**疾病等および不具合が発生した場合の対応に関する手順書**

雛形　Ver. 1.1

広島大学病院 広島臨床研究開発支援センター

2022年1月25日

臨床研究課題名

「〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇〇」

研究責任医師

実施医療機関名：〇〇○〇〇○

所　　　　　属：〇〇○〇

氏　　　　　名：〇〇〇　〇〇〇〇

第Ｘ.Ｘ版

作成日：　ＹＹ年ＭＭ月ＤＤ日

【注意事項】

　 この項目を含め赤字は消去して使用してください。

臨床研究課題名、研究責任者名等〇〇の箇所に具体的な内容を記載すること。

版管理、手順書作成日等の管理を実施すること。

目次以降のページについて、研究特有なことがない限り、修正等は必要ないが、

研究課題名は必ず追記すること。

改訂履歴

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 版番号 | 改訂日 | 改訂理由 |
|  |  |  |
|  |  |  |

1. 目的

この手順書は、『（研究課題名）〇〇〇〇〇〇』において、疾病等が発生した場合の対応に関する手順及びその他必要な事項を定めるものである。

1. 定義

　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、障害若しくは死亡又は感染症であり、意図しない徴候、臨床検査値の臨床的に有意な変動、症状、合併症の悪化を含む。

不具合とは、研究に用いる医療機器について、破損、作動不良等広く品質、安全性、性能等に関する医療機器の具合がよくないことをいい、設計、交付、保管、使用のいずれの段階によるものであるかを問わない。

1. 疾病等を知り得た医師から研究責任医師への疾病等報告

当該臨床研究を実施する者は疾病等の発生を認めた場合は，速やかに研究責任医師に報告するものとする。

1. 疾病等の評価

研究責任医師は、発生した疾病等について重篤度、予測性、因果関係及び重症度を評価する。

1. 重篤度の評価

発生した疾病等が、次に掲げるいずれかに該当する場合は、「重篤な疾病等」として取り扱う。

【注意】当該臨床研究の研究計画書に疾病等の範囲，重篤度に関する別の規定がある場合は、研究計画書の規定を用いること。

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又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. ウからオまで並びに死亡及び死亡につながるおそれのある疾病等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又は異常
8. 予測性の評価

発生した疾病等について、次に掲げる文書等に記載されておらず、予測することができない場合は「予測できない」ものとして扱う。また、研究に適用可能な情報から予測可能であっても、その発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生もしくは拡大のおそれを示すものは、「予測できない」ものとして扱う。

1. 研究計画書又は説明文書
2. 試験薬概要書又は試験機器概要
3. 添付文書（既承認医薬品・医療機器を用いる場合）
4. 因果関係の評価

プロトコル治療との因果関係は以下の5つに分類する

1. あり：明確に疾病等が、プロトコル治療により生じた/重症化したことが明らかで、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）による可能性がほとんどないと判断される。

2. おそらくある：疾病等が、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）により生じた/重症化した可能性はありそうになく、プロトコル治療によると考える方が合理的（plausible）と判断される。

3. ありうる：疾病等が、プロトコル治療により生じた/重症化したのか、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）によるのかいずれとも決めがたい。

4. ありそうにない：疾病等が、プロトコル治療により生じた/重症化した可能性はありそうになく、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）によると考える方が合理的（plausible）と判断される。

5. なし：疾病等が、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）により生じた/重症化したことが明らかで、プロトコル治療による可能性がほとんどないと判断される。

上記分類のうち、1-3のいずれかと判断された場合は「因果関係あり」とし、4及び5のいずれかと判断された場合は 「因果関係なし」とする。

1. 重症度の評価

疾病等の程度はCommon Terminology Criteria for Adverse Event v5.0（CTCAE v5.0）に準じ、以下のように評価する。なお、実際治療したかどうかではなく必要性で判定する。

Grade1：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）

Grade2：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＊）

Grade3：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；身の回りの日常生活動作の制限＊＊）

Grade4：生命を脅かす（緊急処置を要する）

Grade5：死亡

Grade説明文中のセミコロン（；）は「または」を意味する。

＊身の回り以外の日常生活動作とは、食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。

＊＊身の回りの日常生活動作とは、入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で寝たきりでない状態をさす。

1. 疾病等発生時の研究対象者への対応

研究責任医師又は研究分担医師は、疾病等が発生した場合、研究対象者の安全確保のため必要に応じ研究対象者に対し、治療及び研究対象薬投与の中止等、適切な措置を講じる。治療等が必要となった場合は、その旨を研究対象者に伝える。

研究対象薬終了時の最終観察時点で疾病等が継続している場合は、それ以降もベースライン値の状態（Grade）に回復するまで、又は臨床的に安定するまで追跡調査を実施する。

1. 評価および記録

研究責任医師は、発現した疾病等について、原資料（診療録等）に疾病等名、発現日、重症度、重篤・非重篤の別、処置・治療の内容、転帰（回復した場合は回復時期、症状が固定した場合はその時期）を記載する。

1. 実施医療機関の管理者、認定審査委員会および厚生労働大臣（医薬品医療機器総合機構：PMDA）への疾病等の報告

研究責任医師は、以下に掲げる重篤な疾病等に関する事項を知ったときは、それぞれに定める提出期間内に実施医療機関の管理者及び当該実施計画に記載された委員会に報告する。

また、疾病等報告の際は、同時に試験薬の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者に情報提供を行う。さらに、未承認又は適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究を実施する場合における死亡、死亡のおそれ及び重篤な疾病等のうち、予測できないものについては、それぞれに定める期間内に厚生労働大臣（医薬品医療機器総合機構：PMDA）に報告する。

1. 報告期限

|  |
| --- |
| 医薬品 |
|  |  |  |  | PMDA | 委員会 | 定期報告 |
| 未承認・適応外 | 医薬品等 | 未知 | 死亡・死亡の恐れ | 7日以内 | 7日以内 | ○ |
| 重篤（１） | 15日以内 | 15日以内 | ○ |
| 非重篤 |  |  | ○ |
| 既知 | 死亡・死亡の恐れ |  | 15日以内 | ○ |
| 重篤（１） |  |  | ○ |
| 非重篤 |  |  | ○ |
| 既承認 | 医薬品等 | 未知 | 死亡 |  | 15日以内 | ○ |
| 重篤（２） |  | 15日以内 | ○ |
| 非重篤 |  |  | ○ |
| 既知 | 死亡 |  | 15日以内 | ○ |
| 重篤（２） |  | 30日以内 | ○ |
| 非重篤 |  |  | ○ |
| 感染症 | 未知 | 死亡・重篤(2) |  | 15日以内 | ○ |
| 非重篤 |  | 15日以内 | ○ |
| 既知 | 死亡・重篤（２） |  | 15日以内 | ○ |
| 非重篤 |  |  | ○ |

|  |
| --- |
| 医療機器・再生医療等製品 |
|  |  |  |  | PMDA | 委員会 | 定期報告 |
| 未承認・適応外・既承認 | 不具合 | 未知・　　既知 | 死亡・死亡の恐れ |  | 30日以内 |  |
| 重篤（１） |  | 30日以内 |  |
| 非重篤 |  |  |  |

重篤（１）：

１．治療のための医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等

　２．障害

　３．障害につながる恐れのある疾病等

　４．１から３まで並びに死亡及び死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤

である疾病等

　５．後世代における先天性の疾病又は異常

重篤（２）：

１．治療のための医療機関への入院又は入院期間の延長が必要とされる疾病等

　２．障害

　３．死亡又は障害につながる恐れのある疾病等

　４．死亡又は１から３までに掲げる疾病等に準じて重篤である疾病等

　５．後世代における先天性の疾病又は異常

1. 疾病等の報告は、「統一書式8」、「統一書式9」を、不具合報告は「統一書式9」を用いて行う。

発生の要因等が明らかでない場合でも、報告期限までにそれまでに判明している範囲で第1報として報告を行う。この場合、その後、速やかに詳細な要因等について続報として報告を行うものとし、続報は必ずしも報告期限までにしなくてもよい。

厚生労働大臣への疾病等報告は、jRCT（URL　<https://jrct.niph.go.jp/>）へアカウントにてログイン後、ページ下部の疾病等報告より、疾病等報告サービスをご利用して作成し、メールでPMDAに送信する。

【注意】多施設共同研究の場合には以下の段落を追記すること。

多施設共同臨床研究の各実施医療機関において重篤な疾病等が発生した場合には，当該実施医療機関の研究責任医師は速やかに当該実施医療機関の管理者に報告した上で、研究代表医師に報告する。また，報告を受けた研究代表医師は，上記（1）～（2）の規定に準じて委員会および厚生労働大臣（医薬品医療機器総合機構：PMDA）への疾病等の報告をおこなう。さらに共同研究をおこなっている他の研究責任医師に情報提供する。また他の研究責任医師は速やかに当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告する。

1. 実施医療機関の管理者、認定臨床研究審査委員会への定期報告

研究責任医師は実施医療機関の管理者に報告した上で、当該実施計画に記載された認定臨床研究審査委員会へ、当該特定臨床研究に関わる疾病等の発生状況及びその後の経過を原則として実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して1年ごとに当該期間満了後2月以内に報告する。

1. 委員会の意見への対応

研究責任医師は、委員会から意見を述べられた場合は、委員会からの意見について実施医療機関の管理者に対し報告を行う。また，委員会から述べられた意見に基づき具体的な対応が必要な場合には、その対応の内容を含めて実施医療機関の管理者に報告する。

1. 記録の保存

研究責任医師は、研究計画書に定める原資料の特定及び記録の保存に関する事項に従い、この手順書、疾病等報告書（写）及び委員会からの意見書その他必要な書類を保存する

1. 研究薬の副作用、有効性及び安全性に関する情報の提供に関する事項

【記載例】

（当該製薬企業等から資金提供を受ける場合）

当該医薬品等製造販売業者等が実施計画中の医薬品等の概要及び規則第25 条第２項第１号に規定する情報を実施医療機関に提供し、研究責任医師が法第13 条及び第14 条の規定に基づき審査委員会等へ報告した場合、その情報を当該医薬品製造販売業者にも直ちに報告する。

(上記以外の場合)

本臨床研究は法第２条第２項第１号に掲げる特定臨床研究以外のものであるが、研究代表(責任)医師は疾病等の情報を当該臨床研究に用いる医薬品等の医薬品等製造販売業者に情報提供するとともに、当該医薬品等製造販売業者から当該医薬品等の安全性に係る情報の提供を受けられるよう努める。