

申請医療機関からの報告について

(榊原記念病院、帝京大学医学部附属病院)

[試験の取り下げ検討・有害事象報告遅延とそれに伴う対応]

1. 経緯

○ 告示番号B32 自己心膜及び弁形成リングを用いた僧帽弁置換術において、平成30年4月、組み入れ第5症例に有害事象が発生し、この時点で組み入れられていた第6症例を最後に、新規組み入れが中止された。6月、独立データモニタリング委員会にて、試験再開にはプロトコルの見直しが必要と判断された。申請医療機関がプロトコルの修正案を作成し、臨床研究法に対応するための掛け替え申請を含めて、11月1日に、研発課にて相談を実施した。この面談時、これまでの試験成績をまとめた資料において、第6症例も「再手術」との記載があり、先進医療の有害事象報告の対象と思われたが、その報告が行われていなかったことが判明し、報告を求めた。

○ 平成30年11月5日、第6症例の有害事象報告の第1報を受理。途中経過までの記載であったため、その後の経過および倫理審査委員会の審議結果の報告を求めた。11月15日、第2報(机上資料1)を受理。12月3日、倫理審査委員会の審査結果(机上資料2)を受理。事務局より、倫理審査委員会のメール稟議は不適切である旨伝え、12月18日に対面での審査が予定されている。

○ 全6症例の経過の概要

第1症例:(後内側の脚の部分の心膜の質が不良であったため、)高度MRとなり人工弁置換術施行。

試験中断。

心膜のダブルチェック、写真を残すなどの条件付きで試験再開。

第2症例:有害事象の発生無し。

第3症例:有害事象の発生無し。

第4症例:(片側の脚の脱落のため、)高度MRとなり緊急人工弁置換術施行。

試験中断。

術後の血圧管理をより厳格にする、手術手技のプロトコールへの詳述、手術

の手順書作成などの条件付きで試験再開。

第5症例：(弁葉菲薄部に)MRが生じ、再手術(自己心膜パッチを用いた補填手技)。現在の状態は良好。

第6症例：NORMO 弁自体の機能に問題は無いが、癒着が高度であったことに関連した合併症により再手術(人工弁置換術は行われておらず、現在もNORMO 弁)。再手術後、現在も他の合併症の加療中。

2. まとめ

○ 第6症例の有害事象の先進医療事務局への報告遅延および、11月16日まで施設の倫理審査委員会への報告もなされていなかったことが判明。申請医療機関(榊原記念病院)および当該有害事象の発生した協力医療機関(帝京大学医学部附属病院)に、原因究明および再発防止策の検討、先進医療の全例確認を求めた(机上資料3)。

○ 当該先進医療試験で6例中4例が再手術(うち2例は人工弁に置換)となっており、継続には対象患者の見直しなどプロトコール変更が必須とされた。申請医療機関は継続に向け検討したが、再手術症例を組み入れ基準から除くことは、試験デザインの根本的な改変を意味し、1つの試験としての継続は困難と判断し、現在は試験の中止、先進医療の取り下げを希望している(別紙)。

3. 今後の対応方針(案)

○ プロトコール違反の可能性、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針への違反の可能性等について、帝京大学医学部附属病院の倫理審査委員会に、適切な審査およびその報告を求めることとしてはどうか。

○ 申請医療機関における、有害事象の先進医療事務局への報告遅延の再発防止策等については、当部会にて追加のご指摘があれば、その対応を求め、当部会に報告いただくこととしてはどうか。

○ 当該試験を中止し先進医療を取り下げる場合、登録された6症例については、観察研究であったとしても、当初の予定通り5年間の観察を行い、その結果を総括報告書にまとめて当部会に報告いただくこととしてはどうか。

(別紙)

自己心膜及び弁形成リングを用いた僧帽弁置換術(告示 32)の取り下げについて

(1) 試験概要

【申請医療機関】

公益財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院

(協力医療機関)

京都府立医科大学附属病院、東北大学病院、神戸大学医学部附属病院、慶應義塾大学病院、大阪大学医学部附属病院、帝京大学医学部附属病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 32 自己心膜及び弁形成リングを用いた僧帽弁置換術

【適応症】

僧帽弁閉鎖不全症(感染性心内膜炎により僧帽弁両尖が破壊されているもの又は僧帽弁形成術を実施した日から起算して六ヶ月以上経過した患者(再手術の適応が認められる患者に限る。)に係るものに限る。)

【試験の概要】

僧帽弁疾患に対する手術適応があり、従来の僧帽弁形成(MVP)困難あるいは不適の僧帽弁疾患患者を対象として、自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術(SMVR)を行い、その安全性と有効性を評価する。

【医薬品・医療機器・再生医療等製品情報】

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号(16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応(注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当(注2)
デュランフレキシブルリング	メトロニック	620RG	20600BZY00658000	僧帽弁輪部の変形を矯正	適応外

【実施期間】

総研究期間 2016年1月1日～2023年12月31日(8年間)

登録期間 2016年1月1日～2018年12月31日(3年間)

【予定症例数及び登録状況】

・25例(予定症例数)

・6例(2018年12月現在) ※2018年4月以降症例登録中止中

(2)先進医療の取下げについて

・2018年6月10日独立モニタリング委員会が開催され症例5,6に対する審議が行われ、当該先進医療で6例中4例が再手術(うち2例は人工弁に置換)になっており死亡例は発生していないにしてもこのままの継続は認められない。Normo 弁の開発自体の中止が必要とまでは判断しないが、対象患者の見直しは必須であり研究実施計画書の改訂が必要との指摘を受けた。

・これを受け、特に「高齢再手術例」でイベント発生率が高いため対象を高度変性例として初回手術例を含むようにし年齢も60歳未満に下げることが核とした先進医療変更申請案を検討したが、重篤な有害事象発生が高率である《6例中4例:66.7%》高齢再手術例で癒着剥離による手術時間の延長、心膜の質の不良さ《脚延長や裂隙発生の原因》が合併症やMR発生の原因と考えられたため、高齢者を除外し、初回手術例を対象に入れることで成績の改善が期待されることは独立モニタリング委員会のコメントにもあるが、症例登録が3年間で6例、初回手術例は感染性心内膜炎の1例しかなかったことを勘案すると、このようなプロトコル変更による先進医療臨床試験の継続は困難と医療機関は考えている。

・以上のことから、先進医療の取下げを行いたい意向である。なお、倫理審査委員会への申請等の手続はこれから行うところである。

(参考)

「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手続き等の取扱いについて」の一部改正について(平成 30 年 3 月 26 日)抜粋

2 安全性報告等

(1) 安全性報告

先進医療の実施に伴う重篤な有害事象及び不具合(以下「重篤な有害事象等」という。)により、次に掲げる症例(①又は②に掲げる症例に該当の適否の判断に迷う場合を含む。)が発生したものについては、それぞれ①又は②に掲げる期日までに別紙7の様式第2号に定める書類を、先進医療Aについては地方厚生(支)局に報告すること。報告を受けた地方厚生(支)局は速やかに保険局医療課に報告すること。先進医療Bについては、医政局研究開発振興課に報告すること。先進医療Bの場合には、協力医療機関で有害事象が発生した際には申請医療機関を経由し、医政局研究開発振興課に報告すること。

なお、臨床研究法に基づく研究を実施する場合には、同法第 13 条及び第 14 条に規定する報告を行っていれば差し支えない。

① 死に至る又は生命を脅かす症例については、発生を知った日より7日以内に届け出ること。

② 次に掲げる症例(①に掲げるものを除く。)であって、当該症例の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が実施計画書等から予測できないものについては、発生を知った日より15日以内に届け出ること。

ア 重篤な有害事象等の治療のために別の入院又は入院期間の延長が必要とされる症例(ただし、重篤な有害事象等の治療のために入院したが、安静治療等により特段の対応を行っていない場合等は当該症例に該当するが、重篤な有害事象等の検査を行うための入院又は入院期間の延長が行われた場合、重篤な有害事象等が治癒又は軽快しているものの経過観察のための入院が行われた場合等は、当該症例に該当しない。)

イ 日常生活に支障をきたす程度の永続的又は顕著な障害・機能不全に陥る症例(先天異常を来すもの及び機器の不具合を含む。)

ウ ア又はイに掲げる症例のほか、患者を危機にさらすおそれがあるもの、①又はア若しくはイに掲げる症例に至らないよう診療が必要となるもの等の重篤な症例(例:集中治療を要する症例等)

なお、代替可能な既に保険収載されている治療法等において同様の重篤な有害事象等が発生することが明らかにされている場合にあっても、報告すること。