**緑字は、注釈となりますので、提出時には削除して下さい。**

**青字は各研究内容に沿うよう適宜修正・削除し、黒字に変換してください。**

疾病等が発生した場合の手順書

**「研究課題名」**

**統括管理者**

**所　属：〇〇病院　〇〇科**

**氏　名：〇〇〇〇**

**研究責任医師**

**所　属：〇〇病院　〇〇科**

**氏　名：〇〇〇〇**

版数：第●版

作成日：20●●年●月●日

目次

[１.　目的 3](#_Toc202890403)

[２.　組織体制と責務 3](#_Toc202890404)

[３.　 重篤度の判断 3](#_Toc202890405)

[４.　統括管理者への報告 4](#_Toc202890406)

[５.　 実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会への報告 5](#_Toc202890407)

[5.1. 報告の方法等 5](#_Toc202890408)

[5.2. 報告書の書式 7](#_Toc202890409)

[６.　 厚生労働大臣への疾病等報告 7](#_Toc202890410)

[6.1. 報告の方法等 7](#_Toc202890411)

[6.2. 疾病等報告書様式の種類 8](#_Toc202890412)

[6.3. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構への報告 8](#_Toc202890413)

[７.　 研究実施計画書等の改訂 8](#_Toc202890414)

[８.　 研究への参加の継続についての意思確認 8](#_Toc202890415)

[8.1. 説明文書を改訂する場合 8](#_Toc202890416)

[９.　 記録の保存 8](#_Toc202890417)

[１０.　 改訂履歴 8](#_Toc202890418)

[（表１） 9](#_Toc202890419)

# １.　目的

この手順書は、臨床研究法および同法施行規則に基づいて実施される本臨床研究（以下、臨床研究という）において、疾病等及び不具合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。

# ２.　組織体制と責務

1. 統括管理者

臨床研究を実施する者のうち、臨床研究の実施を統括管理する者をいう。

1. 研究責任医師

臨床研究を実施する者のうち、臨床研究の実施医療機関において、臨床研究の実施に係る業務を総括する医師又は歯科医師をいう。

1. 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臨床研究に係る業務を分担する医師又は歯科医師をいう。

1. 臨床研究を実施する者

研究責任医師、研究分担医師のほか、研究協力者など実施医療機関において臨床研究に係る業務に関わる者をいう。

1. 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。

1. 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。

1. 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。

1. 効果安全性評価委員会 ※設置がない場合は削除すること。

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。

# ３.　 重篤度の判断

統括管理者は、疾病等の報告を受けた場合、以下に従ってその重篤度、予測可能性、因果関係及び重症度を評価する。なお研究計画書に別の規定があり、認定臨床研究審査委員会の承認を得ている場合、疾病等の評価は研究計画書の当該規定によることを妨げないものとする。

（1）重篤度の評価

疾病等が次のいずれかに該当する場合、「重篤な疾病等」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

（2）予測可能性の評価

疾病等が次のいずれかに該当する場合、「予測できない疾病等」とする。

1)　未知である場合

疾病等が、研究計画書、説明文書・同意書、試験薬・試験機器概要書（未承認医薬品・医療機器の場合）、医薬品添付文書・医療機器説明書（既承認医薬品・医療機器の場合）など、臨床研究の関連文書等に記載されていない場合をいう。

2)　既知であるが、その性質や重症度が通常参照可能な既存情報に一致しないもの

上記1)に示した関連文書等に加え、研究責任医師であれば当然知り得るべき疾病等に関する学術情報、あるいは規制当局による注意喚起のための通知文書等に照らして、疾病等の性質や重症度が一致しない場合をいう。

（3）因果関係の評価

疾病等が次のいずれかに該当する場合、「因果関係が否定できない疾病等」とする。

1) 　明らかにあり（Definite）

明らかに、臨床研究への参加により行われた介入により生じた、または重症化したと考えられ、原病の増悪や他の要因による可能性はほとんどない。

2)　おそらくあり（Probable）

おそらく、臨床研究への参加により行われた介入により生じた、または重症化したと考えられ、原病の増悪や他の要因による可能性は考えにくい。

3)　可能性あり（Possible）

どちらかといえば、臨床研究への参加により行われた介入により生じた、または重症化したと考える方が、原病の増悪や他の要因によると考えるよりも、もっともらしい。

（4）重症度の評価

疾病等の重症度は、研究計画書に定めた基準に従って評価する。

# ４.　統括管理者への報告

(1) 臨床研究を実施する者が疾病等の発生を認めた場合、当該疾病等の情報を研究責任医師へ報告し、報告を受けた研究責任医師は速やかに統括管理者へ報告するものとする。

(2) 臨床研究を実施する者以外が疾病等の発生を認めた場合，速やかに研究責任医師がその報告を受けるための手順を以下のように定め、周知を図るものとする。

1)実施医療機関に所属する、臨床研究を実施する者以外から報告を受ける手順

①研究責任医師および研究分担医師は、実施医療機関の患者から臨床研究への参加に関する同意を得た場合、当該患者の診療録（電子カルテ）にその旨を記録し、他の医師が容易に確認できるよう留意するものとする。

また、当該記録に研究責任医師等の連絡先を記載する等により、他の医師が疾病等の発生を知り得た場合、速やかに研究責任医師へ連絡するよう求めることとする。

②研究協力者が、臨床研究を実施する者以外から疾病等の発生について連絡を受けた場合、速やかにその旨を研究責任医師または研究分担医師に報告するものとする。研究分担医師が報告を受けた場合、速やかに当該疾病等の情報を研究責任医師へ報告し、報告を受けた研究責任医師は速やかに統括管理者へ報告するものとする。

2)実施医療機関に所属しない者から報告を受ける手順（かかりつけ医など）

①研究責任医師および研究分担医師は、実施医療機関の患者から臨床研究への参加に関する同意を得た場合、実施医療機関以外の医師の診察を受ける際は臨床研究に参加中であることを通知するよう、また必要に応じて説明文書に記載のある研究責任医師等の連絡先を提示するよう指導するものとする。

②研究責任医師以外の臨床研究を実施する者が、実施医療機関に所属しない者から疾病等の発生について連絡を受けた場合、速やかにその旨を研究責任医師に報告すし、報告を受けた研究責任医師は速やかに統括管理者へ報告するものとする。

この場合において、研究責任医師は、可能な限り当該疾病等に関する情報の収集を図るものとする。

# ５.　 実施医療機関の管理者及び認定臨床研究審査委員会への報告

## 5.1. 報告の方法等

　　《単施設研究の場合》

統括管理者は、特定臨床研究の実施において重篤な疾病等の発生を知った場合には、速やかに、その旨を実施医療機関の管理者（順天堂医院の場合は病院長）に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。

《多施設共同研究の場合）

　　　研究責任医師は、特定臨床研究の実施において重篤な疾病等の発生を知った場合には、速やかに、その旨を実施医療機関の管理者に報告した上で、統括管理者に報告する。統括管理者は、認定臨床研究審査委員会へ報告するとともに、その旨を他の研究責任医師に情報提供し、当該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。

　なお、実施医療機関の管理者および認定臨床研究審査委員会への報告は、表１を元に以下の期間内にて行う。

(1)未承認又は適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究

* + 1. 以下の疾病等の発生のうち、未承認又は適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの **7日**

(a) 死亡

(b) 死亡につながるおそれのある疾病等

② 以下の疾病等の発生のうち、未承認又は適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究の実施によるものと疑われるもの（①に掲げるものを除く） **15日**

(a) 死亡

(b) 死亡につながるおそれのある疾病等

③ 以下の疾病等の発生のうち、未承認又は適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの **15日**

1. 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
2. 障害
3. 障害につながるおそれのある疾病等
4. （a）から（c）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

④　③（a）から（e）までの疾病等の発生のうち、当該特定臨床研究の実施によるものと疑われるもの **30日**

※④については、効果安全性評価委員会が設置される場合、その運用を示した上で定期報告とするこができる。

(2)承認内の医薬品等を用いる特定臨床研究

1. 死亡（感染症によるものを除く）の発生のうち、承認内の医薬品等を用いる特定臨床研究の実施によるものと疑われるもの **15日**
2. 以下の疾病等（感染症を除く）の発生のうち、承認内の医薬品等を用いる特定臨床研究の実施によるものと疑われるものであって、かつ、当該特定臨床研究に用いた医薬品等の添付文書又は容器若しくは被包に記載された使用上の注意（以下「使用上の注意等」という。）から予測することができないもの又は当該医薬品等の使用上の注意等から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 **15日**
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. 死亡又は障害につながるおそれのある疾病等
6. 死亡又は（a）から（c）までに掲げ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. 承認内の医薬品等を用いる特定臨床研究の実施によるものと疑われる感染症による疾病等の発生のうち、当該医薬品等の使用上の注意等から予測することができないもの **15日**
9. 承認内の医薬品等を用いる特定臨床研究の実施によるものと疑われる感染症による死亡又は②（a）から（e）までに掲げる疾病等の発生（③に係るものを除く。） **15日**

(3)その他疾病等報告

特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病等の発生（前述に掲げるもの全てを除いたもの）については、定期報告（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）の際に報告する。

(4)特定臨床研究に用いる医療機器又は再生医療等製品の不具合の発生

当該特定臨床研究に用いる医療機器又は再生医療等製品の不具合の発生であって、当該不具合によって以下の疾病等が発生するおそれのあるものについて知ったときは、これを知った日から**30日以内**にその旨を実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。

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. （c）から（e）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

## 5.2. 報告書の書式

　　統括管理者は、実施医療機関の長及び認定臨床研究審査委員会への報告の際、以下の書式を用いることとする。

(1)医薬品疾病等報告書（統一書式8）※医薬品の場合

(2)医療機器疾病等又は不具合報告書（統一書式9）※医療機器の場合

(3)再生医療等製品疾病等又は不具合報告書（統一書式10）※再生医療等製品の場合

(4)前号の根拠資料

# ６.　 厚生労働大臣への疾病等報告

## 6.1. 報告の方法等

厚生労働大臣への疾病等報告の対象、方法及び報告期限等は法施行規則(第56条)の他、次の通知（その後の改正を含む）に従う。

未承認又は適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究

①以下の疾病等の発生のうち、未承認又は適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究

の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの **7日**

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのある疾病等

②以下の疾病等の発生のうち、未承認又は適応外の医薬品等を用いる特定臨床研究の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの **15日**

1. 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
2. 障害
3. 障害につながるおそれのある疾病等
4. （a）から（c）まで並びに死亡及び死亡につながるおそれのある疾病に準じて重篤で

ある疾病等

1. 後世代における先天性の疾病又は異常

## 6.2. 疾病等報告書様式の種類

統括管理者は、厚生労働大臣への報告の際、以下の様式を用いることとする。

(1)疾病等報告書（別紙様式2‐1（医薬品）又は別紙様式2‐2（医療機器））

(2)前号の根拠資料

## 6.3. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構への報告

６.の厚生労働大臣への報告については、それぞれ定められた期間内に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ行う。

# ７.　 研究実施計画書等の改訂

統括管理者は、新たな安全性情報の入手により研究実施計画書、説明文書等の改訂が必要であると判断した場合、変更の上、認定臨床研究審査委員会の審査を受ける。

# ８.　 研究への参加の継続についての意思確認

統括管理者等は、当該研究に継続して参加するかどうか研究対象者又はその代諾者の意思に影響を与える可能性のある安全性情報を入手した場合、当該情報を速やかに研究対象者又はその代諾者に伝え、当該研究に継続して参加するかどうかの意思を確認する。

## 8.1. 説明文書を改訂する場合

統括管理者等は、すでに参加している研究対象者又はその代諾者に改訂された説明文書を用いて改めて説明し、当該研究へ継続して参加するか否かについて自由意思を確認し、文書により同意を得るものとする。

# ９.　 記録の保存

統括管理者は、研究計画書に定める事項に従い、本業務遂行中に作成した資料及び記録類（本手順書、疾病等報告書（写）及び委員会からの意見書等、その他必要な書類）を保存する。

# １０.　 改訂履歴

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 版番号 | 改訂日 | 改訂理由 |
| 第1.0版 | 20●●年●月●日 | 初版作成 |
|  |  |  |
|  |  |  |

# （表１）

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  | PMDA | 委員会 | 定期報告 |
| 未承認・適応外 | 医薬品等 | 未知 | 死亡 | 7日 | 7日 | 〇 |
| 重篤 | 15日 | 15日 | 〇 |
| 非重篤 |  | 定期 | 〇 |
| 既知 | 死亡 |  | 15日 | 〇 |
| 重篤 |  | 30日 | 〇 |
| 非重篤 |  | 定期 | 〇 |
| 不具合  （医療機器、  再生医療等製品） | 未知 | 死亡のおそれ |  | 30日 |  |
| 重篤のおそれ |  | 30日 |  |
| 非重篤のおそれ |  |  |  |
| 既知 | 死亡のおそれ |  | 30日 |  |
| 重篤のおそれ |  | 30日 |  |
| 非重篤のおそれ |  |  |  |
| 既承認 | 医薬品等 | 未知 | 死亡 |  | 15日 | 〇 |
| 重篤 |  | 15日 | 〇 |
| 非重篤 |  | 定期 | 〇 |
| 既知 | 死亡 |  | 15日 | 〇 |
| 重篤 |  | 定期 | 〇 |
| 非重篤 |  | 定期 | 〇 |
| 感染症 | 未知 | 死亡・重篤 |  | 15日 | 〇 |
| 非重篤 |  | 15日 | 〇 |
| 既知 | 死亡・重篤 |  | 15日 | 〇 |
| 非重篤 |  | 定期 | 〇 |
| 不具合  （医療機器、  再生医療等製品） | 重篤（死亡）のおそれ | |  | 30日 |  |
| 未知 | 非重篤のおそれ |  |  |  |
| 既知 | 非重篤のおそれ |  |  |  |