
[Case Report]

金沢大学附属病院の研究者主導臨床研究における 重篤な有害事象報告の記載内容の現状と対応

Current Status of Serious Adverse Event Report Contents in Investigator-initiated Clinical Researches at Kanazawa University Hospital and Actions on Issues



堀川 尚嗣 長瀬 克彦 今井 康人 杉本 修治 村山 敏典

ABSTRACT

We surveyed the current status of serious adverse event (SAE) reports in the investigator-initiated clinical researches conducted at Kanazawa University Hospital (KUH) and clarified the problems with their contents.

We reviewed the SAEs whose first reports were submitted to the clinical research review board at KUH held in from December 2016 to March 2018. We assessed the SAE reports prepared according to the SAE standard operation procedure of KUH.

Thirty-two SAEs met the above criteria, and 8 of the 32 SAEs had one or two continued reports. Not all blanks were filled out in 9 final SAE reports. About 80% of the 32 adverse events became SAEs by “hospitalization or prolongation of hospitalization.” About the outcome in the final SAE reports, “not recovery” and “unknown” were found in 4 reports and 3 reports, respectively. These included in the cases of the progression of malignancy or the primary disease and follow-up by the other medical institutions. We found the definition of “start date of adverse event” was different in each clinical research. Based on the results of this survey, we make a sample to fill in the SAE report form.

In conclusion, we reviewed the SAE report contents in the investigator-initiated clinical researches and found some points to be improved, i. e., incomplete column, insufficient follow-up, and inconsistent definition of the start date of the adverse event. Continuous reviews and improvements for reporting SAE are necessary.

(Jpn Pharmacol Ther 2019 ; 47 suppl 1 : s87-93)

KEY WORDS serious adverse event report form, investigator-initiated clinical research, start date of adverse event

はじめに

人を対象とした医学系研究を実施するに当たり、研究対象者の人権の保護、安全の保持および福祉の向上を図ること、研究の科学的な質および結果の信頼性ならびに倫理的妥当性を確保することは、研究実施の根幹として存在すべき重要な原則である。わが国では、治験以外の研究者主導臨床研究に関して遵守すべき事項をまとめた倫理指針が策定され、2015年4月には「疫学研究に関する倫理指針」¹⁾と「臨床研究に関する倫理指針」²⁾が統合されて「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」³⁾(以下、統合倫理指針)が施行された。重篤な有害事象(以下、SAE)に関する倫理審査委員会への報告は、倫理指針で定められている臨床研究上の重要な手順のひとつであり、研究責任者は実施医療機関の長への速やかな報告が、実施医療機関の長は倫理審査委員会への報告がそれぞれ義務付けられている。

金沢大学附属病院(以下、当院)では、2011年5月に「臨床試験審査委員会細則(手順書)」が施行され、当該審査委員会は現在、統合倫理指針に基づき実施されるうちの侵襲を伴う介入研究、遺伝子治療臨床研究、および侵襲を伴う観察研究を対象に審査を行っている。また、2016年12月に「人を対象とする医学研究に係る重篤な有害事象・安全性情報の報告に関する手順書」(以下、SAE-SOPとする)が施行された⁴⁾。

2018年4月にわが国では「臨床研究法」が施行された⁵⁾。治験を除く臨床研究のなかで、医薬品等製造販売業者等から資金を得て実施する研究および医薬品等未承認・適用外で使用する研究は「臨床研究法」上の特定臨床研究に該当し、「臨床研究法」に従った臨床研究の実施が必要となり、それ以外の治験を除く臨床研究も「臨床研究法」に従って実施するよう、努力義務が課せられている。今後、臨床研究を実施するに当たっては、より適切に安全性情報を取り扱う必要があると考えられる。

そこで、これまでに当院臨床試験審査委員会に報告されたSAEの報告内容の状況を確認し、改善点や課題点について考察したので報告する。

対象と方法

1 調査対象

①対象 SAE

2016年12月～2018年3月に開催された当院臨床試験審査委員会にSAE-SOPの定める様式(図1、以下SAE報とする、医療機器を用いた臨床研究の場合は「試薬に関する情報」が「試験機器に関する情報」)を用いて第1

報が報告された重篤な有害事象のなかで、当院が実施医療機関として報告された事例(多施設共同研究先からの報告を除いた事例)。

②対象報告書

SAE報第1報および2018年7月までの臨床試験審査委員会に報告された続報(2018年7月時点で最後に報告されたSAE報を最終報とする)。

2 調査項目

①SAE報第1報における重篤と判断した理由

②SAE報最終報における記載空欄箇所

③SAE報最終報の転帰

④SAE報最終報における有害事象発現日の根拠

以下のいずれか一つに分類した。

- 1) 有害事象として発現した日：有害事象が重篤化してSAEとなった場合、通常の有害事象として発現した日
- 2) 入院日：入院した日
- 3) 検査入院日：検査入院した日
- 4) 重篤に該当する事象が発現した日：入院日以外で、入院が必要と思われる等の明らかに重篤な症状や兆候等が認められた日
- 5) 重篤に該当すると責任医師が判断した日：入院日以外で、症状が発現した後日、当該症状が重篤に該当すると責任医師が判断した日、および後日入院することを決定した日等が該当
- 6) 責任医師が重篤な有害事象の発現を知った日：入院日以外で、責任医師が重篤と考えられる有害事象の発現を知った日(たとえば他院入院を知った日など)
- 7) その他

3 解析方法

各調査項目に関し、該当する件数を算出した。

結 果

2016年12月～2018年3月に開催された当院臨床試験審査委員会においてSAE報第1報をSAE-SOP様式で報告したSAEは32件あり、うち4件は第2報目まで、4件が第3報まで報告した。

1 SAE報第1報における重篤と判断した理由

調査対象32件のうち、25件が「入院又は入院期間の延長」の理由で重篤な事例と判断された(表1)。「障害」、「障害のおそれ」および「先天異常」に該当する事

(別紙様式1)

試験番号 (整理番号)

公 号:

西暦 年 月 日

【医薬品】重篤な有害事象に関する報告書(第 報)

金沢大学附属病院 病院長 殿

金沢大学医薬保健研究域 殿

診 療 科 等:

診 療 科 等 長: 印

研 究 責 任 者: 印

下記の研究について、以下のとおり重篤と判断される有害事象を認めたので報告します。

記

試験薬の名称又は 識別番号	
研究題目	

重篤な有害事象発現者の情報

有害事象発現者の区分	体重: Kg 身長: cm	生年月日 (西暦年/月/日):	研究対象者の過剰感察
☐ 研究対象者	性別: 男性 ☐ 女性 ☐	研究対象者識別コード: (顔見/出生児の場合は研究対象者 (顔) の識別コード)	☐ 有 ☐ 無
☐ 胎児			
☐ 出生児			
原疾患:	合併症:		既往症

重篤な有害事象に関する情報

有害事象名 (診断名)	発現日 (西暦年/月/日)	重篤と判断した理由 (疑念減却済)	有害事象の転帰 発現日 (西暦年/月/日)
試験薬に対する予断の可能性*	/ /	☐ 死亡 ☐ 死亡のおそれ ☐ 入院死又は入院期間の延長 ☐ 障害 ☐ 障害のおそれ ☐ 上記に準じて重篤 ☐ 先天異常	☐ 死亡 ☐ 死亡のおそれ ☐ 回復 ☐ 回復 ☐ 経過良好あり ☐ 死亡 ☐ 不明
☐ 既知 ☐ 未知			

*根拠事項がある場合は、その記載に基づいて判断する。影響内容と性質や重症度が一致する場合は「既知」に該当する。記載されていても性質や重症度が影響内容と一致しない場合(急性腎不全に対する「腎臓性腎炎」、肝炎に対する「薬物性肝炎」等)は「未知」に該当する。

試験薬に関する情報

試験薬その他の薬剤*	投与期間 (西暦年/月/日)	有害事象との 時間関係	事象発現後の措置 変更後の用法・用量
☐ 本剤 (首推下) ☐ 本剤 薬剤名:	/ / ~ / / ☐ 投与中	☐ 否定できない ☐ 否定できる	☐ 中止 ☐ 変更せず ☐ 不明 ☐ 減量 ☐ 増量
☐ その他の薬剤 薬剤名:	/ / ~ / / ☐ 投与中	☐ 否定できない ☐ 否定できる	☐ 中止 ☐ 変更せず ☐ 不明 ☐ 減量 ☐ 増量

*その他の薬剤が多数の場合は、別紙として添付すること。

図 1 金沢大学附属病院の重篤な有害事象報告書様式

[illegible]

表 2 SAE 報最終報における空欄箇所

合併症と既往歴の空欄を除く箇所	件数
空欄なし	23
空欄あり	9
(対象者識別コード)	(6)
(過敏症素因)	(3)
(性別)	(1)
(既知未知判断)	(1)
(投与期間)	(1)
合併症と既往症の記載	件数
合併症と既往症共に病名記載	9
どちらかに「なし」と記載	17
合併症のみ空欄	2
既往症のみ空欄	2
合併症と既往症共に空欄	2

表 1 SAE 報第 1 報における
重篤と判断した理由

判断した理由	件数
死亡	2
死亡のおそれ	2
入院又は入院期間の延長	25
障害	0
障害のおそれ	0
上記に準じて重篤	3
先天異常	0
計	32

例は認められなかった。

2 SAE 報最終報における記載空欄箇所

9 件の SAE 報に 12 箇所の未記入箇所（合併症と既往症欄を除く）が認められ、その多くは「重篤な有害事象発現者の情報」であった（表 2）。最も多い未記入箇所は「対象者識別コード」で、6 件認められた。「既知未知判断」が未記入の事例が 1 件認められたが、本件の試験薬との因果関係は否定されており、先進医療にも該当しな

いたため厚生労働大臣への報告は不要な事例であった。

合併症および既往症に関しては、空欄があつた場合、未記入なのか対象となる疾患がなかったのか判別ができないため、別途取りまとめた(表2)。合併症と既往症のどちらか一つでも未記入の事例が総計6件認められた。

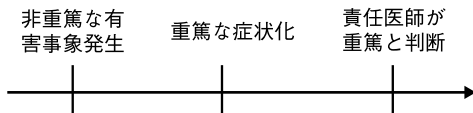
表 3 SAE 報最終報における転帰

転帰	件数
回復	17
軽快	3
未回復	5
後遺症あり	0
死亡	4
不明	3

表 4 SAE 報最終報の発現日の根拠

根拠	件数
有害事象として発現した日	2
入院日	18
検査入院日	2
重篤に該当する事象が発現した日	7
重篤に該当すると責任医師が判断した日	2
責任医師が重篤な有害事象の発現を知った日	0
その他	1

例 1



例 2

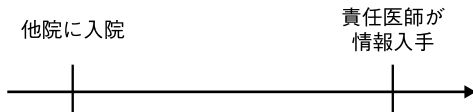


図 2 発現日の候補が複数考えられる重篤な有害事象の時間経過の例

3 SAE 報最終報の転帰

2018 年 7 月の臨床試験審査委員会の時点で転帰が「未回復」の SAE が 5 件認められた (表 3)。いずれも試験薬との因果関係は否定されており、また 4 件中 2 件は悪性腫瘍に関連した事象で、短期間による明確な回復が期待できない事例であった。最終転帰が「不明」であった事例は 3 件認められた (表 3)。試験薬との因果関係は 3 件中 2 件で「否定できる」以外の事例であった。ただし、これら 2 件に関しては、回復傾向まで確認していた。

4 SAE 報最終報における有害事象発現日の根拠

SAE 報の有害事象発現日の考え方に関し、複数の候補が考えられる事例を図 2 に示した。例 1 は非重篤な有害事象が発現した後日に重篤化し、さらに後日責任医師が本件を重篤な有害事象と判断した事例を示す。例 2 は有害事象が発現して他院に入院し、その事実を後日責任医師が知った事例を示す。

今回の調査対象の SAE 報最終報に関し、発現日の根拠のほとんどは「入院日」であった (表 4)。SAE 報第 1 報で重篤と判断した理由として「入院又は入院期間の延長」を選択した 25 件に関し、発現日の根拠として「入院日」以外に分類された事例は、「有害事象として発現した日」が 2 件、「検査入院」が 2 件、「重篤に該当する事象が発現した日」が 7 件、「重篤に該当すると責任医師が判断した日」が 2 件、「その他」が 1 件であった。

考 察

「統合倫理指針」または「臨床研究法」に従った研究者主導臨床研究において SAE が発生した場合、手順書に従って対応することが必要である。また、試験薬との因果関係が既知/未知事象か否かによっては厚生労働大臣への報告が必要となる場合もある。今回の調査では 1 件を除き、「既知未知判断」が未記入の事例はなかった。その 1 件も因果関係は否定できると判断されており、厚生労働大臣への報告の有無に必要な判断が不足している事象ではなかった。

SAE 報最終報で一番頻度が高かった未記入箇所は「対象者識別コード」であった。SAE 報第 1 報の提出期限は SAE-SOP で定められているため、期限内に収集できなかった情報は未記入箇所となる。このとき、臨床研究または被験者臨床研究参加の継続判断に必要な情報が SAE 報に含まれていない場合は、臨床試験審査委員会より追加情報の提供が求められる。SAE 最終報時点で未記入であった素因としては、被験者の特定は他の記入箇所特定可能であること、および「対象者識別コード」そのものは臨床研究の継続判断にあまり必要な情報ではないことが考えられた。なお、市販後や治験の「副作用等報告に関する Q & A」では最低限必要な情報として患者を識別できる情報 (イニシャル、年齢、性別等のいずれか) を挙げている⁶⁾。しかしながら、識別コードは基本的にすべての対象者に与えられるのが一般的であり、速やかに入手可能な情報であることから研究者には注意喚起すべき項目と考えられた。SAE 報の続報が報告された事例に関し、追加された主な情報は転帰であったが、続報中でも未記入箇所があるものも存在していた。SAE 報提出前の未記入箇所の確認については課題のひとつと考えられた。

合併症および既往症に関して該当する病症がない場合、多くは「なし」と記載されていたが、空欄として対応していた事例がないとは否定できないため、記載方法の提示が必要と考えられた。

重篤な有害事象が発生した場合、まずは、「金沢大学医薬保健研究域及び附属病院における人を対象とする医学系研究に係る重篤な有害事象・安全性情報の報告に関する手順書」をご確認ください。
<http://icrek.w3.kanazawa-u.ac.jp/scholar/process/2/>

(別紙様式1)

他院からの報告に関しましては、オリジナルの報告書に加え、別紙様式3も提出いただけませんか

試験番号 2018-100 (整理番号) 9999

公 No.: UMIN009999999

西暦 2018 年 7 月 16 日

【医薬品】重篤な有害事象に関する報告書 (第1報)

金沢大学附属病院 病院長 殿
 金沢大学医薬保健研究域長 殿

発生の知った時点から 72 時間以内に電子申請システムにてご報告ください。確定した転帰は追加報で報告いただいて結構です

診療科等: 開発センター科
 診療科等長: 先端 伊路男 印
 研究責任者: 開発 先太 印

下記の研究について、以下のとおり重篤と判断される有害事象を認めたので報告します。

記

試験薬の名称又は識別番号	△△
研究題目	〇〇症患者における△△の x x に対する有効性を検討することを目的としたプラセボ対照二重盲検多施設共同試験

重篤な有害事象発現者の情報

比較的未記入の例が多い項目です

比較的未記入の例が多い項目です

有害事象発現者の区分 ☐ 胎児 ☐ 出生児	体重: 62.0 Kg 身長: 165.3 cm 性別: ☐ 男 ☒ 女	年月日 (西暦年/月/日): 963/1/11 (胎児週齢 週) 研究対象者識別コード: (胎児/出生児の場合は研究対象者(親)の識別コード) 034	研究対象者の過敏症素因 ☐ 無 ☒ 有 (そば)
原疾患: 〇〇	合併症: 糖尿病	既往症: なし	

当局報告対象判断の一つですので、忘れずにご記載ください

有害事象に関する情報

有害事象名 (診断名)	発現日 (西暦年/月/日)	重篤と判断した理由 (複数選択可)	有害事象の転帰 (西暦年/月/日)
大腸ポリープ ☒ 既知 ☐ 未知	2018/7/15	☐ 死亡 ☐ 死亡のおそれ ☐ 入院又は入院期間の延長 ☐ 障害 ☐ 障害のおそれ ☒ 上記に準じて重篤 ☐ 先天異常	(2018/9/12) ☒ 回復 ☐ 軽快 ☐ 未回復 ☐ 後遺症あり ☐ 死亡 ☐ 不明

*概要書等がある場合は、その記述内容もその性質や重症度が「未知」に該当する。

同一試験内では同じ定義で発現日をご記載ください
 例) 死亡や入院した日が特定できるのであればその日
 入院等に準ずる事象の場合は、この日から重篤に準ずる事象になったと医師が考える日

は「既知」に該当する。記載された「劇症肝炎」等は

試験薬に関する情報

試験薬その他の薬剤*	投与期間 (西暦年/月/日)	有害事象との因果関係	事象発現後の措置 変更後の用法・用量
☒ 本剤 (盲検下) ☐ 本剤 薬剤名: △△ or プラセボ	2016/6/3 ~ ☐ 2018/7/4 ☐ 投与中	☐ 否定できない ☒ 否定できる	☒ 中止 ☐ 変更せず ☐ 不明 ☐ 該当せず () ☐ 減量 ☐ 増量
☐ その他の薬剤 薬剤名: アムロジピン	2013/8/ ~ ☐ / / ☒ 投与中	☐ 否定できない ☒ 否定できる	☐ 中止 ☒ 変更せず ☐ 不明 ☐ 該当せず () ☐ 減量 ☐ 増量

*その他の薬剤が多数の場合は、当局報告対象判断の一つですので、忘れずにご記載ください

図 3 重篤な有害事象報告書様式記入見本

コメント内容がわかるように配布物からコメントフォントおよび配置を一部改変

試験番号 2018-100 (整理番号) 9999

公 No.: UMIN009999999

経過：重篤な有害事象発現までの詳細な時間経過、重篤な有害事象に対する処置、転帰及び関連情報を含む症例の概要を記載する。

西暦年/月/日	内 容
2018/5/21	同意取得。
/6/3	二重盲検下、被験薬服用開始。
/7/2	□□クリニックにて消化管ドック受診、下部消化管内視鏡検査実施。大腸ポリープが3箇所見つかる。自覚症状なし。
/7/4	当院受診。研究対象者より研究参加を中止し、大腸ポリープ切除したいとの相談あり。研究責任医師は、研究対象者の意思を尊重し、研究参加中止を決定。中止時検査を実施。
/7/15	□□クリニックを受診、内視鏡的手術（日帰り手術）にて大腸ポリープ切除。
/ /	
/ /	
/ /	他施設に入院した場合等では SAE の発現を責任医師が知った日もわかるようにご記載ください
/ /	
/ /	
/ /	通常の有害事象が重篤化した場合は、有害事象そのものが発現した日と重篤化した日がわかるようにご記載ください
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	

本学における当該研究に対する措置

☐ 不要（理由をコメント欄に記載）
☐ 全対象者の治療・試験中断
☐ 新規登録中断
☐ 説明同意文書改訂・再同意

☐ 盲検解除
☒ 試験中止
☐ その他
 ()

コメント：試験薬との因果関係の判断根拠、並びに、重篤な有害事象等の診断、重篤性、投与薬剤間の相互作用等について記載する。

試験薬服用開始1ヵ月でこのようなポリープが新たに発生したとは考えられず、試験薬服用開始前から存在していたと考えられる。このため、試験薬との因果関係はないと考える。本件は日帰り手術であり、入院に準じて重篤な事象と考える。

添付資料**

なし

**必要に応じて検査結果、併用薬リストなどを添付する。

併用薬リスト

図 3 重篤な有害事象報告書様式記入見本（続き）

コメント内容がわかるように配布物からコメントフォントおよび配置を一部改変

転帰の確認は追跡調査の主な実施理由のひとつであり、可能な限り「未回復」や「不明」で追跡を終了しないことが望ましい。追加情報を入手した場合は続報を報告することを周知したほうがよいと考えられた。

SAE 報における発現日の定義に関しては、いくつかの定義が考えられる。たとえば外来患者対象研究において入院が必要な事例が発生した場合、症状発現日と入院日、責任医師が重篤と判断した日がすべて同一とは限らない。複数の発現日候補が考えられる事例を図 2 で 2 例紹介したが、実際にはさらに複雑な事例が多々あり、明確に文章で定義付けすることは難しい。著者らは独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索サイトにある新薬の申請資料概要をいくつかピックアップして確認したが、発現日の統一した根拠は見出せなかった。発現日の根拠がわかるように記載いただくこと、および少なくとも同一研究内では同じ定義で発現日を記載いただくことを研究者に依頼する必要があると考えた。

以上の調査結果を踏まえ、図 3 のような SAE 報に関する記入見本を作成した。当院では各研究者と先端医療開発センターとの橋渡しを行い、医局内での臨床研究計画作成についての初歩的なチェックや実施状況管理を行うため、各医局にローカルスタディマネージャー (LSM)」を配置しており、LSM の会議で SAE 報記入見本を配布して SAE 報告に関する現状報告と注意喚起を行った。

ま と め

金沢大学附属病院で実施されている研究者主導臨床研究の重篤な有害事象報告内容を調査したところ、最終報中の空欄や未回復または不明の転帰、発現日の定義が研究ごとに異なる点等が認められ、改善すべき課題が見出された。調査結果を踏まえた SAE 報の記入見本を作成し、研究者に注意喚起を行った。SAE 報告に関しては継続的な記載内容の確認と改善提案が必要と考えられた。

【謝 辞】

SAE 報記入見本の作成にあたり、ご助言たまわりました臨床研究推進部門の横井祐子先生、野口栄子先生、水上真喜先生、ならびに臨床研究管理事務局の三宅泰子先生、林元子先生、家市佳澄先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) 疫学研究に関する倫理指針 (文部科学省・厚生労働省)
- 2) 臨床研究に関する倫理指針 (文部科学省・厚生労働省)
- 3) 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (文部科学省・厚生労働省)
- 4) 人を対象とする医学研究に係る重篤な有害事象・安全性情報の報告に関する手順書
<http://icrek.w3.kanazawa-u.ac.jp/scholar/process-2/>
- 5) 臨床研究法 (平成 29 年法律第 16 号)
- 6) 「副作用等報告に関する Q & A についての改訂について」 (平成 26 年 2 月 26 日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)