

大阪国際がんセンター
人を対象とする生命科学・医学系研究における
重篤な有害事象等に関する標準業務手順書

平成26年12月1日制定

平成29年11月1日改正

令和3年6月30日改正

(総則)

第1条 本手順書は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)」に準じて、「大阪国際がんセンター人を対象とする生命科学・医学系研究に係る標準業務手順書」第10条第2項で定める重篤な有害事象及び不具合等(以下、「重篤な有害事象等」という。)が発生した場合の対応の手順を定めるものである。

2 本手順書において、研究とは、原則として大阪国際がんセンターに所属する研究者等が「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(以下「指針」という。)に基づいて行う研究をいう。

(定義)

第2条 本手順書における用語の定義は以下のとおりとする。

(1)有害事象

実施された研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候(臨床検査値の異常を含む。)をいう。

(2)重篤な有害事象等

有害事象のうち、以下に掲げるいずれかに該当するものをいう。

- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 子孫に先天異常を来すもの
- ⑥ その他医学的に重要な状態と判断される事象または反応

(3)予測できない重篤な有害事象

重篤な有害事象のうち、研究計画書、インフォームド・コンセントの説明文書等において記載されていないもの又は記載されていてもその性質若しくは重症度が記載内容と一致しないものをいう。

(重篤な有害事象等の Grade 及び分類)

第3条 重篤な有害事象等の Grade については Common Terminology Criteria for Adverse Events

(CTCAE)が定めるところによる。分類は以下のとおりとする。また、重篤な有害事象等の grade による報告ルールは、「JCOG 臨床安全性取扱いガイドライン」に基づき、次のとおりとする。

- ① Grade 1 軽症; 症状がない、または軽度の症状がある; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない
- ② Grade 2 中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
- ③ Grade 3 重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院または入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限
- ④ Grade 4 生命を脅かす; 緊急処置を要する
- ⑤ Grade 5 AE による死亡
- ⑥ Grade 説明文中のセミコロン(:)は「または」を意味する。

(1) 重篤な有害事象等

① 急送報告の対象となる重篤な有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象等はすべて急送報告の対象とする。

ア プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡。プロトコール治療との因果関係は問わない。「30 日」とは、最終プロトコール治療日を day 0 としその翌日から数えて 30 日を指す。

イ 予期されない Grade 4 の有害事象、かつ、プロトコール治療との因果関係があると判断されるもの。

② 通常報告の対象となる有害事象

以下のいずれかに該当し、かつ、プロトコール治療との因果関係があると判断されるものを通常報告の対象とする。

ア 最終プロトコール治療日から 31 日以降の死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当する。明らかな原病死は該当しない。

イ 予期される Grade 4 の非血液毒性 (Toxicity grading criteria における血液／骨髄区分以外の有害事象)

ウ 予期されない Grade 3 の有害事象

エ その他重大な医学的事象

上記ア～ウのいずれにも該当しないが、研究者が共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。永続的または、顕著な障害 (MDS、二次がん等を除く)、先天異常など後世代への影響についてなど。

(2) 予測できない重篤な有害事象等

① 第3条の(1)①の急送報告の対象となる重篤な有害事象のうち、以下の該当するもの。

ア 「プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡」のうち、死亡の原因となった有害事象が予期されないもの。

明らかに研究とは関係のない事故、自殺、殺人は除く。

明らかな原病死は該当しない。

イ 予期されない Grade 4 の有害事象、かつ、プロトコール治療との因果関係があると判断されるもの。

② 第3条の(1)②通常報告の対象となる重篤な有害事象のうち、以下に該当するもの。

ア 「最終プロトコール治療日から 31 日以降の死亡」のうち、死亡の原因となった有害事象が予期されないもの。

イ 「その他重大な医学的事象」のうち予期されないもの。

(重篤な有害事象等の当施設における措置)

第4条 研究者等は、当施設において、研究実施中に重篤な有害事象の発生を知った場合、速やかに研究対象者等への説明等必要な措置を講じるとともに、研究責任者に報告するものとする。

2 研究者等は、医薬品又は医療機器を用いる研究において、当該医薬品等の副作用、不具合等によるものと疑われる症例等の発生を知った場合の副作用等の報告については、医薬品医療機器等法の規定に留意し、適切に対応するものとする。

3 研究責任者は、重篤な有害事象が発生した場合、速やかに研究対象者に必要な対応を行うとともに、「重

大な事態の発生の報告(様式第4-1)」及び「重篤な有害事象に関する報告書(施設長報告用)(様式第4-2)」を作成し、倫理審査委員会の意見を聴いた上で、総長に報告するものとする。
 なお、報告手続きは以下の通りとする。

急送 報告	1)プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から30日以内のすべての死亡	因果関係問 わず報告	急送一次報告:72時間以内 急送二次報告:計15日以内
	2)予期されない Grade4 の有害事象		
通常 報告	1)最終プロトコール治療日から31日以降の死亡	因果関係あ りのみ報告	通常報告:15日以内
	2)予期される Grade4 の非血液毒性		
	3)予期されない Grade3 の有害事象		
	4)その他重大な医学的事象		

- 4 研究責任者は、必要に応じ研究計画を変更するものとする。また有害事象報告等の措置として、研究計画書等の変更を倫理審査委員会や総長より求められた場合は、速やかに変更するものとする。
- 5 研究責任者は、研究に係る試料・情報の取得を研究協力機関に依頼した場合であって、研究対象者に重篤な有害事象が発生した場合には、速やかな報告を受けるものとする。

(重篤な有害事象等の報告・当院発生分)

第5条 研究責任者は、研究実施中に当院における重篤な有害事象の発生を知った場合には、速やかに必要な措置を講じるものとする。

- 2 研究責任者は、重篤な有害事象の発生を知った場合、第4条3に則り、当該重篤な有害事象等や研究の継続性等について倫理審査委員会に意見を聴いた上で、その旨を総長に報告するものとする。
- 3 研究責任者は、当該有害事象の発生に係る情報を、当該研究の実施に携わる研究者等と速やかに共有するものとする。
- 4 多機関共同研究において重篤な有害事象の発生を知った場合、速やかに総長に報告した上で、

(1) 当院が代表施設の場合

研究代表者は、当該研究を実施する共同研究機関の研究責任者及び当院の研究者等と、当該有害事象等の発生に係る情報を共有するものとする。

(2) 当院が分担機関

研究責任者は、当該有害事象の発生に係る情報を、当該研究の研究代表者に報告するものとする。

- 5 研究責任者は、当院において予測できない重篤な有害事象が発生し、研究対象者に重大な懸念が生じる可能性がある場合等は、その対応の状況・結果を公表し、厚生労働大臣に逐次報告するものとする。

(重篤な有害事象等の報告・他機関発生分)

第6条 多機関共同研究において他機関で発生した重篤な有害事象の報告を受けた場合、

(1) 当施設が代表施設

研究代表者は、当該有害事象の発生に係る情報を速やかに総長に報告し、当該研究を実施する共同研究機関の研究責任者及び当院の研究者等と、当該有害事象等の発生に関する情報を共有するものとする。

(2) 当院が分担機関

研究責任者は、研究計画書に準じ、必要に応じて総長に報告を行うものとする。

(重篤な有害事象への総長の対応)

- 第7条 総長は、当院で発生した重篤な有害事象の報告を受けた場合に、研究対象者に重大な懸念が生じる可能性がある場合等は、倫理審査委員会の意見を聴き、状況によっては倫理審査委員会の意見を述べる前においても、研究の停止又は暫定的な措置を講じるよう研究責任者に指示するものとする。
- 3 総長は、侵襲(軽微な侵襲を除く)を伴う研究であって介入を行う研究の実施において、予測できない重篤な有害事象が発生し、当該研究との直接の因果関係が否定できない場合、研究責任者から厚生労働大臣への報告に先立ち、報告を受けるものとする。
 - 4 総長は、前項において予測できない重篤な有害事象報告を受けた場合には、対応措置を取るものとする。

附則

1. 本手順書は、総長の指示のもとに必要に応じて改訂する。
2. 本手順書は、平成26年12月1日から施行する。
3. 本手順書は、平成29年11月1日から施行する。
4. 本手順書は、令和3年6月30日から施行する。

※1 侵襲の有無について

従前どおり、「侵襲の有無にかかわらず、全ての医学研究について報告が必要」という運用でよいか。（策定時の記録では根拠を確認できず⇒指針に基づく、という記載がなかったから？（治験も対象だった？）

阪大、国がんいずれも「統合指針における」手順書で、「侵襲を伴う研究」についてのみ報告を必要としている。

一方、当院の手順書は、侵襲の有無に関する記載がなく、侵襲の有無に関わらず報告を求めている。

統合指針では、「侵襲を伴う研究」の場合、研究計画書に記載する事項と定め、SAE 発生時は、委員会の意見を聴いた上で所属施設の長へ報告し適切な対応をとること、とされており、「軽微な侵襲を伴う研究」の場合、「研究計画書に記載する必要はないが、所属機関の SAE に関する手順書に従って必要な措置を講ずる必要がある。」とされている。「侵襲なしの研究」の場合の記載はない(SAE は発生しないという前提？)。

※2 他機関発生分の対応について

当院では、他機関発生分も、自施設発生分と同じく総長へ報告対象とし、印刷資料を準備し、委員会では、委員長による概略の説明をもって報告している(参考として?)。

が、他機関発生分は、既に当該機関で審査済のため当院の委員会で改めて審査することは出来ない。よって、委員長による説明時間及び資料の準備の労力を削減するため、リストによる報告事項としてはどうか。(下表黄色部分)

発生機関	倫理審査機関	当院での SAE 報告対応
当院	当院	審査
	他院(=一括)	報告(資料)
他院	当院(=一括、審査受託)	審査
	他院(一括、個別とも)	報告(資料)⇒報告(リスト)