

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

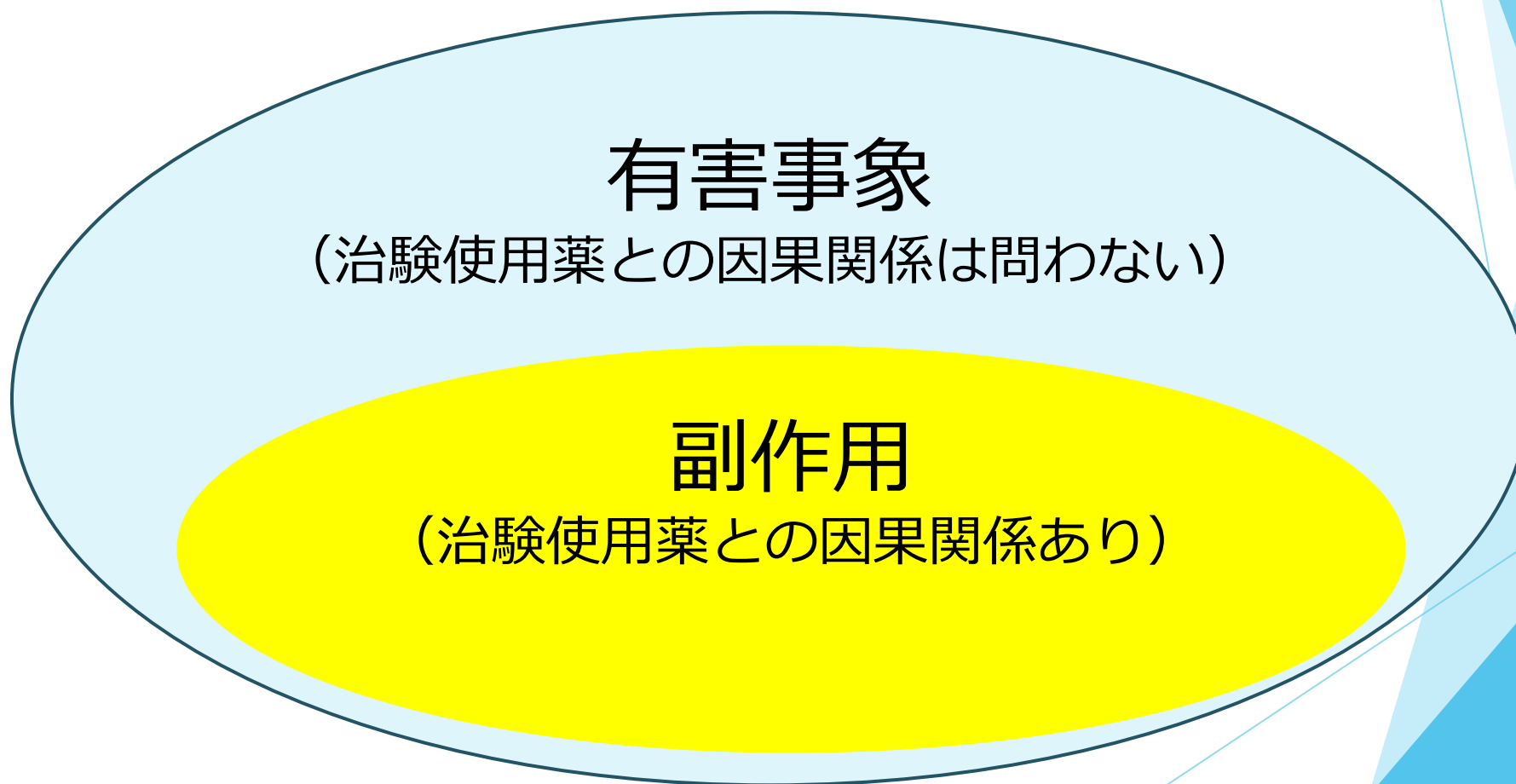
副作用

▶ 「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。**

有害事象と副作用の違い



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

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、 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

*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 Adverse Event:SAE）とは、**医薬品が投与された（投与量にかかわらず）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：救急室等で集中治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 Adverse Event:SAE）とは、**医薬品が投与された（投与量にかかわらず）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：救急室等で集中治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。

治験中に得られ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

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

入院の場合：下痢のため、退院が延期となった。

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

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に、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