

国立研究開発法人国立がん研究センター 研究における安全性情報の報告に関する手順書

1. 目的

本手順書は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省）」（以下、「統合指針」という。）、「臨床研究に関する倫理指針」（以下、臨床指針という。）、「疫学研究に関する倫理指針」（以下、疫学指針という）に基づき国立研究開発法人国立がん研究センター（以下、センターという）の職員が行う研究に関して、センター内で発生した重篤な有害事象や、当該研究において用いる医薬品・医療機器に関する安全性情報等を報告する際の手順を定めることを目的とする。

2. 本手順書における用語の定義

2. 1. 有害事象

「有害事象」とは臨床研究、あるいは疫学研究の開始後に起こったあらゆる好ましくない若しくは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動も含む）、症状、または病気のことであり、当該研究による治療との関連性は問わない。研究期間中に既存の疾患（併存症などを指し、原病は含まない）が増悪した場合も含む。

※ 副作用とは有害事象のうち、臨床研究による治療と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応を指す。

2. 2. 不具合

「不具合」とは、医療機器について設計、製造販売、流通または使用の段階を問わず、破損、作動不良等広く具合のよくないために、健康被害が発生したものを指す。（本手順書においては、健康被害が発生していないがおそれがあるものは含まない）

2. 3. 重篤

原則として、以下のいずれかに該当する有害事象を「重篤」とする。ただし、病勢の進行または新病変の出現による場合は重篤な有害事象として取り扱わない。明確に判断できない場合はこの限りではない。

多施設共同研究の場合で、当該研究の研究実施計画書に別に定めのある場合は、研究実施計画書の規定を用いる。

① 死亡

ープロトコール治療中の死亡で、プロトコール治療との因果関係の有無は問わないあらゆる死亡。

ープロトコール治療終了後の死亡でプロトコール治療との因果関係が否定できない死亡。
明らかな原病死は該当しない。

② 生命を脅かすもの

CTCAEv4.0 (Common Terminology Criteria of Adverse Event)における Grade 4 の非血液毒性(CTCAE v3.0 における血液/骨髄区分以外の有害事象)あるいはこれに該当するものとする。

③ 治療のための入院または入院期間の延長が必要とされる場合

ただし、以下の目的で入院した場合は重篤な有害事象とは取り扱わないこととする。

－遠隔地から受診する被験者の負担を軽減する目的の入院

－事前に計画された入院

④ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの

⑤ 再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等、後世代における先天性の疾病または異常

2. 4. 予期しない

「予期しない」とは、研究に適用可能な情報（当該研究に使用する薬剤の添付文書、当該治療の副作用の学会報告、研究計画書、等）とその性質、または重症度が一致しないもの。また、既知であっても、その特殊性や重篤度が今までに知られていない場合は、予期しないとみなす。

2. 5. 研究責任者

「研究責任者」は統合指針・臨床指針の用語の定義により、当センターで当該研究を統括するものとするが、侵襲を伴う研究のうち、介入を行う研究においては、中央病院と東病院では医療安全管理体制が異なるため、それぞれに研究責任者を置く。（国立研究開発法人国立がん研究センター研究倫理審査委員会標準業務手順書第3条第2号参照）

2. 6. 臨床研究機関の長、研究機関の長

統合指針・疫学指針における「研究機関の長」、臨床指針における「臨床研究機関の長」における「研究を行う機関の長」は、センターにおいては法人の長である理事長とする。（国立研究開発法人国立がん研究センター研究倫理審査委員会標準業務手順書第3条第1号参照）

2. 7. 組織の長

当センターの研究所、先端医療開発センター、中央病院、東病院、がん予防検診・研究センター、がん対策情報センター、研究支援センター、その他理事長直轄部門は「組織」とよび、それぞれの長を「組織長」と呼ぶ。

2. 8. 被験者、研究対象者

研究の対象となるものについて、臨床指針では「被験者」、統合指針・疫学指針では「研究対象者」としているが、本手順書では一律に「被験者」とする。

3. 安全性情報の取り扱いに関する責務

3. 1. 研究責任者の責務

1) 研究責任者は、研究に関連する重篤な有害事象、および不具合（以下、「有害事象」という。）の発生を知ったときは、直ちにその旨を国立研究開発法人国立がん研究センター研究倫理審査委員会標準業務手順書（平成 27 年要領第 16 号。以下、「研究倫理審査委員会手順書」という。）様式 11 の「重篤な有害事象に関する報告」を用いて理事長と所属する施設の長に通知する。

2) 研究責任者は、当該研究を共同して行っている場合には、当該有害事象について理事長と協働して共同研究機関の研究責任者へ報告する。

なお、多施設共同研究の場合で、共同研究を行うグループが有害事象に関する報告を周知・共有するしくみを有している場合は、そのしくみを利用して報告してもよい。

3) 研究責任者は、その他の有害事象の発生状況について、研究の進捗状況と共に毎年一回適切な時期に、研究倫理審査委員会手順書様式 9 の「研究実施状況報告書」を用いて理事長に報告する。

なお、多施設共同研究の場合で、共同研究を行うグループが研究の実施状況に関する報告書を少なくとも年 1 回以上作成しており、その報告書中に当センターにおける登録状況や有害事象の発生状況に関する情報を含んでいる場合は、その報告書を利用してよい。

※本項の規定は、統合指針・平成 21 年 4 月 1 日以降に着手した臨床指針が適用となる研究に対しては必須の責務であるが、それ以外についてはこの限りではない。ただし、臨床試験の場合は、上記指針施行日よりも以前に着手されたものについても本項の規定を適用することを推奨する。

4) 疫学指針が適用となる研究においても、被験者に危険または不利益が生じたときは、研究責任者は必要に応じて当手順書を参照し、対応する。

3. 2. 理事長（研究機関の長）の責務

1) 理事長は、研究責任者から研究に関連する重篤な有害事象の発生について通知がなされた場合には、研究責任者が所属する施設の長と連携して速やかに必要な対応を行うとともに、研究倫理審査委員会に報告して審査を依頼する。

2) 理事長は、審査結果の報告を受け、当該施設の長と連携して必要な措置を講じる。

3) 当該研究を共同して行っている場合には、当該有害事象について、研究責任者と協働して共同研究機関への周知等を行う。（多施設共同研究の場合は、3.1.2）と同様）

4) 理事長は、当センター内で発生した予期しない重篤な有害事象が当該研究との直接の因果関係が否定できない場合には、対応の状況・結果を公表し、厚生労働大臣またはその委託を受けた者に報告する。

4. 安全性情報の報告手順

4. 1. 当センター内で発生した重篤な有害事象に関する報告

1) 研究において 2.3. に定義する重篤な有害事象を当センター内で認めた場合、研究責任

者は直ちに研究倫理審査委員会手順書様式 11 の「重篤な有害事象に関する報告」を用いて報告書を作成し、理事長宛に提出する。提出先は研究支援センター被験者保護室内にある研究倫理審査委員会事務局(以下、研究倫理審査委員会事務局)とする。

報告書には、有害事象の詳細および報告者の医学的判断(因果関係、重篤性、予測性などの判断)、および医学的考察(報告者の意見および今後の対応)を記載する。多施設共同試験の場合で共同研究グループが有害事象に関する報告の書式を有している場合は、研究倫理審査委員会手順書様式 11 の「重篤な有害事象に関する報告」の経過・担当医師コメント・今後の対策の記載欄はその書式を添付して参照することとしてもかまわない。

提出方法は研究倫理審査委員会事務局への持参、e-mail、FAX のいずれでも可とする。

ただし緊急性を要する内容の場合は、研究責任者は、速やかに口頭で研究倫理審査委員会事務局と医療安全管理者に連絡し、後日、研究倫理審査委員会手順書様式 11 の「重篤な有害事象に関する報告」を提出する。

また、報告書提出後に報告すべき追加情報が得られた場合も、研究倫理審査委員会手順書様式 11 の「重篤な有害事象に関する報告」を用いて報告する。転帰が変更になる場合は変更後の情報を記載し、それまでの情報は経過に含めて記載する。

2) 研究倫理審査委員会事務局は、当該報告を受けたら直ちに施設長および医療安全管理室へ報告書の写を送付する。

3) 理事長は、当該報告の内容を確認し、施設長と連携して速やかに必要な対応を行うとともに、その内容を研究倫理審査委員会に報告して審査を依頼する。

4) 当該研究が他の研究機関と共同して行う研究の場合、研究責任者および理事長は共同研究機関に対して当該情報を報告、周知する。

4. 2. 当センター内で発生した重篤な有害事象に関する報告及び書類提出先

■研究倫理審査委員会手順書様式 11 の「重篤な有害事象に関する報告」提出先(築地・柏キャンパス共通)

研究倫理審査委員会事務局(研究支援センター被験者保護室内)

e-mail : irst@ml.res.ncc.go.jp

FAX(築地) : 03-3542-2545

内線番号(築地) : 2241、2243

■緊急性を要する場合は口頭で以下にも連絡

築地キャンパス内での有害事象 : 中央病院医療安全管理者 内線番号 : 7963

柏キャンパス内での有害事象 : 東病院医療安全管理者 内線番号 : 2113

4. 3. 共同研究機関で発生した重篤な有害事象の報告

1) 多施設共同臨床研究の研究責任者は、共同研究機関で発生した重篤な有害事象の報告を受けた場合、共同研究機関から提供された報告書に研究倫理審査委員会手順書様式12の

「共同研究機関で発生した重篤な有害事象の報告」を添付して理事長へ報告する。提出先は、研究倫理審査委員会事務局とする。

2) 理事長は、当該報告の内容を確認し、必要な対応を行うとともに、その内容を研究倫理審査委員会に報告して審査を依頼する。

4. 4. 研究の適切性と信頼性を確保するために必要な情報を知り得た場合の報告

研究責任者は、以下の研究を安全に実施する上で必要な情報を収集し、検討すると共に、理事長へ報告する。報告のタイミングは、情報周知の緊急性をもって判断する。緊急の周知が必要ではない場合は、3. 1. の3) に定める年次報告に含めてもよいこととする。

- ・ 研究において用いる医薬品・医療機器等に関する国内外で公表された研究発表の内容
- ・ 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
- ・ 当該研究計画書からの逸脱例報告その他の不適切な事例についての報告

5. 重篤な有害事象に対する措置

1) 理事長は、重篤な有害事象に関して研究倫理審査委員会より研究機関としての措置を求められた場合は、当該有害事象が発生した施設の長と連携して措置を行う。なお、重篤な有害事象に関する研究倫理審査委員会における審査内容については、委員会審査結果の決裁手続きによっても、理事長および当該有害事象が発生した施設の長へ報告される。

2) 研究責任者は、理事長より重篤な有害事象報告に対する措置として、研究実施計画書や説明・同意文書の変更を求められた場合は、速やかに変更を行い、研究倫理審査委員会手順書様式2の「研究計画等変更申請書」を用いて変更申請を行う。

なお、重篤な有害事象の報告時に合わせて変更申請を行っている場合はこの限りではない。

3) 研究責任者は、理事長より重篤な有害事象報告に対する措置として、再同意の取得や説明の記録を求められた場合は、関係者に周知の上、被験者への説明を適切に行う。

6. 重篤な有害事象等の規制当局への報告

重篤な有害事象発生時には、規制当局への報告は統合指針・臨床指針に基づくものの他、以下の規制・制度に基づき報告が必要となる場合がある。それぞれ、報告すべき内容、報告先、報告時期が異なるため留意すること。

内容によっては複数の報告先への提出が必要となる場合もある。

参考：規制当局への各種報告

- 医薬品医療機器等法に基づく副作用・感染症・不具合報告
(医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第68条の10第2項)

<http://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/pmd-act/0003.html>

- 先進医療

<http://www.mhlw.go.jp/topics/2005/06/tp0628-1/index.html>

➤ 健康危険情報（厚生労働科学研究）

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/dl/s0528-8q.pdf>

6. 1. 研究責任者による当局報告の必要性の判断

研究責任者は、当該研究に係る各種制度の規定に基づき当局報告の必要性を判断し、その判断結果を理事長宛の研究倫理審査委員会手順書様式 11 の「重篤な有害事象に関する報告」に記載するとともに、各種制度の規定および本手順書に則して報告手続きを行う。

6. 2. 臨床指針に基づく予期しない重篤な有害事象の当局報告

統合指針・臨床指針に基づく当局報告は、報告された重篤な有害事象のうち、当該研究との直接の因果関係が否定できない予期しないものについて（試験治療群、対照群とも）、統合指針・臨床指針が規定する様式により理事長が厚生労働大臣宛に逐次行う。

当局報告の報告書は当該有害事象報告書を参考に研究倫理審査委員会事務局が作成し、不足情報は研究責任者が補う。さらに、研究機関としての措置や必要時には共同研究機関への周知状況を記載し、理事長が内容を最終確認する。当局の当該部署への提出は、被験者保護室が行う。研究倫理審査委員会事務局は、提出した報告書の写を、研究責任者及び医療安全管理室へ提出する。

6. 3. 医薬品医療機器等法（第 68 条の 10 第 2 項）に基づく副作用・感染症・不具合報告

医薬品医療機器等法（第 68 条の 10 第 2 項）に基づく報告は、医療安全管理規程が定める手順に則り当局へ報告する。

研究責任者は、当局へ提出した報告書の写を医療安全管理室より入手し、理事長宛に提出する。提出窓口は研究倫理審査委員会事務局とする。

6. 4. 先進医療承認研究の予期しない重篤な有害事象の当局報告

研究責任者は、先進医療承認研究を行う場合は、先進医療の規定に則った当局報告も行う。有害事象の内容により報告期限の規定に留意する。

報告期限：

7 日以内：死亡あるいは死亡の恐れ

15 日以内：その他の重篤な副作用

研究責任者は、当局へ提出した報告書の写を理事長宛に提出する。提出窓口は研究倫理審査委員会事務局とする。研究倫理審査委員会事務局は、提出された報告書の写の写を医療安全管理室へ提出する。

6. 5. 厚生労働科学研究の規定に基づく「健康危険情報」の当局報告

当該研究の資金源が厚生労働科学研究の場合、研究責任者は当該研究の研究代表者に対して健康危険情報の報告に必要な情報を提供する。

研究代表者が当センターの職員の場合は、「健康危険情報」の規定に則り、当局報告を行う。研究責任者は、当局へ提出した報告書の写を理事長宛に提出する。提出窓口は研究倫理審査委員会事務局とする。研究倫理審査委員会事務局は、提出された報告書の写の写を医療安全管理室へ提出する。

なお、他施設で起きた重篤な有害事象の場合も研究責任者は情報を入手した場合は当局報告を行う。この場合は研究倫理審査委員会事務局への提出は不要である。

表 1. 規制当局へ各種報告

規制・制度	制度上報告責務のある者 (当センターでの運用上の報告者)	報告先及び FAX 番号	報告すべき内容 ・ 既知/未知 ・ 因果関係 ※その他の特記事項
統合指針・臨床指針	臨床研究機関の長 (理事長)	厚生労働大臣 (医政局研究開発振興課) 03-3503-0595	・ 未知のみ ・ 因果関係種別なし (有害事象) ※当該臨床研究と関連する予期しない重篤な有害事象であり、対照群についても報告が必要
医薬品医療機器等法 (第 68 条の 10 第 2 項)	病院開設者、医師その他の医療関係者 (研究責任者/医療安全管理室)	医薬食品局安全対策課 03-3508-4364	・ 既知/未知の規定なし ・ 因果関係ありのみ (副作用) ※保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があるものが対象
先進医療制度	実施保険医療機関 (研究責任者)	東京社会保険事務局 ※電話番号 03-5155-1700 厚生労働大臣 (保険局医療課) 03-3503-0595	・ 既知/未知いずれも ・ 因果関係がありのみ (副作用) ※報告期限あり 国内外を問わず、実施する先進医療に係る国民の生命、健康の安全に直接係る危険情報の報告
厚労科研の健康危険情報	厚労科研費の研究代表者 (制度上の責務者と同様)	厚生労働省健康危機管理調整官 (大臣官房厚生科学課) 03-3505-0183	・ 既知/未知いずれも ・ 因果関係ありのみ (副作用) ※科学的根拠が明確な副作用が対象 WHO, FDA など国外の研究機関が重大な健康問題として警告しているもの

7. 予期しない重篤な有害事象に関する情報公開

当センター内で発生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、国立研究開発法人国立がん研究センターの研究倫理審査のページにて公表する。

附 則

(施行期日)

この要領は、平成22年4月1日より施行する。

附 則 (平成24年要領第2号)

(施行期日)

この要領は、平成24年3月28日から施行する。

附 則 (平成24年要領第17号)

(施行期日)

この要領は、平成24年11月1日から施行する。

附 則 (平成26年要領第9-5号)

(施行期日)

この要領は、平成26年4月1日から施行する。

附 則 (平成26年要領第11-2号)

(施行期日)

この要領は、平成26年9月1日から施行する。

附 則 (平成27年要領第8号)

(施行期日)

この要領は、平成27年4月1日から施行する。

附 則 (平成27年要領第13号)

(施行期日)

この要領は、平成27年4月1日から施行する。