

疾病等標準業務手順書
～臨床研究法対応版～

九州大学病院

第4版 2022年8月17日

目次

1. 目的および適用範囲	1
2. 組織体制および責務	1
3. 有害事象の定義	2
3.1. 有害事象 (AE ; Adverse Event)	2
3.2. 疾病等	2
3.3. 重篤な有害事象 (SAE ; Serious Adverse Event)	2
3.4. 予測できない有害事象 (疾病等を含む)	2
3.5. 因果関係	3
4. 安全性情報等の取り扱い	3
4.1. 収集・評価等が必要な安全性情報	3
4.2. 有害事象・不具合等の一次評価	3
5. 有害事象報告・不具合報告の手順	4
5.1. 初回情報入手時の対応	4
5.2. 追加情報の入手時の対応	5
6. CRB への有害事象および不具合報告	5
6.1. 報告の方法等	5
6.2. 報告書様式	5
7. 厚生労働大臣への疾病等報告 (未承認・適応外の場合に限る)	6
7.1. 報告の方法等	6
7.2. 報告書様式	6
8. 定期報告	6
8.1. CRB への定期報告	6
8.2. 厚生労働大臣への定期報告	7
9. その他の安全性情報共有	7
9.1. 科学的文献等の研究者間の情報共有	7
9.2. 企業との情報共有	7
10. 資料の保存	7
11. 改訂履歴	8
12. 附表	9

1. 目的および適用範囲

本手順書は、特定臨床研究における安全性情報の取扱いに関わる用語の定義を定め、九州大学病院において当該研究に関与する者が、安全性情報を適切に取扱うための手順その他必要な事項を定めるものである。なお、本手順書は「臨床研究法」（平成 29 年法律第 16 号。以下「法」）、「臨床研究法施行規則」（平成 30 年厚生労働省令第 17 号。以下「規則」）ならびに「臨床研究法施行規則の施行等について」（平成 30 年 2 月 28 日医政経発 0228 第 1 号、医政研発 0228 第 1 号。以下「課長通知」）等に基づき作成した。本手順書中に記載した通知等やそれらに付随する指定様式は、今後の改正通知等に代えて差し支えない。

また、特定臨床研究ではない臨床研究（臨床研究法実施基準遵守義務が努力義務とされている臨床研究に該当）の場合も、本手順書を準用する。

ただし、医薬品医療機器等法（昭和35年法律第145号）に基づく治験・市販後調査にかかる副作用等報告に関しては、本手順書は適用しない。

医療機器、再生医療等製品を用いた研究においては、医薬品を医療機器、再生医療等製品、有害事象又は疾病等を有害事象及び不具合と適切に読み替えるものとする。

2. 組織体制および責務

2.1. 研究責任医師

当該研究を実施する者であり、かつ、その者の所属する実施医療機関において当該研究に係る業務を統括し、その責任を担う医師または歯科医師をいう。

2.2. 研究代表医師

多施設共同研究の場合に、複数の研究責任医師を代表する研究責任医師をいう。研究代表医師は、研究責任医師を代表して認定臨床研究審査委員会等へ報告書の提出や当該研究に関与する者への情報共有を行う。

2.3. 研究分担医師

実施医療機関において、研究責任医師の指導の下に、当該研究に係る業務を分担する医師または歯科医師をいう。

2.4. 実施医療機関の管理者

当該研究を実施する個々の医療機関の長をいう。

実施医療機関の管理者は、当該研究が適正に実施されるよう必要な監督を行う。また、定期的に臨床研究に従事する者の教育又は研修の機会を確保する。

2.5. 認定臨床研究審査委員会

特定臨床研究の実施または継続の適否その他、研究に関し、安全性および科学的妥当性を倫理的および科学的な観点から審議するために設置された合議制の機関をいう。(以下、「CRB」)

2.6. 効果安全性評価委員会

効果安全性評価委員会を設置する場合、その業務詳細は、別途「効果安全性評価委員会に関する手順書」に定める。

2.7. 医薬品等提供者、医薬品等製造販売業者またはその特殊関係者（以下「製販業者等」）

医薬品等提供者とは、研究責任医師（多施設の場合は、研究代表医師）に対して当該研究に用いる医薬品、医療機器、再生医療等製品（以下「医薬品等」）を提供する者をいう。医薬品等製造販売業者とは、当該医薬品等を製造販売し、またはしようとする者をいい、医薬品等製造販売業者と特殊の関係のある者とは、当該医薬品等製造販売業者の子会社等をいう。

3. 有害事象の定義

3.1. 有害事象（AE；Adverse Event）

当該研究との因果関係の有無を問わず、当該研究の対象者に生じたすべての好ましくないまたは意図しない疾病もしくはその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいう。

3.2. 疾病等

臨床研究法上の「疾病等」とは、特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害もしくは死亡または感染症に加え、臨床検査値の異常や諸症状をいう。すなわち、当該研究との因果関係が否定できない有害事象をいう。

3.3. 重篤な有害事象（SAE；Serious Adverse Event）

有害事象のうち、以下のいずれかに該当するものを重篤な有害事象という。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのある疾病等
- 3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのある疾病等
- 6) 1) から5) に準じて重篤である疾病等
- 7) 後世代における先天性の疾病または異常

3.4. 予測できない有害事象（疾病等を含む）

未承認または適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究の場合、当該医薬品等の概要から予測することができないものをいう。

未承認または適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究以外の場合、すでに公表された信頼できる資料（当該医薬品等の添付文書等）から予測することができないもの、又は予測することができるものであって、その発生傾向を予測することができないもの若しくはその発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生若しくは拡大のおそれを示すものをいう。

3.5. 因果関係

有害事象が発現した場合、研究責任医師は、当該研究に用いる医薬品等に起因するもののみではなく、研究の実施に起因するもの全般との因果関係を評価すること。

因果関係は以下のいずれかの区分で判定する。また、「因果関係なし」と判断した場合は、その理由を記録する。

- 因果関係なし
- 因果関係あり

4. 安全性情報等の取り扱い

4.1. 収集・評価等が必要な安全性情報

本手順書中に取り扱う安全性情報は、次のものとする。当該研究が終了するまで継続して収集・評価等を行う。

- 1) すべての有害事象
- 2) 当該研究に用いる医療機器または再生医療等製品（以下「機器等」）の不具合であって、その不具合により重篤な有害事象が発生するおそれがあるもの
- 3) 科学的文献その他の関連する情報（研究論文や学術集会の発表等の情報）
- 4) 医薬品等提供者または医薬品等製造販売業者から入手した副作用、有効性および安全性情報
- 5) 未承認の医薬品を用いる場合は、当該医薬品の毒性および薬理作用に関する試験結果
- 6) 既承認の医薬品等を用いる場合は、当該医薬品等の使用上の注意等の改訂内容
- 7) 当該医薬品等の品質、回収等に関する情報

4.2. 有害事象・不具合等の一次評価

前項 1)および 2)の情報を最初に入手した研究責任医師は、当該情報について次の項目を検討する。有害事象が複数発現した場合には事象毎に検討する。

当該研究以外で発生した情報（前項 3)~7)）については研究責任医師（多施設の場合は、研究代表医師）が一次評価を行うこととする。

- 1) 有害事象の場合、その重篤性
- 2) 当該医薬品等との因果関係
- 3) 被疑薬等の特定

- 4) 予測可能性
- 5) 不具合においては有害事象発生のおそれの有無

5. 有害事象報告・不具合報告の手順

5.1. 初回情報入手時の対応

- 1) 研究対象者において有害事象もしくは機器等の不具合が発生した場合、当該実施医療機関の医師等は、研究対象者の治療および安全確保を行うとともに、研究責任医師へ報告する。研究責任医師が不在の場合は、研究分担医師が研究責任医師の責務を代行する。研究責任医師は、当該有害事象の回復または観察不要と判断するまで、観察を継続する。

なお、すべての有害事象は診療録に記入する。症例報告書にはその記載要領等に従い記入する。その他、研究計画書に定めた報告書や記録用紙等があれば記入する。

- 2) 重篤な有害事象・不具合の緊急報告（7,15,30日報告）

研究責任医師は、当該事象が当該研究との因果関係にかかわらず^{注1)}重篤な有害事象（疾病等を含む）・感染症・機器等の不具合により重篤な疾病等が発生するおそれのあるものであった場合、6.2に示す報告書^{注2)}を記入する。ただし、研究計画書に緊急報告対象外とする事象を定めている場合はこの限りではない。

注1) 九大病院における自主的に定める規程であり、研究代表医師、実施医療機関の管理者およびCRBへ報告を必須とする。

注2) この報告書の様式は、後述する統一書式の内容を含めば、研究目的に合わせたものを研究毎に準備することができる。

- 3) 非重篤の有害事象（15日報告）

未承認又は適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究以外の特定臨床研究の場合、研究責任医師は、特定臨床研究の実施によるものと疑われるもので感染症によるもののうち、予測できないものの非重篤の事象であると判断した場合は、2)に準じて報告する。報告時には報告書のコメント欄等に非重篤であることを記入する。

- 4) 単施設での研究の場合

研究責任医師は、2)、3)で記入した報告書を実施医療機関の管理者およびCRBに宛ててCRB事務局へ提出する（6参照）。

また、その内容を研究分担医師や当該研究に従事する者へ周知するとともに、具体的な措置があれば周知徹底する。

- 5) 多施設共同研究の場合

(1) 研究責任医師は、2)、3)で記入した報告書を研究代表医師に提出する。研究代表医師は、報告書を手にした場合、当該情報についての確認および評価を行う。

発生施設の研究責任医師と見解に相違がある場合は、当該研究責任医師と協議の上、調整する。研究代表医師は、当該報告書を CRB に提出する。

- (2) 研究代表医師は、CRB に報告した当該報告書の写しを速やかに全ての研究責任医師に周知する。
- (3) 研究代表医師から周知された有害事象情報に関して、研究責任医師は所属する実施医療機関の規定に従い、実施医療機関の管理者に報告する。

5.2. 追加情報の入手時の対応

当該事象に関する追加情報が得られた場合には、速やかに追加報告を行う。その報告手順は 5.1 に準ずる。

6. CRB への有害事象および不具合報告

6.1. 報告の方法等

- 1) 報告対象と報告期限は 12.附表の表 1～4 に示すとおりであり、研究責任医師（多施設共同研究の場合、研究代表医師）が当該事象を知った日を起算日（0 日）とする。
- 2) 研究代表医師は、CRB での審査後、CRB 事務局から統一書式 4「審査結果通知書」を受領する。研究代表医師は、その通知書の写しを他の研究責任医師へ周知し、研究責任医師は所属する実施医療機関の規定に従い、実施医療機関の管理者に報告する。
- 3) 研究責任医師(多施設共同研究の場合、研究代表医師)は、CRB から照会や研究継続に関する意見を述べられた場合、必要な措置をとり、その内容を実施医療機関の管理者および CRB に報告する。多施設共同研究の場合、研究代表医師は、すべての研究責任医師に当該情報を共有する。研究責任医師は、所属する実施医療機関の管理者に報告する。

6.2. 報告書様式

原則として、統一書式を使用する。さらに、実施医療機関の管理者および CRB へ報告をする際には、本手順書別添の送付状「安全性情報に関する報告」を添付する。

1) 統一書式

「臨床研究法の統一書式について」(事務連絡 令和 2 年 12 月 25 日)に定められたもの。

- ① 統一書式 8「医薬品の疾病等報告書」
- ② 統一書式 9「医療機器の疾病等又は不具合報告書」
- ③ 統一書式 10「再生医療等製品の疾病等又は不具合報告書」
- ④ 詳細記載用書式

ただし、厚生労働大臣への疾病等報告書(別紙様式 2-1 および別紙様式 2-2)を添付する場合(7 参照)、統一書式 8、9 の「疾病等発現者の情報」以降の記載は不要。

2) 当該研究用に作成した報告書様式等

統一書式の内容は必ず含まれているものとする。

7. 厚生労働大臣への疾病等報告（未承認・適応外の場合に限る）

研究責任医師（多施設共同研究の場合、研究代表医師）は、規則第 56 条に定められたものを厚生労働大臣へ報告しなければならない。

7.1. 報告の方法等

- 1) 未承認または適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究において、発生施設の研究責任医師（多施設共同研究の場合、研究代表医師）は当該研究との因果関係が疑われる未知の重篤な疾病等を厚生労働大臣に報告しなければならない。
- 2) 報告期限は 12.附表の表 5 に示すとおりであり、研究責任医師（多施設共同研究の場合、研究代表医師）が当該事象を知った日を起算日（0 日）とする。
- 3) 多施設共同研究の場合、研究代表医師はその報告書の写しを用いてすべての研究責任医師に情報提供する。研究責任医師は所属する実施医療機関の規定に従い、実施医療機関の管理者に報告する。

7.2. 報告書様式

報告様式は、「臨床研究法施行規則の施行等について」（医政経発 0228 第 1 号、医政研発 0228 第 1 号 課長通知 平成 30 年 2 月 28 日）に定められたものを使用する。記入欄が不足する場合は、別紙に記載し、本報告書に添付すること。なお、この報告書は、原則 jRCT を使用して作成する。

- ① 別紙様式 2-1 「疾病等報告書（医薬品）」
- ② 別紙様式 2-2 「疾病等報告書（医療機器）」

この jRCT のシステムにより報告書の PDF ファイルと XML ファイルが作成されるので、両ファイルを同システムから PMDA にメール送信することで報告とする。システムの使用方法は登録者操作マニュアル「臨床研究実施計画・研究概要公開システム操作マニュアル【登録者編】」を参照のこと。

8. 定期報告

研究責任医師（多施設共同研究の場合、研究代表医師）は、当該研究の実施状況を CRB および厚生労働大臣へ定期的に報告する。

8.1. CRB への定期報告

本研究の実施計画を jRCT に公開した日から起算して、1 年ごとに、当該期間満了後 2 ヶ月以内に行う。統一書式 5 「定期報告書」（6.2 事務連絡に定められたもの）を作成し、実施医療機関の管理者および CRB に報告を行う。

「当該臨床研究に係る疾病等の発生状況およびその後の経過」欄は、CRB 又は厚生労働大臣へ報告した疾病等について記入し、「当該臨床研究の安全性および科学性妥当性につい

での評価」欄は9.1.1)を参照し記入する。CRB 審査後は、6.1.2)に準ずる。

8.2. 厚生労働大臣への定期報告

CRB が意見を述べた日から起算して、1 ヶ月以内に行う。課長通知に定められた別紙様式 3「定期報告書」を jRCT 上で作成し、厚生労働大臣に報告を行う。「法第 13 条に基づく疾病等報告件数（事象毎）」欄には CRB に報告した有害事象の件数を記入する。報告後は、7.1.3)に準ずる。

9. その他の安全性情報共有

9.1. 科学的文献等の研究者間の情報共有

研究責任医師（多施設共同研究の場合、研究代表医師）は、当該研究を終了するまでの間、4.1.3)～7)に示す当該研究の実施に関するリスクの予測や有効性・安全性の確保に必要な情報の把握に努めるとともに、以下の報告を行う。また、その情報をすべての研究責任医師に周知する。

- 1) 4.1.3)～7)の情報について、当該研究の継続に影響を与えられと考えられるものであった場合、CRB へ提出する定期報告書に当該情報を踏まえ、当該臨床研究の安全性および科学的妥当性についての評価を記入して報告する。新たな情報がある場合、論文又は文献等を添付する。
- 2) 4.1.7)の品質情報について、研究責任医師（多施設共同研究の場合は、研究代表医師）は当該医薬品等の回収や当該研究の停止等が発生する場合は、速やかに CRB に報告する。

9.2. 企業との情報共有

製販業者等（医薬品等の製造委託業者を含む）との情報共有は、あらかじめ研究毎に共有する情報やその手順を取り決めておくこととする。なお、法第 13 条および法第 14 条に基づき CRB や厚生労働大臣へ疾病等報告をした場合、その情報を直ちに製販業者等へ報告する旨を製販業者等との契約書等に定めなければならない。

10. 資料の保存

研究責任医師（多施設共同研究の場合、研究代表医師）は、本手順書に基づいて作成した報告書等の資料を当該研究が終了した日から 5 年間、実施医療機関に保存する。

なお、当該研究が終了した日とは、jRCT に総括報告書の概要を公開した日であり、途中で参加をやめた医療機関も同じくこの日を起算日として記録を保存する必要があることに留意する。

11. 改訂履歴

版番号	作成・改訂日	改訂理由／内容
第 1.0 版	2019 年 1 月 16 日	初版作成
第 1.1 版	2019 年 2 月 6 日	事務確認に伴う改訂
第 2.0 版	2020 年 1 月 14 日	臨床研究法の統一書式改訂および報告手順の見直し
第 3.0 版	2020 年 8 月 17 日	記載整備
第 4.0 版	2022 年 8 月 17 日	記載整備

12. 附表

表1 未承認又は適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究からのCRBへの重篤な有害事象（疾病等を含む）報告

因果関係	予測性	重篤性	報告期限	定期報告
疑われる	未知	死亡 死亡のおそれ	7日	○
	既知	死亡 死亡のおそれ	15日	○
	未知	(1) 入院・入院延長 (2) 障害 (3) 障害のおそれ (4) 上記 ^{注3)} に準じて重篤 (5) 先天性の疾病・異常	15日	○
	既知 ^{注1)}	上欄の(1)～(5)	速やかに ^{注4)}	○
	未知/既知	非重篤	不要	○
なし ^{注1)}	未知/既知	上記の重篤な有害事象	速やかに ^{注4)}	○

注1) 九大病院における自主的に定める規程である。

注3) 死亡、死亡のおそれ、入院・入院延長、障害、障害のおそれに準じる。

注4) 15日を目途に提出

表2 未承認又は適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究以外の特定臨床研究からのCRBへの重篤な有害事象（疾病等を含む）報告（感染症^{注5)}によるものを除く）

因果関係	予測性	重篤性	報告期限	定期報告
疑われる	未知/既知	死亡	15日	○
	未知	(1) 入院・入院延長 (2) 障害 (3) 死亡のおそれ/障害のおそれ (4) 上記 ^{注3)} に準じて重篤 (5) 先天性の疾病・異常	15日	○
	既知	上欄の(1)～(5)	30日	○
	未知/既知	非重篤	不要	○
なし ^{注1)}	未知/既知	上記の重篤な有害事象	速やかに ^{注4)}	○

表3 未承認又は適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究以外の特定臨床研究からのCRBへの重篤な有害事象（疾病等を含む）報告（感染症^{注5}によるもの）

因果関係	予測性	重篤性	報告期限	定期報告
疑われる	未知	すべて（非重篤を含む）	15日	○
	既知	死亡	15日	○
		(1) 入院・入院延長 (2) 障害 (3) 死亡のおそれ/障害のおそれ (4) 上記 ^{注3} に準じて重篤 (5) 先天性の疾病・異常	15日	○
		既知	非重篤	不要
なし ^{注1}	未知/既知	上記の重篤な有害事象	速やかに ^{注4}	○

注5) 感染症とは、生物由来製品において、生物由来の原料または材料から、当該医薬品等への病原体の混入が疑われる場合等を指す。またHBV、HCV、HIV等のウイルスマーカーの陽性化についてもこの対象となる。

表4 医療機器又は再生医療等製品を用いた特定臨床研究からのCRBへの不具合報告

因果関係	予測性	重篤性	報告期限
疑われる	未知/既知	以下の重篤な疾病等が <u>発生するおそれ</u> がある不具合 (1) 死亡 (2) 死亡のおそれ (3) 入院・入院延長 (4) 障害 (5) 障害のおそれ (6) 上記 ^{注3} に準じて重篤 (7) 先天性の疾病・異常	30日 ^{注6}

注6) 不具合によって重篤な疾病等が発生したものは表1～3の重篤な有害事象（疾病等を含む）報告であることに留意する。

表 5

未承認又は適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究からの厚生労働大臣への疾病等報告

因果関係	予測性	重篤性	報告期限	報告先
疑われる	未知	死亡 死亡のおそれ	7 日	厚労大臣(PMDA)
		(1) 入院・入院延長 (2) 障害 (3) 障害のおそれ (4) 上記 ^{注3)} に準じて重篤 (5) 先天性の疾病・異常	15 日	

【別添】

年 月 日

- 九州大学病院 臨床研究審査委員会 委員長 殿
- 九州大学病院 病院長 殿

- 研究代表医師
- 研究責任医師

該当するものにチェック

所属
氏名

安全性情報に関する報告

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

下記資料を提出しご報告致します。何卒宜しくお願い申し上げます。

敬具

記

該当するものすべてに
チェック

【試験の区分①】

- 未承認又は適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究
- 未承認又は適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究以外の特定臨床研究

【試験の区分②】

- 九大病院 CRB を利用した 特定臨床研究又は臨床研究法準拠試験
- 外部の CRB を利用した 特定臨床研究又は臨床研究法準拠試験
- ↳ 九大：主幹施設 九大：参加施設

【添付資料】

1. 有害事象又は不具合の発生をご報告致します。
 - 医薬品の疾病等報告書（第 報）（ 非重篤）
 - 医療機器の疾病等又は不具合報告書（第 報）（ 非重篤）
 - 再生医療等製品の疾病等又は不具合報告書（第 報）（ 非重篤）
 - 詳細記載用書式（ 非重篤）
2. 規制当局へ報告したことをご報告致します。
 - 別紙様式 2-1 「疾病等報告書（医薬品）」（写）
 - 別紙様式 2-2 「疾病等報告書（医療機器）」（写）
3. 下記事項をご報告致します。
 -

報告回数を記入
（以下同じ）

試験の区分①で既承認を選択した場合は、
因果関係が疑われる未知・非重篤の感染症
を報告する際にチェック（以下同じ）

品質不良・回収に関する報告、定期報告等
を記入すること

以上

本資料に関するお問い合わせは下記までお願い致します。
所属部署 / 担当者名：
TEL(内線) / e-mail：

報告内容に関する問合せ窓口を記入