

申請医療機関からの報告について

(国立がん研究センター中央病院)

[協力医療機関の不適切事案について]

1. 経緯

- 第 83 回先進医療技術審査部会（平成 31 年 3 月 14 日）にて、国立がん研究センター中央病院の行った登録症例数の多い、もしくは申請書類確認時の研究倫理審査委員会審査内容に疑義のあった協力医療機関に対して行った監査で、千葉大学附属病院において、本人の家族が同意書を代筆している症例が認められたとの報告があったことから、下記 2 点について報告を求めた。
 - ・ 今回の同意書代筆事案の経緯等が指針違反に当たるのか、また再発防止策等の倫理審査委員会の審議結果の報告を行うこと。
 - ・ また、倫理審査委員会の審査内容について事実関係の報告を行うこと（どのようなスケジュール、審査内容、審査資料だったのか等）。

- 第 84 回先進医療技術審査部会（平成 31 年 4 月 17 日）において、
 - ・ 同意書代筆事案について平成 31 年 3 月 27 日に千葉大学倫理審査委員会で審議が行われ、
 - ① 「同意書の記載に不備があった代筆事案であり、同意が取得できていないまま研究を開始した事案ではないため、重大性は無いと認められる。」と判断されたこと
 - ② 本事案の概要、これまで以上に遵守を徹底すべきルール、改善に向けた工夫等を附属病院及び医学研究院内でメーリングリストや研修等で周知を行う事を再発防止とすることです承されたことが報告された。

 - ・ 倫理審査委員会への申請等の状況については、平成 30 年 5 月に他試験の共同研究先として国立がん研究センター中央病院を追加する変更申請・承認を経て、同年 8 月上旬に国立がん研究センター中央病院に協力医療機関の追加申請書類を提出したが、「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査研究（先進医療 B）」として倫理審査を実施するよう指示され、再度審査を行い、8 月中旬に承認後、先進医療

技術審査部会に申請された。

平成 30 年 5 月の他試験の変更申請で処理された原因は、研究担当者は、次世代シーケンサーを用いたパネル検査を行う研究であった他試験の変更申請で問題ないと誤認、また、附属病院 医療サービス課及び医学研究院 生命倫理審査委員会事務局においても当該申請が先進医療の研究としての申請であることを正しく理解できておらず、当該既存研究の変更申請として審査・承認したと報告があった。

- ・当該事案の再発防止策として、①申請時も平成 30 年 9 月変更時のフローにしたがって先進医療の管理を行うこと②当該フローにしたがって対応を行っていることを周知すること③医学部附属病院のガバナンスが効く形となるよう医学研究院に設置された生命倫理審査委員会と医学部附属病院の連携のあり方についても生命倫理審査委員会の審議結果を受けて病院長からの実施の許可が出る形へと変更を行うこととした。

- 第 84 回先進医療技術審査部会の審議後、千葉大学医学部附属病院に対して、

- ・倫理審査委員会の審査内容について、他試験の変更申請で問題ないと研究担当者が誤認してしまったと報告されているが、研究者個人の問題ではなく、医療機関として適切に処理出来なかった事も問題である。同様の事例がないか確認し、報告を行うこと。
- ・また、他の先進医療試験における計画変更の先進医療技術審査部会への報告漏れの再発防止を契機として、平成 29 年 10 月（臨床研究基盤整備推進・管理委員会）、平成 30 年 4 月（研究推進課）に管理機能強化のための部署が設置されているにもかかわらず、今回の事案が発生していることから、当該部署の役割の強化・見直しを求めていたところ。

- 令和元年 8 月 26 日に千葉大学附属病院より追加報告書が提出された。

2. 報告の概要

- 事案発生の原因は、先進医療の支援・管理体制を事務担当で整備していたにも関わらず、研究者及び生命倫理審査委員会事務局に対し周知をしていなかったため、フローの周知が徹底されておらず、組

織的に対応することが出来ていなかった。このため、4月に先進医療技術審査部会に報告した周知等の再発防止策を実施した。

- 同意取得に関する教育及び院内の先進医療に係る手続の周知・徹底として、
 - ①研究責任医師及び当該研究に関わった医療従事者へ同意取得プロセス及び先進医療に係る院内手続のより一層の遵守を徹底するよう再周知
 - ②附属病院内・医学研究院内でのメーリングリスト等での注意喚起
 - ③研究者向けセミナー、倫理審査委員会委員及び委員会事務局向け研修会において、同意取得に関する教育及び先進医療に係る手続等の周知
 - ④臨床試験品質管理委員※1に対し、先進医療に係る手続等の周知
 - ⑤各倫理委員会において、本事案の周知
 - ⑥担当事務部門内（研究推進課、医療サービス課及び医事課）で周知を行った。

※1 各診療科においての適正な研究の推進を担う者

- 先進医療の適切な管理体制の充実のため、
 - ①附属病院内については、昨年より、臨床試験部が申請窓口となり、関係部署と連携し、臨床研究基盤整備推進・管理委員会※2に定期的実施状況の報告を行っていた。今回の事案を受け、臨床研究基盤整備推進・管理委員会の関係規程等を改正し、先進医療の手続を管理する委員会として明確化
 - ②医学研究院にて先進医療として行われる遺伝子解析研究においては、附属病院のガバナンスが効く形となるよう、病院長から生命倫理審査委員会への審議依頼を行い、結果通知がされた後、病院長から研究実施の許可を行うよう附属病院のフロー図に合わせる形で、関係規程の改正を行い明文化を行った。

※2 医療法で病院長のガバナンスを補佐する委員会として位置づけられている委員会

- なお、千葉大学附属病院において実施中の8試験（先進医療B）について同様の不適切事例はなかった。

3. 今後の対応方針（案）

- 千葉大学医学部附属病院では、同意取得に関する教育及び院内の先進医療に係る手続の周知を研修の機会等を活用し行い、また、先進医療の実施に対し病院長のガバナンスが効くよう関係規程の改正等を実施した。本事案について、追加で対応すべき点等がないかご審議いただきたい。

以上

令和元年（2019年）8月26日
千葉大学医学部附属病院

【個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査研究（先進医療B）に関する不適正事案について（追加報告）】

平成31年（2019年）3月14日開催の第83回先進医療技術審査部会で申請医療機関から報告がありました、千葉大学医学部附属病院における個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査研究（先進医療B）に関する不適正事案（以下、本事案）に関して、平成31年（2019年）4月17日開催の第84回先進医療技術審査部会においてご指摘いただきました点を踏まえ、原因分析と是正措置及び再発防止策の策定を行いましたのでご報告いたします。

1. 医学部附属病院 臨床研究基盤整備推進・管理委員会及び医学研究院 生命倫理審査委員会における審議

原因分析に基づく是正措置及び再発防止策の内容について病院長の指示のもと医学部附属病院臨床研究基盤整備推進・管理委員会（令和元年（2019年）7月22日開催等）及び医学研究院 生命倫理審査委員会（同年8月19日）において対応状況の確認及び審議が行われ、了承されています。

時系列による整理（前回報告以降）

2019.04.22：附属病院 臨床研究基盤整備推進・管理委員会にて対応状況を確認
2019.05.27：附属病院 臨床研究基盤整備推進・管理委員会にて対応状況を確認
2019.07.01：附属病院 臨床研究基盤整備推進・管理委員会にて対応状況を確認
2019.07.22：附属病院 臨床研究基盤整備推進・管理委員会にて審議，了承
2019.08.19：医学研究院 生命倫理審査委員会にて審議，了承
2019.08.21：附属病院 臨床研究基盤整備推進・管理委員会にて審議，了承

2 事案発生の原因分析

先進医療としてではなく既存の研究の変更申請として倫理申請を行い、国立がん研究センター中央病院に協力医療機関の追加手続を行ってしまった原因は、先進医療の支援・管理体制（下記「チェック等体制フロー図」を参照）を事務担当が整備していたにも関わらず、研究者に対して周知をしなかったことです。

そのため、研究担当者が支援部門に相談・支援依頼をせず、既存の研究の変更申請で問題ないと誤って認識し、適切な判断を行うことができませんでした。生命倫理審査委員会事務局においても、上記フローの周知が徹底されておらず、適切に情報共有を行うことができませんでした。

また、昨年の体制変更後も、事務部内において、届出に係る事務担当1名に任せてしまっており、組織的に上記フローにしたがった対応をすることができておりませんでした。つまり、本件に対する事務担当の責任意識が希薄だったこと、事務部内において連携体制が取れていなかったことも一因と考えております。

3 是正措置及び再発防止策の策定

原因分析を踏まえ、以下の再発防止策を策定しました。

- (1) 同意取得に関する教育及び院内の先進医療に係る手続の周知・徹底（3-2.）
- (2) 先進医療を適切に管理する体制の充実（3-3.）
- (3) 他の先進医療に関し、同様の事例がないかの確認（3-4.）

3-2. 同意取得に関する教育及び院内の先進医療に係る手続の周知・徹底

(1) 本事案に関する再発防止に向けた同意取得に関する教育及び院内の先進医療に係る手続の周知・徹底につきまして、対応状況をご報告いたします。

(A) 本研究に関与した医療従事者に対する周知及び是正措置

是正措置として、3月5日に周知したうえで、また同意取得プロセス及び先進医療に係る院内手続のより一層の遵守を徹底するよう、8月26日付けで病院長より研究責任医師に対して通知するとともに、同日付で研究責任医師より本研究に関与した医療従事者に対して再周知を行いました。

(B) 附属病院内・医学研究院内での周知

メーリングリスト（all-byoin）等を用いて、附属病院長と医学研究院長の連名で注意喚起（同年4月24日）。

(C) 教育・研修における周知

研究者を対象とした附属病院 特別セミナー（受講必須）（5月24日）及び倫理審査委員会委員及び委員会事務局を対象とした附属病院 倫理審査委員会研修会（7月16日開催）において、本事案に関する再発防止に向けた同意取得に関する教育及び院内の先進医療に係る手続を周知しました。

今後、さらに研究者を対象とした当院の教育研修認定制度において実施する予定の「臨床研究入門講義」で、当該事案について教育・研修を行う予定です。

(D) 臨床試験品質管理専門部会における周知

臨床研究基盤整備推進・管理委員会の下部組織である臨床試験品質管理専門部会において、臨床試験品質管理委員（臨床試験品質管理委員は、各診療科において適正な研究の推

進を担うこととされている) に対して周知しました(4月22日)。また、改善後の手続についても6月24日開催の同部会において周知しています。

(E) 委員研修における周知

不適正事案の周知の一環として、医学部附属病院及び医学研究院の各倫理審査委員会において当該事案について周知をしました(医学部附属病院; 5月20日, 医学研究院倫理審査委員会; 4月23日, 医学研究院生命倫理審査委員会; 8月19日)。

さらに、担当事務部内(研究推進課・医療サービス課・医事課)で、先進医療に係る手続について周知をはかるとともに、今後も適宜、注意喚起を行います。

3-3. 先進医療を適切に管理する体制の充実

医学部附属病院のガバナンスが効く形となるよう医学研究院に設置された生命倫理審査委員会と医学研究院の連携のあり方についても生命倫理審査委員会の審議結果を受けて病院長からの実施の許可が出る形へと変更をします。

【医学部附属病院】

先進医療の院内の管理を行うにあたり、昨年より、チェック等体制フロー図(前回報告)にあるように、臨床試験部を軸として、研究推進課に医療サービス課や医事課を連携する形の体制としております。

さらに今回、病院長のガバナンスのもと先進医療の管理を行うことを明確化することを目的として、先進医療の管理を行う委員会を変更しました。医療法で病院長のガバナンスを補佐する委員会として位置づけられている臨床研究基盤整備推進・管理委員会の規程及び運営手順書を改正し、同委員会に付随する手順書として、先進医療の実施に関する標準業務手順書を作成しました。これら規程・手順書の整備で同委員会において先進医療に係る手続を管理することを明確化しました。

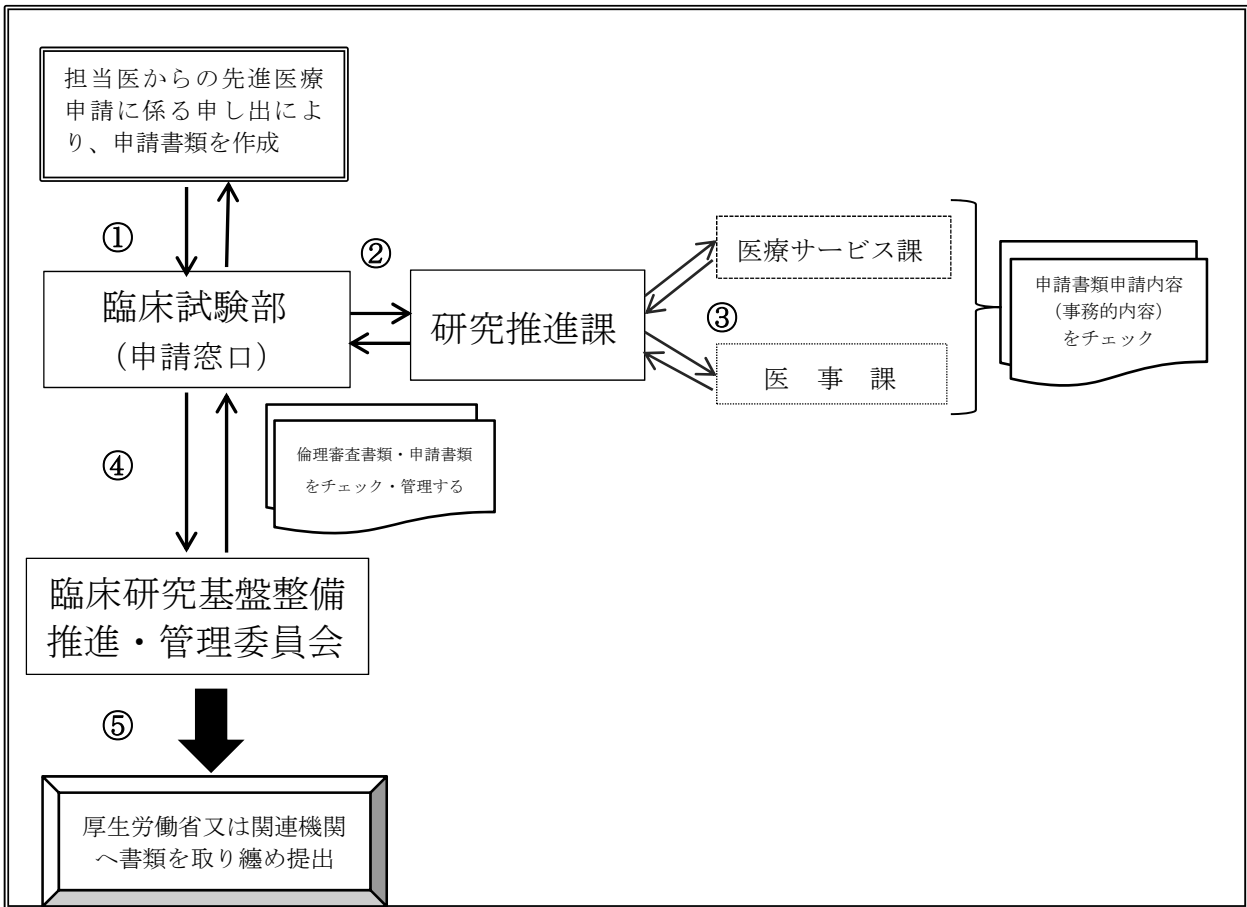
令和元年(2019年)7月22日開催の臨床研究基盤整備推進・管理委員会, 同年7月29日開催の執行部会, 運営会議(同年8月21日)において審議・承認されており, 同年9月1日付けで改正いたします。

【医学研究院】

チェック等体制フロー図に合わせる形で、千葉大学大学院医学研究院生命倫理審査委員会審査等実施細則を改正し、先進医療として行われる遺伝子解析研究においては、病院長から生命倫理審査委員会への審議依頼を行い、同委員会から病院長への結果通知がされたのち、病院長から実施の許可が出ることについて明文化しました。

同年8月19日開催の医学研究院生命倫理審査委員会において、承認され、同年10月1日付けで改正いたします。

【チェック等体制フロー図】



3-4. 他の先進医療に関し、同様の事例がないかの確認

令和元年（2019年）7月17日現在、当院で実施中の先進医療Bの試験は8試験あり、そのうちの1試験が遺伝子パネル検査に関する本事業です。

残る7試験のうち6試験は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、附属病院臨床研究倫理審査委員会で新規の試験として審査されました。6試験すべてが平成30年（2018年）年度中に臨床研究法上の特定臨床研究へ移行しており、適切に対応していることを確認しました。他の1試験は、現在、再生医療として実施しているもので、再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行に伴い、千葉大学特定認定再生医療等委員会で審議されています。当初は、当時のルールに従い「臨床研究に関する倫理指針」に従い、2013年3月に医学研究院倫理審査委員会において新規の試験として計画書等必要書類が提出され適切に審議、承認されていたことを確認しました。

以上

申請医療機関からの報告について

(国立がん研究センター中央病院)

[協力医療機関の不適切事案について]

1. 経緯

○ 告示番号 B63 マルチプレックス遺伝子パネル検査において、協力医療機関である島根大学医学部附属病院で同意取得手順及び個人情報の取り扱いについて不適切事案が認められ、第 82 回及び第 83 回先進医療技術審査部会において報告した。

島根大学医学部附属病院は、平成 30 年 11 月 1 日より協力医療機関となったが、同日午前 4 時台に複数例の症例登録が行われていた。これを不自然と感じた国立がん研究センター中央病院が、監査を実施することを決定、12 月 17 日に監査が行われた。その結果以下の不適切事案が明らかとなった。

- ・登録枠を確保するという考えから、同意書を入手する前に EDC 登録を実施していた。
- ・検体とともに、個人情報記載された病理報告書が、遺伝子検査実施施設（理研ジェネシス）に送付されていた。

○ また、第 83 回先進医療技術審査部会にて、国立がん研究センター中央病院の行った登録症例数の多い、もしくは申請書類確認時の研究倫理審査委員会審査内容に疑義のあった協力医療機関に対して行った監査で、千葉大学附属病院において、本人の家族が同意書を代筆している症例が認められたとの報告があった。本件について平成 31 年 3 月 27 日に千葉大学倫理審査委員会で審議予定であり、その結果を踏まえて再度報告いただく予定となっていた。

○ 第 83 回先進医療技術審査部会の審議後、各医療機関に以下の対応を求めた。

- (1) 島根大学医学部附属病院に対し、
 - ・ 6 症例の適格基準の該当性について、調査し、詳細な報告を行うこと。
 - ・ ①研究開始時にスタートアップミーティングを行わずに、責任者

が何時どのような範囲(人)に、どのような方法で、何を指導したのか②侵襲の有無を判断する基準なしに、どのようにスタートアップミーティングの開催の可否を判断していたのか③2018年4月以降に開始された人を対象とする医学研究のうち、スタートアップミーティングが行われなかった研究の件数と研究題名について、報告を行うこと。また、研究開始時にスタートアップミーティングを行う事について、従来、ルールが明確化されていなかったため、文書作成の他、抜本的な対策を行うこと。

- ・この他、報告書の内容確認のため、病理報告書、同意文書、臨床研究における患者登録のダブルチェック手順書及び平成31年3月12日に開催された「研究として行う先進医療実施の適正化委員会」の議事概要の提出を行うことを事務局より依頼した。

(2) 千葉大学附属病院に対し、

- ・今回の事案の経緯等が指針違反に当たるのか、また再発防止策等の倫理審査委員会の審議結果の報告を行うこと。
- ・また、倫理審査委員会の審査内容について事実関係の報告を行うこと(どのようなスケジュール、審査内容、審査資料だったのか等)。

○ 平成31年4月2日に千葉大学附属病院より報告書、同年4月5日に島根大学医学部附属病院より回答書が提出された。

2. 報告の概要

(1) 島根大学医学部附属病院について、

- ・6症例中、1例について組み入れ基準の逸脱を確認(※机上配付資料 P. 1、7～、10～参照)
- ・①試験開始前の10月下旬に2回、実施責任医師より実施医師2名に対し、実施計画書の内容に沿って、試験計画の概要、検体採取および送付方法等を実施計画を見ながら口頭で確認・指示。ICに関しては文書での同意取得の必要性について指導。登録開始日となる平成30年11月1日に実施する内容についての指導は行っていなかった。また、個人情報保護に関する指導は、実施医師2名には行っていたものの、クランクには実施しなかった。(資料2 P. 5～参照)

- ・②研究責任者の判断としてスタートアップミーティングの開催の要否を決定しており、その判断の基準は、侵襲の有無であった。
(資料2 P.6参照)
- ・③該当する研究は160研究あり、スタートアップミーティングが行われた研究が63件、行われなかった研究が97件(今後実施予定の研究:11件、診療カンファレンスやメール会議等で代用した研究:51件を含む)(※机上配布資料 P.18参照)
- ・スタートアップミーティングのルール化については、今後、業務手順書改訂を行う予定(※机上配付資料 P.2参照)
- ・平成31年2月22日に、島根大学より提出された報告書に「医師クランクが…検査申込書への記入に必要な腫瘍細胞率は当院の病理報告書に記載されている…」と記載されていたが、実際には病理報告書には記載はなかった(※机上配付資料 P.2参照)
- ・本件を契機として設置された「先進医療実施の適正化委員会」については、今後も継続して開催し、対応策等を取りまとめる予定。

(2) 千葉大学附属病院について、

- ・平成31年3月27日の生命倫理審査委員会において、本事案について、「同意書の記載に不備があった代筆事案であり、同意が取得できていないまま研究を開始した事案ではないため、重大性は無いと認められる。」と判断された。
また、本事案の概要、これまで以上に遵守を徹底すべきルール、改善に向けた工夫等を附属病院及び医学研究院内でメーリングリストや研修等で周知を行う事を再発防止とすることで了承された。
(※資料2 P.14参照)
- ・倫理審査委員会への申請・承認状況については、資料2 P.8及びP.9を参照。平成30年5月に他試験の共同研究先として国立がん研究センター中央病院を追加する変更申請・承認を経て、同年8月上旬に国立がん研究センター中央病院に申請書類を提出したが、「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査研究(先進医療B)」として倫理審査を実施するよう指示され、再度審査・8月中旬に承認後、先進医療技術審査部会に申請された。
平成30年5月の他試験の変更申請で処理された原因は、研究担当者は、次世代シーケンサーを用いたパネル検査を行う研究であった他試験の変更申請で問題ないと誤認、また、附属病院 医療サービス課及び医学研究院 生命倫理審査委員会事務局において

も当該申請が先進医療の研究としての申請であることを正しく理解できておらず、当該既存研究の変更申請として審査・承認した。
(資料2 P.12 参照)

3. 今後の対応方針(案)

- 島根大学医学部附属病院に、
 - ・不適切な対応の原因が、担当医師等の問題として、報告されているが、先進医療は医療機関からの申請であり、適切に実施されるよう医療機関として対応頂く必要がある。医療機関としての根本的な原因分析・対応を求めているかどうか。
 - ・スタートアップミーティングのルール化、「先進医療実施の適正化委員会」の対応策等、今後対応を予定しているものは完了次第、報告を求めているかどうか。

- 千葉大学附属病院に、
 - ・倫理審査委員会の審査内容について、他試験の変更申請で問題ないと研究担当者が誤認してしまったと報告されているが、研究者個人の問題ではなく、医療機関として適切に処理出来なかった事も問題である。同様の事例がないか確認し、報告を求めることとしてはどうか。
 - ・また、他の先進医療試験における計画変更の先進医療技術審査部会への報告漏れの再発防止を契機として、平成29年10月、平成30年4月に管理機能強化のための部署が設置されているにもかかわらず、今回の事案が発生していることから、当該部署の役割の強化・見直しを求めているかどうか。

- 本事案について、全体を通して、追加で対応すべき点等についてご審議いただきたい。

平成31年 4月 9日
千葉大学医学部附属病院

【個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査研究（先進医療B）に関する不適正事案について】

平成31年3月14日開催の第83回先進医療技術審査部会で申請医療機関から報告がありました千葉大学医学部附属病院における個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査研究（先進医療B）に関する不適正事案（以下、本事案）に関して、当時の倫理審査過程、インフォームド・コンセントの取得及び是正措置及び再発防止策について平成31年3月27日開催の千葉大学大学院医学研究院生命倫理審査委員会での審議を受けましたので、その結果を踏まえてご報告いたします。また、申請時における院内での対応を確認したところ、チェックフローが徹底できておらず、既存の研究の変更申請として倫理申請していたことが判明いたしましたので、併せて、ご報告いたします。

1. 事案発覚の経緯

国立がん研究センター中央病院が代表機関として実施している上記研究について、代表機関の研究計画書に基づき監査（直接閲覧）が行われ、以下のとおり、同意取得確認プロセス上の逸脱に関する指摘を受けました。



この指摘を受けて、研究責任医師及び研究分担医師が同意文書の取得状況及び記載内容を再度確認したところ、次項に示す逸脱があることが判明しました。

2. 事案の概要

(1) 研究計画書上、患者本人の文書による同意が必要であるところ、本人署名欄に本人名の署名があるものの日付記載がなく、代諾欄には日付と姉の氏名が署名されていること、本人欄の署名と代諾欄の署名の筆跡が酷似していることを、監査で指摘を受けるまで気づかず、研究を実施していました。(なお、本人と姉に対する、説明文書に沿った説明及び研究参加意思の確認はされています)。

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針においては、インフォームド・コンセントを受けることが困難な場合に限り、代諾者からのインフォームド・コンセントを受けることができるが、本事案はこれに該当しません。

(2) また、申請時における院内での対応を確認したところ、チェックフローが徹底できておらず、既存の研究の変更申請として倫理申請していたことが判明しました(7.)。

3-1. 時系列による整理 (倫理審査委員会の審査状況)

2016. 09. 26 : 「OncoPrime™を用いたクニリカルシーケンスの有用性評価」を承認

2017. 07. 19 : 京都大学を研究代表機関とした「クリニカルシーケンスで得られたゲノム情報と臨床情報の統合データベース構築」に参加する旨の変更申請を承認

2018. 05. 14 : 国立がん研究センター中央病院のNCCオンコパネルが先進医療Bに承認されたことに伴い、研究担当者から医学研究院 生命倫理審査委員会へ「クリニカルシーケンスで得られたゲノム情報と臨床情報の統合データベース構築」において国立がん研究センター中央病院を共同研究先に加える旨の変更申請(医学研究院 生命倫理審査委員会において迅速審査で審議, 承認し, 2018. 5. 28付で医学研究院長から研究責任者へ生命倫理審査結果通知書の発行)

2018. 08. 09 : 附属病院 医療サービス課から国立がん研究センター中央病院へ申請書類の郵送

2018. 08. 14 : 国立がん研究センター中央病院から研究担当者へ、先進医療技術審査部会及び先進医療会議で認められた国立がん研究センター中央病院作成の実施計画書及び説明同意文書等により、上記「クリニカルシーケンスで得られたゲノム情報と臨床情報の統合データベース構築」研究とは独立に、「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査研究 (先進医療B)」として新規で倫理審査を実施するよう指示

2018. 08. 14 : 研究担当者から医学研究院 生命倫理審査委員会へ「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査研究 (先進医療B)」として新規申請

2018. 08. 16 : 医学研究院 生命倫理審査委員会委員長及び副委員長, 委員長が指名する委員の三者協議による迅速審査

<審査資料>※(2)及び(3)は国立がん研究センター中央病院作成の書類

(4)は国立がん研究センター中央病院作成の様式に実施機関の情報を追記したもの

(1) 生命倫理審査 (ヒトゲノム・遺伝子解析研究) 申請書

(2) 個別化医療に向けた マルチプレックス遺伝子パネル検査研究 (Protocol

No. NCCH1616) 実施計画書Ver. 1.2及び実施計画書別冊参加施設一覧第1.0版

(3) 研究倫理審査委員会審査結果通知書(2018年05月10日)

(4) 遺伝子プロファイリングに関する研究へご協力をお願い 説明文書・同意書第1.0版及び説明同意文書別冊参加施設一覧第1.0版

(5) 研究組織図

2018.08.20: 医学研究院 生命倫理審査委員会委員長から医学研究院長へ迅速審査で承認した旨の審査結果の答申

2018.08.20: 医学研究院長から研究責任者へ生命倫理審査結果通知書の発行

2018.08.24: 研究担当者から国立がん研究センター中央病院へ先進医療実施届出書の送付

2018.08.24: 国立がん研究センター中央病院から研究担当者へ説明文書記載の費用負担額が先進医療実施届出書と異なる旨の指摘有り

2018.08.25: 研究担当者から医学研究院 生命倫理審査委員会へ変更申請

2018.08.27: 附属病院 医療サービス課から生命倫理審査委員会事務局へ先進医療実施届出書が提出され、内容を精査

2018.08.28: 医学研究院 生命倫理審査委員会委員長及び副委員長、委員長が指名する委員の三者協議による迅速審査

<審査資料>

(1) 生命倫理審査研究の変更点について

変更点: 先進医療に伴う患者負担経費と説明同意文書記載の患者負担経費が異なったため、説明同意文書の記載を変更した。

(2) 遺伝子プロファイリングに関する研究へご協力をお願い 説明文書・同意書第1.01版

(3) 先進医療実施届出書

2018.08.30: 医学研究院 生命倫理審査委員会委員長から医学研究院長へ迅速審査で承認した旨の審査結果の答申 (AM08:56)

2018.08.30: 医学研究院長から研究責任者へ生命倫理審査結果通知書の発行 (AM09:12)

2018.08.30: 附属病院 医療サービス課から国立がん研究センター中央病院へ先進医療実施届出書の提出 (夕方持参)

2018.09.13: 第75回先進医療技術審査部会で審議

2018.10.01: 先進医療Bの算定開始 (平成30年10月5日付け関厚発1005第58号)

3-2. 時系列による整理 (適格基準逸脱に関する経緯)

2018.09.04: 都内大学病院よりがんパネル検査を目的に紹介され初診 (自由診療)

2018.10.01: 先進医療Bの算定開始 (平成30年10月5日付け関厚発1005第58号)

2018.10.29: 本人と姉が受診 (先進医療Bによる診療)

[REDACTED]

2018. 12. 14 : 国立がん研究センター中央病院より監査実施の申出

2018. 12. 17 : 患者にパネル検査の結果を説明した。

2018. 12. 20 : 医学研究院より附属病院に直接閲覧の対応依頼 (千大医総第 481 号)

2019. 01. 22 : 附属病院 5 階臨床研究センターで監査実施

2019. 01. 31 : 国立がん研究センター中央病院より監査報告書を受領

2019. 02. 01 : ・ 監査報告を受けて改めて、研究責任医師及び研究担当医師が同意文書の取得状況及び記載内容を確認すると、本人署名欄に本人名の署名があるものの日付記載がなく、代諾欄には 2018. 10. 29 の日付と姉の氏名が署名されていること、本人欄の署名と代諾欄の署名の筆跡が酷似していることを確認した。

[REDACTED]

・以降、倫理支援・監査室が対応窓口となる。

附属病院長に報告 (第 1 報)

2019. 02. 02 : 研究担当医師から、QMS 担当副病院長に報告 (第 1 報)

2019. 02. 04 : ・ 研究責任医師が同意書を回収した看護師に経緯を確認したところ、姉が患者氏名を本人署名欄に記載していたことを確認したとの報告を受けた。

・ 医学部事務部から、医学研究院生命倫理審査委員会委員長に報告 (第 1 報)

2019. 02. 05 : ・ 研究責任医師から、医学研究院長に報告 (第 1 報)

・ 責任医師から、医学研究院 生命倫理審査委員会委員長に報告 (第 1 報)

2019. 02. 14 : 研究責任医師より国立がん研究センター中央病院に対して、監査回答書を提出 (2. 19 原本受領)

2019. 02. 25 : 附属病院 臨床研究基盤整備推進・管理委員会にて対応状況を確認

2019. 03. 04 : 研究責任医師、医学研究院 生命倫理審査委員会委員長の面談 (倫理支援・監査室同席)

2019. 03. 08 : 厚生労働省 先進医療技術審査部会に対する報告書 (第 1 版) を国立がん研究センター中央病院に提出

2019. 03. 11 : 厚生労働省 先進医療技術審査部会に対する報告書 (第 2 版) を国立がん研究センター中央病院に提出
2019. 03. 14 : QMS担当副病院長に報告 (第 2 報)
2019. 03. 25 : ・ 附属病院 臨床研究基盤整備推進・管理委員会にて対応状況を確認
・ 附属病院長に報告 (第 2 報)
・ QMS担当副病院長に報告 (第 2 報)
2019. 03. 27 : 医学研究院 生命倫理審査委員会にて審議
2019. 04. 02 : 厚生労働省 先進医療技術審査部会に対する報告書 (第 3 版) を国立がん研究センター中央病院に提出
2019. 04. 05 : 附属病院長に報告 (第 3 報)
2019. 04. 09 : ・ 附属病院長に報告 (第 4 報)
・ 厚生労働省 先進医療技術審査部会に対する報告書 (第 4 版) を国立がん研究センター中央病院に提出
2019. 04. 22 : 附属病院 臨床研究基盤整備推進・管理委員会にて対応状況を確認

4-1. 本事案発生の原因

(1) 説明文書に基づいて説明を行った際の経緯から、担当医は本人の文書による同意が必要であることを認識していたと推認できますが、担当医は提出された同意文書を十分確認しなかったため、監査で指摘されるまで本人署名欄の患者氏名が姉により記載されていたことや本人署名欄の日付の未記入等に気づきませんでした。

また、本人の署名が必要であることは、冒頭で説明したのみであったため、署名時、本人・姉はその重要性を覚えていなかった可能性があります。

(2) 申請時における院内での対応を確認したところ、チェックフローが徹底できておらず、既存の研究の変更申請として倫理申請していた原因は、研究担当者が問題ないと認識したこと、及び届出に関わる事務担当と倫理審査委員会事務局の理解が不足していたことによるものです(7.)。

5. 管理者等への報告

医学部附属病院長、QMS担当副病院長、医学研究院生命倫理審査委員会委員長及び医学研究院長への第 1 報が行われています (それぞれ平成 31 年 2 月 1 日、同月 2 日、同月 4 日、同月 5 日)。

以降、附属病院では臨床研究基盤整備推進・管理委員会にて、医学研究院では生命倫理審査委員会にて対応を行うこととなりました (学内・院内の対応窓口は附属病院臨床試験部倫理支援・監査室、厚労省との対応窓口は研究推進課研究企画係)。

6. 研究の改善指示

現時点では管理者による研究者に対する改善指示等はなされていませんが、必要に応じて検討します。医学研究院においては、同年3月27日開催の医学研究院生命倫理審査委員会に先立ち、医学研究院生命倫理審査委員会委員長と本学研究責任医師との面談が同年3月4日に行われており、事実関係の確認、原因究明、是正措置及び再発防止策等について議論がされています。これを受けて、研究責任医師から本研究に関与した医療従事者に対する周知が同年3月5日にされています。

7. 当初「個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査研究（先進医療B）」とは別のプロトコールで申請をした理由

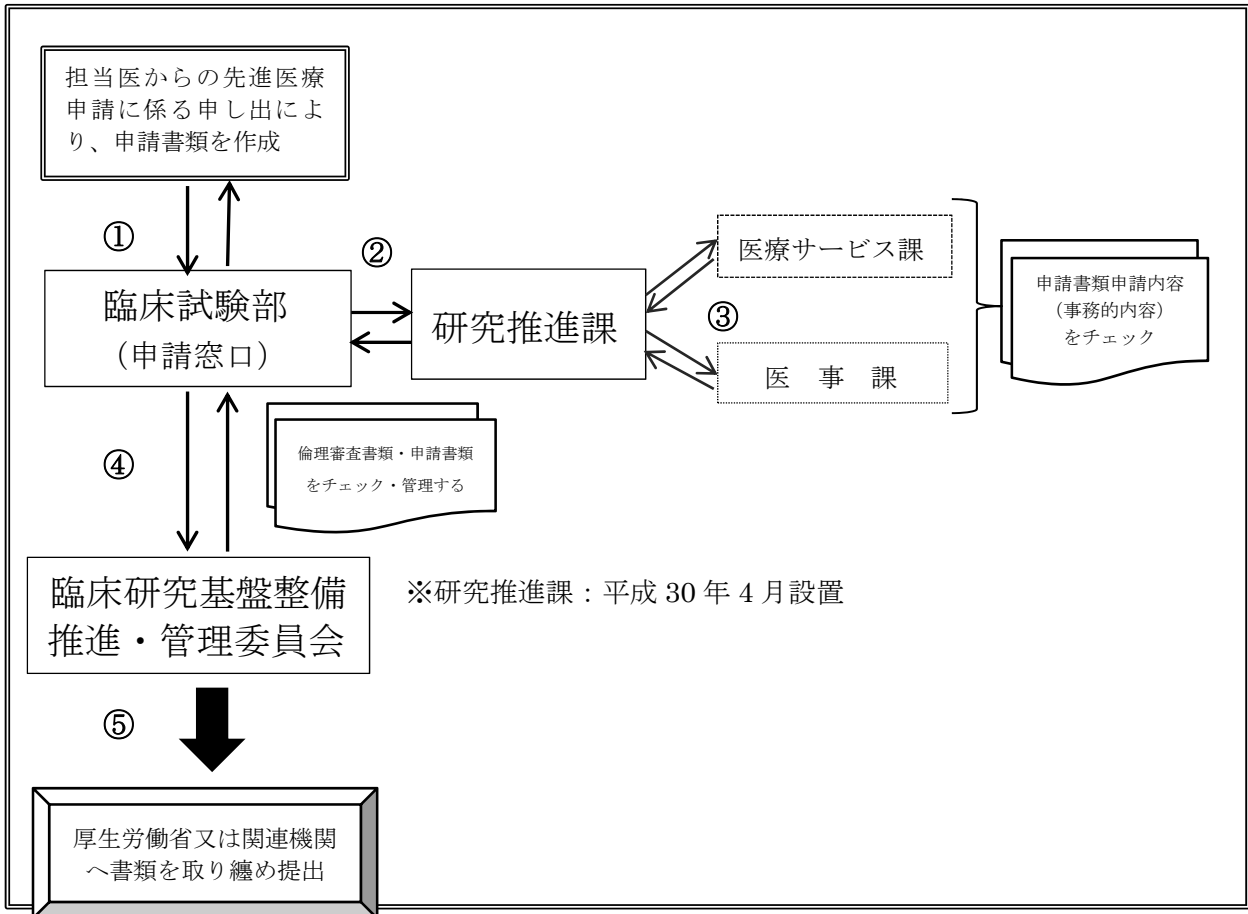
平成30年5月29日に京都大学医学部附属病院主催で開催された当該先進医療の届出に関する説明会において、研究担当者及び附属病院事務職員が出席し、届出方法の説明を受けており、本来、国立がん研究センター中央病院作成の書類（研究計画書及び説明同意文書）にて倫理審査をすべきところ、研究担当者は、次世代シーケンサーを用いたパネル検査を行う研究であった既存の「クリニカルシーケンスで得られたゲノム情報と臨床情報の統合データベース構築」の変更申請で問題ないと認識し、附属病院 医療サービス課及び医学研究院 生命倫理審査委員会事務局においても当該申請が先進医療の研究としての申請であることを正しく理解できておらず、当該既存研究の変更申請として審査、承認を出しました。

先進医療に関する管理体制については、平成30年9月12日付で変更後のフローをお示しましたが、本事案はその移行期に発生したもので、当該変更後のフローが直ちに実施できていなかったこと、深くお詫び申し上げます。

平成30年9月開催以降、先進医療Bの実施状況については、同月12日付のフローに従い、先進医療に関する管理表を毎月作成し、臨床研究基盤整備推進・管理委員会（医療法に基づく病院長の臨床研究のガバナンスを支援する委員会）に対して定期的に報告しています。本研究も同様に同委員会に報告されています。今回ご指摘をいただいた不適正事案としての報告も、事案把握以降、毎月報告されています。なお、平成30年9月12日付のフローでは「臨床研究推進本部」としておりましたものを「臨床研究基盤整備推進・管理委員会」に変更をして運用していることをご報告申し上げます。

今後についても、平成30年9月変更時のフロー（一部変更あり）にしたがって先進医療の管理を行います。また、医学部附属病院のガバナンスが効く形となるよう医学研究院に設置された生命倫理審査委員会と医学部附属病院の連携のあり方についても生命倫理審査委員会の審議結果を受けて病院長からの実施の許可が出る形へと変更をします。引き続き適切な先進医療に関する手続きを実施するよう附属病院のガバナンスの強化に努めます。

【チェック等体制フロー図】



8. 生命倫理審査委員会の審議結果

平成31年3月27日開催の千葉大学大学院医学研究院生命倫理審査委員会において以下の3点について審議が行われ、その結果の報告を受けました。

○生命倫理審査委員会での審議事項

- (1) 倫理審査の過程の確認
- (2) インフォームド・コンセントの取得について本事案の経緯等が指針違反に当たるか
- (3) 是正措置及び再発防止策について

○審議資料

- 資料8-1 個別化医療に向けたマルチプレックス遺伝子パネル検査研究（先進医療B）に関する適格基準逸脱事案について
- 資料8-2 本事案の同意書を再現したもの（2. 事案の概要に記載のある同意書の状態を

再現) 及び説明文書

資料 8-3 国立がん研究センター中央病院からの監査報告書及びこれに対する監査回答書

資料 8-4 本研究に係る倫理審査書類一式

- ・生命倫理審査(ヒトゲノム・遺伝子解析研究)申請書
- ・個別化医療に向けた マルチプレックス遺伝子パネル検査研究 (Protocol No. NCCH1616) 実施計画書Ver. 1.2及び実施計画書別冊参加施設一覧第1.0版
- ・遺伝子プロファイリングに関する研究へご協力をお願い 説明文書・同意書第1.01版及び説明同意文書別冊参加施設一覧第1.0版
- ・研究組織図

○審議結果

(1) 倫理審査の過程について

本研究に係る倫理審査委員会の審査状況について、生命倫理審査委員会事務局から上記審議資料に基づき説明があり、審議過程を確認した。

(2) インフォームド・コンセントの取得について本事案の経緯等が指針違反に当たるか

本事案の経緯等について、生命倫理審査委員会事務局から上記審議資料に基づき説明があり、主に以下の点が確認された。また、委員から、同意書の様式が代諾不要な場合も記載してしまいかねない様式であったこと等が指摘された。

- ・説明文書に基づく説明が行われ、本人と姉の研究参加意思が確認されたのち、担当医による同日の日付記載と署名がなされた同意書が手渡され、その後署名が行われ、看護師を通じて当該同意書が提出されており、患者本人の実質的な研究参加意思はあったものと考えられるが、代諾者署名欄に記載があり、同意書の記載に不備が認められる。
- ・姉が患者氏名を本人署名欄に記載していた点は、代筆であると認められる。
- ・本人署名欄の日付が抜けていた点で、同意書の記載に不備が認められる。
- ・担当医は提出された同意文書を十分確認しなかった点で、同意取得確認プロセス上に逸脱がある。

上記確認・指摘事項を踏まえ、審議の結果、以下のとおり判断された。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針及びヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(以下「指針」という。)及び研究計画書によれば、文書による同意を受ける必要があるところ、本事案では患者本人の実質的な研究参加意思は認められるが、患者本人が署名すべきところ姉の代筆が行われており、また、本人署名欄の日付も抜けていることから、監査報告書及び監査回答書等上記資料に基づいて確認した範囲では、同意取得確認プロセス上の逸脱があり、この点で研究計画書からの逸脱及び指針への不適合が認められる。もっとも、同意書の記載に不備があった代筆事案であり、同意が取得できていないまま研究を開始した事案ではないため、重

大性は無いと認められる。

(3) 是正措置及び再発防止策について

本事案の経緯等について、生命倫理審査委員会事務局から上記審議資料に基づき説明があり、審議の結果、是正措置及び再発防止策（9.（1））が妥当であることを確認した。

9. 是正措置及び再発防止策

(1) 今後類似の事例が起きないように、本事案の概要、これまで以上に遵守を徹底すべきルール、改善に向けた工夫等を附属病院及び医学研究院内で周知します。

これまで以上に遵守を徹底すべきルールとは、誰が署名すべきかをしっかりと説明して同意書を手渡すこと、同意書の回収を担当する者は担当医の指導のもと行うこと、回収後に担当医が日付と署名欄など必要事項を確認すること等を指します。改善に向けた工夫とは、署名する者が署名欄を間違えないまたは署名すべき項目を見落とさないための工夫等を指し、具体的な工夫方法を周知の機会に示す予定です（たとえば、代諾が不要な場合は代諾欄に斜線を引いておくなどが考えられる）。

(A) 本研究に関与した医療従事者に対する周知

同年3月5日に上記の内容を含む周知がされています。

(B) 院内での周知

院内のメーリングリスト（all-byoin）を用いて周知予定（4月中）。

また、特別セミナー（受講必須）（5月24日）で周知予定

(C) 教育・研修における周知

教育研修制度（「臨床研究入門講義」。臨床研究従事者に受講義務があり、研修記録制度の対象ともなっている）のうち同意説明文書の作成を扱う講義（11月13日）の際に、取り扱う予定

(D) 臨床試験品質管理専門部会における周知

臨床研究基盤整備推進・管理委員会の下部組織である臨床試験品質管理専門部会において、臨床試験品質管理委員（臨床試験品質管理委員は、各診療科において適正な研究の推進を担うこととされている）に対して周知予定（4月22日）

(E) 委員研修における周知

不適正事案の周知の一環として、附属病院及び医学研究院の各倫理審査委員会にて周知予定（附属病院；5月20日、医学研究院倫理審査委員会；4月23日、医学研究院生命倫理審査委員会は次回開催時等）。

(2) 申請時の対応に関しても、平成30年9月変更時のフロー（上記「チェック等体制フロー図」）にしたがって先進医療の管理を行います。また、当該フローにしたがって対応を行っていることを上記の機会等で周知します。医学部附属病院のガバナンスが効く形となるよう医学研究院に設置された生命倫理審査委員会と医学部附属病院の連携のあり方についても生

命倫理審査委員会の審議結果を受けて病院長からの実施の許可が出る形へと変更をします。
引き続き適切な先進医療に関する手続きを実施するよう附属病院のガバナンスの強化に努めます。

以上