

人を対象とする医学系研究における安全性情報の取り扱いに関する 標準業務手順書

第 1.4 版(2018 年 10 月 1 日)

慶應義塾大学医学部
慶應義塾大学病院

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等(以下、「本学」という。)において、教職員が実施する人を対象とする医学系研究について、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:

- ① 所属部門・部署のセーフティーマネージャー
- ② 病院医療安全管理部 (内線 62037)

2. 定義

本手順書における用語を以下のように定める。

2.1. 人対象医学系研究指針

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 29 年 2 月 28 日 文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)を指す。

2.2. 人を対象とする医学系研究

慶應義塾大学医学部及び慶應義塾大学病院等において行われる医学系研究であって、人及び人体から取得された試料および研究に用いられる情報を対象として、健康の保持増進又は患者の予後若しくは生活の質の向上に資する知識を得ることを目的として実施されるものをいう。

2.3. 研究者等

研究責任者その他の人を対象とする医学系研究(実施及び試料・情報の収集・分譲を行う機関における業務の実施を含む)に携わる関係者をいい、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人対象医学系研究に関する業務の一部に従事する者を除く。

2.4. 研究責任者

慶應義塾大学医学部及び慶應義塾大学病院において、人対象医学系研究の実施に携わるとともに、人を対象とする医学系研究に係る業務を統括する者をいう。

2.5. 研究機関の長

学校法人慶應義塾の長(理事長)をいう。

2.6. 倫理審査委員会等

慶應義塾大学医学部倫理委員会および慶應義塾大学医学部・病院生命医科学倫理監視委員会を指す。

2.7. 介入

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。

2.8. 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など、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。

2.9. 有害事象 (Adverse event, AE)

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。

2.10. 副作用

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。

2.11. 不具合等

医療機器に関する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。

2.12. 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

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研究との因果関係が否定できないものを指す。明らかに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

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、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”(生命を脅かす; 緊急処置を要するもの)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、研究機関、被験者、その他当該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。

2.13. 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. 研究者等の責務

研究者等は、侵襲を伴う研究の実施において重篤な有害事象の発生を知った場合には、本手順書等に従い、研究対象者等への説明等、必要な措置を講じるとともに、速やかに研究責任者に報告しなければならない。

4. 研究責任者の責務

4.1. 原則

(1) 危険の最小化と安全確保

研究責任者は、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。

(2) 安全確保のための情報収集

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。

4.2. 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、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。

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報告

(1) 他施設への報告

研究責任者は、他の研究機関と共同で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。

(2) 研究機関の長による周知への協力

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

4.4. 安全性情報の収集、検討、報告

(1) 情報の収集および検討

研究責任者は、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。

(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を変更しなければならない。

4.5. 研究実施状況の確認

(1) プロトコル逸脱の把握および検討

研究責任者は、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。

(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を変更しなければならない。

4.6. 年次報告

研究責任者は、毎年1回、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。

4.7. 研究の中止または終了

(1) 継続が合理的でない研究

研究責任者は、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研究により十分な成果が得られた場合には、当該研究を中止または終了しなければならない。

(2) 中止および終了の報告

研究責任者は、研究を中止し、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、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研究を中止又は終了した場合については、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。

4.8. 研究関連情報の把握、報告、共有

(1) 情報の把握と報告

研究責任者は、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する。

(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。

5. 研究機関の長の責務

5.1. 原則

研究機関の長は、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。

5.2. 重篤な有害事象および不具合等への対応

(1) 初期対応

研究機関の長は、研究責任者から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。

(2) 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、その内容を倫理審査委員会等に通知し、意見を求めるものとする。

(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

5.3. 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。

5.4. 厚生労働大臣等への報告

(1) 予期し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、侵襲性を有する介入を伴う研究において、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。

(2) 多施設共同研究における他施設への報告内容の周知

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研究機関へ周知するものとする。

5.5. 研究機関の長は、学校法人慶應義塾において定める規程により、適用される倫理指針に定める権限又は事務を慶應義塾大学医学部長、慶應義塾大学病院長に委任する。

6. 安全性情報の報告手順

6.1. 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、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、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学術研究支援課とする。

信濃町キャンパス学術研究支援課内（生命医科学倫理監視委員会事務局）

電子メール： med-bemoc-office@adst.keio.ac.jp

電話：03-5363-3503（内線 62014）

FAX：03-3353-1256

【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. 研究に関する情報

- ① 承認番号(医学部倫理委員会)
承認時に交付されたもの。
 - ② 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
 - ③ 研究課題名
承認時のもの。
 - ④ 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)
 - ⑤ 研究対象者(被験者)識別コード
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
- ① 有害事象名(診断名)、予測可能性(既知・未知)
 - ② 発現日(西暦年月日)
 - ③ 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
先天異常、上記に準じて重篤
 - ④ 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. 研究上の実施事項に関する情報(試験薬、因果関係、事後措置など)
- ① 実施期間(投与・使用など)(西暦年月日、開始日・終了日)
 - ② 有害事象との因果関係(下記から選択)
[否定できない(5.明らかにあり Definite、4.おそらくあり Probable、3.可能性あり Possible)/ 否定できる(2.おそらくなし Unlikely、1.なし Not related)]
 - ③ 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
- ① 研究の継続に関する判断
[続行 / 中断 / 中止 / 終了 / その他()]
 - ② 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

- ① 研究対象者(被験者)の情報(年齢、性別、原疾患、併発症など)
 - ② 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」)
 - ③ 直前に行った投薬等の介入(例:「試験薬投与後2日目に…」)
 - ④ 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。
- ① 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)
 - ② 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)
 - ③ 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)
- (4) 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。

6.2. 信濃町キャンパス学術研究支援課は、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、倫理審査委員会等へ当該報告を送付し意見を求める。

6.3. 倫理審査委員会等は、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学術研究支援課を通じて研究機関の長へ通知する。

6.4. 研究機関の長は、倫理審査委員会等の意見を踏まえ、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、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

6.5. 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

- (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、遅滞なく研究機関の長へ提出する。
- (2) 上記報告書の提出先は、信濃町キャンパス学術研究支援課とする。

7. 提出された報告書の取り扱い

- 7.1. 信濃町キャンパス学術研究支援課は、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、倫理審査委員会等へ当該報告を送付し意見を求める。
- 7.2. 倫理審査委員会等は、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学術研究支援課を通じて研究機関の長へ通知する。
- 7.3. 研究機関の長は、倫理審査委員会等の意見を踏まえ、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

8. 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。

8.1. 指針に基づく、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

- (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、その実務を信濃町キャンパス事務長ならびに大学病院事務局長が受け、信濃町キャンパス学術研究支援課・病院臨床研究推進センターが補佐する。
- (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信濃町キャンパス学術研究支援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学術研究支援課・病院臨床研究推進センターが確認、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。
- (3) 厚生労働大臣への報告内容は、医学部運営会議、病院運営会議、臨床研究推進センター運営委員会、医学部倫理委員会、病院医療安全管理部へ通知する。

9. 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、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。

10. 本学において発生した重篤な有害事象報告の情報管理

- 10.1. 信濃町キャンパス学術研究支援課は、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。
- 10.2. 収集した情報は病院医療安全対策管理部と共有し、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。

11. その他

- 11.1. 有害事象の報告をするにあたり、本手順書を遵守する他、医療をはじめとする関係法令・通達・ガイドライン並びに学校法人慶應義塾、慶應義塾大学医学部、慶應義塾大学病院の規則・内規等も遵守するものとする。
- 11.2. 本手順書の改訂は、医学部運営会議ならびに病院運営会議の議を経て、医学部長ならびに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。

以上

附則 第 1.0 版(平成 27 年 2 月 17 日)

本手順書は平成 27 年 4 月 1 日より施行する

附則 第 1.1 版(平成 28 年 2 月 16 日)

本手順書は平成 27 年 11 月 1 日より施行する

附則 第 1.2 版(平成 28 年 10 月 11 日)

本手順書は平成 28 年 9 月 1 日より施行する

附則 第1.3版(平成29年5月30日)

本手順書は平成 29 年 5 月 30 日より施行する。ただし施行にあたっては、指針附則(平成 29 年2月 28 日文部科学省・厚生労働省告示第1号)の規定に従うものとする。

附則 第 1.4 版(平成 30 年 9 月 25 日)

本手順書は平成 30 年 10 月 1 日より施行する