

201034065A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

治験に係る健康被害発生時の被験者保護に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊 裕司

(浜松医科大学医学部教授)

平成 23 (2011) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

治験に係る健康被害発生時の被験者保護に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊 裕司

(浜松医科大学医学部教授)

平成 23 (2011) 年 4 月

厚生科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

治験に係る健康被害発生時の被験者保護に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊 裕司

平成 23(2011) 年 4 月

目 次

I.	総括研究報告	
	治験に係る健康被害発生時の被験者保護に関する研究-----	1
	渡邊 裕司	
II.	分担研究報告	
	1. 被験者補償の公的なあり方の可能性に関する研究-----	11
	渡邊 裕司・栗原千絵子	
	2. 治験制度の課題に関する研究 -----	31
	景山 茂	
	3. 実施医療機関の対応に関する研究 -----	35
	楠岡 英雄・森下 典子・鈴木千恵子・可知 茂男	
	4. 治験に対する患者の認知度に関する研究及び 被験者への同意説明時の倫理的な配慮に関する研究-----	49
	小野 俊介・掛江 直子・森下 典子・鈴木千恵子・可知 茂男	
	5. GCP 上の課題に関する研究 -----	63
	小野 俊介・斉藤 和幸・小森有希子	
	6. 有害事象発生時の対応に係る法的側面の検討に関する研究 -----	75
	磯部 哲	
	7. 被験者への同意説明時の倫理的な配慮に関する研究-----	83
	掛江 直子	
	8. 治験依頼者向け補償アンケート結果に関する研究 -----	103
	渡邊 裕司・作広 卓哉・青木 寛・辻出 清和	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	
IV.	資料	

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

総括研究報告書

治験に係る健康被害発生時の被験者保護に関する研究

主任研究者：渡邊 裕司 (浜松医科大学医学部臨床薬理学 教授)
分担研究者：景山 茂 (東京慈恵会医科大学薬物治療学 教授)
楠岡 英雄 ((独)国立病院機構大阪医療センター 院長)
小野 俊介 (東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座 准教授)
斉藤 和幸 ((独) 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第三部部长)
磯部 哲 (慶應義塾大学大学院法務研究科 准教授)
掛江 直子 (国立成育医療研究センター研究所成育政策科学研究部 室長)
研究協力者：栗原千絵子 ((独) 放射線医学総合研究所)
作広 卓哉 (日本製薬工業協会臨床評価部会 部会長)
青木 寛 (日本製薬工業協会臨床評価部会 副部会長)
辻出 清和 (日本製薬工業協会臨床評価部会)
鍋岡 勇造 (中外製薬(株)臨床業務推進部)
森下 典子 ((独)国立病院機構大阪医療センター 看護師長)
鈴木千恵子 ((社) 聖隷浜松病院臨床研究管理センター 課長)
可知 茂男 (浜松医科大学臨床研究管理センター 治験事務副部長)
竹原 健二 (国立成育医療研究センター研究所成育政策科学研究部 研究員)
辻本 好子 (NPO 法人 ささえあい医療人権センター COML 代表)
近藤恵美子 ((独) 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部部长)
小森有希子 ((独) 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第三部審査専門員)

研究要旨

被験者が治験のベネフィットとリスクを理解した上で、治験に参加できる環境を整備する事を目的に、本研究では被験者が健康被害リスクを十分理解できるような治験責任医師等による説明や同意取得方法、及び健康被害発生時の被験者への情報提供のあり方を提案する。健康被害発生時の被験者への情報提供や対応の実態を、以下の課題につき検討した。1) 治験制度、2) 実施医療機関の対応、3) 治験に対する患者の認知度、4) GCP 上の課題、5) 有害事象発生時の対応に係る法的側面、6) 被験者への同意説明時の倫理的な配慮、7) 治験依頼者向け補償アンケート。方法としては、治験依頼者、医療機関、被験者に対するアンケート調査、文献調査、研究班会議における検討を行った。

本研究により、日本の治験における被験者健康被害補償は、世界的にみても高い水準の被験者保護を提供していることが明らかになった。医薬品企業法務研究会「被験者の健康被害補償に関するガイドライン」(「医法研ガイドライン」)における補償内容は諸外国の制度と

比較して手厚い補償を提案しており、得られた実態調査結果に関する限り、これまでの製薬企業による補償は十分な被験者対応がなされていたと考えられる。一方、治験審査委員会委員の健康被害補償に関する認識や被験者への情報提供は必ずしも十分とは言えなかった。本研究では、医法研ガイドラインを基本に、より公的な位置づけの説明モデル案を作成しコンセンサスを得ることは意義あるものと考え、成果として、健康被害補償についての説明モデル案骨子を、健康被害発生時の対応も含む形で提案した。

A. 研究目的

治験が医療の進歩に必須の段階であることを周知し、積極的な参加を国民に呼びかけるためには、被験者が治験のベネフィットとリスクを理解した上で、治験に参加できる環境を整備することが必要である。本研究では、被験者が健康被害リスクを十分理解できるような治験責任医師等による説明や同意取得方法、及び健康被害発生時の被験者への情報提供のあり方を提案する。治験の実施において、被験者の保護は第一に確保されなければならない。しかし、治験において健康被害が発生した場合、事前の情報提供の不十分さ、相互理解の不足から医療機関と被験者の間で見解の不一致を生じることがある。

GCP 省令においては、第 14 条及び第 15 条の 9 (被験者に対する補償措置) や第 45 条 (被験者に対する責務)、第 51 条 (説明文書) で、治験依頼者や治験責任医師等による対応が規定されているが、具体的に執るべき対応については明確にされていない。

実施医療機関等における健康被害対策の強化を図ることは、被験者が積極的に参加できる治験の環境整備に不可欠であり、被験者の保護をより充実させるため必須である。

日本の GCP 省令に規定されている健康被害に対する補償については、国際的な基準である ICH-GCP や米国の GCP においても十分は規定がなく、世界的にも十分な形で

定めている国は少ない。補償については、医薬品企業法務研究会が「被験者の健康被害補償に関するガイドライン」を公表しているが、治験依頼者及び実施医療機関において独自に行われている現状である。健康被害の発生リスク等に対する対応は補償に限られるものではなく、より広範囲の検討に基づく統一的な指針が求められる。本研究では、健康被害に対する対応の実態調査及び分析を行うが、その成果は GCP に準拠して適切に被験者に対応し、十分な保護をはかる為の、参考資料となる事が期待される。

B. 研究方法

本研究では、平成 22 年度 1 年間の研究期間で、治験に係る健康被害発生時の被験者保護に関して、下記 7 課題の検討を進めた。

- 1) 治験制度の課題に関する研究
- 2) 実施医療機関の対応に関する研究
- 3) 治験に対する患者の認知度に関する研究及び、被験者への同意説明時の倫理的な配慮に関する研究
- 4) GCP 上の課題に関する研究
- 5) 有害事象発生時の対応に係る法的側面の検討に関する研究
- 6) 被験者への同意説明時の倫理的な配慮に関する研究
- 7) 治験依頼者向け補償アンケート結果に関する研究

【文献より調査】

治験制度の被験者健康被害補償に関する課題について、我が国のGCP（J-GCP）とICH-GCP、研究倫理に関する国際規範、諸外国の補償制度などを比較し、また、我が国および諸外国の治験の状況を文献等により調査した。

特に、補償制度が包括的に法整備されているフランスについては重点的に調査を行った。

【治験実施医療機関・CRC・SMO への Web 調査】

治験実施医療機関における健康被害に対する補償の実態について、治験実施医療機関を対象としたアンケート調査と、CRC に対するアンケート調査の2つを行った。対象は、治験中核拠点病院等協議会参加の病院（54 施設）、独立行政法人国立病院機構に所属する病院（145 施設）の合計 194 施設（5 病院が重複）と SMO（治験施設支援機関）43 社、ならびに対象機関に所属する CRC である。

アンケート調査は、病院ではその治験事務局に厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室、あるいは、国立病院機構本部研究課治験推進室より、SMO については日本 SMO 協会より、CRC に対してはこれら施設においてアンケート調査について事前連絡をし、Web により回答を行った。

【治験実施医療機関 4 施設への調査用紙配布】

浜松医科大学医学部附属病院、聖隷浜松病院、国立病院機構大阪医療センター、国立成育医療センターにおいて、平成 23 年 1 月～2 月に通院又は入院中の被験者（治験実施中又は終了した被験者）又は被験者の

親・保護者を調査対象とし、平成 23 年 1 月～3 月に、調査参加 4 施設から被験者等に調査用紙及び返信用封筒を配布した。回答は無記名（匿名）とした。

【文献・学会報告・Web・新医薬品開発データベースより調査】

公表文献、学会報告等の包括的な調査、web 上での必要な情報収集をした。一部の分析には分担研究者が作成した新医薬品開発データベースを活用した。当該データベースは医薬品医療機器総合機構（PMDA）、米国医薬品食品局（FDA）、製薬企業、コンサルタント企業等の公開情報等、及び分担研究者が実施済みの研究データにより構成されている。

【フランスの医学研究の規律内容、研究を参照】

治験を含む医学研究全般への規律のあり方、健康被害補償制度の設計の在り方や運用上の問題点等を探るべく、フランスの例を参考に参照する。医学研究の規律内容、研究により被害が発生した場合の補償の仕組み等を参照する。

【郵送法による無記名アンケート】

「健康被害の補償」に関する情報提供のあり方ならびにその実態を把握するために、治験審査委員会にて被験者用の同意説明文書の審査に携わる立場の者（治験審査委員会委員）を対象とした「治験に係る健康被害の補償に関する治験審査委員会委員の意識調査」を実施した。

調査対象は、中部地区治験拠点病院ならびに中部地区治験実施医療機関の連絡協議会、ならびに静岡県治験ネットワークに登録している医療機関のうち、当該

調査研究に協力可能であった 25 施設 26 の治験審査委員会の委員を調査対象とした。平成 23 年 2 月～3 月に、調査協力施設の治験審査委員会事務局から審査委員らに対して調査用紙及び返信用封筒を配布した。

【臨床評価部会加盟企業 68 社に対してアンケート調査を実施】

日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会の協力を得て、臨床評価部会加盟企業 68 社に対してアンケート調査を実施した。

アンケート対象とした試験は、2009 年 4 月～2010 年 3 月末日までに終了したすべての治験（但し、健康人を対象とする第 I 相試験は除外）とした。

【研究班会議開催実績】

研究期間中、研究の内容と進展度について検討を加えるため、下記のごとく合計 4 回の研究班会議を開催した。なお各課題に対しては、最終的に Consensus method（コンセンサス形成手法）による意志決定を行った。

・班会議

第 1 回会議	平成 22 年	5 月 28 日	東京
第 2 回会議	平成 22 年	8 月 27 日	東京
第 3 回会議	平成 22 年	11 月 22 日	東京
第 4 回会議	平成 23 年	2 月 4 日	東京

（倫理面への配慮）

本研究は直接ヒトを対象としたり、あるいはヒトのサンプルを用いる研究ではないので倫理的問題を生じない。

C. 研究結果

1. 治験制度の課題に関する研究

（被験者補償の公的なあり方の可能性）

日本における補償制度の公的なあり方の可能性および被験者に対する情報提供のあり方について、国内外の、健康被害の発生頻度、補償対応率、補償制度、などについて文献調査を行い、本研究において得られたアンケート等による実態調査と比較した。この結果、次の 3 点が明らかになった。

①健康被害の発生頻度、補償対応率などについて調査したところ、日本の医薬品副作用被害救済制度は市販薬に関する公的な補償制度として優れた枠組みであると考えられた。また一般診療と比べ治験・臨床研究での有害事象発生頻度は低く、網羅的・系統的ではないものの国内企業の実態調査により補償対応も十分行われていることが明らかとなった。治験における補償も、副作用被害救済制度に準じた形で公的な運用ができれば、より効率的に透明性の高い運用が可能となると考える。②諸外国の補償制度と日本の医法研ガイドラインを比較したところ、医法研ガイドラインを基本とした補償対応の運用は高いレベルの被験者保護を提供していると考えられた。③被験者に対する情報提供のあり方については、医法研ガイドラインは企業の方針であり公的制度としての位置づけがないため、その内容は諸外国と比べ被験者保護の水準が高いにも関わらず、そのような認識が共有されておらず、治験審査委員会委員にも十分認識されず、被験者に対する補償内容の説明も十分に行われてこなかった。今後は、本研究班として医法研ガイドラインを基本に被験者に対する情報提供のあり方のより公共性の高いモデル案を示しコンセンサスを形成することが望ましいと考え、分担研究において骨子案を提案した。骨子案は渡邊・栗原の分担報告の資料 2 に示したが、その

要点を下記、枠内に示す。

なお、本研究班会議において、治験中の健康被害の治療費は保険診療で行えないとの誤解があるが、法令解釈上そのようなことはないことが明らかになった。この点は、今後周知する必要があると思われる。

治験における健康被害補償の概要 骨子案の要点

●補償の原則

- ・健康被害には最前の治療が行われ、費用負担させない、重篤な場合は補償金もある。
- ・治験との関連性が必要だが、その証明は被験者が行う必要はない。
- ・賠償の権利を妨げない。

●補償の対象外・制限

- ・機会原因、賠償責任ある場合、明らかに因果関係が否定される場合
- ・効能不発揮、プラセボ、虚偽の申し出や指示に従わない場合

●補償の内容

- ・医療費、医療手当、補償金

●補償対応の手順

- ・担当医師、コーディネーターへの申し出
- ・名前、銀行口座等を伺うこと、明細書写しなどの書類が必要なこと。

*直接支払か、後償還か、方針によって手順を示す。

*健康被害の治療が保険診療で行えないとの誤解がある場合は、可能である旨説明。

(治験契約に関する課題)

治験に係る健康被害発生時の被験者保護の立場からも治験の契約は治験依頼者と治験責任医師との間で結ぶのではなく、治験依頼者と治験実施医療機関の長との間で結ぶことが望ましいと考えられるが、総合特区において例外的に治験依頼者と治験責任医

師との間で契約を結べないかとの提案が出てきている。そこで、どのような条件を満たせば治験依頼者と治験責任医師との直接契約が可能であるかを検討した。

直接契約の条件として、①医療機関の長の承認、②重篤な有害事象に対する適切な対応が可能であること、③医療機関が利益相反管理規定を制定していること、④GCP第42条に規定された治験責任医師の要件が実効ある形で担保されていること、⑤当該医療機関内の治験支援体制が整備されていること、⑥治験審査委員会が適正に機能していること、⑦治験費用（研究費、間接経費、直接経費等）の扱いが明確化されていること、が挙げられる。

治験の契約は現行通り、治験依頼者と実施医療機関の長との契約を原則とすることが望ましいと考えられる。しかし、総合特区等において試験的に、上記の要件を満足する施設および治験責任医師の場合には適正に行えば直接契約も実施可能と考えられる。

2. 実施医療機関の対応に関する研究

医療機関・SMOからの有効回答数は86件であった。当該医療機関等が過去およそ3年間（平成19年4月～平成22年10月）に実施した症例数は、医療機関で173.4例（平均値）、SMOで219.9例であった。この期間に健康被害に対し補償を行った経験のある医療機関は35施設122件であり、SMOでは8機関10件であった。補償についてはCRCが助言して補償を申し出た例が最も多く、次いで、医師が判断してのものが多かった。CRCからの回答は769件あり、半数以上が3年以上のCRC経験を有する者であった。しかし、補償の経験者は約25%であった。半数以上が経験3年以上であるに

もかわらず、被験者への補償の説明については半数程度しか説明できているとは感じておらず、補償説明時の不安や抵抗感を持つ者が多かった。しかし、4割が被験者は補償について理解できていると考えていた。また、補償事例の対応途中でのトラブル経験は補償経験者の15.9%であった。対応に時間がかかる、被験者やその家族と依頼者との間に補償の考え方に差があるとトラブルになりやすいと考えられた。CRCは、健康被害発生時には、治験責任医師・分担医師が主となり、そこにCRCが協同して被験者に補償の説明をするのがよいと考えており、実際、そのように行われていた。しかし、補償についての説明ができていると考える者は4割以下であり、半数以上ができていないと感じていた。被験者または家族と治験依頼者が直接会って話をするか、医療機関・CRCが仲介するべきかについては7割以上がcase by caseと捉えていた。しかし、6割は施設での補償内容・支払い金額について把握していなかった。

今回の調査対象となった医療機関における実施症例数の総数は約2万例であり、そのうち、補償の発生した事例は132例であった。このことから、補償の発生率は約0.6%と推定される。約760名のCRCから回答があったが、補償の経験者は約25%であった。補償事例への対応等については医療機関での結果とCRCでの結果はよく整合していた。CRCは補償の重要性についてはよく認識しているが、実際に経験することが少なく、また、補償の説明等についての技倆には十分な自信が持てていないと考えられた。

3. 治験に対する患者の認知度に関する研究及び被験者への同意説明時の倫理的な配慮に関する研究

日本人被験者が、健康被害の補償に関してどの程度の知識を持っているか、及び補償についてどのようなイメージを持っているかが明らかになった。

治験において健康被害が生じた場合に補償が受けられること・補償請求できることを知っている人は約8割であった。補償制度や補償内容に関して医師・治験コーディネーター（CRC）等から説明を受けたことを記憶している患者では、9割以上が内容をおおむね理解できたと回答した。その一方で、補償に係る具体的な仕組みや内容を尋ねた問いに対しては、被験者の記憶・理解の程度は全体にそれほど高くなく、また、実際に記憶・理解している具体的な内容の範囲はかなり限られていた。7割近くの回答者が「補償制度があるせいで安心して治験に参加できた」と答えた一方で、「自分には副作用は起きないだろうから（補償制度の有無は治験参加には）影響はない」と答えた被験者が3割もいた。また、被験者は補償に係る医師・CRC等の対応については、おおむね好意的な印象を持っていた。

以上から、被験者の多くは治験における補償制度の存在を認識しており、医師・CRC等による説明の意義を理解しているが、補償に関する詳細な内容や専門的なルールについて記憶・理解することはやや困難であることが示唆された。今後の補償制度・ガイドラインのあり方やその適切な運用を考える際には、こうした現実の状況及び被験者側の制約を考慮する必要がある。

4. GCP上の課題に関する研究

米国、英国、そして治験新興国として近年注目を集めているインドにおける補償制度の概要及び補償の運用の実態を調査し、特徴を検討した。ICHの三極たる米国、欧州、日

本は、補償に関して、ICH-GCP の基本的な理念(治験における健康被害は適切に「補償」されるべきであること)は共有しつつも、各国・地域の規制や医療環境、社会環境を背景に、それぞれ特有の補償のあり方が実現されていることがわかった。

そのような議論の背景要因の一つとして、治験で実際にどのような有害事象が生じているかを見たところ、同じ薬剤の治験においても、日本と海外では一部の有害事象について発現状況が明らかに異なっていることがわかった。プラセボ群同士の比較でも同様な違いが見つかったことは、患者の身体への薬剤への反応という意味での人種差だけでなく、治験の実施方法、医師や患者の副作用の訴え方や把握の仕方、そしてベースラインとして身体症状の捉え方など、文化的な要素も含め様々な要因が関係している可能性が考えられた。近年の医薬品開発のグローバル化の進展に鑑み、医療従事者・製薬企業と患者の広義の関係や距離感が各国の治験の結果とつながっているとすれば、治験に関連する補償の制度・運用の望ましいあり方の検討の際にも、各国固有の様々な要因を考慮する必要があることが示唆された。

5. 有害事象発生時の対応に係る法的側面の検討に関する研究

省令 GCP は、「治験の依頼をしようとする者は、あらかじめ、治験に係る被験者に生じた健康被害...の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならない」(14 条)と定める。もっとも、治験を含む医学研究において発生した健康被害に対するわが国の補償・救済制度は、研究のタイプ、主体や内容等に応じて細分化されており、また、医薬品等に係る事故・

有害事象の呼称やそれらの報告先がまちまちであるという特徴がある。重篤な副作用被害の早期発見および適切な初期対応は重要な課題であり、医療者等による事故等の報告制度のあり方を含め、情報の流れ方に関する考察をさらに進める必要がある。フランスでは、治験を含むすべての介入的臨床研究について、研究者の民間保険への強制加入と公的な無過失医療事故救済制度でカバーすることとされており(実際には臨床研究に関する補償実績はほとんどない)、それらにつき、法律(公衆衛生法典)により詳細な規律がなされている。医療者等による事故等の報告義務の仕組みとともに、参考になる面がある。

6. 被験者への同意説明時の倫理的な配慮に関する研究

治験の適正な実施において、被験者による治験等への参加に関する自発的意思決定は、倫理的に極めて重要である。その意思決定の基礎となる同意説明においては、必要な情報を過不足なく提供し、治験に参加した場合に予想されるリスクおよびベネフィットについて(同時に参加しなかった場合のリスクとベネフィットも)十分に理解されることが求められる。

被験者が同意説明時に理解しておくべき情報の中の一つである「健康被害の補償」に関する情報提供のあり方ならびにその実態を把握するために、「治験に係る健康被害の補償に関する治験審査委員会委員の意識調査」を実施し検討した。結果としては、治験審査委員会委員の多くは、治験に被験者救済のための補償制度があることは知っているが、その具体的内容や補償の実態について、十分な知識を有していない可能性が示唆された。これらの結果を踏まえ、被験者への同

意説明時の「健康被害の補償」に関する情報提供の適正なあり方を具体的に検討しつつ、それらの成果ならびに補償の実態等を治験審査委員会委員に対して情報提供する機会を積極的に設けることが必要と考える。

7. 治験依頼者向け補償アンケート結果に関する研究

治験に係る健康被害発生時の補償状況に関する実態を明らかにするため、治験依頼者を対象としたアンケート調査を実施した。結果の概要は以下の通りである。

- ・44社から183試験の回答が得られた。総投与症例数は32,318例であった。
- ・補償請求があった試験は全体の31%であった。補償請求件数の総数は251件であり、総投与症例数の0.7%であった。
- ・補償請求の頻度が高かった疾患分類は、悪性新生物、脳血管系疾患、精神疾患であった。
- ・補償請求総件数に対する補償対応率は99%であり、補償請求があった試験の95%では、請求に対してすべて補償対応が行われていた。また、これらの他に、補償請求はなかったが治験依頼者から申し出て補償金が支払われたものが2件あった。
- ・補償の内容として、医療費自己負担分のみあるいは医療費自己負担分に加えて医療手当が支払われた件数は全体の92%、医療費自己負担分及び医療手当に加えて補償金が支払われた件数は8%であった。
- ・被験者及び/あるいはその家族等と直接面会して協議が行われた件数は7件であり、そのうち治験依頼者が単独で面会した件数は1件、医療機関同席のもとに面会した件数は6件であった。
- ・被験者及び/あるいはその家族等と直接面会に関して、「状況に応じて直接面会をする

」と回答した企業は73%、「いかなる場合も直接面会はしない」と回答した企業は27%であった。

・補償に関する被験者への補足説明用資料を医療機関に「提供している」と回答した企業は70%、「提供していない」と回答した企業は30%であった。

D. 考察

本研究は、日本国内の治験における補償対応の実態を、企業、医療機関、治験審査委員会、被験者それぞれに対する調査を行って数値として示すことができたことは大きな意義があり、文献調査によっても世界的に貴重な情報を提供していることが明らかとなった。一方、企業の実態は国内全企業を網羅的に対象としたものではなく、回答率は65%であるため、稀に発生する重篤な事例についての情報が捕捉されていない可能性を否定できないという限界はある。

このような意味でも、治験における補償制度に、より公共性と透明性を持たせることは重要であると考ええる。また、諸外国と比較しても日本の医法研ガイドラインは高い水準の補償を提案しており、実態としても回答した企業に限っては、補償請求のあった事例に対しほとんど大部分が請求のとおりに対応していることがわかった。このような状況を踏まえて、医法研ガイドラインを基本として、本研究班として被験者に対する説明・情報提供のあり方についてのモデル案を示すことには意義があると考えられ、その提案を行うこととした。

E. 結論

本研究班における調査により、調査の網

羅性には限界があるものの、得られた情報からは、現行の日本の治験制度においては、被験者の健康被害に対する補償について、諸外国と比べて高い水準の被験者保護を提供していると考えられた。製薬企業においては得られた情報の限りでは、十分な補償対応が行われている。しかしながら、治験審査委員会委員の認識や、被験者に対する説明・理解は、必ずしも十分とは言えない。ここから、本研究の結果を踏まえて、より公的な位置づけの、被験者に対する補償概要の説明モデル案の骨子案を、健康被害発生時の対応も含む形で提案する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 栗原千絵子：研究対象者の権利と補償：ーグローバル臨床試験を視野に入れた国際比較と今後の課題ー. 臨床評価, 39(1) ;2011. (投稿中)

2. 学会発表

1) 小西康司、草間真紀子、小野俊介、杉山雄一：新医薬品の臨床試験で観察された有害事象の民族差. 第31回日本臨床薬理学会年会. 2010.12.3, 京都.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

治験に係る健康被害発生時の被験者保護に関する研究

分担研究報告書

被験者補償の公的なあり方の可能性に関する研究

研究分担者：渡邊 裕司（浜松医科大学臨床薬理学 教授）

研究協力者：栗原千絵子（(独)放射線医学総合研究所）

研究要旨

目的：日本における補償制度の公的なあり方の可能性および被験者に対する情報提供のあり方について検討する。

方法：国内外の、健康被害の発生頻度、補償対応率、補償制度、などについて文献調査を行い、本研究において得られたアンケート等による実態調査と比較を行った。被験者に対する情報提供のあり方については、4回にわたる研究会議における議論の論点を抽出し文献調査の結果との比較を行った。

結果：1. 健康被害の発生頻度、補償対応率などに関する調査：日本の医薬品副作用被害救済制度は、市販薬に関する公的な補償制度として優れた枠組みである。また一般診療と比べ治験・臨床研究での有害事象発生頻度は低く、網羅的・系統的ではないものの国内企業の実態調査により補償対応も十分行われていることが明らかとなった。治験における補償も、副作用被害救済制度に準じた形で公的な運用ができれば、より効率的に透明性の高い運用が可能となる。2. 諸外国の補償制度に関する調査：諸外国の制度と比較し、日本の医法研ガイドラインを基本とした補償対応の運用は高いレベルの被験者保護を提供していると考えられる。3. 被験者に対する情報提供のあり方：医法研ガイドラインは企業の方針であり公的制度としての位置づけがないため、その内容は諸外国と比べ被験者保護の水準が高いにも関わらず、そのような認識が共有されておらず、治験審査委員会委員にも十分認識されず、被験者に対する補償内容の説明も十分に行われてこなかった。今後は、本研究班として医法研ガイドラインを基本に被験者に対する情報提供のあり方のより公共性の高いモデル案を示しコンセンサスを形成することが望ましいと考え、骨子案を提案した。

結論：健康被害の発生頻度、補償対応率などの系統的・網羅的な情報を得られる公的な補償制度の運用が望まれるとともに、日本の補償制度の運用は高い水準の被験者保護を提供していることを踏まえ、より公共性の高い被験者に対する説明のあり方についてコンセンサスを形成することが望まれる。

A. 研究目的

現在の日本における治験制度では、被験者の健康被害補償については、GCP省令に、保険等の措置を講じること、説明文書に補償につき記載することが既定され、運用通知に、過失がなくても補償すること、被験者に因果関係証明の負担を課さないこと、について規定されている。しかし、補償の内容や手順については記載がなく、医薬品企業法務研究会「被験者の健康被害補償に関するガイドライン」（「医法研ガイドライン」）により、医薬品副作用被害救済制度および健康人対象については労働災害補償制度等に準ずる形で対応することとされている。この状況は、フランスなどの包括的な公的補償制度を法制化している国と比べると被験者の保護が十分ではないのではないかと、との懸念が指摘されることがある。これに対し、企業の自主的運用に任されている現状では、被験者の健康被害が実際に十分に補償されているのか否かを網羅的に調査することが難しい状況にある。そこで、本研究では、日本において公的な被験者補償制度を提案することが可能かどうか、また適切かどうか、国内外の、健康被害の発生頻度、補償対応率、補償制度、などについて文献等からどのような情報が得られるかを調査し、本研究において得られたアンケート等による実態調査と比較することによって、日本における補償制度の公的なあり方の可能性について検討することを目的とした。また、公的な仕組みの検討とあわせて、被験者に対する情報提供のあり方も検討することとした。

B. 研究方法

国内外の、健康被害の発生頻度、補償対応率、補償制度、などについて文献等からどのような情報が得られるかを調査し、本研究において得られたアンケート等による実態調査と比較を行った。また、被験者に対する情報提供のあり方については、4回にわたる研究班会議における議論の論点を抽出し文献調査の結果との比較を行った。

（倫理面への配慮）

文献調査が主体であるため、倫理的問題はほとんど発生しない。研究班における議論の論点抽出にあたっては、プライバシー保護に十分配慮した。

C. 研究結果

1. 健康被害の発生頻度、補償対応率などに関する調査

公的な補償制度の必要性は、一般医療、治験・臨床研究において指摘される場所であるが、その実現可能性については、実際に起こりうる有害事象、補償対応が必要な事象、これらに対する治療費や補償金の給付のバランスについての試算が必要である。すなわち、以下の項目について数値を把握することが求められる。

- ・財源（拠出金／保険料の総額）
- ・発生件数（重篤・非重篤等の内訳と合計）
- ・請求件数（給付種別ごとの内訳と合計）
- ・給付件数（給付種別ごとの内訳と合計）
- ・給付額（給付種別ごとの内訳と総額）

この点につき、国内外の、補償制度、健康被害の発生頻度、補償対応率などに関する情報を調査したが、これらの情報がほぼそろった形で容易に得られたのは、医薬品医療機器総合機構による副作用被害救済制度の事業報告のみであった（表1）。ただし、

この事業報告においてもこれらのバランスを検討することを目的とした作表や割合の計算はされておらず、表1は事業報告の数が所に分かれる記載を集めて作成したものである。

臨床試験・臨床研究における状況については、米国で1982年に公表された臨床研究における補償を課題とした国家委員会の報告書の中に健康被害発生率のついてのデータがあり、その他同様の趣旨による学術論文、第I相臨床試験における有害事象発生率についての国内外のデータを見出すことができた。医薬品医療機器総合機構における事業報告中には治験中の有害事象報告があったので、これらを表2にまとめた。

また、国内で一般診療における補償制度について検討する論文に、海外の有害事象発生率についてのデータがあったので、これらを表3に引用として示した。

これらから、治験・臨床研究中の有害事象の発生率は一般診療よりも相当に低く、また重篤な事例もきわめて稀であることは明らかである。しかしながら、これらはいずれも発生率についての部分的なデータであり、日本の副作用被害救済制度以外では、補償や賠償が発生した事例やその給付金額についてのデータは示されていない。

この他、特定の疾患治療法や医薬品の安全性評価を目的とした有害事象発生率の研究報告は多数存在するが、こうしたデータは情報収集の目的が異なるものであり、疾患ごとや薬効分類ごとに補償制度を立案するのでない限り検討対象とはなりにくい。

これらの調査からも、日本における医薬品医療機器総合機構の副作用被害救済制度は、補償制度のあり方や実態を明確に対社会的に説明しうる点において、世界的にみても優れた制度であることが推察された。

さらに、補償対応率の実態を示す情報が海外においてもほとんど報告されていないことが明らかになった。この点から、本研究班の他の分担研究で行った、治験依頼者、医療機関における補償の実態、CRC、倫理委員、被験者の意識調査は、世界的にみても貴重なデータを提示することになると考える（方針や意識調査については、米国、インド、シンガポールなどに調査報告があることがわかったが、補償対応率を示すデータは現在までに他に入手できていない）。

特に、本研究の他の分担報告のうち治験依頼者アンケート調査（渡邊、作広ほか）の結果は、日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会加盟会社68社中回答した44社に限られるものの、その中ではきわめて高い補償対応率（99%）の数値が得られた。また、本調査における補償請求件数の総数は総投与症例数の0.7%であり、表2、3のデータと比べても、臨床試験中の健康被害、中でも補償対応の必要な事例の発生率は、一般診療と比べて低いことが確認できた。

これらの調査結果から、少なくとも日本における治験の補償は、資金運用面で実現可能な範囲で、一定程度の満足度（請求に対応するという意味）を与えうるものとして実現している可能性が示唆された。

ただし、網羅的・系統的な情報に基づく評価は、医薬品医療機器総合機構の副作用被害救済制度のように公的制度として運用されている場合には一目瞭然であるが、日本の治験においては、ほとんどが企業内情報にとどまり、アンケートで得られる情報も、網羅的・系統的なものとは言い難い。特に、発生率の低い重篤な例が問題となるので、問題事例のあった企業から回答がなかった可能性を排除できない。

ここから、健康被害の発生頻度に対応した適正な補償対応率を確保する意味でも、副作用被害救済制度に準じた形で、治験の補償の運用もできれば、より効率的に費用対効果の優れた補償が行えるのではないかと考える。

2. 諸外国の補償制度に関する調査

国際規範および諸外国の補償制度について、資料1にまとめた。まず、国際規範については、医薬品臨床試験を前提とする場合には、説明義務、倫理審査、保険等の措置について簡略に言及しているに過ぎず、CIOMS 生物医学研究指針のみが、突出して、被験者の権利、無過失の補償、補償の内容（補償金のレベルまで補償すべきこと）まで記述している。ユネスコ生命倫理宣言においてはまったく記載がない。

また、諸外国の制度を概観すると、米国、アジア諸国では無料の治療が一部で提供されるのみである可能性が高い。ただし、英国製薬工業協会（ABPI）の補償ガイドラインは一定範囲でグローバルスタンダード的に使われており、少なくとも ABPI 加盟会社がグローバル臨床試験を行う際には、すべてのケースかどうかは不明だが、同一試験内では実施国の区別なく同じ補償方針で対応しているようである。一方、フランス、オランダ、スウェーデン他北欧諸国、ニュージーランドなど、一般診療における補償制度がある国では、臨床試験についてもこの枠組みの中で補償するか、または、一般診療の補償制度と同様の運用が、任意参加の別の枠組みが組織されて、行われている。

しかしながら、一般診療で包括的かつ充実した補償制度があることで定評のあるスウェーデン、ニュージーランドでも、医薬品臨床試験については枠組みが異なり、ま

た医薬品臨床試験と人対象研究全般を区別せず一つの制度の中で運用するオランダでも、補償の範囲は限定的である。すなわち、スウェーデンでは、医薬品試験による健康被害は企業・研究者主導のいずれも、一般診療の無過失補償の法的制度とは別枠で、任期加入の保険組合のような組織により運用され、これも公的組織から株式会社に移行している。ニュージーランドでは、企業による試験は一般診療の無過失補償制度から除外され、企業の民間保険加入により、ABPI ガイドラインに準じた方針で運用されている。除外基準の考え方は、ABPI、医法研ガイドライン、法令として定めているオランダの国王令において、基本骨格は同様であるが、医法研ガイドラインは、できるだけ救済範囲を広げうように解説されているのに対し、オランダでは文書で説明されない不可避のリスクに限定する、年限を区切る（試験終了後4年以内に請求）、などが法令として明確化されているなど、文面から見る限りは、被害者に対して厳しい制度である。

また、イギリスで最近実現した補償制度や、スウェーデンの医薬品臨床試験についての任意加入の補償制度は、行為者に法的責任がある場合に補償すると明記され、実態としては故意や重大な過失ではない法的責任が行為者にある場合の賠償の法定外紛争処理システムのような枠組みである。これらの枠組みでは、補償請求する患者・被験者は、ホームページを通じて補償金の目安を知ったり、書式をダウンロードし記入して補償請求し、専門家の査定を受けるといった手順である。

概して、日本の現在の補償対応は、補償内容についての国としての方針が明確でない中、企業や医療機関のパターンリズムと

善意で、被験者の心情に配慮しながら手厚い対応を行っているにも関わらず、制度化が不十分で透明性に欠くことから、保護が不十分ではないかとの疑念を喚起しやすいのに対して、欧州で実現している補償制度は、患者の権利を明確化する一方で権利の制限も法的に明示され、患者が自覚的に自ら権利の実現を図ろうとして補償請求するのに対して、公的組織が一律に対応することで効率化を図り、裁判による紛争を避けようとする、成熟した市民社会のシステムであるといえる。

全体としてどちらが被験者保護のレベルが高いかとの比較は網羅的・系統的な情報が得られておらず難しいが、ベルモントレポートの示す生命倫理の三原則「人格（自律性）の尊重」「恩恵」「正義（公平性）」に照らせば、欧米社会は「人格の尊重」「正義（公平性）」を重んじ、日本社会は「恩恵」を重んじた制度運用となっているように思われる。

こうした制度比較を行うと、日本の現状から、公的な補償制度の実現には様々な困難や障壁があることも予想されるが、少なくとも、世界と比較しても高いレベルの補償を提供している実情を、透明性をもって示していくことの意義は大きいと考える。

なお、本研究班会議において、治験中の健康被害の治療費は保険診療で行えないとの誤解があるが、法令解釈上そのようなことはないことが明らかになった。この点は、今後周知する必要があると思われる。

3. 被験者に対する情報提供のあり方

上述したように、医療全般の補償制度がある国では、傷害を受けた者が自らの権利の範囲を承知し、自ら請求して治療費や補償金を獲得するという運用であるのに対し、

日本においては、補償の具体的な内容や補償可能な範囲についての被験者に対する事前の情報提供を行うことに対するコンセンサスは十分では無く、実態としても十分な情報提供を行っているケースは部分的であり、研究班会議の議論を通して、情報提供することが被験者保護の観点から適切なのか否か、権利を制限してしまうことにならないか、などのためらいがある状況が再認識された。

この理由の一つとして、医法研ガイドラインが、企業集団によって作成されたものであり、公的な方針であるというよりは、企業に有利な方針を企業共同体によって定めているという印象を与えがちであるということも言えよう。同ガイドラインは、被験者保護が不十分だとする意見と、補償の範囲が広すぎ実現性の面から問題があるとする意見と、両論がある。今回の諸外国の制度との比較対照において、同ガイドラインが被験者保護の水準の高いものであることは確認されたので、本研究班の検討結果として、同ガイドラインの内容を再吟味して、被験者に提供すべき補償内容の説明モデル案として示すことに意義があるだろうと考え、資料2としてその骨子を示した。

また、今回の分担研究（掛江、竹原、鈴木）で治験審査委員会委員が補償の内容や考え方の詳細についての認識を十分に性格に持っているわけではないことも明らかとなった。「医法研ガイドライン」は企業の考え方であり審査委員会が判断基準とすべき公的な倫理原則や研究倫理規範ではないことから、読んだことのない委員も多いのではないかと推察される。このため、本研究班として、より公共性の高い、被験者にとって理解の用意な説明モデル案を示すことができれば、審査委員もその内容を十分に

理解することになるだろう。

以上から、今後、本研究班の成果全体を学術論文として発表する中で、本分担研究において示した骨子案を、説明モデル案として提示し、広く使用される方向性を目指したい。

D. 考察

本分担研究は、健康被害の発生頻度、補償対応率、補償制度などについての情報が完全に入手できた上でのものではないため、結果の一般化可能性には限界がある。特に、きわめて高い補償対応率を示した企業対象の実態調査であるが、回答しなかった企業において発生率の低い重篤な有害事象の事例における問題が発生した可能性を排除できないことは留意すべきである。

しかしながら、日本の補償実態が、諸外国の実態や制度と比較において、被験者保護の水準が高いものであり、補償対応の実態も、得られた情報の範囲内では、十分な対応が行われていることが確認できた。また、被験者に対する情報提供についても、具体的・詳細なあり方については今後も議論の余地があるが、より公共性の高いモデル案を示して、コンセンサス形成を目指すべきであることは確認できた。

E. 結論

健康被害の発生頻度、補償対応率などの系統的・網羅的な情報を得るためには、医薬品医療機器総合機構の副作用被害救済制度に準じた公的な補償制度の運用が可能となることが望ましい。諸外国の補償制度と日本の状況を比較し、得られている情報の範囲内では日本の補償制度の運用は高い水

準の被験者保護を提供していることが明らかになった。しかしながら、提供可能な補償内容についての関係者の認識は十分ではないことも明らかになった。こうした状況から、医法研ガイドラインを基本に本研究によって提示する案により、より公共性の高い被験者に対する説明のあり方についてコンセンサスを形成することが望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 栗原千絵子：研究対象者の権利と補償：ーグローバル臨床試験を視野に入れた国際比較と今後の課題ー. 臨床評価, 39(1);2011. (投稿中)

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし