

臨床研究における安全性情報の取り扱いに関する手順書

慶應義塾大学医学部

1.目的

本手順書は、慶應義塾大学医学部および慶應義塾大学病院(以下、「本学」という。)において、「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、平成 20 年 7 月 31 日全部改正、以下「指針」という)および関係する諸規範・規則等に則って教職員が実施する臨床研究について、重篤な有害事象などの安全性情報の取り扱いに関する手順を定めるものである。

【注意】

本手順書の規定にかかわらず、慶應義塾大学病院の医療安全に関わる事例が発生した場合は、別途「慶應義塾大学病院安全管理指針」に則り、「院内事故報告システム」による報告が必要であることに留意されたい。詳細は「慶應義塾大学病院 教職員ポケットハンドブック」を参照のこと。

事故報告(インシデント・レポート提出)に関する相談先:

所属部門・部署のセーフティマネージャー
病院医療安全対策室 (内線 62037)

2. 定義

2.1.臨床研究

慶應義塾大学医学部及び慶應義塾大学病院において行われる医学系研究であって、人を対象とし、指針に基づいて行われるものを指す。

2.2.研究責任者

臨床研究を実施するとともに、その臨床研究に係る業務を統括する者を指す。

2.2.臨床研究機関の長

慶應義塾大学医学部長を指す。

2.3.倫理審査委員会

慶應義塾大学医学部倫理委員会を指す。

2.4. 介入

臨床研究の研究責任者および分担者(以下、「研究者」という)が被験者に対して行う、曝露の管理を指す。研究実施計画書(以下、「プロトコール」という)に基づいて、被験者に特定の予防・診断・治療を行う場合、あるいは複数の群への割り付けを行い各々異なる医療行為を行う場合などは、介入の典型的な例である。

2.5. 有害事象 (Adverse event, AE)

臨床研究への参加によって被験者に生じた、あらゆる医療上有害な事象を指し、実施した介入や試料等の採取手技との因果関係を問わない。

すなわち、研究参加中の被験者に何らか好ましくない、あるいは意図しない徴候(検査結果を含む)、症状、疾患(併発症の増悪を含む)などが生じた場合は、当該臨床研究が実施した介入や試料等の採取手技との因果関係の有無に関わらず、原則としてそれらは有害事象に相当するものととらえるべきである。

2.6. 副作用

臨床研究への参加により被験者に生じた有害事象のうち、当該臨床研究が実施した介入や試料等の採取手技との因果関係について、少なくとも合理的な可能性があるもの、または因果関係を否定できないものを指す。

2.7. 不具合等

医療機器に関する臨床研究への参加により被験者に生じた有害事象のうち、当該機器の設計、製造、販売、流通、使用の段階を問わず、その破損や作動不良などの異常との因果関係について、少なくとも合理的な可能性があるもの、または因果関係を否定できないものを指す。

2.8. 重篤な有害事象 (Serious adverse event, SAE)

有害事象であって、下記いずれかの基準に該当するものを指す。

なおプロトコールにこれと異なる定義を定める場合には、医学部倫理委員会による承認を条件として、当該基準により取り扱うことを妨げない。

(A) 死に至ったもの

臨床研究への参加中のすべての死亡、および参加終了後の死亡であって臨床研究との因果関係が否定できないものを指す。明らかに臨床研究への参加と関係しない、原病の病勢進行

による死亡は含まない。

(B) 生命を脅かしたもの

臨床研究への参加中に被験者が実際に死の危険にさらされた事象、および参加終了後に発生した同様の事象であって、臨床研究への参加との因果関係が否定できないものを指す。

具体的には、米国 NIH-NCI による有害事象の評価基準 CTCAE (Common Terminology Criteria of Adverse Event)における“Grade 4”に相当する有害事象が相当する。

(C) 治療のため入院または入院期間の延長が必要となったもの

治療目的の入院、または入院期間延長が必要となったものを指す。ただし、研究者、臨床研究機関、被験者、その他当該臨床研究関係者の利便を理由とするものは含まない。

(D) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥ったもの

(E) 先天性異常や出生異常を生じたもの

(F) 即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、被験者を重大な危機にさらしたり、上記(A)～(E)のような結果に至らないための処置を必要としたもの。

2.9. 予期しない重篤な有害事象

重篤な有害事象であって、下記いずれかの基準に該当するものをいう。

(1) 未知のもの

(2) 既知であるが、その性質や重症度が通常参照可能な既存情報に照らして一致しないもの

上記において未知とは、当該事象がプロトコール、医薬品の添付文書、試験薬概要書、医療機器の説明書など当該研究の関連文書に記載されていないことをいう。

また通常参照可能な既存情報とは、上記の各文書に加え、当該臨床研究の対象分野の研究者であれば当然知りうるべき副作用・不具合等に関する学会報告や文献等の学術情報、および規制当局等による注意喚起のための通知文書等を指す。

3. 研究責任者の責務

3.1. 原則

3.1.1. 危険の最小化と安全確保

研究責任者は、臨床研究の実施に伴って予測される危険を把握し、その最小化を図った上で、なお安全性を十分に確保できると判断できない場合には、原則として当該研究を実施してはならない。

3.1.2 安全確保のための情報収集

臨床研究を実施する場合は、被験者の安全を十分に確保することが特に重要であり、研究責任者は危険の予測や安全性の確保に必要な情報について、研究終了まで常に把握に努めなければならない。

3.2.重篤な有害事象および不具合等の臨床研究機関の長への報告

研究責任者は、臨床研究に関連する重篤な有害事象及び不具合等の発生を知ったときは、直ちにその旨を臨床研究機関の長に通知しなければならない。

3.3.多施設共同研究における重篤な有害事象および不具合等の報告

3.3.1.他施設への報告

研究責任者は、他の臨床研究機関と共同で臨床研究を実施する場合には、当該他の臨床研究機関の研究責任者に対し、自施設で発生した臨床研究に関連する重篤な有害事象及び不具合等を報告しなければならない。

3.3.2.臨床研究機関の長による周知への協力

研究責任者は、臨床研究機関の長が行う当該他の臨床研究機関への周知について、協力しなければならない。

3.4.安全性情報の収集、検討、報告

3.4.1.情報の収集および検討

研究責任者は、臨床研究において実施する介入や試料等の採取手技に関して、国内外で公表された研究発表の内容や、国内外規制当局において実施された安全対策上の措置情報の収集および検討に努めなければならない。

3.4.2.重要かつ緊急性を要する安全性情報を得た場合の報告と対応

研究責任者は、被験者の安全確保に関わる重要かつ緊急性を要する安全性情報を得た場合には、直ちにその旨を臨床研究機関の長へ通知するとともに、必要に応じて臨床研究計画を変更しなければならない。

3.5.研究実施状況の確認

3.5.1.プロトコル逸脱の把握および検討

研究責任者は、臨床研究計画からの逸脱その他の不適切な事例についての報告など、当該臨床研究を安全に実施する上で必要な情報の収集および検討に努めなければならない。

3.5.2.重要かつ緊急性を要するプロトコル逸脱情報等を得た場合の報告と対応

研究責任者は、被験者の安全確保に関わる重要かつ緊急性を要するプロトコル逸脱情報等を得た場合には、直ちにその旨を臨床研究機関の長に通知するとともに、必要に応じて臨床研究計画を変更しなければならない。

3.6.年次報告

研究責任者は、毎年1回、臨床研究の進捗状況並びに有害事象及び不具合等の発生状況を臨床研究機関の長に報告しなければならない。

3.7. 研究の中止または終了

3.7.1. 継続が合理的でない研究

研究責任者は、臨床研究の継続により期待される利益よりも起こり得る危険が高いと判断される場合、あるいは既に実施した臨床研究により十分な成果が得られた場合には、当該臨床研究を中止または終了しなければならない。

3.7.2. 中止および終了の報告

研究責任者は、臨床研究を中止し、又は終了した場合には、その旨を臨床研究機関の長へ報告しなければならない。この場合において、臨床研究により期待される利益よりも起こり得る危険が高いと判断される場合など緊急性の高い理由により当該臨床研究を中止又は終了した場合には、研究責任者は遅滞なくその旨を臨床研究機関の長へ報告しなければならない。

3.8. 研究関連情報の把握、報告、共有

3.8.1. 情報の把握と報告

研究責任者は、臨床研究を終了するまでの間、当該研究に関連する国内外における学会発表、論文発表等の情報(以下「発表情報等」という。)について把握するとともに、当該発表情報等について、臨床研究機関の長に年次報告等により適時報告するよう努めるものとする。なお緊急性を要する発表情報等を入手した場合は、遅滞なく臨床研究機関の長に報告する。

3.8.2. 多施設共同研究における関連情報の共有

研究責任者は、他の臨床研究機関と共同で臨床研究を実施する場合には、把握した発表情報等について、当該他の臨床研究機関の研究責任者に対し、適時共有するよう努めるものとする。

4. 臨床研究機関の長の責務

4.1. 原則

臨床研究機関の長は、臨床研究における重篤な有害事象及び不具合等に対して研究者等が実施すべき事項に関し、本手順書を作成し、また臨床研究が本手順書に従って適正かつ円滑に行われるよう必要な措置を講じるものとする。

4.2. 重篤な有害事象および不具合等への対応

4.2.1. 初期対応

臨床研究機関の長は、研究責任者から臨床研究に関連する重篤な有害事象及び不具合等

の発生について報告(以下、「重篤有害事象の発生報告」という)がなされた場合には、速やかに必要な対応を行う

4.2.2.倫理審査委員会等への報告および意見聴取

臨床研究機関の長は、重篤有害事象の発生報告がなされた場合には、その内容を倫理審査委員会等に通知し、意見を求めるものとする。

4.2.3.必要な措置の実行

臨床研究機関の長は、重篤有害事象の発生報告に対する倫理審査委員会等の意見を入手した場合には、これを尊重して臨床研究機関内における必要な措置を講じるものとする。ここで、必要な措置とは下記の研究責任者に対する指示を含むものとする。

- (1) プロトコール、説明文書・同意書、各種手順書など研究関連文書の改訂
- (2) 上記の改訂に関する研究実施計画の一部修正申請、および承認の取得
- (3) 当該研究の被験者に対する再同意の取得、または説明の実施およびその記録の作成
- (4) 当該研究関係者に対する注意喚起、再教育、再トレーニング等の実施
- (5) その他、当該研究の安全性確保に必要と考えられる措置

4.3.多施設共同研究における重篤な有害事象および不具合等の周知

臨床研究機関の長は、研究責任者から他の臨床研究機関と共同して行っている臨床研究における重篤な有害事象及び不具合等の報告がなされた場合、研究責任者の協力を得て、当該報告の内容について共同臨床研究機関への周知等を行うものとする。

4.4.厚生労働大臣等への報告

4.4.1.予期しない重篤な有害事象及び不具合等の公表、報告

臨床研究機関の長は、侵襲性を有する介入を伴う臨床研究において、臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象及び不具合等が発生した場合には、当該事象に関する対応の状況・結果を公表するとともに、厚生労働大臣又はその委託を受けた者(以下、「厚生労働大臣等」という。)へ所定の方法により逐次報告するものとする。

4.4.2.多施設共同研究における他施設への報告内容の周知

臨床研究機関の長は、当該事象が多施設共同研究において発生したものである場合には、研究責任者の協力を得て、当該報告内容を共同臨床研究機関へ周知するものとする。

5.安全性情報の報告手順

5.1.本学で発生した重篤な有害事象に関する報告

- (1) 研究責任者は、臨床研究において重篤な有害事象が発生した場合、遅滞なく速やかに本学所定の書式「重篤な有害事象に関する報告書」を用いて報告を作成し、臨床研究機関の長に提出すること。提出先は信濃町キャンパス総務課とする。

信濃町キャンパス総務課(中央棟地下1階)

電子メール: med-rinri-jimu@adst.keio.ac.jp

電話:03-5363-3611 (内線 64041)

FAX:03-5363-3612

【注意】

報告内容が慶應義塾大学病院の医療安全に関わるものである場合は、別途「院内事故報告システム」による報告が必要であることに留意すること。

- (2) 報告書に記載する情報は、原則として以下の事項とする。

- 1) 報告日、報告回数(第1報、第2報、...)
- 2) 報告者名
原則として研究責任者が報告する。(分担者と研究責任者の連名可)
- 3) 臨床研究に関する情報
承認番号(医学部倫理委員会)
承認時に交付されたもの。
臨床試験登録番号
UMIN 臨床試験登録、ClinicalTrials.gov などの登録 ID
臨床試験は取得必須
研究課題名
承認時のもの。
単施設研究と多施設共同研究の別
(多施設共同研究の場合、他施設の実施責任者への本件周知の有無も付記)
研究協力者 ID 番号
被験者に付与した研究用の個人識別 ID(連結可能匿名化に使用するもの)
- 4) 重篤な有害事象に関する情報
有害事象名(診断名)、予測可能性(既知・未知)
発現日(西暦年月日)
重篤と判断した理由(原則として下記から選択、複数選択可)
死亡、死亡のおそれ、入院又は入院期間の延長、障害、障害のおそれ

- 上記に準じて重篤、先天異常
 転帰(原則として下記から選択、1つのみ)およびその判断日(西暦年月日)
 回復、軽快、未回復、後遺症あり、死亡、不明
- 5) 介入に関する情報(医薬品の投与、医療機器の使用、試験治療の実施など)
 投与・使用・実施期間(西暦年月日、開始日・終了日)
 有害事象との因果関係(下記から選択)
 [否定できない / 否定できる / 不明]
 介入に関する重篤有害事象発現後の措置、変更後の試験治療(用法・用量など)
 [中止 / 減量 / 変更せず / 増量 / 不明 / 該当せず / その他()]
- 6) 報告者の意見
 研究の継続に関する判断
 [続行 / 中断 / 中止 / 終了 / その他()]
 上記の判断に関するコメント
1. 続行する場合の対応(今後留意すべき注意点など)
 2. 研究を中断する場合の対応(プロトコル改訂、説明文書・同意書改訂など)
 3. 研究を中止・終了する場合の理由
- 7) 有害事象の概要
 被験者に関する情報
1. 年齢、性別、原疾患、併発症
 試験治療等の進捗ステータス(例:「全10コース施行予定の6コース終了時点」)
 直前に行った投薬等の介入(例:「試験薬投与後2日目に...」)
 詳細は別紙での添付可。また、とりあえず把握した情報のみの報告でも可(後日追補)
- (3) 初回報告書の提出後、新たに報告すべき追加情報が得られた場合は、初回報告時と同様に「重篤有害事象報告書」を用いて報告すること。その際、記載内容は下記のいずれであるかが明確な体裁とするよう留意すること。
 前回までに報告済みであり、今回も不変の情報(有害事象発生までの経過など)
 前回までに報告済みであるが、今回変更となった情報(転帰など)
 今回新たに追加した情報(前回報告後の経過、新たに判明した検査値など)
- 5.1.1. 多施設共同研究の場合であって、当該共同研究グループが有害事象報告に用いる書式を別途定めている場合は、本学書式への記載内容のうち重複する部分については、当該別書式を添付し参照する体裁とすることを妨げない。ただし表紙として本学書式は必ず提出のこと。

5.2.信濃町キャンパス総務課は、報告書の提出を受けた場合、遅滞なく臨床研究機関の長へ通知するとともに、倫理審査委員会へ当該報告を送付し意見を求める。

5.3.倫理審査委員会は、送付された報告の内容を確認および検討し、意見を信濃町キャンパス総務課を通じて臨床研究機関の長へ通知する。

5.4.臨床研究機関の長は、倫理審査委員会の意見を踏まえ、当該臨床研究機関内における以下の必要な措置を講じる。

- (1) 研究責任者への指示(被験者への対応、追加情報の報告、他の臨床研究機関の研究責任者への通知、その他の必要な措置)
- (2) 多施設共同研究の場合、他の臨床研究機関への周知
- (3) 未知の重篤な有害事象の場合、厚生労働大臣等への通知
- (4) その他の必要な措置

5.5 本学以外の共同研究機関で発生した重篤な有害事象の報告

5.5.1.研究責任者は、多施設共同研究において、本学以外の共同研究機関で発生した重篤な有害事象の情報を得た場合、本学所定の書式「重篤な有害事象に関する報告書【共同研究機関】」に当該共同研究機関から得た情報を添付し、遅滞なく臨床研究機関の長へ提出する。

5.5.2.提出先は信濃町キャンパス総務課とする。

5.6.信濃町キャンパス総務課は、報告書の提出を受けた場合、遅滞なく臨床研究機関の長へ通知するとともに、倫理審査委員会へ当該報告を送付し意見を求める。

5.7.倫理審査委員会は、送付された報告の内容を確認および検討し、意見を信濃町キャンパス総務課を通じて臨床研究機関の長へ通知する。

5.8.臨床研究機関の長は、倫理審査委員会の意見を踏まえ、当該臨床研究機関内における以下の必要な措置を講じる。

- (1) 研究責任者への指示(被験者への対応、追加情報の報告、その他の必要な措置)
- (2) その他の必要な措置

6.重篤な有害事象の当局報告

重篤な有害事象等が発生した場合には、指針の規定に基づいて行う報告のほか、他の制度に基づいた関係当局等への報告が必要となる場合がある。該当する場合は、各々の規定に従って適切に報告を行う。

6.1.「臨床研究に関する倫理指針」に基づく、臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象の当局報告の手順

6.1.1.報告の提出は臨床研究機関の長が厚生労働大臣宛に行うものとし、その実務を信濃町

キャンパス総務課が補佐する。

6.1.2.報告に際しては厚生労働省指定の書式を使用する。原案を臨床研究機関の長および信濃町キャンパス総務課の指示により研究責任者が作成し、これを信濃町キャンパス総務課が確認、必要に応じて加筆修正の指示を行う。最終的に臨床研究機関の長の確認を経て提出する。

6.1.3.厚生労働大臣への報告内容は、医学部倫理委員会、研究委員会、病院医療安全対策室へ通知する。

7. 予期しない重篤な有害事象に関する情報公開

本学において発生した、臨床研究に関連した予期しない重篤な有害事象は、その対応の状況と結果について、公表する。

8. 本学において発生した重篤な有害事象報告の情報管理について

8.1.信濃町キャンパス総務課は、本学において発生した重篤な有害事象の報告に関して、当局報告の有無および有の場合はその報告内容に関する情報を収集、管理する。

8.2.収集した情報は病院医療安全対策室と共有し、本学における重篤な有害事象の報告が適切に行われているか、定期的に確認する。

附則:

本手順書は平成 24 年 11 月 20 日より施行する。

補足:

1. 有害事象の報告をするにあたり、本手順書を遵守する他、医療に関する関係法規並びに慶應義塾大学病院の規則・内規等も遵守すること。

2. 臨床研究における安全性情報の取り扱いに関する手順書の改訂は、医学部運営会議、病院運営会議の議を経て、医学部長、病院長の承認を得た後、研究担当常任理事に報告するものとする。