

Japan Clinical Oncology Group

ポリシー No. 16

タイトル：JCOG 臨床安全性情報取扱いガイドライン

適用範囲：

JCOG 研究者、効果・安全性評価委員会、JCOG データセンターおよび運営事務局

JCOG 臨床安全性情報取扱いガイドライン Clinical Safety Data Management Guideline

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基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、がんの集学的治療法の開発を行う JCOG の臨床試験では、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、臨床研究に関する倫理指針に従って行う JCOG の臨床試験において発生する重要な臨床安全性情報の報告とそれに伴う対応について定めるものである。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、効果・安全性評価委員会の評価を経て JCOG の共用情報としてデータベース化するとともに、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。

なお、効果・安全性評価委員会の組織および審査手順については JCOG ポリシーNo.1「基本規約」および JCOG ポリシーNo.21「効果・安全性評価委員会」に従う。

2. 用語の定義

JCOG では、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。

2.1. 有害事象（Adverse Event : AE）

医薬品の投与、放射線治療、または手術を受け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、または外科手術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。

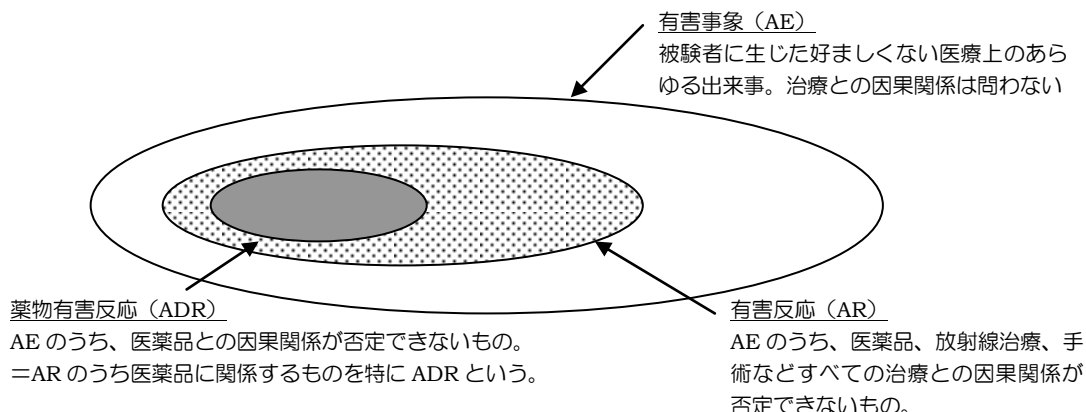
2.2. 薬物有害反応（副作用）（Adverse Drug Reaction : ADR）

薬物有害反応とは、投与量にかかわらず、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）わが国の薬事法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、JCOG 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。

2.3. 有害反応（副作用）（Adverse Reaction : AR）

これは ICH ガイドラインでは定義されていないが、JCOG 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。



2.4. 重篤な有害事象または有害反応

（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）と、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場合がある。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、医療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期されない情報であるか否かにより、急送報告または通常報告の必要性の有無を判断するための規程が必要となる。ICH E2A および E2D ガイドラインでは、「重篤な有害事象または副作用」として次のように規定されている。

重篤な有害事象または副作用とは、投与量にかかわらず、医薬品が投与された際に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事のうち、以下のものをいう。

- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 先天異常・先天性欠損を来すもの
- ⑥ その他の医学的に重要な状態と判断される事象または反応

この場合において、直ちに生命を脅かしたり死や入院に至らなくとも、患者を危機にさらすおそれがあったり、または上記の定義に挙げられているような結果に至らないように処置を必要とするような「重要な医学的事象」は重篤であると判断すべきであり、そのような状態か否かについては医学的および科学的根拠に基づいて判断する必要がある。

「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、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（例えば、軽度 (mild) の、中等度 (moderate) の、または重症 (severe) の心筋梗塞というように）。しかし、重症の場合でも医学的重要性が比較的低い（重症の頭痛のように）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 JCOG では、重篤で緊急に報告すべき有害事象を「3.2. 急送報告または通常報告の対象となる有害事象」として具体的に定義した。

2.5. 予期されない有害反応（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（例えば添付文書など）や研究計画書（プロトコル）の記載に一致しないものをいう。つまり、「予期される（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さし、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。

急送報告および通常報告の目的は、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、急送報告および通常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ふこととなり、それが「予期される」事象か否かを判断するための指針が必要となる

その判断の根拠となる資料やプロトコルが改訂されるまでは、同様の有害反応が発現した場合は急送報告または通常報告の対象となり得る。

ある有害反応が予期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、判定すべきである。

- 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法では、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が、「予期される有害反応」としてプロトコルに記載されていなければならない。
- 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期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期されないものと考えられる。

2.6. 因果関係

発生した有害事象が急送報告または通常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。JCOG においては、因果関係の程度を次のように分類する。

- ① definite (certain)：明確に
プロトコル治療との因果関係は明らか (plausible) で、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療などでは説明できないもの
- ② probable：おそらく、十中八九は
プロトコル治療との因果関係は妥当であり (reasonable)、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療などによるものではなさそうなもの
- ③ possible：ありうる
プロトコル治療との因果関係は妥当で (reasonable) あるが、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療などでも説明できるもの
- ④ unlikely：ありそうにない
プロトコル治療との因果関係は明らかでなく (improbable)、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療などで説明されるもの
- ⑤ not related (unrelated)：関係ない

プロトコル治療との因果関係はなく、原病の増悪、併存症、他の薬剤・治療などで明らかに説明できるもの

- ⑥ unassessable (conditional)：評価不能
判断するデータが不十分で、より詳細なデータが必要なもの (conditional)、または評価困難なもの

JCOG 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。

3. 安全性情報の報告と評価

3.1. 有害事象の評価

JCOG 臨床試験では、有害事象の評価規準 (Toxicity grading criteria) として以下のいずれかをプロトコルで規定し用いる。

- ① NCI Common Toxicity Criteria (NCI-CTC Version 2.0) – 日本語訳 JCOG 版 (第 2 版)
- ② 有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版 (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) の日本語訳)
- ③ JCOG 術中・術後合併症規準

有害事象が認められた場合、当該施設において grading しカルテに記録を残すとともに、プロトコルの規定に従い、症例報告書 (CRF) に記載する。

3.2. 急送報告または通常報告の対象となる有害事象

有害事象は、その内容、重篤度 (グレード)、予期性、因果関係の有無により急送報告または通常報告の必要性が検討され、適切に対応されなければならない。

1) 急送報告の対象となる有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象はすべて急送報告の対象とする。

- ① プロトコル治療中または最終プロトコル治療日から 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。
「30 日」とは、最終プロトコル治療日を day 0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す。
- ② 予期されない Grade 4 の有害事象、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) と判断されるもの

2) 通常報告の対象となる有害事象

以下のいずれかに該当し、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) と判断されるものを通常報告の対象とする。

- ① 最終プロトコル治療日から 31 日以降の死亡
治療関連死の疑いのある死亡が該当する。明らかな原病死は該当しない。
- ② 予期される Grade4 の非血液毒性 (Toxicity grading criteria における血液/骨髓区分以外の有害事象)
- ③ 予期されない Grade3 の有害事象
- ④ その他重大な医学的事象

3.2.1)、および上記①～③のいずれにも該当しないが、研究グループや JCOG の研究者が共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。永続的または顕著な障害 (MDS、二次がん等を除く)、先天異常など後世代への影響についてなど。

3) 因果関係の有無の判断

発生した有害事象がプロトコル治療との因果関係があるか否かは、当該患者の担当医およ

び施設研究責任者が判断する。その際、「因果関係がない」とする合理的な理由がない場合（判断がつかない場合も含む）には「因果関係がある」ものとして取り扱われなければならない。

研究事務局は、CRF（症例報告書）上で「因果関係がない」とされた有害事象についても適宜検討し、因果関係があり、急送報告または通常報告の対象となると判断した場合には、施設研究責任者に報告を求めることができる。

4) 臨床研究に関連する重篤な有害事象

以下のいずれかに該当するものを、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日改正）に基づく「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として扱う。

- ① 「3.2. 1) 急送報告の対象となる有害事象」
- ② 「3.2. 2) 通常報告の対象となる有害事象」

ただし、「3.2. 2) ③ 予期されない Grade3 の有害事象」を除く

5) 臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象

以下のいずれかに該当するものを、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日改正）に基づく「臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象」として扱う。

- ① 「3.2. 1) 急送報告の対象となる有害事象」のうち、以下に該当するもの
 - ・「3.2. 1) ① プロトコル治療中または最終プロトコル治療日から 30 日以内のすべての死亡」のうち、死亡の原因となった有害事象が予期されないもの
明らかに研究とは関係のない事故、自殺、殺人は除く。
明らかな原病死は該当しない。
 - ・「3.2. 1) ② 予期されない Grade4 の有害事象、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）と判断されるもの」
- ② 「3.2. 2) 通常報告の対象となる有害事象」のうち、以下に該当するもの
 - ・「3.2. 2) ① 最終プロトコル治療日から 31 日以降の死亡」のうち、死亡の原因となった有害事象が予期されないもの
 - ・「3.2. 2) ④ その他重大な医学的事象」のうち予期されないもの

参考) JCOG 臨床試験において通常報告または急送報告の対象となる有害事象が、臨床研究に関する倫理指針に基づく「臨床研究に関連する重篤な有害事象」および「臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象」にそれぞれ該当するか否かをまとめると次のようになる。

| 有害事象の内容 | JCOG における報告義務 | 臨床研究に関する倫理指針 | |
|---|---------------|------------------|---|
| | | 臨床研究と関連する重篤な有害事象 | 臨床研究と関連する予期しない重篤な有害事象 |
| プロトコル治療中または最終プロトコル治療日から 30 日以内のすべての死亡 | 急送報告 | 該当 | 死亡の原因となった有害事象が予期されないものであれば該当 (明らかに研究とは関係のない事故、自殺、殺人を除く 明らかな原病死は該当しない) |
| 予期されない Grade4 の有害事象 かつ プロトコル治療との因果関係あり | 急送報告 | 該当 | 該当 |
| 最終プロトコル治療日から 31 日以降の死亡 かつ プロトコル治療との因果関係あり (明らかな原病死は該当しない) | 通常報告 | 該当 | 死亡の原因となった有害事象が予期されないものであれば該当 |
| 予期される Grade4 の非血液毒性 かつ プロトコル治療との因果関係あり | 通常報告 | 該当 | 該当しない |
| 予期されない Grade3 の有害事象 かつ プロトコル治療との因果関係あり | 通常報告 | 該当しない | 該当しない |
| その他重大な医学的事象 かつ プロトコル治療との因果関係あり | 通常報告 | 該当 | 予期されないものであれば該当 |

3.3. 施設研究責任者の報告義務

施設において急送報告または通常報告の対象となる有害事象が認められた場合には、以下の手順に従い報告する。なお、報告書類には、患者の個人情報に記載してはならない。

1) 急送報告の場合

① 急送一次報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は当該施設研究責任者を経て、有害事象の発生を知ってから 72 時間以内に研究事務局に報告しなければならない。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは当該担当医自身が施設研究責任者の責務を代行する。報告の際には、以下の文書を提出する。

<JCOG 有害事象報告書 (JCOG 規定書式あり)>

以下の情報を記載する。

- 1) プロトコルおよび患者に関する情報
研究番号、登録番号、割付群、性別、有害事象発生時年齢
- 2) 有害事象の分類
急送報告/通常報告の別とその概要
- 3) 有害事象の概要
発現日、有害事象名、Grade、因果関係が疑われる治療法、有害事象と治療との因果関係の程度、予期性、発現時期、転帰、有害事象と死亡との因果関係の程度
- 4) 医療機関の長への報告状況

② 急送二次報告

施設研究責任者は有害事象の発生を知ってから 15 日以内に研究事務局に以下の文書を提出する。

<JCOG 有害事象報告書 (JCOG 規定書式あり)>

急送一次報告と同じ書式を用い、新たな情報が得られた場合は、適宜更新する。

<JCOG 有害事象詳細報告書 (JCOG 規定書式あり)>

有害事象の評価に必要と考えられる以下の情報を含み、記載する。

- 1) プロトコルおよび患者に関する情報
研究番号、登録番号、割付群、身長、体重、原疾患
- 2) プロトコル治療の状況
プロトコル治療開始日、最終治療日
治療の内容および経過
薬物療法の場合：薬剤名、投与経路、1日投与量、投与期間等
放射線治療の場合：線質、照射部位・範囲、照射線量、照射期間等
手術の場合：術式、手術日等
- 3) 有害事象の状況
発現日、有害事象の内容、有害事象に対する臨床的対応、関連する検査結果
プロトコル治療の中止等に関する情報
転帰、死亡の場合は死因、剖検所見その他の所見
- 4) 有害事象に関連すると考えられる情報
併存症、併用療法、既往歴、過去の副作用歴、
その他（妊娠の有無、飲酒、喫煙、アレルギーなど）
- 5) 施設研究責任者/担当医の見解
有害事象とプロトコル治療との因果関係の有無
最も関連の疑われる医薬品・医療機器、治療法

6) JCOG 以外の機関への報告状況

JCOG 規定の書式を用いることを基本とするが、規制当局あるいは医療機関の長等への報告義務のある有害事象であり、その報告に必要な書式が別途規定されている場合は、当該書式に JCOG で規定する事項も含め記載し提出しても差し支えない。

2) 通常報告の場合

通常報告の対象となる有害事象が発生した場合、施設研究責任者は有害事象の発生を知ってから 15 日以内に以下の文書を研究事務局に提出し報告する。

＜JCOG 有害事象報告書（JCOG 規定書式あり）＞

＜JCOG 有害事象詳細報告書（JCOG 規定書式あり）＞

記載事項は「1」急送報告の場合」を参照のこと。

3) 追加報告

急送報告、通常報告のいずれの場合においても、上記の報告を行った後に新たな情報が得られた場合は、施設研究責任者は当該報告資料を研究事務局へ送付する。

4) 医療機関の長に対する報告

3.2. 4) の「臨床研究に関連する重篤な有害事象」に該当する場合は、施設研究責任者は当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。なお、報告の際に、当該有害事象については、研究代表者/研究事務局を通じて JCOG 効果・安全性評価委員会に報告され審査される予定であることを添えること。

5) JCOG 以外の報告先に対する報告

当該臨床試験に適用される規制により義務づけられている次の報告等は、各医療機関の規定に従って各施設の責任において適切に行う。

① 医薬品・医療機器安全性情報の報告

薬事法第 77 条の 4 の 2 第 2 項に基づき、報告の必要があると判断した情報を厚生労働大臣（厚生労働省医薬食品局安全対策課）に報告する。

② 先進医療における安全性情報の報告

厚生労働大臣の定める先進医療において安全性の問題が生じた場合は、関連通知に従い地方社会保険事務局および厚生労働大臣（厚生労働省保険局医療課）に報告する。

③ 高度医療における安全性情報の報告

高度医療の実施により安全性の問題が生じた場合は、関連通知に従い地方厚生（支）局および厚生労働大臣（厚生労働省医政局長）に報告する。

3.4. 研究代表者/研究事務局の責務

1) 緊急対応の判断

施設から報告を受けた研究事務局は、研究代表者およびグループ代表者に報告し相談のうえ、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止（JCOG データセンターと全参加施設へ連絡）や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。また、試験中止あるいはプロトコル改訂の必要性などについても検討する。

2) 効果・安全性評価委員会への報告

研究事務局は、研究代表者およびグループ代表者との相談の結果、急送報告または通常報告の対象となる有害事象に該当すると判断した場合、当該有害事象に関する研究代表者および研究事務局の見解（同一または類似の治療法に関連する過去の経験も含めて、その新しい知見の重要性および評価の影響）、および講じた対応策等（登録の一時停止、参加施設および今後の対応策）を記した「JCOG 有害事象審査依頼書/意見書（JCOG 規定書式あり）」を施設から送付された報告書類とともに速やかに効果・安全性評価委員会に提出し、有害事象の評価とそれに対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

3.5. 効果・安全性評価委員会における審査と結果の通知

1) 効果・安全性評価委員会の審査

効果・安全性評価委員会は当該有害事象を詳細に審査・検討し、有害事象名、プロトコル治療との因果関係の有無、試験継続の可否、プロトコル改訂の要否、その他必要な対応について判定を行う。審査の際には、効果・安全性評価委員会事務局において報告元の施設名、研究者名をマスキングする。

2) 審査結果の通知

審査結果は、研究事務局より提出された報告書類とともに、研究代表者、研究事務局、グループ代表者、グループ事務局、JCOG データセンター長、JCOG 運営事務局長および JCOG 代表者に通知する。その際、報告元の施設名、研究者名はマスキングしない。また、当該有害事象が 3.2. 4) の「臨床研究に関連する重篤な有害事象」または 3.2. 5) の「臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象」に該当する場合には、同時にその旨を知らせる。

3) 健康危険情報の報告

健康危険情報に該当する有害事象については、JCOG 運営事務局が当該研究に関与するがん研究助成金の主任研究者および厚生労働科学研究費補助金の研究代表者の連名で報告書を作成し、厚生労働省健康危機管理調整官（大臣官房厚生科学課）に報告する。

3.6. 効果・安全性評価委員会の審査結果に基づく対応

1) 研究代表者および研究事務局

当該研究代表者および研究事務局は審査結果をグループ代表者および必要な場合は当該施設研究責任者と検討し、審査結果を受け入れるかどうか責任をもって決定する。審査結果が妥当なものであれば研究代表者は原則としてこれを受け入れ、参加施設に対し通知するとともに、必要と判断された対応を行わなければならない。審査結果に異議があれば、理由を付して効果・安全性評価委員会に再審査を申請することができる。再審査の手続きは JCOG ポリシーNo.21「効果・安全性評価委員会」に従う。

2) 施設研究責任者

当該研究の参加施設の施設研究責任者は、研究事務局の指示に従って対応する。また、当該有害事象が 3.2. 4) の「臨床研究に関連する重篤な有害事象」に該当する場合には、臨床研究に関する倫理指針および所属医療機関の規定に従い、医療機関の長への報告等の対応を行う。

なお、医療機関の長に報告する際には、JCOG 有害事象報告書（詳細情報含む）、JCOG 有害事象審査依頼書および効果・安全性評価委員会の審査結果報告書を添付すること。さらに 3.2. 5) の「臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象」に該当する場合には、当該医療機関の長から厚生労働大臣（厚生労働省医政局研究開発振興課）への報告が必要である。

4. 報告された安全性情報の取り扱い

4.1. 研究代表者/研究事務局における記録の保管

施設から研究代表者または研究事務局に提出された報告書類、検討資料および効果・安全性評価委員会の審査結果報告書は、研究代表者または研究事務局が適切に保管する。

4.2. 効果・安全性評価委員会における記録の保管

効果・安全性評価委員会に提出された報告書、審査に関する記録は効果・安全性評価委員会事務局が保管する。また、効果・安全性評価委員会が審査し評価が確定した安全性情報をデータベース化し保管するとともに JCOG 運営委員会に定期的に報告する。規制当局等への報告を要する場合は、適用となる規制または JCOG における取り決めに従い、適切に情報を取り扱う。その他、予め許可を得ていない者に対する情報の開示は行わない。

5. 守秘義務

臨床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、研究者名や施設名などの扱いにも注意すべきである。

運営委員会初回承認日

ver.1.0 承認日：1997/11/8

ver.1.1 改訂日：1998/12/12

ver.1.2 改訂日：2000/12/14

ver.1.3 改訂日：2001/8/2

ver.1.4 改訂日：2001/10/13

ver.2.0 改訂日：2009/11/10

