始めており、現場での実践状況把握等に努めています。

回答者所属：医療の質・安全管理部長

氏名：永井 弥生

院内でのインシデント報告（主に合併症等のバリエーション報告）について、ご指摘のあった定量的指標が不足していた内容について検討いたしました。

手術部運営委員会や事故防止専門委員会、リスクマネージャー会議での議論を経て改定し、8月に医療業務安全管理委員会での承認を得ました。

具体的には、バリエーション報告すべき内容の規定において、「手術時間の延長」と「術中大量出血」についての記載が客観性に欠けておりましたので、手術時間については「予定時間の1.5倍を超えた(2時間以下の手術では2倍を超えた)」場合、術中出血量については、現状の「予定外の輸血を要した場合」に加え、「3000ml以上の出血」を追加いたしました。

これら定量的指標については、適宜見直しを図りたいと考えております。

以上

機関名：群馬大学医学部附属病院

3. キャンサーボードについて、どのような決定権があるかなど、その規定について明らかにすべき。仮に現時点で不十分であれば、改めて規定すべきではないか。

回答者所属：腫瘍センター長

氏名：塚本 憲史

当院では、キャンサーボードとして、複数の診療科医師が参加して行われているカンファレンスは存在しているものの、その開催方法や記録、治療方針への反映の仕方は、病院全体として明文化したものが無く、多職種による検討が行なわれているものも、一部のがん種に限られていました。

7月2日の先進医療会議でのご指摘を踏まえ、現在、「群馬大学医学部附属病院キャンサーボード指針」を作成しており、9月中の制定を予定しています。

指針では、開催日決定と通知、検討内容の記録と保存、診療への反映の方法等を定め、各領域別にキャンサーボードの責任者（リーダー）を置き、診療方針決定は全会一致を原則とし、意見が分かれたときは、議論を尽くした上で診療科の責任医師が決定することとしています。

また、キャンサーボードの管理・運営は、各領域別のキャンサーボード、看護部、薬剤部等の代表者で構成する新たな組織「群馬大学医学部附属病院がん診療検討委員会」を設置して行うこととし、キャンサーボードの管理・運営のほか、がん診療の質評価と改善、がん地域連携バスの運用促進も合わせて行い、当院がん医療のレベル向上を目指すものとしています。

以上

先進医療会議構成員（山口構成員）指摘事項

平成 27 年 9 月 10 日

群馬大学医学部附属病院

回答者所属：腫瘍センター長

氏名：塚本 憲史

4. キャンサーボードで意見が分かれた場合は、「診療科の責任医師が決定すること」とされておりますが、必要があればキャンサーボードのリーダーが決定するとの方が適切ではないでしょうか？

【回答】

貴重なご指摘をいただき、ありがとうございました。

院内のキャンサーボード指針作成メンバーで検討させていただき、意見が分かれた場合の方針決定方法については、次のとおり指針（案）を改善させていただき、9月8日の臨床主任会議で承認となりました。

＜指針の方針決定部分抜粋＞

領域別キャンサーボードにおいて、積極的かつ透明性をもって議論し、診療方針は全会一致での決定を原則とする。なお意見が分かれたときは、議論を尽くした上で診療科責任医師が決定することとするが、必要があれば各領域別キャンサーボードリーダーが決定することも可能とする。

以上

先進医療会議構成員（坂本構成員）指摘事項

平成 27 年 9 月 1 0 日

群馬大学医学部附属病院

回答者所属：医療の質・安全管理部

氏名：永井 弥生

5. リスクマネジメント会議において、医療安全管理策として具体的な再発防止策、改善策等も検討すべきではないか。

【回答】

当院では、医療事故防止専門委員会（診療科・中央部門・看護部等、委員 32 名）という委員会にて全インシデントレポートを検討し、その中で再発予防策や改善策についても討議しています。リスクマネージャー会議では、この検討結果を報告し、リスクマネージャーからの意見を求めておりました。

参加人数が多いリスクマネージャー会議でも適切に議論が成立するような工夫をすべきとの前回の指摘を受け、リスクマネージャー会議においても、部署からの具体的事例の報告と議論の充実を図っておりますので、その中で再発防止策や改善策など、より有用な方策の提案・実施ができるよう努めています。

さらに、院内全体に係る改善策や方針の作成、変更等にあたっては、リスクマネージャー会議でより多くの意見を収集するなど、会議の機能が充実するよう取り組んでいます。

2. 医療安全管理は、インシデント集計及び背景因子等の分析のみではなく、個々の事例ごとに病院全体として、再発防止に取り組むべきである。したがって、病院インシデントレポート集計後には直ちに再発防止策を検討・実行する旨を、活動業務指針に明記すべき。

【回答】

医療安全管理の活動業務指針にあたる当院のリスクマネジメント実施要項において、再発防止策に関する記載は、第 4（ゼネラルリスクマネージャー業務）（3）インシデント報告書の調査・分析と再発防止策に関すること、のみでした。この項目を（3）インシデント報告書の調査・分析に関すること、（4）インシデント報告書の調査・分析後、速やかな再発防止策の立案と実行に関すること、と 2 項目に分けて明確にし、病院全体として再発防止策を速やかに検討・実行できるよう追加修正いたしました。

以上