2024年度訪問&病院看護師むけ臨床研究・治験研修会2025年2月14日14:00~16:00

有害事象発生時の対応

慶應義塾大学病院臨床研究推進センター 松嶋 由紀子 今回は、薬剤(治験使用薬)を用いた治験における有害事象発生時の対応についてお話しいたします。

機器(治験機器)や再生医療等製品を用いた治験においては、 有害事象に加え「不具合」対応が必要となりますが、時間の関係で本講義では割愛いたします。ご了承ください。

有害事象

▶「有害事象」とは、治験使用薬又は製造販売後臨床試験使用薬を投与された被験者に生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候(臨床検査値の異常を含む。)をいい、当該治験使用薬又は当該製造販売後臨床試験使用薬との因果関係の有無は問わない。

GCPガイダンス医薬薬審発1226第4号

副作用

▶「副作用」とは、

治験使用薬については以下のとおり:

投与量にかかわらず、投与された治験使用薬に対するあらゆる有害で意図しない反応(臨床検査値の異常を含む。)。すなわち、当該治験使用薬と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応を指す。

GCPガイダンス医薬薬審発1226第4号

有害事象と副作用の違い

有害事象

(治験使用薬との因果関係は問わない)

副作用

(治験使用薬との因果関係あり)

例えば・・・・・

治験参加患者さんの訴え:この間、下痢をした

- ⇒治験使用薬との因果関係は関係なく有害事象
- +治験使用薬との因果関係があれば、副作用に該当

因果関係はどう判定するか?

以下を参考にします。

- ・ 曝露量・曝露期間との整合性があること
- ・ 正確な既往歴の裏付けにより治験使用薬の関与がほぼ間違いなく説明可能であること
- 併用治療が原因である合理的な可能性がみられないこと
- ・ 投与中止後に消失すること
- ・ 投与再開後に再発すること
- ・ 交絡するリスク因子がないこと
- 既に当該治験使用薬又は類薬において因果関係が確立されていること

GCPガイダンス医薬薬審発1226第4号一部改変

因果関係は誰が判定するか?

>治験責任医師又は治験分担医師ですが・・・

⇒情報がないと適切な判定ができません。

皆様の情報・記録が重要となります。

医療スタッフによる観察データ・記録が有用なもの

患者さんの訴え:この間、下痢した

- ・曝露量・曝露期間との整合性があること
 - ⇒治験使用薬の使用状況(期間、指示通りに服用したか)??
 - ⇒症状の発現状況(治験使用薬を飲む前、飲んだ後?飲んでからどれくらい後?)、継続?いつ消失?
- ・正確な既往歴の裏付けにより治験使用薬の関与がほぼ間違いなく説明可能であること
 - ⇒アセスメントの一貫として収集された既往歴
- ・併用治療が原因である合理的な可能性がみられないこと
 - ⇒併用薬・療法の施行状況(医師の指示のみだと、服薬/施行したのかわからないことが多い)
- ・投与中止後に消失すること
- ・投与再開後に再発すること
 - ⇒医師からの指示(投与中止・再開)後の症状発現状況
- 交絡するリスク因子がないこと
 - →体質、生活習慣(緊張すると下痢をしやすい。●●を食べると下痢をする等)

No Record, No Action!!!

情報収集していても、記録がなければ情報収集したことには なりません。必ず記録に残しましょう

重症度

重症度の判断基準は治験毎に治験実施計画書中で規定されていますが、 例えば以下の記載となっている場合

重症度	定義
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* ¹ の制限
Grade3	重症または医学的に重大であるが直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、活動不能/動作不能、身の回りの日常生活動作*2の制限
Grade4	生命を脅かす、緊急処置を要する
Grade5	有害事象による死亡

重症度を判断するのは、治験責任医師・治験分担医師ですが・・・・。

重症度

重症度の判断基準は治験毎に実施計画書中で規定されていますが、 例えば以下の記載となっている場合

重症度	定義
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*1の制限
Grade3	重症または医学的に重大であるが直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、活動不能/動作不能、 <mark>身の回りの日常生活動作*2の制限</mark>
Grade4	生命を脅かす、緊急処置を要する
Grade5	有害事象による死亡

*1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、金銭の管理等をさす。 *2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。

重症度判定においても、皆様の評価情報と記録が重要となります。

治験によっては・・・・・

患者さんの訴え:この間、下痢した

CTCAE v5.0 (抗がん剤領域の臨床試験で汎用される基準) による重症度評価

重症度	定義
Grade1	ベースラインと比べて〈4回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度に増加
Grade2	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の中等度増加; 身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade3	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加; 入院を要する; ベースラインと 比べて人工肛門からの排泄量の高度増加; 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	有害事象による死亡

1日の通常の排便回数から、何回排便回数が増加したかで重症度評価が変わる ⇒いつもの排便回数と下痢を訴えた際の排便回数の情報・記録が有用となる。

有害事象発生時、治験責任医師・分担医師に求められること

適切な情報収集・処置・指示・対応

- ・最優先すべきは研究参加者の安全性確保
- ・緊急の危険を回避するために必要な場合以外は、併用禁止薬の使用・併用制限薬の変更は避ける



診療記録・症例報告書への記載



重篤な有害事象の場合

速やかに実施医療機関の長(医療安全と類似)と治験依頼者(医師主導治験の場合は、治験調整医師/治験調整事務局)への報告が必要

緊急報告が必要な有害事象(重篤な有害事象)

重篤な有害事象(Severe Advance Event:SAE)とは、医薬品が投与された(投与量にかかわらない)際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものを言う。 「有害事象」なので、治験使用薬との因果関係は問わないことに注意

- a. 死に至るもの
- b. 生命を脅かすもの
- c. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- d. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- e. 先天異常を来すもの
- f. その他重篤なもの*

*例:救急室等で集中冶療を必要とする気管支痙攣,入院には至らないものの血液障害または痙攣を来した場合,薬物依存症または薬物乱用などが挙げられる。

- 治験責任医師は、全ての重篤な有害事象を実施医療機関の長に直 ちに文書により報告すること。
- 治験責任医師は、治験実施計画書及び治験薬概要書等の文書において緊急の報告が不要であると規定されている場合を除き、全ての重篤な有害事象を治験依頼者に直ちに報告すること。また、緊急報告の後に、文書による詳細な報告を速やかに行うこと。 GCPガイダンス医薬薬審発1226第4号一部改変

報告方法と報告期限は、治験実施計画書にて規定されているが、多くの場合、治験責任医師が知り得てから24時間以内に文書で報告となっている

とはいっても、いつも治験責任医師・分担医師が研究参加者を観察しているわけではない。

医療スタッフと治験責任医師/分担医師との情報共有がKeyとなります。

緊急報告が必要な有害事象(重篤な有害事象)

重篤な有害事象(Severe Advance Event:SAE)とは、医薬品が投与された(投与量にかかわらない)際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものを言う。

「有害事象」なので、治験使用薬との因果関係は問わないことに注意

- a. 死に至るもの
- b. 生命を脅かすもの
- c. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
- d. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- e. 先天異常を来すもの
- f. その他重篤なもの*

*例: 救急室等で集中冶療を必要とする気管支痙攣,入院には至らないものの血液障害または痙攣を来した場合,薬物依存症または薬物乱用などが挙げられる。 治験中に得らえる安全性情報の取扱いについて、薬審第227号一部改変

例えば

<u>外来にて(患者さんの訴え): この間、下痢した。結構酷くて脱水になって、3</u> 日ぐらい入院した

在宅の場合:下痢が酷くて脱水となり、在宅主治医の判断で近院に入院した

<u>入院の場合:下痢のため、退院が延期となった。</u>

重篤な有害事象として直ちに報告が必要となりますので、速やかに治験責任医師・ 分担医師に連絡を!!

記録を忘れずに

重篤な有害事象に関する報告書(抜粋)

<u>計験依頼者</u>	名)(長0)職名) 展	ŧ				
(名称)		展	ŧ				
				<u>治験責</u> (氏:			
ト記の冶験にお	いて、以	トのとおり	重馬と判断さ	れる有害事家を	認めたので報告いたします。		
被験薬の化学名			治	餘実施計画書番号			
又は識別記号							
治験課題名							
皮験者識別コード*				* . 贻旧/屮卅旧	の場合は被験者(親)の識別コード		
i 篤な有害事象発	現者の作	報		* . MD 7C/ LL ± 7C	の場合は似状質(杭)の政別コート		
篤な有害事象発現者	体重:	kg 生生	F月(西暦年/月):		被験者の体質 (過敏症素因等)		
区分 口被験者	身長:	cm	/ 令: 歳(胎	治児週齡 週)	□無 □有()		
口胎児	性別:	重無		前の月経日(西暦年/月/日): / /			
口出生児	口男	口女 (別	台児に重篤な有害	事象が発現した時点の	の妊娠期間: 週)		
i篤な有害事象に	・眼オス約	****					
	- 1941 7 WI	可有权 計制的	背報の有無 口あ	り(口統一書式	□別様式) □なし		
有害事象名(診断名	a) 有	宇事象発現1	重篤と	判断した理由	有害事象の転帰		
	a) 有		重篤と判断し	判断した理由 た日(西暦年/月/日)	有害事象の転帰 転帰日(西暦年/月/日)		
	a) 有	宇事象発現1	重篤と	判断した理由 た日(西暦年/月/日) / /)	有害事象の転帰 転帰日(西暦年/月/日)		
	a) 有	宇事象発現1	重焦と判断し: (□死亡 □死: □入院又は入	判断した理由 た日(西暦年/月/日) / /) 亡のおそれ 院期間の延長	<mark>有害事象の転帰</mark> 転帰日(西暦年/月/日) (/ /)		
	a) 有	害事象発現[語年/月/日)	重篤と判断し: 重篤と判断し: (□死亡 □死1	判断した理由 た日(西暦年/月/日) / /) 亡のおそれ 院期間の延長 天異常	有害事象の転帰 転帰日(西暦年/月/日) (/ /) □回復 □軽快 □未回復		
有害事象名 (診断名	名) (<mark>建</mark>	害事象発現[語年/月/日)	重篤と 重篤と 軍篤と 判断し; (口死亡 口死亡 口死口 口及院又は入り口障害 口先;	判断した理由 た日(西暦年/月/日) / /) 亡のおそれ 院期間の延長 天異常	有害事象の転帰 転帰日(西暦年/月/日) (/ /) □回復 □軽快 □未回復		
有害事象名 (診断4 合験使用薬に関す	名) 有語 (を	宇事象発現[原暦年/月/日) / /	重篤と 重篤と判断し: (ロ死亡 ロ死: ロ入院又は入! 口降害 ロ先: ロ上記に準じて	判断した理由 た日(西暦年/月/日) / /) 亡のおそれ 院期間の延長 天異常 「重篤	有害事象の転帰 転帰日(西暦年/月/日) (/ /) □回復 □軽快 □未回復 □後遺症あり □死亡 □不明		
有害事象名 (診断4 治験使用薬に関す 治験使用素	名) 有語 (を	宇事象発現[原暦年/月/日) / /	重篤と 重篤と判断し: (ロ死亡 ロ死・ロス・ス・ス・ス・ス・ス・ス・ス・ス・ス・ス・ス・ス・ス・ス・ス・ス・ス・	判断した理由 た日(西暦年/月/日) / /) 亡のおそれ 院期間の延長 天異常 て重篤 有害事象と 因果関係	有書事象の転帰 転帰日(西暦年/月/日) (/ /) □回復 □軽快 □未回復 □後遺症あり □死亡 □不明		
有害事象名(診断名 治験使用薬に関す 治験使用 治験使用 治験使	名) 有語 (を	宇事象発現[原暦年/月/日) / /	重篤と 重篤と判断し: (ロ死亡 ロ死: ロ入院又は入! 口降害 ロ先: ロ上記に準じて	判断した理由 た日(西暦年/月/日) /) 亡のおぞれ 院院開間の延長 天異常 軍馬 有害事象と係 因果関係	有害事象の転帰 転帰日(西暦年/月/日) (/ /) □回復 □軽快 □未回復 □後遺症あり □死亡 □不明 の 事象発現後の措置 変更後の用法・用量 □中止 □変更せず □不明		
有害事象名(診断名 	A) 有 (で する情報	宇事象発現[原暦年/月/日) / /	重篤と 重篤と判断し: (口死亡 口死 口及亡 口死 口降 口 口 四岸記 口先 四上記に準じ1 接与期間 5層年/月/日)	判断した理由 た日(西暦年/月/日) / /) 亡のおそれ 院期間の延長 天異常 て重篤 有害事象と 因果関係	有害事象の転帰 転帰日(西暦年/月/日) (/ /) □回復 □軽快 □未回復 □後遺症あり □死亡 □不明 ・ 事象発現後の措置 ・ 要乗後の用法・用量 □中止 □変更せず □不明		
有害事象名 (診断4 治験使用薬に関す 治験使用素	A) 有 (で する情報	書事象発現 [唐暦年/月/日) / / / /	重篤と 重篤と判断し: (判断した理由 た日(西暦年/月/日) /) 亡のおぞれ 院院開間の延長 天異常 軍馬 有害事象と係 因果関係	有害事象の転帰 転帰日(西暦年/月/日) (/ /) □回復 □軽快 □未回復 □後遺症あり □死亡 □不明 の 事象発現後の措置 変更後の用法・用量 □中止 □変更せず □不明		
有害事象名(診断4 合験使用薬に関す 治験使用 治験薬(盲検下) 被験薬(非盲検下) 被験薬(非盲検下) 被験薬以外の治験使)	A) 有 (で する情報	書事象発現 [唐暦年/月/日) / / / /	重篤と判断し: (回死亡 口死亡 口死亡 口死亡 口死亡 口死亡 口死亡 口死 は 入口 口降害 口先 口上記に準じ・ ひち 押間 医暦年/月/日) - (口 投与中	判断した理由 た日(西暦年/月/日) /) 亡のおぞれ 院院開間の延長 天異常 軍馬 有害事象と係 因果関係	有害事象の転帰 転帰日(西暦年/月/日) (/ /) □回復 □軽快 □未回復 □後遺症あり □死亡 □不明 の 事象発現後の措置 変更をの用法・用量 □中止 □変更せず □不明 □該当せず		
有害事象名(診断4 治験使用薬に関す 治験使用素 治験薬 (盲検下) 被験薬 (非盲検下) 被験薬以外の治験使 剤名:販売名/一般名	A) 有 (2) (2) (2) (3) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4	客事象発现[暦年/月/日] / / / / /	重篤と単断し: (一	判断した理由 た日(西暦年/月/日) / /) ケのおそれ 宗期間の延長 天異常 有害事象関係 口関連なし	有害事象の転帰 転帰日(西暦年/月/日) (/ /) □回復 □軽快 □未回復 □後遺症あり □死亡 □不明 の 事象発現後の措置 変更後の用法・用量 □中止 □変更せず □不明 □該当せず □減量 □増量 変更後の用法・用量		
有害事象名(診断4 治験使用薬に関す 治験使用素 治験薬 (盲検下) 被験薬 (非盲検下) 被験薬以外の治験使 剤名:販売名/一般名	A) 有 (2) (2) (2) (3) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4) (4	客事象発现[暦年/月/日] / / / / /	重篤と単断し: (一	判断した理由 た日(西暦年/月/日) / /) ケのおそれ 宗期間の延長 天異常 有害事象関係 口関連なし	有害事象の転帰 転帰日(西暦年/月/日) (/ /) □回復 □軽快 □未回復 □後遺症あり □死亡 □不明 の 事象発現後の措置 変更をの用法・用量 □中止 □変更せず □不明 □該当せず		

篤な有	害事象に関連す	すると思われる	る発現時の原疾患、	合併症、	既往歷、	並びに過去の処置	(外
処置、	放射線療法、輸	倉血等)					

	<i>.</i> t. a. <i>t</i> .	発症時期	報告時の状態					
	疾患名	(西暦年/月/日)	(西暦年/月/日)					
百		/ /	□持続 □治癒(/ /) □不明					
原疾		/ /	□持続 □治癒(/ /) □不明					
患•		/ /	□持続 □治癒(/ /) □不明					
合併症		/ /	□持続 □治癒(/ /) □不明					
症		/ /	□持続 □治癒(/ /) □不明					
既		/ /	□持続 □治癒(/ /) □不明					
往歴		/ /	□持続 □治癒(/ /) □不明					
		/ /	□持続 □治癒(/ /) □不明					
外科処置、放射線療法、輸血等		開始時期	報告時の状態					
		(西暦年/月/日)	(西暦年/月/日)					
		/ /	□持続 □治癒(/ /) □不明					
		/ /	□持続 □治癒(/ /) □不明					
		/ /	□持続 □治癒(/ /) □不明					

重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤等

(様式12~15、19、20に記載したもの及び重篤な有害事象に対する治療薬を除く)

薬剤等名: 販売名/一般名	用法・用量	投与(使用)期間 (西曆年/月/日)	使用理由	因果関係	事象発現後の措置
	剤形・経路 用法・用量	/ / ~ 口 / / 口投与中		□関連あり □関連なし	□中止 □変更せず □不明 □減量 □増量
	剤形・経路 用法・用量	/ / ~ 口 / / 口投与中		□関連あり □関連なし	□中止 □変更せず □不明 □減量 □増量
	剤形・経路 用法・用量	/ / ~ 口 / / 口投与中		□関連あり□関連なし	□中止 □変更せず □不明 □減量 □増量
	剤形・経路 用法・用量	/ / ~ 口 / / 口投与中		□関連あり □関連なし	□中止 □変更せず □不明 □減量 □増量

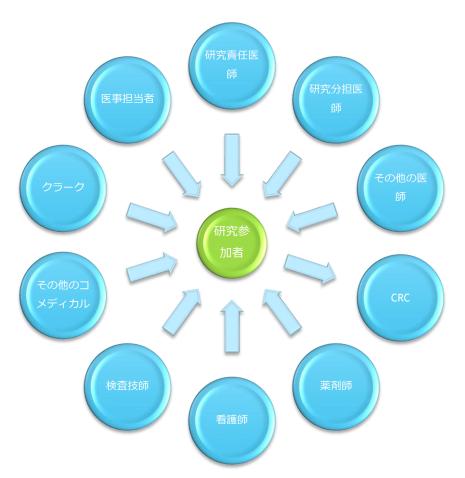
備考

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。

_	C 110+X 7 W 8					
ľ	西暦年/月/日		内	容		
ĺ	/ /					
	/ /					
	/ /					
	/ /					
	/ /					
	/ /					
	/ /					
l	/ /					
ĺ	/ /					
	/ /					
	/ /					
	/ /					
	/ /					
	/ /					
	/ /					
۱	/ /	7				

詳細は、事前配布した Wordファイル参照

治験・臨床研究を実施する際の関係者



治験・臨床研究もチームで実施 (チーム医療と同じ)



役割の明確化・連携 と情報共有がKey

適切に有害事象に対応し、すべての研究参加者が安心して治験・臨床研究に参加できるよう、また未来の患者様が安心して承認された薬剤を使用できる環境を作りましょう