

先進医療審査の指摘事項（藤原構成員）に対する回答

先進医療技術名：II-III A期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法

日付 2014.05.10

所属 国立病院機構名古屋医療センター 呼吸器科

氏名 坂 英雄

1. 本療法は平成23年9月28日の第26回高度医療評価会議で承認された千葉大呼吸器外科からの申請
「非小細胞肺癌に対するNKT細胞を用いた免疫細胞治療（Chiba-NKT）」の試験治療を、その試験の「切除不能進行期または再発」から「術後補助療法（抗がん剤による補助化学療法後ですが）」と、対象をより効果の期待できる患者群に変えたものです。
- 1) 術後補助療法を受ける患者さんは切除不能・再発例よりも全身状態は良いはずですし（術後補助化学療法後なので、免疫能は落ちている時期もあるかもしれませんが）今回の試験については千葉大呼吸器外科の協力も受けるとのこと。可能であれば、現在進行中の千葉大の高度医療（先進医療B）の進捗状況と安全性データ提示を検討してください。
- 2) 試験実施計画書p23 9. 1. 4にあるように、当該試験は付随研究として末梢血サンプルをGWASを使いSNP解析をすることにしてありますが「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の傘下での検討も必要になります。そちらの審議の方が長くかかることも多いので、試験実施計画書と患者同意説明文書はSNP解析については別にした方が、早く各医療機関での審査が済み、実用化の出口を見据えた先進医療Bが早期に開始できるように思います。
別プロトコールとされない理由をご回答下さい。
- 3) 試験実施計画書p29等にある監査ですが、本試験終了後に、NH0本部の総合研究センターの臨床研究統括部長、ひとりが行う記載となっていますが、通常の監査とは異なります。国立名古屋の監査部門（臨床研究中核病院で整備を求められているはず）あるいはどこかのCROに委託して、試験開始前

に1回と途中で1回、そして終了時に1回抽出でも良いと思うので監査を行う方が良いと思います。再考下さい。2施設ですので、経費は200—300万円程度ではないかと思しますので、抛出可能な範囲だと思います。

【回答】

- 1) 問い合わせを致します。現時点で、進捗状況についてのデータを持ち合わせません。現時点で、重篤な副作用情報を得ておりません。
- 2) 名古屋医療センター、九州がんセンターともすでにIRB審査を済ませており、別プロトコルとすることで先進医療B制度での研究開始が早まることはないと考えます。
- 3) 直接臨床試験に参加していない本部総合研究センターが行うことが適切と考えました。本試験に関しては、現時点で外部委託の資金を確保しておりません。臨床研究部長がひとりで行うとの誤解を招かないよう、以下のよう記載を改めます。

適切なトレーニングを受け任命された者が、相互に試験実施施設でモニタリングを行い、試験実施計画書、~~締結された試験契約書~~、及び適応される規制要件に従って試験が実施されている事を確認する。

本試験終了時に国立病院機構本部 総合研究センター 臨床研究統括部長を責任者とする監査を実施し、試験の質を確認する。その他~~試験依頼者あるいは~~規制当局が、試験の実施を調査するため、試験実施施設において監査や査察を実施する可能性がある。試験担当医師・施設は、原資料と試験関連文書への直接アクセス権を提供し、試験に関連するモニタリング、監査、規制当局の査察を受け入れるものとする。

先進医療審査の指摘事項（大門構成員）に対する回答

先進医療技術名：II-III A期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法

日付 2014.05.10

所属 国立病院機構名古屋医療センター 呼吸器科

氏名 坂 英雄

1. 「12. 統計学的考察」における以下の点について検討し、「実施計画書」及び「先進医療実施届出書」で明記してください。
 - a) 「12.2 予定登録数と設定根拠」：「これまでに得られた知見により…」と記述していますが、引用元を明らかにし、2年無再発生存割合を45%と設定した根拠を記述してください。
 - b) 「12.2 予定登録数と設定根拠」：本試験では、ランダム化第II相試験の一つの型としてのスクリーニングデザイン（考え方によってはSimonの2.5相デザイン）を採用しており、有意水準や検出力を比較的緩いものに設定しています。この点は理解できますが、主要エンドポイントにおいてNKT細胞療法群に対する無治療群のハザード比はおおよそ2倍と一つの推奨値（Rubinstein L, Crowley J, Ivy P, et al. Randomized phase II designs. Clin Cancer Res. 2009;15:1883-1890.）よりも大きく、NKT細胞療法群でのかなり大きな治療効果を期待するものとしているようです。この程度の治療効果が得られなければ次相へgoする価値は臨床的にないものとも推察されますが、改善効果を25%又はNKT細胞療法群の無再発生存割合を70%とした理由を記述してください。また、症例集積可能性の点も加筆してください。
 - c) 「12.3 症例の取り扱い」、「12.4 データの取り扱い」：「試験責任医師と医学専門家あるいは統計専門家が(と)協議の上」、症例やデータの採否を行うと記述しています。しかしながら、医学専門家や統計専門家が、実施計画書内で規定する研究組織の誰を指すのか（細胞治療効果安全性評価委員といった第三者的メンバーか？施設担当医師や統計解析担当者か？）が読み取ることができませんでした。明記してください

【回答】

- a) 他の術後補助療法の比較試験を検討し直し、以下の内容に実施計画書」及び「先進医療実施届出書」を訂正させていただきます。

過去に実施された ANITA 試験⁴⁾ のシスプラチン+ビノレルビンでは全症例 (IB 期~IIIA 期: うち IB 期 36%) における 2 年無再発生存割合は 60%弱であった。IB 期が 3 割強を占めていることから、これを考慮すると II-IIIA 期に限った 2 年無再発生存割合は 50%前後と推測される。また IALT 試験²⁾ のシスプラチンベースのレジメンもほぼ同様の 2 年無再発生存割合および IB 期が 3 割強を占めていることからこれらを考慮すると 50%前後と推測される。これらの結果を参考に、無治療群の 2 年無再発生存割合を 50%と考えた。無治療群の 50%に対し、25%の改善効果が期待できると想定した場合、NKT 細胞療法群は 75%となり、生存関数が指数分布に従うと仮定すると HR は 0.415 となる。登録期間 3 年、追跡期間 2 年、有意水準両側 20%、検出力 80%を仮定した場合、1 群あたり 24 例必要となる (必要イベント数は 23)。登録後の不適格や打ち切り例等を考慮して、予定登録数を 1 群あたり 28 例、合計 56 例とした。

文献

4. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:719-27.
2. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-60.
- b) NKT 細胞療法群で大きな治療効果を期待しており、この程度の治療効果が得られなければ第 3 相へ進む価値は臨床的にないと考えております。改善効果を 25%としたのは、千葉大の第 1/2 相試験 (実施計画書, 文献番号 20) に基づいております。

症例の集積に関しては、当面 CPC 設備と細胞療法技術を備えた名古屋医療センターと九州がんセンターで開始し、先進医療 B 制度のもとで施設を拡大する予定です。

文献

- 20 Motohashi S, Nagato K, et al. A phase I-II study of a-galactosylceramide-pulsed IL-2/GM-CSF-cultured peripheral blood mononuclear cells in patients with advanced and recurrent non-small

cell lung cancer. J Immunol 2009;182:2492-501.

- C) 本試験では、医学専門家を置いておりませんので、12.3と12.4の「医学専門家」は、19.3の「試験調整委員会」に置き換えることとします。また、「統計専門家」は、19.10の「統計解析責任者」に置き換えることとします。

12.3. 症例の取り扱い

登録された症例については、試験責任医師と試験調整委員会あるいは**統計解析責任者**とが協議のうえ、試験責任医師が症例の取り扱いを決定する。新たな問題が起こった場合の症例の取り扱いについても、**試験調整委員会**あるいは**統計解析責任者**と協議のうえ、試験責任医師が決定することとし、その項目、内容、決定した日付などを記録し、報告書へ記載する。

12.4. データの取り扱い

データ集計・解析時、原則としてデータの取り扱いは以下のとおりとする。ただし、疑義が生じた場合は、**試験調整委員会**あるいは**統計解析責任者**と協議の上、その取り扱いを試験責任医師が決定する。

2. 「8. 有害事象の評価・報告」において、先進医療B制度で規定されている先進医療の実施に伴う重篤な有害事象及び不具合についての安全性報告や対応についても「実施計画書」及び「先進医療実施届出書」で記述してください。

【回答】

「医政発 0731 第 2 号 厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定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」を遵守するよう、「実施計画書」の記載を改め、「先進医療実施届出書」にも記載を追加しました。

8.4. 有害事象の報告と対応

8.4.1 報告する有害事象の範囲

8.2で規定した重篤な有害事象のうち、プロトコル治療終了後30日以内発生したものとす。ただし、プロトコル治療終了後30日以上であってもプロトコル治療との因果関係が否定できないものは報告対象とする。

重篤な有害事象発生時には、独立行政法人国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会に係る臨床研究等において発生した重篤な有害事象及び不具合等に関する手順書に従い対応する。

~~また、臨床研究実施医療機関の長は『臨床研究に関する倫理指針』第2の3-(9)-②に基づき、厚生労働大臣へ報告する。~~

8.4.2 重篤な有害事象が発生した場合の措置

- 1) 重篤な有害事象が発生した場合は、試験責任医師または試験担当医師は直ちに適切な処置を施し、被験者の安全性の確保をはかるとともに、原因究明に努める。
- 2) 重篤な有害事象が発生した場合には、試験責任医師または試験担当医師は本治療との因果関係の有無に拘わらず、その事象を知り得てから72時間以内に重篤な有害事象の発生について「重篤な有害事象に関する報告書」を用いて、その時点で判明しているところまで作成し、研究代表者、研究実施施設長を通じて国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会、研究事務局へ連絡する。
- 3) 試験責任医師は、重篤な有害事象を知り得てから7日以内に「重篤な有害事象に関する報告書」を完成させ、研究実施施設長を通じて国立病院機構中央倫理審査委員会、研究事務局へする。
- 4) 重篤な有害事象が発生し、研究代表者が本治療法との因果関係が否定できないと判断した場合は、研究代表者は、速やかに細胞治療効果安全性評価委員会に研究の継続可否について諮問し、諮問結果に基づき判断した対応方法を実施する。

8.4.3 厚生労働省への報告義務

研究事務局は、平成24年7月31日付け医政発第0731第2号厚生労働省医政局長通知「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」に基づき、厚生労働省医政局長に報告する。

また、薬事法（昭和35年法律第145号）第77条の4の2第2項の規定に留意し、臨床研究実施医療機関の長の責任において適切に対応する。

また、本臨床試験に関連する予期しない重篤な有害事象が発生した場合は、臨床研究に関する倫理指針の規定に則り、臨床研究実施医療機関の長は、施設内におけるしかるべき対応（IRB審議、厚生労働大臣への報告）の責任を有する。

3. 「9.2. 観察・検査・報告スケジュール」について、厳密には、登録後数か月の間、胸部 X 線検査や胸部 CT 検査の実施タイミングやその頻度において両群で違いがあるように思います。主要エンドポイントへのその影響の有無について言及しながら、このようなスケジュールを採用した理由や根拠について「実施計画書」及び「先進医療実施届出書」で記述してください。

【回答】

再発をイベントして観察する研究として、タイミング、頻度をできる限り両群で揃えることが必要であると考えます。ただ、本試験は、プラセボを用いる

比較試験ではありませんので、NKT細胞療法後の主として、安全性を担保するために実施する、通院、検査を標準治療群で、同様に実施することは適切でないと考えます。できるだけ再発の規準となる検査に大きな差が生じないように、主たる評価法である、画像検査の頻度を規定しました。その旨、実施計画書に記載しました。

4. その他

試験実施計画書の以下の点について記載を整備してください。先進医療実施届出書の該当箇所についても同様です。

- p. 1, 「0.2 目的」：主要エンドポイントについてですが、ログランク検定を用いて無再発生存時間曲線の比較を行うわけですので、「2年無再発生存割合」→「無再発生存期間」とした方がよいのではないのでしょうか。2年時の割合に関心があることは理解できますが、これは統計解析の中で推定される、いわば集団に対する統計量ですので、統計的事項で規定すればよいと考えます。ご検討ください（その他の箇所での記述も同様）。
- p. 5, 「2.1. 非小細胞肺癌切除成績の現状」：原発性肺癌死亡者数の数値と引用文献1)の数字が整合していないようです。最新の資料を引用して記述してください。
- p. 5, 「2.2. 対象に対する標準治療」：引用文献2)～9)が文中で引用されていないようですので、対応してください。
- p. 27, 「12.1. 解析対象集団」：「契約期間外の登録等」とは本試験において何を指すのでしょうか。明らかにしてください。
- p. 29, 「14. モニタリング及び監査」：「その他試験依頼者あるいは…」とは誰を指すのでしょうか。必要なければ削除した方がよいです。
- p. 31, 「15.4. 個人情報の保護」：「登録時に発行される被験者識別コード」は、各施設の試験責任/分担医師が付与するものであり、登録時に発行されるのは、本試験ですと「被験者番号 (NH0 No.)」や「症例登録番号 (NKTLG No.)」ではないのでしょうか。そうであれば、修正してください。
- p. 35, 「19.3. 試験調整委員会」という語は、「19. 研究組織」の章でしか現れておらず、その役割や業務内容が明らかでないようです。対応してください。

同意説明文書の以下の点について記載を整備してください。

- p. 3, 「3. この臨床研究の目的」：「投与を行わなかった群に比べて、2年後の時点で、再発率が少なくなるかどうかを検討することを目的としています」という文言ですが、「投与を行わなかった群に比べて、無再発生存期間を延長

するかどうかを検討することを目的としています」といった方が、患者の benefit を示す点でより正確ではないでしょうか。ご検討ください。

【回答】

- p. 1, 「0.2 目的」: 主要エンドポイントは、「2 年無再発生存割合」→「無再発生存期間」といたします。
- p. 5, 「2.1. 非小細胞肺癌切除成績の現状」: 原発性肺癌死亡者数の数値を、厚生労働省 人口動態統計 2012 年に基づいて、71,518 人と改訂します。
- p. 5, 「2.2. 対象に対する標準治療」について、文献 2) ~9) の引用を改訂しました。
- p. 27, 「12.1.1 最大の解析対象集団 (full analysis set: FAS)」の中にある「契約期間外の登録等」は、削除いたします。

12.1.1. 最大の解析対象集団 (full analysis set: FAS)

本試験に登録された患者を最大の解析対象集団 (FAS) とする。ただし、重大な試験実施計画書違反 (同意未取得、~~契約期間外の登録等~~) の患者については除外する。

- p. 29, 「14. モニタリング及び監査」: 以下の様に訂正いたします。

14. モニタリング及び監査

適切なトレーニングを受け任命された者が、相互に試験実施施設でモニタリングを行い、試験実施計画書、~~締結された試験契約書~~、及び適応される規制要件に従って試験が実施されている事を確認する。

本試験終了時に国立病院機構本部 総合研究センター 臨床研究統括部長を**責任者とする**監査を実施し、試験の質を確認する。その他**試験依頼者あるいは規制当局が**、試験の実施を調査するため、試験実施施設において監査や査察を実施する可能性がある。試験担当医師・施設は、原資料と試験関連文書への直接アクセス権を提供し、試験に関連するモニタリング、監査、規制当局の査察を受け入れるものとする。

- p. 31, 「15.4. 個人情報の保護」: 「登録時に発行される被験者識別コード」は、「症例登録番号 (NKTLC No.)」と修正します。
- p. 35, 「19.3. 試験調整委員会」は、以下の調整業務を行うために設置しました。19.3 に追記しました。

(以下の調整業務を行う)

試験実施計画書の内容の細目についての多施設間の調整

試験中に生じた治験実施計画書の解釈上の疑義の調整

問題症例の取扱い（12.3）、症例データの取扱い（12.4）に関する多施設間の調整

その他、多施設共同試験における実施医療機関間の調整に係わる業務

試験の進行に係る調整

その他必要な試験業務に係る調整

- p. 3, 「この臨床研究の目的」の記載を以下の様に改めました。

今回の臨床試験は、手術により肺癌を完全に切除した非小細胞肺癌の患者さんで、手術後の補助化学療法を受けた後も、再発が確認されていない方を対象として、無治療で経過を観察する群と、 α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞の静脈内投与する群を比べて、**再発せずに生存する期間を延長**するかどうかを調べることを目的としています。さらに α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞の静脈内投与をした場合の安全性や身体の中で起こる免疫反応についても検討します。

先進医療審査の指摘事項（佐藤構成員）に対する回答

先進医療技術名：II-III A期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法

日付 2014.05.10

所属 国立病院機構名古屋医療センター 呼吸器科

氏名 坂 英雄

1. 説明文書の2ページ目、「2. あなたの病状について」の中で、化学療法の治療成績からみて、「癌が消失することはほとんどありません」という説明が適切か、ご一考ください

【回答】

「2. あなたの病状について」を以下の様に改訂いたします。

あなたの病名は、手術により完全切除された非小細胞肺癌です。あなたは、これまでに手術で癌を切除した後、再発予防の為に「術後補助化学療法（シスプラチン+ビノレルビンによる治療）」を行ってきました。今後は、無治療で定期的な診察により経過観察し、再発の徴候がある場合には、その時の病状にあった適切な治療を実施することが現在の標準的な治療方法です。

術後補助化学療法で使用された抗癌剤は、医薬品としてすでに承認されたもので、どの抗癌剤も腫瘍縮小や生存期間の延長などの効果のある一定の割合で認めますが、~~癌が消失することはほとんどありません~~。また、これらの抗癌剤には、骨髄抑制、下痢、悪心・嘔吐、肝腎機能障害、皮疹、間質性肺炎など、抗癌剤の種類によって様々な副作用があります。

先進医療審査の指摘事項（松山技術委員）に対する回答

先進医療技術名：II-III A期非小細胞肺癌完全切除症例を対象とするNK T細胞を用いた免疫療法

日付 2014. 05. 10

所属 国立病院機構名古屋医療センター 呼吸器科

氏名 坂 英雄

1. 試験薬概要書

記名が国立病院機構九州がんセンターの先生になっていましたので、修正お願いします。

（申請医療機関は名古屋医療センターである一方、本試験の主任研究者が九州がんセンターの医師が担当している。本来、細胞調製の責任の所在を明らかにすべきとの観点から、細胞の調製に際し、一致している必要があるのではないのでしょうか？）

【回答】

研究代表者， 研究事務局を改めました。

2. 製造関連

溶液の調製にかかる手順書は添付されていることを確認しました。NKT 細胞調製にかかる手順書は添付されているのでしょうか。どこにありますか、ご教授ください。

【回答】

「12-3 名古屋医療センター臨床研究センターCPC 関連文書.pdf」の「5-4 細胞調製手順書/記録書に関する手順書」に記載されております。

3. Verification（いわゆるコールドラン）について

千葉大学で NKT 細胞を用いる先進医療が行われています。同じ調製法だと思いますが、CPC が変わると同じものできない事があります。名古屋医療センターで1例の投与経験があるとのこと。この時の記録はあるのでしょうか。記録があり、評価できれば、あえて verification（コールドラン）を求めません。

【回答】

千葉大に担当者を派遣して、技術移転を行い、同じ調整法を用いております。経験しました 1 例の細胞品質評価に関する記録は保存し、その結果が千葉大学での細胞調整時と遜色ない結果であることを確認しております。

4. 細胞品質評価について

Minimum consensus として、無菌性担保、マイコプラズマ否定、エンドトキシン規格値以下は当然として、NKT ができているかは非常に重要な論点です。千葉大学の先行例でもこの評価だけでしたでしょうか。千葉大学が無菌性担保、マイコプラズマ否定、エンドトキシン規格値以下のみで了承されているなら、今回は了としますが、NKT 細胞の有用性評価と言えるのか、という疑念が残ります。コメントをいただければと思います。

【回答】

本治療は NKT を培養して輸注するものではなく、NKT を刺激する細胞を調整して輸注するものになります。NKT ができているかの評価は製品出庫前に判定することは出来ません。「NKT を刺激する細胞」ができているかどうかについては輸注前後の観察項目として理研にて評価しております。これは「プロトコルの 9.1.2 プロトコル治療中の観察項目」に記載しております。

5-1. バリデーション計画書 (モニタリング)

- ① 業者が作成したバリデーション計画書 (モニタリング) に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落しています。加筆ください
- ② 点検記録書の様式が添付されていません。ご提出ください。

5-2. バリデーション計画書 (サニテーション)

業者が作成したバリデーション計画書 (サニテーション) に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落しています。加筆ください。

5-3. バリデーション計画書 (工程管理)

- ① 業者が作成したバリデーション計画書 (工程管理) に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落しています。加筆ください。
- ② 点検記録書の様式が添付されていません。ご提出ください。

5-4. バリデーション総括計画書 (総括計画)

- ① 業者が作成したバリデーション計画書 (総括計画) に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落しています。加筆ください。
- ② バリデーションの総括計画であるので、先進医療実施届出書の「その他」

の最初にファイルされるべきものであるのに、モニタリング・サニテーション・工程管理の次にファイルされています。(全体的に統制とれた形式に纏められておらず、読みにくい申請書になっています)。

5-5. バリデーション計画書 (施設)

- ① 業者が作成したバリデーション計画書(総括計画)に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落しています。加筆ください。
- ② 施設のバリデーション計画書であるのに、構造設備の項目が欠落しています。ご対応をお願いします。
- ③ 空調設備のバリデーション項目が、風量・換気回数の確認と清浄度の確認のみで、「室圧の確認」・「HEPAフィルターの確認」が欠落しています。ご対応をお願いします。

図として、気流方向図、HEPAフィルター設置図、清浄度区分図、人と物の動線図 等が必要だと思います。ご対応をお願いします。

- ④ 前記②の構造設備の項目として、下記の項目を記載すべきです。

I パネル・扉・床の据付時適格性の確認

II 室内設備機器の据付時適格性の確認 (照明・コンセント・パスボックス・手洗い器等)

III 空調機及び吸排気ファンの据付時適格性の確認

IV 空調給気系ダクト・保温の据付時適格性の確認

V 制御盤の据付時適格性の確認

VI 配管・保温の据付時適格性の確認

VII 空調制御器の据付時適格性の確認 (ダンパー類・差圧ダンパー・センサー類)

各項目に関する図があれば、添付する。

- ⑤ 全ての項目に関し、記録書が添付されていません。記録書を提出ください。

5-6. バリデーション計画書 (機器)

- ① 業者が作成した全てのバリデーション計画書(機器)に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落していました。加筆ください。
- ② 全ての機器に関し、点検記録書の様式が添付されていません。ご提出ください

【回答】

バリデーションに関する書類一式に承認者サイン、日付がありますが、未記入な状態で電子化されたものを添付しておりました。承認者サイン、日付が入ったものを添付致します。

5-1 ~ 5-6

②点検記録書の様式とはバリデーション実施時に使用している記録書と考えてよろしいでしょうか。

5-5

②及び④ 施設のバリデーション（構造設備の項目）につきましては、CPC 設置時に施設 IQ を行っておりますので、2013 年度のバリデーションでは実施しておりません。

③「HEPA フィルターの確認」につきましては、2013 年 2 月のバリデーションの際に実施しておりますので文書を追加しました。PAO を使用しての確認となりますので、HEPA の目詰まり等を考慮し、交換時のみの実施としております。

「室圧の確認」につきましては、日常の点検業務において異常がない事を確認しているため、未実施となっております。

気流方向図、HEPA フィルター設置図、清浄度区分図、人と物の動線図につきまして書類を添付致します。

6. バリデーション報告書関係

各項目に関し、個別に記載しないが、報告書に対し、施設側の承認者サイン、日付が欠落している。承認者のサイン、日付が欠落している報告書は、公的には、不備な書類となっております。加筆ください。

【回答】

承認者サイン、日付が入ったものを添付致します。

7. バリデーション関係全般

この先進医療実施届出書のバリデーション関係の書類には、OQに関する計画書及び報告書のみが添付されているが、新規に施設を設置した場合は、DQ (Design Qualification) とIQ (Installation Qualification) も必要となる。機器に関してもOQだけではなく、IQ (Installation Qualification) が必要となります。CPC 設置時に必ず実行しているはずですが。

また、必要な書類が揃ってない事と、承認者のサインが無い書類が添付されている事から、施設及び機器のバリデーション書類としては、問題があるのではないのでしょうか。

【回答】

7. 機器 IQ につきましては、2013 年 2 月実施しております。DQ につきましては CPC 設置時には、実施をしておりません。施設 IQ につきましては 2004 年時に施設設置したさいの IQ 報告書を添付いたします。サイン済みの書類は整備されておりましたが、業者より送付された電子版を添付しておりました。再度サイン済みのものをスキャンし、添付致しました。

8. 図書関係

添付されている図書は、体系化されてない為、添付されている図書が混沌としている。1 標準書・3 管理基準書・上位の手順書・各基準書に基づく標準作業手順書及び記録書、報告書をしっかり体系化して添付すると見やすくなると思われます。

【回答】

提出いたしました「12-3 名古屋医療センター臨床研究センターCPC 関連文書.pdf」の 1~3 枚目の文書一覧を御覧ください。列毎にレベルが設定されております。

最上位の文書：1-1 品質マニュアル

上位の基準書：「文書一覧の左列」3-1 製品基準書、4-1 衛生管理基準書、5-1 製造管理基準書、6-1 品質管理基準書

中位の標準業務手順書：「文書一覧の中列」2-1 品質マネジメントシステム関連文書 等

その他の記録書・標準書：「文書一覧の右列」1-1-1 品質マネジメントレビュー記録 等

見やすいように千葉大学が先進医療に提出した書類に準じ、主な文書は体系化し、更に1つのファイルにまとめております。