

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

1. 目的

本手順書は、三重大学医学部および三重大学医学部附属病院（以下、「本学」という。）において、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号。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、本学の医療安全に関わる事例が発生した場合は、別途最新の「リスクマネジメントマニュアル」に則り報告が必要であることに留意されたい。

2. 定義

2.1 人を対象とする医学系研究

本学において行われる医学系研究であって、人（試料・情報を含む）を対象とし、指針に基づいて行われるものを指す。

2.2 研究者等

研究責任者その他の研究の実施（試料・情報の収集・分譲を行う機関における業務の実施を含む。）に携わる関係者を指す。研究機関以外において既存試料・情報の提供のみを行う者及び委託を受けて研究に関する業務の一部に従事する者を除く。

2.3 研究責任者

臨床研究の実施に携わるとともに、その臨床研究に係る業務を統括する者を指す。

2.4. 研究機関の長

三重大学学長および学長から委任された医学部長および病院長を指す。

2.5 倫理審査委員会

三重大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会を指す。

2.6 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。）が研究目的で、人の健康に関する様々な事象に影響を与える要因（健康の保持増進につながる行動及び医療における傷病の予防、診断又は治療のための投薬、検査等を含む。）の有無又は程度を制御する行為（通常の診療を超える医療行為であって、研究目的で実施するものを含む。）をいう。研究計画書に基づいて、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。

2.7 侵襲

研究目的で行われる、穿刺、切開、薬物投与、放射線照射、心的外傷に触れる質問等によって、研究対象者の身体又は精神に傷害又は負担が生じることをいう。侵襲のうち、研究対象者の身体及び精神に生じる傷害及び負担が小さいものを「軽微な侵襲」という。

2.8 有害事象 (Adverse event、AE)

臨床研究への参加によって研究対象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、研究参加中の研究対象者に何らかの好ましくない、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。

2.9 副作用

臨床研究への参加により研究対象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。

2.10 不具合等

医療機器に関する臨床研究への参加により研究対象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。

2.11 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。

なお研究計画書にこれと異なる定義を定める場合には、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) 死に至るもの

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) 生命を脅かすもの

臨床研究への参加中に研究対象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るもの

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、研究対象者、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・機能不全に陥るもの

(E) 子孫に先天異常を来すもの

(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。

2.12 予測でき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、当該事象が研究計画書、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 リスクの最小化と安全確保

研究責任者は、研究の倫理的妥当性および科学的合理性が確保されるよう、研究計画書を作成しなければならない。また、研究計画書の作成に当たって、研究対象者への負担並びに予測されるリスクおよび利益を総合的に評価するとともに、負担及びリスクを最小化する対策を講じなければならない。リスクを把握し、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 健康被害に対する補償

研究責任者は、侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究であって通常の診療を超える医療行為を伴うものを実施しようとする場合には、研究対象者に生じた健康被害に対する補償を行うために、あらかじめ、保険への加入など必要な措置を適切に講じなければならない。

3.1.3 安全確保のための情報収集

臨床研究を実施する場合は、研究対象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研究機関の長への報告

研究責任者は、侵襲を伴う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

研究責任者は、他の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。

3.4 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、直ちにその旨を研究機関の長へ通知するとともに、必要に応じて研究計画書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 研究計画書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研究計画書逸脱情報等を得た場合の報告と対応

研究責任者は、研究対象者の安全確保に関わる重要かつ緊急性を要する研究計画書逸脱情報等を得た場合には、直ちにその旨を研究機関の長に通知するとともに、必要に応じて研究計画書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、臨床研究を中止又は終了した場合には、その旨を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、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、遅滞なく研究機関の長に報告しなければならない。

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. 研究機関の長の責務

4.1 原則

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、手順書を作成し、臨床研究が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

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 臨床研究倫理審査委員会等への報告および意見聴取

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、その内容を臨床研究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

研究機関の長は、重篤有害事象の発生報告に対する等の意見を入手した場合には、これを尊重して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) 研究計画書、説明文書・同意書、各種手順書等の研究関連文書の改訂
- (2) 上記の改訂に関する研究計画書の一部修正申請、および承認の取得

- (3) 当該研究の研究対象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

研究機関の長は、研究責任者から他の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 予測できない重篤な有害事象及び不具合等の公表、報告

研究機関の長は、侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うものの実施において、予測できない重篤な有害事象および不具合等が発生し、当該研究との直接の因果関係が否定できない場合には、当該事象に関する対応の状況・結果を公表するとともに、厚生労働大臣へ所定の方法により逐次報告するものとする。また、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

研究責任者は、臨床研究において研究計画書に定められた治療との因果関係の有無に関わらず、重篤な有害事象が発生した場合、発生を知りえてから7日以内に所定の書式「重篤な有害事象に関する報告書」を用いて報告を作成し、研究機関の長に提出すること。

提出先は総務課研究支援係とする。

5.1.1 多施設共同研究の場合であって、当該共同研究が有害事象報告に用いる書式を別途定めている場合、必要項目の記載があれば当該別書式の提出でも可とする。

5.2 総務課研究支援係は、報告書の提出を受けた場合、遅滞なく研究機関の長へ通知するとともに、臨床研究倫理審査委員会へ当該報告を送付し意見を求める。

5.3 臨床研究倫理審査は、送付された報告の内容を確認および検討し、必要に応じて効果安全性評価委員会へ評価を依頼する。意見は総務課研究支援係を通じて研究機関の長へ通知する。

5.4 研究機関の長は、臨床研究倫理審査および効果安全性評価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（研究対象者への対応、追加情報の報告、他の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

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、共同研究機関から得た情報を遅滞なく研究機関の長へ提出する。
提出先は総務課研究支援係とする。

5.6 総務課研究支援係は、報告書の提出を受けた場合、遅滞なく研究機関の長へ通知するとともに、臨床研究倫理審査委員会へ当該報告を送付し意見を求める。

5.7 臨床研究倫理審査委員会は、送付された報告の内容を確認および検討し、総務課研究支援係を通じて研究機関の長へ通知する。

5.8 研究機関の長は、臨床研究倫理審査委員会の意見を踏まえ、当該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 指針に基づく、臨床研究に関連する予測でき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、その実務を総務課研究支援係が補佐する。

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。原案を研究機関の長および総務課研究支援係の指示により研究責任者が作成し、これを総務課研究支援係が確認、必要に応じて加筆修正の指示を行う。最終的に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、総務課研究支援係が臨床研究倫理審査委員会、効果安全性評価委員会へ通知する。

7. 予測でき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測できない重篤な有害事象は、その対応の状況と結果について、本学のホームページへ公表する。

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

総務課研究支援係は、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。

附則：

本手順書は平成 27 年 4 月 1 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三重大学医学部附属病院の規則・内規等も遵守すること。
2. 本手順書は、科長会議での報告を経て医学部長、病院長の承認を得るものとする。