

先進医療における倫理指針違反及び実施手順違反に関する最終報告書

平成 26 年 3 月 28 日

高知大学

目次

I. 今回の事例で問題となった点	1
先進医療における倫理指針違反及び先進医療実施手順違反について	1
II. 高知大学医学部としての対応	1
1. 調査委員会の設置	1
2. 調査内容	2
(1) 臨床研究の倫理委員会承認と先進医療申請	2
(2) 先進医療実施体制と実施計画書の遵守状況	5
(3) 倫理委員会事務局および先進医療担当事務の作業手順 (SOP)	6
(4) 臨床研究に関する教育体制	6
3. 検討事項	7
(1) 本事案が発生した原因	7
(2) 臨床研究および先進医療の管理体制、実施体制の問題点	9
(3) 先進医療実施体制と実施計画書の遵守が不十分であった理由	9
4. 再発防止策	9
(1) 臨床研究の倫理審査・管理体制の見直しと強化 (体制、SOP)	9
(2) 教育、ファカルティ・ディベロップメント体制の整備	10
(3) 医学部としての管理体制の整備	12
(4) 国際認定基準に達する倫理審査制度及び再発防止対応に向けたタイム テーブル	13
<総括>	14
5. 被験者への報告、関係者の処分・公表等	16
①被験者への報告	16
②当該研究責任者らの処分	16
(添付資料等)	17

I. 今回の事例で問題となった点

先進医療における倫理指針違反及び先進医療実施手順違反について

本事案は、高知大学医学部附属病院において、泌尿器科教授を研究責任者、同科准教授を研究実施の責任者として、薬事未承認薬である 5-アミノレブリン酸を組織蛍光薬として投与し、同じく薬事未承認機器である蛍光カメラを用いて観察することにより、膀胱がんの内視鏡手術において、がんの存在領域を明瞭に蛍光させることにより、診断性能を高め、ひいては手術成績を向上させようとする光力学的診断に関する臨床研究を、先進医療^{*1}として発展させ実施する過程で発生した。

* 1 本研究の先進医療制度における技術区分は、「第 3 項先進医療（高度医療）」として申請・承認され、その後の制度改正に伴い現在は「先進医療 B」として取り扱われている。本報告書では、文書名・会議名・制度を除き、表記を「先進医療」と統一した。

平成 16 年及び平成 18 年に倫理委員会の承認を受けて開始した同臨床研究について、先進医療への申請を行い、高度医療評価会議及び先進医療専門家会議の承認を受けて、実施したが、先進医療を独立した研究計画を持った臨床研究として、倫理委員会の審査を経て実施すべきところを、適切な時期に倫理審査を受けていなかった。また、その実施内容においても、現在の先進医療において求められる品質管理及び品質保証に必要な専門家によるデータ管理、モニタリングという点について、適切に実施されていなかった。

II. 高知大学医学部としての対応

1. 調査委員会の設置

本事案については、平成 25 年 12 月 20 日に当該研究者、事務担当者、および倫理委員会委員長から医学部長及び学長に報告を行った。詳細な調査や再発防止策などの対応は医学部で行うこととなり、医学部長の指示によって、調査委員会を設置し、事実関係の確認と原因究明を行うことを決定した。翌週 12 月 26 日に厚生労働省担当官に高知大学医学部としての方針を報告するとともに、同日の倫理委員会において本事案についての報告を行い、臨床研究に関する倫理指針違反については、公表に関する審議を同委員会で行い、翌 27 日に医学部ホームページ上で公表を行った。

調査委員会は、医学部長を調査委員長として、倫理委員会から委員長及び看護師を含む 5 名の委員を選出するとともに、臨床研究・倫理指針などに精通した外部の専門家 3 名に本事案に関する調査委員会委員就任の内諾を得て、12 月末までにメンバーを決定し、直ちに事実確認の事務的調査を開始した。

当委員会の委員は次のとおりである。

委員長 橋本良明（医学部長）、副委員長 菅沼 成文（倫理委員会委員長、医学部環境医学教授）、深谷 孝夫（倫理委員会委員、医学部産科婦人科学教授）、横山 彰仁（倫理委員会委員、医学部血液・呼吸内科学教授）、齊藤 源頭（倫理委員会委員、医学部薬理学教授）、金子 努（倫理委員会委員、金子努法律事務所弁護士）、山縣 然太朗（山梨大学医学部社会医学講座教授）、川上 浩司（京都大学理事補、大学院医学研究科社会健康医学系専攻 薬剤疫学分野教授）、天野 慎介（一般社団法人グループ・ネクサス・ジャパン理事長）

平成 26 年 1 月 7 日に第一回調査委員会を開催し、その時点までに把握した事実関係、調査委員会の調査内容案について審議した。また、調査委員長名で事実関係の報告を当該研究者に求めることを決した。

同 16 日に第二回調査委員会を開催した。この中で、当該研究者から資料に基づき事実関係を陳述させ、質疑応答を行った。また、大きな原因と考えられた専門家の関与不足と担当部署の連携不足を補う組織改革案を提示した。

同 27 日に第三回調査委員会を開催した。中間報告書（案）を提示し、これに関する質疑応答を行った。

3 月 3 日に第四回調査委員会を開催した。研究担当者からの説明を受け、臨床研究継続について審議を行った。

調査内容は以下に詳述する。

2. 調査内容

医学部長を責任者とした調査委員会によって、I についての事実関係を調査、確認した。その内容は以下の通りである。

介入を伴う臨床研究の実施に当たっては、臨床研究に関する倫理指針に基づき、研究計画書を提示し、詳細な倫理審査を受け、承認された後に、実施することが求められているが、本事案は、先進医療という未承認薬を用いた臨床研究を実施するというスキーム自体を当該研究者、担当事務が十分に理解せず、必要な手順を踏まずに、先進医療の実施に至ったものである。I に示された臨床研究に関する倫理指針違反と、先進医療実施手順違反とが混在した問題であるため、時系列でそれぞれの関係を整理した別表 2 を元に経緯を説明する。

（1）臨床研究の倫理委員会承認と先進医療申請

本技術に係る臨床研究としての倫理委員会承認と、先進医療としての倫理委員会承認とを混同し、先進医療として厚生労働省に承認された実施計画書を倫理委員会に申請しなかったため、先進医療承認後は臨床研究として倫理委員会に承認された実施計画書を流用する形で、先進医療の臨床研究が実施されてい

たことが本事案の問題である。

まず、臨床研究として適切に倫理審査がなされていたかについて調査を行った。本技術は、泌尿器科教授を研究責任者として、平成16年2月24日(資料2-1)及び平成18年12月26日(資料2-2)に本学倫理委員会で、臨床研究としての承認を受け、適切に実施してきた。膀胱がんの内視鏡手術の際に、5-アミノレブリン酸を用いて病変部を蛍光させ診断を容易にさせる技術であり、実施内容は臨床研究として妥当であった。

次に、先進医療の申請に関わり、申請過程および実施過程において、倫理指針に則って行われたかについて調査した。平成20年に高度医療評価制度が設けられ、同年8月に事前相談として先進医療の申請書類を厚生労働省に仮申請した。それ以後、厚生労働省の指導の下で書類の修正を約1年間繰り返し行った。(資料1-1～1-4)

その一連の指導・修正の中で、平成16年2月24日に承認を受けた実施計画書について、先進医療に向けて「期間延長」や「症例数変更」等を行うべきとの指導を受け、平成21年6月30日に本学倫理委員会で変更承認を得た(資料2-5)。さらに、この変更承認日を高度医療申請様式第1号の「倫理審査委員会の承認日」の項に記すようにとの指導も受け、申請書を完成させた。ただし、本学倫理委員会での変更承認は、「先進医療のために」であり、先進医療の臨床研究計画を改めて審議したものではなかった。こうして厚生労働省に提出した申請書を元に、平成21年9月30日に開催された第11回高度医療評価会議にて審議され、「条件付き適」と評価された(資料1-6)。

この第11回高度医療評価会議にて指摘された条件を満たすべく、平成21年10月～11月に、厚生労働省の指導の下、申請書等を修正(資料1-7)し、実施計画書を新たに提出した(資料2-8)。そして、平成22年1月29日に開催された第13回高度医療評価会議にて「適」と評価された(資料1-8)。その後も厚生労働省の指導により、申請書等を修正し(資料1-9)、平成22年5月18日に開催された第48回先進医療専門家会議(資料1-10)で審議され、同5月20日付で先進医療として承認された(資料1-11)。正しくは、この時点で先進医療として承認された最終的な実施計画書を盛り込んだ新たな臨床研究として倫理委員会の承認を受けるべきであったが、当該研究責任者らは既に実施継続していた臨床研究に対する倫理委員会承認で、「先進医療のために」という変更申請もなされていたため、先進医療の実施についての承認も包含されていると誤認したまま、同7月1日から本学医学部附属病院において開始された。

その後、当該研究責任者である泌尿器科教授は、平成24年5月8日に先進医療の期間延長を希望し、実施状況や延長希望理由等を述べた「第3項先進医療(高度医療)の実施期間延長のお願い」の文書(資料1-14)を、厚生労働省に

提出した。そして、平成 24 年 6 月 27 日に開催された第 32 回高度医療評価会議にて期間延長が承認された(資料 1-15)。しかし、この期間延長の申請に際して、当然、実施計画書が改訂されたが、これを「高度医療別添様式第 3 号、第 4 号」及び「申請内容の変更事項に関する添付文書」として厚生労働省に提出しなかった。また、当該研究責任者らは、先進医療の倫理委員会承認は既に承認されていた臨床研究に包含されているという認識であったため、この期間延長に関しても、平成 21 年 6 月 30 日(資料 2-5)及び平成 22 年 9 月 30 日(資料 2-10)に本学倫理委員で期間延長の変更承認を既に得ていたという認識であった。本来あるべき姿としては、上記の先進医療として承認された実施計画書について平成 22 年 7 月 1 日の実施以前に倫理委員会承認を得た上で、この「第 3 項先進医療(高度医療)の実施期間延長のお願い」の提出以前に、倫理委員会に対して、これを変更申請し、承認を受けるべきであった。

当該研究者らは、モニタリング、中間解析という研究の品質管理・保証の為の作業を(株)CTD と平成 24 年 11 月 1 日に委託契約を締結して実施した際に、上述の第 32 回高度医療評価会議において認められた期間延長等を加えて改訂された先進医療の実施計画書について、倫理委員会で承認を受ける必要があるとの指摘を受け、倫理委員会に変更申請しようとした。ところが、倫理委員会事務局の事前チェックにおいて、改訂前の実施計画書が倫理委員会で承認されていないことを指摘され、初めて、先進医療の実施計画書が倫理委員会で審議されていないことに気付いた。その後、自主的に平成 25 年 1 月倫理申請を提出し、「経口投与」は平成 25 年 2 月 5 日(資料 2-11)に、新規申請として、「経尿道投与」は同年 12 月 4 日(資料 2-12)に、投与方法の追加についての変更申請として本学倫理委員会に申請し、承認を得た。こうして、先進医療に対応する実施計画書の倫理委員会承認が一つに整理された。ただし、この二度の本学倫理委員会において、主な審議内容である期間延長以外の項目も内容変更を行い、承認を受けていたが、その変更点に関して厚生労働省に通知することを失念した。

以上をまとめると、当該研究者は先進医療申請の手続きの中で最初に根拠となった臨床研究の倫理委員会承認欄に実施継続していた臨床研究の倫理委員会承認日を記載したところから、臨床研究と先進医療とのそれぞれ独立しているべき二つの実施計画書の混同が始まった。高度医療評価会議で「適」として承認を受けた先進医療としての実施計画書について倫理委員会承認を受けるべきであった。以前から実施継続していた臨床研究と、先進医療の実施に際して行われる臨床研究とを混同していたため、先進医療のために作成された新たな実施計画書は、改めて本学倫理委員会での審査・承認を得ないまま、本学医学部附属病院における平成 22 年 7 月 1 日の先進医療開始以降、平成 25 年 2 月 5 日まで当該技術が実施されたことになる。

また、臨床研究に関する倫理指針において、介入を伴い侵襲性を有する研究を実施する場合は、公開されているデータベース（国立大学附属病院長会議、財団法人日本医薬情報センター及び社団法人日本医師会が設置したものに限る。）に当該研究に係る研究計画書を登録することが研究責任者の責務となっているが、本先進医療に係る研究計画書は登録されていなかった。

（２）先進医療実施体制と実施計画書の遵守状況

平成22年7月1日以降に実施された先進医療について、先進医療の実施体制と実施計画書の遵守状況について、詳細に調査した。

本事案の先進医療への院内CRCの関与は平成25年1月時点では確認されたが、それ以前の関与は確認されていない。データ管理に関しても、開始以降、研究責任者らが全ての症例について、定期的にEDCシステムに入力を行い、必要項目をチェックするという程度のデータ管理は行っていたものの、平成24年11月1日にCTDとモニター契約を締結するまでは、モニタリングは適切には実施されておらず、平成25年8月に中間解析も実施されてはいるものの、研究責任者らによる報告書という体裁であり、統計解析責任者の関与が無く、且つ、これに対する効果安全性評価委員会の研究継続可否についての意見もまとめられていなかった。

また、本先進医療における全予定症例数は、経尿道投与・経口投与ともに165例であったが、協力医療機関を含めた実施症例数は、経尿道投与13例及び経口投与235例であり、経口投与において予定症例数を超過していた。

実施された症例のうち4例に重篤な有害事象が発生したこと、効果安全性評価委員会及び倫理委員会において、本先進医療技術との因果関係の可能性は低いとして、継続可と判断されたことを、厚生労働省に報告をしなければならぬことの認識が不足していた。

また、先進医療においては、一年に一回以上、研究進捗状況の相互確認を行い、所属施設の規定に従って年次報告を倫理委員会に提出することが求められているが、相互確認は一年に一回以上行われていたもののその内容自体を倫理委員会に報告してはいなかった。先進医療担当事務と倫理委員会事務局との間に相互のチェックが申請時にもなかったが、実施に当たっても、そうしたチェック機能を働かせることのできる体制は存在しなかった。

これらのことから、実施計画書に記載されていたモニタリング、年次報告、予定症例数、中間解析及び厚生労働省が定める高度医療に係る申請等の取扱い等については、適切に遵守されていたとは言えない。一方で、これらの期間においても、光学的診断を用いた医療行為自体は、完成した実施計画書に沿って行われており、この期間に実施された60名を含め、先進医療全期間に本学医

学部附属病院において実施された、経尿道投与11名及び経口投与84名の全ての被験者の同意書は適切に保管されていた。

(3) 倫理委員会事務局および先進医療担当事務の作業手順 (SOP)

本事案に関連した倫理委員会担当事務および先進医療担当事務について、事務の作業手順を確認した。倫理委員会については、研究者から提出された倫理審査申請書を事務担当者等の事務チェック後、次世代医療創造センターが事前チェックを行い、倫理委員会において審議されることになっており、SOP（標準業務手順書）が用意されていた。ただし、こうした体制のみでは、研究者から倫理委員会への申請がなければチェック自体が行われない。

一方、先進医療担当事務では、SOPは作成されておらず、厚生労働省から示された記載要領等に従って、手探りで申請事務を担当したことが明らかとなった。なお、現時点で、他大学を主管施設とし、本学を協力医療機関として実施されている別の先進医療については、適切な手順で、倫理委員会の承認がなされていた。

本事案の先進医療申請当時は、現在の次世代医療創造センターは、臨床試験センターとして設立されたばかりで、臨床研究を専門とする専任の医師が1名で担当していた。その後、徐々に体制を整え、現在は、臨床研究に関する専門家である医師、プロジェクトマネージャー、生物統計専門家、被験者保護を担当するリスクマネージャーを配置しており、本事案のような臨床研究及び先進医療に関する専門部署となっている。しかし現時点においては、上述のように、倫理委員会への申請に関して事前チェックを行っているものの、先進医療の申請には関与していない。また、医師主導治験、臨床研究などで同センターと契約を結んで助言、支援を受けることは可能であるが、医学部内の体制として、同センターがチェック機能を持つという状態ではない。

倫理委員会の業務として、臨床研究については、年一回の年次報告や終了報告を行うことになっており、次世代医療創造センターはこうした業務を倫理委員会の依頼があれば、専門家として業務支援を行っている。今回のような事案については、こうしたチェック機能がより総合的に行われていれば、早期に検出することができた可能性がある。

(4) 臨床研究に関する教育体制

臨床研究に関する教育は、次世代医療創造センターが担当し、臨床研究の実施に当たっては、同センターが実施する初回講習を受講しなければ、倫理審査の申請自体ができない。この後、更新講習を毎年受講することが全ての臨床研究者に要求されている。しかし、これまで実施されてきた初回講習は、臨床実

務に多忙な臨床研究者の現状を勘案し、30分間の短い講習であり、これで十分な教育がなされていたとは言い難い。

また、倫理委員会委員については、委員の多くは臨床研究の経験のある医師であり、疫学を専門とする者も含まれているが、倫理委員会委員としての教育は、臨床研究に関わる制度改変などについての情報提供は随時行っているものの、特別の講習はこれまで実施されていない。

3. 検討事項

2.に基づき、調査委員会において今回の事案の原因を究明するとともに、高知大学医学部として、臨床研究および先進医療についての管理体制を検討する。同様に倫理委員会として、運営体制および教育体制を検討し、さらに当該診療科および研究者の臨床研究および先進医療に関する管理・実施体制を検討する。

(1) 本事案が発生した原因

上記2.(1)の原因は、実施計画書の扱いが、事前に行われた臨床研究と先進医療としての臨床研究との両者を混同し、それぞれの研究計画書を独立したものとして審査する必要性についての認識の欠如に起因する。この認識に立てば、平成20年8月6日の先進医療の事前相談・仮申請提出に際して、先進医療用の研究実施計画を倫理委員会の審査を終え、承認を得ていたであろう。また、この申請書の修正段階においても適切なチェック体制があれば、先進医療としての研究実施計画の倫理審査の必要性を指摘し、承認を得ることのできる時期が平成21年8月19日の先進医療申請書提出までにはあったと思われる。そして、最終的な機会として、高度医療評価会議、先進医療専門家会議で承認された実施計画書を倫理委員会の審査を経て、平成22年7月1日の実施までには承認を受けるべきであった。こうした一連の過誤は、研究責任者らが、先進医療申請以前の臨床研究と先進医療としての臨床研究とを混同し、実施計画書の倫理委員会承認を既に受けているかのように誤認したことに起因している。

また、平成21年3月31日付け厚生労働省医政局長通知「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」には、「高度医療の技術に係る要件」として「院内の倫理審査委員会等において認められた試験計画であること。」と示している。しかし、申請医療機関として本学初の先進医療の申請であったため、当該研究者及び担当事務が経験に乏しく、且つ、臨床研究の専門家の助言を得ずに申請事務を行ったため、「先進医療としての倫理審査」と「臨床研究としての倫理審査」を誤って解釈してしまったものである。

この誤りに気づく機会先進医療の事前申請の際に何度かあった。ところが、先進医療の審査の過程で、高度医療評価会議にて「条件付き適」と評価されたこと、さらには厚生労働省の指導の下に改訂したことなどから、厚生労働省に

提出した書類の詳細について確認するという視点が欠如していた。当該研究者及び事務担当者は、先進医療を臨床研究として倫理委員会の承認を得て行うべきという認識を持たないまま、先進医療の枠組みについて十分に知識、経験のある専門家のチェックの機会を作ることなく申請を行い、先進医療の実施に至ったことが大きな問題であった。

今回の事案について、個別には当該研究者が倫理指針に精通し、特に、治験と同程度の基準を求められる先進医療に関わる臨床研究実施体制を取るべきであったことを熟知しているべきであったが、その点について十分に知識や経験が無く、しかも、専門家の支援も得られない状況で先進医療を開始し、外部専門機関との契約が結ばれる平成24年11月1日まで専門家の支援を受けずに実施していた。当該研究責任者らの研究実施計画の内容についての理解も、不十分であった。このため、先進医療において、通常の研究でも最低限求められる品質管理・保証に加えて、要求されている専門家によるデータ管理、モニタリングについて適切に研究チーム内の専門家にも相談していなかった。

また、申請事務を担当した医事課においても、倫理委員会事務局を担当する総務企画課と先進医療に関して協議をすることもなく、申請事務を行ったことが判明している。すなわち、本事案において、先進医療担当事務と倫理委員会事務局との間に相互のチェックがなされていたならば防ぎ得たものの、そうしたチェック機能を働かせることのできる体制は存在しなかった。

しかし、いくつかの制度改変を経て現在の形になっている先進医療についての知識を持つことは、本学においては、常時、こうした制度の推移について情報を収集している次世代医療創造センターの専門家において他には困難であった。本事案においても、実施計画書作成時点で本センターの前身である臨床試験センターに支援依頼があり、途中まで支援がなされていた。ところが、当初資金的な問題があったこと、臨床研究専門家からの研究の進め方への助言に対し研究責任者側がその重要性を十分理解できず、当該研究者は臨床試験センターと正式に支援契約を結ぶに至らなかった。これにより、研究責任者ら自らで、先進医療を実施する為の、治験と同等の臨床研究実施体制を、データ登録システムも含めて手探りで構築し、実施することとなった。実施途中に、症例の蓄積によって、中間報告書作成等に必要な専門家によるモニター、分析などの必要性を感じ、外部専門機関である(株)CTDとの契約を結んだことにより、今回の倫理指針違反、先進医療実施手順違反が判明した。

この点を見ても、申請時点及び先進医療の実施において、次世代医療創造センターあるいは、それに類する専門能力を持つ外部機関の支援を得ることが必須であったにも関わらず、これを十分に得ることができなかったために、本事案が発生したのである。

(2) 臨床研究および先進医療の管理体制、実施体制の問題点

臨床研究は倫理委員会で承認を受けたものに関しては、年次報告、終了報告を求めるなど、進捗状況を管理している。また、倫理指針の種類に応じて、審査に必要な項目についての説明を求めているため、先進医療などの制度によって、申請方法や審査内容を変えている訳ではない。従って、臨床研究の種類によって、体制を強化するなどの対策はこれまでなされていない。

一連の臨床研究の進捗管理を活用すれば、今回のような事案についても早期に察知し、適切な支援を行うことができたと考えられるため、倫理委員会独自のモニタリング体制の構築が必要と考えられる。

(3) 先進医療実施体制と実施計画書遵守が不十分であった理由

今回の事案では、当該研究責任者が倫理指針を十分に理解するとともに、特に、治験と同程度の品質管理・保証の基準を求められる先進医療の意義を理解し、必要な臨床研究実施体制を適切な時期に構築し、実施すべきであったということは、申請のみならず、その実施についても同様である。しかし、その点について十分な認識、及び知識や経験が無く、しかも、専門家の支援も得られない状況で先進医療が開始されたことに起因する。

4. 再発防止策

(1) 臨床研究の倫理審査・管理体制の見直しと強化（体制、SOP）

今回の倫理指針違反及び先進医療手順違反は、臨床研究に関わる研究計画立案から倫理審査、実施に至る一連の事務手続きと業務遂行に関して、統括して管理する体制が欠如していたことによる。これを改善する為に、次世代医療創造センターに規制担当官（仮称）を配置し、先進医療を含むレギュレーションの要求度の高い臨床研究に関しては、申請及び遂行に関して、一元的に助言・支援を行う。この規制担当官の助言・支援を受けながら研究者、倫理委員会事務局、先進医療担当部署などがそれぞれの業務を分担し、申請及び臨床研究の支援を行う。

国立大学附属病院長会議常置委員長、国立大学附属病院臨床研究推進会議会長提言による「臨床研究の信頼性確保と利益相反の管理に関する緊急対策」によれば、特に、先進医療については、新薬の治験や製造販売後臨床試験に次ぐ品質管理及び品質保証の基準（レベル）が要求される。具体的には、実施施設での品質管理・記録（原資料）の保存・データのトレーサビリティといった基本的な品質管理に加えて、専門家によるデータ管理とモニタリングが要求されている。倫理審査の場にあっても、こうした品質管理・品質保証の基準に応じ

た審査を行うことができるよう、倫理審査申請書類に先進医療としての申請であることを容易に判別できるよう改善し、倫理委員会委員に対しても臨床研究の種類に応じて、求められる品質管理・品質保証が確保されていることを確認するよう教育する。

学内の全ての臨床研究は倫理委員会事務局に登録されており、これまで定期的な年次報告、終了報告の提出義務付けていた。これに加え、特に、介入研究に関しては、年に数件は倫理委員会が次世代医療創造センターに協力を得ながら独自にモニタリングを行うことで、問題点を早期に発見し、適切に指導するとともに、専門的な支援を受けての改善が必要な場合は、次世代医療創造センターの支援に繋げる。

こうした臨床研究の実施にかかる諸手続きや制度に対する理解不足を解消するために、臨床研究に関わる研究者全てに対して、これらの手続きをまとめた文書を配布し、周知徹底するとともに、下記で検討した講習を受講させる。

(2) 教育、ファカルティ・ディベロップメント体制の整備

本事案のように分かり易いとは言いがたい先進医療制度について、研究者個人が理解し申請を行うことは元々困難であった。しかし、倫理委員会及び次世代医療創造センターにおいて、学内の研究者個人の臨床研究に係る理解の不十分さを認識していたものの、学内の臨床研究者を対象とした教育の見直しが、皆無とは言わないまでも、適切には進められて来なかった。

こうした現状を鑑み、今回、下図に示すように教育体制を強化し、研究責任者及び研究分担者については臨床研究の基本的事項を網羅的に理解できるよう8つのテーマを受講するという改革案が次世代医療創造センターから提案され、医学部役員会（3月4日）での承認を経て、病院運営委員会（3月11日）、医学部教授会（3月21日）において報告され、了承された。平成26年度第1回の初回講習は4月中旬頃開催する予定である。

* 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"> ・平成 26 年度は、6 回程度開催 (4 時間/回)。土曜日の午後等に実施予定。 ・いずれか 1 回の受講で講習済み登録とする。 ・内容は別表のとおり。 <p>※平成 26 年度は移行期間として、更新講習の受講により平成 25 年度以前の登録を更新できるとするが、平成 27 年 4 月 1 日以降は、初回講習を受講していない者は臨床研究を実施できないこととする。</p> <p>※平成 27 年度以降は、平成 26 年度の受講状況により開催回数等を検討する。</p> <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"> ・年に 8 回開催 (30 分/回)。平日 18 : 00 頃から実施。 ・いずれか 1 回の受講で講習済み登録とする。 ・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 回の受講で更新講習済みとみなす。 ・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 回の受講で更新講習済みとみなす。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"> ・委員に就任する際に、C I T I Japan 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。 ・臨床研究リスクマネジャーも受講を義務付ける。 ・新たな通知等に関しては、その都度倫理委員会の場等で情報提供を行う。 <p>※米国の倫理委員会認証機関である OHRP (Office for Human Research Protections : 被験者保護局) の認証を得るためには、医学部長・病院長等の施設長が同プログラムを履修する必要がある。</p> <p>※学内委員は、自身が出席できない場合に代理出席する者を 1 名以上指名することとし、その者にも受講を義務付ける。</p>	<p>2. 倫理委員会委員に対する教育</p> <ul style="list-style-type: none"> ・倫理委員会の場で、新たな通知等に関して情報提供することはあるが、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	飯山	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	熊谷	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	浅野	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	DM	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	飯山	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	規制担当官	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

この改善案については、今後、国立大学病院臨床研究推進協議会トピックグループ4（教育・研修）においての議論も参考に必要に応じて改定を行う。

また、これらを、附属病院内の医療安全・感染対策など、実務担当者に対して受講を必須とする講習会と同様の扱いとするとともに大学教員の資質向上のためのファカルティ・ディベロップメントの講習としても実施する。

(3) 医学部としての管理体制の整備

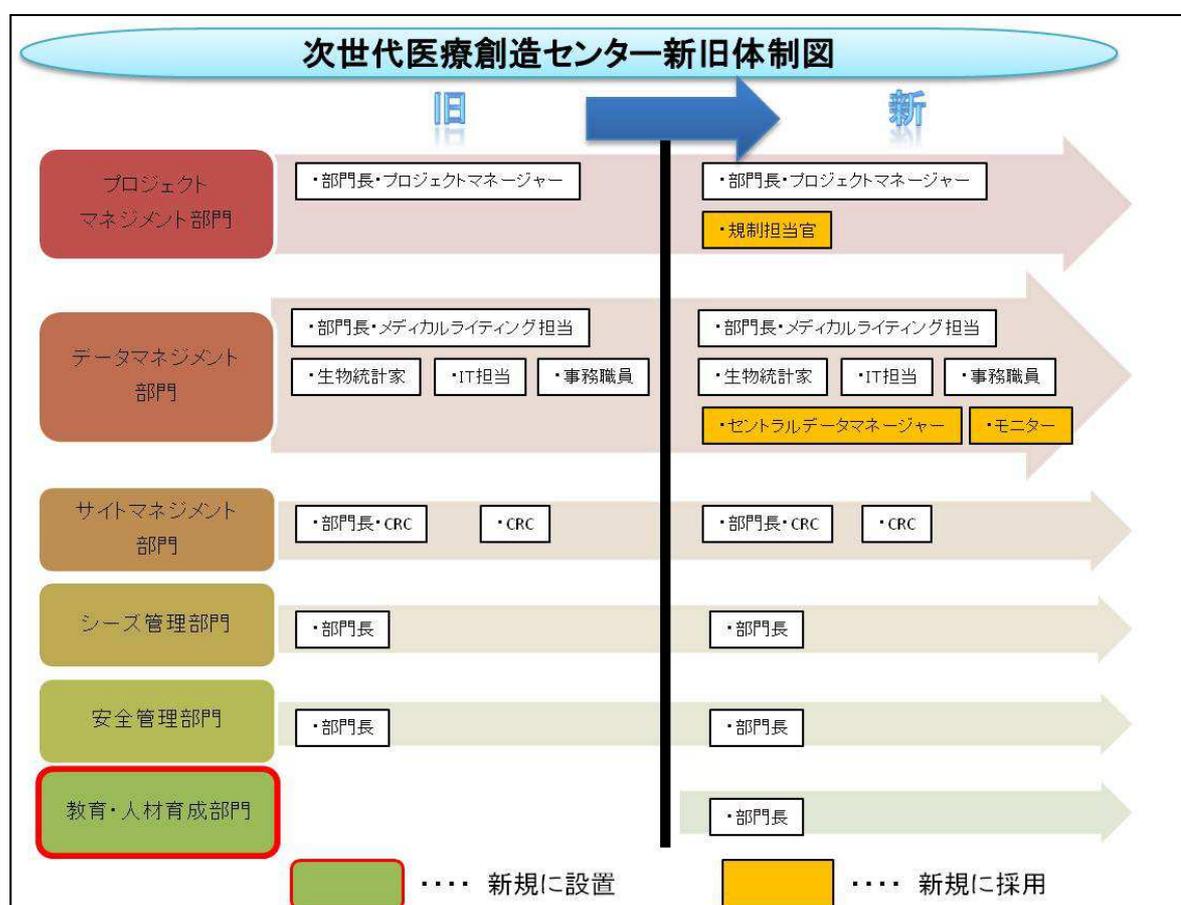
医学部長が指揮を執り、医学部附属病院次世代医療創造センター、医学部倫理委員会、医学部事務局内の先進医療担当事務を連携させる体制を確立することで上述(1)を実現する。これに必要な人員配置についても、医学部長が責任を持って適切な措置を講ずる。

本事案は、単に当該研究者と事務担当者が経験の少ない制度への申請において、単純な誤りを見過ごし、倫理指針に違反し、先進医療の申請手順を誤ったと矮小化することはできない。他の研究者が同じ誤りを繰り返す余地を残さないよう、臨床研究の管理体制をより実地的なものにして、臨床研究者自体の教育とその支援体制をも同時に強化しなければならない。

これを実現する為には、次世代医療創造センターをさらに強化して、薬事、レギュレーション、プロジェクトマネジメントを総合的に行うことができるよう人材を確保することが必須である。現在、臨床研究の専門家である医師、プロジェクトマネージャー、生物統計専門家、被験者保護を担当するリスクマネージャーを配置しているが、まず、今回の問題となったレギュレーションを担当する規制担当官を新たに配置する。さらに、セントラルデータマネージャー、モニターを配置して、一連の支援業務を総合的に担当できる専門部署へと改革

する。こうした人材の配置には費用負担が常に課題となるが、臨床研究の実施に必須の改革として断行する。

本センターでは、それぞれの臨床研究に求められる品質管理・保証の基準に応じて、適切に支援する体制をオーダーメイドで構築する。上述の体制強化によって可能になる総合的な支援を、効果的に行うためには、個別の臨床研究に求められる品質管理・保証の基準に応じて必要な支援内容を、研究責任者と支援者の双方が共通理解を持つことが必要である。支援相談の際に活用できる研究者向けと次世代医療創造センター担当者向けに、品質管理・保証の基準と必要な支援内容を対比したチェックリストを作成する。



(4) 国際認定基準に達する倫理審査制度及び再発防止対応に向けたタイムテーブル

現在、高知大学医学部倫理委員会は、米国の倫理委員会認証機関である OHRP (Office for Human Research Protections: 被験者保護局) に登録済みである。この OHRP 登録は、OHRP 認証を得る為の第一歩であり、OHRP 認証は米国の公的研究費を獲得して臨床研究を実施する機関においては必須のものである。

OHRP 認証は、米国の被験者保護法である連邦規則 (Code of Federal Regulations: 45 CFR 46.103) を遵守しているという保証 (Federal wide Assurance: FWA) を提出し、承認されることにより取得できる。

この認証は、機関や施設の長が、連邦規則に加え、ヘルシンキ宣言、ベルモントレポートを始めとする各種規制や指針を遵守し、OHRP の研修を履修し、研究者や倫理委員会委員に被験者保護に関する教育を自施設において実施することを約束した証となる。こうした国際水準の倫理委員会を実現する為に、半年以内に FWA 保証を提出し、OHRP 認証を取得する。

<総括>

当該研究者らが、経尿道及び経口の5-アミノレブリン酸を用いた光力学的診断に関わる先進医療申請に際して、それまで実施してきた臨床研究についての倫理委員会承認の資料を当初提出していた。このこと自体は通常の手続きの通りである。その後、高度医療評価会議及び先進医療専門家会議で審査され、先進医療として承認された実施計画書を改めて本学医学部倫理委員会に提出することなく先進医療を開始したところに過失があった。これにより、平成22年7月1日の先進医療の開始から、外部専門機関との支援契約によって、こうした過失に自ら気づき、平成25年2月25日及び同年12月4日にこの実施計画書の倫理委員会承認を得るまでは、図らずも、公的に認められない形式での混合診療を実施していたことになり、その例数は60件に及ぶ。

本事案は、個別の研究者及び事務担当者による先進医療申請手続き上の軽微な事務的な過失と見るべきではなく、臨床研究を実施する医学部として、未承認診断薬を用いた臨床研究の実施に当たり、何よりもまず被験者保護の大原則に則り、医学部倫理委員会において承認を得るという環境を確保できていなかったという点で、医学部全体としてこの事実を反省し、医学部内の全ての臨床研究者への周知徹底とともに、再発防止体制を確立することが急務である。

一方で、最低限の被験者保護として、高度医療評価会議及び先進医療専門家会議で承認された実施計画書に基づき、被験者に対する説明と同意取得が適正に実施されていた。また、5-アミノレブリン酸を用いた光力学的診断が内視鏡手術の精度を高めていることは、実施計画書に基づいて行われた中間解析からも、実際に本技術を用いて診断を行う医師の報告からも、5-アミノレブリン酸を用いた光力学的診断が内視鏡手術の精度を高めていると考えられる。

先進医療という枠組みは、1) 厚生労働省が一定の科学性が担保される実施体制及び研究計画を審査した上で、許可する公的に認められた混合診療であると同時に、2) 治験と同等の品質管理・保証についても記載された研究実施計

画に沿って実施する臨床研究であるという側面を持つ。上述のように本事案を詳細に調査した結果、上記1)についての倫理指針違反に起因した先進医療実施手順違反があり、2)についての研究実施計画を厳密に言えば逸脱しており、外部専門機関の関与がなければ、改善の機会はなかったと考えられる。なお、医療行為に限定すると、研究実施計画に記載された通り、被験者に対する説明と同意取得を経て、適切に行っていた。

当該研究責任者である泌尿器科教授、実質的な実務担当責任者であった泌尿器科准教授が意図的に先進医療の手順を遵守しなかったわけではなかったが、先進医療申請と倫理委員会承認との関係を誤認しており、且つ、先進医療がそれまでの臨床研究と独立した治験に次ぐ品質管理・保証を求められる臨床研究であるという認識が不十分であった。そのため、先進医療専門家会議で承認された研究実施計画に自らが記載したモニタリング、中間解析等、各項目の重要性を十分認識せずに、先進医療を実施していたと考えられる。また、重篤な有害事象の報告については効果安全性評価委員会及び倫理委員会での検討は行っていたものの厚生労働省への報告を要するという認識が不足していた。症例数も目標数を大幅に越える事となったのは実施管理体制の不備を示すものである。一連の過誤によって、先進医療の倫理指針違反及び先進医療実施手順違反が起きることとなったのは、研究責任者や事務担当者などのみの過誤にのみ限定することはできず、倫理委員会、先進医療担当部署、次世代医療創造センターの各部署が連携して、研究責任者の支援、指導すべきところが、十分実施されていなかったためでもある。また、先進医療を実施する場合の病院開設者、病院管理者の管理責任を見逃すことはできない。勿論、これを以て、研究責任者の過誤は軽微であったとすることはできない。

本調査委員会としては、こうした事情を勘案し、本先進医療の継続の可否について3名の外部委員を含めた調査委員の採決を行った。その結果、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取り下げが妥当と判断した。今後、厚生労働省が定める高度医療に係る申請等の取扱い等に則り、医学部附属病院として、取下げの申し出及びこれまでのデータに関して実績報告を行う。

また、本先進医療の元となった、この技術に関する臨床研究については、膀胱がん患者に希望を与える有用な研究であると調査委員会も認識している。しかし、被験者保護を第一に考え、且つ、科学性の担保のために研究実施計画書を再考し、これを遵守できる体制を確保した上で、再度、新たな計画として実施したいと研究責任者から申し出があったため、調査委員会としては一旦終了とすることを了承した。研究責任者は、本学医学部倫理委員会規則に則り倫理委員会に終了報告書を提出する。

なお、本学医学部として、本報告に記載した再発防止に関わる施策の進捗状

況については、半年に一回、本調査委員会に報告する。

5. 被験者への報告、関係者の処分・公表等

①被験者への報告

中間報告書の公表と同時に、本事案に参加した全ての被験者に対して、別添（資料6）に基づき、先進医療に関わる臨床研究に関する倫理指針違反及び先進医療実施手順違反について書面を以て報告し、次いで、電話あるいは対面で詳細を説明・謝罪を行った。被験者への報告の実施状況については、当該研究責任者に対して、調査委員会に対して報告がなされた（資料7）。この結果として、同意撤回となった例は一例もなかった。

②当該研究責任者らの処分

処分については、国立大学法人高知大学職員就業規則に基づいて判断される。

(添付資料等)

別表 1	調査委員会委員名簿
別表 2	時系列表
資料 1-1	事前相談申込書・仮申請書
資料 1-2	高度医療に係る申請等の取り扱い実施上の留意事項について (医政発第 0331021 号)
資料 1-3	仮申請書 (新様式) 提出文書
資料 1-4	厚生労働省からの指摘及び修正
資料 1-5	先進医療届出書
資料 1-6	第 11 回高度医療評価会議 (厚生労働省 HP : http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/09/s0930-11.html)
資料 1-7	厚生労働省からの指摘及び修正
資料 1-8	第 13 回高度医療評価会議 (厚生労働省 HP : http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/s0129-8.html)
資料 1-9	厚生労働省からの指摘及び修正
資料 1-10	第 48 回先進医療専門家会議 (厚生労働省 HP : http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/s0518-11.html)
資料 1-11	先進医療評価書
資料 1-12	第 78 回附属病院運営委員会議事要録 (諸料金規則改正)
資料 1-13	先進医療の施設基準に係る届出の受理について
資料 1-14	第 3 項先進医療 (高度医療) の実施期間延長のお願い
資料 1-15	第 32 回高度医療評価会議 (厚生労働省 HP : http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002dogw.html)
資料 2-1	倫理委員会審査結果通知書 【15-42】 (新規)、実施計画書
資料 2-2	倫理委員会審査結果通知書 【18-27】 (新規)、実施計画書
資料 2-3	倫理委員会審査結果通知書 【15-42】 (変更)
資料 2-4	倫理委員会審査結果通知書 【15-42】 (変更)
資料 2-5	倫理委員会審査結果通知書 【15-42】 (変更)
資料 2-6	倫理委員会審査結果通知書 【18-27】 (変更)
資料 2-7	倫理委員会審査結果通知書 【15-42】 (変更)
資料 2-8	実施計画書 (先進医療用)
資料 2-9	倫理委員会審査結果通知書 【15-42】 (変更)
資料 2-10	倫理委員会審査結果通知書 【18-27】 (変更)

- 資料 2-11 倫理委員会審査結果通知書【24-147】（新規）
資料 2-12 倫理委員会審査結果通知書【24-147】（変更）
- 資料 3 先進医療の実施に係る不適切事案の内容、経緯及びその原因等
資料 4 高知大学医学部附属病院における先進医療実施状況
資料 5 先進医療申請手続き改善案
資料 6 先進医療 B（高度医療）の実施における不適切事案についてのご報告
資料 7 先進医療 B（高度医療）の実施における不適切事案に関する患者さんへの説明及び謝罪について（報告）

* 調査委員会委員名簿

		氏名	所属	役職
1	委員長	橋本 良明	高知大学	医学部長
2	副委員長	菅沼 成文	高知大学	医学部倫理委員会委員長 医学部環境医学教授
3	委員	深谷 孝夫	高知大学	医学部倫理委員会委員 医学部産科婦人科学教授
4	委員	横山 彰仁	高知大学	医学部倫理委員会委員 医学部血液・呼吸内科学教授
5	委員	齊藤 源顕	高知大学	医学部倫理委員会委員 薬理学教授
6	委員	金子 努	金子努法律事務所	医学部倫理委員会委員 弁護士
7	外部委員	山縣 然太郎	山梨大学	医学部社会医学講座教授
8	外部委員	川上 浩司	京都大学	理事補、大学院医学研究科社会 健康医学系専攻 薬剤疫学分野 教授
9	外部委員	天野 慎介	一般社団法人グループ・ ネクサス・ジャパン	理事長

先進医療の経過		高知大学における実施計画書作成・変更及び 医学部倫理委員会の経過	
【B-22】 蛍光膀胱鏡を用いた5-アミノレブリン酸溶液の経口投与又は経尿道投与による膀胱がんの光学的診断 筋層非浸潤性膀胱がん		【15-42】 蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光学的診断・治療(経尿道投与) 【18-27】 泌尿器癌における光学的診断の有用性に関する研究(経口投与)	
平成16年		2月24日	倫理委員会承認(新規)【15-42】 H16.2.24~H19.3.31、30症例
平成17年			
平成18年		12月26日	倫理委員会承認(新規)【18-27】 H19.1.1~H21.12.31、50症例
平成19年		3月1日	倫理委員会承認(変更)【15-42】 期間:H19.3.31⇒H22.3.31
平成20年		6月6日	倫理委員会承認(変更)【15-42】 使用薬剤変更 ※【18-27】についても同様に変更すべきだった。
8月6日	事前相談・仮申請書提出(2-2、2-4の内容) 倫理審査委員会承認日は2-1の日付を記入 ※倫理審査委員会承認日は2-2の日付も記入すべきだった。	1-1	
8~11月	指摘により申請書等修正		
平成21年 3月31日	高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について(医政発第0331021号)	1-2	
4月21日	仮申請書提出(新様式にて再提出 2-2、2-4の内容)	1-3	
5月31日	指摘により申請書等修正 2-4の実実施計画書を提出(6月8日の指摘による) ※2-2の実実施計画書も提出すべきだった。	1-4	6月30日 倫理委員会承認(変更)【15-42】 期間:H22.3.31⇒H26.3.31、症例数:30症例⇒500症例 ※2-6についても同時に申請すべきだった。
~8月12日	2-5の内容に修正(6月23日の指摘による) 他 倫理審査委員会承認日を2-5の日付に修正(8月12日の指摘による) 他		
8月19日	正式に申請書提出(2-6、2-7の内容) ※倫理審査委員会承認日2-5の日付と2-2の日付を併記すべきだった。	1-5	
			8月24日 倫理委員会承認(変更)【18-27】 期間 H21.12.31⇒H24.12.31、症例数 50症例⇒250症例 ※2-5と同時に申請すべきだった。
9月30日	第11回高度医療評価会議(2-6、2-7の内容) 「条件付き適」	1-6	9月30日 倫理委員会承認(変更)【15-42】 調剤場所:泌尿器科学研究室⇒薬剤部 ※【18-27】についても同様に変更すべきだった。
11月26日	指摘により申請書等修正(2-8の内容) 資料2-8の実実施計画書を提出	1-7	11月26日 先進医療用実施計画書作成 『経尿道投与』『経口投与』ともに 期間:2年間、症例数:参加施設全体で165例 ※本来、提出前から先進医療開始までの間に学内倫理委員会に申請し承認を得るべきところ2-11、2-12まで申請されていない。
平成22年 1月29日	第13回高度医療評価会議(2-8の内容) 「適」	1-8	
3月23日	指摘により申請書等修正 2-9の内容に修正(3月23日の指摘による) 他	1-9	3月26日 倫理委員会承認(変更)【15-42】 薬剤入手方法:研究費購入⇒無償提供 ※2-8で新たな実施計画書を作成しているため、本来2-8を倫理委員会に諮るべきだった。(あるいは【18-27】についても同様に 変更すべきだった。)
~5月10日			
5月18日	第48回先進医療専門家会議(2-8、2-9の内容)	1-10	
5月20日	先進医療承認	1-11	
6月8日	高知大学先進医療の料金承認(規則改正)	1-12	
6月11日	高知大学承認書受理	1-13	
7月1日	高知大学先進医療開始 H22.7.1~H24.6.30		※7月1日から先進医療を開始する前に、今までの厚労省からの指摘を全て2-8の実実施計画書に反映させ、倫理委員会に諮るべきであった。
			9月30日 倫理委員会承認(変更)【18-27】 期間 H24.12.31⇒H26.12.31、症例数 250症例⇒350症例、 研究者 変更・追加 ※2-8で新たな実施計画書を作成しているため、本来2-8を倫理委員会に諮るべきだった。
平成23年			
平成24年 5月8日	先進医療期間延長申請(2-9、2-10の内容) H24.6.30⇒H25.12.31	1-14	※2-8の実実施計画書を変更すべきところ、【15-42】はH26.3.31まで、【18-27】はH26.12.31まで、すでに期間を延長していたため、改めて倫理委員会に諮る必要は無いと誤認していた。
6月27日	第32回高度医療評価会議 期間延長を承認	1-15	
			11月1日 (株)CTDにモニタリング等を外部委託
平成25年			2月5日 倫理委員会承認(新規)【24-147】 (経口投与のみ) H22.7.1~H27.12.31 ※2-8のうち『経口投与』のみを最新の内容に修正し、新規として申請・承認。本来、『経尿道投与』を同時に申請するべきであった。また、修正内容を厚労省に通知しなかった。
			12月4日 倫理委員会承認(変更)【24-147】 (経尿道投与を追加) H22.7.1~H27.12.31 ※2-8のうち『経尿道投与』のみを最新の内容に修正し、資料2-11の変更として申請・承認。本来、資料①と同時に申請するべきであった。また、修正内容を厚労省に通知しなかった。

事前相談
H20. 8. 6

資料1-1

厚生労働省医政局研究開発振興課 高度医療担当 御中

高度医療に係る事前相談申込書

医療機関名	高知大学医学部附属病院				
担当者の所属及び氏名	医学部・病院事務部医療サービス課 診療支援グループ [REDACTED]				
連絡先	TEL:	[REDACTED]			
	FAX:	[REDACTED]			
	E-mail:	[REDACTED]			
医療技術名	5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断				
使用する医薬品又は医療機器 (一般名、製品名、企業名、使用方法、未承認、適応外の内容がわかるように記載)	薬剤①5-アミノレブリン酸(5-ALA) 機器②PDD用光学視管 使用方法等: 光感受性物質である5-ALAを溶解液として経口投与または経尿道投与し、90～180分後に蛍光フィルター装備されたPDD用光学視管で赤色に蛍光励起された病変部を視認しつつ、その部位を生検、切除する。 薬事法が未承認				
相談希望日時 (原則、毎週火、木曜日の午後)	第1希望	7月	10日	14時～	15時
	第2希望	7月	17日	14時～	15時
	第3希望	7月	24日	14時～	15時
訪問予定者の氏名 (使用する医薬品・機器の取扱企業担当者も同行ください)	泌尿器科 [REDACTED] 医療サービス課 [REDACTED] 医療サービス課 [REDACTED] 業者名 カールストルツ・エンドスコーピー・ジャパン株式会社 氏名 [REDACTED]				

高度医療実施申請書

高度医療技術の名称		5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断	
実施医療機関の名称		高知大学医学部附属病院泌尿器科	
特定機能病院の承認有無		<input checked="" type="radio"/> (平成6年1月1日承認) ・ 無	
管理者の氏名		病院長 倉本 秋	
病床数		605床	
実施責任医師	所属部署及び役職	泌尿器科 [REDACTED]	
	氏名	[REDACTED]	
	電話番号	[REDACTED]	FAX [REDACTED]
	E-mail	[REDACTED]	
事務担当者	所属部署及び役職	医学部・病院事務部医療サービス課 [REDACTED]	
	氏名	[REDACTED]	
	電話番号	[REDACTED]	FAX [REDACTED]
	E-mail	[REDACTED]	
被験者等への同意	手続	被験者本人に説明文書により説明し、文書により同意を得る	
	説明事項	別添の同意文書のとおり	
補償	有無	<input checked="" type="radio"/> ・ 無	
	内容	国立大学附属病院損害賠償保険加入	
実施科及び実施体制(協力医療機関を含む)		高度医療申請様式第2号のとおり	
実施計画(プロトコール)		高度医療申請様式第3号のとおり	
倫理審査委員会の承認日		平成16年2月24日	
備考		宣誓書、文献を添付します	

上記のとおり、申請します。

平成 年 月 日 医療機関の所在地 高知県南国市岡豊町小蓮
 医療機関の名称 高知大学医学部附属病院
 管理者氏名 病院長 倉本 秋 印

厚生労働省医政局長 殿

医政発第0331021号
平成21年 3 月31日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医政局長



高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について

高度医療評価制度に係る申請等の取扱いや実施上の留意事項については「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」（平成20年3月31日付け医政発第0331022号厚生労働省医政局長通知）にて示しているところであるが、今般、高度医療評価制度を運用していく中で、高度医療評価会議等から寄せられた御意見をもとに、当該通知の要件等を一部変更するとともに、不明瞭な部分を明示し、当該通知について下記のとおり全部の改正をするので、その取扱いに遺漏のないよう関係者に対し周知方をよろしく願います。

併せて、「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、先進医療に係る届出等の取扱いについて」（平成20年3月31日付け保医発第0331003号厚生労働省保険局医療課長通知。以下、「先進医療通知」という。）における取扱いにも留意するよう周知方をよろしく願います。

1 高度医療に係る基本的な考え方

(1) 高度医療評価制度の趣旨

薬事法の承認等が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術については、一般的な治療法ではないなどの理由から原則として保険との併用が認められていないが、医学医療の高度化やこれらの医療技術を安全かつ低い負担で受けたいという患者のニーズ等に対応するため、これらの医療技術のうち、一定の要件の下に行われるものについて、当該医療技術を「高度医療」として認め、先進医療の一類型として保険診療と併用できることとし、薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的として創設されたものが、高度医療評価制度である。

(2) 高度医療の取扱い

高度医療評価制度においては、有効性及び安全性の確保の観点から、制度の対象となる医療技術毎に実施医療機関の要件を設定し、当該要件に適合する医療機関において、その医療機関に所属する医師の主導により適切に実施される医療技術について、高度医療としてその実施を認め、本制度の対象とすることとする。

なお、高度医療に係る要件の適合性の評価・確認については、厚生労働省医政局長主催の高度医療評価会議が行い、高度医療に係る申請等の手続については、本通知に定めるところによるものとする。

事務連絡
平成21年4月21日

厚生労働省医政局研究開発振興課
高度医療担当 [REDACTED] 殿

高知大学医学部・病院事務部
医療サービス課 [REDACTED]

高度医療に係る申請書について

標記の件について別紙のとおり提出いたしましたので、担当者の方に再度確認いただければ幸いです。(論文等は添付を省略しております。)

昨年の8月より仮申請させていただいております。数回の訂正を経て今回の新規様式になりました。担当医師からは「全国的にも注目を受けている医療技術なので早期に本申請をしてほしい」と強い要望がでております。お忙しいところ恐れ入りますが、いつ頃本申請をさせていただければよろしいかご連絡いただくよう切にお願いします。書類としては、数回の訂正を経てほぼ完成の域に達しているかと思っております。

なお、修正等ございましたらご指示願います。

上記に関する問い合わせ先
783-8505
高知県南国市岡豊町小蓮
高知大学医学部・附属病院事務部
医療サービス課 診療請求グループ

[REDACTED]
TEL [REDACTED]

FAX [REDACTED]

E-mail [REDACTED]

421.5.31

技術名 16	5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断
申請様式第1号:ここで言う保険とは、補償保険の有無であるため、賠償保険の有無の記載ではないこと。	
申請様式第2号:当該診療科の当直体制・その他の診療科の当直体制を記載すること。 医療安全対策委員会の開催頻度を記載すること。 現時点で協力医療機関の予定があれば、併せて記載すること。 (未承認医薬品・未承認医療機器の使用であるため使用範囲が限定されている必要があります) 協力医療機関がある場合、それぞれの当直体制・医療安全対策についての記載欄が追加されているので留意すること。 各協力医療機関の倫理審査委員会承認が必要になること。	
申請様式第3号:	
1	
2	連絡先について記載すること。
2-2	
2-3	管理方法は、具体的に鍵付き倉庫内で保管するなど記載をより具体的にすること。 (当課所轄外であるため監麻課の確認が必要であるが、保守管理方法が適切であること・研究の範囲を明確にすること・供給に当たって業が発生しないことが必須項目であるためその旨を明示すること)
3	
4	
5	除外基準に「など」とあるが、適格基準・除外基準は明確に記載すること。 記載されていない基準はないものとみなされることに留意してください。 例えば、高度の心機能障害・腎不全・維持透析中の患者などの場合はどうするのか?
6	
7	
7-2	可能であれば、この症例数を設定した生物統計学的根拠を記載すること。 ここで記載された症例数とは、協力医療機関が追加された場合、貴院と協力医療機関の症例数の総数であることに留意すること。
8	安全情報(有害事象発症時)の他施設との情報共有についても記載すること。 新様式では、保険(補償保険)の有無の項目が追加されています。
9	また、賠償・補償は明確に区分し、そのうえで補償について記載すること。 補償として行う医療行為を保険診療・自由診療のどちらで行うのか明示すること。 (記載からは自由診療で全て病院が負担すると受け取れます)
10	
11	高度医療にかかる費用、患者費用負担を明示すること。
12	
13	
14	

<p>当方に文献が送られておりませんので、各1部ずつ添付すること。</p> <p>15 (正式に申請する際には正本・副本に各1部ずつ添付すること)</p> <p>また、主要な文献については日本語要約を付すること。</p>
<p>申請様式第4号：新様式となっているため、差し替えること。</p>
<p>申請様式第5号：適応症を様式第3号に統一すること。</p> <p>先進性</p> <p>概要</p> <p>効果</p> <p>費用</p>
<p>申請様式第6号：</p>
<p>申請様式第7号：</p>
<p>申請様式第8-1号：特定機能病院は提出を義務づけておりませんので提出は任意です。</p>
<p>申請様式第8-2号：特定機能病院は提出を義務づけておりませんので提出は任意です。</p>
<p>申請様式第9号：この様式に記載された施設基準をもとに、協力医療機関(特定機能病院以外)の施設基準を高度医療評価会議で最終的に決めます。</p> <p>実施責任医師の症例経験数はかなり厳しいと感じましたが、貴施設の申請にお任せします。 (協力医療機関を申請時に設定しない場合、提出は任意ですが、協力医療機関(特定機能病院以外)の追加時には必要です。)</p>
<p>同意書： 必須の20項目がどこに記載されているのか番号、下線などで明示し、足りない項目に関しては追加すること。</p> <p>知的所有権の帰属先・夜間対応についても明示すること。</p> <p>薬事承認を得ていない研究段階にある医薬品・医療機器の効果に関することを、確定的な表現で記載することは広告に当たり、患者を誘引していると受け取れるため修正すること。</p>
<p>その他：</p>

H21. 6. 8

技術名 16	5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断
申請様式第1号：その他の措置内容の欄にも記載すること。 (「高度医療申請様式第3号のとおり」との記載でも可です。) 平成16年2月24日に承認された内容を確認するため、当時の臨床研究計画書を添付して下さい。 倫理審査委員会で承認されている研究期間・予定症例数が終了している場合、医療技術の内容に大きな違いが無くても、その臨床研究は終了していると考えられるため、新たな倫理審査委員会の承認が必要と考えられます。 正式な申請書提出時で構いませんが、開設者の欄は氏名を御記入下さい。	
申請様式第2号：	
申請様式第3号：	
1	
2	
2-2	
2-3	5-アミノレブリン酸塩酸について、どのような薬品であるのかコスモバイオなどの協力により記載すること(もしくは添付文書などを付すことも可能です)。 (当課所轄外であるため監麻課の確認が必要であるが、保守管理方法が適切であること・研究の範囲を明確にすること・供給に当たって業が発生しないことが必須項目であるためその旨を明示すること)
3	
4	
5	
6	
7	
7-2	安全性を確保できたとの判断あるいは有効性の確認には、客観的な根拠が必要になります。 この症例数の実施により、有効性・安全性が確認できるとする理由(根拠)を記載して下さい。
8	単施設での申請ですので、単施設でのモニタリング体制についても記載すること。 今後複数施設に増えた場合のモニタリング体制についての記載は、分けて記載する方が適切と考えます。
9	補償の有無の行の、(治療費等を病院が負担する場合を補償有りと記載。)との記載は新様式では削除されているので、削除を御願います。 賠償・補償は明確に区分し、そのうえで補償について記載すること。 医療行為に過失のある場合は、賠償保険が適応されうると考えられ、必ずしも病院が費用を負担する状況になるとは限らないと考えます(悪性腫瘍の治療に賠償保険が適応されない場合もあるので、結局は病院負担になるかもしれませんが)。 医療行為に過失が無く生じた有害事象に対する措置である補償については、適切な対応であると考えます。 ただし、患者に対する費用請求を行わないと健康保険法に抵触しますので、一旦は請求し支払われた後に払い戻すなどの手続きは必要です。

10	
11	高度医療にかかる費用と患者の負担する費用を記載すること。 (保険診療部分の費用記載は不要です)
12	
13	
14	
15	
申請様式第4号：新様式となっているため、差し替えること。	
申請様式第5号： 先進性 概要 高度医療で実施することにより、直接的に薬事承認につながることはありません。 本試験の実績を踏まえて、治験を行わずに5-ALA及びPDD telescope 30°が薬事承認を得ることはほとんど無いと考えます。 効果 費用	
申請様式第6号：	
申請様式第7号：	
申請様式第8-1号：	
申請様式第8-2号：	
申請様式第9号：	
同意書： ⑤高度医療評価制度でこの技術を行うことの意義・目的・期間を記載すること。 3. にある「本診断によってより確実に正確に診断することができて検出、切除することができ、最終的には、膀胱がんの再発の可能性が少なくなることが確認されています。」と記載がありますが、そうであるならば既に高度医療として行う意義が無くなりませんか？ そのことを検証すること自体が高度医療として行うことの意義・目的に当たると考えます。 ⑬「患者負担部分を当院が負担します」とありますが、そのこと自体は補償として適切であると考えますが、患者に対する費用請求を一旦は行わないと健康保険法に抵触します。一旦は請求し支払われた後に払い戻すなどの手続きは必要です。 ⑮記載すること。 その他 3. にある「本診断によってより確実に正確に診断することができて検出、切除することができ、最終的には、膀胱がんの再発の可能性が少なくなることが確認されています。」、6. にある「病変を確実に見つけ出すことができます。」との記載は、薬事承認を得ていない医薬品・医療機器の効果・効能を、確定的に表現していると考えられ、患者を誘引していると受け取れるため修正すること。 その他：	

1/21. 6.23

技術名 16	5-アミルプリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断
申請様式第1号：その他の措置内容の欄にも記載すること。 (「高度医療申請様式第3号のとおり」との記載でも可です。)	
倫理審査委員会に承認された内容は、総症例数：30症例、実施期間：平成22年3月31日と理解されますが、実施症例数は既に86症例であり、既に研究が終了していると理解されます。 今回施行する予定の300症例(少なくともその内高知大学で施行予定の症例数)に関する院内倫理審査委員会の承認が必要と考えます。	
正式な申請書提出時で構いませんが、開設者の欄は氏名を御記入下さい。	
申請様式第2号：	
申請様式第3号：	
1	
2	
2-2 FDAに承認申請中などの情報について、分かる範囲で構いませんので記載すること。 (不確かな情報であるならば記載は不要です。)	
2-3	
3	
4	
5	
6	
7	
7-2	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
申請様式第4号：	
申請様式第5号： 先進性 概要 効果 費用	
申請様式第6号：費用計算書については、保険局医療課で先進医療専門家会議の前に修正の可能性がります。	
申請様式第7号：費用計算書については、保険局医療課で先進医療専門家会議の前に修正の可能性がります。	

申請様式第 8-1 号 :
申請様式第 8-2 号 :
申請様式第 9 号 :
同意書 :
その他 :

H21. 7. 14

技術名 16	5-アミノルブリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断
申請様式第1号： 倫理審査委員会→修正中とのことで承っております。 高度医療評価制度に申請するための倫理審査委員会承認になると考えますので、実施期間に関しても記載を併せる内容に修正が必要です。 実施期間等、本年6月に学内倫理委員会において承認を受けしたので申請内容と整合性ができております。	
また、平成21年4月1日以降の倫理審査委員会の承認に関しては、補償保険の考慮が「臨床研究に関する倫理指針」上義務づけられておりますので、その点もご考慮下さい。 補償は有（保険には加入しておりません。ただし補償については様式3のなかで述べている） 倫理委員会の承認日は、当初の承認日を記載。（最終の承認日を記載すると【本年6月なので】倫理委員会の承認を得ずに、研究していたような誤解をあたえるため）	
正式な申請書提出時で構いませんが、開設者の欄は氏名を御記入下さい。 正式申請時には氏名を記入します。	
申請様式第2号：	
申請様式第3号：	
1	
2	
2-2	
2-3	5-アミノルブリン酸塩酸について、概要書にあたる様な説明書に関しては添付の資料しかないとの理解で宜しいでしょうか？ 現時点においては、先に送付した資料しかございません
3	
4	どの位の人数に投与されたことがあるのか、安全性についてどの程度の検証がされているのかなど、投与医薬品の人体投与時の具体的なデータがあるならば併せて提出して下さい。 例えば、欧米諸国での使用実績の程度、各副作用の頻度（何例中何例に〇〇の副作用を認めた）などです。 本剤が試薬であることから人体投与時の資料は乏しいと考えますが、可能な限り情報提供して頂くことが好ましいと考えます。 （その医薬品自体の安全性がどの程度確認されているのかも、本申請において重要なポイントになると考えます。） 加筆・修正しましたのでご確認願います。
5	
6	
7	
7-2	
8	

9	補償の有無の行の、(治療費等を病院が負担する場合を補償有りと記載。)との記載は新様式では削除されていますので、削除すること。 削除しました。
10	
11	保険診療部分の費用記載は不要です。 削除しました。
12	
13	
14	
15	
申請様式第4号:	
申請様式第5号: 先進性 概要 効果 費用	
申請様式第6号: 費用計算書については、保険局医療課で先進医療専門家会議の前に修正の可能性があります。	
申請様式第7号: 費用計算書については、保険局医療課で先進医療専門家会議の前に修正の可能性があります。	
申請様式第8-1号:	
申請様式第8-2号:	
申請様式第9号:	
同意書:	
その他: 記載内容を具体的に評価するのは、高度医療評価会議の評価担当構成員ですが、効能・効果に関する記載は詳細で具体的ですが、安全性に関する情報がそれに比較して少ないと考えます。 様式3の4において加筆・修正しましたのでご確認願います。	

H21. 8. 12

技術名 16	5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断
申請様式第1号： 倫理審査委員会の承認日に関しては、高度医療評価制度に提出する実施内容が承認された年月日を記載するのが適切です。 平成16年2月24日の倫理審査委員会の承認によって高度医療評価制度提出以前に、本技術の臨床研究が行われていた旨は、申請様式第2号の3.内に追加で記載すべき事項であると考えます。	
申請様式第2号：上記に合わせて記載を追加すること。	
申請様式第3号：	
1	
2	
2-2	
2-3	
3	
4	
5	
6	
7	
7-2	
8	「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」の医政局長通知・「臨床研究に関する倫理指針」の指針内には、重篤な有害事象・不具合等が起こった場合の対応、公表及び報告について厚生労働省に報告する規定があることにも留意して下さい(記載して頂く方がより適切と考えます)。
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
申請様式第4号：	
申請様式第5号： 先進性 概要 効果 費用	
申請様式第6号：費用計算書については、保険局医療課で先進医療専門家会議の前に修正の可能性があります。	
申請様式第7号：費用計算書については、保険局医療課で先進医療専門家会議の前に修正の可能性があります。	

申請様式第 8-1 号 :

申請様式第 8-2 号 :

申請様式第 9 号 :

同意書 :

その他 :

H21. 8. 19

高大医サ第88号
平成21年8月 日

 厚生労働省医政局長 殿

高知大学医学部附属病院
病院長 倉本 秋

第3項先進医療届出書（新規技術）の提出について

標記の件について、別添のとおり提出させていただきますので、よろしくお取り
計らい願います。

第3項先進医療届出書（新規技術）

※1 評価結果の通知年月日		
実施しようとする 先進医療の名称	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	
管理者氏名	病院長 倉本 秋	
先進医療 の担当医師	所属部署 及び役職	泌尿器科 [REDACTED]
	氏名	[REDACTED]
	電話番号 FAX番号 (Eメール)	[REDACTED] [REDACTED] (Eメール) [REDACTED]
	所属部署 及び役職	医学部・病院事務部医療サービス課 [REDACTED]
事務担当者	氏名	[REDACTED] [REDACTED]
	電話番号 FAX番号 (Eメール)	[REDACTED] [REDACTED] (Eメール) [REDACTED]
	所属部署 及び役職	[REDACTED]

上記のとおり、別紙書類を添えて、届出を行います。

平成 年 月 日 医療機関の所在地 高知県南国市岡豊町小蓮
医療機関の名称 高知大学附属病院

開設者氏名 国立大学法人高知大学
学長 相良 祐輔 印

厚生労働大臣 殿

注) ※1欄には、記入しないこと。

高度医療実施申請書

(申請医療機関 ・ 協力医療機関)

高度医療技術の名称		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学的診断 筋層非浸潤性膀胱がん	
実施医療機関の名称		高知大学医学部附属病院泌尿器科	
特定機能病院の承認有無		<input checked="" type="radio"/> (平成6年1月1日承認) ・ 無	
管理者の氏名		病院長 倉本 秋	
病床数		605床	
実施責任医師	所属部署及び役職	泌尿器科 [REDACTED]	
	氏名	[REDACTED]	
	電話番号	[REDACTED]	FAX [REDACTED]
	E-mail	[REDACTED]	
事務担当者	所属部署及び役職	医学部・病院事務部医療サービス課 [REDACTED]	
	氏名	[REDACTED]	
	電話番号	[REDACTED]	FAX [REDACTED]
	E-mail	[REDACTED]	
被験者等への同意	手続	被験者本人に説明文書により説明し、文書により同意を得る	
	説明事項	別添の同意文書のとおり	
補償	補償の有無	<input checked="" type="radio"/> ・ 無	
	保険への加入の有無	有 ・ <input checked="" type="radio"/> 無	
	その他の措置内容	高度医療申請様式第3号のとおり	
実施科及び実施体制(協力医療機関を含む)		高度医療申請様式第2号のとおり	
実施計画(プロトコール)		高度医療申請様式第3号のとおり	
倫理審査委員会の承認日		平成21年6月30日	
備考		宣誓書、文献を添付します	

上記のとおり、申請します。

平成 年 月 日

医療機関の所在地 高知県南国市岡豊町小蓮

医療機関の名称 高知大学医学部附属病院

開設者氏名 国立大学法人高知大学長

相良祐輔

印

厚生労働省医政局長 殿

【訂正一覧表】

修正箇所事項

【申請様式第3号(高度医療実施計画)】
 評価項目(主要評価項目、副次評価項目)、評価方法・データの収集方法、中間解析の目的と解析内容・実施時期を明確にすること。例えば、無再発生存を評価項目にする場合、本試験結果をどの時点で評価するのか(例えば最終被験者の登録から2年の追跡を経た後に本試験の主たる解析を実施する、等)、また、被験者をどのようにフォローアップし再発と無再発の情報を得るのか具体的に記載すること(観察開始日と再発日・死亡日を記録することは出来ない、各被験者毎に、再発の有無、再発の場合は再発日、無再発の場合は最後に無再発を確認した日、生死、死亡の場合は死亡日、生存の場合は最後に生存を確認した日の情報が一定期間毎に記録されていること、すなわちCase Report Form(CRF)上にこれらの情報を記録する欄が設けられていることが必要である。なお、被験者毎に2年間の追跡が終了した時点でCRFに記入する方法を採用すると、最終被験者の登録から2年を経るまで無再発生存に関して集計が不可能となることから、一定期間毎に繰り返しCRFの送付・回収が必要であることにも留意されたい。あるいは、診断精度を評価項目とする場合、どのような条件で癌の範囲を正確に診断できたかと判定するか具体的に記載すること。診断精度に関して定義を明らかにすることが必要であり、感度、特異度、PPV等のいづれを評価するのか、また、その評価を行うための情報をどのように得るかにかついても記載すること。さらには、本臨床試験の主たる評価項目を明らかにした上で、予定症例数が過大でないか検討し、目的に合致する適切な被験者数を設定すること。そのほか、評価項目、評価方法を明確にした後、高度医療に提出した書類に変更の必要性が生じれば、適宜、修正しておくこと。また、CRFを提出

今回、高度医療として施行するにあたり、今後臨床の場で汎用されるための基盤の構築をまず行うこととしました。このため、安全性評価を主要評価項目とした研究デザインとなつています。有用性の評価としては2年無再発生存率および診断精度をretrospectiveに解析します。これらは、経口、膀胱の手術別に各々の「実施計画書」を作成しました。この「実施計画書」は、「臨床試験に関する倫理指針」などに拠り、「高度医療申請書」の項目を網羅する形式で、標準的な「実施計画書」を作成しました。また、併せて、各々の「実施計画書」に対応する「CRF」「検査所見・病変記録」、 「モニタリング記録・報告書」も作成致しました。
 具体的には、ご指摘いたポイントである右の5、6、7-1、7-2、9に関して、詳細に記載し直させて頂きましたので別紙にて、個々に対比表示させて頂きました。

回答

訂正前
 旧原稿の項目(内容は別紙にて比較)
 5. 被験者の適格基準及び選定方法
 6. 治療計画
 7-1. 有効性及び安全性の評価
 7-2. 予定の試験期間及び症例数
 9. 被験者等に対して重大な事象が生じた場合の対処方法及び補償内容

訂正後

新原稿の項目(内容は別紙にて比較)
 5. 被験者の適格基準及び選定方法
 5-1 試験対象集団
 5-2 選択基準
 5-3 除外基準
 6. 治療計画
 6-1 実施手順
 6-1.1 研究手技実施方法および組織採取
 6-1.2 検査における陽性判定基準
 6-1.3 生検およびTUR-Biにおける組織摘出
 7-1. 有効性及び安全性の評価
 7-1.1 評価項目(エンドポイント)
 7-1.1.1 主要評価項目(プライマリーエンドポイント)
 7-1.1.2 副次的評価項目(セカンダリーエンドポイント)
 7-1.2 安全性と有用性の評価
 7-1.2.1 症例基礎情報および安全性と有用性の評価のための検査項目
 7-1.2.2 病理
 7-1.2.3 有害事象
 7-1.3 実施スケジュール
 7-1.4 統計解析
 7-1.4.1 解析対象について
 7-1.4.2 安全性評価項目の解析
 7-1.4.3 副次的評価項目の解析
 7-1.4.3.1 診断精度
 7-1.4.3.2 無再発生存率
 7-1.4.4 中間解析
 7-2. 予定の試験期間及び症例数
 7-2.1 予定試験期間
 7-2.2 予定症例数
 7-2.3 試験期間及び症例数の設定根拠;
 9. 被験者等に対して重大な事象が生じた場合の対処方法及び補償内容
 9-1 有害事象発生時の対応の概要
 9-2 重篤な有害事象および重要な副作用
 9-3 重篤な有害事象ならびに重要な副作用発現時の連絡および対応
 9-4 予想される有害事象と対応
 9-5 手技実施の際の有害事象による休止及び中止基準
 9-6 健康被害などに対する補償・賠償

<p>【申請様式第3号(高度医療実施計画)】 申請様式第3号の3.で、当該技術を使用した場合の無再発生存率が84.2%であり、従来の方法は31.6%と短く、前者の追跡期間は平均17ヶ月と短く、一方、比較対照とされている従来の方法の追跡期間は明示されていない。追跡期間が異なる集団間で追跡開始例に対する再発例の割合(ないしは追跡開始例に対する無再発生存率の割合)を算出して比較することとは、観察期間が短い集団の治療成績を過大評価することになり不適切である。従来の方法の追跡期間も明示すると共に、打ち切りを考慮した方法(Kaplan-Meier法など)で算出した値を提示するよう、修正が必要であること。</p>	<p>ご指摘に従って、高度医療実施計画の下部部分を右のように変更しました。</p>	<p>旧原稿 2ページ 24~27行 ...有用性も有意に高いという結果であった(p=0.041)。さらに、本診断法を併用した経尿道的膀胱腫瘍切除術を行った57例では、観測期間平均約17ヶ月(最長約48ヶ月)で、再発は8例(無再発生存率84.2%)であり、従来の経尿道的膀胱腫瘍切除術を行った149例(無再発生存率31.6%)と比較して、無再発生存率は有意に増加していた。これらの結果は、文献的にも支持される...</p>	<p>新原稿 2ページ 12~16行 ...有用性も有意に高いという結果であった(p=0.041)。さらに、本診断法を併用した経尿道的膀胱腫瘍切除術を行った57例では、観測期間中央値19.1ヶ月(範囲8.6~49.9ヶ月)で、無再発生存率は約88%(12ヶ月)、約76%(24ヶ月および48ヶ月)であり、一方、従来の経尿道的膀胱腫瘍切除術を行った149例では、観測期間中央値49.9ヶ月(範囲5.0~145.0ヶ月)で、無再発生存率は約60%(12ヶ月)、約44%(24ヶ月)、約32%(48ヶ月)と、有意に再発率を減少させることができた(Kaplan-Meier法、$p<0.001$)。これらの結果は、文献的にも支持される...</p>
<p>【申請様式第3号(高度医療実施計画)】 5-アミノレブリン酸の投与方法で、膀胱内投与と経口投与があるが、どのように被験者を割り振るのか明確にし、試験終了後に両群を比較検討できるような試験実施計画にすること。</p>	<p>前述のごとく、経口、膀胱のそれぞれに各々の評価の「実施計画書」を作成いたしました。直接比較する形式をとらないために、試験終了時点におけるエピソードとして、両「実施計画書」は「5-アミノレブリン酸の投与方法」以外は全く同じものとしてあります。</p>	<p>旧原稿の項目(内容は別紙にて比較) 8. モニタリング体制及び実施方法 10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法</p>	<p>新原稿の項目(内容は別紙にて比較) 8. モニタリング体制及び実施方法 8-1 データ信頼性の確保 8-1.1 モニタリング実施時期 8-1.2 モニタリング内容・記録 8-1.3 記載内容の矛盾 8-1.4 試験実施計画書の逸脱・不遵守 8-1.5 全体の進捗に関する報告について 10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法 10-1 被験者の登録 10-2 被験者の登録までの手順 10-2.1 被験者の選定 10-2.2 被験者の同意取得 10-2.3 適合性の確認 10-3 被験者記録の構成とデータの収集</p>
<p>【申請様式第3号(高度医療実施計画)】 協力医療機関の追加が必要ならば、「11. モニタリング体制及び実施方法及び管理・保存方法」の取扱いについて検討を行うこと。CRFの回収時期について記載すること。</p>	<p>各施設での研究分担医師による随時モニタリングに関する取り決めと、定期的な倫理審査委員会への報告などについて、「高度医療申請様式第3号(高度医療実施計画)」および「実施計画書」に記載しました。 は、ご指摘いただいたポイントである右の8、10に関して、詳細に記載し直させて頂きましたので別紙にて、個々に対比显示させて頂きま</p>	<p>旧原稿の項目(内容は別紙にて比較) 8. モニタリング体制及び実施方法 10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法</p>	<p>新原稿の項目(内容は別紙にて比較) 8. モニタリング体制及び実施方法 8-1 データ信頼性の確保 8-1.1 モニタリング実施時期 8-1.2 モニタリング内容・記録 8-1.3 記載内容の矛盾 8-1.4 試験実施計画書の逸脱・不遵守 8-1.5 全体の進捗に関する報告について 10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法 10-1 被験者の登録 10-2 被験者の登録までの手順 10-2.1 被験者の選定 10-2.2 被験者の同意取得 10-2.3 適合性の確認 10-3 被験者記録の構成とデータの収集</p>

<p>【申請様式(説明文書)】</p> <p>説明文書p.1、2、 本試験の内容、意義・目的は、(1)現在、この診断は、先進医療として行われている、(2)この手技をより普及させるために、今回の臨床試験はこれを目指している、という順で並んでいるが、本先進医療(=1)が目指していること自体が(2)ではないのか。 先進医療と臨床研究との異同がよく分かわらない。 すべて「本臨床試験」で統一するか、あるいは、説明の順序を変えらるなどの対応が必要ではないか。</p> <p>同一箇所、 「手術や治療は医師の説明通りに行われるので新しい治療法や薬物の開発を行うための研究ではない」の意味がよく分かわらない。 後段は、①の(2)につながらないものか。 あるいは、後段は、研究性がないことを示したいのか(そうだとすると前段はその理由とはならないであろう)。研究医師の説明通りに行われることは、研究性を排除することの理由とはならない。</p>	<p>左2つのご指摘を併せて、「申請様式(説明文書)」を右のように訂正変更しました。</p> <p>旧原稿 1ページ 10～16行 意義・目的 現在、この5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断は、保険適応はなく、先進医療として行われています。先導医療として行われていて、基準を満たした施設が厚生労働省に届け出を済ませ、患者さんから実費をいただく患者さんの数を増やして、この手技をより普及させたいと考えています。また、手術や治療は担当の医師の説明通りに行われますので、新しい治療法や新しい薬物の開発を行うための研究ではありません。</p>	<p>新原稿 1ページ 10～17行 意義・目的 本試験は、従来の膀胱鏡での観察(診断)では見つけことが困難な病変(がん)を、5-アミノレブリン酸(5-ALA)という薬剤(光感受性物質)と蛍光内視鏡を用いて見つけ出すという診断方法(光力学的診断)を行うものです。現在、この5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断は、保険適応はなく、高度医療として行っています。高度医療とは、基準を満たした施設が厚生労働省に届け出を済ませ、患者さんから実費をいただく患者さんの数を増やして、この手技をより普及させたいと考えています。また、手術や治療は担当の医師の説明通りに行われますので、新しい治療法や新しい薬物の開発を行うための研究ではありません。</p>	<p>旧原稿 4ページ 23行に挿入 —</p> <p>旧原稿 1ページ 32行, 34行 「代諾者署名及び捺印」 「代諾者と本人との関係」</p>
<p>【申請様式(説明文書)】</p> <p>患者相談等の対応は、「問い合わせ先」として泌尿器科のスタッフが挙げられているが、医療相談室やCRCなども載せるべきか、検討されたい。</p>	<p>旧原稿 1ページ 32行, 34行 「代諾者署名及び捺印」 「代諾者と本人との関係」</p>	<p>ご指摘に従って、「申請様式(説明文書)」に右文章を挿入しました。</p>	<p>新原稿 4ページ 32～34行 この臨床試験の内容に関して知りたいこと、相談などがある場合には、以下の連絡先に電話をしてください。臨床試験実施責任者、臨床試験分担医師または担当CRC (クリニカル・リサーチ・コーディネーター)により対応いたします。</p>
<p>【申請様式(同意書)】</p> <p>同意書には代諾者の署名欄があるが、申請書(様式第1号)では「被験者本人」とあり、また、説明文書4. では同意能力があることが前提とされているので、再考が必要か(家族の署名欄があってもよいが、「代諾」という用語は誤解を招くであろう)。たとえば、「立会人」とか「家族確認」とかどうするか。</p>	<p>旧原稿 1ページ 32行, 34行 「代諾者署名及び捺印」 「代諾者と本人との関係」</p>	<p>ご指摘に従って、右のように「申請様式(同意書)」内の「代諾者」を「立会人」に訂正変更しました。</p>	<p>新原稿 1ページ 32行, 34行 「立会人署名及び捺印」 「立会人と本人との関係」</p>

<p>【申請様式(説明文書)】</p> <p>同意説明文書に従来からの白色法の診断率と蛍光による診断率の違いなどがわかりやすく記載されている方がよいのではないか。</p>	<p>ご指摘に従って、「申請様式(説明文書)」を右のように下線文章を加筆変更しました。</p>	<p>旧原稿 1ページ 45行に挿入</p> <p>…最終的には、膀胱癌の再発の可能性が少なくなることが期待されています。 以上のように本試験は膀胱癌の再発防止に非常に有効であると考えており、…</p>	<p>新原稿 1ページ 45～2ページ 4行</p> <p>…最終的には、膀胱癌の再発の可能性が少なくなることが期待されています。 事実、これまで、上記の115名の膀胱癌の方に施行し、感度(検査で陽性と判定されるべきものを正しく陽性と判定する確率)が94.5%と、従来の膀胱鏡検査の感度78.9%よりも高く、特に平坦な病変のうち約35%は蛍光膀胱鏡でのみ検出でき、従来の膀胱鏡診断の精度を向上させることができている。さらに、蛍光膀胱鏡を用いて(経尿道的)膀胱腫瘍切除を行った57名の膀胱癌の方の無再発生存率は約88%(12ヵ月)、約76%(24ヵ月、48ヵ月)で、これに対して、従来の内視鏡を用いた(経尿道的)膀胱腫瘍切除を行った149名の膀胱癌の方の無再発生存率は約60%(12ヵ月)、約44%(24ヵ月)、約32%(48ヵ月)と、著明に再発率を減少させることができている。以上のように本試験は膀胱癌の再発防止に非常に有効であると考慮しており、…</p>
<p>【申請様式第3号(高度医療実施計画)】</p> <p>—</p>	<p>ご指摘こそなかったものの、高度医療に係る医療材料及び医薬品のうち5-アミノレブリン酸(5-ALA)(コスモ・バイオ)(1g/V)(購入価16,000円/V)に関して、コスモ・バイオ株式会社より提供して頂けることになった。そのことに伴う変更事項。</p>	<p>旧原稿 2ページ 13行</p> <p>入手及び管理方法の詳細： 入手方法 機器：高知大学運営費交付金(病院長裁量経費)でKARL STORZ GmbH & Co.KGより購入 薬剤(院内製剤)：高知大学医学部泌尿器科研究費用でコスモ・バイオ株式会社より購入</p>	<p>新原稿 2ページ 9行</p> <p>入手及び管理方法の詳細： 入手方法 機器：高知大学運営費交付金(病院長裁量経費)でKARL STORZ GmbH & Co.KGより購入 薬剤(院内製剤)：高知大学医学部泌尿器科研究費用でコスモ・バイオ株式会社より提供</p>
<p>【申請様式第3号(高度医療実施計画)】</p> <p>—</p>	<p>上記のごとく、コスモ・バイオ株式会社より、5-アミノレブリン酸(5-ALA)を提供して頂けることになったことに加え、高度医療に係る医療材料及び医薬品のうち、一方のウロマチックS(パックスター)(3% 3L/V)(購入価3,292円/V)の使用量が高度医療申請時に3Vとなっていたが、自主的にIVに訂正させて頂いたこと、これら2点を併せて、高度医療に係る費用を減額した。そのことに伴う変更事項。</p>	<p>旧原稿 5ページ 29行</p> <p>11. 患者負担について 本診断法に関わる負担(高度医療にかかる費用)として1回につき106,000円とし、その全額を患者負担とする。なお、診療・検査・投薬・入院など一般治療と共通する部分に関しては保険適用となります。</p>	<p>新原稿 13ページ 12行</p> <p>11. 患者負担について 本診断法に関わる負担(高度医療にかかる費用)として1回につき75,000円とし、その全額を患者負担とする。なお、診療・検査・投薬・入院など一般治療と共通する部分に関しては保険適用となります。</p>
<p>【申請様式(説明文書)】</p>	<p>旧原稿 3ページ 35行</p>	<p>新原稿 3ページ 45行</p>	<p>新原稿 3ページ 45行</p>

12. 費用について
 本試験に用いる薬品及び機器については、まだ国内薬事法等の承認がされておりません。このため、これらの試験は医師の責任において施行されます。また、保険診療上にご検査に該当する項目がないため、この名称での保険請求は行われません。そこで本試験に参加することにより、先進医療として本院規定のもと実費を負担していただくこととなります。
 これらに関わる負担は、1回につき75,000円です。ただし、検査・投薬・入院など一般診療と共通する部分に関しては保険適用となります。

12. 費用について
 本試験に用いる薬品及び機器については、まだ国内薬事法等の承認がされておりません。このため、これらの試験は医師の責任において施行されます。また、保険診療上にご検査に該当する項目がないため、この名称での保険請求は行われません。そこで本試験に参加することにより、先進医療として本院規定のもと実費を負担していただくこととなります。
 これらに関わる負担は、1回につき106,000円です。ただし、検査・投薬・入院など一般診療と共通する部分に関しては保険適用となります。

【申請様式第5号6号7号】
 高度医療に係る費用を減額に関して、「申請様式第3号(高度医療実施計画)」、「申請様式(説明文書)」以外で、費用変更に関連する記述の修正を行った文書。

【申請様式第5号6号7号】

新原稿
 申請様式第5号(高度医療の内容 (概要))
 (高度医療に係る費用)
 75,000円 (1回につき)
 申請様式第6号(高度医療に要する費用)
 被保険者負担
 先進医療にかかる費用
 75,000円 (1回につき)
 合計 ①+②+③
 434,020円

旧原稿
 申請様式第5号(高度医療の内容 (概要))
 (高度医療に係る費用)
 106,000円 (1回につき)
 申請様式第6号(高度医療に要する費用)
 被保険者負担
 先進医療にかかる費用
 106,000円 (1回につき)
 合計 ①+②+③
 465,020円

申請様式第7号(高度医療に係る費用の積算根拠 (その1))
 1) 高度医療にかかる費用 (患者一人当たり)
 27,988円+42,674円+3,876円+1,136円=75,664円
 申請様式第7号(高度医療に係る費用の積算根拠 (その2))
 4) 医療材料及び医薬品の内訳
 5-アミノレブリン酸塩酸塩 コスモ・バイオ 1g/V 1.5V
 16,000円 1回 24,000円
 ウロマチック S バクスター 3% 3L/V 3V 3,292円 1回
 9,876円
 合計 33,876円

申請様式第7号(高度医療に係る費用の積算根拠 (その1))
 1) 高度医療にかかる費用 (患者一人当たり)
 27,988円+42,674円+3,876円+1,136円=75,664円
 申請様式第7号(高度医療に係る費用の積算根拠 (その2))
 4) 医療材料及び医薬品の内訳
 5-アミノレブリン酸塩酸塩 コスモ・バイオ 1g/V 1.5V
 16,000円 1回 24,000円
 ウロマチック S バクスター 3% 3L/V 3V 3,292円 1回
 9,876円
 合計 33,876円

申請様式第7号(高度医療に係る費用の積算根拠 (その1))
 1) 高度医療にかかる費用 (患者一人当たり)
 27,988円+42,674円+3,876円+1,136円=75,664円
 申請様式第7号(高度医療に係る費用の積算根拠 (その2))
 4) 医療材料及び医薬品の内訳
 5-アミノレブリン酸塩酸塩 コスモ・バイオ 1g/V 1.5V
 16,000円 1回 24,000円
 ウロマチック S バクスター 3% 3L/V 3V 3,292円 1回
 9,876円
 合計 33,876円

申請様式第7号(高度医療に係る費用の積算根拠 (その1))
 1) 高度医療にかかる費用 (患者一人当たり)
 27,988円+42,674円+3,876円+1,136円=75,664円
 申請様式第7号(高度医療に係る費用の積算根拠 (その2))
 4) 医療材料及び医薬品の内訳
 5-アミノレブリン酸塩酸塩 コスモ・バイオ 1g/V 1.5V
 16,000円 1回 24,000円
 ウロマチック S バクスター 3% 3L/V 3V 3,292円 1回
 9,876円
 合計 33,876円

申請様式第7号(高度医療に係る費用の積算根拠 (その1))
 1) 高度医療にかかる費用 (患者一人当たり)
 27,988円+42,674円+3,876円+1,136円=75,664円
 申請様式第7号(高度医療に係る費用の積算根拠 (その2))
 4) 医療材料及び医薬品の内訳
 5-アミノレブリン酸塩酸塩 コスモ・バイオ 1g/V 1.5V
 16,000円 1回 24,000円
 ウロマチック S バクスター 3% 3L/V 3V 3,292円 1回
 9,876円
 合計 33,876円

申請様式第7号(高度医療に係る費用の積算根拠 (その1))
 1) 高度医療にかかる費用 (患者一人当たり)
 27,988円+42,674円+3,876円+1,136円=75,664円
 申請様式第7号(高度医療に係る費用の積算根拠 (その2))
 4) 医療材料及び医薬品の内訳
 5-アミノレブリン酸塩酸塩 コスモ・バイオ 1g/V 1.5V
 16,000円 1回 24,000円
 ウロマチック S バクスター 3% 3L/V 3V 3,292円 1回
 9,876円
 合計 33,876円

新原稿 2ページ 11~30行

旧原稿 2ページ 3~18行

【申請様式(説明文書)】

【申請様式(説明文書)】

<p>ご指摘こそなかつたものの、「申請様式第3号(高度医療実施計画)」の修正にもなった修正事項。</p>	<p>4. 本試験を受けることに関して適格である理由 (選択基準)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 根の残い(表在性)「膀胱がん」で経尿道的な膀胱腫瘍切除が必要であると診断された方(再発の方も含む)。 2) 同意取得時の年齢が20歳以上で、病態と本手技で得られる利益と不利益などの内容を理解し、同意する能力と自発意思があり、同意を文書で得られること。 <p>(除外基準)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 妊婦および授乳中の女性(胎児または乳児へ影響する可能性を除外する)。 2) 5-アミノレブリン酸(5-ALA)を初めとする他のポルフィリン類縁物質に対して過敏症または既往のある方。 3) 肝機能(アスパラギン酸アミノ基転移酵素(AST)150以下、アラニンアミノ基転移酵素(ALT)150以下、総ビリルビン3.0以下)が保たれていない方。 4) 医師、責任医師が不適切と認めた方。 	<p>4. 本試験を受けることに関して適格である理由 (選択基準)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 根の残い(表在性)「膀胱がん」で経尿道的な膀胱腫瘍切除が必要であると診断された方(再発の方も含む)。 2) 同意取得時の年齢が20歳以上80歳未満で、病態と本手技で得られる利益と不利益などの内容を理解し、同意する能力と自発意思があり、同意を文書で得られること。 3) 歩行、軽労働や座業はできる程度の元氣のある方。 4) 心、肺、肝、腎、骨髄機能がある程度保たれている方(臨床検査で判定します)。 5) 他に重い合併疾患、重複癌がない。 <p>(除外基準)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 妊婦および授乳中の女性(胎児または乳児へ影響する可能性を除外する)。 2) 5-アミノレブリン酸(5-ALA)を初めとする他のポルフィリン類縁物質に対して過敏症または既往のある方。 3) 重症の精神障害を有する方。 4) 他の臨床研究(治療を含む)に参加している方。 5) 当臨床研究にいったん参加し何らかの理由で投与を終了した方(重複登録の禁止)。 6) その他、研究責任医師、研究分担医師が不適当と判断した方。
<p>【申請様式(説明文書)】</p> <p>ご指摘こそなかつたものの、「申請様式第3号(高度医療実施計画)」の修正にもなった修正事項。</p>	<p>旧原稿3ページ37～40行</p> <p>13. 有害事象への対処および保障について 重篤な有害事象もしくは予期されない有害事象が発生した場合、患者さん及びそのご家族に可能な限り客観的かつ正確な情報を提供し、保険診療の範囲で医学的に最善と考 えられる対処を行います。それらの治療費は保険診療とし、補償として患者負担部分を当院が負担します。</p>	<p>新原稿4ページ1～4行</p> <p>13. 有害事象への対処および補償について 有害事象が発生した場合、患者さん及びそのご家族に可能な限り客観的かつ正確な情報を提供し、保険診療の範囲で医学的に最善と考 えられる対処を行います。ただし、特に本研究を原因とする重い副作用に対しては補償として患者負担部分を当院が負担します。</p>

2010/03/23 15:05

【高度医療】「5-ALA による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断」について

先生御侍史

平素より大変お世話になっております。標記につきまして、先進医療専門家会議より指摘が届きましたのでお送りいたします。下記ファイルをご作成いただき、電子メールで構いませんので松本までお送り下さいますようよろしくお願いいたします。

- ・ 指摘事項の回答文書
- ・ 修正した文書
- ・ 新旧対照表

○指摘事項

1) 費用の積算について

①「その1」における記載:

ア) 医療機器使用料の内訳において、3種類の医療機器が記載され、年間使用回数がすべて30回と記載されているが、この根拠をお示しいただきたい(3年間で86症例だったためか?)。また、「膀胱鏡検査機器」については通常の膀胱鏡と同様と想像されるが、これもこの研究にしか使用しないためにその他2種と同じ回数であるということか。本案件の対象患者以外にも使用するのであれば、適切に修正されたい。

イ) 人件費の積算根拠において、

「準備(膀胱内注入・薬剤貯留中経過観察等)医師1人が2時間従事する」とあるが、適切に実態を反映しているのかどうか、追加で説明をいただきたい。

②別紙「保険外併用療養費分」内訳について

ア) 手術の欄に121,960円と記載があるが、これは具体的に何を請求したものか。上記1)の④で記載したように、手術全体を高度医療と考えるべきものと思われるので、この箇所についても再検討いただきたい(このままの記載では二重請求の可能性はある)。

イ) DPCという欄があるが、高度医療として実施する際には出来高算定となることから、適切に修正されたい。

2) 薬剤の入手方法等について

① 様式第3号2-3.において、次のような記載があるが、意味が不明であり、修正を要するのではないか。

「高知大学医学部泌尿器科研究費用でコスモ・バイオ株式会社より提供」

「当該研究用として、コスモ・バイオ株式会社より提供」

と修正されるべきと思いますが、いかがでしょうか。

②「5-ALA (薬事未承認、院内製剤)」といった記載が散見されるが、未承認医薬品という扱いではないのならば、5-ALA (院内製剤) と記載すべきものと思いますが、いかがでしょうか。統一した記載に変更をお願いいたします。

③高度医療評価制度の申請途中で、コスモ・バイオから 5-ALA を無償提供されることとなったとの記載があるが、当該企業との利益相反については適切に対応されているかどうか、当該保険医療機関の倫理委員会で再検討がなされているのか。

3) 薬剤の投与方法について

高度医療評価会議での指摘にもある通り、5-ALA 溶解液の投与方法として、「経口投与又は膀胱内投与」とあるが、どのように被験者を割り振るのか等の追加記載がどこになされているのかが分からないため、ご教示いただきたい。

4) 補償時の費用負担について

申請様式 (説明文書) に、「ただし、特に本研究を原因とする重い副作用に対しては補償として患者負担部分を当院が負担します。」と修正するとの申し出があるが、修正前後いずれにおいても、保険診療の自己負担部分を医療機関が支払うと誤解されかねない表現であるので、適切に修正されたい。

厚生労働省

医政局研究開発振興課

高度医療係

TEL

内線

FAX

EMAIL

訂正一覧表

修正指摘事項	回答	訂正前	訂正後
<p>【別紙様式第7号 高度医療に係る費用の積算根拠 (その1)】</p> <p>了) 医療機器使用料の内訳において、3種類の医療機器が記載され、年間使用回数数がすべて30回と記載されているが、この根拠をお示しいただきたい(3年間で86症例だったためか?)。また、「膀胱鏡検査機器」については通常の膀胱鏡と同様に使用しないためにもその他2種と同じ回数であるということか。本案件の対象患者以外にも使用するのであれば、適切に修正されたい。</p>	<p>3種類の医療機器(膀胱内蛍光観察用光源装置、膀胱内蛍光観察用カメラ装置、膀胱鏡検査機器)はいずれも本技術にのみ、かつ同時に使用するものであり、必然的に年間使用回数と同じとなり、結果、年間使用回数は、3年間で86症例より算出したものでしたが、今回のご指摘を受けて、正確に29回症例で再計算しました。</p>	-	-
<p>【別紙様式第7号 高度医療に係る費用の積算根拠 (その1)】</p> <p>イ) 人件費の積算根拠において、「準備(膀胱内注入・薬剤貯留中経過観察等)医師1人が2時間従事する」とあるが、適切に実態を反映しているのかどうか、追加で説明をいただきたい。</p>	<p>膀胱内注入、経口投与ともに、薬剤投与後、手術室搬入、麻酔導入と継続して有害事象に関する留意をもって経過観察を行います。本研究を実施することで発生した(本研究を実施しなければ行わない)経過観察の「期間」として積算に加えましたが、片時も離れずとはいえない時間30分にて積算を再計算しました。ちなみに、術後の経過観察に関しては、従来の臨床業務としての経過観察と明確には区別できません。</p>	<p>【別紙様式第7号】</p> <p>1 高度医療にかかる費用(患者一人当たり)</p> <p>27,988円+42,674円+3,292円+1,136円=75,000円</p> <p>2 医療機器使用料の内訳</p> <p>膀胱内蛍光観察用光源装置: 年間使用回数30回、1回の償却費13,500円。</p> <p>膀胱内蛍光観察用カメラ装置: 年間使用回数30回、1回の償却費9,990円。</p> <p>膀胱鏡検査機器: 年間使用回数30回、1回の償却費4,498円。</p> <p>(一人当たりの医療機器使用料の積算方法)</p> <p>13,500円+9,990円+4,498円=27,988円</p>	<p>【別紙様式第7号】</p> <p>1 高度医療にかかる費用(患者一人当たり)</p> <p>28,952円+16,815円+3,292円+1,110円=50,000円</p> <p>2 医療機器使用料の内訳</p> <p>膀胱内蛍光観察用光源装置: 年間使用回数29回、1回の償却費13,965円。</p> <p>膀胱内蛍光観察用カメラ装置: 年間使用回数29回、1回の償却費10,334円。</p> <p>膀胱鏡検査機器: 年間使用回数29回、1回の償却費4,653円。</p> <p>(一人当たりの医療機器使用料の積算方法)</p> <p>13,965円+10,334円+4,653円=28,952円</p>

H22.4.1

<p>3 人件費の積算根拠</p> <ul style="list-style-type: none"> ・準備 (薬剤の膀胱内投与後または経口投与後経過観察等) 医師1人が0.5時間従事する。 ・本診時に医師4人(麻酔医も含む)と看護師1人が1時間従事する。 <p>実施者である医師の平均時間給単価3,062円により、</p> <p>3,062円×1人×0.5時間=1,531円</p> <p>3,062円×4人×1時間=12,248円</p> <p>1,531円+12,248円=13,779円</p> <p>実施者である看護師の平均時間給単価1,929円により、</p> <p>1,929円×1人×1時間=1,929円</p> <p>人件費の合計</p> <p>1,107円+13,779円+1,929円=16,815円</p> <p>5 その他の内訳</p> <p>電気料：規格 使用時間1時間、数量 1時間、定価等25円、1回当たり所要額25円。</p> <p>合計 1,110円</p>	<p>3 人件費の積算根拠</p> <ul style="list-style-type: none"> ・準備 (膀胱内注入・薬剤貯留中経過観察等) 医師1人が2時間従事する。 ・生検・切除に医師4人(麻酔医も含む)と看護師1人が2時間30分従事する。 <p>実施者である医師の平均時間給単価3,062円により、</p> <p>3,062円×1人×2時間 = 6,124円</p> <p>3,062円×4人×2.5時間 = 30,620円</p> <p>6,124円+30,620円 = 36,744円</p> <p>実施者である看護師の平均時間給単価1,929円により、</p> <p>1,929円×1人×2.5時間 = 4,823円</p> <p>人件費の合計</p> <p>1,107円+36,744円+4,823円=42,674円</p> <p>5 その他の内訳</p> <p>電気料：規格 使用時間2時間、数量 2時間、定価等51円、1回当たり所要額51円。</p> <p>合計 1,136円</p>	<p>手術の欄の121,960円は従来の白色光源下での経尿道的膀胱腫瘍切除術を請求したものです。本高度医療技術の本質は蛍光観察であり、評価会議にても承認を頂いた本研究の名称のごとく「光力学的診断」です。したがって、本高度医療技術である蛍光観察を行っている実質の(最低限の)時間1時間にて(人件費を)積算を再計算しました。</p>
<p>3 人件費の積算根拠</p> <ul style="list-style-type: none"> ・準備 (膀胱内投与後または経口投与後経過観察等) 医師1人が0.5時間従事する。 ・本診時に医師4人(麻酔医も含む)と看護師1人が1時間従事する。 <p>実施者である医師の平均時間給単価3,062円により、</p> <p>3,062円×1人×0.5時間=1,531円</p> <p>3,062円×4人×1時間=12,248円</p> <p>1,531円+12,248円=13,779円</p> <p>実施者である看護師の平均時間給単価1,929円により、</p> <p>1,929円×1人×1時間=1,929円</p> <p>人件費の合計</p> <p>1,107円+13,779円+1,929円=16,815円</p> <p>5 その他の内訳</p> <p>電気料：規格 使用時間1時間、数量 1時間、定価等25円、1回当たり所要額25円。</p> <p>合計 1,110円</p>	<p>3 人件費の積算根拠</p> <ul style="list-style-type: none"> ・準備 (膀胱内注入・薬剤貯留中経過観察等) 医師1人が2時間従事する。 ・生検・切除に医師4人(麻酔医も含む)と看護師1人が2時間30分従事する。 <p>実施者である医師の平均時間給単価3,062円により、</p> <p>3,062円×1人×2時間 = 6,124円</p> <p>3,062円×4人×2.5時間 = 30,620円</p> <p>6,124円+30,620円 = 36,744円</p> <p>実施者である看護師の平均時間給単価1,929円により、</p> <p>1,929円×1人×2.5時間 = 4,823円</p> <p>人件費の合計</p> <p>1,107円+36,744円+4,823円=42,674円</p> <p>5 その他の内訳</p> <p>電気料：規格 使用時間2時間、数量 2時間、定価等51円、1回当たり所要額51円。</p> <p>合計 1,136円</p>	<p>手術の欄の121,960円は従来の白色光源下での経尿道的膀胱腫瘍切除術を請求したものです。本高度医療技術の本質は蛍光観察であり、評価会議にても承認を頂いた本研究の名称のごとく「光力学的診断」です。したがって、本高度医療技術である蛍光観察を行っている実質の(最低限の)時間1時間にて(人件費を)積算を再計算しました。</p>
<p>【別紙「保険外併用療養費分」内訳】</p> <p>ア) 手術の欄に121,960円と記載があるが、これは具体的に何を請求したのか、上記1)の④で記載したように、手術全体を高度医療と考えるべきものと思われ、この箇所については再検討いただきたい(このままの記載では二重請求の可能性がある)。</p>	<p>同上</p>	<p>同上</p>

<p>また、上記により【高度医療申請様式第3号】、【高度医療申請様式第5号】、【申請様式(説明文書)】、【高度医療申請様式第6号】を訂正しました。</p>	<p>【高度医療申請様式第3号】 11. 患者負担について 本診断法に関わる負担(高度医療にかかる費用)として1回につき75,000円とし、その全額を患者負担とする。なお、診療・検査・投薬・入院など一般治療と共通する部分に関しては保険適用となります。』 【高度医療申請様式第5号】 高度医療の内容(概要)(高度医療に係る費用)75,000円(1回につき) 【申請様式(説明文書)】 12. 費用について これらに関わる負担は、1回につき75,000円です。 【高度医療申請様式第6号】 先進医療にかかる費用75,000円(1回につき) 被保険者負担計② 214,690円 合計①+②+③ 434,020円</p>	<p>【高度医療申請様式第3号】 11. 患者負担について 本診断法に関わる負担(高度医療にかかる費用)として1回につき50,000円とし、その全額を患者負担とする。なお、診療・検査・投薬・入院など一般治療と共通する部分に関しては保険適用となります。』 【高度医療申請様式第5号】 高度医療の内容(概要)(高度医療に係る費用)50,000円(1回につき) 【申請様式(説明文書)】 12. 費用について これらに関わる負担は、1回につき50,000円です。 【高度医療申請様式第6号】 先進医療にかかる費用50,000円(1回につき) 被保険者負担計② 158,690円 合計①+②+③ 409,020円</p>
<p>ご指摘に従い、出来高情報に基づき、再計算しました。</p>	<p>—</p>	<p>—</p>
<p>【別紙「保険外併用療養費分」内訳】 イ) DPPCという欄があるが、高度医療として実施する際には出来高算定となることから、適切に修正されたい。</p>	<p>【様式第3号2-3】 様式第3号2-3. において、次のような記載があるが、意味が不明であり、修正を要するのではないか。「高知大学医学部泌尿器科研究費用でコスモ・バイオ株式会社より提供」 「当該研究費用として、コスモ・バイオ株式会社より提供」と修正されるべきと思いますが、いかがでしょうか。</p>	<p>(様式第3号2-3) 入手及び管理方法の詳細: 入手方法 機器:高知大学運営費交付金(病院長裁量経費)でKARL STORZ GmbH & Co.KGより購入 薬剤(院内製剤):高知大学医学部泌尿器科研究費用でコスモ・バイオ株式会社より提供</p>
<p>【様式第3号6-1.1】 「5-ALA(薬事未承認、院内製剤)」と いった記載が散見されるならば、5-ALA 品という扱いはないのならば、5-ALA 品(院内製剤)と記載すべきものと思 います。記載が、いかがでしょうか。統一した 記載に変更をお願いいたします。</p>	<p>【様式第3号6-1.1】 6-1.1研究手技実施方法および組織採取 [検査当日] 1) 5-ALA(薬事未承認、院内製剤)を5%ブドウ糖溶液50ml で溶解し、... 【プロトコール】 9.2.1研究手技実施方法および組織採取 [検査当日] 1) 5-ALA(薬事未承認、院内製剤)を5%ブドウ糖溶液50ml で溶解し、</p>	<p>【様式第3号6-1.1】 6-1.1研究手技実施方法および組織採取 [検査当日] 1) 5-ALA(院内製剤)を5%ブドウ糖溶液50mlで溶解し、... 【プロトコール】 9.2.1研究手技実施方法および組織採取 [検査当日] 1) 5-ALA(院内製剤)を5%ブドウ糖溶液50mlで溶解し、...</p>

【様式第3号2-3】
 高度医療評価制度の申請途中で、コスモ・バイオから5-ALAを無償提供されることとなつたとの記載があるが、当該企業との利益相反については適切に対応されているのかどうか、当該保険医療機関の倫理委員会が再検討がなされているのか。

【高度医療申請様式第3号】【申請様式(説明文書)】

高度医療評価会議での指摘にもある通り、5-ALA溶解液の投与方法として、「経口投与又は膀胱内投与」とあるが、どのような被験者を割り振るのか等の追加記載がどこになされているのか分からないため、ご教示いただきたい。

「高知大学医学部臨床研究等における利益相反自己申告」の届けの受理および本学の倫理委員会での変更に関する承認を受けました(本年3月26日)。

経口投与では有害事象の頻度は稀でかつ軽微であるものの全身性有害事象発症の可能性が皆無とはいえない。しかし全身投与であることより腫瘍深部までの断絶も期待できません。一方、膀胱内投与は全身投与ではないことでは有害事象も膀胱刺激状態などの副作用貯留期間が、その投与方法および膀胱貯留期間の苦痛は避けられませんが、このようにも認め頂いたように、基本は患者への本試験の説明の上、患者側による投与方法の選択が最優先とされています。そこで、これら投与方法の差異により生じる効果および有害事象について十分に説明しご理解を得た上で投与方法を決定します。この旨を【高度医療申請様式第3号】【申請様式(説明文書)】に追記しました。

【申請様式(説明文書)】
 申請様式(説明文書)に、「ただし、特に本研究を原因とする重い副作用に対しては補償として患者負担部分を当院が負担します。」と修正するとの申し出があるが、修正前後のずれにおいても、保険診療の自己負担部分を医療機関が支払うと誤解されかねない表現であるので、適切に修正されたい。

ご指摘に従い、右記のごとく訂正しました。

【高度医療申請様式第3号】

6. 治療計画
 6-1 実施手順
 6-1.1 研究手技実施方法および組織採取
 [検査当日]
 2) 経口投与の場合は、...前に5-ALA溶解液(1.5g/50ml)を膀胱内に注入する。
 【申請様式(説明文書)】
 方法・期間
 ...5-アミノレブリン酸(5-ALA)という薬剤(光感受性物質)の溶解液 50ml を内服または管(尿道カテーテル)を使って膀胱内に注入します。その約1時間30分〜3時間後に...

【高度医療申請様式第3号】

6. 治療計画
 6-1 実施手順
 6-1.1 研究手技実施方法および組織採取
 [検査当日]
 2) 経口投与の場合は、...前に5-ALA溶解液(1.5g/50ml)を膀胱内に注入する。
 これら投与方法の選択は、その投与方法の差異により生じることが予測される効果および有害事象を十分に説明し理解を得た上で、原則被験者の希望を優先する。
 【申請様式(説明文書)】
 方法・期間
 ...5-アミノレブリン酸(5-ALA)という薬剤(光感受性物質)の溶解液 50ml を内服または管(尿道カテーテル)を使って膀胱内に注入します。この5-アミノレブリン酸(5-ALA)という薬剤を内服または膀胱内注入することにより、これら投与方法による効果の差は、現時点で検証されていませんが、経口投与は全身投与であることより腫瘍深部までの蛍光観察も期待できます。副作用に関しては、下記17. 予測される副作用にも記載していますが、内服では光過敏症、肝機能に關係する酵素(AST、ALT)の上昇、悪心などの全身性の副作用が、膀胱内注入では頻尿、尿意切迫などの局所性の副作用が同頻度で見られますが(全体で約15〜20%)、いずれも軽度、一過性のものとす

その約1時間30分〜3時間後

13. 有害事象への対処および補償について
 有害事象が発生した場合、患者さん及びそのご家族に可能な限り客観的かつ正確な情報を提供し、医学的に最善と考えられる対処を行います。この本研究期間中の対処は、原則として保険診療で行います。

<p>【別紙様式第7号 高度医療に係る費用の 積算根拠(その1)】 【高度医療様式第 8-1号】 【高度医療申請様式第9号】</p>	<p>ご指摘こそなかつたものの、修正した事 項。</p>	<p>高度医療の名称:5-アミノレブリン酸(5-ALA)膀胱内注入に よる蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断</p>	<p>高度医療の名称:5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光膀 胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断</p>
<p>【別紙様式第3号】 【申請様式(説明文 書)】</p>	<p>ご指摘こそなかつたものの、修正した事 項。</p>	<p>【別紙様式第3号】 7-2. 予定の試験期間及び症例数 7-2.1 予定試験期間:登録期間は2009年12月1日から2年 間、各被験者の観察期間はTUR-Bt施行日より2年間、追 跡調査期間は登録期間を含む4年間を予定する。本研究 の実施期間は、2009年12月1日～2011年11月30日とする。 【申請様式(説明文書)】 2. 本試験の内容(意義・目的・方法及び期間) この試験を平成22年1月より4年間行います。 【プロトコール】 8.2 研究実施期間、登録期間、観察期間、追跡調査期間 登録期間は2009年12月1日から2年間、各被験者の観察期 間はTUR-Bt施行日より2年間、追跡調査期間は登録期間 を含む4年間を予定する。本研究の実施期間は、2009年12 月1日～2011年11月30日とする。</p>	<p>【別紙様式第3号】 7-2. 予定の試験期間及び症例数 7-2.1 予定試験期間:登録期間は2010年5月1日から2年 間、各被験者の観察期間はTUR-Bt施行日より2年間、追 跡調査期間は登録期間を含む4年間を予定する。本研究 の実施期間は、2010年5月1日～2012年4月30日とする。 【申請様式(説明文書)】 2. 本試験の内容(意義・目的・方法及び期間) この試験を平成22年5月より4年間行います。 【プロトコール】 8.2 研究実施期間、登録期間、観察期間、追跡調査期間 登録期間は2010年5月1日から2年間、各被験者の観察期 間はTUR-Bt施行日より2年間、追跡調査期間は登録期間 を含む4年間を予定する。本研究の実施期間は、2010年5 月1日～2012年4月30日とする。</p>
<p>【申請プロトコール】</p>	<p>ご指摘こそなかつたものの、修正した事 項として、【申請プロトコール】p24 1行目「付表2」を新たに呈示しまし た。</p>	<p>---</p>	<p>---</p>

【訂正一覧表】

訂正前	訂正後
<p>【保険外併用療養費内訳】</p> <p>手術 121,960円 麻酔 0円</p> <p>ご指摘に従い、右のごとく変更させて頂きます。</p>	<p>手術 121,960円 膀胱悪性腫瘍手術 (経尿道的手術) (104,000円) ウロマチックS 3%3L (3,292円)4袋 (13,168円)</p> <p>膀胱留置用デイスポーターバルカテール 特定 (I) [パードバイオキヤスフォーリーカテール] 18/223WAY10/30CC (778円) 1本 (778円)</p> <p>生理食塩液 500mL1瓶 大塚生食注 100mL1瓶 生理食塩液 1L2瓶 注射用蒸留水 20mL1管 ヴィーンF注 500mL3瓶 ファイオ140 500mL1袋 セファメジンα点滴用キット1g (生理食塩液100mL付) 1キット プラスチックカニューレ型静脈内留置針 標準型 1本 ケンエーG洗腸 50%60mL1個 (4,014円)</p> <p>麻酔 10,910円 脊椎麻酔 1時間20分 (8,500円) (麻酔用薬品) エフェドリン「ナガキ」注射薬 4%1mL1管 硫酸アトロピン注射液 0.05%1mL1管 ドルミカム注射液10mg 2mL1管 アナペイン注7.5mg/mL 0.75%20mL1管 マーカイン注射液0.5%等比重4mL1管 キシロカイン注射液0.5%10mLバイアル1mL キシロカイン注射液1%10mLバイアル1筒 キシロカインゼリー2% 30mL (2,410円)</p>
<p>【保険外併用療養費の内訳で、手術の内訳を記載して頂きたい。</p>	<p>保険外併用療養費の内訳で、麻酔に係る費用が計上されていないので、内訳を記載しつづ計上して頂きたい。</p>

H22.5.10

【様式第7号】

保険外併用療養費での麻酔の費用計上に伴い、人件費での麻酔科医の計上はできないので、再計算して頂きたい。

【様式第7号】

泌尿器科医の人件費が3人計上されている。この膀胱鏡検査機器自体は通常のTUR-BTに用いられる機器だが、通常のTURであればoperator 1人のみで生検も止血操作も通常行われる。この機器の特殊性などからoperatorと操作補助者1人の2人でTURを行うということだが、通常のTURとの手法における相違点や2人目の操作補助者が医師でなければならぬ必要性を具体的に説明しつつ、医師3人分の人件費の計上の妥当性を説明して頂きたい。

下記修正と併せて下記に回答させて頂きます。

本診断における蛍光膀胱鏡の操作および蛍光観察下での生検および切除に関して、主操作1名および操作補助に2名が従事し、かつ同時にこの3名(いずれも泌尿器科専門医)によつて内視鏡モニター画像における「蛍光発光」の有無およびその程度に関する(主観的)評価も行います。特に、操作補助者①は、主操作者との協力にて蛍光膀胱鏡操作のサポートおよび生検鉗子の主操作を行います。

生検および切除直後、主操作者は(状況によっては操作補助者①も)止血操作および次の病変の観察に取り掛かっておりますので、その間に、操作補助者②は、操作補助者①との協力にて生検および切除した組織の収集、摘出組織における「蛍光発光」の有無およびその程度に関する(主観的)評価も再度行います。

1) 通常のTURとの手法における相違点

- ① 内視鏡モニター画像において蛍光発光の有無・程度を確認(診断)して、生検および切除する部位を確定する点。(主操作者および操作補助者①)
- ② 生検および切除した組織を再度励起し組織自体の蛍光発光の有無・程度を再確認(診断)する点。この再確認は、蛍光観察対象部位を斜めに観察するため、その輪郭が強調されてしまういわゆる接線効果という現象や血管に沿って発光してしまう現象などによる「内視鏡モニター画像では一見赤く発光したように見える“偽陽性所見”」があるため、本診断の正しい診断精度の検証に向けて必須と考えます。(操作補助者①および操作補助者②)
- ③ 従来の白色光モードと青色励起光(蛍光)モードを適宜使い分けながら生検および切除する必要がある点。(主操作者)
- ④ 青色励起光の照射に伴う蛍光強度の減衰である“Photobleaching現象”があり、従来の経尿道的生検・切除よりも手際よい操作が必要である点。(主操作者および操作補助者①)

2) 2人目の操作補助者が医師でなければならぬ必要性

これまで、我々は上記のように内視鏡モニタ画面像における蛍光発光の確認(上記①)、生検および切除した組織における蛍光発光の再度確認(上記②)の各工程において、これらの確認は主観的判定が全てであり、かつ診断精度などを現在検証中の試験的技術である以上、複数の医師で判定すべきであり、これまでも主操作1名および操作補助に2名という泌尿器科専門医3名で過不足なく本技術を施行することができています。

上記相異点に示したように、「赤色蛍光の確認」こそが本診断の根幹であり、医師以外による“病変の診断”はありえないと考えます。またさらに、本試験(高度医療)においてこそ、本技術の診断精度を正確に検証すべきであり、内視鏡モニタ画面像や生検および切除した組織における蛍光発光の確認は最低2名で判定すべきであると考えます。

【様式第7号】

様式第7号の高度医療に係る費用を正確に記載した上で、ニアリーイコールの額を記載して頂きたい。

下記修正と併せて下記に回答させて頂きます。

【様式第7号】

前回ご指摘頂き、修正した事項の再検討。

<前回のご指摘>
イ) 人件費の積算根拠において、「準備(膀胱内注入・薬剤貯留中経過観察等)医師1人が2時間従事する」とあるが、適切に実態を反映しているかどうか、追加で説明をいただきたい。

本試験中の経過観察に関して、「術後の経過観察に關しては、従来の臨床業務としての経過観察と明確には区分できないうまいせん。」と回答しましたが、その回答後、実際に本試験に關係する術後の経過観察に係る時間を計測しました。その結果、術直後より術後7日目までの期間において、合計(最低)30分経過観察に従事してまいりましたので、今回改めてこの人件費を積算させて頂きたいと思ひます。

【別紙様式第7号】

- 1 高度医療にかかる費用 (患者一人当たり)
28,952円+16,815円+3,292円+1,110円=50,000円
- 3 人件費の積算根拠
・準備 (薬剤の膀胱内投与後は経口投与後経過観察等) 医師1人が0.5時間従事する。
・本診断に医師4人 (麻酔医も含む) と看護師1人が1時間従事する。
実施者である医師の平均時間給単価3,062円により、
3,062円×1人×0.5時間=1,531円
3,062円×4人×1時間=12,248円
1,531円+12,248円=13,779円
実施者である看護師の平均時間給単価1,929円により、
1,929円×1人×1時間=1,929円
人件費の合計
1,107円+13,779円+1,929円=16,815円

【別紙様式第7号】

- 1 高度医療にかかる費用 (患者一人当たり)
28,952円+16,815円+3,292円+1,110円=50,169円
=50,000円
- 3 人件費の積算根拠
・準備 (薬剤の膀胱内投与後は経口投与後経過観察等) 医師1人が0.5時間従事する。
・本診断に医師3人と看護師1人が1時間従事する。
・診断後経過観察に医師1人が1時間従事する。
実施者である医師の平均時間給単価3,062円により、
3,062円×1人×0.5時間=1,531円
3,062円×3人×1時間=9,186円
3,062円×1人×1時間=3,062円
1,531円+9,186円+3,062円=13,779円
実施者である看護師の平均時間給単価1,929円により、
1,929円×1人×1時間=1,929円
人件費の合計
1,107円+13,779円+1,929円=16,815円

【様式第5号】

様式第5号の高度医療の内容(概要)の中に、従来の平坦腫瘍に対する治療法に、従来の術後も含めた弊害と、アミノレブリン酸による診断を用いたTURによる術後も含めた利点とを比較しながら記載して頂きたい。

ご指摘に従い、右のごとく変更させていただきます。

(概要)
光感受性物質である……視認困難である平坦腫瘍における診断精度の向上が期待できる。さらに、本診断法を併用した経尿道的膀胱腫瘍切除術を行うことで、術後膀胱内再発率の低下も見込まれる。

(概要)
光感受性物質……視認困難である平坦腫瘍において有用性が高いとされ、これまでの報告でも平坦腫瘍のうち本診断法でしか検出・同定できなかった病変が約30%あり、診断精度の向上が期待できる。さらに、本診断法を併用した経尿道的膀胱腫瘍切除術を行うことで、従来の白色光源下での経尿道的膀胱腫瘍切除術では検出・切除しえなかった平坦病変の残存およびその残存腫瘍の発育(再発)を回避することができ、その結果術後膀胱内再発率の低下も見込まれる。

厚生労働省発保0520第2号

医療機関名 高知大学医学部附属病院
所在地 高知県南国市岡豊町小蓮
開設者氏名 相良 祐輔

下記の医療については、厚生労働大臣の定める評価療養及び選定療養（平成18年厚生労働省告示第495号）第1条第1号の規定に基づく厚生労働大臣の定める先進医療の評価を「適」とする。

平成22年5月20日

厚生労働大臣 長 妻

昭



記

先進医療技術名：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 筋層非浸潤
性膀胱がん

第78回附属病院運営委員会議事要録

日時 平成22年6月8日(火) 15:00~16:30
場所 特別会議室
欠席者等

審議に先立ち、第77回附属病院運営委員会の議事要録の確定が行われた。

審議事項

(1) 規則の制定及び一部改正について

①高知大学医学部附属病院がん治療センター運営委員会規則の一部改正及び高知大学医学部附属病院外来化学療法室専門部会細則の制定について

総務管理課長から、資料1-1-1、1-1-2に基づき、高知大学医学部附属病院がん治療センター運営委員会規則の一部改正及び高知大学医学部附属病院外来化学療法室専門部会細則の制定について説明があり、審議の結果、承認された。

②高知大学医学部附属病院副病院長の新たな配置及び高知大学医学部附属病院副病院長に関する規則の一部改正について

病院長から、資料1-2-1に基づき、高知大学医学部附属病院副病院長の新たな配置について説明があり、審議の結果、承認された。引き続き、総務管理課長から、資料1-2-2に基づき、高知大学医学部附属病院副病院長に関する規則の一部改正について説明があり、審議の結果、承認された。

また、病院長から「地域医療連携担当」副病院長に執印教授が指名された。

③高知大学医学部附属病院感染対策委員会規則の一部改正について

医療サービス課長から、資料1-3に基づき、高知大学医学部附属病院感染対策委員会規則の一部改正について説明があり、審議の結果、承認された。

④高知大学医学部附属病院医療問題調査委員会規則の一部改正について

医療サービス課長から、資料1-4に基づき、高知大学医学部附属病院医療問題調査委員会規則の一部改正について説明があり、審議の結果、承認された。

⑤高知大学医学部附属病院諸料金規則の一部改正について

医療サービス課長から、資料1-5に基づき、平成17年度に先進医療として申請していた「5-アミノレブリン酸による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断」が承認がされたことによる高知大学医学部附属病院諸料金規則の一部改正について説明があり、審議の結果、承認された。なお、厚生労働省からの正式な通知に基づく字句の修正について、病院長に一任された。

高知大学医学部附属病院診療料金規則新旧対照表 (案)

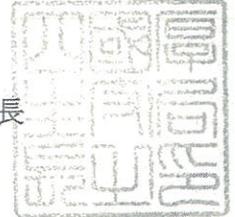
新	旧
<p>高知大学医学部附属病院診療料金規則</p> <p>平成16年 4月 1日 規 則 第 273号</p> <p>(趣旨) 第1条 (略)</p> <p>第2条 (略)</p> <p>(1) ~ (17) (略)</p> <p>(18) 先進医療 下肢静脈瘤に対する血管内レーザー治療法 1回につき 129,150円</p> <p>骨髄細胞移植による血管新生療法 1回につき 284,700円</p> <p>難治性眼疾患に対する羊膜移植術 1回につき 34,650円</p> <p>乳がんにおけるセンチネルリンパ節の同定と転移の検索 1回につき 58,800円</p> <p>CD-DST法による抗がん剤感受性試験 1回につき 86,000円</p> <p>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兆力学的診断 筋層非浸潤性膀胱がん 1回につき 41,000円</p> <p>(19) ~ (33) (略)</p> <p>2 ~ 3 (略)</p> <p>第3条 ~ 第5条 (略)</p> <p>附 則 この規則は、平成22年 4月13日から施行する。</p> <p>附 則 この規則は、平成22年 7月 1日から施行する。</p>	<p>高知大学医学部附属病院診療料金規則</p> <p>平成16年 4月 1日 規 則 第 273号</p> <p>(趣旨) 第1条 (略)</p> <p>第2条 (略)</p> <p>(1) ~ (17) (略)</p> <p>(18) 先進医療 下肢静脈瘤に対する血管内レーザー治療法 1回につき 129,150円</p> <p>骨髄細胞移植による血管新生療法 1回につき 284,700円</p> <p>難治性眼疾患に対する羊膜移植術 1回につき 34,650円</p> <p>乳がんにおけるセンチネルリンパ節の同定と転移の検索 1回につき 58,800円</p> <p>CD-DST法による抗がん剤感受性試験 1回につき 86,000円</p> <p>CD-DST法による抗がん剤感受性試験 1回につき 86,000円</p> <p>(19) ~ (33) (略)</p> <p>2 ~ 3 (略)</p> <p>第3条 ~ 第5条 (略)</p> <p>附 則 この規則は、平成22年 4月13日から施行する。</p>

四厚高発 0609 第 3 号
平成 22 年 6 月 9 日

高知大学医学部附属病院
開 設 者 様



四国厚生支局長



先進医療の施設基準に係る届出の受理について

貴保険医療機関より届出のあった標記については、下記のとおり受理しましたので通知します。

記

- 1 受 理 番 号 (先-179)第1号
- 2 受 付 年 月 日 平成 22 年 6 月 1 日
- 3 算定開始年月日 平成 22 年 6 月 1 日
- 4 受 理 内 容 蛍光膀胱鏡を用いた5-アミルプ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

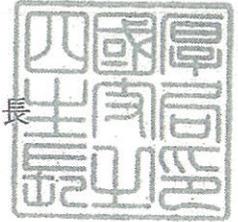


四厚高発 0525 第 9 号
平成 22 年 5 月 25 日



高知大学医学部附属病院
開 設 者 様

四 国 厚 生 支 局 長



先進医療の科学的評価結果について

貴保険医療機関より届出のあった下記の医療に係る先進医療の科学的評価については、別添のとおりですので、通知します。

記

先進医療技術名：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 筋層非浸潤性膀胱がん

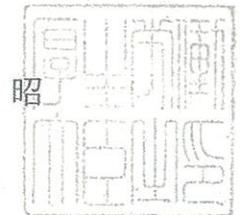
厚生労働省発保0520第2号

医療機関名 高知大学医学部附属病院
所在地 高知県南国市岡豊町小蓮
開設者氏名 相良 祐輔

下記の医療については、厚生労働大臣の定める評価療養及び選定療養（平成18年厚生労働省告示第495号）第1条第1号の規定に基づく厚生労働大臣の定める先進医療の評価を「適」とする。

平成22年5月20日

厚生労働大臣 長 妻



記

先進医療技術名：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 筋層非浸潤
性膀胱がん

平成 24 年 5 月 8 日

厚生労働省 医政局
研究開発振興課 高度医療係
様

高知大学医学部附属病院
泌尿器科

第3項先進医療（高度医療）の実施期間延長のお願い

現在実施しております高度医療の下記技術につきまして、実施期間の延長をご検討いただきたく、その理由を添えて申請いたしますので、お取りはからいのほど宜しくお願い致します。

[高度医療の名称]

5-アミノレブリン酸溶解液の経口又は経尿道投与による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱がんの光力学的診断

[適応症]

筋層非浸潤性膀胱がん

[医薬品・医療機器情報]

一般名：PDD 用光学視管

製品名：PDD Telescope 30°（カールストルツ・エンドスコープ・ジャパン(株)製）

一般名：5-アミノレブリン酸（5-ALA）

製品名：5-アミノレブリン酸塩酸塩（コスモ・バイオ(株)製）

[実施期間]

平成 22 年 7 月から 2 年間

[延長を希望する実施期間]

平成 25 年 12 月まで（1.5 年間の延長）

[現在の実施状況]

既にご承認をいただいております 4 医療機関での本年 4 月 26 日現在の実施状況は以下の通りです。

実施医療機関	開始月	経口投与	膀胱内注入
高知大学医学部附属病院※	平成 22 年 7 月	33 例	11 例
山口大学医学部附属病院	平成 23 年 2 月	3 例	0 例
奈良県立医科大学附属病院	平成 23 年 7 月	22 例	0 例
独立行政法人 国立病院機構 高知病院	平成 24 年 4 月	0 例	0 例
計		58 例	11 例

※調整医療機関

[実施期間の延長を希望する理由]

平成 22 年 7 月の調整医療機関での高度医療開始と並行して、本医療技術の普及に関心の高い協力医療機関との調整を進めてきましたが、使用する医療機器の導入、申請医療機関の施設要件の充足に経験年数 1 年間という時間を要し、開始から近々 2 年を迎える現時点で、目標症例数 165 例（経口投与、膀胱内注入のそれぞれ）の達成には更に時間を要することが明らかな状況となりました。

一方、現時点で施設要件を充足し申請可能な医療機関が 3 施設、本年末までに施設要件を充足する目処が立っている医療機関が 4 施設あります。これらの医療機関を協力医療機関として追加することは、本医療技術の問題点の抽出並びに普及に重要であると考えられ、これらの追加医療機関でも十分な症例数の収集が可能な期間の延長が必要であると考えています。

延長する期間としては、これまでの 4 施設（実質的には 3 施設）の状況を踏まえると、1 年間で 1 施設平均 10 例程度の収集が期待できます。今後の協力医療機関の申請手続き等に要する時間も考慮し、1.5 年間の延長、すなわち、平成 25 年 12 月までの実施期間の延長が適切と判断いたしました。

以上

[参考：申請準備中または施設要件を充足する見込みの医療機関]

- ・ 埼玉医科大学国際医療センター
- ・ 社会医療法人近森会 近森病院
- ・ 浜松医科大学医学部附属病院
- ・ 三重大学医学部附属病院
- ・ 広島大学医学部附属病院
- ・ 大分大学医学部附属病院
- ・ 島根大学医学部附属病院

別紙様式第2 (第7条関係)

審査結果通知書

平成16年2月24日

泌尿器科



殿

高知大学医学部

倫理委員会委員長 円山英昭 ㊞

受付番号 15-42

課題名 蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断・治療

研究代表者名 泌尿器科

さきに申請のあった上記課題に係る実施計画・研究成果の公表を、平成16年2月24日の委員会で審査し、下記のとおり判定したので通知します。

判定	<input type="checkbox"/> 非該当 <input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 条件付承認 <input type="checkbox"/> 変更の勧告 <input type="checkbox"/> 不承認
理由又は勧告の内容	<p>本申請課題の実施に当たっては、患者に対し詳細な説明を行い、患者からの同意を得るに当たっては、同意するか否かの意思決定を行うための十分な時間的余裕を与える等丁寧な対応を行うこと。</p>

実施計画書

項目	内容
課題名	蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断・治療
研究機関名	高知大学 医学部 泌尿器科
研究責任者	高知大学 医学部 泌尿器科 [REDACTED]
研究分担者	高知大学 医学部 泌尿器科 [REDACTED]
	高知大学 医学部 泌尿器科 [REDACTED]
対象とする疾患名	表在性膀胱癌
本説明書作成日	平成 16 年 2 月 24 日

課題

蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断・治療

研究の目的及び必要性

【目的】

通常の膀胱鏡では確認し得ない膀胱癌に随伴する微小病変を、蛍光光源と白色キセノン光源を随時出力できる装置を用いて光力学的診断で検出し、早期かつ正確な診断を行うこと、さらには経尿道的膀胱腫瘍切除術(transurethral resection of bladder tumor (TUR-Bt))を行い、膀胱癌の再発を減少させることを目的とする。蛍光剤には選択的に癌細胞の mitochondria 内で photo-active protoporphyrin IX に代謝されるアミノレブリン酸(aminolevulinic acid(ALA))を膀胱内に注入し、観察には光力学的診断(Photodynamic diagnosis (PDD))システムを用いる。

【必要性】

表在性膀胱癌は経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-Bt)により膀胱温存が可能で、5年生存率も90%以上と予後良好であるが、頻回に再発を繰り返すことはよく知られている。TUR-Bt術後の再発は腫瘍残存、多中心性発生、膀胱腔内播種がその要因といわれているが、特に手術時に内視鏡的に視認し得ない微小病変の残存が術後12ヶ月以内の再発に大きく関与することが知られている。この微小病変を検出し、切除しうる光力学的診断システムは膀胱癌の診断および治療成績の向上に大きく貢献する。

実施計画の概要

対象症例は本学附属病院において経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-Bt)の適応である表在性膀胱癌と診断された新鮮例と再発例で、本研究に関するインフォームド・コンセントが得られた30症例を対象とする。TUR-Bt手術2時間前にアミノレブリン酸(ALA)溶液を経尿道的に膀胱内に注入し、麻酔下に従来の電気切除用内視鏡を挿入し、フットスイッチで白色キセノン光源と蛍光光源に切り替え可能な光源装置を用いて蛍光部位の観察を行う。切除は通常白色光源下に腫瘍の切除と系統的生検を施行する。さらに、蛍光で励起された部位は切除を追加する。光力学的診断の有用性はビデオカメラ下に観察した蛍光励起部位とその病理組織像の対応をもって検討する。

研究等の計画・方法

1. 患者への説明と同意取得ならびに手術は [] が担当し、有用性の検討は [] が総括する。

2. 機器

経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-Bt)に用いる切除用内視鏡と電気メスは従来使用してきたものを用いる。専用ビデオカメラシステムを含めた光力学診断装置はKarl Storz Japan株式会社より貸与を受ける。この診断装置一式は国外においてはすでに承認を受けたものであるが、本邦では、専用ビデオカメラシステム(Endovision Camera System)および光源(D-LIGHT System)は薬事承認品目であるが、光学視管(PDD telescope)は薬事申請準備中である。(但し、この光学視管は従来の膀胱鏡における光学視管に蛍光フィルターが装着されたものである。)

3. 薬剤

アミノレブリン酸(ALA)はPhotoCure, ASA(Hoffsveien, Oslo Norway)が製造するもので、ノルウェイにおいて薬剤名Hexvix®として第3相試験が終了し薬事申請中、アメリカにおいては第3相試験中である。国内では、8施設(国立札幌病院脳神経外科、国立弘前病院皮膚科、東京女子医大脳神経外科、筑波大学脳神経外科、岩見沢労災脳神経外科、福井医大第一病理学、大阪医科大学脳神経外科、東京大学脳神経外科)において、ALA内服(20~60mg/kg)による診断・治療法確立のための臨床研究が実施されており、NCI共通毒性基準Grade1の消化器症状および肝障害を認めるのみであり、Grade2以上の副作用報告はない。また、膀胱内注入に関して、MunichのLudwig Maximilian大学を中心とした検討では、用量は1.5g/50ml

(8.4%NaHCO₃:0.9%NaCl=15:85)、手術 2-3 時間前の注入が至適条件であることが確認されている。薬理的には、ALA (1.328g/55ml) 膀胱内注入により、ALA 血漿内濃度に関して、Tmax: 37.5(15-60)min、Cmax: 0.54±0.61µg/ml、t_{1/2}: 58±16min.であった。このALA血漿内濃度は、内服(20~60mg/kg)と比較して、約 1/100~1/400 であった。Ludwing Maximilian 大学を初めとする海外の報告で、ALA の膀胱内注入による副作用として軽微な頻尿や尿意切迫などの膀胱刺激症状などの報告が 7%~100% (12/12 例)に認めるが、これらはいずれも対症的薬剤投与にて 1~3 週間に改善しており、また、萎縮膀胱などの重篤な局所障害や、全身的吸收による光線過敏症や肝障害などの報告もない。

本剤は自主研究用として講座研究用として講座研究費で購入し、講座責任者である [] が輸入する。

研究等の特色

本研究は蛍光光源内視鏡を用いた光学的診断により、白色光源内視鏡では確認し得ない表在性膀胱癌の随伴病変の検出を特色とする。光学的診断によりこれらの病変が確認し得れば的確な切除範囲の決定が可能となり、再発頻度の減少と広範な切除による膀胱の線維化や萎縮などを防止しうる利点が期待できる。光学的診断や治療に用いられる Porphyrin 類縁物質は、全身投与により光線過敏症を惹起し、一般的には大量投与が困難であるが、膀胱は経尿道的カテーテルを介して注入することにより、膀胱癌では、他臓器で成果の得られにくい光学的診断の応用が可能となり、その特異な有用性が評価されている。

この研究等に関連する国内及び国外における研究等の状況

表在性膀胱癌の自然史の研究ならびに表在性膀胱癌に対する経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-B)と術後の再発予防治療は泌尿器科領域の重要な研究テーマである。本邦においては 1980 年代に久住らにより精力的に光学的治療が試みられたが、Hematoporphyrin 化合物の全身投与による光線過敏症などの副作用とレーザー膀胱全面照射による萎縮膀胱の発想などから、膀胱癌に対する光学的治療に関する研究報告は少なくなってきた。その後、Ludwig Maximilian 大学の Laser Research Center や泌尿器科を中心に光学的診断に関する基礎的研究が進められ、Bandpass filter system (375-440nm)を備えた、白色キセノン光源装置の開発により、同じ光学視管を通じて蛍光と白色光での観察が可能となり、さらにアミノレブリン酸(ALA)が著明な副作用を示すことなく悪性細胞を効果的に蛍光励起することが明らかとなり、光学的診断が開発された。

この診断装置を用いて蛍光光源併用下切除群と従来の白色単独光源下切除群との比較を行った Martin Kriegmair らの報告では、表在性膀胱癌、特に上皮内癌(carcinoma in situ (CIS))や異形成(dysplasia)のような平坦な(非乳頭状)腫瘍においての術後腫瘍残存率は有意に減少することが報告されている。

研究等の対象及び実施場所

対象症例は本学附属病院において経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-B)の適応である表在性膀胱癌と診断された新鮮例と再発例で、患者の病態と本手技によって得られる利益と不利益について説明を行った上で同意の得られた 30 症例を対象とする。施行場所はアミノレブリン酸(ALA)の術前注入は附属病院 6 階西病棟で行い、手術は中央手術部で施行し、病理組織学的診断は病院病理部で行う。

研究等における倫理的配慮

1. 研究等の対象となる個人の人権の擁護

本研究は「医薬品の臨床試験の実施基準に関する省令 (GCP 省令、平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号)」および「ヘルシンキ宣言 (1996 年南アフリカ改訂版)」を遵守して実施する。また、本研究の成果発表においては、個人を同定する情報は一切記載しない。

2. 研究等の対象となる個人の理解を求め、同意を得る方法とその範囲

患者本人から文書にて本人の自由意志による同意を得る。文書は GCP 省令に準じて

本学 IRB の規定する 3 部複写の同意書を作成する。この同意書に基づき本人に説明し、同意が得られるまでに十分患者に考慮する時間と質問する時間を与え、数日後に再度本人の意思確認の上、同意を得る。同意書には本人の署名と同意年月日、説明医師の署名・捺印および説明年月日を記入する。

3. 研究等によって生ずる個人への不利益及び危険性と医学上の貢献度の予測

表在性膀胱癌に対する標準的な手術である経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-Bt)を施行し、切除は従来法である白色キセノン光源を用いるので患者の不利益は生じない。また、膀胱鏡的に正常部と思えても蛍光を発する部位が見られたときは同部位の切除を追加するが、偽陽性である可能性は否定し得ないが、蛍光部の多くは上皮内癌を含む病変であり、従来行ってきた無作為多部位粘膜生検と同等の侵襲と考える。アミノレブリン酸(ALA)の膀胱内注入による毒性は軽微であり、海外文献で検索しうる範囲内では重篤な有害事象は報告されていない。

備考

光力学的診断により、表在性膀胱癌に随伴する一見正常な多中心性発生病変を検出し切除することは、表在性膀胱癌の再発に病悩する患者にとって大きな福音となり、術後再発予防治療の再評価を含めて医療経済的にも益が大きいと考える。

研究期間

研究期間は、適応症例の項で前述した 30 症例もしくは、平成 19 年 3 月までの 3 年間とする。

研究責任者

高知大学 医学部 泌尿器科

別紙様式第2 (第7条関係)

審査結果通知書

平成18年12月26日

泌尿器科

殿

高知大学医学部

倫理委員会委員長

橋本 良明



受付番号 18-27

課題名 泌尿器癌における光力学的診断の有用性に関する研究

研究代表者名 泌尿器科

さきに申請のあった上記課題に係る実施計画・研究成果の公表を 平成18年12月26日
の委員会で審査し、下記のとおり判定したので通知します。

判 定	<input type="checkbox"/> 非該当 <input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 条件付承認 <input type="checkbox"/> 変更の勧告 <input type="checkbox"/> 不承認
理 由 又 は 勧 告 の 内 容	<p>本申請書の実施に当たっては、患者に対し詳細な説明を行い、患者からの同意を得るに当たっては、同意するか否かの意思決定を行うための十分な時間的余裕を与える等の丁寧な対応を行うこと。</p>

泌尿器癌における光学的診断の有用性に関する研究

実施計画書（プロトコール）

1. 課題名

泌尿器癌における光力学的診断の有用性に関する研究

2. 概要

2-1. 研究概要

泌尿器癌またはその転移巣に対して、生検による組織採取または手術による腫瘍摘出が行われる患者を対象として、蛍光剤である 5-アミノレブリン酸 (5-aminolevulinic acid (5-ALA)) の経口投与による光力学的診断 (Photodynamic diagnosis (PDD)) を行い、その有用性を検討する。

2-2. 研究背景

1) 蛍光剤

5-ALA は、ヘム合成経路における porphyrin の前駆物質で、ほとんどの細胞に存在するもので、臨床ではもともとポルフィリン症の診断で用いられる診断薬である。5-ALA が経口摂取された場合、胃より吸収され細胞内の mitochondria で porphyrinIX となり、ヘムが合成されるが、代謝が亢進している腫瘍細胞では、porphyrinIX が過剰状態となり細胞内に蓄積される。この porphyrinIX は紫外線領域 (375-440nm) で蛍光発色するため、過剰に porphyrinIX が蓄積された腫瘍細胞のみが蛍光発光し、正常細胞と区別できる。5-ALA が投与されて 1 時間後に porphyrinIX が集積するため赤色の蛍光を発し始め、3~6 時間後にそのピークを迎え、その後減衰する。細胞内に取り込まれた 5-ALA は、その後代謝され 24 時間以内に全て尿より体の外に排泄される。過剰に産生された porphyrinIX は 6 時間をピークとして減少し、24 時間以内に全て消失する。5-ALA、porphyrinIX はもともと我々の体の中に存在するもので、これ自体には毒性はなく、健常人に投与しその安全性も確認されている (Mustajoki P, et al. Eur J Clin Invest 22: 407-11, 1992)。この 5-ALA は Medac GmbH 社 (Wedal, Germany) または PhotoCure, ASA 社 (Hoffsveien, Oslo Norway) が製造するもので、前者はドイツにおいて薬事申請中で、後者はスウェーデンにおいて薬事取得し、現在アメリカにおいて薬事申請中で、本邦ではいずれも薬事申請準備中である。

2) PDD および PDD 補助下治療

実際の臨床において、脳腫瘍の診断や切除のための 5-ALA の投与はドイツで行われており、副作用も少なく、腫瘍の診断率や摘出率の向上に役立っていることが報告されている (Stummer W, et al; Neurosurgery 42: 518-26, 1998、Stummer W. et al; J Neurosurg 93: 1003-13, 2000)。

国内では、10 施設 (国立札幌病院脳神経外科、国立弘前病院皮膚科、東京女子医大脳神経外科、筑波大学脳神経外科、岩見沢労災脳神経外科、福井医大第一病理学、大阪医科大学脳神経外科、東京大学脳神経外科、北里大学脳神経外科、埼玉大学脳神経外科) などにおいて、5-ALA 内服 (20-60mg/kg) による PDD および PDD 補助下手術が臨床研究として実施されており、NCI 共通毒性基準 Grade1 の消化器症状および肝障害を認めるのみであり、Grade2 以上の副作用報告はなく、その有用性の報告がなされている (金子貞男ら; 脳神経外科 29: 1019-1032, 2001)。さらに、口腔癌、胃癌、大腸癌に対しても 5-ALA の経口投与による PDD 補助下手術が行われており、その有用性の報告がされている。

3) 泌尿器癌における PDD および PDD 補助下治療

膀胱癌、特に表在性癌において、経尿道的膀胱腫瘍切除術後の膀胱内再発は高率で、微小病変や平坦病変など手術時内視鏡的に視認しがたい病変の残存が大きく関与するとされる。そこで、我々はこれらの残存病変を検出すべく、平成 16 年 2 月 24 日、本学倫理委員会の承認を受け、「蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断・治療」を行い、これまでの初期経験も学会・論文報告を行っている (Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. 97 (5): 719-29, 2006)。この報告で、PDD は、診断精度 (的中精度 77.0%、感度 89.5%、特異度 58.5%) および診断能力 (AUC*: 0.846) において、通常の白色光源下診断 (診断精度 (的中精度 67.0%、感度 51.3%、特異度 88.7%)、診断能力 (AUC*: 0.713)) よりも有用であることを示した。さらに、光線過敏症などの全身性副作用は認めず、44.4% の症例で Grade2 以下の軽度の膀胱刺激症状を認めたのみで、PDD の安全性も併せて示した。

さらに Filbeck T らは、膀胱癌 191 症例において PDD 補助下に経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) を行い、通常の白色光源診断下 TURBT との比較検討を行っている。PDD 補助下では、無再発生存率が 90.9% (12 および 24 ヶ月)、85.0% (48 ヶ月) で、白色光源診断下 (78.6% (12 ヶ月)、69.9% (24 ヶ月)、60.7% (48 ヶ月)) より有意に ($p < 0.001$) 予後良好であり、その Hazard ratio も 0.29 (95%CI: 0.15-0.56) と、PDD 補助下 TURBT は独立して予後に良好な影響を与えていることが証明された (Urologe A. 42 (10): 1366-73, 2003. Epub 25, 2003)。

Popken G らは pilot study として、4cm 以下の腎癌 9 症例に対して PDD 補助下腎腫瘍切除術を行い、切除断端の確認における有用性を報告している (BJU Int. 83 (6): 578-82, 1999)。

Zaak D らは動物実験で、ヒト前立腺癌への 5-ALA の選択的取り込みを確認し、さらに光力学的治療 (photodynamic therapy (PDT)) の有効性まで言及している (Urol Int. 72 (3): 196-202, 2004)。

AUC*: ROC 曲線 (receiver operative characteristic (ROC) curve) 下面積 (area under the curve (AUC))

以上のように、5-ALA 経口投与による PDD の安全性に問題はなく、国内外において実際の臨床現場での有用性も確立しつつあり、倫理的問題はないものとする。

3. 研究の目的

泌尿器癌またはその転移巣に関して、小さな satellite tumor や切除断端腫瘍などの従来の診断方法では診断が不可能であった残存する病変を、蛍光励起させることによって視認、診断し、かつ確実に切除することを目的とする。

4. 適応症例

泌尿器癌 (副腎癌、腎細胞癌、腎盂・尿管・膀胱癌、前立腺癌、精巣腫瘍) またはその転移巣に対して、生検による組織採取または手術による腫瘍摘出が行われる患者で、この研究の対象となることに同意する患者。

5. 適応除外症例

ポルフィリン症患者、肝機能障害や腎機能障害を有する患者は、5-ALA の代謝やその代謝物質の排泄障害により副作用が出る可能性を有するため除外する。

また、その他の理由で主治医が本試験に不相当と判断した患者も除外する。

6. 方法

生検または手術を行う時に蛍光発色のピークとなるように、生検・手術当日、麻酔前3時間前に20mg/kg (body weight)の5-ALAを経口投与する。生検・手術の際、通常の要領で組織採取または腫瘍摘出を行うとともに、紫外線領域(375-440nm)を選択するフィルターを有する専用ビデオカメラシステムを含めた光力学診断装置を用いて腫瘍の蛍光励起を観察する。この蛍光励起をもとに、小さなsatellite tumorや切除断端腫瘍が残存する可能性の有無を視認し、状況に応じて必要な場合には、組織採取や追加切除を行う。

光学的診断の有用性は蛍光励起の程度と採取組織または摘出腫瘍の病理学的診断の対応をもって解析検討する。

7. 予測される成果

PDDおよびPDD補助下治療により、泌尿器癌に随伴する一見正常な病変(癌)を検出し、確実に切除することは、癌再発に悩む患者にとって大きな福音となり、術後再発に対する予防治療の側面も有しており、医療経済の観点からも社会貢献しうると考える。

8. 試料提供者の利益・不利益およびそれに対する対応

本研究での診断および治療の基本は従来法であるため患者の不利益は生じない。また、蛍光励起部位が偽陽性である可能性は否定し得ないが、その多くは癌を含む病変であることが経験上および文献上証明されており、従来行ってきた無作為生検や切除断端追加切除の侵襲を超えるものではないと考える。さらに5-ALA経口投与による毒性も上記「2-2. 研究背景」に記したごとく軽微であると考え。またそれ以外は、日常保険診療内の医療行為で、本研究における身体的不利益および危険性は低いものとする。また、この研究への参加は患者の自由意思で決定する。

8-1. 重篤な有害事象が発生した場合の処置

研究期間中に、下記(1)~(6)に該当する重篤な有害事象が発生した場合には、研究分担者は、直ちに適切な処置を施すとともに、研究責任者に速やかに口頭・電話・FAXなどで連絡する。

- (1)死に至るもの
- (2)生命を脅かすもの
- (3)治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- (4)永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (5)先天異常を来たすもの
- (6)その他の医学的に重要な状態

8-2. 試験の中止

原則として、研究期間内、または目標症例数が登録され、全ての症例についての評価が終了するまで研究を継続する。しかし、予期せぬ重篤な副作用の発現、明らかな治療関連死などがあつた場合は、研究責任者が研究の是非を判断する。

9. 個人情報の保護の方法

解析結果を含め個人情報は個人情報管理者によって、研究終了後3年間厳重に管理し、その後破棄する。

また、本研究に参加した患者のプライバシーは保護され、名前や個人を特定する情報は一切公表されない。ただし、病院が保管しているカルテ（他に同時に受診している診療科のものを含む）など患者情報が記録されている資料を、本研究の代表者および分担者に限って閲覧する場合があります。閲覧する範囲には研究に参加されている期間以外の記録、つまり同意をされる前や研究終了後の記録も含まれる。しかし、カルテなどの記録の内容は外部に漏らさないことが法律で義務付けられており、患者のプライバシーに関する情報が病院外に漏れることはない。

10. インフォームド・コンセントの方法

本研究の対象患者に対しては別紙に示す説明書に基づき十分なインフォームドコンセントを得るとともに、診断上の情報については患者個人のプライバシー保護に最大の配慮を払うものとする。また、合併症およびその臨床効果につき別紙に示す説明書に基づき行い、文書にて保存する。最終的な本研究の同意、意思確認は文書にて行う。

11. 研究期間

平成19年1月1日 ～ 平成21年12月31日

目標症例数：50症例

12. 研究責任者

泌尿器科 [REDACTED]

13. 分担者

泌尿器科 [REDACTED]

泌尿器科 [REDACTED]

泌尿器科 [REDACTED]

泌尿器科 [REDACTED]

14. 研究結果の公表

この研究から得られた結果は、学会や医学論文などで公表される場合もあるが、その際、患者氏名はアルファベットや記号で置き換えるなど匿名化し、患者のプライバシーに係わることが外部に漏れることがないようにする。

15. 研究から生ずる知的所有権について

高知大学に帰属する。

16. 研究終了後の検体の取扱

採取した生検および手術検体は、日常診療として病理学的診断を行うために使用するもので、研究終了後には検体の残余はない。

17. 費用について

この研究に関して、光学的診断で発生する費用に関しては高知大学医学部附属病院泌尿器科の費用負担で行うが、その他、検査、治療などの光学的診断以外の費用は通常通りの保険診療で行う。

18. 問い合わせ先

研究責任者

高知大学医学部附属病院泌尿器科

電話番号

FAX

別紙様式第2 (第7条関係)

審査結果通知書

平成19年3月1日

医学部 泌尿器科

殿

高知大学医学部
倫理委員会委員長

橋本 良明



受付番号 15-42

課題名 蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断・治療

研究代表者名 医学部 泌尿器科

変更内容 研究期間変更

さきに届出のあった上記課題に係る倫理審査承認内容変更について、平成19年3月1日開催の委員会で審査し、下記のとおり判定したので通知します。

判定	<input type="checkbox"/> 非該当 <input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 条件付承認 <input type="checkbox"/> 変更の勧告 <input type="checkbox"/> 不承認			
	変更項目	変更前	変更後	変更年月日及び理由
変更内容	<input checked="" type="checkbox"/> 研究期間	平成16年2月24日 ~ 平成19年3月31日	平成16年2月24日 ~ 平成22年3月31日	平成18年7月18日医療行為としても有用性が立証されつつあり、継続を希望する。

別紙様式第2 (第7条関係)

審査結果通知書

平成20年6月6日

泌尿器科

殿

高知大学医学部
倫理委員会委員長

橋本 良明



受付番号 15-42

課題名 蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断・治療

研究代表者名 泌尿器科

さきに申請のあった上記課題に係る承認内容変更届出書を、
の委員会で審査し、下記のとおり判定したので通知します。

平成20年6月6日

判 定	<input type="checkbox"/> 非該当 <input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 条件付承認 <input type="checkbox"/> 変更の勧告 <input type="checkbox"/> 不承認
理 由 又 は 勧 告 の 内 容	<p>本申請書の実施に当たっては、患者に対し詳細な説明を行い、患者からの同意を得るに当たっては、同意するか否かの意思決定を行うための十分な時間的余裕を与える等の丁寧な対応を行うこと。</p>

倫理審査承認内容変更届出書

平成 20年 5月 26日

高知大学医学部倫理委員会委員長 殿

申請者

所属 医学部 泌尿器科

職名 [REDACTED]

氏名 [REDACTED]

所属長の氏名 [REDACTED]

1 課 題 名 蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断・治療

2 承 認 日 平成 16年 2月 24日

3 受付番号 15-42

4 実施計画書の変更について

(1) 項目を変更する目的

使用薬剤であるアミノレブリン酸 (ALA)は未承認薬剤であり、従来、既に承認されている欧州よりの輸入により、本研究を施行してきた。しかし、同薬剤販売会社よりの輸出制限の通達に従い、下記国内薬剤にてその代用とせざるを得なくなった。

(2) 変更内容

変更項目	変更前	変更後	変更年月日及び理由
<input type="checkbox"/> 研究期間	平成 年 月 日 ～ 平成 年 月 日	平成 年 月 日 ～ 平成 年 月 日	平成 年 月 日
<input checked="" type="checkbox"/> その他 (項目の変更) 使用薬剤 (アミノレブリン酸 (ALA) の変更)	Hexvix® a hexaminolevulinate (HAL) product (Hexvix, PhotoCure ASA, and marketed by GE Healthcare)	Hexvix® または <u>5-アミノレブリン酸塩酸塩</u> (5-Aminolevulinic acid hydrochloride) (コス モ・バイオ株式会社)	平成 20年 7月 1日

(3) 変更することにより生じる問題点について

今回申請の ALA はヘキシルエステル化されておらず、安全性は高いと考える。実際、国内脳神経外科領域では、腫瘍摘出の際、同薬剤での本診断を施行している施設を多数認め、その安全性は実証されている。厳密に言えば、膀胱癌の診断での有効性は未知だが、その薬理作用から検証すれば同等の効果を示すと考える。

5 同意書について

従来の同意取得の中に、同薬剤の安全性および有効性についての説明を文書および口頭をして加えて、承諾を得ることとする。

6 その他

※印は、記入しないこと。

審査結果決定通知書

平成21年6月30日

泌尿器科学 [redacted] 殿

高知大学医学部長
脇 口 宏

さきに申請のあった課題について、以下のとおり決定したので通知します。

受付番号	15-42		※承認済みの課題の場合 承認日 (年 月 日)
課題名	蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断・治療 変更内容：研究期間及び目標件数		
研究責任者	泌尿器科学 [redacted]		
申請内容	<input type="checkbox"/> 新規実施計画 <input checked="" type="checkbox"/> 変更申請 <input type="checkbox"/> 有害事象等の報告 <input type="checkbox"/> その他 ()		
判定	倫理委員会	<input checked="" type="checkbox"/> 平成21年6月30日 開催 平成21年度 第 3 回 倫理委員会 <input type="checkbox"/> 平成 年 月 日 迅速審査	
		<input type="checkbox"/> 非該当 <input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 条件付承認 <input type="checkbox"/> 変更の勧告 <input type="checkbox"/> 不承認	
理由又は勧告の内容			

倫理審査変更申請書

高知大学医学部長 殿

申請者：所属・職名 泌尿器科 [REDACTED]
 氏 名 [REDACTED]
 連絡先 PHS 内線 [REDACTED]
 所属長等の氏名 [REDACTED]

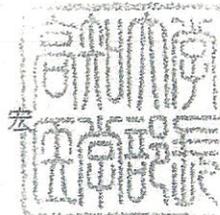
課 題 名	蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断・治療		
	目標件数	30件	研究期間 平成16年2月24日～平成22年3月31日
研究責任者	所属・職名 泌尿器科 [REDACTED] 氏名 [REDACTED]		
研究等区分	<input checked="" type="checkbox"/> 臨床研究 <input type="checkbox"/> ヒトゲノム・遺伝子解析研究 <input type="checkbox"/> 疫学研究 (<input type="checkbox"/> 倫理指針の適用 <input type="checkbox"/> 倫理指針の適用外(理由:)) <input type="checkbox"/> 診療に関する倫理 <input type="checkbox"/> その他 ()		
承認年月日/承認番号	平成16年2月24日 承認番号 15-42		

変更項目	承認内容	変更内容
研究期間	平成16年2月24日～平成22年3月31日	平成16年2月24日～平成26年3月31日
目標件数	30件	500症例
(変更理由)		
医療行為として有用性が立証されつつあり、研究期間の延長および目標件数の増数の上、継続を希望する。また、この変更内容は、現在申請準備中の「高度医療」に向けて必要とされる期間および症例数として設定した。		

審査結果決定通知書

平成21年8月24日

泌尿器科 [REDACTED] 殿

高知大学医学部長
協 口 宏

さきに申請のあった課題について、以下のとおり決定したので通知します。

受付番号	18-27	※承認済みの課題の場合 承認日 (H18年12月26日)
課題名	泌尿器癌における光力学的診断の有用性に関する研究 変更項目：研究実施期間および目標件数	
研究責任者	泌尿器科 [REDACTED]	
申請内容	<input type="checkbox"/> 新規実施計画 <input checked="" type="checkbox"/> 変更申請 <input type="checkbox"/> 有害事象等の報告 <input type="checkbox"/> その他 ()	
判定	倫理委員会	<input checked="" type="checkbox"/> 平成21年8月24日 開催 平成21年度 第 5 回 倫理委員会 <input type="checkbox"/> 平成 年 月 日 迅速審査
		<input type="checkbox"/> 非該当 <input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 条件付承認 <input type="checkbox"/> 変更の勧告 <input type="checkbox"/> 不承認
理由又は勧告の内容		

※受付番号
平成21年 8月 3日

倫理審査変更申請書

高知大学医学部長 殿

申請者：所属・職名 医学部 泌尿器科
氏名
連絡先 PHS 内線
所属長等の氏名

課題名	泌尿器癌における光学的診断の有用性に関する研究		
	目標件数	50件	研究期間 平成19年1月1日 ~ 平成21年12月31日
研究責任者	所属・職名	泌尿器科	氏名
研究等区分	<input checked="" type="checkbox"/> 臨床研究 <input type="checkbox"/> ヒトゲノム・遺伝子解析研究 <input type="checkbox"/> 疫学研究 (<input checked="" type="checkbox"/> 倫理指針の適用 <input type="checkbox"/> 倫理指針の適用外 (理由:)) <input type="checkbox"/> 診療に関する倫理 <input type="checkbox"/> その他 ()		
	承認年月日/承認番号	平成18年12月26日 承認番号 18-27	

変更項目	承認内容	変更内容
研究期間	平成19年1月1日 ~ 平成21年12月31日	平成19年1月1日~平成24年12月31日
目標件数	50件	250症例
(変更理由) 外科的切除断端を可視化(蛍光発光)させ、腫瘍の残存を回避するという本研究の主旨は、臨床研究ではあるが、世界的にも同様の報告が散見されるようになっており (Zaak D, et al.: Urology, 72 (2), 345-8, 2008., Adam C, et al.: Eur Urol, 55, 1281-8, 2009.)、その有用性が注目されてきている。既に目標件数には到達し、その良好な成績に関しては、多くの学会報告および論文報告を行ってきた。しかし、その実施症例の大部分が膀胱癌であり、他の泌尿器癌 (腎癌、前立腺癌および腎盂尿管癌など)に関する検討が行えていないのが現状である。 また、この研究において、光感受性物質である5-アミノレブリン酸 (5-aminolevulinic acid (5-ALA)) の経口投与に伴う有害事象は、光過敏症 (疑いも含む) 13.0%、AST、ALT 上昇 8.5%、悪心 2.1%を認めたが、いずれも軽度かつ一過性で処置を必要とする例はなく、本研究の継続には問題ないと考えられる。 本研究の有用性に関する更なる実証のために、研究期間の延長および目標件数の増数の上、継続を希望する。		

別紙様式第1-2 (第9条関係)

※受付番号
平成21年 9月14日

倫理審査変更申請書

高知大学医学部長 殿

申請者：所属・職名 医学部 泌尿器科
氏名
連絡先 PHS 内線

所属長等の氏名

課題名	蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断・治療		
	目標件数	500件	研究期間 平成16年2月24日 ~ 平成26年3月31日
研究責任者	所属・職名 泌尿器科 氏名		
研究等区分	<input checked="" type="checkbox"/> 臨床研究 <input type="checkbox"/> ヒトゲノム・遺伝子解析研究 <input type="checkbox"/> 疫学研究 <input type="checkbox"/> 倫理指針の適用 <input type="checkbox"/> 倫理指針の適用外(理由： <input type="checkbox"/> 診療に関する倫理 <input type="checkbox"/> その他(
承認年月日/承認番号	平成16年2月24日 承認番号 15-42		

変更項目	承認内容	変更内容
調剤場所の変更	本学泌尿器科学教室研究室	本学附属病院薬剤部
<p>(変更理由)</p> <p>使用薬剤であるアミノレプリン酸 (ALA)は未承認薬剤であり、投与にあたってより安定性、無菌性を向上するために附属病院薬剤部無菌室にての秤量、調製とする。</p> <p>本変更内容を「実施計画書」および「説明文書」の中「同薬剤の安全性」の項に加筆するとともに、口頭にて説明し、承諾を得ることとする。</p>		

H21. 11. 26

「膀胱注 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) 投与後の
蛍光膀胱鏡による膀胱癌に対する光力学的診断の
安全性・有用性に関する臨床研究 (ALAB-02)」

実施計画書

2009/11/xx 初版 倫理審査委員会提出

2009/11/xx 倫理審査委員会承認

研究責任医師

高知大学医学部 泌尿器科

研究実施事務局

高知大学医学部 泌尿器科

〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮

TEL

FAX

e-mail

[目次]

- 1 研究実施体制（ALAB 研究班）
 - 1.1 研究責任医師（研究代表者）
 - 1.2 研究分担医師
 - 1.3 プロトコール作成委員
 - 1.4 研究に関する臨床検査施設及びその他の医学的及び技術的部門
 - 1.4.1 臨床検査施設
 - 1.4.2 統計解析責任者
 - 1.4.3 病理検査解析責任者
 - 1.5 効果安全性評価委員会
- 2 背景
 - 2.1 膀胱癌について
 - 2.2 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光膀胱鏡
 - 2.3 高知大学医学部における pilot study
 - 2.4 本研究の mission
- 3 ヘルシンキ宣言の遵守
- 4 試験の目的と評価項目
 - 4.1 試験の目的
 - 4.2 評価項目（エンドポイント）
 - 4.2.1 主要評価項目（プライマリーエンドポイント）
 - 4.2.2 副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）
- 5 対象
 - 5.1 試験対象集団
 - 5.2 選択基準
 - 5.3 除外基準
- 6 被験者の同意に関する事項
 - 6.1 説明・同意文書
 - 6.2 同意取得の時期と方法
 - 6.3 説明・同意文書の改訂
 - 6.4 説明内容
 - 6.5 同意に関する留意事項
 - 6.6 説明・同意文書
- 7 被験者の登録
 - 7.1 登録方式：中央登録方式
 - 7.2 被験者の登録までの手順
 - 7.2.1 被験者の選定
 - 7.2.2 被験者の同意取得
 - 7.2.3 適合性の確認

- 7.3 被験者記録の構成とデータの収集
- 7.4 データ信頼性の確保
 - 7.4.1 モニタリング実施時期
 - 7.4.2 モニタリング内容・記録
 - 7.4.3 記載内容の矛盾
 - 7.4.4 試験実施計画書の逸脱・不遵守
 - 7.4.5 全体の進捗に関する報告について
- 8 予定症例数、試験実施期間と登録・追跡
 - 8.1 予定症例数
 - 8.2 登録期間、研究実施期間、観察期間、追跡調査期間
 - 8.3 登録期間の延長
- 9 研究計画・実施手順
 - 9.1 使用機器・薬剤
 - 9.1.1 使用機器
 - 9.1.2 使用薬剤
 - 9.2 実施手順
 - 9.2.1 研究手技実施方法および組織採取
 - 9.2.2 検査における陽性判定基準
 - 9.2.3 生検および TUR-Bt における組織摘出範囲について
 - 9.3 併用療法について
 - 9.4 安全性と有用性の評価
 - 9.4.1 症例基礎情報および安全性と有用性の評価のための検査項目
 - 9.4.2 病理
 - 9.4.3 有害事象
 - 9.5 実施スケジュール
- 10 被験者の安全性の確保について
 - 10.1 有害事象発生時の対応の概要
 - 10.2 重篤な有害事象および重要な副作用
 - 10.3 重篤な有害事象ならびに重要な副作用発現時の連絡および対応
 - 10.4 予想される有害事象と対応
 - 10.5 手技実施の際の有害事象による休止及び中止基準
- 11 データの取り扱い及び記録等の保存
 - 11.1 個人情報管理者の担当者
 - 11.2 保存すべき資料とその方法
 - 11.3 保存の期間
- 12 統計解析
 - 12.1 解析対象について
 - 12.2 安全性評価項目の解析

- 12.3 副次的評価項目の解析
 - 12.3.1 無再発生存率
 - 12.3.2 診断精度
- 12.3 中間解析
- 13 実施計画書の変更・逸脱
 - 13.1 実施計画書の変更
 - 13.2 実施計画書の逸脱
- 14 研究の終了又は中止・中断
 - 14.1 研究代表医師又は研究分担医師による中止・中断
 - 14.2 効果安全性評価委員会による中止・中断
 - 14.3 倫理審査委員会による中止・中断
- 15 倫理的配慮
 - 15.1 倫理審査委員会
 - 15.2 被験者の人権保護
- 17 研究に関する費用
 - 17.1 資金源及び財政上の関係、利益相反
 - 17.2 研究に関する費用
 - 17.3 健康被害などに対する補償・賠償
- 18 研究結果の発表
- 19 文献・参考資料

2 背景

2.1 膀胱癌について

膀胱癌は、尿路(腎臓・腎盂、尿管、膀胱、尿道)に発生する悪性腫瘍の中で最も頻度が高い。本邦における膀胱癌患者の人口10万人あたり発生率は約5~8人で、男性女性より約2.5~4倍罹患率が高い¹⁾。また50歳を過ぎると発生頻度は高くなり60~70歳台がそのピークとなる。近年は、診断技術の発達により、早期癌である表在性膀胱癌で発見される例が多くを占めるようになった。膀胱癌の診断時症例の80%は癌が粘膜、および粘膜下層までにしか及んでいない表在癌で、治療として内視鏡手術である経尿道的膀胱腫瘍摘除術(Transurethral Resection of Bladder Tumor: 以下TUR-Bt)が適応となる事が多い²⁾。表在性膀胱癌が直接致命的になることはほとんどないが、2年以内の再発率が50~70%と高率であり、そのうちの10~15%は浸潤癌に移行する可能性が示されている³⁾。再発する度にTUR-Btを繰り返し施行することは、患者にとって繰り返し侵襲的な負担を与えることになる。さらに膀胱癌は再発を繰り返すうちに、より高異型度、浸潤性の腫瘍に進展していくことが問題で³⁾、再発膀胱癌が浸潤性になると生命予後に影響するため、癌の根治を目指し膀胱全摘除術を行うことになる。しかし膀胱全摘除術単独では術後に局所再発、遠隔転移する例が多く(筋層浸潤例の50%が遠隔転移を発生)、5年生存率も60%程度と不良なために、抗癌化学療法を手術療法と併用することが多い^{2) 3)}。上記のことから、初期治療より腫瘍細胞を完全に切除することは、以後の患者の再発リスクやその治療による患者家族の負担、QOL損失、また生命予後にとって重要である。

膀胱がんの診断は、血尿や頻尿などを契機として内視鏡や生検で診断され、その所見を基に内視鏡で腫瘍部分を摘出する。しかし、非常に早期の病変は内視鏡上正常粘膜と区別がつかず、生検もされない。再発のうち手術後早期に起こるものは、微小な癌や平坦ながんなど、白色光で観察する従来の膀胱鏡では診断困難な病変が残存していることが大きく関与することが知られている^{2) 3)}。診断時の多くを占める表在性膀胱癌に対してTUR-Btを施行する時に十分な腫瘍切除を行い、以後の再発を防ぐためには、現在の内視鏡を超える腫瘍同定能力をもつ診断方法の開発が望まれる。

2.2 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光膀胱鏡

5-アミノレブリン酸(以下5-ALA)は生体内に存在する天然アミノ酸で毒性は低く、薬理学的検証として、最高血漿濃度は経口投与の場合は30分で32 μ g/ml、膀胱内投与の場合は33~37分で340ng/mlであり、半減期も44~47分と、従来の光感受性物質と比較して早く代謝されることが既に示されている^{4) 5)}。

5-ALAは内因性ポルフィリン物質であり、癌細胞に特異的に取り込まれ、ミトコンドリアでProtoporphyrin IXに生合成され、青色励起光を照射することで赤色蛍光を発光する。蛍光フィルター装備された蛍光内視鏡、スイッチで白色キセノン光源と青色蛍光光源に切り替え可能な光源装置(D-Light AF System)、専用ビデオカメラシステム(Endovision TELECAM SL/IPM-PPD System)を用いて赤色蛍光励起を観察する方法は、従来の白色光源を用いた膀胱鏡単独での検査に比べ、診断精度の向上が期待される⁵⁾ ⁶⁾。特に、微小な腫瘍や上皮内癌や異形成など、従来の白色光源での膀胱鏡検査では視認困難である平坦な腫瘍が、赤色蛍光されて検出される点は臨床的に非常に有用性が高いと考えられる。本診断法を併用したTUR-Btによって腫瘍残存率および膀胱内腫瘍再発率の低下が見込まれる。

国内では脳神経外科領域において約80施設が参加している、5-ALA内服(20~60mg/kg)による脳腫瘍の診断・治療法確立のための臨床研究がすでに実施されている。また健常人での試験的紫外線暴露試験や

これまでの最多数症例(1713施術/875症例)の報告で安全性についての評価が行われているが、新GCPにおける「重篤な有害事象」は認められていない⁷⁾。

2.3 高知大学医学部における pilot study^{5) 6) 8)}

2004年9月～2007年9月までに、高知大学附属病院において本診断法を実施し、評価しえた膀胱癌86症例、全639生検検体(癌224検体、正常415検体)における本診断法の的中精度は72.6%で、感度92.9%、特異度61.7%であり、従来の白色光源での膀胱鏡検査と比較して、診断精度(特に感度)を約14%も向上させ、ROC 曲線・曲線下面積(AUC)が示す検査としての有用性も有意(p=0.041)に高いものであった。有害事象についても、過去の文献や報告と同様で、5-ALA経口投与 46症例の有害事象は、光過敏症 6症例(13.4%)、AST・ALT上昇 4症例(8.7%)、悪心 1症例(2.0%)、5-ALA経尿道投与69症例の有害事象は、頻尿/尿意切迫 13症例(18.8%)であり、これらはいずれもごく軽度で、術当日のみの一過性であり、対応を要する重篤なものは現時点では認めていない。

2.4 本研究の mission

脳腫瘍領域での報告や、本学における pilot study で示された有用性などから、本技術は臨床的に再発症例数を減少させることを通じて、膀胱癌患者の死亡リスクを低減させるのみにとどまらず、追加される手術や化学療法を少なくできる技術であり、医療資源の節約、医療費削減、新規医療産業創出などの面で社会的にも大きく貢献するものと考えられる。本プロトコールでは、膀胱注 5-ALA 投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌に対する光学的診断について、その安全性評価を行うとともに、臨床的有用性についての限定的なデータを収集し、一定のエビデンスを創出することを目的とする。

[要約]

- 1) 膀胱癌は、尿路悪性腫瘍の中で最も頻度が高い。
- 2) 表在性膀胱癌は治療後 2 年再発率が 50～70%で、そのうち 10～15%は浸潤癌に移行する
- 3) 再発には微小な癌や平坦な癌など、従来の膀胱鏡で診断困難な病変の残存が関与する。
- 4) 5-ALA は内因性ポルフィリン物質であり、癌細胞に特異的に取り込まれ、ミトコンドリア Protoporphyrin IX に生合成され、青色励起光を照射することで赤色蛍光を発光する。これにより従来の膀胱鏡検査では視認困難である平坦な腫瘍が赤色蛍光されて検出可能になる。
- 5) 高知大学における pilot study では、従来の膀胱鏡と比較して、診断精度(特に感度)を約 14%向上させた。
- 6) 有害事象については、光過敏症、AST・ALT 上昇、悪心などであり、いずれも軽度で一過性であった。
- 7) 本技術により表在性膀胱癌の TUR-Bt 後の再発率を減少させることが期待される。

3 ヘルシンキ宣言の遵守

本研究はヘルシンキ宣言⁹⁾、臨床研究の倫理指針¹⁰⁾ならびに当該実施計画書を遵守して実施する。

4 試験の目的と評価項目

4.1 試験の目的

経口 5-ALA 投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌に対する光力学的診断について安全性評価を行い、その安全性評価を行うとともに、臨床的有用性についての限定的なデータを収集し、一定のエビデンスを創出することを目的とする。

4.2 評価項目（エンドポイント）

4.2.1 主要評価項目（プライマリーエンドポイント）

Grade 別副作用発現例数、発現頻度

早期（治療期開始後 30 日以内）とそれ以降の遅発にわけて評価を行う。有害事象の評価には、「Common Terminology Criteria for Adverse Events ver. 3.0 (CTCAE-v3.0) 日本語訳 JCOG 版¹¹⁾」を用いる。

4.2.2 副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）

1) 診断精度

本研究における診断精度の評価は、赤色蛍光部で陽性とされた部分と、生検または TUR-Bt で得られた標本の病理組織学的所見との対比によって行われる。本診断法の目的が、微小癌組織や平坦病変を見逃さないことなので、診断精度に関しては感度、positive predictive value が重要と考えられるが、それ以外にも特異度、negative predictive value、ROC curve などについて評価し、臨床的有用性に関して、本診断法の character を明らかにする。なお、本診断法による所見の判定については「9.2 実施手順」を、データの解析については「12 統計解析」を参照する。

2) 無再発生存率

「5 対象」に適合し、本研究に参加した症例のうち TUR-Bt 施行例について、TUR-Bt 施行日を開始日とし、それ以降の再発をイベントとして、TUR-Bt 施行後 2 年経過時点での無再発生存率を Kaplan-Meier 法に準じて評価する。ここで再発とは、TUR-Bt 施行により膀胱癌が一旦完全に除去されたと臨床的に判断され、術直後の尿細胞診も陰性である症例について、以降の経過中に膀胱鏡所見および組織学的所見あるいは細胞学的所見が明らかになった場合をいう。再発の所見を得た最初の日をイベント発生日とする。

[対照群 (historical control)]

各参加施設において、表在性膀胱癌患者で TUR-Bt 治療を受けた膀胱癌患者で、「5 対象」に適合している症例を、無再発生存率評価の対照群として無作為に選択し、TUR-Bt 後の追跡調査を行う。なお、本評価項目の基準時点を、TUR-Bt 施行日とする。

5 対象

5.1 試験対象集団

対象症例は TUR-Bt あるいは TUR-biopsy の適応のある表在性膀胱癌および上皮内癌患者の新鮮例および術後再発例で、「5.2 選択基準」を満たし、「5.3 除外基準」に抵触しない症例。

5.2 選択基準（以下のすべての項目を満たしている症例とする）

- 1) 20 歳以上 80 歳未満。
- 2) ECOG Performance Status (付表 1) が 0-1。
- 3) 心、肺、肝、腎、骨髓機能が保たれており、臨床検査値が以下の条件をすべて満たす。

(蛍光膀胱鏡施行前 14 日以内の検査値を用いる)

a. 腎機能:

BUN ≤ 施設正常値の 1.5 倍 血清クレアチニン値 ≤ 施設正常値の 1.5 倍

b. 肝機能:

AST(GOT) ≤ 施設正常値の 1.5 倍 ALT(GPT) ≤ 施設正常値の 1.5 倍

血清総ビリルビン値 ≤ 施設正常値の 1.5 倍

c. 血液:

好中球 $1,500/\text{mm}^3$ 以上 血小板 $100,000/\text{mm}^3$ 以上 Hb 8.5g/dl 以上

d. 心機能

心電図: 重篤な異常を認めない

e. 肺機能:

肺機能: 動脈血酸素飽和度(SpO_2) ≥ 94% (酸素非投与下)

- 4) 他に活動性の重複癌 (血液悪性腫瘍を含む) がない。
- 5) 本人に病名・病態の告知がなされており、かつ本人に同意能力がある。

5.3 除外基準 (以下のうち 1 つでも該当する症例は本研究の対象としない)

- 1) コントロール不良な感染症 (活動性の結核を含む) を有する患者。
- 2) 重篤な合併症 (悪性高血圧、重症のうっ血性心不全、重症の冠不全、3 か月以内の心筋梗塞、末期肝硬変、コントロール不良な糖尿病、重症の肺線維症、活動性の間質性肺炎等) を有する患者。
- 3) 同種骨髄移植後の患者。
- 4) 重症の精神障害を有する患者。
- 5) ポルフィリン類縁物質に対して過敏症または既往のある症例
- 6) 他の臨床研究 (治験を含む) に参加している患者。
- 7) 当臨床研究にいったん参加し何らかの理由で投与を終了した患者 (重複登録の禁止)。
- 8) 妊娠、授乳婦である患者。
- 9) その他、医学的、心理学的または他の要因により研究責任医師または研究分担医師が不相当と判断した患者。

6 被験者の同意に関する事項

6.1 説明・同意文書

研究責任医師は、被験者から研究への参加の同意を得るために用いる説明・同意文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。

6.2 同意取得の時期と方法

- 1) 研究責任医師または研究分担医師は被験者の候補者に対し、試験に参加する前に、説明・同意文書を使用して十分に説明した後、自由意思による研究参加の同意を本人から文書で得る。
- 2) 説明にあたっては、研究責任医師または研究分担医師は被験者の候補から同意を得る前に、質問する機会と、研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間をあたえなければならない。

- 3) 文書には、説明を行った研究責任医師または研究分担医師、および被験者が記名捺印、または署名し、各自日付を記入する。
- 4) さらに、研究責任医師または研究分担医師は、同意を得たその年月日を症例報告書に記入するとともに、この記名捺印または署名と日付が記入された説明・同意文書の写しを被験者が研究に参加する前に被験者に渡す。
- 5) 研究責任医師または研究分担医師は、被験者に他にかかりつけ医がいるか否かを確認し、被験者の同意の下に、かかりつけ医に被験者の研究への参加について研究の開始前に知らせなければならない。
- 6) 各被験者において研究参加の継続の意思に影響を与える可能性のある重要な情報が得られた場合には、研究責任医師または研究分担医師は当該情報を速やかに被験者に伝え、研究に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認し、その旨を日付とともに CRF に記入する。

6.3 説明・同意文書の改訂

- 1) 被験者の同意に影響しうる新たな重要な情報が得られた場合には、研究責任医師は、速やかに当該情報に基づき説明・同意文書を改訂する。
- 2) 研究責任医師または研究分担医師は、すでに研究に参加している被験者に対しても改訂の都度、改訂内容について当該情報を速やかに伝え、試験に継続して参加するか否かについて、被験者から自由意思による同意を文書により得る。研究責任医師または研究分担医師は、同意を得た年月日を症例報告書に記入するとともに、新たに記名捺印または署名と日付が記入された説明・同意文書の写しを被験者に渡す。

6.4 説明内容

- 1) 研究実施グループについて。
- 2) 本研究について。
- 3) 本研究の背景。
- 4) 本研究の目的。
- 5) 本研究の方法。
- 6) 被験者の本研究への参加予定期間。
- 7) 本研究に参加する予定の被験者数。
- 8) 予想される結果と起こるかもしれない副作用。
- 9) 健康被害に対する補償。
- 10) 本研究に関する費用。
- 11) 本研究への参加は、患者の自由意思によること。参加を随時拒否または撤回することができること。また拒否や撤回によって、被験者が不利益を受けることはないこと。
- 12) 本研究の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報は速やかに被験者に伝えられること。
- 13) 本研究を中止する場合の条件と理由。
- 14) 被験者の情報に対する外部調査の可能性。
- 15) 本研究の結果が公表される場合の情報の秘密保全。

- 16) 知的財産権の帰属先。
- 17) 本研究に係る資金源、他の組織との関わり、利益相反。
- 18) 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間。
- 19) 被験者が守るべき事項。
- 20) 研究責任医師の氏名、職名および連絡先と相談窓口の情報。

6.5 同意に関する留意事項

同意は、理由の如何にかかわらず口頭のみによる取得および代諾者による取得を行わない。

6.6 説明・同意文書

別添。

7 被験者の登録

7.1 登録方式：中央登録方式

各参加施設からの被験者の情報は、下に示す研究実施事務局で一元的に登録・管理される。

[研究実施事務局]：データセンターを兼ねる

高知大学医学部 泌尿器科

〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮

TEL

FAX

e-mail

7.2 被験者の登録までの手順

研究責任医師または研究分担医師は、被験者の同意を得た後適合性が確認され次第、「被験者登録申請書」に必要事項を記入して研究実施事務局に Fax で連絡する。研究実施事務局は再度適合性を確認の上、被験者登録を行う。このとき被験者識別コードが割り当てられ情報は匿名化される：被験者の性別・年齢は記入するが、住所、氏名その他医療情報以外の個人情報記録しない。被験者と被験者識別コードとを結びつける対応表は、個人情報管理者が厳重に保管する（連結可能匿名化）。研究実施事務局は申請元の各施設に被験者識別コードを記した「登録確認書」を Fax にて送信する。

7.2.1 被験者の選定

研究責任医師または研究分担医師は、被験者の人権保護の観点から、研究の目的に応じ、健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、担当医師等との依存関係、他の試験への参加の有無等を考慮し、被験者を研究の対象とすることの適否について慎重に検討する。

7.2.2 被験者の同意取得

研究責任医師または研究分担医師は、「6 被験者の同意に関する事項」に従い、同意を取得する。

7.2.3 適合性の確認

研究責任医師または研究分担医師は、被験者が選択基準および除外基準から逸脱していないことを確認する。

7.3 被験者記録の構成とデータの収集

各症例の記録書類は以下のように構成される（別添）。

1) 同意書（紙媒体、Fax）

各施設のカルテに原本を保存し、コピーを被験者へ渡す。研究実施事務局は送付された Fax を保存する。

2) 被験者登録申請書（紙媒体、Fax）：適格性確認書、患者情報概要記録を兼ねる

被験者登録の申請時に研究実施事務局に Fax 送付される。研究実施事務局は送付された Fax を個人情報部分を切り離し、被験者識別コードを付与した上で保存する。

3) CRF（電子記録）：有害事象記録、終了時記録を兼ねる

「9.3 実施手順」以後の被験者データを記録する。参加施設ごとに毎月第1週に研究実施事務局へ送付する。

4) 検査所見・病変記録（電子記録）

「9.3 実施手順」における膀胱鏡所見、病変に関するデータを記録する。

5) 重篤な有害事象に関する報告書（第一報、第二報）（紙媒体、Fax）

「7.2 被験者の登録までの手順」に該当する場合に使用する。

上記について研究責任医師または研究分担医師は、「6.2 同意取得の時期と方法」「7.2 被験者の登録までの手順」および「9.2 実施手順」に従い得られたデータを適宜記録する。

研究実施事務局に集積された匿名化データベースは、オフライン下パスワード管理によりアクセス制限されたコンピュータに保存される。このデータベースへのアクセスは、研究責任医師または「11.1 個人情報管理の担当者」に示す者のみが可能とする。

7.4 データ信頼性の確保

本臨床研究に関する全データの登録の責任は研究責任医師が負う。各参加施設に於いて研究分担医師の中心となる者は、モニタリング（含 SDV : Source Data Verification）や適切な記録方法など、データ品質管理（QC）のための活動を行う。モニタリングの目的は、臨床研究実施現場の進捗状況を客観的に評価するとともに、実施計画書の不備や不遵守等の問題点がある場合に参加施設全体で情報を共有し対応することで、適切な運営を維持することにある。これらの活動により、本臨床研究の信頼性を確保し、適正な実施を保証する。

7.4.1 モニタリング実施時期

定期モニタリングは、参加各施設において研究手技を施行された被験者数が 10 症例毎、または 3 ヶ月毎に行われる。その他、予期しない重篤な有害事象発生時や研究の遂行に大きく影響する事案など、随時必要と思われる場合に行う。

7.4.2 モニタリング内容・記録

モニタリングでは下記項目を含む内容を確認し、明確かつ簡潔にモニタリング報告書に記載する。モニタリング日より 2 週間以内にモニタリング報告書を研究実施事務局へ提出する。

1) 被験者登録状況、同意取得状況

- 2) 被験者登録の妥当性
- 3) 被験者情報、議事録、CRF など本研究に関わる資料の保管状況
- 4) 研究手技施行の状況
- 5) プロトコール遵守状況
- 6) 症例報告書の記載内容の信頼性（原資料との照合）
- 7) 有害事象発生状況
- 8) 有害事象への対応の妥当性

7.4.3 記載内容の矛盾

症例報告書の記載内容と原資料との間に矛盾が認められた場合、記録した研究責任医師あるいは研究分担医師と研究実施事務局で確認し、「モニタリング報告書」に理由を記録する。

7.4.4 試験実施計画書の逸脱・不遵守

実施計画書の逸脱・不遵守が認められた場合には、研空実施事務局はこれらを「モニタリング報告書」に記録し、当該研究責任医師あるいは研究分担医師に対し研究を適正に実施するよう要請する。

7.4.5 全体の進捗に関する報告について

年1回以上、研究責任医師、研究分担医師、研究参加施設代表者の全員あるいは一部（各施設1名以上）が同席し、研究進行状況の相互確認を行う。これらの経過について研究責任医師および研究分担医師は所属施設の規定に従い倫理審査委員会に報告する。その他、研究の実施状況は UMIN（臨床試験登録システム）に登録しており、規定に従い報告する。

8 予定症例数、試験実施期間と登録・追跡

8.1 予定症例数

参加施設全体で、165 例

[症例数設定の根拠]

この技術が汎用されるための重要な基礎的データとして、2%以上の重篤な副作用の有無を95%の確率で確認するために、治療以外の要因を考慮せず二項分布に従って計算すると、必要症例は149 症例となる。従ってこの臨床研究で集積した149 症例で重篤な副作用を認めなければ、本手技が汎用された場合の重篤な副作用の発生率が2%未満であると推定できる。10%程度の不適格症例を見込んで165 例とした。

8.2 研究実施期間、登録期間、観察期間、追跡調査期間

「研究実施期間」とは、本研究を実施する全体の期間をいう。

「登録期間」とは、本研究全体の中で、新規被験者が登録可能な期間をいう。

「観察期間」とは、個々の被験者に対して観察・記録を行う期間をいう。

「追跡調査期間」とは、本研究全体の中で、被験者全体を追跡調査する期間をいう。

登録期間は2009年12月1日から2年間、各被験者の観察期間はTUR-Bt施行日より2年間、追跡調査期間は登録期間を含む4年間を予定する。本研究の実施期間は、2009年12月1日～2011年11月30日とする。登録後、「9 研究計画・実施手順」にしめす研究手技を開始された症例は全例が観察・追跡対象となる。研究責任医師、研究分担医師は、被験者が追跡調査を拒否した場合をのぞき、観察期間以後も全例にたいして追跡調査を可能な限り行う。生死の確認、再発の有無、晩期反応に関しての追跡調査期

間は最終症例登録より 2 年間とする。予定追跡期間終了時点で、さらに追跡の延長が必要と判断された症例については、延長理由と期限を明記し、効果安全性委員会に諮問する。

[研究実施期間設定の根拠]

再発率低下を含む予後改善効果に関し、表在性尿路上皮腫瘍の 70%が 2 年以内に再発し、10～15%が浸潤癌に移行することから、平均観察期間が 2 年以上になる様に研究を計画した。

8.3 登録期間の延長

予定症例数の登録が達成されなかった場合には、研究班において期間延長につき検討する。

9 研究計画・実施手順

9.1 使用機器・薬剤

9.1.1 使用機器

[名称] PDD 用光学視管 (PDD telescope 30°[®])

[販売] KARL STORZ GmbH & Co.KG カールストルツ・エンドスコーピー・ジャパン株式会社

9.1.2 使用薬剤

[名称] 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) (5-アミノレブリン酸塩酸塩(カタクダ[®]品番 AL-05-1[®]) (1g/V))

[販売] コスモ・バイオ株式会社

本品は 2005 年 11 月に米国医薬品原料登録ドラッグマスターファイル(US-DMF 番号 17844) に掲載されているコスモ石油の医薬原体用 5-ALA 塩酸塩と同等品である。同品は米国で登録のある医薬品 Levulan kerastick の医薬原体と同等品である。

また、欧州では、同一化合物 5-ALA 塩酸塩を原体とする医薬品 gliolan (Medac GmbH (Wedal, Germany)) が、脳腫瘍の手術用診断薬として 2007 年 2 月 EMEA (欧州)承認取得、販売されているが(EUR)、本品は gliolan と同等品であり欧州機構の医薬品原料登録、E-DMF も登録作業中で、年内にも登録を完了見込みである。5-ALA 塩酸塩を原体とする医薬品 Levulan Lerastics、gliolan とともに現時点では輸入許可が得られていないため本品の利用は院内製剤の範疇となる。

9.2 実施手順

各被験者に対し、「9.2.1 研究手技実施方法および組織採取」「9.4 安全性と有用性の評価」に示す内容を、「9.5 実施スケジュール」に従って行う。

9.2.1 研究手技実施方法および組織採取

[検査当日]

1) 5-ALA (薬事未承認、院内製剤)を 8.4% 重炭酸ナトリウム 50ml で溶解し、0.22 μ m フィルターで濾過し 5-ALA 溶解液 (pH 7.8-8.0) を作成する^{5) 6) 8)}。この 5-ALA 溶解液の秤量、調製は高知大学医学部附属病院薬剤部無菌室で行う。

2) 蛍光膀胱鏡施行前 90-120 分前に 5-ALA 溶解液を膀胱内注入(1.5g/50ml)する。

3) 蛍光フィルター装備された蛍光内視鏡、スイッチで白色キセノン光源と青色蛍光光源に切り替え可能な光源装置 (D-Light AF System)、専用ビデオカメラシステム (Endovision TELECAM SL/IPM-PPD System)

を用いて赤色蛍光励起を観察する。赤色蛍光励起色調で変化した部分を陽性と判断する。①通常の白色光と②赤色蛍光励起での画像を記録し、①②それぞれの検査法による所見を「検査所見・病変記録」へ記録する。その後、「9.2.3 生検およびTUR-Btにおける組織摘出」に従って組織を採取する。

*蛍光波長は減弱するため観察時間は15分程度とする。

[検査後]

病理組織結果が出たら「検査所見・病変記録」に記載する。

9.2.2 検査における陽性判定基準

通常の白色光と赤色蛍光励起での膀胱鏡下の所見における各々の陽性所見とする定義について、以下のように定義する。

1) 通常の白色光従来の白色光による膀胱鏡での陽性所見

日本泌尿器科学会編「膀胱癌取り扱い規約」に拠る異常所見を認めたものを陽性所見とする。

2) 5-ALA 投与下赤色蛍光励起による蛍光膀胱鏡での陽性所見

膀胱内壁に於いて、赤色蛍光することを陽性所見とする。ただし、「9.2.3 生検およびTUR-Btにおける組織摘出について」に従って採取した直後に、体外での再度励起により赤色蛍光した場合には、これを最終的な陽性所見と判断する。

9.2.3 生検およびTUR-Btにおける組織摘出

生検およびTUR-Bt 施行の際には、最初に「9.2.2 検査における陽性判定基準」における1)または2)のいずれかで病変陽性とされる部分の組織を採取する(陽性部組織)。さらにTUR-Bt では陽性所見部分が残らないよう十分に切除する。引き続き「9.2.2 検査における陽性判定基準」における1)または2)のいずれでも病変陽性とされない部分の組織を2か所以上採取する(陰性部組織)。

9.3 併用療法について

禁止される併用療法

- 1) 上記検査法①②いずれかの評価に影響を与えられとされる薬剤の検査前後の新たな投与は禁止する。ただし、既に4週以上服用中で作用が安定しているものの継続は認める。
- 2) 開発品を含む他の試験薬を本研究期間中の被験者に投与することを禁止する。

9.4 安全性と有用性の評価

9.4.1 症例基礎情報および安全性と有用性の評価のための検査項目

試験手技施行前 (試験手技施行前14日以内に検査を実施)

「9.2.1 研究手技実施方法および組織採取」に示す手技を施行する前に以下の項目について調査を行い、その結果をCRFに記録する。

被験者特性 (Baseline)

1) 被験者の同意

文書同意取得日

2) 被験者特性

既往歴、合併症、家族歴

一般所見

PS、身長、体重、体表面積、体温、身体所見

心電図

胸部 X 線

SpO2

臨床検査

1) 血液学的検査

赤血球数, ヘモグロビン, 白血球数, 血小板数, 白血球分画

2) 血液生化学検査

Na, K, Cl, BUN, クレアチニン, UA, AST(GOT), ALT(GPT), LDH, ALP, 直接ビリルビン, 間接ビリルビン, 総タンパク, アルブミン, 血糖, CRP

3) 尿検査

膀胱鏡

尿細胞診

試験手技施行時以降

「9.2.1 研究手技実施方法および組織採取」に示す手技を行った後に以下の検査項目についても評価する。検査時期は「9.5 実施スケジュール」に示す。

一般所見

PS、身長、体重、体表面積、体温、身体所見

心電図

胸部 X 線

SpO2

臨床検査 (研究実施前 7 日以内に検査を実施)

1) 血液学的検査

赤血球数, ヘモグロビン, 白血球数, 血小板数, 白血球分画

2) 血液生化学検査

Na, K, Cl, BUN, クレアチニン, UA, AST(GOT), ALT(GPT), LDH, ALP, 直接ビリルビン, 間接ビリルビン, 総タンパク, アルブミン, 血糖, CRP

3) 尿検査

膀胱鏡

尿細胞診

併用療法

本研究実施時期における併用療法の有無、治療内容 (薬剤名)、開始日、終了日、併用理由

9.4.2 病理

参加施設に於いて、「9.2.1 研究手技実施方法および組織採取」に従い、生検または TUR-Bt が行われた場合は、その病理標本は当該施設の病理医により検査される。代表的なスライド標本および病理レポートのコピーは研究実施事務局へ提供され検討される。CRF における病変に関する記録には、本研究を含めた治療歴、および残存、再発、転移した腫瘍の性状、広がりについての記載が含まれる。

9.4.3 有害事象

有害事象とは、薬の投与や介入手技の途中もしくは施行後に、被験者に生じたあらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことであり、当該薬および手技との因果関係は問わない。

有害事象は臨床症状及び下記の臨床検査所見にもとづいて評価する。評価基準は、「CTCAE-v3.0 日本語訳 JCOG 版」を用いる。「9.2.1 研究手技実施方法および組織採取」に示す手技を行った際に grade 別有害事象発現例数、発現頻度の評価を行ない、grade 3/4 の毒性や予期しない grade 2 の有害事象の出現が認められなければ安全と評価する。

研究責任医師又は研究分担医師は、各被験者の研究期間中において認められた有害事象の重症性分類及び因果関係分類を行い、その結果を有害事象記録欄に記入する。

【有害事象（自他覚症状）】

有害事象の内容、処置の有無、発現日、最大 Grade、消失/継続確認日
因果関係、因果関係なしと判断された場合はその理由、重篤性

【有害事象（臨床検査値）】

異常値または異常変動の有無、処置の有無、発現日、最大 Grade、
消失/継続確認日、因果関係、因果関係なしと判断された場合はその理由、重篤性

【因果関係分類と副作用・合併症の定義】

有害事象と本治療法との因果関係は以下の 5 段階に分類する。

- (1) 関連無し (2) おそらく関連無し (3) 関連があるかもしれない (4) おそらく関連あり
(5) 明らかに関連あり

上記のうち、因果関係分類 (1)関連無し、(2)おそらく関連無し を除く有害事象を副作用・合併症とする。

9.5 実施スケジュール

一般診療で標準的に施行される以下の検査診断について CRF に記録する。

	検査前	検査翌日	検査後 1 週	検査後 1 ヶ月	検査後 3 ヶ月
一般所見	●	●	●	●	●
心電図	●	●	●	-	-
SpO2	●	●	●	-	-
胸部 X 線	●	●	●	-	-
末梢血一般検査	●	●	●	●	●
血液生化学検査	●	●	●	●	●
尿検査	●	●	●	●	●
尿細胞診	●	-	-	●	●
膀胱鏡所見 (白色光源)	●	-	-	●	●

※有害事象は随時判断

※他の必要な画像診断は適宜施行

10 被験者の安全性の確保について

10.1 有害事象発生時の対応の概要

研究期間中に有害事象が発現した場合、まず被験者の安全を確保するべく最善の処置を行い、経過を観察する。その後、有害事象について、その内容、程度、発現期間、処置、転帰、本研究との因果関係を有害事象報告書に記載する。臨床検査値については、研究後に施設の基準値と比較して異常値が発現した場合には有害事象として取り扱う。また、投与前より異常値を示している臨床検査値については、投与後の測定値の推移が異常な変動であるか否かを判定し、異常変動と判断された場合には有害事象として取り扱う。

10.2 重篤な有害事象および重要な副作用

重篤な有害事象ならびに重要な副作用とは、発現した有害事象のうち、以下のいずれかに該当する有害事象である。

[重篤な有害事象]

- 1) 死亡にいたるもの（本研究の手技の実施から 30 日以内の全ての死亡。研究との因果関係は問わない）
- 2) 生命を脅かすもの（下記を含む）
 - 予期されない grade 4 以上の非血液毒性（研究との因果関係は問わない）
 - 予期されない grade 3 以上の血液毒性（研究との因果関係は問わない）
- 3) 入院または入院加療期間の延長が必要な有害事象の発生。
- 4) 永続的または重大な障害/機能不全に陥るもの
- 5) 後世代における先天異常を来たすもの
- 6) その他の重大な医学的事象（永続的な障害・機能不全に至らないような処置が必要な場合）

[重要な副作用]

未知で中等度以上かつ本研究との因果関係が否定できない有害事象である。未知とは、「10.3 予想される有害事象とその対処法」に記載されていないことを示す。また、中等度とは「CTCAE-v3.0 日本語訳 JCOG 版」の Grade 3 以上と判断されたものと定義する。

10.3 重篤な有害事象ならびに重要な副作用発現時の連絡および対応

研究責任医師または研究分担医師は、「11.2 重篤な有害事象および重要な副作用」に示す内容が被験者に発現したことを知った場合、被験者の安全を確保するべく直ちに適切な処置を講ずる。また発現後或いは発現を知り得てから可及的速やかに研究実施事務局に口頭、電話など適切な手段により連絡を行うとともに、「重篤な有害事象に関する報告書（第一報）」へ記録の上、24 時間以内に研究実施事務局に Fax 送付する。

その後 2 週間以内に「重篤な有害事象に関する報告書（第二報）」に必要な記載を行い、研究実施事務局へ提出する。研究実施事務局は報告のあった症例について調査、分析し、適切な今後の対応等をコメントした上で効果安全性委員会や他の参加施設へ情報を提供する。

有害事象が頻発する場合は、研究の続行に関して研究実施事務局および参加施設間で協議の上、研究の継続について効果安全性委員会へ諮問する。

10.4 予想される有害事象と対応

12 統計解析

12.1 解析対象について

研究手技を開始した症例のうち、以下の症例を除く全症例を解析対象とする。

- 1) 当該実施計画書に対する重大な逸脱があった症例。
- 2) 安全性または有用性に関するデータが全く得られなかった症例。

途中で中止した症例についても、使用可能なデータを可及的に評価して集計する。欠落や不採用となったデータについても欠測値として取り扱うことが可能であるが、解析の過程における評価対象の選択について明記する。

被験者の背景因子に関して、事前検査として実施された被験者背景因子項目及び各評価項目について、カテゴリ項目に関しては頻度分布（例数、%）、連続量に関しては要約統計量（例数、平均値、中央値、最小値、最大値）を求める。

12.2 安全性評価項目の解析

「9.2.1 研究手技実施方法および組織採取」に示す各手技が施行された全被験者数を分母とし、有害事象および副作用・合併症について最悪の grade の頻度を求める。

因果関係にかかわらず全ての有害事象を表示し、重篤な有害事象は別途集計する。本研究開始後に認められた副作用・合併症（有害事象のうち研究との因果関係を否定できない事象）はさらに別途再集計するとともに、grade、発現症例数、件数および発現割合を算出する。

12.3 副次的評価項目の解析

副次的評価項目の解析は、retrospective で探索的な解析として位置づけられる。これら副次的評価項目については、retrospective な解析であり、多重性の調整は行わない。

12.3.1 無再発生存率

無増悪率は、「9.2.1 研究手技実施方法および組織採取」を受けた被験者のうち、TUR-Bt を施行した全症例のうち、プロトコールの規定に対して重大な違反を行った症例を除いた症例を対象として評価される。根治的治療として行われた TUR-Bt の施行日を起点とし、経過中の膀胱鏡または尿細胞診を契機とした再発病変の確認をイベントとして無増悪率を求める。なお再発日は再発病変を認めた最初の日とする（病理確定日ではない）。Kaplan-Meier 法に準じて2年無再発率を求め、「4.2.2 副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）-1) 無再発生存率」で規定された historical control との比較を行う。単変量での解析を行った後、判断に用いた変数以外の重要な臨床因子による変数の存在についても考慮すべきものについては多変量解析を行う。この際、再発の予後因子である tumor shape、T stage、grade、腫瘍数、腫瘍径と性別を調整因子として含むものとする。

12.3.2 診断精度

診断精度については、以下の3つの因子について解析を行う。ここで陽性所見の定義については「9.2.2 検査における陽性判定基準」示す基準に従う。

- 1) 従来の白色光による膀胱鏡での陽性所見
- 2) 5-ALA 投与下赤色蛍光励起による蛍光膀胱鏡での陽性所見
- 3) 病理組織診断

1)、2)の所見が3)を正確に診断できたかを Before-after study に準じて比較検討する。診断精度の指標として感度、特異度、PPV、ROC curve について検討する。各評価項目について単変量での解析を行い、判断に用いた変数以外の重要な臨床因子による変数の存在についても考慮した解析を追加する。

12.4 中間解析

中間解析の目的は、本研究の途中で仮説が疑いなく立証された場合や、逆に仮説を示す見込みのないことが判明した場合、又は許容できない有害作用が明らかになった場合に、被験者に不利益を与えぬよう、不必要な研究活動を適時中止することにある。

本研究開始後、観察期間が1年以上の症例が100例を超えた時点で1度中間解析を行う。解析対象は「12.1 解析対象について」に準ずるものとする。副作用・合併症発現率については、CRM (Continual Reassessment Method)を用いた評価¹⁾²⁾も行う。効果安全性評価委員会は解析結果を参考に、試験の継続や中止について検討する。中間解析により、評価項目の改変など大幅な試験デザインの最適化が必要な場合は、研究実施責任医師やプロトコール作成委員も加わり検討する。なお試験が継続される場合、中間解析の実施に直接関係している者以外に解析結果は通知されない。

その他、予想された状況と大幅に異なる状況観察された場合、臨時の中間解析が必要となる場合がある。

13 実施計画書の変更・逸脱

13.1 実施計画書の変更

研究の進行中に実施計画書の変更の必要性が生じた場合には、研究責任医師が倫理審査委員会に文書により報告し、承認を得る。

13.2 実施計画書の逸脱

- 1) 研究責任医師または研究分担医師は、倫理審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、実施計画書からの逸脱を行わない。
- 2) ただし、研究責任医師または研究分担医師は、被験者の緊急の危険を回避する等、医療上やむを得ない事情のために、倫理審査委員会の事前の承認なしに実施計画書からの逸脱を行うことができる。この際、当該医師は、実施計画書から逸脱した行為およびその理由等を説明した記録を作成し、可及的速やかに倫理審査委員会に報告し、承認を求めらる。
- 3) 研究責任医師は、前項における実施計画書からの逸脱の内容及び理由が適切と判断する場合、「13.1 実施計画書の変更」に従い、実施計画書の変更案を可及的速やかに倫理審査委員会に報告し、承認を求めらる。

14 研究の終了又は中止・中断

14.1 研究代表医師又は研究分担医師による中止・中断

研究責任医師または研究分担医師が研究を中止又は中断した場合、研究責任医師は倫理審査委員会へ速やかにその旨を通知するとともに、詳細を文書にて説明する。

14.2 効果安全性評価委員会による中止・中断

実施中の研究の施行経過中において、効果安全性評価委員会が、有害事象等何らかの医学的情報又は倫理的判断に基づいて、施行中の研究内容の一部または全部の中止の判断をした場合、その旨を研究責任医師に報告し、文書にて詳細を説明する。

14.3 倫理審査委員会による中止・中断

実施中の研究の継続審査等において、倫理審査委員会が、有害事象等何らかの医学的情報又は倫理的判断に基づいて既に承認した事項の取り消しの決定を下した場合、その旨を研究責任医師に通知し、文書にて詳細を説明する。

15 倫理的配慮

15.1 倫理審査委員会

本研究実施計画書およびその改訂については、研究実施施設に設置されている倫理審査委員会により、倫理性、科学性、信頼性などの観点から審査される。倫理審査委員会の構成は、臨床試験に関する倫理指針¹⁰⁾における倫理審査委員会、およびGCP¹³⁾における治験審査委員会に準じたものとする。

15.2 被験者の人権保護

- 1) 研究責任医師および研究分担医師は、被験者の選定に当たって、人権保護の観点並びに選択基準及び除外基準に基づき、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、研究責任医師および研究分担医師等との依存関係、他の試験への参加の有無を考慮のうえ、試験の参加を求めることの適否を慎重に検討する。
- 2) 研究責任医師および研究分担医師が有害事象およびその他の研究関連データを報告する場合には、各被験者に割り付けられた被験者識別コードを用い、被験者の機密保護に配慮する。
- 3) 個人情報管理者は、原資料の直接閲覧に当たり、被験者の秘密を保全する。また、試験の結果が公表される場合にも同様に被験者の身元の秘密を保全する。

17 研究に関する費用

17.1 資金源及び財政上の関係、利益相反

本研究実施計画書の内容は研究費として高知大学医学部泌尿器科学を中心とする「ALAB研究班」で行われる臨床研究の一環として「独立行政法人科学技術振興機構（略称JST）」による研究資金の補助を受けて運営される。また、これ以外には、あらゆる企業・団体との間に経済的権利（株式、知的財産、金銭的收入、借入、役務提供など）、経営関与（役員、顧問など）を含む利害の関係を持たない。本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような利益相反は存在しない。また、研究の実施に際して被験者の権利・利益を損ねるような利益相反は存在しない。

17.2 研究に関する費用

本研究は高度医療評価制度として行われる。「8.2 登録期間、研究実施期間、観察期間、追跡調査期間」「9.2 実施手順」「9.5 実施スケジュール」に示す期間中の診療内容については、別途示す被験者負担が

発生する（付表2）。高度医療評価制度以外の診療内容については、通常の保険診療での対応を行う。

17.3 健康被害などに対する補償・賠償

本研究の施行により被験者に健康被害が生じた場合、原則として保険診療での対応を行う。標準的な診療内容以外の本研究手技に伴い生じた「11.2 重篤な有害事象および重要な副作用」に対して行われた診療費用の患者負担部分は当院が負担する。研究実施事務局は被験者の生活上の損失に応じた給付金について検討する。補償内容については「医法研補償のガイドライン¹⁴⁾」を参考にする。

研究責任医師または研究分担医師は、上記の内容について説明文書により被験者に対して具体的に説明し、同意を得るものとする。

18 研究結果の発表

研究期間の終了後に最終解析が行われた後、その結果について研究実施事務局および研究参加施設および承認を得た上でしかるべき方法により発表される。ヘルシンキ宣言（2008年ソウル修正「消極的結果及び結論に達しない結果も積極的結果と同様に、公刊または他の方法で一般に公表されるべきである。」）に基づき、研究が正しく行われたにも拘わらず最終結果が期待された結果と異なる場合でも、被験者の協力および信頼性のある貴重な新しい知見を無駄にしないために、学会報告や投稿論文等で結果を公表する。研究結果に基づく成果が得られ知的財産権が生じる可能性がある場合は、研究実施事務局、研究参加施設、関連企業との間で取扱いについての協議を行う。

19 文献・参考資料

1)) 疫学の文献

2)) TUR-B t か膀胱癌の治療の文献

3)) 膀胱癌の自然史の文献

4))

Mechanism of cell death by 5-aminolevulinic acid-based photodynamic action and its enhancement by Mn²⁺, deferoxamine, and NOC-18 in human histiocytic lymphoma cell line U937. Cell Biochemistry & Function, 2009 in press.

5)) 膀胱癌の光学的診断.

Japanese Journal of Endourology and ESWL 20 (1), 112-120, 2007.

6))

膀胱腫瘍に対する新しい手術戦略】蛍光スペクトラム解析に基づく膀胱癌診断の試み -光線力学技術の膀胱癌治療への応用-. Japanese Journal of Endourology and ESWL 20 (1), 50-55, 2007.

7))

Intravesical administration of 5-aminolevulinic acid (5-ALA). Safety and pharmacokinetics of 5-ALA and its metabolite protoporphyrin IX. Eur J Clin Pharmacol.: 56 (3): 241-6, 2000.

8))

経尿道的膀胱腫瘍切除術の臨床経験. 日本泌尿器科学会雑誌, 2009 in press.

9)) 世界医師会 (WMA) :ヘルシンキ宣言 (和訳), 2008年10月.

<http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2008j.pdf> (和訳)

<http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2008e.pdf> (英文)

10)) 厚生労働省 : 臨床研究に関する倫理指針 (平成20年厚生労働省告示第415号), (2008年7月改正, 2009年4月1日より施行) .

<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf>

11)) National Cancer Institute [homepage on the Internet]. Maryland: National Cancer Institute [update 2009 Feb 25]. Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE-ver. 3.0). Available from:

http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf

12)) [redacted] Continual reassessment method: a practical design for Phase I clinical trials in cancer. Biometrics 1990 ; 46:33-48.

13)) 厚生労働省 : 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年厚生省令第二十八号):

<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H09/H09F03601000028.html>

14)) 医薬品企業法務研究会 : 医法研補償のガイドライン (2009年3月17日公開) .

www.ihoken.or.jp/guideline/guideline.doc

付表 1 ECOG performance status scale (日本語訳)

- PS0 何ら制限を受けることなく、発病前と同等に社会活動が行える。
- PS1 肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる。たとえば軽い家事や事務労働など。
- PS2 歩行や身の廻りのことはできるが、労働はできない。日中の 50%以上は起居している。
- PS3 身の廻りのある程度のことはできるが、日中の 50%以上は就床している。
- PS4 身の廻りのことは何もできず、終日就床している。

H21. 11. 26

「経口 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) 投与後の
蛍光膀胱鏡による膀胱癌に対する光力学的診断の
安全性・有用性に関する臨床研究(ALAB-01)」

実施計画書

2009/11/xx 初版 倫理審査委員会提出

2009/11/xx 倫理審査委員会承認

研究責任医師

高知大学医学部 泌尿器科

研究実施事務局

高知大学医学部 泌尿器科

〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮

TEL

FAX

e-mail

[目次]

- 1 研究実施体制 (ALAB 研究班)
 - 1.1 研究責任医師 (研究代表者)
 - 1.2 研究分担医師
 - 1.3 プロトコール作成委員
 - 1.4 研究に関する臨床検査施設及びその他の医学的及び技術的部門
 - 1.4.1 臨床検査施設
 - 1.4.2 統計解析責任者
 - 1.4.3 病理検査解析責任者
 - 1.5 効果安全性評価委員会
- 2 背景
 - 2.1 膀胱癌について
 - 2.2 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光膀胱鏡
 - 2.3 高知大学医学部における pilot study
 - 2.4 本研究の mission
- 3 ヘルシンキ宣言の遵守
- 4 試験の目的と評価項目
 - 4.1 試験の目的
 - 4.2 評価項目 (エンドポイント)
 - 4.2.1 主要評価項目 (プライマリーエンドポイント)
 - 4.2.2 副次的評価項目 (セカンダリーエンドポイント)
- 5 対象
 - 5.1 試験対象集団
 - 5.2 選択基準
 - 5.3 除外基準
- 6 被験者の同意に関する事項
 - 6.1 説明・同意文書
 - 6.2 同意取得の時期と方法
 - 6.3 説明・同意文書の改訂
 - 6.4 説明内容
 - 6.5 同意に関する留意事項
 - 6.6 説明・同意文書
- 7 被験者の登録
 - 7.1 登録方式：中央登録方式
 - 7.2 被験者の登録までの手順
 - 7.2.1 被験者の選定
 - 7.2.2 被験者の同意取得
 - 7.2.3 適合性の確認

- 7.3 被験者記録の構成とデータの収集
- 7.4 データ信頼性の確保
 - 7.4.1 モニタリング実施時期
 - 7.4.2 モニタリング内容・記録
 - 7.4.3 記載内容の矛盾
 - 7.4.4 試験実施計画書の逸脱・不遵守
 - 7.4.5 全体の進捗に関する報告について
- 8 予定症例数、試験実施期間と登録・追跡
 - 8.1 予定症例数
 - 8.2 登録期間、研究実施期間、観察期間、追跡調査期間
 - 8.3 登録期間の延長
- 9 研究計画・実施手順
 - 9.1 使用機器・薬剤
 - 9.1.1 使用機器
 - 9.1.2 使用薬剤
 - 9.2 実施手順
 - 9.2.1 研究手技実施方法および組織採取
 - 9.2.2 検査における陽性判定基準
 - 9.2.3 生検およびTUR-Btにおける組織摘出範囲について
 - 9.3 併用療法について
 - 9.4 安全性と有用性の評価
 - 9.4.1 症例基礎情報および安全性と有用性の評価のための検査項目
 - 9.4.2 病理
 - 9.4.3 有害事象
 - 9.5 実施スケジュール
- 10 被験者の安全性の確保について
 - 10.1 有害事象発生時の対応の概要
 - 10.2 重篤な有害事象および重要な副作用
 - 10.3 重篤な有害事象ならびに重要な副作用発現時の連絡および対応
 - 10.4 予想される有害事象と対応
 - 10.5 手技実施の際の有害事象による休止及び中止基準
- 11 データの取り扱い及び記録等の保存
 - 11.1 個人情報管理者の担当者
 - 11.2 保存すべき資料とその方法
 - 11.3 保存の期間
- 12 統計解析
 - 12.1 解析対象について
 - 12.2 安全性評価項目の解析

- 12.3 副次的評価項目の解析
 - 12.3.1 無再発生存率
 - 12.3.2 診断精度
- 12.3 中間解析
- 13 実施計画書の変更・逸脱
 - 13.1 実施計画書の変更
 - 13.2 実施計画書の逸脱
- 14 研究の終了又は中止・中断
 - 14.1 研究代表医師又は研究分担医師による中止・中断
 - 14.2 効果安全性評価委員会による中止・中断
 - 14.3 倫理審査委員会による中止・中断
- 15 倫理的配慮
 - 15.1 倫理審査委員会
 - 15.2 被験者の人権保護
- 17 研究に関する費用
 - 17.1 資金源及び財政上の関係、利益相反
 - 17.2 研究に関する費用
 - 17.3 健康被害などに対する補償・賠償
- 18 研究結果の発表
- 19 文献・参考資料

2 背景

2.1 膀胱癌について

膀胱癌は、尿路(腎臓・腎盂、尿管、膀胱、尿道)に発生する悪性腫瘍の中で最も頻度が高い。本邦における膀胱癌患者の人口10万人あたり発生率は約5~8人で、男性女性より約2.5~4倍罹患率が高い¹⁾。また50歳を過ぎると発生頻度は高くなり60~70歳台がそのピークとなる。近年は、診断技術の発達により、早期癌である表在性膀胱癌で発見される例が多くを占めるようになった。膀胱癌の診断時症例の80%は癌が粘膜、および粘膜下層までにしか及んでいない表在癌で、治療として内視鏡手術である経尿道的膀胱腫瘍摘除術(Transurethral Resection of Bladder Tumor: 以下TUR-Bt)が適応となる事が多い²⁾。表在性膀胱癌が直接致命的になることはほとんどないが、2年以内の再発率が50~70%と高率であり、そのうちの10~15%は浸潤癌に移行する可能性が示されている³⁾。再発する度にTUR-Btを繰り返し施行することは、患者にとって繰り返し侵襲的な負担を与えることになる。さらに膀胱癌は再発を繰り返すうちに、より高異型度、浸潤性の腫瘍に進展していくことが問題で³⁾、再発膀胱癌が浸潤性になると生命予後に影響するため、癌の根治を目指し膀胱全摘除術を行うことになる。しかし膀胱全摘除術単独では術後に局所再発、遠隔転移する例が多く(筋層浸潤例の50%が遠隔転移を発生)、5年生存率も60%程度と不良なために、抗癌化学療法を手術療法と併用することが多い^{2) 3)}。上記のことから、初期治療より腫瘍細胞を完全に切除することは、以後の患者の再発リスクやその治療による患者家族の負担、QOL損失、また生命予後にとって重要である。

膀胱がんの診断は、血尿や頻尿などを契機として内視鏡や生検で診断され、その所見を基に内視鏡で腫瘍部分を摘出する。しかし、非常に早期の病変は内視鏡上正常粘膜と区別がつかず、生検もされない。再発のうち手術後早期に起こるものは、微小な癌や平坦ながんなど、白色光で観察する従来の膀胱鏡では診断困難な病変が残存していることが大きく関与することが知られている^{2) 3)}。診断時の多くを占める表在性膀胱癌に対してTUR-Btを施行する時に十分な腫瘍切除を行い、以後の再発を防ぐためには、現在の内視鏡を超える腫瘍同定能力をもつ診断方法の開発が望まれる。

2.2 5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡

5-アミノレブリン酸(以下5-ALA)は生体内に存在する天然アミノ酸で毒性は低く、薬理的検証として、最高血漿濃度は経口投与の場合は30分で32 μ g/ml、膀胱内投与の場合は33~37分で340ng/mlであり、半減期も44~47分と、従来の光感受性物質と比較して早く代謝されることが既に示されている^{4) 5)}。

5-ALAは内因性ポルフィリン物質であり、癌細胞に特異的に取り込まれ、ミトコンドリアでProtoporphyrin IXに生合成され、青色励起光を照射することで赤色蛍光を発光する。蛍光フィルター装備された蛍光内視鏡、スイッチで白色キセノン光源と青色蛍光光源に切り替え可能な光源装置(D-Light AF System)、専用ビデオカメラシステム(Endovision TELECAM SL/IPM-PPD System)を用いて赤色蛍光励起を観察する方法は、従来の白色光源を用いた膀胱鏡単独での検査に比べ、診断精度の向上が期待される^{5) 6)}。特に、微小な腫瘍や上皮内癌や異形成など、従来の白色光源での膀胱鏡検査では視認困難である平坦な腫瘍が、赤色蛍光されて検出される点は臨床的に非常に有用性が高いと考えられる。本診断法を併用したTUR-Btによって腫瘍残存率および膀胱内腫瘍再発率の低下が見込まれる。

国内では脳神経外科領域において約80施設が参加している、5-ALA内服(20~60mg/kg)による脳腫瘍の診断・治療法確立のための臨床研究がすでに実施されている。また健常人での試験的紫外線暴露試験や

これまでの最多数症例(1713施術/875症例)の報告で安全性についての評価が行われているが、新GCPにおける「重篤な有害事象」は認められていない⁷⁾。

2.3 高知大学医学部における pilot study^{5) 6) 8)}

2004年9月～2007年9月までに、高知大学附属病院において本診断法を実施し、評価しえた膀胱癌86症例、全639生検検体(癌224検体、正常415検体)における本診断法の的中精度は72.6%で、感度92.9%、特異度61.7%であり、従来の白色光源での膀胱鏡検査と比較して、診断精度(特に感度)を約14%も向上させ、ROC 曲線・曲線下面積(AUC)が示す検査としての有用性も有意(p=0.041)に高いものであった。有害事象についても、過去の文献や報告と同様で、5-ALA経口投与 46症例の有害事象は、光過敏症 6症例(13.4%)、AST・ALT上昇 4症例(8.7%)、悪心 1症例(2.0%)、5-ALA経尿道投与69症例の有害事象は、頻尿/尿意切迫 13症例(18.8%)であり、これらはいずれもごく軽度で、術当日のみの一過性であり、対応を要する重篤なものは現時点では認めていない。

2.4 本研究の mission

脳腫瘍領域での報告や、本学における pilot study で示された有用性などから、本技術は臨床的に再発症例数を減少させることを通じて、膀胱癌患者の死亡リスクを低減させるのみにとどまらず、追加される手術や化学療法を少なくできる技術であり、医療資源の節約、医療費削減、新規医療産業創出などの面で社会的にも大きく貢献するものと考えられる。本プロトコールでは、経口 5-ALA 投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌に対する光力学的診断について、その安全性評価を行うとともに、臨床的有用性についての限定的なデータを収集し、一定のエビデンスを創出することを目的とする。

[要約]

- 1) 膀胱癌は、尿路悪性腫瘍の中で最も頻度が高い。
- 2) 表在性膀胱癌は治療後2年再発率が50～70%で、そのうち10～15%は浸潤癌に移行する
- 3) 再発には微小な癌や平坦な癌など、従来の膀胱鏡で診断困難な病変の残存が関与する。
- 4) 5-ALAは内因性ポルフィリン物質であり、癌細胞に特異的に取り込まれ、ミトコンドリア Protoporphyrin IX に生合成され、青色励起光を照射することで赤色蛍光を発光する。これにより従来の膀胱鏡検査では視認困難である平坦な腫瘍が赤色蛍光されて検出可能になる。
- 5) 高知大学における pilot study では、従来の膀胱鏡と比較して、診断精度(特に感度)を約14%向上させた。
- 6) 有害事象については、光過敏症、AST・ALT 上昇、悪心などであり、いずれも軽度で一過性であった。
- 7) 本技術により表在性膀胱癌の TUR-Bt 後の再発率を減少させることが期待される。

3 ヘルシンキ宣言の遵守

本研究はヘルシンキ宣言⁹⁾、臨床研究の倫理指針¹⁰⁾ならびに当該実施計画書を遵守して実施する。

4 試験の目的と評価項目

4.1 試験の目的

経口 5-ALA 投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌に対する光力学的診断について安全性評価を行い、その安全性評価を行うとともに、臨床的有用性についての限定的なデータを収集し、一定のエビデンスを創出することを目的とする。

4.2 評価項目 (エンドポイント)

4.2.1 主要評価項目 (プライマリーエンドポイント)

Grade 別副作用発現例数、発現頻度

早期 (治療期開始後 30 日以内) とそれ以降の遅発にわけて評価を行う。有害事象の評価には、「Common Terminology Criteria for Adverse Events ver. 3.0 (CTCAE-v3.0) 日本語訳 JCOG 版¹⁾」を用いる。

4.2.2 副次的評価項目 (セカンダリーエンドポイント)

1) 診断精度

本研究における診断精度の評価は、赤色蛍光部で陽性とされた部分と、生検または TUR-Bt で得られた標本の病理組織学的所見との対比によって行われる。本診断法の目的が、微小癌組織や平坦病変を見逃さないことなので、診断精度に関しては感度、positive predictive value が重要と考えられるが、それ以外にも特異度、negative predictive value、ROC curve などについて評価し、臨床的有用性に関して、本診断法の character を明らかにする。なお、本診断法による所見の判定については「9.2 実施手順」を、データの解析については「12 統計解析」を参照する。

2) 無再発生存率

「5 対象」に適合し、本研究に参加した症例のうち TUR-Bt 施行例について、TUR-Bt 施行日を開始日とし、それ以降の再発をイベントとして、TUR-Bt 施行後 2 年経過時点での無再発生存率を Kaplan-Meier 法に準じて評価する。ここで再発とは、TUR-Bt 施行により膀胱癌が一旦完全に除去されたと臨床的に判断され、術直後の尿細胞診も陰性である症例について、以降の経過中に膀胱鏡所見および組織学的所見あるいは細胞学的所見が明らかになった場合をいう。再発の所見を得た最初の日をイベント発生日とする。

[対照群 (historical control)]

各参加施設において、表在性膀胱癌患者で TUR-Bt 治療を受けた膀胱癌患者で、「5 対象」に適合している症例を、無再発生存率評価の対照群として無作為に選択し、TUR-Bt 後の追跡調査を行う。なお、本評価項目の基準時点を、TUR-Bt 施行日とする。

5 対象

5.1 試験対象集団

対象症例は TUR-Bt あるいは TUR-biopsy の適応のある表在性膀胱癌および上皮内癌患者の新鮮例および術後再発例で、「5.2 選択基準」を満たし、「5.3 除外基準」に抵触しない症例。

5.2 選択基準 (以下のすべての項目を満たしている症例とする)

- 1) 20 歳以上 80 歳未満。
- 2) ECOG Performance Status (付表 1) が 0-1。
- 3) 心、肺、肝、腎、骨髄機能が保たれており、臨床検査値が以下の条件をすべて満たす。

(蛍光膀胱鏡施行前 14 日以内の検査値を用いる)

a. 腎機能：

BUN ≤施設正常値の 1.5 倍 血清クレアチニン値 ≤施設正常値の 1.5 倍

b. 肝機能：

AST(GOT) ≤施設正常値の 1.5 倍 ALT(GPT) ≤施設正常値の 1.5 倍
血清総ビリルビン値 ≤施設正常値の 1.5 倍

c. 血液：

好中球 $1,500/\text{mm}^3$ 以上 血小板 $100,000/\text{mm}^3$ 以上 Hb 8.5g/dl 以上

d. 心機能

心電図：重篤な異常を認めない

e. 肺機能：

肺機能：動脈血酸素飽和度(SpO_2) ≥94% (酸素非投与下)

- 4) 他に活動性の重複癌（血液悪性腫瘍を含む）がない。
- 5) 本人に病名・病態の告知がなされており、かつ本人に同意能力がある。

5.3 除外基準（以下のうち1つでも該当する症例は本研究の対象としない）

- 1) コントロール不良な感染症（活動性の結核を含む）を有する患者。
- 2) 重篤な合併症（悪性高血圧、重症のうっ血性心不全、重症の冠不全、3 か月以内の心筋梗塞、末期肝硬変、コントロール不良な糖尿病、重症の肺線維症、活動性の間質性肺炎等）を有する患者。
- 3) 同種骨髄移植後の患者。
- 4) 重症の精神障害を有する患者。
- 5) ポルフィリン類縁物質に対して過敏症または既往のある症例
- 6) 他の臨床研究（治験を含む）に参加している患者。
- 7) 当臨床研究にいったん参加し何らかの理由で投与を終了した患者（重複登録の禁止）。
- 8) 妊娠、授乳婦である患者。
- 9) その他、医学的、心理学的または他の要因により研究責任医師または研究分担医師が不適当と判断した患者。

6 被験者の同意に関する事項

6.1 説明・同意文書

研究責任医師は、被験者から研究への参加の同意を得るために用いる説明・同意文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。

6.2 同意取得の時期と方法

- 1) 研究責任医師または研究分担医師は被験者の候補者に対し、試験に参加する前に、説明・同意文書を使用して十分に説明した後、自由意思による研究参加の同意を本人から文書で得る。
- 2) 説明にあたっては、研究責任医師または研究分担医師は被験者の候補から同意を得る前に、質問する機会と、研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間をあたえなければならない。

- 3) 文書には、説明を行った研究責任医師または研究分担医師、および被験者が記名捺印、または署名し、各自日付を記入する。
- 4) さらに、研究責任医師または研究分担医師は、同意を得たその年月日を症例報告書に記入するとともに、この記名捺印または署名と日付が記入された説明・同意文書の写しを被験者が研究に参加する前に被験者に渡す。
- 5) 研究責任医師または研究分担医師は、被験者に他にかかりつけ医がいるか否かを確認し、被験者の同意の下に、かかりつけ医に被験者の研究への参加について研究の開始前に知らせなければならない。
- 6) 各被験者において研究参加の継続の意思に影響を与える可能性のある重要な情報が得られた場合には、研究責任医師または研究分担医師は当該情報を速やかに被験者に伝え、研究に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認し、その旨を日付とともに CRF に記入する。

6.3 説明・同意文書の改訂

- 1) 被験者の同意に影響しうる新たな重要な情報が得られた場合には、研究責任医師は、速やかに当該情報に基づき説明・同意文書を改訂する。
- 2) 研究責任医師または研究分担医師は、すでに研究に参加している被験者に対しても改訂の都度、改訂内容について当該情報を速やかに伝え、試験に継続して参加するか否かについて、被験者から自由意思による同意を文書により得る。研究責任医師または研究分担医師は、同意を得た年月日を症例報告書に記入するとともに、新たに記名捺印または署名と日付が記入された説明・同意文書の写しを被験者に渡す。

6.4 説明内容

- 1) 研究実施グループについて。
- 2) 本研究について。
- 3) 本研究の背景。
- 4) 本研究の目的。
- 5) 本研究の方法。
- 6) 被験者の本研究への参加予定期間。
- 7) 本研究に参加する予定の被験者数。
- 8) 予想される結果と起こるかもしれない副作用。
- 9) 健康被害に対する補償。
- 10) 本研究に関する費用。
- 11) 本研究への参加は、患者の自由意思によること。参加を随時拒否または撤回することができること。また拒否や撤回によって、被験者が不利益を受けることはないこと。
- 12) 本研究の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報は速やかに被験者に伝えられること。
- 13) 本研究を中止する場合の条件と理由。
- 14) 被験者の情報に対する外部調査の可能性。
- 15) 本研究の結果が公表される場合の情報の秘密保全。

- 16) 知的財産権の帰属先。
- 17) 本研究に係る資金源、他の組織との関わり、利益相反。
- 18) 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間。
- 19) 被験者が守るべき事項。
- 20) 研究責任医師の氏名、職名および連絡先と相談窓口の情報。

6.5 同意に関する留意事項

同意は、理由の如何にかかわらず口頭のみによる取得および代諾者による取得を行わない。

6.6 説明・同意文書

別添。

7 被験者の登録

7.1 登録方式：中央登録方式

各参加施設からの被験者の情報は、下に示す研究実施事務局で一元的に登録・管理される。

[研究実施事務局]：データセンターを兼ねる

高知大学医学部 泌尿器科

〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮

TEL

FAX

e-mail

7.2 被験者の登録までの手順

研究責任医師または研究分担医師は、被験者の同意を得た後適合性が確認され次第、「被験者登録申請書」に必要事項を記入して研究実施事務局に Fax で連絡する。研究実施事務局は再度適合性を確認の上、被験者登録を行う。このとき被験者識別コードが割り当てられ情報は匿名化される：被験者の性別・年齢は記入するが、住所、氏名その他医療情報以外の個人情報は記録しない。被験者と被験者識別コードとを結びつける対応表は、個人情報管理者が厳重に保管する（連結可能匿名化）。研究実施事務局は申請元の各施設に被験者識別コードを記した「登録確認書」を Fax にて送信する。

7.2.1 被験者の選定

研究責任医師または研究分担医師は、被験者の人権保護の観点から、研究の目的に応じ、健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、担当医師等との依存関係、他の試験への参加の有無等を考慮し、被験者を研究の対象とすることの適否について慎重に検討する。

7.2.2 被験者の同意取得

研究責任医師または研究分担医師は、「6 被験者の同意に関する事項」に従い、同意を取得する。

7.2.3 適合性の確認

研究責任医師または研究分担医師は、被験者が選択基準および除外基準から逸脱していないことを確認する。

7.3 被験者記録の構成とデータの収集

各症例の記録書類は以下のように構成される（別添）。

1) 同意書（紙媒体、Fax）

各施設のカルテに原本を保存し、コピーを被験者へ渡す。研究実施事務局は送付された Fax を保存する。

2) 被験者登録申請書（紙媒体、Fax）：適格性確認書、患者情報概要記録を兼ねる

被験者登録の申請時に研究実施事務局に Fax 送付される。研究実施事務局は送付された Fax を個人情報部分を切り離し、被験者識別コードを付与した上で保存する。

3) CRF（電子記録）：有害事象記録、終了時記録を兼ねる

「9.3 実施手順」以後の被験者データを記録する。参加施設ごとに毎月第 1 週に研究実施事務局へ送付する。

4) 検査所見・病変記録（電子記録）

「9.3 実施手順」における膀胱鏡所見、病変に関するデータを記録する。

5) 重篤な有害事象に関する報告書（第一報、第二報）（紙媒体、Fax）

「7.2 被験者の登録までの手順」に該当する場合に使用する。

上記について研究責任医師または研究分担医師は、「6.2 同意取得の時期と方法」「7.2 被験者の登録までの手順」および「9.2 実施手順」に従い得られたデータを適宜記録する。

研究実施事務局に集積された匿名化データベースは、オフライン下パスワード管理によりアクセス制限されたコンピュータに保存される。このデータベースへのアクセスは、研究責任医師または「11.1 個人情報管理の担当者」に示す者のみが可能とする。

7.4 データ信頼性の確保

本臨床研究に関する全データの登録の責任は研究責任医師が負う。各参加施設に於いて研究分担医師の中心となる者は、モニタリング（含 SDV : Souce Data Verification）や適切な記録方法など、データ品質管理（QC）のための活動を行う。モニタリングの目的は、臨床研究実施現場の進捗状況を客観的に評価するとともに、実施計画書の不備や不遵守等の問題点がある場合に参加施設全体で情報を共有し対応することで、適切な運営を維持することにある。これらの活動により、本臨床研究の信頼性を確保し、適正な実施を保証する。

7.4.1 モニタリング実施時期

定期モニタリングは、参加各施設において研究手技を施行された被験者数が 10 症例毎、または 3 ヶ月毎に行われる。その他、予期しない重篤な有害事象発生時や研究の遂行に大きく影響する事案など、随時必要と思われる場合に行う。

7.4.2 モニタリング内容・記録

モニタリングでは下記項目を含む内容を確認し、明確かつ簡潔にモニタリング報告書に記載する。モニタリング日より 2 週間以内にモニタリング報告書を研究実施事務局へ提出する。

1) 被験者登録状況、同意取得状況

- 2) 被験者登録の妥当性
- 3) 被験者情報、議事録、CRF など本研究に関わる資料の保管状況
- 4) 研究手技施行の状況
- 5) プロトコール遵守状況
- 6) 症例報告書の記載内容の信頼性（原資料との照合）
- 7) 有害事象発生状況
- 8) 有害事象への対応の妥当性

7.4.3 記載内容の矛盾

症例報告書の記載内容と原資料との間に矛盾が認められた場合、記録した研究責任医師あるいは研究分担医師と研究実施事務局で確認し、「モニタリング報告書」に理由を記録する。

7.4.4 試験実施計画書の逸脱・不遵守

実施計画書の逸脱・不遵守が認められた場合には、研空実施事務局はこれらを「モニタリング報告書」に記録し、当該研究責任医師あるいは研究分担医師に対し研究を適正に実施するよう要請する。

7.4.5 全体の進捗に関する報告について

年1回以上、研究責任医師、研究分担医師、研究参加施設代表者の全員あるいは一部（各施設1名以上）が同席し、研究進行状況の相互確認を行う。これらの経過について研究責任医師および研究分担医師は所属施設の規定に従い倫理審査委員会に報告する。その他、研究の実施状況は UMIN（臨床試験登録システム）に登録してあり、規定に従い報告する。

8 予定症例数、試験実施期間と登録・追跡

8.1 予定症例数

参加施設全体で、165 例

[症例数設定の根拠]

この技術が汎用されるための重要な基礎的データとして、2%以上の重篤な副作用の有無を95%の確率で確認するために、治療以外の要因を考慮せず二項分布に従って計算すると、必要症例は149 症例となる。従ってこの臨床研究で集積した149 症例で重篤な副作用を認めなければ、本手技が汎用された場合の重篤な副作用の発生率が2%未満であると推定できる。10%程度の不適格症例を見込んで165 例とした。

8.2 研究実施期間、登録期間、観察期間、追跡調査期間

「研究実施期間」とは、本研究を実施する全体の期間をいう。

「登録期間」とは、本研究全体の中で、新規被験者が登録可能な期間をいう。

「観察期間」とは、個々の被験者に対して観察・記録を行う期間をいう。

「追跡調査期間」とは、本研究全体の中で、被験者全体を追跡調査する期間をいう。

登録期間は2009年12月1日から2年間、各被験者の観察期間はTUR-Bt施行日より2年間、追跡調査期間は登録期間を含む4年間を予定する。本研究の実施期間は、2009年12月1日～2011年11月30日とする。登録後、「9 研究計画・実施手順」にしめす研究手技を開始された症例は全例が観察・追跡対象となる。研究責任医師、研究分担医師は、被験者が追跡調査を拒否した場合をのぞき、観察期間以後も全例にたいして追跡調査を可能な限り行う。生死の確認、再発の有無、晩期反応に関しての追跡調査期

間は最終症例登録より 2 年間とする。予定追跡期間終了時点で、さらに追跡の延長が必要と判断された症例については、延長理由と期限を明記し、効果安全性委員会に諮問する。

[研究実施期間設定の根拠]

再発率低下を含む予後改善効果に関し、表在性尿路上皮腫瘍の 70%が 2 年以内に再発し、10~15%が浸潤癌に移行することから、平均観察期間が 2 年以上になる様に研究を計画した。

8.3 登録期間の延長

予定症例数の登録が達成されなかった場合には、研究班において期間延長につき検討する。

9 研究計画・実施手順

9.1 使用機器・薬剤

9.1.1 使用機器

[名称] PDD 用光学視管 (PDD telescope 30°[®])

[販売] KARL STORZ GmbH & Co.KG カールストルツ・エンドスコーピー・ジャパン株式会社

9.1.2 使用薬剤

[名称] 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) (5-アミノレブリン酸塩酸塩(カタログ品番 AL-05-1[®]) (1g/V))

[販売] コスモ・バイオ株式会社

本品は 2005 年 11 月に米国医薬品原料登録ドラッグマスターファイル(US-DMF 番号 17844)に掲載されているコスモ石油の医薬原体制用 5-ALA 塩酸塩と同等品である。同品は米国で登録のある医薬品 Levulan kerastick の医薬原体と同等品である。

また、欧州では、同一化合物 5-ALA 塩酸塩を原体とする医薬品 gliolan (Medac GmbH (Wedal, Germany)) が、脳腫瘍の手術用診断薬として 2007 年 2 月 EMEA (欧州)承認取得、販売されているが(EUR)、本品は gliolan と同等品であり欧州機構の医薬品原料登録、E-DMF も登録作業中で、年内にも登録を完了見込みである。5-ALA 塩酸塩を原体とする医薬品 Levulan Lerastics、gliolan とともに現時点では輸入許可が得られていないため本品の利用は院内製剤の範疇となる。

9.2 実施手順

各被験者に対し、「9.2.1 研究手技実施方法および組織採取」「9.4 安全性と有用性の評価」に示す内容を、「9.5 実施スケジュール」に従って行う。

9.2.1 研究手技実施方法および組織採取

[検査当日]

1) 5-ALA (薬事未承認、院内製剤)を 8.4% 重炭酸ナトリウム 50ml で溶解し、0.22 μ m フィルターで濾過し 5-ALA 溶解液 (pH 7.8-8.0) を作成する^{5) 6) 8)}。この 5-ALA 溶解液の秤量、調製は高知大学医学部附属病院薬剤部無菌室で行う。

2) 蛍光膀胱鏡施行前 180-240 分前に 5-ALA 溶解液を経口投与(1.0g/50ml)する。

3) 蛍光フィルター装備された蛍光内視鏡、スイッチで白色キセノン光源と青色蛍光光源に切り替え可能な光源装置 (D-Light AF System)、専用ビデオカメラシステム (Endovision TELECAM SL/IPM-PPD System)

を用いて赤色蛍光励起を観察する。赤色蛍光励起色調で変化した部分を陽性と判断する。①通常の白色光と②赤色蛍光励起での画像を記録し、①②それぞれの検査法による所見を「検査所見・病変記録」へ記録する。その後、「9.2.3 生検およびTUR-Btにおける組織摘出」に従って組織を採取する。

* 蛍光波長は減弱するため観察時間は15分程度とする。

[検査後]

病理組織結果が出たら「検査所見・病変記録」に記載する。

9.2.2 検査における陽性判定基準

通常の白色光と赤色蛍光励起での膀胱鏡下の所見における各々の陽性所見とする定義について、以下のように定義する。

1) 通常の白色光従来の白色光による膀胱鏡での陽性所見

日本泌尿器科学会編「膀胱癌取り扱い規約」に拠る異常所見を認めたものを陽性所見とする。

2) 5-ALA 投与下赤色蛍光励起による蛍光膀胱鏡での陽性所見

膀胱内壁に於いて、赤色蛍光することを陽性所見とする。ただし、「9.2.3 生検およびTUR-Btにおける組織摘出について」に従って採取した直後に、体外での再度励起により赤色蛍光した場合には、これを最終的な陽性所見と判断する。

9.2.3 生検およびTUR-Btにおける組織摘出

生検およびTUR-Bt施行の際には、最初に「9.2.2 検査における陽性判定基準」における1)または2)のいずれかで病変陽性とされる部分の組織を採取する(陽性部組織)。さらにTUR-Btでは陽性所見部分が残らないよう十分に切除する。引き続き「9.2.2 検査における陽性判定基準」における1)または2)のいずれでも病変陽性とされない部分の組織を2か所以上採取する(陰性部組織)。

9.3 併用療法について

禁止される併用療法

- 1) 上記検査法①②いずれかの評価に影響を与えると考えられる薬剤の検査前後の新たな投与は禁止する。ただし、既に4週以上服用中で作用が安定しているものの継続は認める。
- 2) 開発品を含む他の試験薬を本研究期間中の被験者に投与することを禁止する。

9.4 安全性と有用性の評価

9.4.1 症例基礎情報および安全性と有用性の評価のための検査項目

試験手技施行前 (試験手技施行前14日以内に検査を実施)

「9.2.1 研究手技実施方法および組織採取」に示す手技を施行する前に以下の項目について調査を行い、その結果をCRFに記録する。

被験者特性 (Baseline)

1) 被験者の同意

文書同意取得日

2) 被験者特性

既往歴、合併症、家族歴

一般所見

PS、身長、体重、体表面積、体温、身体所見

心電図

胸部 X 線

SpO2

臨床検査

1) 血液学的検査

赤血球数, ヘモグロビン, 白血球数, 血小板数, 白血球分画

2) 血液生化学検査

Na, K, Cl, BUN, クレアチニン, UA, AST(GOT), ALT(GPT), LDH, ALP, 直接ビリルビン, 間接ビリルビン, 総タンパク, アルブミン, 血糖, CRP

3) 尿検査

膀胱鏡

尿細胞診

試験手技施行時以降

「9.2.1 研究手技実施方法および組織採取」に示す手技を行った後に以下の検査項目についても評価する。検査時期は「9.5 実施スケジュール」に示す。

一般所見

PS、身長、体重、体表面積、体温、身体所見

心電図

胸部 X 線

SpO2

臨床検査（研究実施前 7 日以内に検査を実施）

1) 血液学的検査

赤血球数, ヘモグロビン, 白血球数, 血小板数, 白血球分画

2) 血液生化学検査

Na, K, Cl, BUN, クレアチニン, UA, AST(GOT), ALT(GPT), LDH, ALP, 直接ビリルビン, 間接ビリルビン, 総タンパク, アルブミン, 血糖, CRP

3) 尿検査

膀胱鏡

尿細胞診

併用療法

本研究実施時期における併用療法の有無、治療内容（薬剤名）、開始日、終了日、併用理由

9.4.2 病理

参加施設に於いて、「9.2.1 研究手技実施方法および組織採取」に従い、生検または TUR-Bt が行われた場合は、その病理標本は当該施設の病理医により検査される。代表的なスライド標本および病理レポートのコピーは研究実施事務局へ提供され検討される。CRF における病変に関する記録には、本研究を含めた治療歴、および残存、再発、転移した腫瘍の性状、広がりについての記載が含まれる。

9.4.3 有害事象

有害事象とは、薬の投与や介入手技の途中もしくは施行後に、被験者に生じたあらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことであり、当該薬および手技との因果関係は問わない。

有害事象は臨床症状及び下記の臨床検査所見にもとづいて評価する。評価基準は、「CTCAE-v3.0 日本語訳 JCOG 版」を用いる。「9.2.1 研究手技実施方法および組織採取」に示す手技を行った際に grade 別有害事象発現例数、発現頻度の評価を行ない、grade 3/4 の毒性や予期しない grade 2 の有害事象の出現が認められなければ安全と評価する。

研究責任医師又は研究分担医師は、各被験者の研究期間中において認められた有害事象の重症性分類及び因果関係分類を行い、その結果を有害事象記録欄に記入する。

[有害事象（自他覚症状）]

有害事象の内容、処置の有無、発現日、最大 Grade、消失/継続確認日
因果関係、因果関係なしと判断された場合はその理由、重篤性

[有害事象（臨床検査値）]

異常値または異常変動の有無、処置の有無、発現日、最大 Grade、
消失/継続確認日、因果関係、因果関係なしと判断された場合はその理由、重篤性

[因果関係分類と副作用・合併症の定義]

有害事象と本治療法との因果関係は以下の5段階に分類する。

- (1) 関連無し (2) おそらく関連無し (3) 関連があるかもしれない (4) おそらく関連あり
(5) 明らかに関連あり

上記のうち、因果関係分類 (1)関連無し、(2)おそらく関連無し を除く有害事象を副作用・合併症とする。

9.5 実施スケジュール

一般診療で標準的に施行される以下の検査診断について CRF に記録する。

	検査前	検査翌日	検査後1週	検査後1ヶ月	検査後3ヶ月
一般所見	●	●	●	●	●
心電図	●	●	●	-	-
SpO2	●	●	●	-	-
胸部 X 線	●	●	●	-	-
末梢血一般検査	●	●	●	●	●
血液生化学検査	●	●	●	●	●
尿検査	●	●	●	●	●
尿細胞診	●	-	-	●	●
膀胱鏡所見 (白色光源)	●	-	-	●	●

※有害事象は随時判断

※他の必要な画像診断は適宜施行

10 被験者の安全性の確保について

10.1 有害事象発生時の対応の概要

研究期間中に有害事象が発現した場合、まず被験者の安全を確保するべく最善の処置を行い、経過を観察する。その後、有害事象について、その内容、程度、発現期間、処置、転帰、本研究との因果関係を有害事象報告書に記載する。臨床検査値については、研究後に施設の基準値と比較して異常値が発現した場合には有害事象として取り扱う。また、投与前より異常値を示している臨床検査値については、投与後の測定値の推移が異常な変動であるか否かを判定し、異常変動と判断された場合には有害事象として取り扱う。

10.2 重篤な有害事象および重要な副作用

重篤な有害事象ならびに重要な副作用とは、発現した有害事象のうち、以下のいずれかに該当する有害事象である。

[重篤な有害事象]

- 1) 死亡にいたるもの（本研究の手技の実施から 30 日以内の全ての死亡。研究との因果関係は問わない）
- 2) 生命を脅かすもの（下記を含む）
 - 予期されない grade 4 以上の非血液毒性（研究との因果関係は問わない）
 - 予期されない grade 3 以上の血液毒性（研究との因果関係は問わない）
- 3) 入院または入院加療期間の延長が必要な有害事象の発生。
- 4) 永続的または重大な障害/機能不全に陥るもの
- 5) 後世代における先天異常を来たすもの
- 6) その他の重大な医学的事象（永続的な障害・機能不全に至らないような処置が必要な場合）

[重要な副作用]

未知で中等度以上かつ本研究との因果関係が否定できない有害事象である。未知とは、「10.3 予想される有害事象とその対処法」に記載されていないことを示す。また、中等度とは「CTCAE-v3.0 日本語訳 JCOG 版」の Grade 3 以上と判断されたものと定義する。

10.3 重篤な有害事象ならびに重要な副作用発現時の連絡および対応

研究責任医師または研究分担医師は、「11.2 重篤な有害事象および重要な副作用」に示す内容が被験者に発現したことを知った場合、被験者の安全を確保するべく直ちに適切な処置を講ずる。また発現後或いは発現を知り得てから可及的速やかに研究実施事務局に口頭、電話など適切な手段により連絡を行うとともに、「重篤な有害事象に関する報告書（第一報）」へ記録の上、24 時間以内に研究実施事務局に Fax 送付する。

その後 2 週間以内に「重篤な有害事象に関する報告書（第二報）」に必要な記載を行い、研究実施事務局へ提出する。研究実施事務局は報告のあった症例について調査、分析し、適切な以後の対応等をコメントした上で効果安全性委員会や他の参加施設へ情報を提供する。

有害事象が頻発する場合は、研究の続行に関して研究実施事務局および参加施設間で協議の上、研究の継続について効果安全性委員会へ諮問する。

10.4 予想される有害事象と対応

脳神経外科領域において、5-ALA内服(20~60mg/kg)による診断・治療法確立のための臨床研究が実施されているが、有害事象としては「CTCAE-v3.0日本語訳JCOG版」 Grade 1の消化器症状および肝障害を認めるのみであり、Grade 2以上の有害事象の報告はない。

これまで高知大学医学部附属病院で本診断法を実施した症例の有害事象については、既報の文献や報告と同様で、5-ALA経口投与46症例の有害事象は、光過敏症6症例(13.4%)、AST・ALT上昇4症例(8.7%)、悪心1症例(2.0%)、5-ALA経尿道投与69症例の有害事象は、頻尿/尿意切迫13症例(18.8%)であり、これらはいずれもごく軽度で、術当日のみの一過性であり、対応を要する重篤なものは現時点では認めない。

10.5 手技実施の際の有害事象による休止及び中止基準

以下の条件に当てはまる場合は、有害事象の種類によらず、一旦研究(手技)を休止し、継続の可否について検討する。また、それ以外の有害事象についても、安全性の確保及び倫理的配慮により必要と判断される場合は研究手技を中止する。この休止及び中止基準は、「10.4 予想される有害事象」に記載される項目についても適応される。

- 1) 「9.2.1 研究手技実施方法および組織採取」に示す手技中に、「CTCAE-v3.0日本語訳JCOG版」のGrade 3以上の有害事象が発生した場合
- 2) 試験の継続が困難であると判断される有害事象が発現した場合。
- 3) 対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合。
- 4) 被験者が、投与中止を希望した場合。
- 5) その他、研究代表医師又は研究分担医師が投与困難と判断した場合。

11 データの取り扱い及び記録等の保存

11.1 個人情報管理の担当者

個人情報管理者

個人情報分担管理者

個人情報管理の補助者

11.2 保存すべき資料とその方法

個人情報については、取扱いを慎重に行う。解析を開始する以前に、「7.3.1 被験者記録の構成」に示される被験者情報は連結可能匿名化の上保存される。

11.3 保存の期間

研究責任医師は、上述の資料を、研究実施期間が終了した日から5年間保存する。研究責任医師は、これらの記録がこの保存義務期間中に紛失または廃棄されないことがないように、また、求めに応じて提示できるような措置を講じるものとする。

12 統計解析

12.1 解析対象について

研究手技を開始した症例のうち、以下の症例を除く全症例を解析対象とする。

- 1) 当該実施計画書に対する重大な逸脱があった症例。
- 2) 安全性または有用性に関するデータが全く得られなかった症例。

途中で中止した症例についても、使用可能なデータを可及的に評価して集計する。欠落や不採用となったデータについても欠測値として取り扱うことが可能であるが、解析の過程における評価対象の選択について明記する。

被験者の背景因子に関して、事前検査として実施された被験者背景因子項目及び各評価項目について、カテゴリー項目に関しては頻度分布（例数、%）、連続量に関しては要約統計量（例数、平均値、中央値、最小値、最大値）を求める。

12.2 安全性評価項目の解析

「9.2.1 研究手技実施方法および組織採取」に示す各手技が施行された全被験者数を分母とし、有害事象および副作用・合併症について最悪の grade の頻度を求める。

因果関係にかかわらず全ての有害事象を表示し、重篤な有害事象は別途集計する。本研究開始後に認められた副作用・合併症（有害事象のうち研究との因果関係を否定できない事象）はさらに別途再集計するとともに、grade、発現症例数、件数および発現割合を算出する。

12.3 副次的評価項目の解析

副次的評価項目の解析は、retrospective で探索的な解析として位置づけられる。これら副次的評価項目については、retrospective な解析であり、多重性の調整は行わない。

12.3.1 無再発生存率

無増悪率は、「9.2.1 研究手技実施方法および組織採取」を受けた被験者のうち、TUR-Bt を施行した全症例のうち、プロトコルの規定に対して重大な違反を行った症例を除いた症例を対象として評価される。根治的治療として行われた TUR-Bt の施行日を起点とし、経過中の膀胱鏡または尿細胞診を契機とした再発病変の確認をイベントとして無増悪率を求める。なお再発日は再発病変を認めた最初の日とする（病理確定日ではない）。Kaplan-Meier 法に準じて 2 年無再発率を求め、「4.2.2 副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント）-1) 無再発生存率」で規定された historical control との比較を行う。単変量での解析を行った後、判断に用いた変数以外の重要な臨床因子による変数の存在についても考慮すべきものについては多変量解析を行う。この際、再発の予後因子である tumor shape、T stage、grade、腫瘍数、腫瘍径と性別を調整因子として含むものとする。

12.3.2 診断精度

診断精度については、以下の 3 つの因子について解析を行う。ここで陽性所見の定義については「9.2.2 検査における陽性判定基準」示す基準に従う。

- 1) 従来の白色光による膀胱鏡での陽性所見
- 2) 5-ALA 投与下赤色蛍光励起による蛍光膀胱鏡での陽性所見
- 3) 病理組織診断

1)、2)の所見が3)を正確に診断できたかを Before-after study に準じて比較検討する。診断精度の指標として感度、特異度、PPV、ROC curve について検討する。各評価項目について単変量での解析を行い、判断に用いた変数以外の重要な臨床因子による変数の存在についても考慮した解析を追加する。

12.4 中間解析

中間解析の目的は、本研究の途中で仮説が疑いなく立証された場合や、逆に仮説を示す見込みのないことが判明した場合、又は許容できない有害作用が明らかになった場合に、被験者に不利益を与えぬよう、不必要な研究活動を適時中止することにある。

本研究開始後、観察期間が1年以上の症例が100例を超えた時点で1度中間解析を行う。解析対象は「12.1 解析対象について」に準ずるものとする。副作用・合併症発現率については、CRM (Continual Reassessment Method)を用いた評価¹⁾²⁾ も行う。効果安全性評価委員会は解析結果を参考に、試験の継続や中止について検討する。中間解析により、評価項目の改変など大幅な試験デザインの最適化が必要な場合は、研究実施責任医師やプロトコル作成委員も加わり検討する。なお試験が継続される場合、中間解析の実施に直接関係している者以外に解析結果は通知されない。

その他、予想された状況と大幅に異なる状況観察された場合、臨時の中間解析が必要となる場合がある。

13 実施計画書の変更・逸脱

13.1 実施計画書の変更

研究の進行中に実施計画書の変更の必要性が生じた場合には、研究責任医師が倫理審査委員会に文書により報告し、承認を得る。

13.2 実施計画書の逸脱

- 1) 研究責任医師または研究分担医師は、倫理審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、実施計画書からの逸脱を行わない。
- 2) ただし、研究責任医師または研究分担医師は、被験者の緊急の危険を回避する等、医療上やむを得ない事情のために、倫理審査委員会の事前の承認なしに実施計画書からの逸脱を行うことができる。この際、当該医師は、実施計画書から逸脱した行為およびその理由等を説明した記録を作成し、可及的速やかに倫理審査委員会に報告し、承認を求めらる。
- 3) 研究責任医師は、前項における実施計画書からの逸脱の内容及び理由が適切と判断する場合、「13.1 実施計画書の変更」に従い、実施計画書の変更案を可及的速やかに倫理審査委員会に報告し、承認を求めらる。

14 研究の終了又は中止・中断

14.1 研究代表医師又は研究分担医師による中止・中断

研究責任医師または研究分担医師が研究を中止又は中断した場合、研究責任医師は倫理審査委員会へ速やかにその旨を通知するとともに、詳細を文書にて説明する。

14.2 効果安全性評価委員会による中止・中断

実施中の研究の施行経過中において、効果安全性評価委員会が、有害事象等何らかの医学的情報又は倫理的判断に基づいて、施行中の研究内容の一部または全部の中止の判断をした場合、その旨を研究責任医師に勧告し、文書にて詳細を説明する。

14.3 倫理審査委員会による中止・中断

実施中の研究の継続審査等において、倫理審査委員会が、有害事象等何らかの医学的情報又は倫理的判断に基づいて既に承認した事項の取り消しの決定を下した場合、その旨を研究責任医師に通知し、文書にて詳細を説明する。

15 倫理的配慮

15.1 倫理審査委員会

本研究実施計画書およびその改訂については、研究実施施設に設置されている倫理審査委員会により、倫理性、科学性、信頼性などの観点から審査される。倫理審査委員会の構成は、臨床試験に関する倫理指針¹⁰⁾における倫理審査委員会、およびGCP¹³⁾における治験審査委員会に準じたものとする。

15.2 被験者の人権保護

- 1) 研究責任医師および研究分担医師は、被験者の選定に当たって、人権保護の観点並びに選択基準及び除外基準に基づき、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、研究責任医師および研究分担医師等との依存関係、他の試験への参加の有無を考慮のうえ、試験の参加を求めることの適否を慎重に検討する。
- 2) 研究責任医師および研究分担医師が有害事象およびその他の研究関連データを報告する場合には、各被験者に割り付けられた被験者識別コードを用い、被験者の機密保護に配慮する。
- 3) 個人情報管理者は、原資料の直接閲覧に当たり、被験者の秘密を保全する。また、試験の結果が公表される場合にも同様に被験者の身元の秘密を保全する。

17 研究に関する費用

17.1 資金源及び財政上の関係、利益相反

本研究実施計画書の内容は研究費として高知大学医学部泌尿器科学を中心とする「ALAB研究班」で行われる臨床研究の一環として「独立行政法人科学技術振興機構（略称JST）」による研究資金の補助を受けて運営される。また、これ以外には、あらゆる企業・団体との間に経済的権利（株式、知的財産、金銭的収入、借入、役務提供など）、経営関与（役員、顧問など）を含む利害の関係を持たない。本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような利益相反は存在しない。また、研究の実施に際して被験者の権利・利益を損ねるような利益相反は存在しない。

17.2 研究に関する費用

本研究は高度医療評価制度として行われる。「8.2 登録期間、研究実施期間、観察期間、追跡調査期間」「9.2 実施手順」「9.5 実施スケジュール」に示す期間中の診療内容については、別途示す被験者負担が

発生する（付表2）。高度医療評価制度以外の診療内容については、通常の保険診療での対応を行う。

17.3 健康被害などに対する補償・賠償

本研究の施行により被験者に健康被害が生じた場合、原則として保険診療での対応を行う。標準的な診療内容以外の本研究手技に伴い生じた「11.2 重篤な有害事象および重要な副作用」に対して行われた診療費用の患者負担部分は当院が負担する。研究実施事務局は被験者の生活上の損失に応じた給付金について検討する。補償内容については「医法研補償のガイドライン¹⁴⁾」を参考にする。

研究責任医師または研究分担医師は、上記の内容について説明文書により被験者に対して具体的に説明し、同意を得るものとする。

18 研究結果の発表

研究期間の終了後に最終解析が行われた後、その結果について研究実施事務局および研究参加施設および承認を得た上でしかるべき方法により発表される。ヘルシンキ宣言（2008年ソウル修正「消極的結果及び結論に達しない結果も積極的結果と同様に、公刊または他の方法で一般に公表されるべきである。」）に基づき、研究が正しく行われたにも拘わらず最終結果が期待された結果と異なる場合でも、被験者の協力および信頼性のある貴重な新しい知見を無駄にしないために、学会報告や投稿論文等で結果を公表する。研究結果に基づく成果が得られ知的財産権が生じる可能性がある場合は、研究実施事務局、研究参加施設、関連企業との間で取扱いについての協議を行う。

19 文献・参考資料

1)) 疫学の文献

2)) TUR-B t か膀胱癌の治療の文献

3)) 膀胱癌の自然史の文献

4))

■■■■■. Mechanism of cell death by 5-aminolevulinic acid-based photodynamic action and its enhancement by Mn²⁺, deferoxamine, and NOC-18 in human histiocytic lymphoma cell line U937. Cell Biochemistry & Function, 2009 in press.

5)) 膀胱癌の光力学的診断. ■■■■■

■■■■■
112-120, 2007.

6))

■■■■■ 膀胱腫瘍に対する新しい手術戦略】蛍光スペクトラム解析に基づく膀胱癌診断の試み -光線力学技術の膀胱癌治療への応用-. Japanese Journal of Endourology and ESWL 20 (1), 50-55, 2007.

7))

■■■■■ Intravesical administration of 5-aminolevulinic acid (5-ALA). Safety and pharmacokinetics of 5-ALA and its metabolite protoporphyrin IX. Eur J Clin Pharmacol.: 56 (3): 241-6, 2000.

8))

経尿道的膀胱腫瘍切除術の臨床経験. 日本泌尿器科学会雑誌, 2009 in press.

9)) 世界医師会 (WMA) :ヘルシンキ宣言 (和訳), 2008年10月.

<http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2008j.pdf> (和訳)

<http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2008e.pdf> (英文)

10)) 厚生労働省 : 臨床研究に関する倫理指針 (平成20年厚生労働省告示第415号), (2008年7月改正, 2009年4月1日より施行) .

<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf>

11)) National Cancer Institute [homepage on the Internet]. Maryland: National Cancer Institute [update 2009 Feb 25]. Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE-ver. 3.0). Available from:

http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf

12)) [redacted] Continual reassessment method: a practical design for Phase I clinical trials in cancer. Biometrics 1990 ; 46:33-48.

13)) 厚生労働省 : 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年厚生省令第二十八号):

<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H09/H09F03601000028.html>

14)) 医薬品企業法務研究会 : 医法研補償のガイドライン (2009年3月17日公開) .

www.ihoken.or.jp/guideline/guideline.doc

付表 1 ECOG performance status scale (日本語訳)

- PS0 何ら制限を受けることなく、発病前と同等に社会活動が行える。
- PS1 肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる。たとえば軽い家事や事務労働など。
- PS2 歩行や身の廻りのことはできるが、労働はできない。日中の 50%以上は起居している。
- PS3 身の廻りのある程度のことではできるが、日中の 50%以上は就床している。
- PS4 身の廻りのことは何もできず、終日就床している。

審査結果決定通知書

平成22年3月26日

泌尿器科 [REDACTED] 殿

高知大学医学部長
脇 口 宏

さきに申請のあった課題について、以下のとおり決定したので通知します。

受付番号	15-42	※承認済みの課題の場合 承認日(平成16年2月24日)
課題名	蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断・治療 変更項目：研究等の計画・方法	
研究責任者	泌尿器科 [REDACTED]	
申請内容	<input type="checkbox"/> 新規実施計画 <input checked="" type="checkbox"/> 変更申請 <input type="checkbox"/> 有害事象等の報告 <input type="checkbox"/> その他 ()	
判定	倫理委員会	<input checked="" type="checkbox"/> 平成22年3月26日 開催 平成21年度 第12回 倫理委員会 <input type="checkbox"/> 平成 年 月 日 迅速審査
		<input type="checkbox"/> 非該当 <input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 条件付承認 <input type="checkbox"/> 変更の勧告 <input type="checkbox"/> 不承認
理由又は勧告の内容		

追加⑤

別紙様式第1-2 (第9条関係)

※受付番号

平成 22 年 3 月 23 日

倫 理 審 査 変 更 申 請 書

高知大学医学部長 殿

申請者：所属・職名 泌尿器科 [REDACTED]
 氏 名 [REDACTED]
 連絡先 [REDACTED]

所属長等の氏名 [REDACTED]

課 題 名	蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断・治療		
	目標件数	500件	研究期間 平成16年2月24日 ~ 平成26年3月31日
研究責任者	所属・職名	泌尿器科・[REDACTED]	氏名 [REDACTED]
研究等区分	<input checked="" type="checkbox"/> 臨床研究 <input type="checkbox"/> ヒトゲノム・遺伝子解析研究 <input type="checkbox"/> 疫学研究 (<input type="checkbox"/> 倫理指針の適用 <input type="checkbox"/> 倫理指針の適用外 (理由:)) <input type="checkbox"/> 診療に関する倫理 <input type="checkbox"/> その他 ()		
承認年月日/承認番号	平成16年2月24日 承認番号 15-42		

変更項目	承認内容	変更内容
研究等の計画・方法 3.薬剤	本剤は、自主研究用として講座研究用として講座研究費で購入し、講座責任者である [REDACTED] が輸入する。	本剤は、自主研究用としては講座研究用として講座研究費で購入するが、「厚生労働省「高度医療評価制度」(平成21年9月30日承認)」の試験実施にあたってはコスモ・バイオ株式会社より無償提供を受け、これを使用する。
(変更理由)	平成20年5月に倫理審査承認内容変更届出を承認された以後使用している薬剤コスモ・バイオ株式会社製5-アミノレプリン酸塩酸塩に関して、今回「厚生労働省「高度医療評価制度」(平成21年9月30日承認)」の試験実施にあたって同社より薬剤無償提供を受けることとなり、高知大学医学部臨床研究等における利益相反自己申告を行うとともに上記項目の変更を希望する。	
研究計画・倫理委員会の議事録等の公表	<input checked="" type="checkbox"/> 可 (臨床研究に関する倫理指針において、倫理委員会審査の会議の記録の概要を公表することが定められている。) <input type="checkbox"/> 否 (理由: <input type="checkbox"/> 知的財産等の問題 <input type="checkbox"/> その他) その他の場合の理由: ()	

審査結果決定通知書

平成22年9月30日

泌尿器科 [REDACTED] 殿

高知大学医学部長
脇 口 宏

さきに申請のあった課題について、以下のとおり決定したので通知します。

受付番号	18-27	※承認済みの課題の場合 承認日(平成18年12月26日)
課題名	泌尿器癌における光力学的診断の有用性に関する研究 変更項目：研究期間、目標件数及び分担者	
研究責任者	泌尿器科 [REDACTED]	
申請内容	<input type="checkbox"/> 新規実施計画 <input checked="" type="checkbox"/> 変更申請 <input type="checkbox"/> 有害事象等の報告 <input type="checkbox"/> その他 ()	
判定	倫理委員会	<input checked="" type="checkbox"/> 平成22年9月30日 開催 平成22年度 第 6 回 倫理委員会 <input type="checkbox"/> 平成 年 月 日 迅速審査
		<input type="checkbox"/> 非該当 <input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 条件付承認 <input type="checkbox"/> 変更の勧告 <input type="checkbox"/> 不承認
理由又は勧告の内容		

22. 9. 30

変-①

別紙様式第1-2 (第9条関係)

※受付番号

平成22年8月27日

倫理審査変更申請書

高知大学医学部長 殿

申請者：所属・職名 泌尿器科

氏名

連絡先

所属長等の氏名

課題名	泌尿器癌における光学的診断の有用性に関する研究		
	目標件数 250件	研究期間	平成19年1月1日～平成24年12月31日
研究責任者	所属・職名 泌尿器科	氏名	
研究等区分	<input checked="" type="checkbox"/> 臨床研究 <input type="checkbox"/> ヒトゲノム・遺伝子解析研究 <input type="checkbox"/> 疫学研究 <input type="checkbox"/> 倫理指針の適用 <input type="checkbox"/> 倫理指針の適用外(理由:) <input type="checkbox"/> 診療に関する倫理 <input type="checkbox"/> その他()		
	承認年月日/承認番号	平成 ¹⁸ 19 年 ¹² 11 月 ²⁶ 25 日	承認番号 18-27

変更項目	承認内容	変更内容
研究期間	平成19年1月1日～平成24年12月31日	平成19年1月1日～平成26年12月31日
目標件数	250症例	350症例
研究者		
(変更理由)	<p>外科的切除断端を可視化(蛍光発光)させ、腫瘍の残存を回避するという本研究の主旨は、臨床研究ではあるが、世界的にも同様の報告が散見されるようになっており、特に泌尿器科領域においては前立腺癌の術中診断としてその有用性が注目されてきている。</p> <p>平成21年8月にも研究期間延長および目標件数の追加変更を行ったが、今回、厚生労働省「高度医療」に申請するにあたり、上記変更を希望する。</p>	
研究計画・倫理委員会の議事録等の公表	<input checked="" type="checkbox"/> 可 (臨床研究に関する倫理指針において、倫理委員会審査の会議の記録の概要を公表することが定められている。)	
	<input type="checkbox"/> 否 (理由: <input type="checkbox"/> 知的財産等の問題 <input type="checkbox"/> その他) その他の場合の理由: ()	

審査結果決定通知書

平成25年2月5日

泌尿器科学 [REDACTED] 殿

高知大学医学部長
橋本良明

さきに申請のあった課題について、以下のとおり決定したので通知します。

受付番号	24-147		※承認済みの課題の場合 承認日 (年 月 日)
課題名	5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光学的診断 (経口5-アミノレブリン酸 (5-ALA) 投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌に対する光学的診断の安全性・有用性に関する臨床研究 (ALAB-0)) 適用指針: 臨床		
研究責任者	泌尿器科学 [REDACTED]		
申請内容	<input checked="" type="checkbox"/> 新規実施計画 <input type="checkbox"/> 変更申請 <input type="checkbox"/> 有害事象等の報告 <input type="checkbox"/> その他 ()		
判定	倫理委員会	<input checked="" type="checkbox"/> 平成25年2月5日 開催 平成24年度 第 8 回 倫理委員会 <input type="checkbox"/> 平成 年 月 日 迅速審査	
		<input type="checkbox"/> 非該当 <input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 条件付承認 <input type="checkbox"/> 変更の勧告 <input type="checkbox"/> 不承認	
理由又は勧告の内容			

5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による 蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光学的診断

—経口 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) 投与後の蛍光膀胱鏡による
膀胱癌に対する光学的診断の安全性・有用性に関する臨床研究 (ALAB-O) —

実施計画書

研究代表医師

高知大学医学部泌尿器科学

研究実施事務局 高知大学医学部泌尿器科

〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮

TEL

FAX

e-mail

2012年 6月30日作成

5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による 蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光学的診断

—膀胱注5-アミノレブリン酸 (5-ALA) 投与後の蛍光膀胱鏡による
膀胱癌に対する光学的診断の安全性・有用性に関する臨床研究 (ALAB-V) —

実施計画書

研究代表医師

高知大学医学部泌尿器科学

研究実施事務局

高知大学医学部泌尿器科
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮

TEL

FAX

e-mail

平成26年1月9日

国立大学法人高知大学医学部
調査委員会 委員長
医学部長 橋本 良明 殿

実施責任医師

泌尿器科 [REDACTED] [REDACTED]

担当医師

泌尿器科 [REDACTED] [REDACTED]

先進医療の実施に係る不適切事案の内容、経緯及びその原因等

標記のことについて、以下のとおり報告いたします。

先進医療B（高度医療）22

「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」

- (1) 本学倫理委員会において、臨床研究として本技術の承認は得ていたが、高度医療としての審議を受けていなかった点。

<内容、経緯>

本技術は、平成16年2月24日に本学倫理委員会（【経過1】の列）で、臨床研究としての承認を受け、実施してきた。平成20年に高度医療制度が設けられ、同年8月に事前相談に向けて高度医療の申請書類を厚生労働省に仮申請した（【経過3】の列）。それ以後、厚生労働省の指導の下で書類の修正を約1年間繰り返し行った。

その一連の指導、修正の中で、平成16年2月24日に承認（【経過1】の列）を受けた実施計画書を、高度医療に向けて「期間延長」や「症例数変更」等を行うべきとの厚生労働省の指導を受け、平成21年6月30日に本学倫理委員会に変更承認（【経過1】の列）を得た。さらに、この変更承認日を高度医療申請様式第1号の「倫理審査委員会の承認日」の項に記する旨の指導も受け、申請書を完成させた。そして、平成21年8月19日に正式に高度医療の申請を行い（【経過3】の列）、同年9月30日に開催された第11回高度医療評価会議（【経過4】の列）にて審議されるに至った。

しかし、【経過1】の列で示した一連の本学倫理委員会での変更承認は、「高度医療のために」との変更理由ではあったが、実際には高度医療としての独立した審議を経たものではなかった。

<原因>

この不適切事案の原因は、実施計画書の扱いが、臨床試験および高度医療の両者を混同したものとなっており、臨床試験あるいは高度医療として独立したものであるべきという基本的理解が不足していたことに起因すると考える。

また、平成20年3月31日付けの厚生労働省保険局医療課長通知「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」には、高度医療への申請に係る要件として「院内の倫理審査委員会等において認められた試験計画であること。」と示している。申請医療機関として本学初の高度医療の申請であったため、経験に乏しく、不見識であるが故に、「高度医療としての倫理審査」と「臨床研究としての倫理審査」を誤って解釈してしまったものである。

- (2) 第11回高度医療評価会議にて「条件付き適」と評価された後、新たな実施計画書を本学倫理委員会での審議にかけなかった点。

<内容、経緯>

平成21年9月30日に開催された第11回高度医療評価会議(【経過4】の列)にて「条件付き適」との評価を受けた後、その評価会議で指摘された条件を満たすべく、平成21年10月～11月に、厚生労働省の指導の下、申請書等を訂正し、実施計画書を新たに提出した(【経過3】の列)。その後、このまま本学倫理委員会の承認を得ていない新たな実施計画書が、平成22年1月29日に開催された第13回高度医療評価会議(【経過4】の列)にて「適」と評価されるに至った。

<原因>

この不適切事案の原因は、高度医療における実施計画書として倫理委員会の承認を得なければならないという基本的理解が不足していたことに起因すると考える。加えて、既に評価会議にて「条件付き適」と評価されていること、さらには厚生労働省の指導の下に改訂したことなども、浅慮に陥った誘因と考える。

- (3) 第32回高度医療評価会議における高度医療の期間延長に関する審議に際して、実施計画書を厚生労働省に提出していなかった点。

<内容、経緯>

高度医療の期間延長を希望し、実施状況や延長希望理由等を含む「高度医療の実施期間延長のお願い」を、平成24年5月8日に厚生労働省に提出した(【経過3】の列)。そして、平成24年6月27日に開催された第32回高度医療評価会議(【経過4】の列)にて期間延長が承認された。しかし、この期間延長を申請する際に提出すべきであった「高度医療別添様式第3号、第4号」及び「申請内容の変更事項に関する添付文書」を厚生労働省に提出しなかった。

<原因>

これら不適切事案の原因は、平成 21 年 3 月 31 日付けの厚生労働省通知に記されている「申請内容の変更に係る届出」に関する見識の無さに起因すると考える。

- (4) 期間延長に関する本学倫理委員会での承認が、事後かつ長期間遅延した点。

<内容、経緯>

さらに、この期間延長に関して、事前に本学倫理委員会で承認を得るべきであったが、平成 21 年 6 月 30 日に本学倫理委員会(【経過 1】の列)で期間延長の変更承認を得ていたため、変更申請の要件を満たしていると誤認した。その後、「経口投与」は平成 25 年 2 月 5 日(【経過 3】の列)、「経尿道投与」は同年 12 月 4 日(【経過 3】の列)の本学倫理委員会で、事後かつ長期間遅延したが承認を得た。

<原因>

この不適切事案の原因は、高度医療における実施計画書として変更する場合にも、先ず高度医療として独立した倫理委員会の承認を得なければならないという基本的理解が不足していたことに起因すると考える。

- (5) 期間延長の承認後の本学倫理委員会で承認を得た際に併せて審議・承認された変更内容を厚生労働省に通知しなかった点。

<内容、経緯>

前述した平成 25 年 2 月 5 日および 12 月 4 日付け本学倫理委員会(【経過 3】の列)において、主な審議内容である期間延長以外の項目も内容変更を行い、承認を受けた。しかし、その変更点に関して厚生労働省に通知しなかった。

<原因>

この不適切事案の原因は、平成 21 年 3 月 31 日付けの厚生労働省通知に記されている「申請内容の変更に係る届出」に関する見識の無さに加えて、記載の整備、誤記の修正などの軽微な変更であるから通知しなくても良いとの自己判断が、厚生労働省通知に記されている「実施上の留意事項」からの逸脱を招いたと考える。

謝罪

今回、先進医療B(高度医療)にご協力下さった皆さまのご厚意や、質の高い医療を期待して本学医学部附属病院を受診して下さいました患者さまの信頼を損なうような事態を招きました。将来的な保険導入のための評価を行う重要な制度であり、保険診療との併用を認めた責任重大な特別な制度であるこの先進医療B(高度医療)において、このような不適切事案を起こした社会的責任ならびに影響は甚大であると認識しております。さらには、誠実にこの先進医療B(高度医療)に取り組んでおられる全国の研究者や研究支援者の方々に対しましても、多大なご心配とご迷惑をお掛けする事態になりました。心より深くお詫び申し上げます。

先進医療B(高度医療)に関する倫理的な前提からの逸脱を主とする一連の不適切行為は、本制度に対する経験の浅さや本技術の臨床導入のために傾けた情熱などでは許されるものではないことは承知しております。もしお許し頂けるのであれば、これまで内視鏡的に視認できなかった癌を的確に検出、切除できる優れた本技術が、癌に病悩する患者さまに適切にご提供できるように、再び一から、先進医療B(高度医療)を含む臨床研究に関する制度の理解、さらには倫理指針を中心に学習し直すとともに、今後、本学の管理運営に関わる組織体制の改善にも積極的に関与し、再発防止、信頼の回復に全力を尽くすことを誓います。

	臨床研究		先進医療	
	【15-42】 蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断・治療(経尿道投与)	【18-27】 泌尿器癌における光力学診断の有用性に関する研究(経口投与)	【B-22】 蛍光膀胱鏡を用いた5-アミノレブリン酸溶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	
	【経過1】	【経過2】	【経過3】 (学内)	【経過4】 (厚生労働省)
平成16年 (2004)	2/24 倫理委員会承認(新規) H16.2.24~H19.3.31			
平成17年 (2005)				
平成18年 (2006)				
平成19年 (2007)	3/1 倫理委員会承認(変更) 期間 H19.3.31⇒H22.3.31	12/26 倫理委員会承認(新規) H19.1.1~H21.12.31		
平成20年 (2008)	6/6 倫理委員会承認(変更) 使用薬剤変更		6/24 事前相談申込み 6・7月 事前相談前提出 8/6 事前相談 ~11月 修正再提出	
平成21年 (2009)	6/30 倫理委員会承認(変更) 期間 H22.3.31⇒H26.3.31 症例数 30症例⇒500症例 9/30 倫理委員会承認(変更) 調剤場所変更	8/24 倫理委員会承認(変更) 期間 H21.12.31⇒ H24.12.31 症例数 50症例⇒250症例	4/21 事務連絡(再提出) 5~8月 修正 8/19 高度医療申請 11月~ 申請書等修正 11月 新たな実施計画書提出	4/1 申請書書式変更 治験推進室担当者変更 9/30 第11回高度医療評価会議 「条件付き適」
平成22年 (2010)	3/26 倫理委員会承認(変更) 薬剤入手 研究費購入⇒ 高度医療分は無償提供	9/30 倫理委員会承認(変更) 期間 H24.12.31⇒H26.12.31 症例数 250症例⇒350症例 研究者 変更・追加	3~5月 申請書等修正 6/8 病院運営委員会(諸料金規則) 6/11 承認書受理 7/1 高度医療開始 H22.7.1~H24.6.30	1/29 第13回高度医療評価会議 「適」 5/18 第48回先進医療専門家会議 5/20 先進医療承認
平成23年 (2011)				
平成24年 (2012)			5/8 高度医療期間延長申請 H24.6.30⇒H25.12.31	6/27 第32回高度医療評価会議
平成25年 (2013)			2/5 倫理委員会承認(新規) (経口投与) H22.7.1~H27.12.31 12/4 倫理委員会承認(変更) (経尿道投与を追加)	
平成26年 (2014)				

資料 4

* 高知大学医学部附属病院における先進医療実施状況(平成26年1月9日作成)

名称:

「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」

実施時期	経口投与	経尿道投与	合計
倫理委員会 承認前	49	11	60
倫理委員会 承認後	35	0	35
合計	84	11	95

先進医療実施期間:平成22年 7月 1日～平成25年12月31日

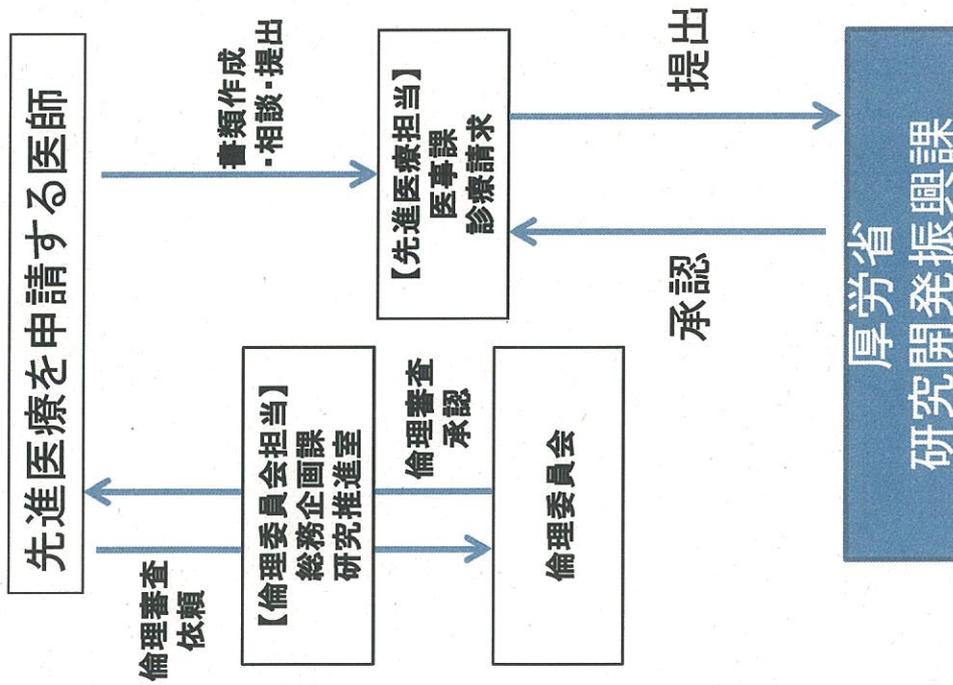
倫理委員会承認日

経口投与 :平成25年 2月 5日

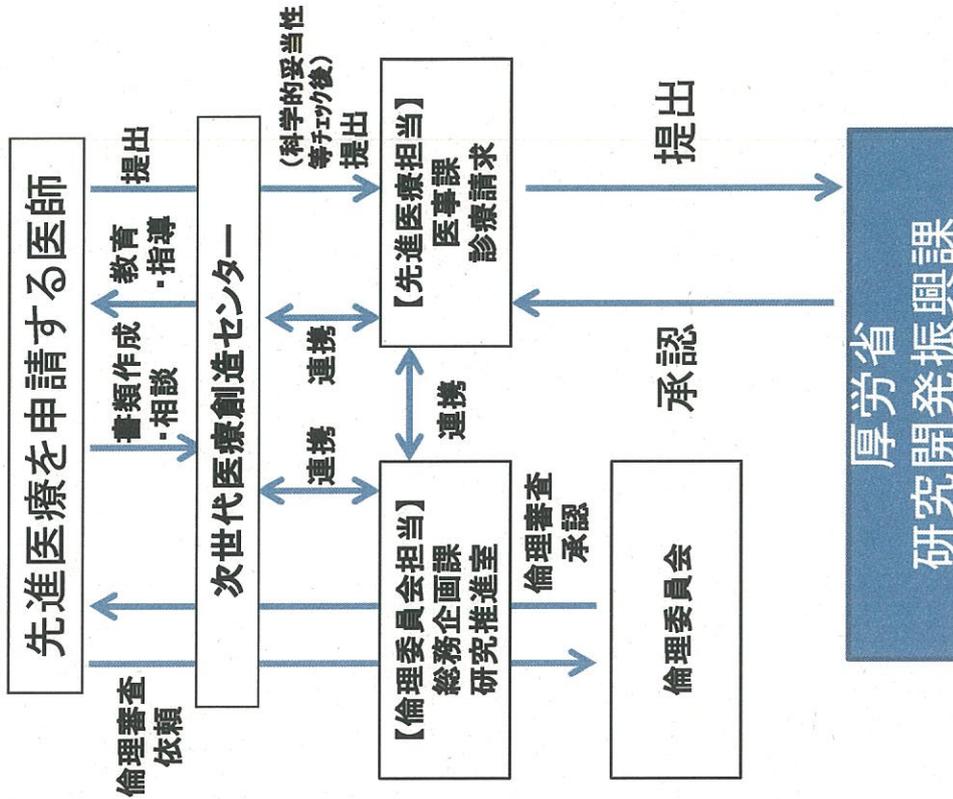
経尿道投与 :平成25年12月4日

先進医療申請手続き改善案

現行



改善案



先進医療B(高度医療)の実施における不適切事案についてのご報告

高知大学医学部附属病院で実施しております先進医療B(高度医療)「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」に関しまして、不適切な事案がありましたので、本研究に参加して頂いた患者さまにご報告するとともに、お詫び申し上げます。

本事案は、平成25年8月23日付「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について」(文部科学省・厚生労働省)に基づいて、私たちが高知大学医学部で実施した自主的 point check の結果、当該先進医療の申請から実施に至る大学内の手続き等において不適切な点があることが判明したというものです。

このことについては、医学部内に外部委員3名を含めた調査委員会が設置され、事実確認や原因究明などが行われ、以下の点について不適切であったと指摘をいただきました。

- * 先進医療が厚生労働省に承認されるまでは、平成16年2月24日及び平成18年12月26日に本学医学部倫理委員会で承認された、一般の臨床研究として研究が行われていました。その後、厚生労働省に先進医療として申請を行い、平成22年5月に承認され、同年7月から附属病院で先進医療として開始しました。本来ならば先進医療開始前に、本学の倫理委員会で新たに先進医療として審査され承認を得る必要がありました。しかし、先進医療と一般の臨床研究の審査・承認を混同してしまったためこれを行わず、このことに気付き、倫理委員会の承認を得た平成25年2月まで、不適切な状態で先進医療が行われていました。(不適切な状態であった期間:平成22年7月1日～平成25年2月4日)
- * 先進医療は厚生労働省に承認された実施計画書に基づき行われるべきところ、研究データの管理・解析の方法について、一部、実施計画書が守られていませんでした。また、これによって研究の当初の目標を達成することが困難と考え、本先進医療の実施継続を取り下げること調査委員会で判断致しました。

今回の事例は、患者さまに直接的な健康被害を及ぼすものではありません。さらに、データのねつ造・改ざんというような違反でもありません。しかし、各種の法令や指針を遵守して行うべき医学研究において、このような事案が発生したことは、この臨床研究にご参加頂いた被験者の皆様に対する倫理的な配慮を欠いていたという点で、誠に申し訳なく、本研究に参加して頂いた患者さまに心よりお詫び申し上げます。

今後、高知大学医学部全体で「臨床研究に関する倫理指針」の遵守の徹底を図るとともに、しかるべき対策を検討し、再発防止に努める所存でございます。

改めまして、先進医療 B(高度医療)「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」にご協力下さった皆さまのご厚意や、質の高い医療を期待して本学医学部附属病院を受診して下さった患者さまの信頼を損なうような結果を招きましたことを、心より深くお詫び申し上げます。

平成26年1月30日

実施責任医師

高知大学医学部附属病院

泌尿器科

電話

平成26年 2月17日

国立大学法人高知大学医学部

調査委員会 委員長

医学部長 橋本 良明 殿

泌尿器科

先進医療B(高度医療)の実施における不適切事案に関する
患者さんへの説明及び謝罪について(報告)

標記のことについて下記のとおり報告致します。

記

(1)対象者人数 延べ95名(実人数77名)

(2)文書発送日

平成26年 1月30日(第1報) 75名(郵送)

平成26年 2月1日(第2報) 2名(入院中のため直接手渡し)

平成26年 2月2日(第2報) 68名(郵送)

平成26年 2月3日(第2報) 7名(郵送)

平成26年 2月10日(第2報) 3名(郵送(内容証明郵便))

(3)詳細な説明及び謝罪の状況(別紙のとおり)

本先進医療B(高度医療)に参加頂いた77名に対して説明と謝罪を行うために、厚生労働省に中間報告書を提出した1月30日から、文書「先進医療B(高度医療)の実施における不適切事案についてのご報告」の郵送を行った。

その後、翌1月31日より、当該研究責任医師、研究実施医師および同診療科医師が口頭での連絡を行い、2月13日までに77名中71名には電話で、4名には直接面会にて説明と謝罪を行い、ご理解とご了承を得ることができた。その合計75名の内訳は、ご本人63名、配偶者10名、その他ご家族2名である。ご本人以外への説明と謝罪は、ご本人へ説明と謝罪でなくても良いとの判断を頂き、且つ、郵送した文書を既に読んで頂いている方に行った。また、電話利用停止または故障の1名を含む2名は、結果的に電話連絡ができず郵送のみでの説明と謝罪となった。

電話または直接面会で連絡ができた75名においては健康被害等が生じていないことの確認もできた。

(別紙)

詳細な説明及び謝罪の状況

同意書 番号	説明日	説明方法 (電話・対面など)	説明医師	説明を受けた方 (本人以外は続柄)	備考 (※左欄が「本人以外」の場合は、 その理由もご記入ください。)
1	2月1日	郵送+電話		母親	不在のため
2	2月1日	郵送+電話		本人	20と同じ被験者
3	2月13日	郵送(内容証明 郵便)		本人	
4	2月1日	郵送+電話		本人	
5	1月31日	郵送+電話		本人	
6	1月31日	郵送+電話		本人	19と同じ被験者
7	2月1日	郵送+電話		本人	
8	2月10日	郵送+電話		本人	
9	2月1日	郵送+電話		本人	67と同じ被験者
10	2月1日	郵送+電話		本人	
11	2月1日	郵送+電話		本人	
12	1月31日	郵送+電話		本人	
13	1月31日	郵送+電話		本人	
14	1月31日	郵送+電話		妻	本人死亡のため
15	1月31日	郵送+電話		本人	
16	2月1日	郵送+電話		本人	34と同じ被験者
17	1月31日	郵送+電話		本人	
18	1月31日	郵送+電話		本人	
19	再実施患者(同意書番号6と同一患者)				
20	再実施患者(同意書番号2と同一患者)				
21	2月1日	郵送+電話		本人	51、66と同じ被験者
22	2月2日	郵送+電話		本人	
23	1月31日	郵送+電話		本人	
24	1月31日	郵送+電話		本人	38と同じ被験者
25	2月1日	郵送+電話		本人	

(別紙)

詳細な説明及び謝罪の状況

同意書 番号	説明日	説明方法 (電話・対面など)	説明医師	説明を受けた方 (本人以外は続柄)	備考 (※左欄が「本人以外」の場合は、 その理由もご記入ください。)
26	2月1日	郵送+電話		妻	不在により 37と同じ被験者
27	2月1日	郵送+電話		本人	
28	2月1日	郵送+電話		娘	31と同じ被験者 不在のため
29	2月1日	郵送+電話		本人	
30	2月1日	郵送+電話		本人	
31	再実施患者(同意書番号28と同一患者)				
32	1月31日	郵送+電話		本人	45と同じ被験者
33	1月31日	郵送+対面		本人	
34	再実施患者(同意書番号16と同一患者)				
35	1月31日	郵送+電話		本人	
36	2月1日	郵送+電話		本人	
37	再実施患者(同意書番号26と同一患者)				
38	再実施患者(同意書番号24と同一患者)				
39	2月1日	郵送+電話		本人	
40	1月31日	郵送+電話		本人	
41	1月31日	郵送+電話		本人	47と同じ被験者
42	1月31日	郵送+電話		本人	95と同じ被験者
43	1月31日	郵送+電話		本人	
44	2月1日	郵送+電話		本人	
45	再実施患者(同意書番号32と同一患者)				
46	1月31日	郵送+電話		本人	
47	再実施患者(同意書番号41と同一患者)				
48	2月1日	郵送+電話		本人	
49	2月1日	郵送+電話		本人	68、93と同じ被験者
50	1月31日	郵送+電話		本人	

(別紙)

詳細な説明及び謝罪の状況

同意書 番号	説明日	説明方法 (電話・対面など)	説明医師	説明を受けた方 (本人以外は続柄)	備考 (※左欄が「本人以外」の場合は、 その理由もご記入ください。)
51	再実施患者(同意書番号21、66と同一患者)				
52	2月1日	郵送+電話		妻	不在のため
53	1月31日	郵送+電話		本人	
54	1月31日	郵送+電話		本人	73と同じ被験者
55	2月1日	郵送+電話		本人	
56	2月1日	郵送+電話		本人	
57	2月1日	郵送+電話		本人	75と同じ被験者
58	2月1日	郵送+電話		本人	
59	2月1日	郵送+電話		本人	
60	1月31日	郵送+電話		本人	
61	1月31日	郵送+電話		妻	不在のため
62	2月1日	郵送+電話		本人	
63	1月31日	郵送+電話		妻	不在のため
64	2月1日	郵送+電話		本人	
65	2月1日	郵送+電話		本人	
66	再実施患者(同意書番号21、51と同一患者)				
67	再実施患者(同意書番号9と同一患者)				
68	再実施患者(同意書番号49、93と同一患者)				
69	1月31日	郵送+電話		本人	
70	2月1日	郵送+電話		本人	
71	2月14日	郵送(内容証明 郵便)		本人	
72	2月1日	郵送+対面		本人	
73	再実施患者(同意書番号54と同一患者)				
74	1月31日	郵送+電話		本人	
75	再実施患者(同意書番号57と同一患者)				

(別紙)

詳細な説明及び謝罪の状況

同意書 番号	説明日	説明方法 (電話・対面など)	説明医師	説明を受けた方 (本人以外は続柄)	備考 (※左欄が「本人以外」の場合は、 その理由もご記入ください。)
76	2月1日	郵送+電話		本人	81と同じ被験者
77	2月1日	郵送+電話		本人	
78	2月1日	郵送+電話		妻	82と同じ被験者 不在のため
79	2月13日	郵送(内容証明 郵便)+電話		本人	
80	1月31日	郵送+電話		本人	
81	再実施患者(同意書番号76と同一患者)				
82	再実施患者(同意書番号78と同一患者)				
83	1月31日	郵送+電話		本人	
84	2月1日	郵送+電話		本人	
85	2月1日	郵送+対面		本人	
86	2月1日	郵送+電話		本人	
87	2月1日	郵送+電話		妻	不在のため
88	2月1日	郵送+電話		本人	
89	2月10日	郵送+電話		妻	不在のため
90	1月31日	郵送+電話		妻	不在のため
91	2月5日	郵送+対面		本人	
92	2月1日	郵送+電話		本人	
93	再実施患者(同意書番号49、68と同一患者)				
94	2月1日	郵送+電話		妻	不在のため
95	再実施患者(同意書番号42と同一患者)				