

自主臨床研究に伴う重篤な有害事象に関する報告書

国立循環器病センター総長 殿
 国立循環器病センター倫理審査委員長 殿

臨床研究責任医師
 診療部門
 職名
 氏名 印

下記の重篤と思われる有害事象を認めたので報告します。

| | | | |
|---------|--------------|-------------|--|
| 臨床研究課題名 | | | |
| 臨床研究代表者 | | 試験薬・機器などの名称 | |
| 報告状況 | 1. 速報 2. 第二報 | | |

| | | | | |
|--------|----|------|-----|-------------------|
| 患者登録番号 | | 患者ID | | 入院・外来 |
| 患者略名 | | 性別 | 男・女 | 生年月日 年 月 日生 |
| 身長 | cm | 体重 | kg | 妊娠 有 (週) ・ 無 職業 |

| | | | |
|-----------|--|-----------|-------|
| 原疾患名 | | 原疾患発症日 | 年 月 日 |
| 合併症 [有・無] | | 既往歴 [有・無] | |

| | | | |
|---|-------|----------------|---|
| 有害事象名 | 既知・未知 | 有害事象発生日 | 年 月 日 |
| | | 有害事象の転帰 | 1. 回復 2. 軽快 3. 未回復 4. 後遺症あり (症状:) 5. 死亡 [剖検所見 (有・無)] |
| 有害事象の発現状況 | | 有害事象転帰日 | 年 月 日 |
| | | 重篤度の判定 | 1. 死亡 2. 死亡につながる恐れ 3. 障害 4. 障害につながる恐れ 5. 上記に準じて重篤 |
| 有害事象の症状および処置等の経過 (剖検を行った場合は、死因と考えられる主な所見も記載する) | | 試験薬との因果関係 | 関連あり・関連なし |
| | | 医薬品安全性情報報告書の提出 | 済・未 |

現時点における課題

1. SUSARを対象にすることで問題ないか。そのため、既知・未知の項目はなくしているがいいか。
2. 死亡例は全例ということでもいいか。
3. 重篤でないが、重要な有害事象に関しては、報告しないようにしているがいいか。
4. 試験薬、使用方法などの項目はないが、構わないか。
5. その他の併用療法（輸血、手術、麻酔など）の項目が無いが、構わないか。
6. 死亡の詳細な欄が無いが構わないか。剖検についての記載は必要か。
7. 第1報や第2報などの定義をどうするか。期限に関しては、治験ベースにするか？
8. 「医薬品等安全性情報報告」および「副作用自発報告」に該当するものは、どのように記載するか？

参考資料

2008/03/18 医療機器治験等説明会

治験実施施設からみた 医療機器治験の現状と課題

国立循環器病センター
臨床研究開発部
山本 晴子



国立循環器病センター 臨床研究センターのご紹介

国立循環器病センター 臨床研究センター



H16年 4月 臨床研究センター設置（副院長をセンター長）

H17年10月 臨床研究開発部発足、臨床研究開発部長配属

H17年11月 臨床研究開発部に医長2名、室長1名配属

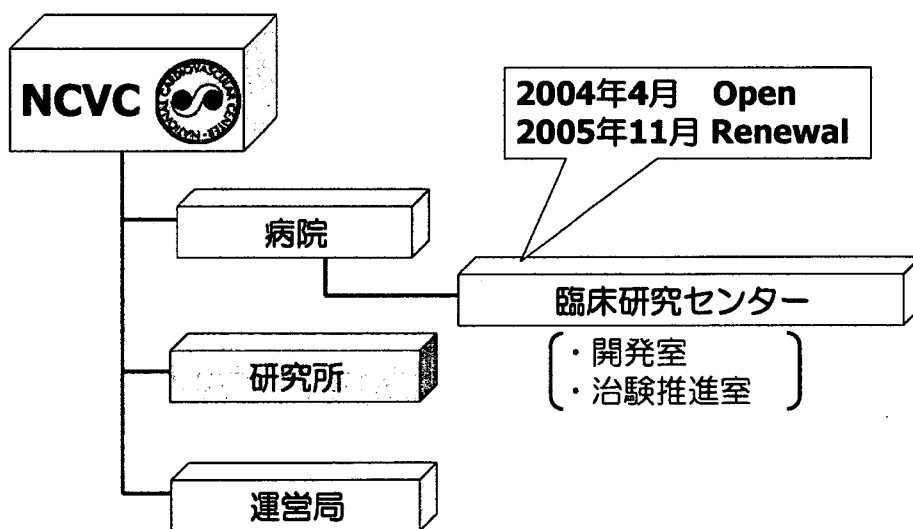
【業務】

- 国立循環器病センターにおける臨床研究（治験・市販後臨床試験等の受託研究及び研究者主導臨床試験・臨床研究）の円滑な遂行のために必要な各種の体制整備とその運用を支援する。
- 臨床研究に関わる被験者（潜在的被験者を含む）を保護し、研究の科学的な品質を確保する。
- 臨床研究に関わる教育・啓発活動を行う。



H18年度より臨床研究基盤整備研究に採択

臨床研究センターの位置づけ

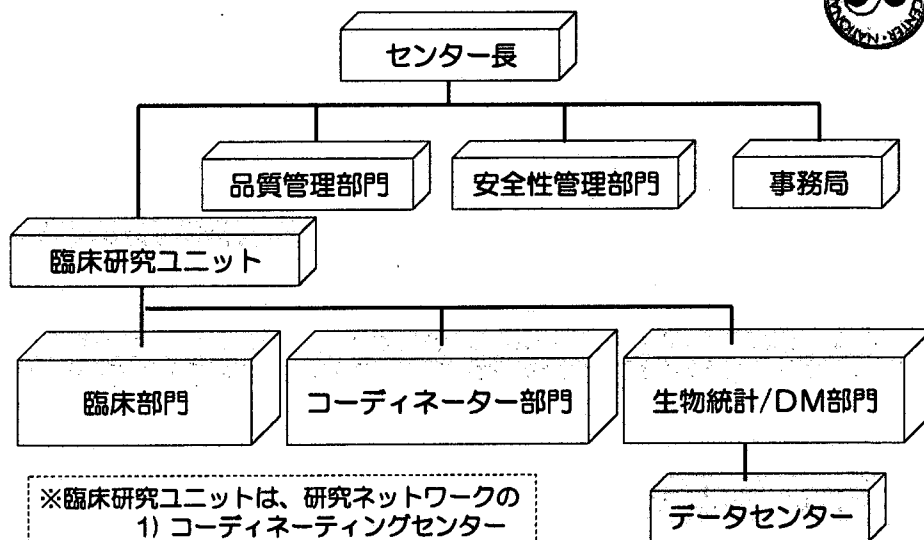


臨床研究支援の6つの柱



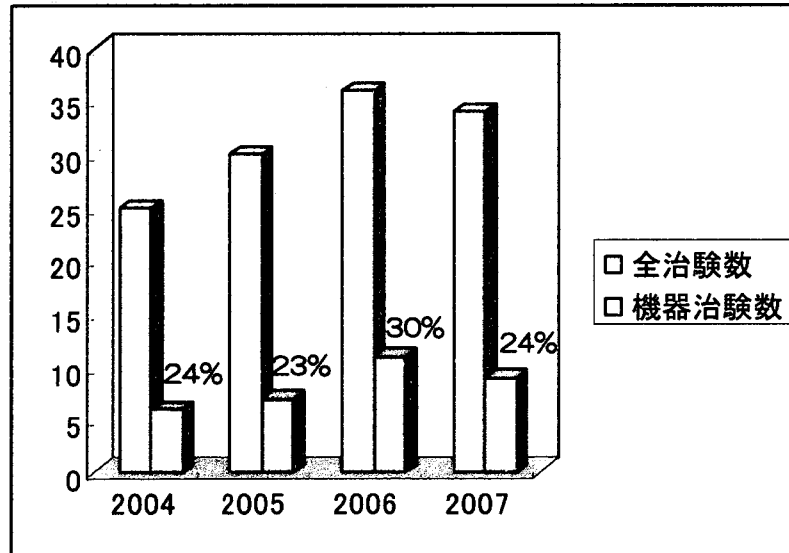
1. 臨床研究をサポートする各種人材の育成及び他施設への供給と院内臨床研究サポート体制の構築
2. 臨床研究の安全性情報収集システムの構築
3. データマネジメントの効率化と品質向上のためのシステム開発
4. 第三者審査機関における審査の品質向上と効率化への援助
5. 生活習慣病疾患単位研究ネットワークの構築
6. 科学的リーダーシップ

臨床研究センター組織図(整備後)



※臨床研究ユニットは、研究ネットワークの
1) コーディネーティングセンター
2) データセンター
として活動できる

国循の医療機器治験の状況



国循の医療機器治験の内容



2007年度

- 薬剤溶出性冠動脈ステント（短期・長期）
- 植込み型補助人工心臓
- 植込み型除細動器
- 止血のり

さて、今、一番CRC泣かせの治験はどれでしょう？

実は意外に止血のり治験



- 血管吻合部の止血効果を検証
- 対象は胸部大動脈瘤患者の大動脈置換術
- 血管吻合部からの出血の有無で評価
- 術中の出血量も評価
 - ガーゼ出血量
 - セルセーバー回収量
 - ドレン出血量（術後8時間まで）

治験に実施に関わる業務と部門



- 手術に関わる部門が多い！
 - 手術室スタッフ（手術時間が長いため手術途中で交代あり）
 - 麻酔科医
 - ICUスタッフ
 - 外科医（術者、助手、担当医）
 - 検査部門、放射線部門 等
- リスクの大きい大血管手術である
 - 手術時間が長い→他の業務ができない
 - 術後に「重篤な有害事象」が頻発

有効性評価項目の分担



- 血管吻合部の止血状況：執刀医
- 硫酸プロタミン投与開始時から手術終了時までの時間：麻酔科医
- Pump off後のセルセーバーリセット：手術室ナース
- 出血量チェック
 - ガーゼ出血量：手術室ナース
 - セルセーバー回収量：麻酔科医
 - ドレン出血量：ICUナース

これだけ仕事を分担しても、CRCが毎回手術室に入ってチェックしないと欠測が多発する

医療機器治験の有害事象報告



- 例えば：薬剤溶出型ステント
 - ステント入れた部位と別の冠動脈に狭窄が新たに出現し、PCI目的で入院→SAE！
 - 長期試験中卵巣のう腫手術目的で入院→SAE！
- 例えば：植込み型除細動器
 - 頻回に作動したため、治験期間中にバッテリー消耗し、バッテリー交換のため入院→SAE！
- 例えば：止血のり
 - 術後に輸血したらショックになった→SAE！
 - 抗生剤投与したら白血球減少になった→SAE！

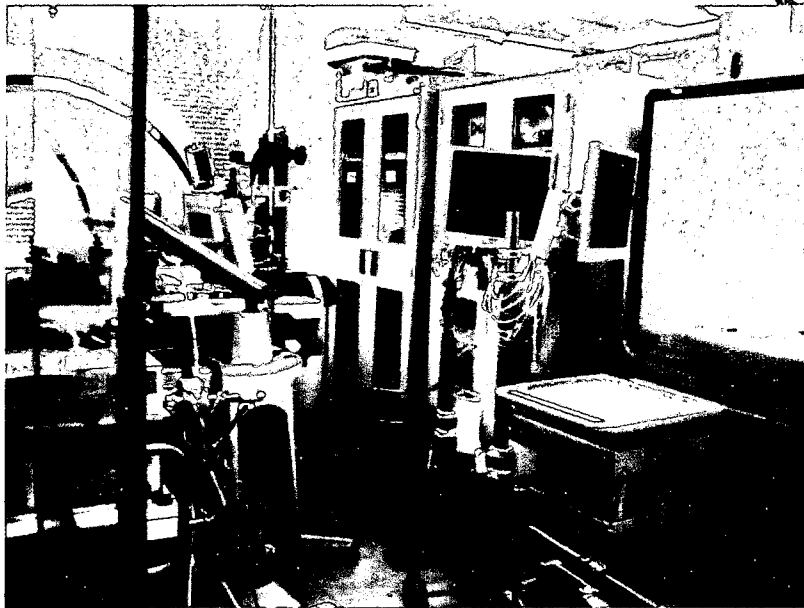
こんな風にしてくれたら・・・



- 植込み機器は、植込み後当初は全SAEを収集し、長期試験に移行したら因果関係あるものだけ報告対象にする、とか・・・
- 不具合情報と有害事象をGCP上も区別して、不具合情報は「併用薬」などの記載を不要にするなど（バッテリー交換術のときの併用薬は必要？）
- 取り出せない植込み機器の被験者に「治験途中での同意取り消し可能」と説明することの問題と、補償について（真剣に困っています）

有害事象をただ集めれば、被験者が守られるわけではないし、効率性も重視したい

治験機器管理の大変さ



治験機器管理の大変さ



治験機器管理の大変さ



治験機器管理の大変さ



◎ 植込み型補助人工心臓の場合

- パイロット試験とピボタル試験が平行している
ので、まったく同じ機器を厳密に分けて管理
- 手術室内に保管（着替えないと入れないスペース）
しているので、日々の管理は臨床工学士に
依頼、週に1回CRCがチェック
- キャビネット内に入れられないサイズのものも
ある・・・
- 部品等が数十種類あり、使用期限もまちまちの
ため、管理が非常に面倒だが、医薬品と異なり
「機器管理料」はとれない・・・

治験機器管理の大変さ



◎ 国循の機器管理(=危機管理?!)

- 管理責任者=治験責任医師(課題毎に違う)
 - 各機器を使う診療科が異なる
 - 臨床工学士の関与の有無もまちまち
- 保管場所=使用場所に近い場所
 - スtent → カテーテル室
 - ペースメーカー、ICD → 手術室
 - 植込み型補助人工心臓 → 手術室（前掲）
(一部の部品は消毒して再使用に対応)

やっぱりお金の話も・・・



◎ポイント数（症例あたり）

- 止血のり治験（無作為化比較試験）：40
- 植込み型補助人工心臓（オープン）：54
- 肺高血圧治療薬（二重盲検試験）：132

◎症例あたり契約金額（H18～19年度）

- 植込み型補助人工心臓：83万円/2年
- 肺高血圧治療薬：147万円/2年

もらう金額と提供するサービス量との乖離を実感

依頼者さんに関するグチ



- プロトコール作成段階で相談に来る（何回も来て相談するが無料）が、最終的には意見はあまり反映されない
- 有害事象収集についてのコンセンサスがないのか、ほぼ同様の治験なのに、依頼者によって報告の有無や内容についての意見が異なる
- 治験でしか必要ない検査・画像診断の検査料の支払いをしぼる・・・
- 「いつでも連絡してください！」と言ったのに、電話したらお盆休みだった（事前連絡無し）
- 機器とデータばかり見て、患者さんの状態に無関心（にみえる）

まとめ



- 医療機器治験は医薬品治験と大きく異なる性質を持つが、GCPを含めた規制全体が、必ずしも医療機器治験に最適化されていない
- 治験の必要性の有無、海外治験と国内治験のデータの集め方、評価項目の置き方等、企業の戦略もまだ成熟しているようには見えない
- 医療機器開発のルールを熟知した上で助言できる機関が必要（PMDAは対応しきれていない）

おまけ：それはある朝突然に・



不正請求が判明した病院の状況

| | | |
|-----------|------|----|
| 1. 北海道厚別市 | 251件 | — |
| 2. 徳島県徳島市 | 422件 | — |
| 3. 岡山県瀬戸市 | 55件 | 4件 |

(取材への回答、黒は現在保有せず)

未承認ロボ手術
導入12施設中、5病院
不正請求1233件に

2007/7/7
読売（大阪版）朝刊

| ID | ① | タスク名 | 先行タスク | リソース名 | 2 |
|----|---|----------------------|-------|-------|---|
| 1 | | 治験開始準備 | | | |
| 2 | | 治験薬・機器提供者と協議 | | | |
| 3 | | 実施計画書作成 | | | |
| 4 | | 研究課題申請－採択 | | | |
| 5 | | 外部委託期間公募－選定 | | | |
| 6 | | 実施施設公募－選定 | | | |
| 7 | | 治験調整委員(会)決定 | | | |
| 8 | | 中央事務局整備 | | | |
| 9 | | 研究費マネジメント | | | |
| 10 | | 必須文書ファイリング | | | |
| 11 | | 関係者連絡体制 | | | |
| 12 | | IRB審査資料作成支援 | | | |
| 13 | | モニタリング関連 | | | |
| 14 | | モニター選定 | | | |
| 15 | | モニタリングSOP作成 | | | |
| 16 | | 施設要件調査 | | | |
| 17 | | 症例ファイル作成支援 | | | |
| 18 | | IRB審査支援 | | | |
| 19 | | DM関連 | | | |
| 20 | | DB、CRF、CRF記載マニュアル作成 | | | |
| 21 | | クエリシート等準備 | | | |
| 22 | | 統計解析関連 | | | |
| 23 | | プロトコル作成協力 | | | |
| 24 | | 統計解析計画書作成 | | | |
| 25 | | メディカルライティング関連 | | | |
| 26 | | 対面助言資料作成 | | | |
| 27 | | 治験届作成 | | | |
| 28 | | 監査関連 | | | |
| 29 | | 監査担当者選定 | | | |
| 30 | | 監査計画書作成 | | | |
| 31 | | 監査SOP作成 | | | |
| 32 | | 安全性情報取扱 | | | |
| 33 | | 安全性情報連絡SOP作成 | | | |
| 34 | | 安全性情報報告書書式作成 | | | |
| 35 | | 安全性情報連絡リハーサル | | | |
| 36 | | セントラルラボ | | | |
| 37 | | 検査測定会社選定 | | | |
| 38 | | 手順等決定 | | | |
| 39 | | 各種委員会設置 | | | |
| 40 | | 安全性評価委員会 | | | |
| 41 | | 画像評価委員会 | | | |
| 42 | | 統一SOP作成 | | | |
| 43 | | 施設SOP等の整備 | | | |
| 44 | | 治験薬・機器概要作成 | | | |
| 45 | | 治験薬・機器製造 | | | |
| 46 | | 治験薬・機器割り付け | | | |
| 47 | | 対面助言(PMDA) | | | |
| 48 | | 施設IRB | | | |
| 49 | | スタートアップ(研究者対象・施設内対象) | | | |
| 50 | | 治験薬・機器提供者と契約 | | | |
| 51 | | 治験実施 | | | |
| 52 | | 治験届提出(PMDA) | | | |
| 53 | | 安全性情報ハンドリング | | | |
| 54 | | 施設への報告・IRB審議対応 | | | |
| 55 | | 規制当局報告対応 | | | |
| 56 | | 安全性評価委員会 | | | |
| 57 | | 治験薬・機器搬入 | | | |
| 58 | | 症例登録・観察期間 | | | |
| 59 | | モニタリング－報告書取扱い | | | |
| 60 | | CRF回収(SDV含む) | | | |
| 61 | | データモニタリング活動 | | | |
| 62 | | 画像評価委員会開催 | | | |

| ID | タスク名 | 先行タスク | リソース名 | 2 |
|----|----------------|-------|-------|---|
| 63 | ① 申請まで | | | |
| 64 | 監査 | | | |
| 65 | 終了報告書(施設) | | | |
| 66 | 治験薬回収 | | | |
| 67 | 治験終了届(PMDA) | | | |
| 68 | 安全性評価委員会 | | | |
| 69 | 症例検討会 | | | |
| 70 | データ固定～キーオープン | | | |
| 71 | 統計解析計画書固定 | | | |
| 72 | 統計解析実施～解析報告書作成 | | | |
| 73 | 総括報告書作成 | | | |
| 74 | 申請資料作成 | | | |
| 75 | 申請(PMDA) | | | |

改正後の「疫学研究に関する倫理指針」について

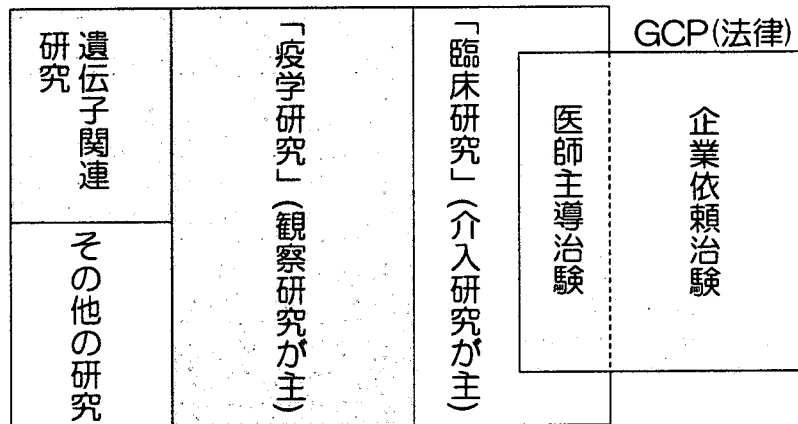
国立循環器病センター
臨床研究開発部

「疫学研究に関する倫理指針」

- 厚生労働省と文部科学省の「二省指針」
- 平成14年6月17日に作成
- 平成16年12月28日全部改正
 - 個人情報保護法への対応
- 平成17年6月29日一部改正
- 平成19年8月16日全部改正
 - 当初定められた見直し時期のため

GCPと各指針の棲み分け

各種指針(法律ではなく罰則等はない)



↑
今日の話はここ!

指針の適用範囲

対象

- ある疾病の患者数等検討のため、複数の医療機関の患者情報を収集・集計し、解析する
- 被験者を2群に分け、特定の食品を割付ける
- 保健事業(癌登録事業等)から得られたデータや生体資料を用いる研究

対象外

- 資料として連結不可能匿名化されている情報のみを扱う研究
- 被験者を2群に分け、特定の医薬品を割付ける
- 保健事業(癌登録、脳卒中情報システム等)の業務の範囲内
- 一定のカリキュラムの元で行われる教育的実習