

## 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)

[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。11月、第6症例の有害事象報告が行われていなかったことが判明し、医療機関に対応を求め、第79回先進医療技術審査部会に経過を報告した。

○ 第79回部会で以下3点の方針が決定された。(1) 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。(2) 両医療機関より、再発防止策等について報告を求める。(3) 当該試験を中止し先進医療を取り下げる場合、登録された症例については、当初の予定通り5年間の観察を行い、その結果の総括報告書の報告を求める。

○ 有害事象報告遅延のあった第6症例のその後の経過について

NORMO 弁手術実施後、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ず、NORMO 弁の状態)。再手術後、他の合併症も発症し入院加療が継続していたが、先日亡くなられた(タブレット資料)。

## 2. まとめ

○ 2月5日、帝京大学医学部附属病院の対面での倫理審査委員会が臨時開催され、独立データモニタリング委員会の審査結果が報告された。

1月24日の独立データモニタリング委員会で、「当該有害事象は解剖学的構造からおこりうるものが想定されるものであり、本研究との直接の因果関係があるとは言い難い」と判定されたことをもって、当該有害事象は医学系指針に基づく厚生労働大臣への報告に該当しないと判断された。しかし、今回の有害事象の倫理審査委員会への報告遅延が倫理指針違反に当たると判断された。

- 両医療機関より再発防止策が提出された。
- 当該先進医療試験は、中止し先進医療を取り下げることとなった。  
(3月に取り下げ届を提出予定。)。登録された症例については、当初から予定されていた5年間の観察を、別途観察研究として行い、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なった。予定されている観察研究のプロトコールが提出された(タブレット資料)。

### 3. 今後の対応方針(案)

- 両医療機関の再発防止策等、全体を通じて、追加で対応すべき点等についてご審議いただきたい。

**【先進医療 B 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」実施時の重篤有害事象発生時の先進医療技術審査部会への報告が遅れた理由と再発防止への取り組みについて】**

平成 30 年 12 月 28 日

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 院長 磯部光章

この度先進医療 B 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」において帝京大学医学部附属病院にて発生した重篤有害事象の報告に関して、申請医療機関としての対応が遅れましたことを当該患者様、先進医療を審査いただく諸先生方、関係諸機関の皆様方にお詫び申し上げます。

今回の事象が発生した原因は、協力医療機関から症例の経過に関する事象についての報告がなされた際の報告内容の検討体制と先進医療実施時の管理体制が脆弱であったことが問題であったと考え、次のように再発防止策を講じます。

### 再発防止策

#### 1) 先進医療申請機関としての体制整備

重篤な有害事象の第 1 報を受けた場合には、速やかに事例検討委員会を開催します。

事例検討委員会は、院長、研究実施責任医師、事務局担当者、実施医療機関の主治医と研究実施責任医師で構成され、必要に応じて第三者の医療スタッフや倫理委員にも意見を求めます。本委員会で重篤な有害事象と判断された場合は速やかに医政局へ報告を行います。

但し、緊急性を要すると判断した場合は、まず遅滞なく医政局へ報告し、その上で上記委員会を開催します。

#### 2) 先進医療実施機関全体の実施状況把握および指導

先進医療実施機関の代表者が参加する先進医療実施機関代表者会議を年 3 回開催し、各施設における先進医療実施状況について情報の共有を行うとともに、重篤な有害事象の定義の確認とそれら事象が発生した際の対応について周知徹底を繰り返し行います。

#### 3) 申請機関内における職員への研修

院内で年 2 回全職員対象に行われる医療安全研修会において、研究における医療倫理の観点から、今回の事例を問題事例として説明する場を設け、病院長指導のもと研究に関わる院内職員にあらためて研究倫理および先進医療制度に関わる教育を行います。

以上のルールを本先進医療に参加する他施設のチームにも連絡し、情報を共有します。

## 自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術実施時の重篤有害事象報告の遅れに対する 再発防止策について

帝京大学医学部附属病院 病院長

帝京大学医学部附属病院における本事例の発生について、次の原因および背景が考えられた。

- ・ 速やかな研究対象者への報告、研究事務局へのメール連絡、研究事務局への「重篤な有害事象報告書」の送付は実施できていたが、実施施設である帝京大学倫理委員会への報告ができていなかった。
- ・ 帝京大学医学部附属病院として安全管理部で把握していた有害事象についての情報を、先進医療で定められた手続きにおける安全性報告に繋げることができなかった。

そこで、先進医療に係る有害事象の報告遅延の再発防止のための措置の方針は次の通りとした。

- 1) 臨床研究における重篤な有害事象が発生した際の倫理委員会への報告タイミング、手順、書式を研究実施者（責任医師、担当医師）に周知徹底する。
- 2) 診療上で起きた事象の病院の安全管理部への報告は徹底されていて最終的に必ず病院長に報告されるので、安全管理部に報告された情報を倫理委員会と共有する手順を検討する。
- 3) 倫理委員会もしくは病院の安全管理部が、判断を迷う場合を含めて、先進医療に係る有害事象の可能性を覚知した場合は、先進医療で定められた手続きにおける安全性報告について、研究実施者が速やかに実施することを徹底する。

上記方針に基づき、以下の通り措置を講じた。

**措置1** 帝京大学倫理委員会（平成31年1月22日開催）において、臨床研究における重篤な有害事象報告に関する標準業務手順書を改訂し、重篤な有害事象発生から30日以内に倫理委員会へ報告することを明記し、報告手順に関する注意喚起文書を作成した<sup>1)</sup>。また、当該注意喚起文書を、研究実施に係る承認書の発行時に研究責任医師へ交付することとした。

特定臨床研究については、臨床試験・治験統括センターが病院長による実施許可書を発行する際、重篤な有害事象が発生した際の臨床研究法に則った報告手順を示す文書<sup>2)</sup>を、また、未承認・適応外医薬品等を用いる研究もしくは高難度新規医療技術を用いる研究については症例登録時に安全管理部へ報告を要する旨を示す文書<sup>3)4)</sup>を、研究責任医師へ交付することとした。

これにより、研究実施を承認する際に（承認書の発行時）、研究実施中に必要な報告について周知する手順を整えた。

**措置2** 安全管理部細則<sup>5)</sup>を改訂するとともに未承認新規医薬品等評価係業務細則<sup>6)</sup>および高難度新規医療技術評価係業務細則<sup>7)</sup>を新設し、研究および未承認新規医薬品等ならびに高難度新規医療技術に係わる重篤な有害事象の報告については安全管理部から臨床試験・治験統括センターへ情報提供すること、臨床試験・治験統括センターは必要に応じて報告書の提出を診療科に求めることを明記した（平成30年12月19日）。これに合わせて、臨床経過報告書の様式を一部改訂し、研究に係わる症例か否かを報告者が記載することとした。また、臨床試験・治験統括センターが先進医療の実施に係

る重篤な有害事象を把握した際のフロー図<sup>8)</sup>を新設し、重篤な有害事象報告を必要に応じて安全管理部、臨床試験・治験統括センターおよび帝京大学倫理委員会と共有する体制とした。

これにより、安全管理部に報告された当該事象等から「研究として実施している診療における重篤な有害事象」と思われるものを抽出し、研究実施者に対し倫理委員会への確実な報告を促す手順、および、「先進医療として実施している診療における重篤な有害事象」と思われるものを抽出し、責任医師および担当医師に対し先進医療で定められた手続きにおける安全性報告を命じる手順を整えた。

**措置3** 平成31年1月23日に全職員を対象とした研修会を開催し、臨床試験・治験統括センター事務局長から、重篤な有害事象の定義および発生時の手続きについて、医学系指針、臨床研究法および先進医療通知に則り説明した。

これにより、有害事象が生じた場合、診療上で必要な病院の安全管理部や高難度新規医療技術評価委員会などへの報告とは別途、研究として実施している場合には倫理委員会や（共同研究であれば）研究実施医療機関にも報告が必要であること、先進医療として実施している場合には、先進医療で定められた手続きにおける、申請医療機関を経由した医政局研究開発振興課への定められた期間内の届出が必要であることを周知した。また、来年度以降も臨床研究に関する全職員研修を年1回行うこととし、継続的に周知していくこととした。

#### 引用資料

- 1) 帝京大学倫理委員会発出「臨床研究において重篤な有害事象が発現したら」
- 2) 臨床試験・治験統括センター発出「有害事象報告のお願い」
- 3) 臨床試験・治験統括センター発出「未承認・適応外の医薬品等の特定臨床研究を実施される先生方へ」
- 4) 臨床試験・治験統括センター発出「高難度新規医療技術を用いた特定臨床研究を実施される先生方へ」
- 5) 帝京大学医学部附属病院 安全管理部業務細則 2018年12月19日
- 6) 帝京大学医学部附属病院 未承認新規医薬品等評価係業務細則 2018年12月19日
- 7) 帝京大学医学部附属病院 高難度新規医療技術評価係業務細則 2018年12月19日
- 8) 臨床試験・治験統括センター発出「先進医療における、当院で発生した重篤な有害事象等の報告の流れ」

## 自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術実施時の重篤有害事象報告の遅れに対する 倫理委員会対応について

帝京大学倫理委員会

### 1. 概要

研究課題名 自己心膜製ステントレス僧帽弁置換術の安全性と効果に関する研究（先進医療）

違反事項 重篤な有害事象発生時の倫理委員会への報告遅延

研究実施期間中に研究対象者に発現した重篤な有害事象について、研究実施責任医師/研究分担医師（以下、「研究担当医師」という。）は発現を知り得た時点で速やかに帝京大学倫理委員会（以下、「倫理委員会」という。）へ報告を行うべきところ、本事例においては、倫理委員会への報告は転帰が確定してからでよいという研究担当医師による思い違いがあり、速やかな発現報告が行われなかった。

上記は、本研究実施計画書および本学の「臨床研究における重篤な有害事象報告に関する標準業務手順書」の遵守違反であり、結果として本事例は国の定める「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（以下、「医学系指針」という。）違反となると判断した。

### 2. 経過及び対応

2018年11月16日 本事例の重篤な有害事象報告書が倫理委員会に提出された。

2018年11月26日 倫理委員会委員間にてメール審議を行い、疑義等なく審議終了となった。

2018年12月7日 医政局担当者より開催倫理委員会での再度審議の指示を受けた。

2018年12月10日 臨時倫理委員会を開催し、研究担当医師および病院長に本事例の発生経緯や事実確認を行った。

2018年12月18日 定期倫理委員会にて、12月10日臨時倫理委員会時点で不十分であった情報等、更なる説明・報告をうけ、倫理委員会として研究担当医師に以下の対応を依頼した。

- （1）当該研究組織における独立データモニタリング委員会にて、本研究の治療と発現事象との因果関係について判定を求め、その結果をもって改めて本事例の経緯および既報を含むすべての重篤な有害事象報告書を倫理委員会に提出すること。
- （2）今回の医学系指針等の違反を踏まえ、倫理教育徹底の為 APRIN e-ラーニングプログラム（旧 CITI Japan）の最新版の再受講および受講証明書を提出すること。
- （3）研究実施診療科内で行われている研究に関して、重篤な有害事象報告書の受理状況を倫理委員会事務局（以下、「事務局」という。）で確認の上、事務局より不足の指摘があった場合は追加で提出すること。
- （4）今後の本研究実施の継続について、中止が決定された場合には研究中止報告書等の必要な報告書を速やかに倫理委員会に提出すること。

2019年1月22日 定期倫理委員会にて、当該有害事象の第3報、第4報及び本研究の状況の確認を以下の通り行った。

- （1）2018年12月28日に第3報、2019年1月4日に第4報が報告され、第4報にて最終転帰（死亡）を倫理委員会にて確認した。

(2) 本研究の中止が決定され、2019年1月15日に本研究の中止報告書が倫理委員会に提出された。

(3) 独立データモニタリング委員会における当該有害事象の因果性判定が未定の為、引き続き審議継続とした。

2019年2月5日 1月30日に倫理委員会に到着した1月24日審議の独立データモニタリング委員会の審査結果報告書の結果を踏まえた対応につき2月の先進医療部会に報告する為、急遽臨時倫理委員会を開催した。当日出席の研究担当医師および病院長、関係各位によって以下の対応につき確認を得た。

(1) 独立データモニタリング委員会での、「当該有害事象は解剖学的構造からおこりうるものが想定されるものであり、本研究と直接の因果関係があるとは言い難い」、との判定をもつて、当該有害事象は医学系指針に基づく研究機関の長から厚生労働大臣への報告に該当しないと判断した。なお、先進医療に係る重篤な有害事象としての管理者から厚生労働大臣への報告は因果関係の有無に関係しないので該当することを付記する。

(2) 本事例の概要および倫理委員会における対応について、厚生労働省に報告の上、倫理委員会のホームページにて報告書を公表することとした。

以上