

---

# 有害事象報告に関する共通ガイドライン (JCTN-有害事象報告ガイドライン)

—ver1.1.1—

---

## Common Adverse Events Reporting Guideline in Japanese Cancer Trial Network



Ver1.0 発効 2015年4月1日

Ver1.1 発効 2019年3月1日

Ver1.1.1 発効 2019年5月10日

## 序文

本ガイドラインは、国立がん研究センター研究開発費 26-A-22「共同研究グループ間およびがん診療連携拠点病院間の連携によるがん治療開発研究の効率化と質的向上のための研究」班(主任研究者:福田治彦)のデータセンター連携小班(小班長:中村健一)において検討を行い、各グループの承認を経て発効したものである。この小班のミッションは、多施設共同臨床試験グループの中央支援機構の業務実施手順の情報共有および標準化であり、2008年よりがん研究助成金研究班 20指-6として各グループにおける試験実施体制や各種の手順の情報交換を行ってきた。2013年からはがん研究開発費 23-A-16として単なる情報共有のみならず、実施手順の標準化を図る試みを開始し、今回、有害事象報告、中央モニタリング、施設訪問監査の実施手順についてのコンセンサスをまとめ、6グループ共通のガイドラインとして公表することとなった。それにあわせて、26-A-22 データセンター連携小班を構成する Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)、Japan Clinical Oncology Group (JCOG)、Japan Clinical Research Support Unit (J-CRSU)、Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG)、Japanese Pediatric Leukemia/lymphoma Study Group (JPLSG)、West Japan Oncology Group (WJOG)の6グループを包括して Japanese Cancer Trial Network (JCTN)と称することとし、本ガイドラインの略称を「JCTN-有害事象報告ガイドライン」とした。本ガイドラインは、その後も国立がん研究センター研究開発費 29-A-15の活動の一環として絶えず見直しを継続している。

米国では National Cancer Institute (NCI) ががんの多施設共同試験グループを監視・支援する体制がとられており、NCI 主導で各グループ共通の登録システム、Electronic Data Capture (EDC) システム、有害事象報告システム、監査報告システムが既に導入されている。これらのシステムの標準化には研究者および中央支援機構の手間の軽減のみならず、臨床試験の質の担保、データの互換性、共同試験の促進といった数多くのメリットが存在する。

近年、日本からも研究者主導の多施設共同試験のエビデンスが数多く発信されるようになってきたが、日本の各臨床試験グループにおける試験実施手順には相違点が多く、複数の臨床試験グループに参加する研究者に不要な手間を強いることとなっていた。実施手順の標準化には様々なメリットが存在することは多くの関係者も認識するところであるが、現在日本には NCI のような臨床試験グループを統括・支援する機関は存在しないため、これらの標準化は各臨床試験グループが自発的に進める必要がある。本ガイドラインが、作成に携わった6グループのみならず、日本における他の臨床試験グループでも活用されることで、日本の研究者主導臨床試験の標準化が進み、臨床試験の質の向上、共同試験の推進につながることを期待する。

### ガイドライン作成担当

国立がん研究センターがん研究開発費 26-A-22

「共同研究グループ間およびがん診療連携拠点病院間の連携によるがん治療開発研究の効率化と質的向上のための研究」班(主任研究者:福田治彦) データセンター連携小班(小班長:中村健一)

成人白血病治療共同研究グループ(JALSG) 本田純久

日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG) 福田治彦、中村健一、富井裕子、柴田大朗、加幡晴美

日本臨床研究支援ユニット(J-CRSU) 関根信幸、田村正一郎

婦人科悪性腫瘍研究機構(JGOG) 青谷恵利子、野中美和、金津佳子

日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG) 齋藤明子

西日本がん研究機構(WJOG) 中村慎一郎

ガイドライン審査担当

JALSG 幹事会	代表	直江知樹
JCOG 運営委員会	運営委員会委員長	飛内賢正
J-CRSU 臨床研究支援事業運営委員会	運営委員長	大橋靖雄
JGOG 理事会	理事長	杉山徹
JPLSG 運営委員会	運営委員長	足立壮一
WJOG 理事会	理事長	中西洋一

**第一回改訂(ver1.1)に際して**

2018年4月1日に臨床研究法が施行された。有害事象については「疾病等」という新たな用語が登場し、報告対象や期限も医薬品、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(薬機法)と横並びの規定が設けられた。今後 JCTN を構成する臨床試験グループでは、臨床研究法に従った臨床研究が多く行われることから、本 JCTN 有害事象報告ガイドラインも、臨床研究法の疾病等報告の規定にあわせるよう改訂を行った。

改訂の内容については JCTN を構成する 5 グループ※の事務局メンバーにより検討がなされ、各グループの意思決定機関の承認を経て 2019 年 3 月 1 日に発効された。

※データセンター連携小班を構成する 5 グループ:

Japan Adult Leukemia Study Group(JALSG)、Japan Children's Cancer Group,(JCCG 旧:JPLSG)、Japan Clinical Oncology Group(JCOG)、Japanese Gynecologic Oncology Group(JGOG)、West Japan Oncology Group(WJOG)

(JPLSG は JCCG へ統合されたため、JCTN には JCCG として参加することとなった。J-CRSU は組織再編に伴い、JCTN へはオブザーバー参加することとなった。)

ガイドライン Ver1.1 への改訂審査担当

JALSG 幹事会	代表	宮崎泰司
JCCG 運営委員会	運営委員会委員長	福澤正洋
JCOG 運営委員会	運営委員会委員長	大江裕一郎
JGOG 理事会	理事長	榎本隆之
WJOG 理事会	理事長	中川和彦

## 目次

序文.....	2
1. はじめに.....	5
2. 適用範囲.....	5
3. 用語の定義.....	5
3.1. 有害事象(Adverse Event : AE).....	5
3.2. 薬物有害反応(Adverse Drug Reaction : ADR).....	6
3.3. 有害反応(Adverse Reaction : AR).....	6
3.4. 重篤な有害事象、有害反応 (Serious Adverse Event : SAE / Serious Adverse Reaction).....	6
3.5. 予測できない有害反応(Unexpected Adverse Reaction).....	7
3.6. 因果関係.....	8
4. 安全性情報の報告と評価.....	8
4.1. 有害事象の評価.....	8
4.2. 緊急報告の対象となる有害事象の収集期間.....	9
4.3. 臨床研究法に従う試験における緊急報告の対象.....	9
4.4. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従う試験における緊急報告の対象.....	10
4.5. 緊急報告の対象とする有害事象の考え方と各指針との整合性.....	11
4.6. 臨床研究法に従う試験における報告義務と報告期限.....	13
4.7. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従う試験における報告義務と報告期限.....	15
4.8. その他の報告義務.....	17
4.9. 臨床試験グループ内での対応.....	18
5. 報告された安全性情報の取り扱い.....	18
5.1. 各臨床試験グループにおける記録の保管.....	18
5.2. 守秘義務.....	18
付表 1. 緊急報告の対象と報告期限(まとめ)	
付表 2. 医学系指針用 有害事象報告共通書式	
付表 3 臨床研究法用 有害事象報告共通書式 1	
付表 4 臨床研究法用 有害事象報告共通書式 2 (施行規則 別紙様式 2-1)	

## 1. はじめに

臨床試験中に生ずる重要な臨床安全性情報を収集し、かつ必要に応じて適切な措置を講じる方法を標準化しておくことは重要である。ICH(International Conference on Harmonisation)により医薬品の臨床試験実施規準に関する国際的標準化が合意され、医薬品の安全性情報の取り扱いに関するガイドラインが公表されているが、がんの集学的治療の開発を行う臨床試験では、放射線治療や手術に関する安全性情報の取り扱いも考慮する必要がある。

本ガイドラインは、恒常的な中央支援機構を有するがんの臨床試験グループとして活動している JALSG、JCCG、JCOG、JGOG、WJOG で運用されてきた安全性情報の取扱いをグループ間のコンセンサスに基づき標準化したものである。研究者から中央支援機構へ報告する安全性情報の取扱い、および、中央支援機構から規制当局等へ報告すべき安全性情報の取扱いについて定めるものであるが、各グループにおける中央支援機構内での審査体制や審査手順については、各グループの規定に従う。

なお、上記以外の臨床試験グループが、本ガイドラインを使用しても差し支えない。その場合には、各グループの責任のもとに使用することとし、特に 5 グループの許諾を要さない。

## 2. 適用範囲

本ガイドラインは、Japanese Cancer Trial Network の 5 グループ (JALSG/ JCCG/ JCOG/ JGOG/ WJOG) で実施されるがん領域における臨床試験のうち、臨床研究法および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って行う試験において発生する重篤な有害事象の報告とそれに伴う対応について定めるものである。医師主導治験および国際共同臨床試験で他国の規制も考慮する必要がある場合等は本ガイドラインの対象外であるが、先進医療制度下の試験は本ガイドラインの対象に含まれる。本ガイドラインは各グループにおける有害事象報告規準の指針を示したものであり、各グループにおいて前述の対象に含まれる試験では、原則としてこのガイドラインに沿って有害事象報告を行う。

ただし、本ガイドラインは指針であり、企業からの委託や他の研究グループと共同で実施する試験等、合理的な理由があれば試験毎でガイドラインを適用しない、あるいは、適宜ガイドラインを修正して用いることは許容される。また、報告された安全性情報は、各臨床試験の安全性評価に利用されるのみならず、規制当局等に対する報告の重要なデータソースとして取り扱う。

## 3. 用語の定義

臨床安全性情報に関連する用語について ICH E2A ガイドライン (Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting) および E2D ガイドライン (Post-approval safety data management: Definitions and standards for expedited reporting) に準拠し、以下のように定義する。

### 3.1. 有害事象 (Adverse Event : AE)

臨床試験に登録された患者に生じた好ましくない医療上のあらゆる出来事であり、必ずしも当該治療との因果関係があるもののみを指すわけではない。

つまり、有害事象とは、医薬品の使用、放射線治療、または手術等と時間的に関連のある、好ましくない、意図しないあらゆる徴候(例えば、臨床検査値の異常)、症状、または疾病のことであり、当該治療との因果関係の有無は問わない。

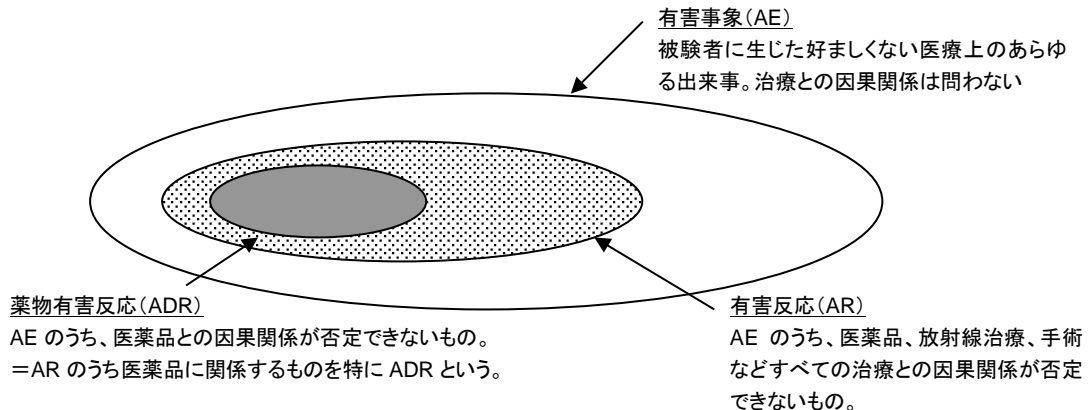
### 3.2. 薬物有害反応(Adverse Drug Reaction : ADR)

薬物有害反応とは、投与量によらず、医薬品に対する有害で意図しない反応、すなわち、有害事象のうち医薬品との因果関係が否定できないものをいう。

注)わが国の医薬品、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および関連規制では、“adverse drug reaction” に該当するものとして「副作用」という用語が用いられている。一般によく用いられる「副作用」には主作用に対する“side effect”の意味もあり、通例は否定的な(好ましくない)結果を示すことが多いが、肯定的な(好ましい)結果に対しても用いられるため、用語の使い方に注意が必要である。ICH E2A ガイドライン(step 4)では“adverse drug reaction”と主作用に対する“side effect”を明確に区別し用いられていることに従い、本ガイドラインでは“adverse drug reaction”を意味する用語として「薬物有害反応」を用いることとする。

### 3.3. 有害反応(Adverse Reaction : AR)

ICH ガイドラインでは明確には定義されていないが、本ガイドラインでは医薬品のほか、放射線治療、手術などの治療あるいはその併用療法と有害事象との間の因果関係が否定できないものを有害反応(AR)と定義する。なお、「因果関係が否定できない」とは、3.6 因果関係に述べる因果関係の程度が definite、probable、possible のいずれかの場合を指す。



なお、臨床研究法における「疾病等」とは、法第13条において「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」と定義されていることから、この「有害反応」に相当すると解釈できる。

### 3.4. 重篤な有害事象、有害反応

#### (Serious Adverse Event : SAE / Serious Adverse Reaction)

臨床試験中に有害事象が起こり、当該治療との因果関係が疑われる(すなわち有害反応)場合には、その後の研究方針(例えば、用法・用量、対象患者、必要な観察・検査項目、説明文書、同意書式など)に重要な変更が必要となることがある。これは、生命または生理機能を脅かすような反応の場合に特に言えることである。そのような反応は直ちに研究代表者、研究事務局、効果・安全性評価委員会、研究機関の長および規制当局等へ報告されるべきである。

従って、その反応の性質(重篤度)によるか、またはそれが重要で予測されない情報であるか否かにより、緊急報告の必要性の有無を判断するための規準が必要となる。

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」では、ICH E2A、E2D、E6 ガイドラインを踏襲し、「重篤な有害事象」を次のように定義しており、本ガイドラインでもその定義を採用する。

- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 治療のための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

なお、臨床研究法施行規則第 54 条で報告が求められている「疾病等」は以下のものであり、これは上記の人を対象とする医学系研究に関する倫理指針や ICH ガイドラインと本質的な違いはない。ただし、各試験における研究計画書(プロトコール)における「重篤な有害事象」の定義は、従うべき規制要件に応じた記載とする。

- 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 ③から⑤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

なお、「重篤な(serious)」と「重症な(severe)」という用語は同義語ではない。

「重症」という用語は、例えば、軽度(mild)の、中等度(moderate)の、または重症(severe)の心筋梗塞のように特定の事象の強度を記述するためにしばしば用いられている。しかし、「重症の頭痛」のように、重症の場合でも生命を脅かす可能性が比較的低いこともある。

「重篤」は患者の生命または機能を危険にさらす事象である。重篤度(重症度ではない)は規制上の報告義務を定義するための尺度となるものである。

これを踏まえ本ガイドラインでは、重篤で緊急に報告すべき有害事象を「4.2. 緊急報告の対象となる有害事象」として具体的に定義した。

### 3.5. 予測できない有害反応(Unexpected Adverse Reaction)

有害反応のうち、その性質、重症度、特異性または転帰が当該治療に関して既に公表された信頼できる資料(例えば医薬品の添付文書など)や研究計画書(プロトコール)の記載に一致しないものをいう。つまり、「予測される(expected)」とは、当該試験において起こり得ることが「文書」で予め示されているものを指し、当該患者の医学的状況から「予想された(anticipated)」、すなわち「振り返って、起こり得たと考えられる」といった意味ではない。

緊急報告の目的は、重篤な有害反応に関する新しい重要な情報を研究者、規制当局およびその他の適切な関係者に知らせ、以降に生じる同様の有害事象に研究者が適切に対処できるようにすることを通じて、患者のリスクを最小化することである。したがって、緊急報告は今までに観察されていない、または報告されていない事象に関する行方となり、それが「予測される」事象か否かを判断するための指針が必要となる。

ある有害反応が予測されるものか否かを判断するため、次のような資料が用いられる。これらの資料は最新のものを参照し、予測性の有無の判断に用いるべきである。

- ① 市販薬(承認された医薬品)については、添付文書が参照すべき資料となる。
- ② 治験薬あるいは未承認薬では、治験薬概要書が参照すべき資料となる。
- ③ 抗がん剤の併用療法、手術、放射線治療ならびにこれらを組み合わせた集学的治療では、

上記のほかに、信頼できる、公表された論文報告が参照すべき資料となり得る。それらの資料から予測される有害反応は、可能な限りプロトコールに記載することが望ましい。

- ④ 既に知られている重篤な有害反応でも、その特殊性や重症度に関して重要な情報が加わるような報告は予測されない事象とみなす。例えば、添付文書に記載されている以上により特殊な事象、より重症である事象、または出現頻度の増大は予測されないものとする。

### 3.6. 因果関係

発生した有害事象が緊急報告の対象となるか否かを判断する場合、当該有害事象とプロトコール治療との間に合理的な因果関係の可能性があるか否かを判定することが必要となる。本ガイドラインにおいては、米国 National Cancer Institute (NCI) のガイドライン (NCI GUIDELINES FOR INVESTIGATORS: ADVERSE EVENT REPORTING REQUIREMENTS FOR DCTD (CTEP AND CIP) AND DCP INDs AND IDEs) に準じて、因果関係の程度を次のように分類する。

- ① definite  
有害事象が、プロトコー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 probable  
有害事象が、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、プロトコール治療による可能性が高いと判断される
- ③ possible  
有害事象が、どちらかと言えばプロトコール治療により生じた/重症化したと考える方がもっともらしく(plausible)、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性は低いと判断される
- ④ unlikely 有害事象が、プロトコール治療により生じた/重症化したと考えるよりも、どちらかと言えば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もっともらしい(plausible)と判断される
- ⑤ not related  
有害事象が、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、プロトコール治療による可能性がほとんどないと判断される

本ガイドラインに従う臨床試験においては、上記分類のうち、definite、probable、possible のいずれかと判断された場合は「因果関係あり」とし、unlikely、not related のいずれかと判断された場合は「因果関係なし」とする。

## 4. 安全性情報の報告と評価

### 4.1. 有害事象の評価

当該グループの臨床試験における有害事象の評価規準は、原則として Common Terminology Criteria for Adverse Events(有害事象共通用語規準)v5.0 日本語訳 JCOG 版(CTCAEv5.0-JCOG)を用いる。CTCAE の作成主体である NCI により、定期的に CTCAE の改訂版が公表されるため、可能な限り最新版を用いるようにする。また、手術手技の臨床試験では、JCOG 術中・術後合併症規準や、JCOG 術後合併症規準(Clavien-Dindo 分類)を使用することも可能である。使用する評価規準はプロトコールに記載する。

有害事象が認められた場合、当該施設において grading してカルテに記録を残すとともに、プロト



コールの規定に従い、症例報告書(Case Report Form:CRF)に記載する。

#### 4.2. 緊急報告の対象となる有害事象の収集期間

本ガイドラインに従う臨床試験においては、試験への登録から追跡期間終了までの間に研究機関において発生した、3.4. に定義する重篤な有害事象、具体的には以下のいずれかに該当する有害事象を緊急報告の対象とする。なお、追跡期間終了を、試験全体の追跡期間終了までとする考え方と、患者ごとの観察期間終了までとする考え方があるが、本ガイドラインでは試験全体の追跡期間終了までと定義する。

#### 4.3. 臨床研究法に従う試験における緊急報告の対象

臨床研究法における「疾病等」とは、法第 13 条において「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」と定義され、因果関係のあるもののみを指すと解釈できる。しかし、多施設共同試験において、各実施医療機関の研究責任医師の因果関係の判断規準は異なり得るため、医療機関毎に因果関係の有無を判断することは望ましくない。そのため本ガイドラインでは、臨床研究法に従う試験であっても、少なくとも最終プロトコル治療日から 30 日以内に発生した有害事象については、各実施医療機関の研究責任医師は、因果関係を問わず研究代表医師に緊急報告を行うこととする。

臨床研究法に従う試験において、緊急報告の対象となる重篤な有害事象は以下のとおり。

##### 緊急報告の対象となる有害事象

- ① 死亡
  - ・ 登録後、プロトコル治療開始前に発生したすべての死亡
  - ・ プロトコル治療中または最終治療日から 30 日以内のすべての死亡(プロトコル治療との因果関係の有無は問わない)
  - ・ 最終治療日から 31 日以降の死亡で、プロトコル治療との因果関係があるもの (definite、probable、possible)
- ② 死亡につながるおそれのある有害事象
  - ・ プロトコル治療中または最終治療日から 30 日以内に発生した Grade 4 の有害事象 (表に示す「報告対象外とする有害事象」を除く)
  - ・ 最終治療日から 31 日以降に発生した Grade 4 の有害事象 (表に示す「報告対象外とする有害事象」を除く) で、プロトコル治療との因果関係があるもの (definite、probable、possible)
- 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有害事象
  - ・ プロトコル治療中または最終治療日から 30 日以内に発生した Grade 3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長\*が必要となるもの (表に示す「報告対象外とする有害事象」を除く)
  - ・ 最終治療日から 31 日以降に発生した Grade 3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長\*が必要となるもので、プロトコル治療との因果関係があるもの (definite、probable、possible) (表に示す「報告対象外とする有害事象」を除く)

\* 「入院または入院期間の延長」については、有害事象の治療のために 24 時間以上の入院/入院期間の延長が医学的に必要となるもののみを指し、次のような場合は報告対象外とする。

  - ✓ 有害事象が消失または軽快しているものの経過観察のために行われた入院/入院期間の延長
  - ✓ 遠隔地から受診する場合等、患者の負担を軽減する目的の入院/入院期間の延長
  - ✓ その他、医学的には必要のない入院/入院期間の延長
- ④ 障害、もしくは障害につながるおそれのある有害事象
  - ・ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの (骨髄異形成症候群 (MDS : Myelodysplastic syndrome)、二次がん等を除く)、あるいは、そのおそれのあるもの
- ⑤ ①から④に準じて重篤である有害事象

## ⑥ 後世代における先天性の疾患または異常

研究計画書(プロトコール)で緊急報告対象外となる有害事象を定める場合の記載例を以下に示す(以下の記載例はあくまでも一例である。緊急報告の対象外とする有害事象は試験毎に適切に検討し、プロトコールに記載する。)

**緊急報告の対象外とする有害事象**

本試験では当該疾患や治療の特性として対処方法が既に確立されていて生命を脅かす状況になりにくいと考えられる事象については緊急報告の対象外とする。具体的には以下の有害事象のうち死に至らないものを緊急報告の対象外とし、これらの有害事象はモニタリングレポートで評価する。

SOC※(CTCAE ver5.0)	AE term
血液およびリンパ系障害	骨髄細胞減少
胃腸障害	便秘
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱
臨床検査	アルカリホスファターゼ増加、CD4 リンパ球減少、コレステロール高値、GGT 増加、リパーゼ増加、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、血清アミラーゼ増加、白血球減少
代謝および栄養障害	肥満、食欲不振

※ SOC: System Organ Class (器官別大分類)

## 4.4. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従う試験における緊急報告の対象

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従う試験において、緊急報告の対象となる重篤な有害事象は以下のとおり。

**緊急報告の対象となる有害事象**

- ① 死亡
- ② Grade 4 の有害事象
- ③ 予測されない Grade 3/2/1 の有害事象 かつ 有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長※が必要となるもの

※「入院または入院期間の延長」については、有害事象の治療のために 24 時間以上の入院／入院期間の延長が医学的に必要となるもののみを指し、次のような場合は報告対象外とする。

- ・ 有害事象が消失または軽快しているものの経過観察のために行われた入院／入院期間の延長
- ・ 遠隔地から受診する場合等、患者の負担を軽減する目的の入院／入院期間の延長
- ・ その他、医学的には必要のない入院／入院期間の延長

- ④ その他の医学的に重要な状態と判断される有害事象

※ ただし、以下のいずれかに該当する場合は緊急報告の対象外とする。

- a) 最終プロトコール治療日から 31 日以降に発生した有害事象(死亡を含む)のうち、治療との因果関係が否定できる(unlikely, not related のいずれか)もの
- b) 骨髄異形成症候群(MDS: Myelodysplastic syndromes)、二次がんの発生
- c) 研究計画書で緊急報告対象外と定められた有害事象

研究計画書(プロトコール)で緊急報告対象外となる有害事象を定める場合の記載例を以下に示す(以下の記載例はあくまでも一例にすぎない。緊急報告の対象外とする有害事象は試験毎に適切

に検討し、プロトコールに記載する。)

#### 緊急報告の対象外とする有害事象

本試験では当該疾患や治療の特性として対処方法が既に確立されていて生命を脅かす状況になりにくいと考えられる事象については緊急報告の対象外とする。具体的には以下の有害事象のうち死に至らないものを緊急報告の対象外とし、これらの有害事象はモニタリングレポートで評価する。

SOC※(CTCAE ver5.0)	AE term
血液およびリンパ系障害	骨髄細胞減少
胃腸障害	便秘
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱
臨床検査	アルカリホスファターゼ増加、CD4 リンパ球減少、コレステロール高値、GGT 増加、リパーゼ増加、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、血清アミラーゼ増加、白血球減少
代謝および栄養障害	肥満、食欲不振

※ SOC: System Organ Class (器官別大分類)

#### 4.5. 緊急報告の対象とする有害事象の考え方と各指針との整合性

##### 1) 基本的な考え方と各指針との整合性

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針には、有害事象の報告の詳細については研究計画書を含む手順書等により規定することとなっており(第 17-1 本文およびガイダンス)、研究計画書には重篤な有害事象が発生した場合に研究機関の長へ報告すべき有害事象の「範囲」を含む対応を記載するように規定されている(第 8(1)⑱のガイダンス)。また、ICH- E6 ガイドライン(Step 4: 4.11.1.)にも、研究計画書等で緊急報告が不要であることが規定された有害事象に関しては必ずしも報告を要さないことが記されている。そのため、これらの指針の基本原則を遵守しつつ、疾患や試験の特性に応じて、適切な有害事象報告の範囲を研究計画書に記載することが妥当と考えられる。

多くの疾患領域では一定程度以上の有害事象が発生すると試験薬の投与やプロトコール治療は中止されることが多いが、がん領域では一定頻度の有害事象は必発であり、それらの有害事象に適切に対応しつつ治療が続けられることが一般的である。また、原病の増悪と治療関連の有害事象の区別が困難な場合も多く存在するため、「3.4. 重篤な有害事象、有害反応」に挙げられたすべての重篤な有害事象を緊急報告の対象とすることは、患者の安全性を確保する観点から見ても必ずしも妥当とは言えない(例: Grade 4 の白血球減少)。そのため、本ガイドラインに従う臨床試験では、緊急報告対象外の有害事象を個別の研究計画書で定めることとし、原則として「4.2. 緊急報告の対象となる有害事象」に定めるもののみを緊急報告の対象として、研究機関の長、共同研究機関、各グループの中央支援機構へ報告することとする。

なお、臨床研究法および関連する法令、通知には、緊急報告対象外とする有害事象を設けることについての根拠となる文言はないが、緊急報告対象外とする有害事象の範囲を含めた上記の有害事象の取扱いについて認定臨床研究審査委員会の審査を受け、承認が得られた後に適用することとする。

##### 2) Grade、予測性、因果関係、入院

緊急報告の対象となる有害事象は、Grade、予測されるか否か、因果関係の有無、入院または入院期間の延長の有無の 4 つの軸の組み合わせで主に決定される。このうち Grade は CTCAE 等の

評価規準で客観的に評価可能であり、予測されるか否かについても研究計画書や薬剤添付文書への記載により客観的な判断が可能である。一方、因果関係の有無は担当医の判断によるものでありバラツキが生じることは不可避である。そのため、プロトコル治療期間中および最終プロトコル治療日から 30 日以内に発生した有害事象については、緊急報告の対象とするかどうかの判断に因果関係を用いない。一方、最終プロトコル治療日から 31 日以降は、原病の増悪によっても有害事象が発生し、プロトコル治療との因果関係が合理的に否定できる有害事象が多く発生することが想定されるため、緊急報告の対象とするかどうかの判断に因果関係を加味することとする。

なお、4.3.冒頭で述べたとおり、臨床研究法に従う試験においても、最終プロトコル治療日から 30 日以内に発生した有害事象については、各実施医療機関の研究責任医師は、因果関係の有無によらず研究代表医師に報告し、研究代表医師は因果関係ありと判断された有害事象について認定臨床研究審査委員会へ報告することとする。

### 3) 生命を脅かす有害事象

がん領域では一般に CTCAE によって有害事象が評価されることから、重篤な有害事象のうち「生命を脅かすもの」は、CTCAE における Grade 4 の有害事象と定義する。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の第 2(26)のガイダンスにも「研究の内容により、特定の傷病領域において国際的に標準化されている有害事象評価規準等がある場合には、当該規準等を参照して研究計画書に反映することが望ましい」とあり、この点からも、がん領域の標準である CTCAE の定義に基づくことは妥当と考えられる。

### 4) 有害事象の治療のための入院または入院期間の延長

ICH E2A、E2D、E6 ガイドラインでは「治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの」を重篤な有害事象として定めている。しかし、日本では保険制度や社会的な慣習から海外に比して比較的容易に入院あるいは入院期間の延長が行われる傾向があるため、緊急報告の対象は、有害事象に対する治療のために入院あるいは入院期間の延長が必要であると「医学的に」判断されるもののみとする。

### 5) 緊急報告の対象外とする有害事象

前述のように「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」や ICH 各ガイドラインでは、研究計画書等で緊急報告の対象外とする有害事象を規定することが許容されている。例えば、抗がん薬治療では Grade 4 の血液毒性は一定の頻度で発生し、かつ、適切な対処が可能である。いたずらに緊急報告の対象外とする有害事象を増やすことは望ましくないが、緊急報告の第一義的な意義が、報告と検討により、以後に生じる同様の有害事象の防止による患者リスクの軽減であることを鑑みると、頻度が高く臨床的に適切な対処法が確立している有害事象については、緊急報告による一例一例の検討がされなかったとしても、定期的なモニタリングレポートでの検討により十分な安全性が担保されると考えられる。このような有害事象については、試験毎に「緊急報告の対象外とする有害事象」として定期的なモニタリングレポートにリストアップすることで安全性の検討を行う方法をとってもよい。

なお、臨床研究法でも同様に緊急報告の対象外とする有害事象を設ける手順を原則とするが、その場合、プロトコルに緊急報告の対象外とする有害事象の範囲を記載し、認定臨床研究審査委員会による承認を得ることにより、実際の運用を開始する。

### 6) その他の医学的に重要な状態と判断される有害事象

臨床研究法に規定されている「障害」、「障害につながるおそれのある有害事象」、「後世代における先天性の疾患または異常」、および、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に規定され

ている「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」、「先天異常を来すもの」など、医学的に重要な状態と判断される有害事象は緊急報告を要する。なお、骨髄異形成症候群や二次がんの発生については、一例一例の検討ではプロトコール治療との因果関係の判断はまず不可能であることから、緊急報告の対象とはせず、定期的なモニタリングレポートにリストアップすることで、治療群全体としての骨髄異形成症候群や二次がんの発生リスク(頻度)を評価することが適切と考えられる。

#### 4.6. 臨床研究法に従う試験における報告義務と報告期限

「4.3. 臨床研究法に従う試験における緊急報告の対象」に該当する有害事象が認められた場合には、各施設の研究責任医師は以下の手順に従い、各臨床試験グループにて定められている報告先へ報告する。報告先は研究代表医師が想定されるが、具体的には当該臨床試験グループのポリシーや手順書等に従って、プロトコールや手順書に記載すること。

##### 1) 死亡または Grade 4 の有害事象

###### ① 一次報告

有害事象の発生を知った研究分担医師は速やかに研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は、有害事象の発生を知ってから 72 時間以内に有害事象について把握している情報を所定の様式に記載するとともに、認定臨床研究審査委員会宛での「疾病等報告書」に所定事項を可能な範囲で記入し、研究代表医師に電子メールにて連絡する。

###### ② 二次報告

研究責任医師は有害事象の発生を知ってから 7 日以内に有害事象の詳細な情報を所定の書式に記載するとともに、認定臨床研究審査委員会宛での「疾病等報告書」に追記し、研究代表医師に電子メールにて送付する。必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。

##### 2) 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有害事象、または、その他の重篤な有害事象

有害事象の発生を知った研究分担医師は速やかに研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は有害事象の発生を知ってから 10 日以内に有害事象の詳細な情報を所定の様式に記載するとともに、認定臨床研究審査委員会宛での「疾病等報告書」に所定事項を記入し、研究代表医師に電子メールにて送付する。必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。

##### 3) 追加報告

上記の報告を行った後に新たな情報が得られた場合は、研究責任医師は所定の様式に情報を追記し随時報告する。

「4.3. 臨床研究法に従う試験における緊急報告の対象」の緊急報告の対象となる有害事象と、「4.6. 臨床研究法に従う試験における報告義務と報告期限」に定める各グループへの報告期限のまとめを、以下の表に示す。

表 4.6. 緊急報告の対象とする有害事象と報告期限

因果	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態*	Grade 4	死亡
----	---------------------------------	---------	----

関係	予測される	予測されない	予測される	予測されない	予測される	予測されない
あり	初回:10日以内 追加:随時	初回:10日以内 追加:随時	一次報告:72時間以内 二次報告:7日以内 追加報告:随時			
なし	＜治療中または最終プロトコル治療日から30日以内のみ＞					
	初回:10日以内 追加:随時	初回:10日以内 追加:随時	一次報告:72時間以内 二次報告:7日以内 追加報告:随時			

\* 4.3.に定める「④障害、もしくは障害につながるおそれのある有害事象」、「⑤ ①から④に準じて重篤である有害事象」、「⑥後世代における先天性の疾患または異常」を指す

なお、本ガイドラインとは異なる有害事象報告規準を試験毎に定める場合にも、研究者が有害事象報告の対象を容易に把握できるようにするため、上記の表と同じフォーマットを用いて有害事象報告の対象となる範囲と期限をプロトコルに示すことが望ましい。

#### 4) 報告様式

報告の際には本ガイドラインと同時に公表される「重篤な有害事象(SAE)報告書」(臨床研究法用:付表3、付表4)、および臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛ての「疾病等報告書」を用いることを推奨する。ただし、オンライン報告システムを採用している等の事情により、グループ毎、試験毎に異なる書式を用いて報告してもよい。なお、報告書類には、安全性評価に必要な患者の個人情報等(氏名、住所、電話番号、診療録番号等)を記載してはならない。

#### 5) 実施医療機関への周知と管理者への報告

緊急報告の対象となる有害事象が発生し、研究代表医師が因果関係ありと判断して認定臨床研究審査委員会へ有害事象報告を行った際には、研究代表医師は他の実施医療機関の研究責任医師に情報提供し、情報提供を受けた研究責任医師は当該医療機関の管理者に報告しなければならない。

#### 6) 認定臨床研究審査委員会への報告

研究代表医師により因果関係ありと判断された有害事象の認定臨床研究審査委員会への報告手順については、各臨床試験グループの取り決めに従う。

臨床研究法施行規則第54条に定められた認定臨床研究審査委員会への報告対象と報告期限を以下に示す。

＜未承認・適応外の医療を行う特定臨床研究の場合＞

研究代表医師は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に、認定臨床研究審査委員会に報告する。

因果関係	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態		Grade 4		死亡	
	予測される	予測されない	予測される	予測されない	予測される	予測されない
あり	報告不要	15日以内	15日以内	7日以内	15日以内	7日以内
なし	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要

<未承認・適応外以外の医療を行う特定臨床研究、努力義務研究\*の場合>

\* 臨床研究法の対象であるが、特定臨床研究には該当しないもの

研究代表医師は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に、認定臨床研究審査委員会に報告する。

因果関係	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態		Grade 4		死亡	
	予測される	予測されない	予測される	予測されない	予測される	予測されない
あり	30日以内	15日以内	30日以内	15日以内	15日以内	15日以内
なし	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要

## 7) 厚生労働大臣への報告

未承認・適応外の医療を行う特定臨床研究に該当する試験の研究代表医師は、当該有害事象とプロトコル治療の因果関係があり、かつ予測されないものと判断した場合には、臨床研究法施行規則に定められた厚生労働大臣宛ての「疾病等報告書」を作成の上、以下の期間内に厚生労働大臣※に報告する。

※ 「疾病等報告システム」を介して医薬品医療機器総合機構 安全第一部情報管理課 (trk-shippeitouhokoku@pmda.go.jp) へ報告する。

因果関係	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態		Grade 4		死亡	
	予測される	予測されない	予測される	予測されない	予測される	予測されない
あり	報告不要	15日以内	報告不要	7日以内	報告不要	7日以内
なし	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要

## 4.7. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従う試験における報告義務と報告期限

「4.4. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従う試験における緊急報告の対象」に該当する有害事象が認められた場合には、各施設の研究責任者は以下の手順に従い、各臨床試験グループにて定められている報告先へ報告する。報告先は臨床試験グループにより異なるため(研究事務局、データセンター等)、プロトコルあるいは当該臨床試験グループのポリシーや手順書等に従うこと。

### 1) 死亡または Grade 4 の有害事象

#### ① 一次報告

有害事象の発生を知った担当医は速やかに施設研究責任者に報告する。報告を受けた施設研究責任者は、有害事象の発生を知ってから 72 時間以内に、有害事象について把握している情報を所定の様式に記載して報告する。

#### ② 二次報告

施設研究責任者は、有害事象の発生を知ってから 7 日以内に有害事象の詳細な情報を所定の

様式に追記し、必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付し報告する。

## 2) Grade 3 以下の有害事象 または その他の医学的に重要な状態と判断される有害事象

有害事象の発生を知った担当医は速やかに施設研究責任者に報告する。報告を受けた施設研究責任者は、有害事象の発生を知ってから 10 日以内に有害事象の詳細な情報を所定の様式に記載し、必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付し報告する。

## 3) 追加報告

上記の報告を行った後に新たな情報が得られた場合は、施設研究責任者は所定の様式に情報を追記し随時報告する。

「4.2. 緊急報告の対象となる有害事象」の緊急報告の対象となる有害事象と、「4.7.人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従う試験における報告義務と報告期限」に定める各グループへの報告期限のまとめを、以下の表に示す。

表 4.7. 緊急報告の対象とする有害事象と臨床試験グループへの報告期限

	Grade 1/2/3				Grade 4		死亡		その他医学的に重要な状態
	予測される		予測されない		予測される	予測されない	予測される	予測されない	
	入院なし	入院あり	入院なし	入院あり					
因果関係あり	報告不要	報告不要	報告不要	初回: 10 日以内 追加: 随時	一次報告: 72 時間以内 二次報告: 7 日以内 追加報告: 随時				初回: 10 日以内 追加: 随時
因果関係なし	報告不要	報告不要	報告不要	<治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のみ> 初回: 10 日以内 追加: 随時	<治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のみ> 一次報告: 72 時間以内 二次報告: 7 日以内 追加報告: 随時				<治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のみ> 初回: 10 日以内 追加: 随時

※ 発生施設が自施設か他施設かを問わず報告を要するものはすべて、4.7.6)の研究機関の長に対する報告も必要である。さらに、報告対象のうち予測されない、かつ、プロトコール治療との因果関係が否定できないものはすべて、有害事象が発生した研究機関の長から厚生労働大臣に対する報告が必要である(4.7.7)参照)。

本ガイドラインとは異なる有害事象報告規準を試験毎に定める場合にも、研究者が有害事象報告の対象を容易に把握できるようにするため、上記の表と同じフォーマットを用いて有害事象報告の対象となる範囲と期限をプロトコールに示すことが望ましい。

## 4) 報告様式

報告の際には本ガイドラインと同時に公表されるグループ共通の「重篤な有害事象(SAE)報告書」(医学系指針用:付表 2)を用いることを推奨する。ただし、オンライン報告システムを採用している等の事情により、グループ毎、試験毎に異なる書式を用いて報告してもよい。なお、報告書類には、安全性評価に必要な患者の個人情報等(氏名、住所、電話番号、診療録番号等)を記載してはならない。

## 5) 共同研究機関への周知

「4.4.人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従う試験における緊急報告の対象」に該当する有害事象に関する報告を受けた臨床試験グループの担当者は、当該有害事象の報告内容、必要と判断された措置や注意事項を当該臨床試験に参加するすべての研究機関に対し周知する。



#### 6) 研究機関の長に対する報告

「4.4.人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従う試験における緊急報告の対象」に該当する有害事象が発生した際に、施設研究責任者は、当該有害事象の発生施設が自施設か他施設かを問わず、当該研究機関の規定に従い直ちに研究機関の長に対し報告しなければならない。

#### 7) 厚生労働大臣に対する報告

「4.4.人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従う試験における緊急報告の対象」の規定に基づき緊急報告の対象となった有害事象のうち、プロトコル治療との因果関係が否定できず、かつ、予測されないものは、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、当該有害事象が発生した研究機関の長を通じて厚生労働大臣に報告する。

### 4.8. その他の報告義務

#### 1) 先進医療における安全性情報の報告

先進医療制度下で実施する臨床試験の場合には、4.3.の規定に基づき緊急報告の対象となった有害事象は、関連通知に従い地方厚生(支)局長および厚生労働大臣(厚生労働省医政局研究開発振興課)に報告する。報告主体は先進医療における調整医療機関が想定されるが、臨床試験グループごとの報告手順に従う。

#### 2) 健康危険情報の報告

先進医療制度下で実施する臨床試験、厚生労働省が行う研究助成により実施する臨床試験において健康危険情報を把握した場合は、以下の報告先に報告する。報告主体は臨床試験グループごとの報告手順に従う。

- ・ 先進医療制度下で実施する臨床試験: 地方厚生(支)局長および厚生労働大臣(厚生労働省医政局研究開発振興課)
- ・ 厚生労働省が行う研究助成により実施する臨床試験: 厚生労働省健康危機管理調整官(厚生労働省大臣官房厚生科学課)

「健康危険情報」とは以下のいずれかに該当するものとする。ただし、先進医療制度下で実施する臨床試験で4.8.1)に該当するものを除く。

- ① 4.3 および 4.4 の規定に基づき緊急報告の対象となった有害事象のうち、死亡または grade4 の有害事象で、予測されない かつ プロトコル治療との因果関係がある(definite、probable、possible のいずれか)と判断されたもの
- ② 安全性情報(有害事象報告、モニタリングレポート、論文など)により試験が中止された場合
- ③ 中間解析の結果、無効中止と判断されたことを受け試験が中止され、臨床試験グループ内で検討の結果、健康危険情報として取り扱うことが適当であると判断された場合

#### 3) 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に基づく安全性情報の報告

未承認・適応外の医療を伴う特定臨床研究以外の臨床試験を臨床研究法に従って行う場合や、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って行う臨床試験の場合には、研究責任医師もしくは研究責任者は医薬品、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 項の規定に基づき、報告の必要があると判断した情報を研究機関の報告手順に従って厚生労働大臣(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)に報告する。

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（副作用等の報告）

薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師、登録販売者、獣医師その他の医薬関係者は、医薬品、医療機器又は再生医療等製品について、当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、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と認めるときは、その旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。

#### 4.9. 臨床試験グループ内での対応

4.3.や 4.4.に該当する有害事象に関する報告を受けた臨床試験グループの担当者（研究代表医師、研究事務局、データセンター、効果・安全性評価委員会等）は、グループ内の関係者間で協議し、プロトコル・説明文書の改訂、患者登録の中止、当該臨床試験の中止の必要性などについて検討し、必要に応じて対応する。具体的な手順は臨床試験グループごとに定められる。

## 5. 報告された安全性情報の取り扱い

### 5.1. 各臨床試験グループにおける記録の保管

研究機関から提出された報告書類、検討資料は、臨床試験グループの担当者が厳重に保管する。資料の保存期間は、それぞれの規制要件の取り決めに従う。具体的には、臨床研究法では「特定臨床研究が終了した日から 5 年間」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」では、「当該研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日」までとする。なお、特定臨床研究以外の臨床研究法（いわゆる努力義務研究）を臨床研究法に従って行う場合にも、特定臨床研究に準じて研究終了日から 5 年間有害事象報告に関する記録を保管する。

### 5.2. 守秘義務

安全性情報の取り扱いの際には、患者の身元などプライバシーなどに関する事項の守秘義務を厳守しなければならない。また、研究者名や研究機関名などの扱いにも注意する。

#### 付表 1. 緊急報告の対象と報告期限(まとめ)

#### 付表 2. 医学系指針用 有害事象報告共通書式

標準化のため、共通書式は各グループでそのままのフォーマットで使うことが推奨されるが、オンラインでの報告を行っている等の理由により、各グループで適宜変更して用いることが許容される。その場合にも可能な限り収集するデータの項目や形式は共通のものとする。

#### 付表 3. 臨床研究法用 有害事象報告共通書式 1

#### 付表 4. 臨床研究法用 有害事象報告共通書式 2

付表 4 は臨床研究法施行規則の様式 2-1 である。様式 2-1 だけでは、プロトコル治療と有害事象の因果関係の担当医判断や、予測性、CTCAE の Grade といった情報が不足していることから、付表 3 を補足的に研究責任医師から研究代表医師に提出させることが推奨される。医療機器による有害事象が発生した場合には付表 4(様式 2-1)の代わりに、臨床研究法施行規則 様式 2-2 を用いて報告を行う。