

治験における被験者保護

(辻 純一郎 参考委員 説明資料)

治験のあり方に関する検討会('06,5/25)

治験における被験者保護

辻 純一郎

(昭和大学医学部第二薬理学教室客員教授)

自己紹介

辻 純一郎 1965年中央大学法学部卒。同年製薬企業入社，名古屋支店・大阪支店にてMRの後，薬粧事業本部を経て1982年法務部へ

2000年3月中央大学大学院法学研究科博士後期課程修了

学位論文「治験に係る補償制度の研究(法学博士)」

医薬品企業法務研究会(略称「医法研」:製薬企業法務担当者の研究会)前々会長
H10年度「治験をめぐる法的諸問題(医法研補償のガイドラインの策定)」H14年度
「個人情報保護法の施行と企業対応」特別研究部会部会長として報告書をまとめる

厚生省厚生科学研究「添付文書等の見直し検討班」法律委員、日本製薬団体連合会「救済制度委員会副委員長(1997～2003年)」など

所属学会:日本私法学会、日本医事法学会、日本臨床薬理学会など

専門分野:リスクマネジメント&危機管理論, 医療過誤訴訟, PL法, 個人情報保護法, 情報公開法, 公益通報者保護法など

関連著書:「補償・賠償&個人情報保護法対応の実務Q&A(じほう)」共著「CRCテキストブック(医学書院)」「CRCのための治験業務支援ガイド(南山堂)」など

2000年4月 日本比較法研究所客員研究員

2003年5月 危機管理システム研究会会長(現参与・常任理事)

2003年7月 「メディカル・リスクマネジメント研究所」J&T Institute Ltd. ”設立しCEO就任

2004年4月 昭和大学医学部第二薬理学教室客員教授

本日の内容

- **被験者保護に係る事前規制や措置**
自発参加、文書同意やプライバシーの保護
GCP等による規制やIRBによる厳格な審査
 - **治験中の被験者保護**
医療側はもとより、治験依頼者によるモニタリングや監査など
 - **補償責任が問題となるのは重篤な副作用被害**
→ 初発症状の早期発見と重篤化防止が重要課題
 - **有害事象発生時の被験者救済(補償・賠償責任)**
医法研ガイドラインとその運用・資料参照
- * 詳細は、「治験に係る補償・賠償&個人情報保護法対応の実務Q&A(じほう)」「治験に係る補償・賠償の実務Q&A110(じほう)」参照

治験や臨床研究の必要性

- 人類への貢献・・・治験は子孫への贈り物
- 最新医療へのアクセス
- 医療の質の向上
- 被験者保護が重要
- 資源の乏しいわが国の継続的発展の確保
高脂血症治療薬、免疫抑制剤、気管支喘息治療薬
強心薬、アルツハイマー治療薬・・・
これらに続く新薬を、今後も送り出し続けたい
→ 抗がん剤、リュウマチ治療薬、鳥インフルエンザ治療薬・・・

治験における被験者保護

■ 自己決定権 (autonomy) の尊重

生命倫理4原則；無害原則・善行原則・自己決定原則・正義原則
このうち、最も重要視される“自己決定原則” → informed consent

■ 患者のプライバシー保護と守秘義務

信頼関係があって初めて患者は病状や病歴を話すことができるようになる。
その情報が無ければ医師は病状の完全な理解と論理的な診断と適切な治療を行なうことはできない・・・ → 世界医師会リスボン宣言8条、刑法134条秘密漏示罪、個人情報保護法(同意無き第三者提供の禁止)など

* 刑法134条でいう守秘義務が解除される正当事由は、①本人の同意がある場合、②法令に基づく場合、③正当業務行為の3つに限られる

■ 健康被害の防止・・・中でも重篤な副作用被害の防止

■ 賠償責任や補償責任の速やかな履行

インフォームドコンセントの歴史

■ プロイセンの国会

1898年ナイサーが梅毒の血清治療を実施、被験者に伝染を受け、政府は

- ・実験は被験者に有益であるべき
- ・患者や被験者は自主権を有し、自ら決定
- ・非治療的研究は非倫理的である・・・との報告書を提出

1900年プロイセン国会、ガイドライン(医師に対する信頼性)を提示

- ・未成年者を研究対象としてはならない
- ・研究のあらゆる結果を説明の上、承諾を得ること
- ・適切な資料の提示など

■ わが国へのインフォームドコンセントの紹介

1960年代にドイツ及び米国から紹介される(内容に若干の相違)

■ ヘルシンキ宣言22条(1964年)

インフォームドコンセントの内容

■ Informed consent = 説明と同意 ???

患者と医師が治療のゴールを決め、そのゴールを達成するために共同して治療方針を決めること(李ハーバード大元教授)

- * 説明と同意の訳では、医療から患者への一方通行の感あり
- * 容態の変化に応じた医療の変動性に配慮した説明が必要
- * 参加期間中、維持されていること・・・院内モニタリングなど

■ 説明・指導義務の内容:

重篤な疾患に至る危険性がある場合には、具体的で詳しい説明・指導が求められる(新生児核黄疸についての退院時の説明・指導義務違反事件最高裁H.7,5/30 判決)

高知医大TEN事件高松高裁H.8,2/27判決も同旨

事前規制や措置 など

- **ヘルシンキ宣言など**
臨床研究や治験審査の視点 cf. ベルмонт・レポート
- **薬事法やGCP省令による規制**
被験者に対する補償措置(14条、15条の9)
モニタリングの実施(21条)、モニタリングへの協力(37条)
治験審査委員会(27～34条)
実施医療機関の要件(35条)、責任医師の要件(42条)
被験者の秘密の保全(36条:医療機関の長の責務)
被験者の選定(44条)、被験者に対する責務(45条)
治験の中止等(49条)、被験者の同意(50～54条)
- **治験審査委員会による審査**
倫理的&科学的妥当性の審査、プライバシー保護など

薬事法改正と新GCPの施行

- それ以前 旧GCP(通知によるGCP)時代
- 1996年2月 医薬品安全対策確保対策検討会「中間報告」
- 1996年8月 薬事法改正 → GCP遵守義務の法制化
- 1996年11月 検討会「最終報告」提出
インフォームドコンセントの方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のための提言など
- 1997年3月 中央薬事審議会GCP答申
ICH-GCPとの整合性を図る
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
- 1997年3月 新GCP及び関連通知
GCPでは補償責任履行確保措置。通知に答申GCPを引用する形で補足
- 1999年3月 医薬品企業法務研究会補償のガイドライン公表
- 2000年4月以降 大手損保より新治験保険を順次商品化

GCP省令・答申GCP

■ 中薬審GCP答申3-14

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されなければならない

★ 無過失責任制度(補償制度)の導入を提言

■ GCP省令14条(同15条の9)

治験の依頼をしようとする者は、予め、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も含む)の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかねばならない

★ 補償責任履行確保措置(補償責任保険)を要請

治験中の対応(被験者保護)

- 重篤な副作用被害の早期発見・適切な初期対応による重篤化防止こそ最重要課題
補償責任が問題となる案件の殆どは、重篤な副作用被害中でも留意すべきは“重症型薬疹”
→ 現行のプロトコル記載には更なる工夫が必要
- 緊急時対応の必要性・・GCP省令35条2)参照
- モニタリングなど・・EDCによるセントラル・モニタリングなど
- IT(EDCなど)の活用
ヒューマンエラー防止に威力、コスト×期間×質の向上

重篤な副作用の 重篤化防止が重要

- 重篤な副作用の自覚症状と初発症状を見逃さない
- 頻度が高く重篤な副作用
 - ・補償責任が問題となる副作用(副作用被害救済制度への給付申請の多い副作用)→中毒性表皮壊死症,劇症肝炎,悪性症候群,悪性高熱,無顆粒球症,再生不良性貧血,急性呼吸不全,皮膚粘膜眼症候群,間質性肺炎,横紋筋融解症,偽膜性大腸炎,急性腎不全,低血糖,薬剤性過敏症症候群など
- ショック,アナフィラキシー・ショックの殆どは賠償責任
 - cf. GCP省令6条(医療機関の選定)、35条(施設要件)、同42条(責任医師要件)・事前防止策とも言える

皮膚粘膜眼症候群/中毒性表皮壊死症

- 現行プロトコルの記載

予想される副作用「SJS, TEN」: 措置「直ちに投与を中止し、適切な措置を行うこと」・更なる具体的な指示が必要では

- 発症率: 極めて稀な副作用

見たこともない医師が圧倒的。気づいた時は手遅れ

* 初期診断は水痘、ヘルペスなどとされることが多い

- 原因: 薬剤性、感染症、その他

- 対処法:

起因薬の中止、専門医(皮膚科・眼科)への早期相談

早期診断と前駆症状あれば、ICU管理&ステロイド剤大量投与に拠る重篤化防止

- 予防: 患者用クリティカルパスやITの活用

重症型薬疹を疑わせる徴候

- **高熱がある**

種々の重症型薬疹でしばしば認められる

- **粘膜疹を認める**

SJS、TENでは、口唇、口腔内、外陰、肛門などの粘膜部に水泡、びらん、血痂形成が認められる

- **全身の広範囲にびまん性の発赤あり**

TENや紅皮症型薬疹の特徴

- **水泡形成やNikolsky現象を認める**

表皮の傷害が強いことを示す所見、TENの所見

重篤な健康被害防止へ向けて

■ プロトコル逸脱防止

逸脱事例 → 臨床検査の一部欠測、不適格者の登録、併用薬使用条件不遵守、臨床検査値条件不遵守、来院日のずれ・・・中には重篤な健康被害へ発展することも殆どはEDC(Electonic Data Capture)で防げる

■ 重篤な副作用の重篤化防止

プロトコルでは具体的な警告や記述が不可欠
コンピューターによる情報システムの活用
IT(EDCなど)を使った早期発見・早期対応
医療用&患者用クリティカルパスの活用など

ある治験事故事例にみる

治験薬投与と死亡に至る経過

用量規制因子は血小板減少

194 臨床薬理学講習会 (2000年)

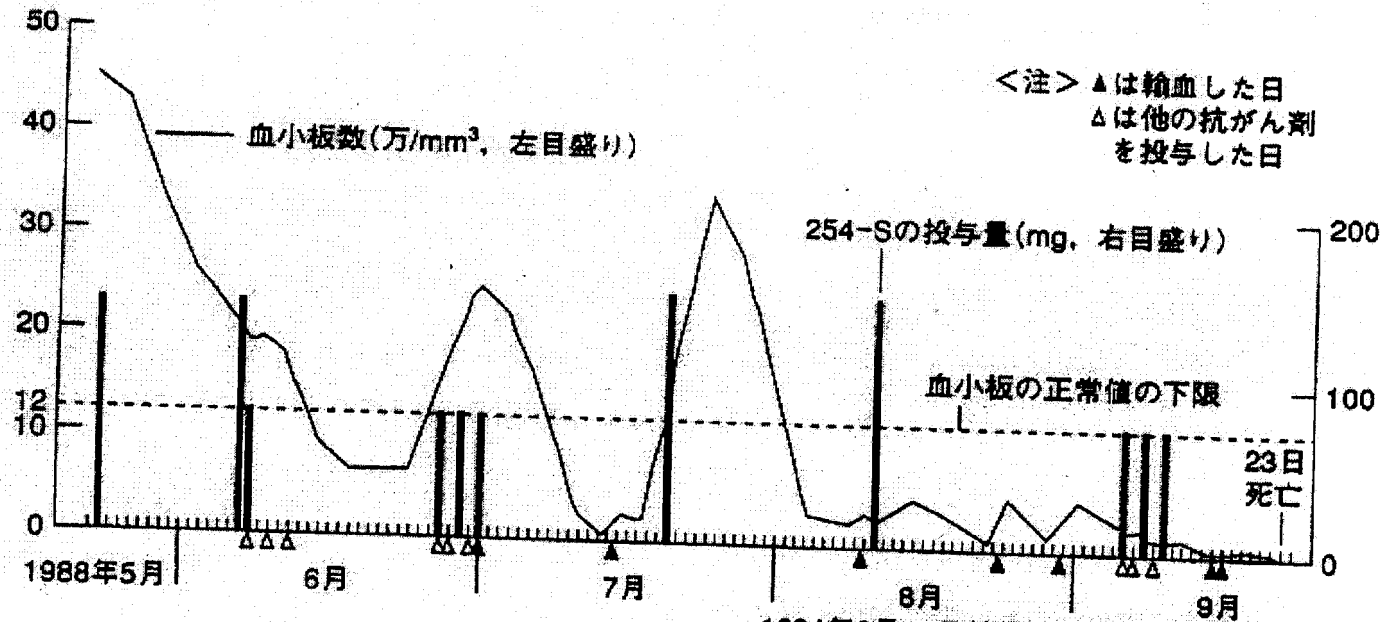


Fig. 2 治験薬投与と死亡に至る経過

ベルмонт・レポートの3原則と IRB審査の視点

- **原則1: 人格の尊重 (respect for persons)**
個人を自律的主体として扱う。自律性の低下した人格を保護する
IRB→ 自由意志による同意に基づく研究への参加。 インフォームドコンセントに基づく研究への参加。 プライバシー及び秘密が保護されること
- **原則2: 善行 (beneficence)**
己の欲するところを人にも施せ
IRB→ 研究のリスクが個人又は社会に対する潜在的なベネフィットによって正当化できること。 研究が、リスクを最小化するようにデザインされていること。 利益相反が適切に扱われていること
- **原則3: 正義 (justice)**
研究のリスクや潜在的ベネフィットはベネフィットを得る者に平等に分配
IRB→ 弱者を便宜的な理由で研究対象者として設定されていないこと。 研究参加によりベネフィットを得る可能性のある者を系統的に排除していないこと

(ロバート・J・アムダー「IRBハンドブック(中山書店)」20頁)

治験審査委員会の責務

(GCP省令32条)

■ 次の資料に基づき審査し文書による意見提出

- 1) プロトコル、治験薬概要、症例報告見本、説明文書、治験責任医師及び分担医師の氏名を記載した文書、治験費用の説明文書、被験者の健康被害の補償について説明した文書
- 2) 被験者募集の手順に関する資料・募集広告など
- 3) 7条5項、15条の7各号に規定する重要情報、その他治験を適正に行なうために必要な重要な情報を記載した文書
- 4) 治験責任医師となるべき者の履歴書
- 5) その他治験審査委員会が必要と認める資料 ★

IRB（治験審査委員会）の役割

- 研究対象者の権利と福祉を保護する役目
cf. GCP32条（治験審査委員会の責務）
- 審議は、上記目的に適う内容であること
- IRB委員は、当該治験に係る科学的妥当性・倫理的妥当性、及び医学的妥当性の審査を行い意見を述べる
cf. GCP32条、局長通知・課長通知
- IRBは審査の場であり情報収集の場にあらず★
- 効率的運営には支援室の周到な準備&ピアレビュー会議（審査にあらず）、審査委員用ワークシートの活用、主任審査委員制度の導入が有効
- 現状では課題も → 治験の実施におけるGCPの運用改善研究報告書、第7回治験のあり方に関する検討会議事録

IRBの現状と課題

- ヘルシンキ宣言は臨床研究や治験実施の原点
- 本来の責務を果たしているか・・・
 - 研修システムや登録制度などが必要ではないか
- 専門委員の不足・・・4月改正で一定の目処
- 非医学・薬学専門家委員加入の意味
 - ・・・ 集団浅慮・危険偏向を避ける意義
- 定数不足(IRB不成立)の問題
- IRBの独立性と Devil' advocate の確保が課題
真に倫理的というにはIRBの独立性 & 医学・薬学の専門家に太刀打ちできる権威ある専門家(権力者にあらず)の確保が課題

拙稿「臨床研究を巡る最新法務事情」 臨床薬理 Vol.33, No.6, p247参照

セントラル IRB制度の提案 私見

- セントラル IRB構想・・・基本事項を審査
全国に複数の独立した領域別セントラルIRBを設置
当該治験の科学的・倫理的妥当性、実施施設要件や施設のSOPなど(ex. 責任医師の選定要件)を審査
- 施設の治験審査委員会の責務・・・個別事項を審査
当該治験を自施設で実施可能か否か、治験責任医師や分担医師としての適格性などの個別事情を審査
- 提案理由
適格な委員の確保 & 質の向上など
IRBが倫理的であるには 施設独立型IRBであるべき
詳細は、ファーマステージ'06年3月号治験推進協議会講演録参照

補償責任と賠償責任

- 治験との因果関係が無ければ、補償責任・賠償責任は生じない → それは単なる偶発事象
 - * 補償責任は絶対責任(結果責任absolute liability)ではない
- 賠償責任 (legal liability)とは、違法性を前提とした責任(民法709条や同415条に抵触する法的責任)
- 補償責任 (compensation)とは、適法行為にかかる被験者に生じた損失補填(社会的救済)の問題
 - 補償責任とは、治験との因果関係ある健康被害のうち、賠償責任を問えない場合の問題 → 補償ルールによる自主的な責務として履行へ → GL