

F. 健康危険情報

該当する情報なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的所有権の取得状況

なし。

2. 実用新案登録

なし。

(別添1)

「治験に係る健康被害の補償実態に関するアンケート調査」

あなたの自由意思で、以下の質問にご回答をお願いします。お子様などが治験にご参加頂いている場合には、親・保護者の方がご回答ください。

【ご回答頂く、あなた自身についてお尋ねします。】

Q 1. あなたの性別

1. 男性 2. 女性

Q 2. あなたの年齢

1. 20代
2. 30代
3. 40代
4. 50代
5. 60代
6. 70代
7. 80代

【あなた（または、お子様）の治験参加経験についてお尋ねします。】

Q 1. 今までに何回、治験に参加されましたか。該当する番号に○をつけてください。

1. 1回のみ
2. 2～3回
3. 4回以上

Q 2. あなたの参加した治験は以下のうちどれですか。該当する番号に○をつけてください。

1. 抗がん薬の治験
2. 抗がん薬以外の治験

Q 3. あなたは、治験参加中に健康被害が発生した場合、補償を請求できることを知っていますか。
該当する番号に○をつけてください。

1. 知っている (⇒Q 4. へ)
2. 知らない (⇒Q 5. へ)

Q 4. Q 3で「知っている」と答えた方にお伺いします。それは誰から聞きましたか。該当する番号に○をつけてください。(複数回答可)

1. 担当医師から
2. 治験コーディネーターから
3. 病院の看護師または薬剤師から
4. 今回の治験に参加する前から知っていた

Q 5. あなたが担当医師や治験コーディネーターから、治験参加について説明を受けた時、「健康被害の補償制度」についての説明も受けましたか。該当する番号に○をつけてください。

1. 説明を受けた (⇒Q 6・7・8へ)
2. 説明を受けたような気がするが、はっきりしない (⇒Q 9へ)
3. 説明を受けなかった、もしくは、まったく覚えていない (⇒Q 9へ)

Q 6. Q 5で「説明を受けた」と答えた方にお伺いします。「健康被害の補償」の説明を受けた時、治験についての説明文書とは別に「補足資料」を受け取りましたか。該当する番号に○をつけてください。

1. 受け取った
2. 受け取っていない
3. よく覚えていない

Q 7. Q 5で「説明を受けた」と答えた方にお伺いします。「健康被害の補償」についてどの程度理解できましたか。該当する番号に○をつけてください。

1. 十分理解できた
2. まあまあ理解できた
3. あまり理解できなかった
4. ほとんど理解できなかった

Q 8. Q 5で「説明を受けた」と答えた方にお伺いします。「健康被害の補償制度」はあなたが治験への参加を決めるに当たり、何か影響を及ぼしましたか。該当する番号に○をつけてください。(複数回答可)

1. 補償制度があると聞いて、安心して治験参加を決めた
2. まさか自分には健康被害が起こらないだろうと思ったので、あまり影響は受けなかった
3. よくわからないまま治験参加を決めた
4. 治験への参加が不安になった
5. 覚えていない

Q 9. あなたは、補償について記載された文書を保管されていますか。該当する番号に○をつけてください。

1. 保管している
2. どこかにしまってあるはずだが、すぐに取り出せない
3. 記憶にない、もしくは、なくしてしまった

Q10. 「健康被害の補償」について、あなたはどの程度ご存知ですか。該当する番号に○をつけてください。(複数回答可)

1. 補償制度の内容についてはよく知らない
2. 治験には被験者救済のための補償制度があること
3. 補償制度は製薬企業が自主的に行う制度であること
4. 補償制度には治療費、医療手当、補償金などの支払いがあること
5. 補償制度を受ける条件は、治験に参加したことが原因となる健康被害に限られること
6. 抗がん薬などの一部の治験薬においては、補償制度の対象とならない場合もあること
7. 補償と賠償は違うこと
8. 医療機関や製薬企業に過失がある場合は補償ではなく賠償の扱いになること

Q11. これまでの治験参加中、あなたに健康被害(治験に参加する以前にはなかった身体の不調など)がありましたか。該当する番号に○をつけてください。

1. 健康被害があった、もしくは現在ある ⇒それは具体的にどのような健康被害でしたか？

病名・症状など：

(⇒Q12へ)

2. 健康被害はなかった、もしくは、ない (⇒Q14へ)

Q12. 健康被害にあったとき、あなたは補償を受けましたか。該当する番号に○をつけてください。

1. 補償を受けた (⇒Q13へ)
2. 健康被害にあったが、補償の対象にならなかった
⇒もしよろしければ、その理由を以下から選択し、○をつけてください
A. 治験とは関係ない健康被害であった
B. 軽微で、治療費などがほとんどかからなかった
C. 説明が不十分で、よくわからなかった
D. その他 ()

Q13. Q12. で「補償を受けた」と答えた方にお伺いします。あなたが受けた補償制度について、以下の各項目の該当する番号に○をつけてください。

1. 補償の申し出について
A. あなた自身から、担当医師や治験コーディネーターに相談した
B. 担当医師や治験コーディネーターから補償の制度の対象になると説明を受けた
C. その他 ()
2. 具体的な補償内容と手続きについて、誰から説明を受けましたか。(複数回答可)
A. 担当医師
B. 治験コーディネーター
C. 製薬企業

3. 上記 2. から受けた補償内容の説明はわかりやすかったですか。

- A. わかりやすかった
- B. わかりにくかった

4. 補償の手続きについて（複数回答可）

- A. スムーズに行えた
- B. 説明が不十分で、戸惑った
- C. 手続きが煩雑で、戸惑った
- D. その他（

）

5. 補償の内容について（複数回答可）

- A. 十分な内容で、満足できた
- B. 健康被害の程度に見合わなかった
- C. 二度と治験に参加したくないと思った
- D. 補償の支払いが遅く、病院に治療費の一時払いをするのに困った
- E. その他（

）

Q 1 4. 「健康被害の補償」に関して、何かご意見などがありましたら、ご自由にお書き下さい。

ご協力、まことにありがとうございました。
返信用封筒にこの調査用紙を入れてご返送ください。

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害者保護に関する研究

分担研究報告書

GCP 上の課題に関する研究
—健康被害の補償に係る海外の状況に関する研究—

分担研究者：小野 俊介（東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価学講座 准教授）
分担研究者：斉藤 和幸（（独）医薬品医療機器総合機構 新薬審査第三部部長）
研究協力者：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

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。プラセボ群同士と比較でも同様な違いが見つかったことは、患者の身体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。

A. 研究目的

医薬品の承認取得を目的とする治験及び臨床研究（以下「治験等」とする。）において被験者に副作用等の健康被害が生じた際、制度として保証すべき対応の基本理念はICH-GCPに規定されている。しかし、実際に生じた個々の健康被害に対してどのような対応が現実に採られるかは、各国固有の医療制度、補償・賠償に係る法制度、各国民の補償等に関する歴史的なスタンス・好み等を踏まえたものであり、世界的に一様なものではない。

本研究では、海外（米国、英国、インド）における健康被害の補償を含む様々な対応の具体的な状況を調査し、日本の補償の状況と比較検討するための材料を提供することを目的とした。

さらに、各国の補償の運用等の相違の背景として、副作用等の発現状況の相違が何らかの影響を与えている可能性について考察する材料を提供するため、日米の治験における有害事象の発現状況（すなわち報告状況）の比較を行った。補償に至った比較的重篤な健康被害の発現数等を正確に把握することは日米ともに困難であるため、本調査では治験における一般的な有害事象の発現状況から類推できる考察を行った。

B. 研究方法

分担研究者2名及び研究協力者が、公表文献、学会報告等の包括的な調査、web上での情報収集を行い、必要な情報を収集した。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。

C-4.の研究結果で引用・説明したデータの分析方法等については当該項で簡潔に記載した。

本研究の趣旨に照らして、収集された各種情報の意義を分担研究者2名で検討した。さらに本結果を報告した際の研究班での議論を踏まえて、最終的な報告書を作成した。

(倫理面への配慮)

今回の研究は、既発表文献等の調査、研究班(分担研究者)における議論の結果に基づくものであり、ヒト組織や個人情報扱うものではない。

C. 研究結果

C-1. 米国の補償に関する制度及びその運用について

日本と米国の間には臨床試験・研究に係る法律やGCP等の規定の相違がいくつかあるが、米国における現実の健康被害発生時の対応は、日本のそれと様々な点で異なっている。特徴的な点を以下に述べる。[1,2]

- ・ 米国では、健康被害に対して、無償の医療を提供する義務、あるいは補償をする(法的)義務は存在しない。IOM提案(2002)等においてそのような制度が提案されたが、実現には至っていない。
- ・ 米国では、次の(a)と(b)の二つの考え方が依然拮抗している。すなわち、(a)責任の所在はともかく、健康被害はすべて補償されるべき、(b)被験者が健康被害の可能性も織り込んで治験に参加しているのだから「必ず補償する」というルールは妥当ではない、という考え方である。

- ・ 米国厚生省の規制は、(a)健康被害が生じた場合に、補償されるか、又は健康被害に対する医療が受けられるかどうか(受けられる場合にはそれは具体的に何か)、(b)情報をさらに得たい場合の情報入手先、を被験者に伝えなければならないとしている。なお、Minimal riskの治験の場合の例外があるのは米国に特徴的である。
- ・ 現状調査の結果、「健康被害発生時に無償で医療を提供する」と答えた施設は全体のわずか16%であった。「医療は提供するが、治療費も請求する」という施設が52%とはるかに多かった(表1)。
- ・ 健康被害の補償を求める被験者からの訴訟は近年増加している。
- ・ 実際に健康被害が生じた場合、施設・企業・患者の加入する保険によって対応方針は異なる。例えば、NIH、Dept of Veteransといった国の研究施設では「短期(急性期)の医療は提供する」が基本となる。Washington大学は、自大学で無過失補償保険を実施(1-2件/年)していることで知られている。メディケアは、治験時の副作用等に対する治療をカバーしている。
- ・ 米国の大学医学部の研究センターにおいて、インフォームドコンセント文書に盛り込まれる補償に関する規定の例を参考1に添付する。基本的には上述の方針に従った記載が多いことがわかる。
- ・ NIHのインフォームドコンセント文書作成マニュアルには次のような記載がある。短期的な医療は提供するという方針が明確に裏付けられる。
(<http://ohsr.od.nih.gov/info/sheet6.html>)

Q. What is the NIH's policy regarding research-related injuries?

A. The following standard CC minimum language is part of the consent template and must be used: "The Clinical Center of the NIH will provide short-term medical care for any injury resulting from your participation in research here. In general, no long-term medical care or financial compensation for research-related injuries will be provided by the National Institutes of Health,

the Clinical Center, or the Federal Government. However, you have the right to pursue legal remedy if you believe that your injury justifies such action.”

- ・米国の治験等におけるインフォームドコンセント文書等には、しばしば次のような記載が見られる。これらは一部に不適切と考えられる内容を含んでいる。[2]

(例)

“Treatment for research related injury will be made available. Costs associated with this treatment will be billed to your insurance company. Costs not covered by your insurance company will be your responsibility.”

(依頼者が支払うのは) only costs “that are a direct result of taking the study medication and are not covered by your medical or hospital insurance coverage, provided you have followed all the instructions of the study doctor and his or her staff.”

“If you are physically injured by the study drug or properly performed study procedures and you have not caused the injury by failing to follow the directions of the study personnel, the sponsor will cover the reasonable medical expenses necessary to treat the injury. No other compensation such as lost wages or payments for emotional distress is offered by the sponsor, but you do not waive any legal rights by signing this consent form.”

(被験者が健康被害の責任を負っていないことを証明しなければならないことになるおそれがある。)

“In the event of a treatment-related injury, [the sponsor] will reimburse you only for medical expenses for the treatment of bodily injuries that are not mentioned in this consent form as potential side effects and that are directly caused by the use of [the study drug]... Compensation for medical expenses shall not be deemed an admission of fault or liability by [the sponsor] or affiliates.”

C-2. 英国での補償について

- ・欧州では、健康被害への補償に備えて何らかの保険の提供(加入)が義務付けられる。ただし補償の範囲・条件等は各国で異なっている。TGN1412 副作用事件後の英国では、一時、補償を Consumer Contract Law の下に置こうとする動きがあったが、現在のところそのような動きは実現されていない。
- ・英国においては、補償に関しても Research Ethics Committee が重要な役割を果たしている。
- ・治験の文脈では、英国製薬協(The Association of British Pharmaceutical Industry; ABPI) の補償ガイドライン(Phase 1 用と Phase 2&3 用の 2 種類がある。それぞれ 1990 年に改定され、現在に至る)が国内外に広く認識されている。オーストラリア、ニュージーランドでも活用されている。[3]
- ・NHS Trust(専門病院)での治験では、健康被害の補償の上限は £50,000 (HSG(96)48)とされている。
- ・Phase 1 試験における補償用の最小カバー額は £5m/プロトコル、それ以外の試験では £2.5m/プロトコルとなるような保険を準備しておかねばならない。[4] 包括的な保険を買う時もこの原則は適用される。

C-3. インドでの補償について [5]

- ・近年の臨床開発のグローバル化により治験数が伸びているインドでは、国としての補償に係るガイドライン(健康被害は適切に補償されなければならない)は存在するものの、その運用については未だ統一がとれていない模様である。
- ・アンケート調査結果(表 2)によると、(a) 47% の investigators は補償に関する法的要件を知らない・理解していない、(b) 74% の ethics committee members が補償に関する要件を理解していた、(c) 40% の investigators、30% の ethics committee members、すべての依頼者が補償に関する方針を持っていたが、それらは主として副作用等の急性期の対応の支払い等に係るもののみであった(つまり休業、死亡、後遺症等の話は含まれていない)。

- ・ 倫理委員会でのインフォームドコンセントの審査は、保険の有無の確認といった形式的なものになりがちであるらしい。

C-4. 治験における副作用発現の日米差(補償及び安全性確保施策の背景として)

被験者の健康被害補償の制度や実際の運用が各国様々である状況が C-1. - C.3 までで明らかになった。しかし各国の補償の運営の実態の背景には、これまで述べてきた制度面の特徴のみならず、実施されている治験の種類・数、医療の提供体制、そして被験者・患者の特性(補償に対する考え方等を含む。)等が存在していると考えられる。現実に医師・被験者に起きていることと、それを取り囲む環境・制度は相互に影響を及ぼしあっているとも考えられる。

医師・被験者に起きていることをわかりやすく提示する目的で、日本と外国(欧米)で実施された治験を対象にして、それぞれの有害事象発現率の比較を試みた。2001-2009年に日本で承認された新有効成分含有医薬品(経口剤)112品目のうち、国内及び外国の臨床試験での有害事象発現率が収集可能な62品目を対象とした。それぞれの品目で試験デザインが類似している国内と外国の試験を選択し、有害事象とその発現率を収集した。報告頻度の高かった有害事象の発現率から、ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) 分類ごとに DerSimonian-Laird の方法を用いて統合リスク比(外国発現率/国内発現率)を算出した。

対象品目の ATC 分類としては N. 神経系 (N=16)、L. 抗悪性腫瘍薬と免疫調整薬 (N=13)、C. 循環器系 (N=8)、G. 泌尿生殖器系と性ホルモン (N=7)、J. 全身用抗感染症薬 (N=7) が多く、報告頻度の高い有害事象は頭痛や下痢などであった。

比較の結果を表 3 に示す。また、薬剤ごとの有害事象の発現率の違いを図 1 に示す。

C. 循環器系と N. 神経系に分類される医薬品においては頭痛の、J. 全身性の抗感染症薬と N. 神経系に分類される医薬品においてははめまいの発現率が外国で高かった。また、C. 循環器系、G. 泌尿生殖器系と性ホルモン、L. 抗悪性腫瘍薬と免疫調整薬に分類される医薬品においては鼻咽頭炎の発現率が国内で高かった。これ

らの傾向は被験薬群のみならず、プラセボ群においても同様だった。

D. 考察

本調査結果により、米国、英国、そして近年治験新興国として注目を集めるインドにおける補償の運用の実態が明らかになった。ICH の三極たる米国、欧州、日本は、ICH-GCP の基本的な理念、すなわち治験における健康被害は適切に「補償」されるべきであるという方針は共有しつつも、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を実施していることがわかった。

米国においては、健康被害の発生時には短期的・急性期的な治療は提供されるが、そのために生じた治療費用を被験者又は保険者に請求することが一般的な状況であることがうかがえた

(表 1)。米国では伝統的に多様な保険制度の下で医療が提供されており、個々の保険のカバーする内容や範囲がきわめて複雑であることは、こうした状況と深く関係していると考えられる。また米国では、日本よりはるかに容易に訴訟を起こすことができ、健康被害の(補償ではなく)賠償を求めることができる社会環境にあることも、こうした状況の背景にある可能性が高い。また、リスクのある臨床試験・研究をどう捉えるかという点での伝統的な米国人の考え方とも関係があると思われる。

英国 ABPI の補償ガイドラインは、1970年代以来の医療における健康被害の補償をめぐる議論の中で、医学研究のためのボランティア救済のために製薬企業の補償に関するスタンスを整理したものである。その後、ニュージーランド、オーストラリアをはじめとする多くの国の補償ガイドラインの雛型になったという意味で、世界の被験者補償のあり方に大きな影響を与えたと考えられる。

治験新興国であるインドの状況は、C-3. に示したアンケートの結果から見る限り、ガイドラインの原則を治験の現場(治験実施施設、治験実施者等)が具体的にどう運用しているかにおいて理想論とはやや乖離があるように推察される。こうした乖離が、施設・実施者の属性等に由来するものか、治験依頼者(製薬企業)、その依頼する治験の属性等に由来するものか、あるいはインドの医

の属性等に由来するものか、あるいはインドの医療・社会環境に由来するものかは、本稿で厳密に分析することは困難である。短期的には、このような乖離、特に被験者への補償が実務上やや手薄になる傾向が、見かけ上治験を実施しやすくなる環境を生んでいる可能性はあるが、長期的にそのような乖離が持続可能で健全な治験産業の育成や環境の醸成に役立つかどうかは疑問である。また、同一国で被験者の扱いが大きく異なることが一般的に不適切であることは言うまでもない。製薬企業がインドを含む治験新興国において、当該国の法やガイドライン、そして現地の医療プラクティスを遵守しつつも、先進国における被験者への補償のあり方との倫理的・実務的な整合性をどのように保っていくかは、今後の重要な課題であろう。

同じ薬剤についても、日本の治験と海外の治験で一部の有害事象の発現状況が明らかに異なっていることが明らかになった（表 3、図 1）。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、患者の身体の被験薬（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（例えば、副作用収集のためのワークシートの作り方）、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る。どのような要因がどの程度関係しているかを定量的に確かめるのはむろん容易ではないが、広い意味での医療従事者（や製薬企業）と患者との関係や距離感がこうした現象とつながっているとすれば、補償の制度や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はあるかもしれない。特に近年の医薬品開発のグローバル化、国際共同治験の一般化という流れの中では、「治験においてどのような副作用等がどの程度報告されたか」、「その中で補償請求された副作用等が何か」、「実際に補償に至った副作用等が何か」を正しく分析することは、望ましい補償制度の構築に向けての具体的な材料を生むだけでなく、科学的に好ましい（バイアス等が少なく、効率的な）薬効評価の方法論とも関連してくると考えられる。

（参考文献）

[1] Steinbrook R. Compensation for Injured Research Subjects. *N Engl J Med* 2006; 354: 18

[2] Hochhauser M. Paying for research related injuries in the US. *BMJ*. 2006; 332: 610.

[3] ABPI Guideline.

<http://www.abpi.org.uk/publications/pdfs/Clinical-Trial-Compensation-GLs.pdf>

[4] Richard Tiner (Medical Director, ABPI).

Insurance for phase one studies (presentation).

www.aapec.org.uk/documents/PHASEIINSURANCE200309.ppt

[5] U M Thatte, R Kulkarni-Munshi, S A Kalekar.

Review of policies for injuries to research

participants in India. *J Med Ethics* 2009; 35:

133-9.

E. 結論

本調査結果により、米国、英国、そして近年治験実施国として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が明らかになった。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を実施していることがわかった。

F. 健康危険情報

該当する情報なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

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.

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的所有権の取得状況

なし。

2. 実用新案登録

なし。

表 1. 米国のアカデミック医療センターにおける被験者の健康被害への対応方針 [1]

対応方針	割合
無料の治療は提供しない	52%
（内訳） 医療費については通常料金を請求	42%
救急治療については通常料金を請求	9%
無料の治療を提供する	16%
（内訳） 医療を提供	8%
救急治療を提供	9%
治療費はまず保険に請求し、無保険者は無料	10%
（内訳） 医療を提供	7%
救急治療を提供	3%
治療費請求はケースバイケースで対応	4%
非公表	19%

（注） 102 施設における 129 の対応方針における結果。一つの施設が複数の対応方針を有している場合がある。

表 2. インドの健康被害の補償に関するアンケート調査の結果 [5]

質問	Yes と答えた人数と比率		
	Investigator (n=30)	倫理委員会 委員 (n=23)	依頼者/CRO (n=27)
インドの法律・GL における補償の要件を知っているか？	16 (53%)	17 (74%)	24 (89%)
施設が補償に関する方針を有しているか？	12 (40%)	7 (30%)	27 (100%)
施設が被験者からの健康被害の訴えを聴く仕組みを有しているか？	11 (37%)	14 (61%)	14 (52%)
補償が行われた例があるか？	1 (3%)	2 (9%)	4 (15%)
健康被害による逸失利益を補償すべきと思うか？	6 (20%)	4 (17%)	13 (48%)
施設で健康被害補償のための予算措置をしているか？	6 (20%)	-	20 (74%)
倫理委員会が補償のための準備金を依頼者に求めるか？	4 (13%)	4 (17%)	2 (8%)
補償の経済的な責任をすべて依頼者が負うべきか？	30 (100%)	3 (13%)	27 (100%)
施設が保険会社と契約しているか？	5 (17%)	4 (17%)	20 (74%)
被験者は健康被害の治療費をまずは支払って、それから補償される？	20 (67%)	11 (48%)	11 (41%)
補償の請求があった場合には法律家のアドバイスを受ける？	11 (37%)	6 (26%)	25 (93%)

表 3. 日本と外国で実施された治験における有害事象発現率の比較

表. ATC 分類ごとの個別有害事象発現率統合リスク比 (外国/国内)

C.循環器系 (8品目)

有害事象	被験薬群			プラセボ群		
	N†	統合リスク比‡	P 値	N†	統合リスク比‡	P 値
頭痛	8	1.47 (1.08-2.01)	0.015 **	5	1.65 (1.09-2.50)	0.018 **
下痢	8	1.28 (0.88-1.87)	0.193	5	1.10 (0.38-3.17)	0.862
鼻咽喉頭炎	7	0.33 (0.15-0.74)	0.007 ***	5	0.35 (0.18-0.71)	0.004 ***
便秘	6	0.68 (0.36-1.28)	0.238	3	1.40 (0.26-7.53)	0.695
めまい	7	1.46 (1.12-1.90)	0.005 ***	3	1.76 (0.46-6.80)	0.410
悪心	2	3.33 (0.80-13.8)	0.097 *	1	10.4 (0.63-170)	0.101
嘔吐	4	2.48 (0.88-6.95)	0.084 *	1	4.45 (0.26-75.6)	0.302
腹痛	6	0.89 (0.60-1.34)	0.585	4	0.86 (0.15-4.88)	0.868
傾眠	3	0.53 (0.20-1.40)	0.198		N/A	

G.泌尿生殖器系と性ホルモン (7品目)

有害事象	被験薬群			プラセボ群		
	N†	統合リスク比‡	P 値	N†	統合リスク比‡	P 値
頭痛	5	1.09 (0.91-1.31)	0.357	4	0.88 (0.42-1.85)	0.734
下痢	4	0.71 (0.36-1.40)	0.329	3	1.52 (0.74-3.10)	0.253
鼻咽喉頭炎	4	0.31 (0.13-0.73)	0.008 ***	3	0.23 (0.13-0.40)	<0.001 ***
便秘	3	0.70 (0.45-1.08)	0.109	2	0.63 (0.29-1.33)	0.224
めまい	4	1.06 (0.41-2.73)	0.905	3	1.42 (0.63-3.19)	0.402
悪心	2	2.99 (0.71-12.6)	0.135	1	7.57 (1.07-53.4)	0.042 **
嘔吐	2	2.51 (0.89-7.12)	0.083 *	1	8.56 (0.54-137)	0.129
腹痛	2	4.17 (0.05-374)	0.533	1	0.22 (0.07-0.72)	0.012 **
傾眠	3	0.79 (0.17-3.65)	0.762	2	0.56 (0.10-2.98)	0.494

J.全身用抗感染薬 (7品目)

有害事象	被験薬群			プラセボ群		
	N†	統合リスク比‡	P 値	N†	統合リスク比‡	P 値
頭痛	7	1.87 (0.99-3.56)	0.055 *		N/A	
下痢	7	1.34 (0.79-2.27)	0.273		N/A	
鼻咽喉頭炎	6	0.74 (0.28-1.95)	0.540		N/A	
便秘	4	0.77 (0.27-2.22)	0.633		N/A	
めまい	5	6.44 (2.90-14.3)	<0.001 ***		N/A	
悪心	3	1.33 (0.81-2.19)	0.264		N/A	
嘔吐	5	1.73 (0.92-3.27)	0.089 *		N/A	
腹痛	6	1.92 (1.13-3.24)	0.015 **		N/A	
傾眠		N/A			N/A	

L.抗悪性腫瘍薬と免疫調整薬 (13品目)

有害事象	被験薬群			プラセボ群		
	N†	統合リスク比‡	P 値	N†	統合リスク比‡	P 値
頭痛	12	0.93 (0.74-1.18)	0.569		N/A	
下痢	12	1.03 (0.82-1.30)	0.796		N/A	
鼻咽喉頭炎	7	0.36 (0.24-0.55)	<0.001 ***		N/A	
便秘	11	0.88 (0.70-1.12)	0.310		N/A	
めまい	5	2.56 (0.47-13.9)	0.277		N/A	
悪心	10	1.03 (0.76-1.39)	0.834		N/A	
嘔吐	12	1.15 (0.87-1.53)	0.327		N/A	
腹痛	8	1.16 (0.72-1.87)	0.550		N/A	
傾眠	1	2.84 (0.16-51.2)	0.479		N/A	

N.神経系 (16品目)

有害事象	被験薬群			プラセボ群		
	N†	統合リスク比‡	P 値	N†	統合リスク比‡	P 値
頭痛	15	1.79 (1.17-2.73)	0.007 ***	12	2.05 (1.09-3.87)	0.026 **
下痢	13	0.96 (0.52-1.76)	0.890	10	1.07 (0.55-2.07)	0.847
鼻咽喉頭炎	12	1.00 (0.42-2.37)	1.000	10	0.59 (0.26-1.34)	0.210
便秘	9	0.99 (0.74-1.34)	0.959	5	0.64 (0.25-1.59)	0.332
めまい	12	1.78 (1.30-2.44)	<0.001 ***	10	1.65 (1.18-2.32)	0.004 ***
悪心	11	1.39 (0.85-2.26)	0.186	9	1.00 (0.46-2.17)	0.997
嘔吐	11	0.80 (0.42-1.51)	0.495	8	1.09 (0.57-2.09)	0.797
腹痛	10	1.09 (0.51-2.31)	0.829	8	0.82 (0.37-1.81)	0.626
傾眠	13	0.76 (0.56-1.03)	0.075 *	10	0.53 (0.39-0.72)	<0.001 ***

† 表中の N は、統合リスク比を求めるのに使用した品目数。

‡ 統合リスク比は DerSimonian-Laird の方法を用いて求めた。括弧内は 95% CI。

*: p<0.1; **: p<0.05; ***: p<0.01.

(参考 1)米国の大学における臨床試験・研究で生じた健康被害に対する補償の規定

1. John's Hopkins University

インフォームドコンセントのガイドラインでは下記の記載があるのみ。

Web address

http://www.hopkinsmedicine.org/institutional_review_board/about/compliance_monitoring/policy_guidance/guidelines_policies.html

http://www.hopkinsmedicine.org/institutional_review_board/guidelines_policies/guidelines/informed_consent_i.html

(抜粋)

III. What are the basic elements of informed consent that are required in a written informed consent document and in most oral consent scripts?

The Johns Hopkins Medicine Institutional Review Boards require investigators to include the consent requirements established by DHHS (45 CFR 46.116) and FDA regulations (21 CFR 50.20). These include the following eight required elements:

- 1a) A statement that the study involves research;
- 1b) An explanation of the purposes of the research;
- 1c) The expected duration of the participant's participation;
- 1d) A description of the procedures to be followed;
- 1e) Identification of any procedures which are experimental;
- 2) A description of any reasonably foreseeable risks or discomforts to the participant;
- 3) A description of any benefits to the participant or to others which may reasonably be expected from the research;
- 4) A disclosure of appropriate alternative procedures or courses of treatment, if any, that might be advantageous to the participant;
- 5a) A statement describing the extent, if any, to which confidentiality of records identifying the participant will be maintained;
- 5b) If the research is subject to FDA regulation, a statement that notes the possibility that the FDA may inspect study records (Research is FDA regulated if it involves the use of any drugs or medical devices other than the use of approved drugs and medical devices in the course of medical practice, or if the data will be submitted to or held for inspection by the FDA.)
- 6a) For research involving more than minimal risk, an explanation as to whether any compensation is available;
- 6b) An explanation as to whether any medical treatments are available if injury occurs;
- 6c) If so, what they consist of, or where further information may be obtained;
- 7a) An explanation of whom to contact for answers to pertinent questions about the research and research participants' rights;
- 7b) Whom to contact in the event of a research-related injury to the participant;
- 8a) A statement that participation is voluntary;
- 8b) A statement that refusal to participate will involve no penalty or loss of benefits to which the participant is otherwise entitled; and
- 8c) A statement that the participant may discontinue participation at any time without penalty or loss of benefits to which the participant is otherwise entitled.

(訳)

III インフォームドコンセントの基本的な内容

...

6b) 健康被害に対する医療行為が受けられるかどうか説明をうけることができる

2. Duke University

(抜粋)

POLICY STATEMENT REGARDING COMPENSATION OR MEDICAL TREATMENT IN THE EVENT OF INJURY DUE TO PARTICIPATION IN A RESEARCH STUDY

01/03/2008

"Immediate necessary medical care is available at Duke University Medical Center in the event that you are injured as a result of your participation in this research study. However, there is no commitment by Duke University, Duke University Health System, Inc., or your Duke physicians to provide monetary compensation or free medical care to you in the event of a study-related injury. Further information concerning this and your rights as a research subject can be obtained from the Duke University Health System Institutional Review Board (IRB) Office at (919)668-5111."

(訳)

臨床研究に参加における健康被害に対する補償又は治療に関する policy statement

臨床研究への参加における危害に対して緊急に必要な治療は Duke university Medical Center で受けることができる。しかし、Duke University, Duke University Health System, Inc.,又は Duke の医師は金銭的な補償又は試験における危害を無料で治療する責任を負わない。

3. Georgetown University

(抜粋)

p.10-8 (p.50)

- p. Compensation for Injury.** GU's IRBs will provide subjects with accurate information about the availability or absence of compensation and/or treatment for injury occurring as a result of the research that it reviews.

"Injury" may include physical injury, psychological harm, social harm, or harm to one's dignity, depending upon the nature of the research.

Principal investigators at GU have an obligation to make every effort to prevent study-related injuries and illnesses. If a subject is injured or becomes ill while participating in research and the illness or injury is due to this participation, emergency care will be provided at the usual charge. The costs of emergency care will be charged to the subject or the subject's health insurer. No funds are available from GU, Georgetown University Hospital or their affiliates, the District of Columbia, or the Federal government to compensate subjects for a study-related injury or illness. Where a research sponsor agrees to pay the costs of care for research related injury or illness, the terms will be clearly spelled out in the informed consent document.

(訳)

健康被害のための補償

GU の治験責任医師の長は試験に関連した健康被害や疾病を阻止するために最大限の努力を行う責任がある。試験に参加中、その試験への参加に伴い被験者に健康被害が生じた場合には、通

常の料金体系で救急治療を行う。救急治療のコストは被験者若しくは被験者の保険業者が支払う。試験に関連した危害や疾病のために GU、Georgetown University Hospital 又はそれらの関連団体、DC、連邦政府から被験者へ補償のための支払いはない。試験のスポンサーが試験に関連した健康被害や疾病のための治療費を支払うことに同意した場合、その条件はインフォームドコンセントの文章に記載しなければならない。

4. Washington University

IRB のガイドラインでは以下の記載があるのみ。

(抜粋)

iii. Required elements for informed consent

Informed consent disclosures must include all of the following 8 elements, when applicable, as required by 45 CFR 46.116 (a) or 21 CFR 50.25 (a) as applicable.

6. For research involving more than minimal risk, an explanation as to whether any compensation and an explanation as to whether any medical treatments are available if injury occurs and, if so, what they consist of, or where further information may be obtained;

(訳)

iii. インフォームドコンセントに必要な内容

.....

6. 研究はリスクを伴うため、健康被害の補償及び治療に関する説明が受けられる。

5. UCLA

(抜粋)

B. From University Policies on the Protection of Human Subjects

.....

5. Emergency Care and Compensation for Injury

The University policy on treatment and compensation for injured Research subjects must appear on all consent forms for studies in which there is a more than minimal risk of biomedical harm.

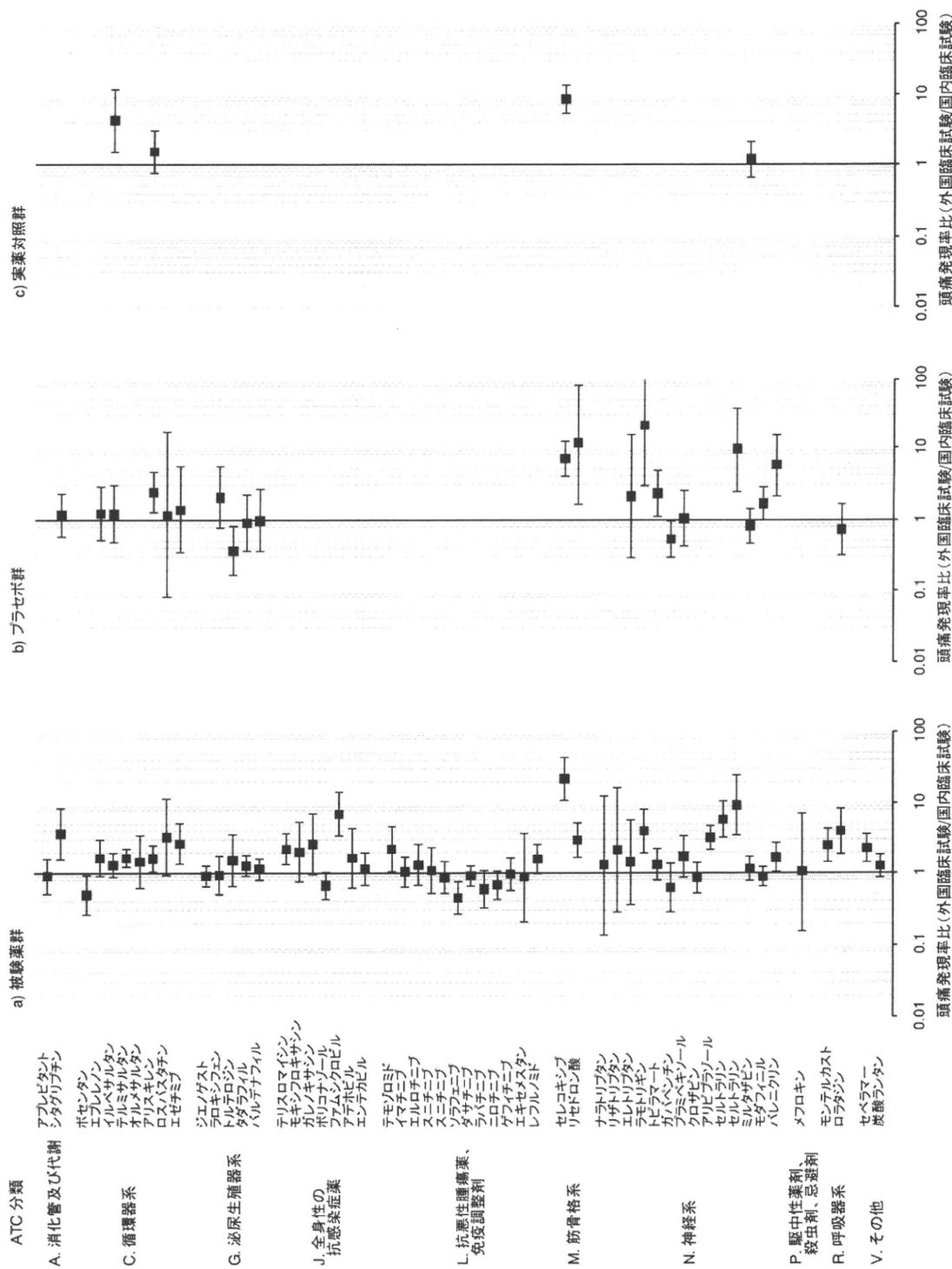
(訳)

被験者保護に関する policy

.....

健康被害を受けた試験被験者の治療と補償について、biomedical harm のリスクがあることが記載されている同意文書に示さなくてはならない。

図 1. 薬剤別の有害事象発現率の地域差 (各薬剤の外国の治験での有害事象発現率を日本の治験での有害事象発現率で割った値)



(小西ほか、日本臨床薬理学会第31回年会、2010 より改変)

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

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

研究分担者：磯部 哲（慶應義塾大学大学院法務研究科 准教授）

研究要旨

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。

A. 研究目的

本稿に課せられた課題は、「治験に係る健康被害発生時の被験者保護」の在り方について、必要な措置がどのようなものであるべきか、そのために誰がどのような対応をするべきなのか、事前の説明段階から健康被害発生時における治療・補償に至るまでを視野にいれながら、法的観点から考察を行うことにある。

これら各点については、すでに省令 GCP において一定の対応が求められている。むしろ本研究では、治験における健康被害の

実態を調査し、治験実施機関等における健康被害発生時の対策に関する取り組みを調査しているのであるから、そうした、実際の治験責任医師等による説明の方法、被験者の理解の程度などに関する実態について多角的な分析を行ったうえで、ありうるべき情報提供の在り方や補償の手順等を具体的に検討する必要があるが、本稿では、そのような将来の本格的考察に向けた基礎的な準備作業として、改めて法的観点から若干の論点を抽出し、将来の本格的研究に寄与することを目指したい。

B. 研究方法

本研究では、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、さしあたり筆者が比較研究の対象としているフランスの例を参考にすることとする。

フランスでは、20年以上前に被験者保護法を制定し、その後も相次ぐ法改正を経て医学研究規制を法律レベルで詳細に行っている国であり、オランダと並んで、補償措置についても法律上の規律を置いている国として知られる。同国におけ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しながら、考察を進めることとする¹。

(倫理面への配慮)

公表済みの研究論文や法令等に関する文献のみを用いた考察であり、倫理上の問題は発生していない。

C. 研究結果

(1) GCP の定めから

1996年2月の医薬品安全対策確保対策検討会「中間報告」を受け、1996年8月薬事法改正によってGCP遵守義務が法制化され、1996年11月検討会「最終報告」提出において、インフォームドコンセントの方

¹ 本稿執筆に当たっては、公衆衛生法典の規定内容のほか、フランスのINSERM、DRCD (Le Departement de la Recherche Clinique et du Developpement)などのHPも参考とした。さらに、磯部哲「フランスの法制度について」厚生労働省科学研究補助金特別研究「再生医療臨床研究で生じた健康被害の補償制度の在り方に関する研究」報告書(研究代表者: 甲斐克則早稲田大学教授)所収の研究成果も反映させている。

法等人権保護のあり方、治験関係者の役割、承認審査体制及び市販後対策充実強化などが提言された。そして、ICH-GCPとの整合性を図るため、1997年3月中央薬事審議会GCP答申が補償制度の導入(無過失責任の導入及び立証責任の転換)を提言し、1997年3月の新GCP(及び関連通知)の整備にいたる。その後、医法研ガイドラインも幾度の修正を経ながら、現在、わが国の1つのスタンダードとあってよい地位を占めている。

こうした経緯を経て、現在のGCP等において、被験者に対する補償措置は、次のように定められている。すなわち、省令GCP14条は、「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(受託者の業務により生じたものを含む。)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。」と定め、『『医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令』の運用について』(平成20年10月1日薬食審査発第1001001号)では、以下のような解説が付されている。

1 治験の依頼をしようとする者は、治験に関連して被験者に生じた健康被害(治験に係る業務の一部を委託した場合における当該委託業務により生じた健康被害を含む。)の治療に要する費用その他の損失を補償するための手順を定めるとともに、その履行を確保するために、保険その他の措置を講じておくこと。

2 本条は上記1を受けたものであり、()書きの「受託者」は第12条の受託者、いわゆる開発業務受託機関を指す。

注1) 治験に関連して被験者に健康被害

が生じた場合には、過失によるものであるか否かを問わず、被験者の損失は適切に補償すること。その際、因果関係の証明等について被験者に負担を課することがないようにすること（第1条の解説参照）。

注2) 開発業務受託機関は、治験依頼者とともに、当該受託業務により生じた健康被害の治療に要する費用その他の損失を補償するための手順を定め、当該手順書に従って健康被害の補償に関する業務を実施すること（第12条参照）。

そもそも「補償」の語は、言うまでもなく違法な損害に対して過失ある者が賠償責任を負うという場面とは異なり、無過失であり賠償責任は問えないが、しかし、死亡または重度障害など一定水準を超える健康被害があった場合に必要の救済を行うものである。以上のGCPの定めからは、ここにいる補償の手段としては、補償金のみならず、医療手当なり医療費負担をもって補償することも可能とされていることが理解できる。

なお、GCP省令35条では、「実施医療機関の要件」の1つとして、「緊急時に被験者に対して必要な措置を講ずることができること」（同条2項）を満たしていなければならないと規定している。これは、必要な設備、職員配置等を求めることのほか、治験薬の管理ないし記録等の保存における適切さを確保しようとする趣旨である。

(2) フランスとの比較から

1) フランスにおける臨床研究

フランスにおいては、治験を含む臨床研究について、法律（公衆衛生法典）により詳細な規律がなされており、その中で、健康被害補償の問題も取り扱われている。

1988年にいわゆるユリ工法が制定され、フランスにおける被験者保護法制は、法律レベルで詳細な規律を置くものとして知られている。

その後、1994年生命倫理法、2002年病者の権利法、2004年公衆衛生政策関連法及び生命倫理法改正などを経て、現在では、公衆衛生法典(Code de la sante publique)の中で、生物医学研究の参加者（被験者）の利益は、あらゆる科学的・社会的利益よりも優位にあること、研究による苦痛、不快等が最小限であるべきことなどが法律上に規定されるに至っている。

そこでは、研究が一定の経験を有する医師の指揮監督のもとで実施されること、研究責任者が被験者に対して明確な説明を行い、本人から文書で同意を得るべきこと、かかる医学研究への同意はいつでも撤回できることなども規定されている。さらに、医学研究への参加に先立ち、医学的検査を実施し、その結果は、直接でもいいしあるいは被験者自らが選ぶ医師を通じて伝えられることも可能であることとされるなど、本人への不測の不利益が生じないような配慮もされている。

フランスの仕組みにおける大きな特徴の1つは、介入試験などの臨床研究に関して、プロトコルが行政の事前審査のもとにおかれ、当局の許可がなければ実施できないこととされている点であろう（従来は届出制）。EC指令の実施に際しての変更である。実際の審査には、医薬品庁（AFSSAPS）など国レ