

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 5 日

機関番号：14301
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2009～2011
 課題番号：21590592
 研究課題名（和文） 自主臨床試験のリスクに応じた被験者保護 <無過失補償とインフォームドコンセント>
 研究課題名（英文） Risk-based protection of participants in un-notified clinical trials. -No-fault Compensation & Informed Consent-

研究代表者 村山 敏典 (MURAYAMA TOSHINORI)
 京都大学・大学院医学研究科・講師
 研究者番号：30378765

研究成果の概要（和文）：

改正「臨床研究に関する倫理指針」では、被験者に生じた健康被害の補償が研究者の責務とされたが、自主臨床試験の実態を把握していない損保会社ではそのリスク評価がきわめて困難なため、補償保険の設定に支障を来している。そこでわれわれは

- ・ 細胞・組織製品を用いる臨床研究に対する補償
- ・ 医療費・医療手当などに対する補償

について研究を重ねるとともに、「自主臨床試験のリスクに応じた被験者保護に関する研究会」を発足した。そして同会の協議などをもとに、ヒト幹細胞を用いる臨床研究にも適用できる臨床研究保険の開発に至った。

研究成果の概要（英文）：

Un-notified clinical trials to the authorities are still allowed in Japan, other than IND/IDE trials. The Ethical Guidelines for Clinical Studies, the only regulation for those, were fundamentally revised and enacted in April 2009, which obligate researchers to take measures on compensation such as insurance in clinical trials to assess pharmaceuticals or medical devices.

Since casualty insurance companies have not accumulated know-how to estimate the risk of un-notified trials besides IND/IDE trials, compensation insurance remains inadequate in quality.

In order to overcome the situation, we have set a working group of ‘Risk-based protection of trial participants in un-notified clinical trials’ among academic clinical institutes and a casualty company. The working group has investigated legal restriction for insurance, medical expense reduction system in the academic hospital, and an academic guideline for compensation in researcher-initiated un-notified clinical trials.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 21 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
平成 22 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
平成 23 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

キーワード：臨床試験・倫理、無過失補償

1. 研究開始当初の背景

iPS細胞や遺伝子を用いた再生医療、living donorからの臓器・組織移植療法、ゲノム解読によって可能となったテーラーメイド創薬など、先端医学研究の発展にはめざましいものがある。平成18年10月に「高度先進医療」と「先進医療」は一本化され、平成20年4月からは第3項先進医療として「高度医療評価制度」も開始されたが、本研究申請時に99件に及ぶ「先進医療」を実施する医療機関の多くや、高度な医療の提供・開発を使命とする82特定機能病院のほとんどは、文部科学省の指揮下にある大学病院であることから明らかなように、医療開発の推進にアカデミアの果たす役割は大きく、橋渡し研究支援推進プログラム(平成19年～)や先端医療開発特区(平成20年～)などの枠組みが創設されるなかで、先端医療における研究倫理—被験者の権利擁護と研究をどのように両立するか—についての幅広い議論が喫緊の課題となっている。

医学の発展と医療開発に鑑み先端的医療の有効性や安全性を実証して標準治療として確立するためには、必ず臨床試験というステップを踏まなければならない。本研究は、この**臨床試験における被験者保護**のあり方に着目する。諸外国と異なりわが国では、未承認薬や効能外使用薬(off-label use)を用いる臨床試験は、医薬品の製造販売の承認申請を前提とする「**治験**」と、治験以外の「**自主臨床試験**」の2種類に区分される。大学等で実施される医師・研究者主導の試験においては、そのほとんどが自主臨床試験であるが、被験者は治験かそうでないかを認識せずに試験に参加することが少なくない。ところがこの二つには大きな差異がある。すなわち治験は薬事法、GCP 省令その他の法令の規制を受けており、保険外併用療養費制度(評価療養)のもとで健康保険診療と併用できるし、不幸にして被験者に副作用などの健康被害が生じた場合には、治験保険により**補償**がなされる。ここでいう補償とは、適法行為に関わる損失補填(無過失補償)であり過失等の

法的責任のない健康被害に対する社会福祉的救済制度であって、違法性を前提とする**賠償責任**(医療過誤や製造物責任など)とは異なる。治験では法令がこの無過失補償責任を求めているが、従来自主臨床試験においては、補償の有無を記載するだけでよいとされていた。

さて、平成20年7月の政府「**臨床研究に関する倫理指針**」の改正に伴い、このダブルスタンダードともいえる状況が今大きく変わろうとしている。すなわち、平成21年4月からは、医薬品・医療機器を用いる介入研究に際しては、自主臨床研究であっても研究者は保険その他の補償措置を講じなければならなくなる。研究代表者は以前から自主臨床試験における補償保険その他の被験者保護についての研究を進めてきたが(Murayama, Nishimura, Yokode et al., *Clinical Trials*, 2006、村山, *医学のあゆみ*, 2007)、本研究においてこれを発展させ、多様な臨床試験のリスクに応じた被験者保護、特に補償とインフォームドコンセントについて、さらに解析を進めようと思に至った。

2. 研究の目的

平成19-20年度に研究代表者が基盤研究(C)として行った「先端医療の開発に必要な臨床試験を支える倫理基盤の整備」研究で、自主臨床試験の特性として種々の点が治験と異なることが明らかになった。平成21年度に施行された改正「臨床研究に関する倫理指針」の細則には「…被験者の負担するリスク等を評価し…リスクの程度に応じて補償する…」と記載されているが、損保会社では自主臨床試験のリスク評価がきわめて困難なため、政府は治験保険に準じた補償保険の開発を指示しているものの、現実にはその設定に重大な支障を来している。このままでは、あるカテゴリーの臨床試験のみに、非常に限定された範囲の補償が設定されたり、治験保険に比べて著しく高額な保険料が設定されることになりかねず、研究者自らがリスク評

価に取り組みない限り、問題を解決できないことが明らかとなった。

そこで、本研究期間において、まず、京都大学探索医療センターや(財)先端医療振興財団が過去に実施あるいは支援してきた臨床試験を、さまざまな角度から分析し、その結果をふまえて、両施設が実施機関あるいはサポート機関として選定されている橋渡し研究支援推進プログラムの他の拠点機関と連携して、国内の多様な自主臨床試験のリスク評価を試みる。そしてこれらの組織によりアカデミア版補償ガイドラインの検討を開始する。以上の研究成果や臨床研究の現場からのニーズをもとにして損保会社と協議をすすめ、自主臨床試験に対して、そのすべてにではなくとも可能な限り幅広く補償保険が設定されるような環境を整備する。

3. 研究の方法

京都大学探索医療センターや先端医療振興財団で、過去に実施あるいは支援してきたさまざまな臨床試験のリスクについてレトロスペクティブに解析を行う。

自主臨床試験のリスク評価基準については、従来、国立大学附属病院や国立医療センターが企業治験を受託する際に、各治験管理センターで研究経費を算定する根拠としてきた、共通の「臨床試験研究経費ポイント算出表」を参考にする。同表は、治験の複雑度・困難度の指標と考えられるが、臨床試験の複雑度はある程度被験者のリスクに関係すると考えられるので、同表の項目の中から臨床試験のリスクと関連のあるものを抽出し、さらに追加項目としてたとえば、

- 1) 先進医療・ヒト幹細胞を用いる臨床研究・遺伝子治療臨床研究のような、国の審査を受ける試験かどうか?
- 2) 重篤な有害事象が発生したときの対応手順等が明確に整備されているか?
- 3) 臨床試験と健康被害との関連性を判定する組織があるか?
- 4) 施設要件: 特定機能病院かどうか、あるいは医師主導治験や先進医療・高度医療実施の実績があるかどうか?なども加味する。

これらについて、橋渡し研究支援推進プログラムの他の拠点の研究者や民間損保会社

の保険開発担当者と協議し、補償保険を含む新たな補償措置の構築を提案する。この構築にあたり留意すべき点として、現行の治験保険では、医薬品副作用被害救済制度に準じる形で、抗がん剤や免疫抑制剤を用いた治験における補償案件は免責となっていることである。確かにこのような治験では対象疾患は重篤で薬剤自体の毒性も高いことが多いが、原疾患の悪化や薬理作用から推定される副作用を除いた健康被害については、他の試験と同様に補償されるべきものであり、そうでなければ疾患を選べない被験者にとって不平等である。また、治験保険では高度後遺障害あるいは死亡のみが補償の対象であり、これらよりもはるかに可能性が高い軽症の健康被害の医療費等についてはカバーされない。はたしてこの補償内容をそのまま臨床試験保険にあてはめるべきかについて、国内外の学会活動を通じて、市民、患者やその家族、医療機関の研究者および事務担当、倫理学者、保険会社などに幅広く意見を求める。

4. 研究成果

臨床研究に関する倫理指針の改正施行後も、臨床研究保険商品は未成熟のままであり、研究者にとっても被験者にとっても満足が得られるものとは言いがたい。また、平成22年11月に施行された改正「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する倫理指針」では、研究責任者は実施計画書に、健康被害の補償のために必要な措置を記載することとなったが、補償保険の開発が遅れているため、この倫理指針に沿った補償措置を講じることも困難な状態である。

そこでわれわれは

1. 臨床研究保険の開発状況と問題点
2. 細胞・組織製品の介入を伴う臨床試験に対する補償
3. 医療費・医療手当などに対する補償について研究を重ね、臨床研究機関の研究者支援組織の実務者と民間保険会社の商品開発担当者とともに「自主臨床試験のリスクに応じた被験者保護に関する研究会」を発足し、平成23年4月と11月に同会を開催した。本会の協議などをもとに、ついに、ヒト幹細胞を用いる臨床研究にも適用可能な臨床研究

保険の開発に至った。これらの成果を、第31回(ボルチモア)・第32回(ヴァンクーヴァー)米国臨床試験学会年次大会、第45回(サンディエゴ)医薬品情報協会年次大会、第23回(ジュネーブ)・第24回(コペンハーゲン)欧州医薬品情報協会年次大会、第1回・第3回日本臨床試験研究会学術集会、第31回日本臨床薬理学会年会等で発表するとともに、国内外の研究者と情報交換を行った。また、第2回日本臨床試験研究会学術集会では、「臨床研究にかかる補償について」と題したシンポジウムを企画・進行し、民間損保会社3社の臨床研究保険担当者を初めて一堂に会させて、有機的な議論を呼び起こした。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計13件)

1. Morimoto N, Yoshimura K, Niimi M, Ito T, Tada H, Teramukai S, Murayama T, Toyooka C, Takemoto S, Kawai K, Yokode M, Shimizu A, Suzuki S.

An exploratory clinical trial for combination wound therapy with a novel medical matrix and fibroblast growth factor in patients with chronic skin ulcers: a study protocol

Am J Transl Res (有)**4**: 52-59, 2012.

DOI: 該当なし

2. Wada H, Ura S, Kitaoka S, Satoh-Asahara N, Horie T, Ono K, Takaya T, Takanabe-Mori R, Akao M, Abe M, Morimoto T, Murayama T, Yokode M, Fujita M, Shimatsu A, Hasegawa K.

Distinct characteristics of circulating vascular endothelial growth factor-A and C levels in human subjects.

Pros ONE (有)**6**: e29351, 2011.

DOI: 10.1371/journal.pone.0029351

3. Shimada K, Mikami Y, Murayama T, Yokode M, Fujita M, Kita T, Kishimoto C.

Atherosclerotic plaques induced by marble-burying behavior are stabilized by exercise training in experimental atherosclerosis.

Int J Cardiol (有)**151**: 284-289, 2011.

DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.05.057

4. Shimada K, Murayama T, Yokode M, Kita T, Fujita M, Kishimoto C.

Olmesartan, a novel angiotensin II type 1 receptor antagonist, reduces severity of atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice associated with reducing superoxide production.

Nutr Metab Cardiovasc Dis (有)**21**: 672-678, 2011.

DOI: 10.1016/j.numecd.2009.12.016

5. Tamura Y, Murayama T, Minami M, Yokode M, Arai H.

Differential effect of statins on diabetic nephropathy in db/db mice.

Int J Mol Med (有)**28**: 683-687, 2011.

DOI: 10.3892/ijmm.2011.769

6. Ido A, Moriuchi A, Numata M, Murayama T, Teramukai S, Marusawa H, Yamaji N, Setoyama H, Kim ID, Chiba T, Higuchi S, Yokode M, Fukushima M, Shimizu A, Tsubouchi H.

Safety and pharmacokinetics of recombinant human hepatocyte growth factor (rh-HGF) in patients with fulminant hepatitis: a phase I/II clinical trial, following preclinical studies to ensure safety.

J Transl Med (有)**9**: 55, 2011.

DOI: 10.1186/1479-5876-9-55

7. Nishimura T, Tada H, Guo X, Murayama T, Teramukai S, Okano H, Yamada J, Mohri K, Fukushima M.

A 1- μ T extremely low-frequency electromagnetic field vs. sham control for mild-to-moderate hypertension: a double-blind, randomized study.

Hypertens Res (有)**34**: 372-377, 2011.

DOI: 10.1038/hr.2010.246

8. Hatta T, Murayama T, Narita K, Sumi E, Yokode M.

Trend Analysis of Informed Consent Research in Clinical Trials: Comprehensive Retrieval via Electronic Databases.

Jpn J Clin Pharmacol Therapeutics (有)**42**:

21-25, 2011.

DOI: 該当なし

9. Nakase H, Fujiyama Y, Oshitani N, Oga T, Nonomura K, Matsuoka T, Esaki Y, Murayama T, Teramukai S, Chiba T, Narumiya S.

Effect of EP4 agonist (ONO-4819CD) for patients with mild to moderate ulcerative colitis refractory to 5-aminosalicylates: A randomized phase II, placebo-controlled trial.

Inflamm Bowel Dis (有)**16**: 731-733, 2010.

DOI: 10.1002/ibd.21080

10. Tamura Y, Sugimoto M, Murayama T, Minami M, Nishikaze Y, Ariyasu H, Akamizu T, Kita T, Yokode M, Arai H.

C-C Chemokine receptor 2 inhibitor improves diet-induced development of insulin resistance and hepatic steatosis in mice.

J Arterioscler Thromb (有)**17**: 219-228, 2010.

DOI: 10.5551/jat.3368

11. Sumi E, Murayama T, Yokode M.

A survey of attitudes toward clinical research among physicians at Kyoto University Hospital.

BMC Med Edu (有)**9**: 75, 2009.

DOI: 10.1186/1472-6920-9-75

12. Shimada K, Murayama T, Yokode M, Kita T, Uzui H, Ueda T, Lee JD, Kishimoto C. N-Acetylcysteine reduces the severity of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice by reducing superoxide production.

Circ J (有)**73**: 1337-1341, 2009.

DOI: 10.1253/circj.CJ-08-1148

13. Sugimoto M, Arai H, Tamura Y, Murayama T, Khaengkhan P, Nishio T, Ono K, Ariyasu H, Akamizu T, Ueda Y, Kita T, Harada S, Kamei K, Yokode M.

Mulberry leaf ameliorates the expression profile of adipocytokines by inhibiting oxidative stress in white adipose tissue in db/db mice.

Atherosclerosis (有)**204**: 388-394, 2009.

DOI:

10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.021

[学会発表] (計 11 件)

1. Murayama T. "Risk-based protection of trial participants in un-notified clinical trials -Compensation to participants in Japan." The DIA 24th Annual EuroMeeting, Copenhagen. March 26-28, 2012.

2. 村山 敏典 研究者主導臨床試験のリスクに応じた被験者保護に関する研究 -健康被害補償- 第3回日本臨床試験研究会学術集会 2012. 2. 23-24. 福岡市

3. Murayama T. "The unique system for 'Unnotified clinical trials to the authority' in Japan." The 32nd Annual Meeting of the Society for Clinical Trials, Vancouver. May 16-18, 2011.

4. Murayama T. "Unnotified trials to the authority -Changing situations in Japan-. " The DIA 23rd Annual EuroMeeting, Geneva. March 28-30, 2011.

5. 村山 敏典 シンポジウム5 臨床研究にかかる補償について (座長) 第2回日本臨床試験研究会学術集会2011 in 大阪 2011. 2. 4-5. 大阪市

6. 村山 敏典 先端医療開発特区のスポンサー機能拡充に焦点をあてた、トランスレーショナルリサーチの基盤形成プログラム 第31回日本臨床薬理学会年会 2010. 12. 1-3. 京都市

7. Murayama T. "An approach for the total amendment of 'Ethical Guidelines for Clinical Studies' in Japan -Development of a systematic educational program-. " The 31st Annual Meeting of the Society for Clinical Trials, Baltimore. May 17-19, 2010.

8. 村山 敏典 アカデミアが主導する開発型臨床試験の現状と問題点 シンポジウム 日本におけるトランスレーショナルリサーチの方法論、問題点 第47回日本臨床分子医学会学術集会 2010. 4. 10-11. 東京都

9. 村山 敏典 スポンサー機能の充実に焦点をあてた、臨床試験の基盤形成と完遂を促進する教育プログラムの開発研究 第1回日本臨床試験研究会学術集会2010 in

東京 2010.1.22. 東京都

10. Murayama T. “A fundamental revision of the ‘Ethical Guidelines for Clinical Studies’ in Japan.” The DIA 45th Annual Meeting, San Diego. June 21-25, 2009.

11. 村山 敏典 整形外科領域の中老年周術期患者を対象にしたグレリン第II相臨床試験 - 多職種連携によるトランスレーショナルリサーチ- 第51回日本老年医学会学術集会 2009.6.18-20. 横浜市

〔図書〕(計1件)

村山 敏典、横出 正之

知っておきたい臨床応用への制度：高度医療と先進医療（2010）遺伝子医学MOOK別冊 はじめての臨床応用研究 p26-34 川上 浩司 編集 メディカルドゥ 大阪市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村山 敏典 (MURAYAMA TOSHINORI)
京都大学・医学研究科・講師
研究者番号：30378765

(2) 研究分担者

横出 正之 (YOKODE MASAYUKI)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号：20252447
南 学 (MINAMI MANABU)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号：90511907

(3) 連携研究者

西村 裕美 (NISHIMURA HIROMI)
先端医療センター研究所・血管再生研究グループ・客員研究員
研究者番号：10359440