

補償制度を持つ国は少数

- 米国など多くの国は賠償責任のみ
 - 法律で整備した国（厳密な意味では現在、賠償責任）
 - フランス（被験者保護法）、オランダ
 - 過失責任ルールを維持するものの、立証責任を依頼者に課し救済
 - 業界として自主的な救済制度を持つ国
 - 英国（ABPI）、ニュージーランド（RMI）
 - 日本「医法研の補償のガイドライン」
 - ABPI, RMIは後遺障害以上にのみ給付金
 - 医法研ガイドラインは補償金に加え、医療費自己負担額も償還
- *「治験に係る補償・賠償の実務Q&A110(じほう)2000年」21頁以下参照

医法研補償のガイドラインの概要

■ 健康人を対象とする試験

- ① 医療費は全額治験依頼者が負担
- ② 入院を必要とする健康被害には医療手当の支払い
- ③ 政府労災に準じて補償金の支払い(1~14級・休業補償あり)
- ④ 政府労災に準じて遺族補償金・葬祭料の支払い

■ 患者を対象とする試験

- ① 健康保険等からの給付を除く患者の自己負担額を後に償還
- ② 入院を必要とする健康被害には医療手当の支払い
- ③ 後遺障害案件にあつては、副作用被害救済制度に準じて補償金の支払い(休業補償制度なし)
- ④ 死亡案件にあつては、遺族補償金・葬祭料の支払い

* 詳細は医法研ガイドライン参照

健康被害と対応のポイント

- **因果関係 & 賠償責任先行の原則**
モラルハザードを避ける・結果として被験者保護に繋がる
- **賠償責任は過失割合に応じ原因者負担で処理**
- **治療費の支払いは、緩やかな因果関係で対応**
開発部門長(MD)の決済で速やかに対応
- **補償金の支払いは、より詳細な情報を集め、社内判定委員会の責務で決定**
「治験に係る補償・賠償の実務Q&A110」付録CD-ROM参照
医療費の支払い → 一般用と皮膚病変用の2類型の情報
補償金支払いの判断には → 視覚障害用、聴力・平衡感覚障害用、運動・知覚障害用、肝臓・腎臓・血液・造血器障害用、遷延性脳障害・精神障害用、その他障害用の6類型の情報が必要

法令を考える場合の大事な視点

- 立法目的(保護法益)は何か
 - 誰からそれ(保護法益)を守るのか
- 2つの視点を忘れた議論はナンセンス
- ★ 立法目的は第1条に書いてある・・・読み込む
 - ・・・治験関係者にGCP省令をじっくり読んで欲しい・・・
 - ★ 法は形式ではなく実質で違法性の有無を判断する
 - ★ 研究対象者を守る砦がIRB
 - ★ 現場、現人、現物に当たり考えることが大事
 - ★ Integrityの重要性

法律の世界の約束ごと

- 法律上の当事者関係は権利と義務の関係に置き換えることができる ex.被害と加害者の関係＝権利と義務の関係
- 法律の条文は $a+b+c=x$ と書いてある
a・b・cを法律要件、xを法律効果という
民法709条 「故意又は過失に因りて他人の権利を侵害したるものは、之に因りて生じたる損害の賠償の責に任ず」
- 主張・立証責任はすべて権利を主張する側にある
 - * 弁論主義による不公正を補正するのが訴訟指揮権の一環としての釈明権(発問その他)はあるものの..
 - * 救済法理(損害賠償請求訴訟による救済)
 - 補償ルール的要請 & 重篤な健康被害の防止

損害賠償請求訴訟に 使われる法律

- 製薬企業（治験依頼者）を相手とする場合
 - ① 不法行為法（民法709条以下）
 - ② 製造物責任法（PL法）
- 医療機関側を相手とする場合
 - ① 不法行為法（民法709条）
 - ② 債務不履行責任（民法415条以下）
 - ③ 院内製剤などにあつてはPL法
 - ④ 消費者契約法

因果関係の判定 私見

- 因果関係判定上の問題: 治験医師への過大な期待
- 治験依頼者は判定(要請)を急ぎ過ぎの側面あり
- 因果関係成立の5要件
 - ①関連の時間性 ②関連の一致性 ③関連の強固性 ④関連の特異性 ⑤関連の整合性・・・すべて揃わないからと言って“なし”とは言えないが・・・
- 副作用の場合の検討事項
 - 「時間的関連のある事案か」「投与中止によって消失した,あるいは再投与により発現したか」「既知の副作用か否か」「基礎疾患との関連が否定される事案か」・・・総合的に勘案し判断
 - * 時間的考察、原疾患・合併症・病態との関係、併用薬・再投与、アレルギー関連などの病態、検査値などの経過など
 - cf. 清水直容ほか編集「有害事象の診断学(臨床評価刊行会)」

因果関係に基づく副作用の分類

Karch, Lasagnaの分類

- definite (highly probable)
 - ① 投薬後、納得できる時間経過後に反応。
又は体液あるいは組織中に薬物濃度が定着しているときに起こる反応
 - ② 疑わしい薬物の既知の反応パターンを示す
 - ③ 薬物の投与中止で確認される(投薬一時中止)
 - ④ 薬物の再投与で再現される(投薬再開)
- probable
 - ①、②、③上に同じ
 - ④ 患者の臨床状態の既知の特性によって合理的に説明できない
- possible
 - ①、②はdefiniteの①②に同じ
 - ③ 患者の臨床状態又は患者に施された他の療法に起こりえる
- conditional
 - ①はdefiniteの①に同じ
 - ② 疑わしい薬物の既知の反応パターンを示さない
 - ③ 患者の臨床状態の既知の特性によって合理的に説明できない
- doubtful (remote)
 - 上記の基準に適合しない反応

治験中の副作用報告

- GCP省令48条2項:

治験責任医師は、治験の副作用によると疑われる死亡その他の重篤な有害事象の発生を認めたときは、直ちに実施医療機関の長に報告するとともに、治験依頼者に通知しなければならない。この場合において、治験依頼者、実施医療機関の長又は治験審査委員会から更に必要な情報の提供を求められたときは、当該治験担当医師はこれに応じなければならない

- 副作用(答申GCP 2-49):

投与量にかかわらず、投与された治験薬に対するあらゆる有害で意図しない反応、すなわち、当該治験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

副作用の同定法

- アルゴリズム法

 - チェックリストやフローチャートを利用

 - * 治験では殆どのケースで「因果関係あり」と判定してしまう

- 討議法・治験の場合、討議法が相応しい

 - 複数の専門家による討議により判定

 - 専門家の確保が鍵、審議記録(evidence)を残す

- 副作用の同定の際の考慮すべき点

 - ①発現頻度、②好発時期、③症例の経過

- 適正な判断の重要性

 - 適正な判断＝情報＋知識＋経験＋センス

英国における

治験事故

■ 事故の概要

2006年3月13日、Ph I 段階の治験で事故発生。実薬投与の6名全員に重篤な有害事象発生 → ICUへ。

4名は暫らくは重態。うち2名は当初危篤状態。現在は快方に向かう

開発会社: TeGenero Immuno Therapeutics社 (バイオベンチャー)

薬剤: TGN1412 (遺伝子操作による抗CD28モノクローナル抗体)

オーファンドラッグ指定、単独でT細胞を活性化する; 超作動性CD28抗体

白血球に結合し白血球の持つ免疫機能を活性化(調節)する薬剤

期待される効果: 慢性関節リウマチ、B細胞性慢性リンパ性白血病(B-CLL)

■ 何が問題となっているか

プロトコル: 投与量や投与方法(静注)、投与スケジュール、疾患モデル動物と健康動物を用いた際の反応の違いの評価、健康人への外挿問題など

* 会社側は提訴断念を条件に @ £ 10,000での和解を打診

* 今後の欧州医薬品局などによる調査と原因究明に期待

用量設定問題等について

- 用量設定の目安
 - 1) 非臨床試験の反復投与毒性の1/60
 - 2) LD50の1/600
 - 3) 臨床推定用量の1/20
 - 4) 類似薬の臨床用量の1/10
- 新しい分子標的薬物に上記基準が当てはまるか？
- 一度に全員に同量を投与をした場合のリスクは？
- 投与方法(静注)は適正だったのか？

* 永井恒司監訳「臨床試験ガイドブック(じほう)」第4章「新規作用物質のヒトへの投与(Wolf FJ Ondracek)」ほか

その後の情報

- 治験事故に対するマスコミ・冷静な姿勢の報道
- TeGenero社WebサイトのQ&A

1) 前臨床試験結果: サル20頭中、2頭に一過性のリンパ節腫脹について
→ 治験薬TG1412の作用を証明する反応

2) 製造工程上の問題について

→ 経験豊富で信頼できる第三者である Boehringer社へ委託

3) 治験申請について

→ ドイツでも同プロトコルで治験申請しており当局の許可を得ている

4) 委託先に Parexel社(受託機関)を選択した理由

→ この分野での経験が豊富で信頼できる

5) 同時に6名に同じ用量を投与したことについて

→ 前臨床試験の安全性を確認。MHRAの許可を得ている

* 静注投与数分後に異変発生。院内は一時、地獄絵に。投与後90分以内に全員が倒れ、12時間以内に全員が多臓器不全に陥った

* MHRA(英医薬品庁)3/14「治験許可を撤回し調査開始」のプレスリリース

失敗の10の原因

- ① 未知・・・不可抗力(許される失敗)・・・未知の副作用＝補償
- ② 無知・・・個人責任大 民事・刑事責任に発展も
- ③ 不注意・・・個人責任 ex.スリップ(目標に合わない行;うっかりミス) & ラ
プス(記憶の欠如;やり忘れ)
- ④ 手順の不遵守・・・個人責任 事案により刑事責任にも
- ⑤ 誤判断・・・個人責任 ex.ミステイク(意識的に不適切な目標を選択する誤
り;あいまいな知識・誤った知識・知識の欠如などが背景に)
- ⑥ 調査／検討不足・・・個人責任＋組織責任 ex.使用環境
- ⑦ 制約条件(環境)の変化・・・組織責任 ex.使用条件の変化
- ⑧ 企画不良・・・組織責任 ex.組織環境や組織構成の変化
- ⑨ 価値観不良・・・組織責任 ex.隠蔽行為、異文化
- ⑩ 組織運営不良・・・組織責任 ex.運営の硬直化、管理の緩み

* 畑村東大名誉教授は、個人責任に起因する失敗は軽微なものが多いが、組織運営不良によるものは重大事故になるという(設計における失敗原因の分類)

医療事故防止とリスクマネジメント

- ミスを犯すのが人間 (TO ERR IS HUMAN)
「あってはならないこと」という呪縛からの解放が先決 ★1
- 個人責任から → 組織責任の問題へ
・・・チーム医療では安全システムの問題の方が大きい ★2
- “事故＝失敗を起こす特性＋要因”を理解する
システム全体を視野に入れて、
事故に寄与した要因や条件を取り除く対策こそ必要 ★3
- 詳細な説明文書等による事故防止など
・・・被験者にも事故防止に参画していただくことが重要 ★4
→ 医療安全を考える場合、上記4つの★視点がポイント

医療事故と責任

治験事故でも同じ

■ 法的責任

民事責任・・・損害賠償金の支払い・・・民法など

刑事責任・・・禁固刑など・・・刑法

行政罰・・・医業停止など・・・医療法など

■ 社会的責任(公的責任)

① 説明責任(行為の結果と行為に至る決定過程及び実際の行動の理由を明らかにし)、及び② 権利侵害により損害を受けた人に対しその回復を為す責任

* 起こした結果そのものより、どう対応したかが問われる
重大ミスを犯したら、起こりうる最悪の事態は何なのか自問し、先を読む

* すべての基本はコンプライアンス(法令遵守・倫理)

* 局所最適・全体最悪の愚を犯さない

医療安全システムは発展途上

■ システムとは

システムとは → 相互依存の関係にあるさまざまな要素を共通の目的達成に向けて組み合わせるもの

* 要素には → 人的要因と非人的要因(用具/器材や技術)がある

■ 医療システムの特徴

医療サービスは複雑で技術集約型システムであり、事故を生みやすい
しかし、システムの信頼性と安全度は高めることができる

大きな失敗では、複合的な失敗が同時並行的に起きている

事故の最大要因の一つにヒューマンエラーがある。ヒューマンエラーの多くはシステムの欠陥に誘発されて起こる・個人責任に帰すのは誤りである

目に見えにくいエラーやシステム上の欠陥は、現場のエラーを誘発し、複雑なシステムにとって脅威になる・他領域に学ぶ必要がある・

cf. 米国医療質委員会「人は誰でも間違える(日本評論社)」80頁

EDCに期待すること

■ 導入メリット (cf. 製薬協「EDC 要件と実装に関する研究」ほか)

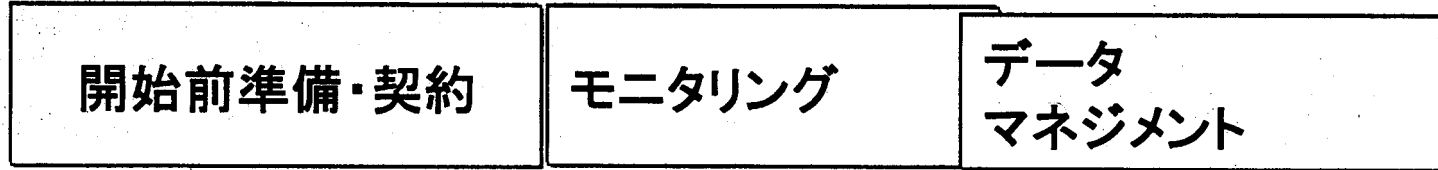
- ① ヒューマンエラーの大幅削減を実現
- ② 有害事象の早期発見
- ③ プライバシー保護対応上有用 (SDV等の削減)
- ④ CRF上の問題点の早期発見と瞬時の対応
- ⑤ プロトコル不遵守の早期発見など
- ⑥ CRFデータのリアルタイムでの入手
- ⑦ リアルタイムデータマネジメントの実施
- ⑧ モニター業務量の大幅削減: 出張費用削減
- ⑨ データ固定期間の短縮: 費用削減

■ 普及への課題

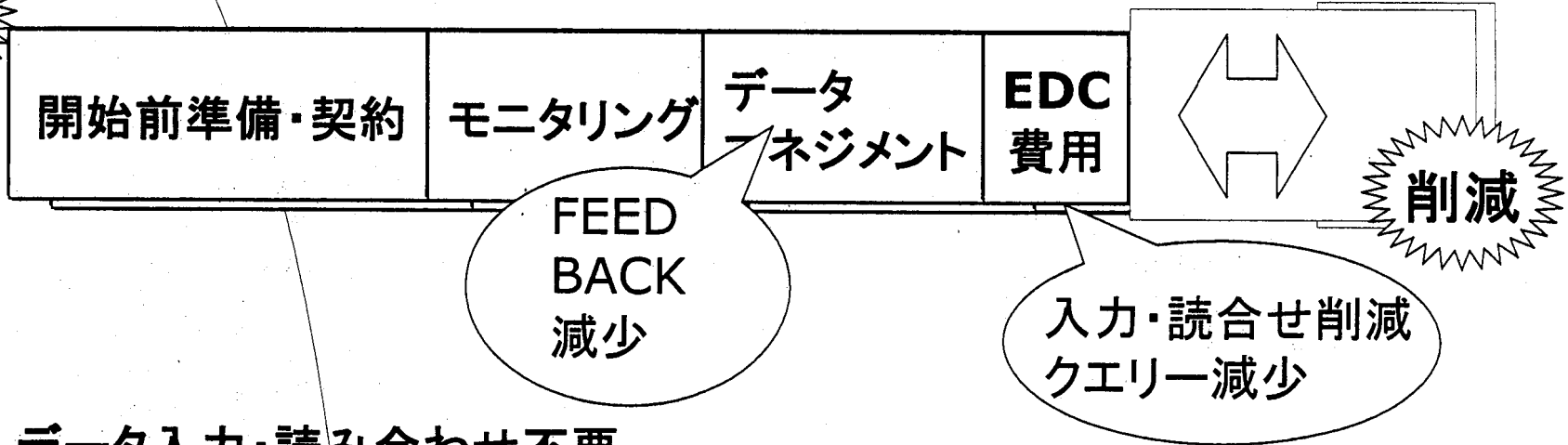
インフラ整備やCRFの標準化 → inter operabilityソフト

開発コスト削減の課題

従来



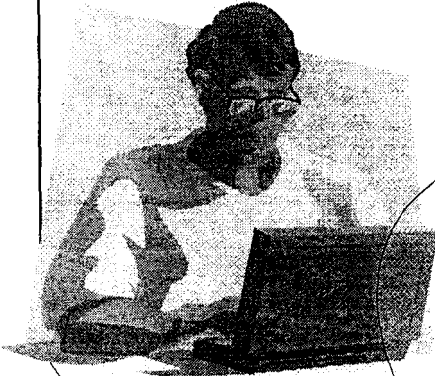
EDC



- データ入力・読み合わせ不要
- クエリ(query)の減少、モニタリングや監査回数的大幅な減少
- EDC導入費用を加えても総額は削減

EDC: Electronic Data Capturing

医療機関



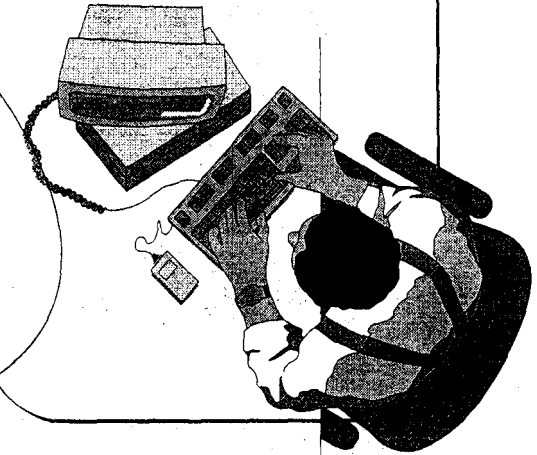
EDCとは

- 臨床試験における臨床データ(症例報告書)を実施医療機関から電子的に収集する仕組み
- 臨床試験を短期間に効率よく推進することを目的とする。

電子
症例報告書

The Internet

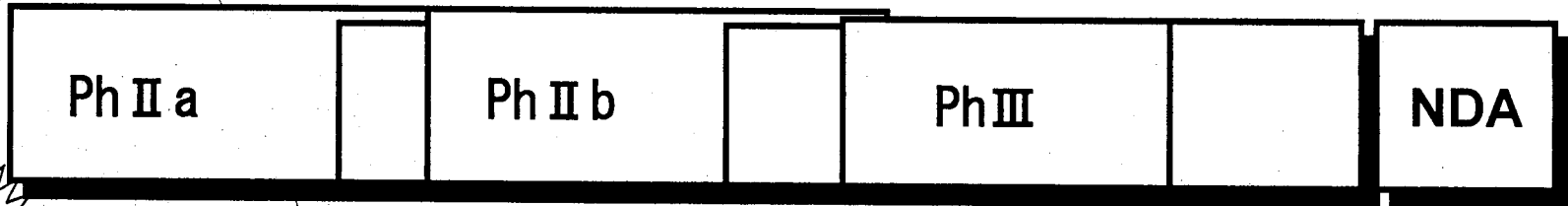
製薬会社



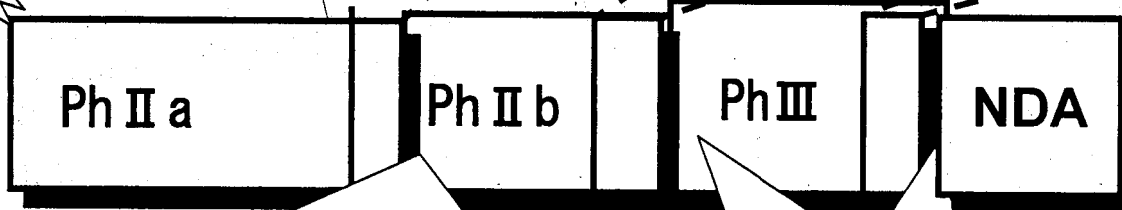
ヒューマンエラー防止 & 治験期間短縮

ひとつの製品で4.5~6ヶ月の期間短縮イメージ

従来



EDC



各1.5~2ヶ月短縮
データ入力・チェック減少

合計4.5~6ヶ月
期間短縮

私見

- **治験活性化 & 被験者保護に向けての4つの提案**
治験に参加していただく方の善意に応える意味でも、被験者保護と並んで治験活性化による新薬の早期上市が求められる
 - 1) 契約書やCRFなど各書式の標準化の推進
 - 2) 本格的なセントラルIRB制度(2段階審査)の導入
 - 3) Information & Communication Technologyの活用
 - 4) 治験中核病院の指定、そこへのヒト・モノ・カネの集中投下による治験拠点病院づくりが急務

国立病院や大学病院の中から要件を備えた医療機関を順次指定
治験外来に加え治験病棟を整備、国民に広くPRし被験者を公募
拠点病院をハブ(hub)に治験ネットワークを整備する

集約化がコスト低減、スピードアップに繋がり、治験の質も向上する

* 詳細は、PHARMSTAGE'06,3月号 治験推進協議会特別講演「治験・製造販売後臨床試験における個人情報保護法への対応」講演録参照

治験に係る 被験者保護のまとめ

- 自己決定権の尊重
- プライバシー保護と守秘義務の徹底
- 健康被害の防止の万全を尽くす
重篤な副作用の早期発見、早期措置により、
重篤化させないことが何よりも肝要
- 不幸にも健康被害が発生した場合には
賠償責任や補償責任の速やかな履行

ご静聴ありがとうございました

