

2020 年 12 月 10 日

厚生労働大臣 田村憲久 殿

被験薬のヒト初回投与試験における日本初の死亡事故 (エーザイ・墨田病院事件) に関する要望書

薬害オンブズパースン会議

代表 鈴木利廣

〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4 AM ビル 4 階

TEL : 03 (3350) 0607 FAX : 03 (5363) 7080

Mail : info@yakugai.gr.jp

エーザイ株式会社（以下、「エーザイ」）は、医療法人相生会の開設する墨田病院に依頼し、抗てんかん薬候補物質である E2082（以下、「本件被験薬」）の国内第 I 相試験としてのヒト初回投与試験（以下、「本件治験」）を実施した。

かかる本件治験に参加した 20 歳代の健康な日本人男性（以下、「本件被験者」）が、被験薬の投与完了から 5 日目である 2019 年 6 月 25 日に電柱から飛び降りて脳挫傷を負って死亡した（以下、「エーザイ・墨田病院事件」）。

エーザイ・墨田病院事件においては、少なくとも、①投与終了後の中枢神経症状（離脱徴候）の発現を想定した安全確保措置が欠けていたこと及び②離脱徴候・自殺企図等の可能性を文書で説明しないまま治験を実施したことの 2 点に関連して、GCP 省令上の被験者保護に関する規定からの重大な逸脱が認められる。

そして、このように、GCP 省令からの重大な逸脱が認められることは、治験依頼者であるエーザイにとっては、本件治験の依頼と管理において GCP 省令に従うことを定めた薬機法 80 条の 2 第 1 項及び同第 5 項への違反に該当し、治験実施医療機関である墨田病院にとっては、本件治験の実施にあたって GCP 省令に従うことを定めた同法 80 条の 2 第 4 項への違反に該当する（エーザイが違反した同法 80 条の 2 第 1 項及び同 5 項には、いずれも罰則として罰金刑が定められており、両罰規定によって行為者のみならず法人も処罰されることが予定されている。同法 87 条 16 号、同法 90 条）。

しかしながら、厚生労働省は、PMDA に本件死亡事故の調査を行わせた上で、2019 年 11 月 29 日に本件治験においては「全般的な治験実施体制等に GCP 省令からの重大な逸脱に該当する所見は認めない」とする PMDA による評価を追認しており、その認識には重大な誤りがある。

このように、国と PMDA が、エーザイ・墨田病院事件の本質である GCP 省令からの重大な逸脱の存在を看過して適切な対応を取ることができなかったことは、PMDA の発足に

あたって、当会議が他 4 団体と批判したとおり¹、PMDA 発足時に、審査安全監視部門と研究開発振興部門が統合されたことや、製薬企業に対する人的依存・経済的依存が生じたために、PMDA が薬害から患者・被験者を保護するため機能を中立・公正に果たしうるだけの独立性を欠いた組織となってしまうこと、さらには、PMDA の結論を追認した厚生労働省にも、薬害防止のための独立性が全く欠けていることを、如実に示すものである。

そして、かかる経緯で GCP 省令からの重大な逸脱の存在を前提としないまま、厚生労働省がエーザイと墨田病院に対して改善措置の実施について報告を求めた結果、エーザイと墨田病院からの改善措置の報告内容も、根本原因分析に基づかない極めて不十分なものに留まっている。ヒト初回投与試験における被験者死亡が世界的にも稀な重大事故であることに照らしても、エーザイ・墨田病院事件を正しく総括しないまま放置することは、GCP 省令の軽視を許容することに他ならず、わが国における治験のあり方を根底から歪める結果を招くこととなる。

そこで当会議は、厚生労働大臣に対し、以下のとおり要望する。なお、エーザイ・墨田病院事件の経緯の詳細等については、別紙要望の理由を参照されたい。

要望の趣旨

- 1 国及び PMDA による調査結果において、エーザイ及び墨田病院の対応には医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年厚生省令第 28 号。以下、「GCP 省令」）からの重大な逸脱は認められないとされた誤りを訂正すること
- 2 エーザイ・墨田病院事件から真の教訓を得るために、独立性・中立性・公正性の担保された再調査を実施し、本件被験者が死亡に至った根本原因の分析結果に基づき正しく総括すること

以上

¹ 「独立行政法人 医薬品機器総合機構法案に関する緊急要請文」
http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/doppou_req_20021114.pdf

目 次

1	ヒト初回投与試験における被験者死亡は世界的にも稀な重大事故であること	4
2	本件被験薬の概要	4
3	本件被験者の死亡に至る経緯	5
(1)	エーザイによる墨田病院への治験の依頼	5
(2)	本件治験の開始と本件被験薬の投与方法	5
(3)	本件被験者の参加と同意説明文書の不備	6
(4)	本件被験者に対する本件治験薬の投与	7
(5)	投与終了後の離脱徴候の出現と本件被験者の死亡	7
4	国・PMDA・エーザイ・墨田病院による事後対応とその問題点について	8
(1)	エーザイ及び墨田病院に対する立ち入り検査の実施	8
(2)	PMDA の作成した調査報告書	8
(3)	厚生労働省による薬食審への報告	10
(4)	エーザイ・墨田病院に対する改善措置の文書報告要請	11
(5)	薬食審薬事分科会における疑義の指摘	11
(6)	エーザイ・墨田病院による改善措置報告書	11
(7)	ヒト初回投与試験ガイダンスの改訂	12
5	GCP 省令からの重大な逸脱①：投与終了後の中枢神経症状（離脱徴候）の発現を想定した安全確保措置が欠けていたこと	13
(1)	離脱徴候発現リスクを前提とした治験実施体制の必要性	13
(2)	離脱徴候への配慮を欠いたままの治験の実施	13
(3)	被験者の安全を確保するための GCP 省令の各規定からの重大な逸脱	14
6	GCP 省令からの重大な逸脱②：離脱徴候・自殺企図等の可能性を文書で説明しないまま治験を実施したこと	15
(1)	ヒト初回投与試験におけるインフォームドコンセントの重要性	15
(2)	文書による離脱徴候・自殺企図等の可能性の説明の欠落	15
(3)	インフォームドコンセント原則に関する GCP 省令の各規定からの重大な逸脱	15
7	総括	16
	【薬機法関連条文】	17
	【GCP 省令関連条文】	18
	【エーザイ・墨田病院による改善措置報告書】	19

1 ヒト初回投与試験における被験者死亡は世界的にも稀な重大事故であること

エーザイ・墨田病院事件は、健康な成人を対象として実施されるヒト初回投与試験において被験者が死亡した国内初の重大事故である^{2,3,4}。

世界的に見ても、ヒト初回投与試験における重大事故としてこれまでに報告された事例は、過去に英国の TGN1412 事件⁵（被験者 6 人全員が多臓器不全で ICU に入院し、2 人が重体となった）及びフランスのレンヌ事件⁶（1 人死亡）の 2 例に留まる⁷。

このように、エーザイ・墨田病院事件は、確認できる限りにおいて、ヒト初回投与試験中の重大事故として、世界で 3 例目の報告に位置づけられる重大事案であり、被験者の死亡という極めて痛ましい結果がもたらされたことを日本の医療界は真摯に受け止めて、二度と同様の悲惨な事故が発生しないよう、国・製薬企業を含む医療界が総力を挙げて再発防止策を立案・遂行する必要がある。

2 本件被験薬の概要

本件被験薬は、抗てんかん薬としてエーザイが創製した薬物であり、2016 年 5 月からエーザイが国内で製造販売する抗てんかん薬であるフィコンパ（成分名ペランパネル）と同様の作用機序を持つものであった⁸。

フィコンパについては、2017 年 6 月までに自殺念慮 9 例、自殺企図 7 例、自傷念慮 2 例、自殺行為 2 例が報告されており⁹、時期は不詳であるが販売開始から約 2 年半の経過中に自殺既遂例が発生したことも報告されている¹⁰。実際にフィコンパの添付文書（2017 年 6 月改訂）の「重要な基本的注意」の項には、次のとおりの注意事項が記載されていた¹¹。

² エーザイニュースリリース E2082 の臨床第 I 相試験（治験）における死亡例の発生について（2019.7.30）<https://www.eisai.co.jp/news/2019/news201958.html>

³ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 調査報告書（薬機発第 1127020 号）（2019.11.27）, <https://www.mhlw.go.jp/content/11123000/000571933.pdf>（以下、「PMDA 報告書」）

⁴ 齊尾武郎（2020）.E2082 ヒト初回投与試験における被験者死亡を考える Clin Eval, 48,Supple XXXVII,W1-W18, <http://cont.o.oo7.jp/48sup37/w1-w18.pdf>

⁵ 薬害オンブズパースン会議（2006）.モノクロナール抗体 TGN1412 の「ヒトでの初めての試験」で全員が多臓器不全 <http://www.yakugai.gr.jp/attention/attention.php?id=121>

⁶ 麻生雅子ら（2018）.レンヌ事件が与えた影響 web 医事新報,4925 p.57 <https://www.jmedj.co.jp/journal/paper/detail.php?id=10672>

⁷ 齊尾 p.2

⁸ PMDA 報告書 p.2

⁹ 抗てんかん剤フィコンパ錠 2mg フィコンパ錠 4mg 医薬品インタビューフォーム（2017 年 6 月改訂） p.50

¹⁰ 2019 年 11 月 29 日薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会議事録 https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_09343.html

¹¹ 抗てんかん剤フィコンパ錠 2mg フィコンパ錠 4mg 医薬品インタビューフォーム（2017 年 6 月改訂） pp.44-45 参照

- ① 易刺激性、攻撃性・敵意、不安等の精神症状があらわれ、自殺企図に至ることもあるので、本剤投与中は患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること
- ② 患者及びその家族等に攻撃性・敵意、自殺企図等の精神症状発現の可能性について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うように指導すること
- ③ 連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、発作頻度が増加する可能性があるため、投与を中止する場合には徐々に減量することも考慮し、患者の状態を慎重に観察すること

3 本件被験者の死亡に至る経緯

(1) エーザイによる墨田病院への治験の依頼

エーザイは、2017年10月17日に本件被験薬のヒト初回投与試験として初回治験計画届を提出し¹²、その実施を、医療法人相生会の開設する墨田病院に依頼した¹³。

墨田病院は、東京都墨田区に所在する病床数58床の病院であり、成人の健康者を対象とする臨床試験（治験）専門の医療機関のため、外来・入院ともに保険診療は行っていない¹⁴。

本件治験の治験責任医師は、認定内科医の資格を有しており、中枢神経領域（精神科・神経内科等）を専門とする医師ではなかったが、中枢神経領域の薬剤の第Ⅰ相試験を含む多くの治験実績を有していたとのことである¹⁵。

他の本件治験の担当者（治験分担医師、治験協力者）にも、中枢神経領域（精神科・神経内科等）を専門とする医師は含まれていなかったが、エーザイが中枢神経領域の専門医を担当者に組み入れるよう墨田病院に依頼することはなかった¹⁶。

(2) 本件治験の開始と本件被験薬の投与方法

本件治験は2017年11月より開始された。

本件治験の治験実施計画上、被験者は、単回投与（Part A）と反復投与（Part B）に分けられ、Part Bには最大で本件被験薬10mg/日を当初は14日間反復投与されるコホートが設定されていたが、Part Aの結果を踏まえてPart Bの開始前に投与期間は10日に変更された¹⁷。反復投与を終了する際に、本件治験薬の投与量を漸減するという配慮は加えられなかった。

¹² PMDA 報告書 p.7

¹³ PMDA 報告書 p.1

¹⁴ 東京都医療機関案内サービス（2020/04/19 閲覧），
<https://www.himawari.metro.tokyo.jp/qq13/qqport/tomintop/detail/fk1100.php?sisetuid=1136700001&kinouid=fk9920>

¹⁵ PMDA 報告書 p.21

¹⁶ PMDA 報告書 p.21

¹⁷ PMDA 報告書 p.7

その後、2019年4月11日（以下、特に断らない限り、日付は2019年のものである）にエーザイが提出した治験計画変更届によって、Part B に本件被験薬を15mg/日に増量して10日間反復投与するというコホート（以下、「コホート4」）が追加された¹⁸が、この追加にあたって、被験者の入院期間（投与2日前から入院し、最終投与4日後に退院するとされていた¹⁹）が変更されることはなかった²⁰。

また、この変更にあたって、反復投与を終了する際に、本件治験薬の投与量を漸減するという配慮は加えられなかった。

（３）本件被験者の参加と同意説明文書の不備

5月16日、本件被験者は、墨田病院において本件治験に関する説明を受け、治験への参加を同意した²¹。本件被験者には精神科的な既往を含めて異常は認められなかった²²。

本件治験における同意説明の方法は、10人程度に対する説明会と、その後診察室において実施する個別の質疑応答・最終医師確認から構成されていたとされているが、類薬であるフィコンパで報告されている自殺企図の副作用情報については、同意説明文書には記載されていなかった²³。

なお、PMDA 報告書では、本件治験のスクリーニング検査として規定されていたC-SSRS（コロンビア自殺重症度評価尺度）の説明の際に、中枢神経系の薬剤において一般的に自殺念慮のリスクがあることについては、口頭で説明が行われたとされている²⁴。

このように墨田病院は、①本件被験薬に中枢神経症状の発現可能性があること、②本件被験薬の類薬の添付文書の重大な注意事項として自殺企図等の中枢神経症状の発現可能性に対する注意事項が記載されていること、③類薬においては自殺既遂例が報告されていること、④中枢神経に作用する薬剤を中止した後には離脱徴候が出現する可能性があること等について、本件被験者に対して文書による説明を行わなかった。

¹⁸ PMDA 報告書 p.12

¹⁹ PMDA 報告書 p.8

²⁰ PMDA 報告書 p.12

²¹ PMDA 報告書 p.14

²² PMDA 報告書 p.14

²³ PMDA 報告書 p.22

²⁴ PMDA 報告書 p.22

(4) 本件被験者に対する本件治験薬の投与

2019 年 6 月 9 日に墨田病院に入院した本件被験者に対しては、6 月 11 日から 6 月 20 日まで 10 日間にわたって本件被験薬が 1 日 1 回 15mg ずつ反復投与された²⁵。

このように、本件被験者は、あらたに追加された最大量である 1 日 15mg という投与量で反復投与を受けるコホート 4 に組み込まれて、本件治験薬の投与を受けた者であった。

本件被験者が 10 日間の反復投与を受けて本件被験薬の投与が完了した際、その投与量は漸減されることはなく、連日同一量の投与が 10 日間続いた上で、投与量が漸減されないまま、本件被験薬の投与は終了となった²⁶。

(5) 投与終了後の離脱徴候の出現と本件被験者の死亡

本件被験者は 6 月 24 日午前 11 時に墨田病院を退院して帰宅したが、同日午後 3 時に墨田病院に診察を求めて再来院したため、治験責任医師が本件被験者の診察を実施した²⁷。

この診察の際、本件被験者からは、6 月 22 日からの幻視・幻聴及び 6 月 23 日からの不眠といった症状の訴えがあった²⁸。また、同日の本件被験者に対応した看護師も、本件被験者が顔色不良で酷く怯えた様子であることを現認するとともに、本件被験者自身から、来院の動機が不安感に襲われたというものであることを聴取していた²⁹。

しかしながら、治験責任医師は、本件被験者を入院させることはなく、心療内科の受診を勧めたものの、本件被験者がこれを拒むと、症状が持続する場合は心療内科を受診するように勧めた上で、翌日に墨田病院の医療従事者が本件被験者に連絡をすることとして、本件被験者を帰宅させたとのことであるが、本件被験者は 6 月 25 日午前 8 時に電柱から飛び降りて死亡するに至った³⁰。

なお、以上のとおりの経過であったにも関わらず、墨田病院の 6 月 22 日以後の看護記録及び 6 月 23 日以後の診療録には何も記載が残されておらず³¹、投与完了後の離脱徴候等の発現可能性に焦点をあてた十分な観察は行われなかった。

他方、本件被験者の自宅からは、6 月 24 日夜から 6 月 25 日の朝までに記されたと考えられる手記が発見された。

²⁵ PMDA 報告書 p.14

²⁶ PMDA 報告書 p.14

²⁷ PMDA 報告書 p.15

²⁸ PMDA 報告書 p.15

²⁹ PMDA 報告書 p.23

³⁰ PMDA 報告書 p.15

³¹ PMDA 報告書 p.23

その手記の筆跡は乱れ、誤字も多く、混乱した様子がうかがわれるものとなっており、本件被験薬の投与を受ける前にはうつや精神症状がなかったことや、幻視、幻聴、不眠といった症状が生じていることに加えて、「次々と考えが浮かび、思考が瞬時に入れ替わるなど頭が極めて冴える感覚がある」「一方自分は支離滅裂であり、壊れている感覚がある」「自分が障害者になってしまったと感じる」「自分がなくなる恐怖がある。殺して欲しい」「この状態なら自殺する」との記述が残されていた³²。

4 国・PMDA・エーザイ・墨田病院による事後対応とその問題点について

(1) エーザイ及び墨田病院に対する立ち入り検査の実施

2019年7月31日、厚生労働省はPMDAに対し、医薬品医療機器法（以下、「薬機法」という）80条の4及び同法80条の5に基づき、エーザイ・墨田病院事件に関する調査報告を依頼した。

8月22日、厚生労働省とPMDAは、薬機法80条の4第2項及び同80条の5第1項に基づき、共同で墨田病院に対する立入検査等を実施した。また9月3日には、厚生労働省とPMDAは、同様に、エーザイに対する立入検査等を実施した³³。

(2) PMDAの作成した調査報告書

11月27日、PMDAは厚生労働省に対して本件についての報告書を提出し、調査結果を報告した³⁴。

このPMDAの調査結果においても、本件被験者には精神科を含む特段の既往歴はなく、本件被験薬投与開始前には自殺念慮や自殺リスクは認められなかったこと、類薬であるフィコンパにおいても、精神症状についての注意が喚起されており、本件被験薬でも類似の事象の発現可能性は否定できないこと、本件被験者が治験責任医師に説明した内容及び手記の内容からは、本件被験薬投与終了の2日後より幻視・幻聴や不眠、自分が壊れた感覚が出現し、そのことを苦痛として自殺念慮が出現していると考えられること、さらには、中枢神経に作用する薬剤では、離脱徴候等の投与中止後に出現・増悪する有害事象が知られており、本件における時間的關係を踏まえると、本件被験薬と幻視・幻聴、不眠及び異常行動の因果関係は否定できないものと判断された³⁵。

しかし報告書において、PMDAは、墨田病院が治験参加の同意を得る際に予測された副作用について情報提供をしていた他、緊急搬送先及びその手順を定めるとい

³² PMDA 報告書 p.20

³³ 以上につき PMDA 報告書 p.2。立ち入り検査の内容については同 p.20 以下。

³⁴ PMDA 報告書 p.1

³⁵ PMDA 報告書 p.24

った緊急時に適切な医療を提供する措置を講じていたとし、また、エーザイについては、墨田病院には多くの治験の実績があること、治験に必要な検査の実施が可能であること、緊急時の対応が定められていること、治験責任医師には中枢神経系の第Ⅰ相試験を含めた治験の実績があることを考慮して実施医療機関等を選定したとし、全般的な治験実施体制等に GCP 省令の規定からの重大な逸脱に該当する所見は認められなかったと認定した³⁶。

他方で、この報告書において、PMDA は、健康成人を対象とした試験における被験者の死亡という転帰の重大性を考慮し、GCP 省令の理念に従ってより配慮を要すると考えられる事項として、概ね次のような点を報告書上で列記し³⁷、エーザイ及び墨田病院に対し、今後の対応上で必要となる事項を提示した³⁸。

ア 本件被験者の規定外来院時には心療内科受診が勧められた上で、翌日の経過確認連絡のみする対応がとられているが、その後の経緯を考慮すると、治験責任医師は、本件被験者に対して速やかに精神科等の医師による診察を受けさせることが適切であった（報告書作成に参加した専門委員からも、規定外来院時に、治験実施医療機関に入院するよう促し、厳格な監視下に置くことが最も現実的な対応とする意見があった）。

イ 中枢神経系に作用する薬剤は、血中濃度の低下する時期においても有害事象が発現する可能性があることを考慮すると、投与終了後の入院期間において、不眠の発現も含め、より詳しく観察・記録することが必要であった（専門委員からも、6月23日以降の診療録及び6月22日以降の看護記録に全く記載がないことは問題であるとする意見があった）。

ウ GCP 省令には、被験者を治験に参加させるときは、文書による適切な説明をすることが規定されており、類薬であるフィコンパの添付文書に自殺企図等に関する注意事項が記載されていること等についても文書を用いる等の十分な説明を行い、心身の変調を速やかに申告するよう被験者に求めることが適切であった（専門委員からも、入院中から幻視・幻聴が生じていたのに本件被験者が入院中に申告していないことから、同意取得時にリスクの高いことを十分説明できていたか疑問であり、自殺に関連するリスクに対する説明も文書を用いて行うことが適切であったとする意見があった）。

³⁶ PMDA 報告書 p.24

³⁷ PMDA 報告書 p.25 以下

³⁸ PMDA 報告書 p.27 以下

エ 本件被験薬は類薬における知見等から、中枢神経症状の発現に特に注意を要する品目であったのに、墨田病院の治験責任医師等に中枢神経領域を専門とする医師はおらず、症状に応じて専門的対応が必要な医療機関を選択して、治験責任医師らが同行の上で対応を依頼する運用とされていた。

GCP 省令では、治験実施医療機関の要件として、緊急時に被験者に必要な措置を講じることができると規定されており、治験担当医師にとって専門外の有害事象が認められた場合には、結果としてその講じるべき措置をより慎重に判断することが適切であった。

オ エーザイは、本件被験薬が中枢神経症状の発現に特に注意を要する品目であったが、精神科を専門とする医師のいない墨田病院に治験を依頼しており、また、墨田病院では対応できないような有害事象が発現した際の対応について、墨田病院と十分な協議をしていなかった。

GCP 省令では、当該治験を適切に実施する上で求められる要件を満たした治験実施医療機関及び治験責任医師を選定することが規定されており、エーザイは本件被験薬のリスクを踏まえた要件を満たす実施医療機関等を選定する、あるいは、対応困難な有害事象が発現した場合の専門医との連携体制についてより具体的な対応を促すことが適切であった（専門委員からは、本件治験については精神科医らの診察が施設内で可能な医療機関に依頼する、若しくは治験責任医師らに精神科医らを含めることがより適切であり、幻覚等により被験者が病識のない状態に至る可能性も考慮して、精神保健指定医資格を持つ精神科医を含めるとともに、家族等の保護者の関与も事前に検討できたのではないかとする意見があった。また、専門委員からは、最終投与後の消失半減期は長い傾向にあったことから、用量増加の際には特に慎重に対応すべきであったとの指摘もなされた）。

（３）厚生労働省による薬食審への報告

11月29日、厚生労働省は、薬事・食品衛生審議会（以下、「薬食審」）医薬品第一部会に PMDA による調査結果を報告し、GCP 省令の規定からの重大な逸脱に該当する所見は認められなかったと説明した。そして厚生労働省は、同日で PMDA 報告書を公表するとともに、墨田病院およびエーザイには GCP 省令からの重大な逸脱に該当する所見は認められなかったとする内容のプレスリリースを発表した³⁹。

³⁹厚生労働省報道発表資料（2019.11.29）健康成人を対象とした治験における死亡例発生事案に係る調査結果の公表について、https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08131.html

同日、エーザイは、厚生労働省の調査報告を踏まえたプレスリリースを発表し、調査結果報告を真摯に受け止めて臨床試験実施に際しての安全対策の強化を進める旨の意向を表明した⁴⁰。

(4) エーザイ・墨田病院に対する改善措置の文書報告要請

12月4日、厚生労働省はエーザイ及び墨田病院に対し、本件に伴う改善措置の実施について文書報告を求めた⁴¹。

(5) 薬食審薬事分科会における疑義の指摘

12月19日、厚生労働省は、薬食審薬事分科会においても本件死亡事故について報告を行い、GCP省令に対する重大な逸脱に該当する所見があるとは認められないとする旨の説明を行うとともに、本件治験は事実上止まっているが、治験自体を中止するかどうかは、今後エーザイが判断することであって現時点では未定であると説明した。

同分科会においては、本件被験者が規定外来院時に心療内科受診を拒んだという点について、同分科会に参加した森和彦厚生労働省大臣官房審議官が、「ここまで拒否感の強い方にどこまでできたのかなということについて、一方的にこのやり方が甘かったというところまで、断定的にはなかなか言えないのではないかというところがあります」と発言したことに対し、中川俊男委員（日本医師会副会長・当時）より、「心療内科に受診を被験者が頑なに拒否したとありますよね。これも副作用ではないかという可能性もあると思うのです。一方的に決め付けているわけではないのですが、そういうこともかなり考えなければいけない。フェーズⅡに進むという前に、これはきちんと検証、確定していないとできないでしょうということを言っているのです」との指摘がなされるといった場面もあった⁴²。

(6) エーザイ・墨田病院による改善措置報告書

12月24日に、エーザイ及び墨田病院は、厚生労働省に対して、改善措置の実施に関する報告書⁴³をそれぞれ提出した。

⁴⁰ エーザイニュースリリース（2019.11.29）E2082の臨床第Ⅰ相試験（治験）における死亡例に関する厚生労働省の調査報告について、
<https://www.eisai.co.jp/news/2019/news201985.html>

⁴¹ 薬生薬審発1204第2号（エーザイ宛）及び同第3号（墨田病院宛）

⁴² 以上につき2019年12月19日薬事・食品衛生審議会薬事分科会議事録、
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_09908.html

⁴³ これら報告書は国・エーザイ・墨田病院によっては公開されておらず、当会議が行政文書開示を申請して内容を確認した（2020年6月11日付厚生労働省発薬生0611第57号行政文書開示決定）。詳細は別紙添付のとおり。

エーザイ提出の報告書（以下、エーザイ報告書）では、エーザイは中枢神経系に作用する薬剤に関しては、精神科医が参加可能な医療機関での実施を必須条件とするとともに、一般的に自殺念慮・企図のリスクがあることを同意説明文書に盛り込むことや、被験者の家族等の保護者の関与方法を事前に検討すること、被験者に対する十分な説明と同意取得を実施医療機関に依頼すること等が記載された。しかしながら、こうした改善内容を記した A4 で 3 枚という分量のエーザイ報告書の別紙では、以下に述べるとおり本件治験の経緯が GCP 省令からの重大な逸脱に該当するとの認識は示されていない。また、なぜ中枢神経領域を専門とする医師が所属しない病院に本件治験の実施を依頼し、なぜ離脱徴候の出現を想定すべき本件被験薬の危険性について文書による説明を治験実施医療機関に行わせることができなかったのかについて、根本原因分析を行ったか否かも不明のままとなっている。

また墨田病院提出の報告書（以下、墨田病院報告書）では、同意説明文書を作成する際の注意事項として、中枢神経系に作用する薬剤に関しては、一般に自殺念慮・企図のリスクがあることを記載すること等が記載されたが、A4 で 5 枚という分量の墨田病院報告書にも、エーザイの報告書と同様に、本件治験の経緯が GCP 省令からの重大な逸脱に該当するとの認識は示されていない。また、なぜ中枢神経領域を専門とする医師が所属しないにも関わらず本件被験薬の治験実施を受託したのか、再来院した本件被験者が顔色不良で酷く怯えた様子であること等の異変を看護師が認知していたのに、なぜ本件被験者を帰宅させてしまったのか等についての根本原因分析が行われたか否かも不明である。改善措置として記載された内容も、患者の巡視の際には不眠等を含む何らかの異常所見が発現していないかを詳細に観察し記録することを徹底するというような、具体性を伴わず実効性の疑わしいものが含まれている。本件被験者の死亡について墨田病院による医療法上の医療事故としての報告と調査が行われたか否かも明らかとされておらず、本件治験以外においては被験者に対する文書によるリスク説明が適切に実施されているのかどうか等についても不明のままである。

（７）ヒト初回投与試験ガイドンスの改訂

12 月 25 日、厚生労働省は、PMDA 報告書を踏まえて「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイドンス」（平成 24 年 4 月 2 日薬食審査発 0402 第 1 号）を改訂した。

これによって、中枢神経症状を引き起こす可能性のある被験薬では、被験者が心身の状況を自ら説明することが困難であったり、自殺等の重大な転帰を生じさせるリスクがあるため、精神科・神経内科の診察が施設内で可能な医療機関に治験を依頼することや、治験責任医師等に関係専門医を含めること等の検討が求められることが明記された。

また、こうした有害事象の発現する可能性を治験実施医療機関や被験者に情報提供する必要があることや、有害事象が発生した際には治験の中止や緊急入院の実施といった対応が求められることなどが盛りこまれた条項が新設された⁴⁴。

5 GCP 省令からの重大な逸脱①：投与終了後の中枢神経症状（離脱徴候）の発現を想定した安全確保措置が欠けていたこと

（１）離脱徴候発現リスクを前提とした治験実施体制の必要性

前述のとおり、本件被験薬と同様の作用機序を持つ類薬（エーザイ製フィコンパ）では自殺企図等の中枢神経症状の発現可能性が添付文書上で重要な注意事項として記載されており、現にフィコンパのインタビューフォームには、自殺や自傷に関連する有害事象の発現例が複数存在することが記されていた。

また、中枢神経に作用する薬剤では、離脱徴候等の、投与中止後に出現・増悪する重大な有害事象が生じうることも知られており、一般に抗てんかん薬では、薬剤の急激な減量又は投与中止により発作頻度の増悪等が認められることから、類薬であるフィコンパの添付文書においても、「連用中における投与量の急激な減量ないし投与中止により、発作頻度が増加する可能性があるので、投与を中止する場合には徐々に減量することも考慮し、患者の状態を慎重に観察すること」と明記されていた。

それゆえ、本件治験の治験実施計画においては、本件被験薬の反復投与の際に、投与量の急激な減量や投与中止を行うことなく、被験者に対する投与量を漸減する必要があることを前提とした投与スケジュールが採用される必要があり、かつ、本件被験薬の投与完了後の被験者に自殺企図等の中枢神経症状（離脱徴候）が発現することを想定し、単に緊急搬送先やその手順を定めるだけでなく、投与終了後も離脱徴候等の出現の有無について慎重な観察を行うとともに、現に被験者に離脱徴候等の中枢神経症状が発現した際には、速やかに精神科・神経内科等の中枢神経領域の専門的な医療を適切に提供しうる診療体制が予め講じられている必要があった。

（２）離脱徴候への配慮を欠いたままの治験の実施

しかしながらエーザイは、本件被験薬及び類薬であるフィコンパの作用機序やこれによる中枢神経症状等に関する情報（自殺・自傷に関連する有害事象を含む）を知悉していたにも関わらず、本件被験薬の反復投与を行うにあたっては、同一量を１日１回連続投与し、１０日間の投与を終えたら、その時点で本件被験薬の投与を終

⁴⁴ 以上につき「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」の改訂等について(薬生薬審発 1225 第 1 号令和元年 12 月 25 日)
http://www.nihs.go.jp/dbcb/TEXT/yakuseiyakushinnhatsu_1225_1.pdf

了するという治験実施計画を立案し、反復投与終了にあたって本件被験薬の投与量を漸減するという配慮を加えることはなかった。

また、エーザイが本件治験を依頼した墨田病院は、成人健康者を対象とする臨床試験を専業とし、保険診療を行っていない病床数 58 床の病院であって、精神科や神経内科等の中樞神経領域の専門医は所属しておらず、精神科診療を院内で行い得る体制はなく、治験責任医師等の中にも、こうした中樞神経領域の専門医は含まれていなかった。

しかもエーザイは、かかる墨田病院に本件治験の実施を依頼したにも関わらず、墨田病院では対応できないような中樞神経症状等の有害事象が発現した際の対応について、墨田病院との間で十分な協議を行っておらず、治験責任医師等に中樞神経領域の専門医を加えるよう求めることもなく、墨田病院と中樞神経領域の専門医との間の連携体制の構築についての具体的な対応を促すこともなかった。

そして、6 月 24 日午後 3 時に墨田病院に診察を求めて再来院した本件被験者が、不安感に襲われたために来院したことや 6 月 22 日以降に幻視・幻聴・不眠等の症状があったことを現に申告しており、かつ、看護師によっても、本件被験者の顔色が不良で、酷く怯えた様子であったことが現認されていたにも関わらず、診察を担当した治験責任医師は、本件被験薬の投与終了後の中樞神経症状（離脱徴候）の発現を想定せずに帰宅させてしまったところ、本件被験者は、希死念慮を含む内容の手記を自宅に残した上で、6 月 25 日午前 8 時に電柱から飛び降りて死亡するに至ったのである。

（３）被験者の安全を確保するための GCP 省令の各規定からの重大な逸脱

このような本件被験者が死亡に至った経緯に照らせば、6 月 24 日の再来院時の診察を担当した治験責任医師には、被験者に有害事象が生じて治療が必要と認めるときには、その旨を被験者に通知しなければならないとする GCP 省令 45 条 4 項からの重大な逸脱が認められる。

また、上記のとおり の治験実施体制に照らせば、治験実施医療機関である墨田病院の長及び治験責任医師等には、被験者に生じた有害事象に対して適切な医療が提供されるよう、事前に必要な措置を講じておかなければならないとする同省令 45 条 3 項からの重大な逸脱が認められる。

そして同様に、治験依頼者であるエーザイには、治験を適正に行うことのできる十分な臨床経験を有し、被験薬の適切な使用方法に精通する治験責任医師を選定しなければならないとする同省令 6 条からの重大な逸脱が認められる。

6 GCP 省令からの重大な逸脱②：離脱徴候・自殺企図等の可能性を文書で説明しな いまま治験を実施したこと

(1) ヒト初回投与試験におけるインフォームドコンセントの重要性

GCP 省令 50 条は、治験責任医師等に対し、被験者を治験に参加させる際には、あらかじめ治験の内容等を文書で説明し、文書による同意を取得しなければならないと定めている。これは、被験者が自己決定権を適切に行使するためには、被験薬の危険性等の重要な情報については文書で提供される必要があることに基づくものであり、被験者からの確実なインフォームドコンセントに基づいて治験が行われることを求めた、被験者保護の理念の中核に関わる規定である。

こうした被験者保護の理念を具体化するために、GCP 省令 51 条 1 項 5 号では、予測される被験者に対する不利益について説明文書を交付しなければならないと定められているのであるから、本件被験者には、本件治験への参加の同意を確認する前に、本件被験薬に中枢神経症状の発現可能性があることや、本件被験薬の類薬の添付文書の重大な注意事項として自殺企図等の中枢神経症状の発現可能性に対する注意事項が記載されていること、類薬においては自殺例が報告されていること、さらには中枢神経に作用する薬剤を中止した後は離脱徴候が出現する可能性があること等に関する情報が、文書によって丁寧に説明される必要があった。

とりわけ本件治験が、安全性が確認されていない物質を健康成人に初めて投与する試験であるヒト初回投与試験であったことに照らせば、かかる情報について文書による事前の説明が欠けるようなことは、およそあってはならない事態である。

(2) 文書による離脱徴候・自殺企図等の可能性の説明の欠落

しかしながら、墨田病院では、2019 年 5 月 16 日に来院した本件被験者に対して、本件治験の説明を行った際、こうした本件被験薬の危険性に関する情報について、文書による説明を行わなかった。

また、治験依頼者であるエーザイも、治験実施医療機関である墨田病院に対し、こうした中枢神経症状の発現可能性や離脱徴候の危険性等について被験者に対して文書で説明する必要があるという情報を、墨田病院の長に対して提供しなかった。

(3) インフォームドコンセント原則に関する GCP 省令の各規定からの重大な逸脱

以上に照らせば、本件被験者に本件治験の説明を行った治験責任者等には、インフォームドコンセント原則に則って被験者に治験のリスクを確実に伝えるために治験内容について文書での説明を求めた GCP 省令 50 条及び同 51 条 1 項 5 項からの重大な逸脱が認められる。

また同様に、エーザイには、治験依頼者が治験実施医療機関の長に対して被験薬の安全性に関する情報を提供しなければならないと定めた GCP 省令 20 条 1 項からの重大な逸脱が認められる。

7 総括

以上のとおり、エーザイ・墨田病院事件においては、少なくとも、①投与中止後の中枢神経症状（離脱徴候）の発現を想定した措置が欠けていたこと及び②離脱徴候・自殺企図等の可能性を文書で説明しないまま治験を実施したことの 2 点に関連して、GCP 省令上の被験者保護に関する規定からの重大な逸脱が認められる。

しかしながら、厚生労働省は、PMDA に本件死亡事故の調査を行わせた上で、2019 年 11 月 29 日に本件治験においては全般的な治験実施体制等に GCP 省令からの重大な逸脱に該当する所見は認められなかったとする PMDA による評価を追認しており、その認識には重大な誤りがある。

エーザイ・墨田病院事件から真の教訓を得るためには、独立性・中立性・公正性の担保された再調査を実施して、本件被験者が死亡に至った根本原因を分析することが不可欠である。

以上から、当会議は、厚生労働大臣に対し、要望の趣旨記載のとおり要望する。

以 上

【薬機法関連条文】

80 条の 2（治験の取扱い）

1 項 治験の依頼をしようとする者は、治験を依頼するに当たっては、厚生労働省令で定める基準に従ってこれを行わなければならない。

4 項 治験の依頼を受けた者又は自ら治験を実施しようとする者は、厚生労働省令で定める基準に従って、治験をしなければならない。

5 項 治験の依頼をした者は、厚生労働省令で定める基準に従って、治験を管理しなければならない。

9 項 厚生労働大臣は、治験の対象とされる薬物等の使用による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、治験の依頼をしようとし、若しくは依頼をした者、自ら治験を実施しようとし、若しくは実施した者又は治験の依頼を受けた者に対し、治験の依頼の取消し又はその変更、治験の中止又はその変更その他必要な指示を行うことができる。

87 条（罰則）

次の各号のいずれかに該当する者は、五十万円以下の罰金に処する。

⑩第八十条の二第一項、第二項、第三項前段又は第五項の規定に違反した者

90 条（両罰規定）

法人の代表者又は法人若しくは人の代理人、使用人その他の従業者が、その法人又は人の業務に関して、次の各号に掲げる規定の違反行為をしたときは、行為者を罰するほか、その法人に対して当該各号に定める罰金刑を、その人に対して各本条の罰金刑を科する。

② 第八十四条・・・【中略】・・・第八十七条又は第八十八条 各本条の罰金刑

【GCP 省令関連条文】

6 条（医療機関等の選定）

治験の依頼をしようとする者は、第三十五条に掲げる要件を満たしている実施医療機関及び第四十二条に掲げる要件を満たしている治験責任医師を選定しなければならない。

20 条(副作用情報等)

1 項 治験依頼者は、被験薬の品質、有効性及び安全性に関する事項その他の治験を適正に行うために必要な情報を収集し、及び検討するとともに、実施医療機関の長に対し、これを提供しなければならない。

42 条(治験責任医師の要件)

治験責任医師は、次に掲げる要件を満たしていなければならない。

- ①治験を適正に行うことができる十分な教育及び訓練を受け、かつ、十分な臨床経験を有すること。
- ②治験実施計画書、治験薬概要書及び第十六条第七項に規定する文書に記載されている治験薬の適切な使用方法に精通していること。

45 条(被験者に対する責務)

- 3 項 実施医療機関の長及び治験責任医師等は、被験者に生じた有害事象に対して適切な医療が提供されるよう、事前に、必要な措置を講じておかななければならない。
- 4 項 治験責任医師等は、被験者に有害事象が生じ、治療が必要であると認めるときは、その旨を被験者に通知しなければならない。

50 条(文書による説明と同意の取得)

1 項 治験責任医師等は、被験者となるべき者を治験に参加させるときは、あらかじめ治験の内容その他の治験に関する事項について当該者の理解を得るよう、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得なければならない。

51 条(説明文書)

- 1 項 治験責任医師等は、前条第一項の説明を行うときは、次に掲げる事項を記載した説明文書を交付しなければならない。
- ⑤予測される治験薬の効果及び予測される被験者に対する不利益

薬生薬審発 1204 第 2 号

令和元年 12 月 4 日

エーザイ株式会社

代表執行役 CEO 内藤 晴夫 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長



健康成人を対象とした治験における死亡例発生事案に伴う
改善措置の実施について

本年 6 月に発生した標記の事案について、令和元年 9 月 3 日に実施した、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 80 条の 4 第 2 項及び第 80 条の 5 第 1 項の規定に基づく貴社に対する立入検査等の結果に基づき、独立行政法人医薬品医療機器総合機構により、別添のとおり調査結果報告書が取りまとめられました。

健康成人を対象とした治験における被験者の死亡という転帰の重大性を考慮すると、標記事案は、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年厚生省令第 28 号）第 1 条に規定されている被験者の安全の保持の観点から、重く受け止めるべき事案と考えます。

については、調査結果報告書の「3. 機構における調査結果」に基づき、再発防止を図るため、今後どのように貴社が依頼する治験における改善措置を講じるか、12 月 25 日までに文書で報告ください。



薬生薬審発 1204 第 3 号

令和元年 12 月 4 日

医療法人相生会 墨田病院

院長 生島 一平 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長



健康成人を対象とした治験における死亡例発生事案に伴う
改善措置の実施について

本年 6 月に発生した標記の事案について、令和元年 8 月 22 日に実施した、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 80 条の 4 第 2 項及び第 80 条の 5 第 1 項の規定に基づく貴院に対する立入検査等の結果に基づき、独立行政法人医薬品医療機器総合機構により、別添のとおり調査結果報告書が取りまとめられました。

健康成人を対象とした治験における被験者の死亡という転帰の重大性を考慮すると、標記事案は、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年厚生省令第 28 号）第 1 条に規定されている被験者の安全の保持の観点から、重く受け止めるべき事案と考えます。

ついては、調査結果報告書の「3. 機構における調査結果」に基づき、再発防止を図るため、今後どのように貴院が実施する治験における改善措置を講じるか、12 月 25 日までに文書で報告ください。



令和元年12月24日

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長 殿

エーザイ株式会社

代表執行役CEO 内藤 晴

令和元年12月4日付 薬生薬審発 1204 第2号「健康成人を対象とした治験における死亡例発生事案に伴う改善措置の実施について」の指示に基づき、弊社の改善措置を別紙の通り、ご報告申し上げます。弊社は、このたびの調査結果を真摯に受け止め、臨床試験実施に際しての安全対策の一層の強化を進めてまいります。特に、開発品として最初の臨床試験（First in Human 試験）においては、試験実施計画の作成プロセス、臨床試験のモニタリング、および臨床試験実施医療機関の体制確認等における被験者様のさらなる安全性確保に向けた対策を講じて参ります。

(別紙)

健康成人を対象とした治験における死亡例発生事案に伴う改善措置

エーザイ株式会社

1. 調査結果報告書「3.3.1 治験依頼者における対応について」に関する改善措置

独立行政法人医薬品医療機器総合機構の調査結果報告書において、治験依頼者における対応が必要とされた事項に関する改善措置は、下記の通りです。

開発段階に応じて、被験薬のリスクを十分に勘案した上で治験実施医療機関及び治験責任医師等の満たすべき要件を設定すること。

被験薬のリスクをモニター・管理するために、実施医療機関及び治験責任医師に必要な具体的な要件（設備、専門医の参加、緊急時の体制等）を設定し、選定することを徹底しました。中枢神経系に作用する薬剤に関しては、精神科医が参加可能な医療機関での実施を必須条件と致しました。また、治験実施医療機関及び治験責任医師の選定記録は、後述する [] で確認する体制としました。

また、潜在リスクの特定が重要となるため、薬理作用や標的部位のあらゆる様相を想定して実験を行い、化合物の作用機序に応じて付加的な非臨床安全性薬理研究を検討するよう、前臨床評価体制も強化致しました。

治験実施時までには得られている非臨床、臨床試験成績、作用機序から想定される有害事象、類薬等の添付文書で注意喚起されている事象のうち、重大な転帰につながる可能性のある事象については、治験実施医療機関に対して十分な説明を行うとともに、被験者に文書を用いて適切に情報提供を行うように伝達すること。

治験依頼者から提供する同意説明文書案の記載に関して、下記の改善措置を関係者に徹底し、実行しております。

被験者同意説明文書には、非臨床、臨床試験成績、作用機序や類薬等の添付文書の注意喚起などから考えうる全ての潜在的リスクを明確に記載する。特に、重大な転帰につながる有害事象が想定される場合は、その頻度に関わらず記載する。

さらに、中枢神経系に作用する薬剤に関しては、特定されたメカニズムや非臨床的知見、類薬での注意喚起がない場合にも、一般的に自殺念慮・企図のリスクがあることを同意説明文書に盛り込む。

また、今回の調査結果を踏まえ、治験実施医療機関に対して、重大な転帰につながる可能性のある事象に関する説明とそれらに対応する手段、被験者保護の措置や体制の確認・協議を十分行うよう留意し、その記録を残すよう徹底致します。

治験実施前に発現が想定される重大な転帰につながる可能性のある事象について、その事象の重篤性や生じる症状から被験者が被るリスクを想定し、当該リスクに対応する人員が、例えば治験責任医師、治験分担医師として参加可能であるか確認すること。その上で、当該事象に対する臨床の専門医師が、治験責任医師・治験分担医師に含まれない場合は、専門外の事象が生じた場合の対応について事前に治験実施医療機関と専門の医師/施設との連携体制を構築し、即時の対応が可能となるような体制が構築されていることを確認すること。

非臨床、臨床試験成績、類薬の情報、作用機序から想定されるリスクをモニター・管理するために、実施医療機関及び治験責任医師に必要な具体的な要件（設備、専門医の参加、緊急時の体制等）を設定し、選定することを徹底しました。中枢神経系に作用する薬剤に関しては、精神科医が参加可能な医療機関での実施を必須条件としました。治験責任医師・治験分担医師に専門医が含まれない場合は、治験実施医療機関と専門の医師/施設との連携体制が構築され、即時の対応が可能であることを事前に確認し、その記録を残します。この確認記録を、後述する [] で再確認する体制としました。

ただし、中枢神経症状を来す事象、例えば、幻覚・妄想等により被験者が病識がない状態に至る可能性のある薬剤や、類薬において幻覚・妄想の発現や自殺又は攻撃性・敵意の注意喚起が行われている薬剤については、自殺等の重大な転帰を生じさせるリスクが高いと考えられることから、精神科医や神経内科医の診察が施設内で可能な治験実施医療機関に依頼をする、若しくは治験責任医師・治験分担医師に精神科医や神経内科医を含めること。また、当該薬剤においては、家族等の保護者の関与も事前に検討すること。

中枢神経系に作用する薬剤に関しては、精神科医が参加可能な医療機関での実施を必須条件としました。

また、今回の調査結果を踏まえ、中枢神経系に作用する薬剤の治験に関しては、ご家族等の保護者の関与方法（ご家族への緊急時の連絡等）を事前に検討し、実施医療機関にその徹底、並びに被験者に十分な説明と同意取得を依頼します。

2. 社内体制の強化

上記の改善措置に加え、前臨床安全性評価、治験実施計画の作成及び実施の安全対策の強化を企図し、下記の社内体制の強化を実行しました。

1) 前臨床安全性評価の強化 (9月12日付)

既存の心臓血管系評価組織に、中枢神経系の安全性薬理評価機能を追加し、[]部を新設しました。既存の評価項目に加えて、作用機序や標的分子（作用部位）の特性に合致した行動薬理・神経薬理試験を実施し、前臨床段階から臨床へ移行するプロジェクトのリスク評価を担います。

2) []の新設 (10月1日付)

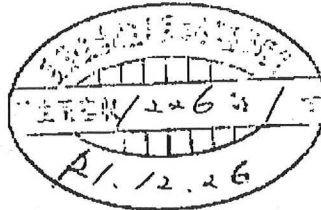
プロジェクトオーナーであるビジネスグループとは独立した客観的な立場で、前臨床安全性及び品質データ、並びにプロトコルのリスク対策に関して、倫理的・科学的な評価を行い、FIH試験開始の妥当性を最終確認する場として []を新設しました。FIH単回・反復投与試験を審議対象とし、プロトコル、被験者同意説明文書、実施医療機関及び治験責任・分担医師の選定記録並びに重大な転帰につながる可能性のある事象に対する体制等を確認し、審議します。また、試験開始後に投与量追加等の計画変更があった場合や試験中止に関しても審議致します。

3) 社内精神科専門医の配置 (2020年1月1日付)

2020年1月1日付で、精神科医 []をニューロロジービジネスグループ (NBG) のデピュティプレジデントに任命し、全ての重要意思決定に関与致します。その他に、NBGでは、Chief Clinical Officerに [] (神経内科医)、Chief Medical Officerに [] (精神科・神経内科医) が任命されており、また、日本人神経内科医がプロトコル審議会議体に参画しております。

以上の措置に加え、「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するガイダンス」等の各国のガイダンスを参考に、安全性に配慮した試験計画を立案し、実行してまいります。

(以 上)



令和元年 12 月 24 日

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長 殿

医療法人相生会 豊田
院長 生島 一平

令和元年 12 月 4 日付け薬生薬審発 1204 第 3 号「健康成人を対象とした治験における死亡例発生事案に伴う改善措置の実施について」につきまして、今後当院で実施する治験におきましては、下記の通り改善措置を講じることといたしましたので、ご報告いたします。

記

薬機発第 112720 号 調査結果報告書

「3.3.2 治験実施医療機関における対応について」より

治験実施時までには得られている非臨床や臨床試験成績から想定される有害事象や類薬等の添付文書で注意喚起されているような事象のうち、重大な転帰等につながる可能性のある事象については、文書を用いて十分に情報提供を行い、被験者の安全性確保の観点からも心身の変調が生じたら速やかに申告する必要があることを被験者に伝達すること。

上記以外にも重篤な事象が発現する可能性があり、重篤な事象が発現した場合は、治験責任医師の判断により、入院期間の延長や緊急入院等の被験者の保護に必要な措置への協力を依頼する可能性があること、特に中枢神経症状を伴う重大な転帰につながる可能性がある場合には、精神保健指定医の診察への協力を依頼する可能性があること、そのために家族等に連絡する可能性があることを、文書を用いて被験者に十分な説明を行い、同意を得ること。

<改善措置>

同意取得前の説明において、説明文書・同意文書を用いて、重大な転帰等につながる可能性のある事象について被験者に十分に情報提供を行い、被験者の保護に必要な措置への協力についてもご理解いただくよう、十分に説明することを徹底いたします。

そのために、当院の説明文書・同意文書の雛形に以下を明記いたしました。

「予期される臨床上の危険性」

- ・ 治験実施時までには得られている非臨床や臨床試験成績から想定される有害事象や類薬等の添付文書で注意喚起されているような事象のうち、重大な転帰等につながる可能性のある事象について。
- ・ 入院期間の延長や緊急入院等の被験者の保護に必要な措置への協力を依頼する可能性があること、精神科医等の専門医の診察への協力を依頼する可能性があること。
- ・ 家族等に連絡する可能性があること。

「被験者が守るべき事項」

- ・ 心身の変調が生じた場合に速やかな申告する必要があること。
- ・ 家族等の確実な連絡がとれる緊急連絡先を記載する必要があること。

同意説明文書文例（該当箇所抜粋）

「予期される臨床上の危険性」

治験ではこれまでに報告されている事象以外にも、新たな事象が発生する可能性があります。

発生した事象の種類や程度によっては、治験を担当している医師の判断で、入院期間の延長や他の病院へ緊急入院をしていただく可能性があります。また、精神科医などの専門医の診察を受けていただく可能性もあります。ご家族等に緊急で連絡しなければならぬ場合がありますので、ご了承ください。

あなた自身を守るために、これら必要な措置へのご協力をお願いいたします。

作成注意事項

- ・ 治験実施までに得られている非臨床、臨床試験成績、作用機序から想定される有害事象、類薬等の添付文書で注意喚起されているような事象も含めて記載する。
- ・ 中枢神経系に作用する薬剤に関しては、一般的に自殺念慮・企図のリスクがあることを記載するとともに、そのリスクが当該治験薬の対象疾患、作用機序等に基づく場合は、理由についても記載して適切に注意喚起する。
- ・ 上記以外にも新たな事象が発生する可能性があることを記載する。
- ・ 発生した事象によっては、治験責任医師/分担医師の判断により、被験者の保護に必要な措置をとる可能性があることを記載する。
 - 入院期間の延長や緊急入院等
 - 専門医の受診（必要に応じて、診療科名を明記する）
 - 家族等への連絡
- ・ 必要に応じて、治験ごとの実施手順についても記載する

- 特定の事象が発生した場合に、使用する可能性のある薬剤
- 特定の事象が発生した場合に、特定の医療機関や診療科（専門医）を受診すること
- 中枢神経症状を伴う事象が発生した場合には、精神科医（精神保健指定医を含む）の診察を受けること

「被験者が守るべき事項」

治験ではこれまでに報告されている事象以外にも、新たな事象が発生する場合があります。あなたの安全を守るために、治験期間中、体調や気分などいつもと違うと感じた場合は、治験と関連があるかないかに関わらず、担当医師やスタッフに申し出てください。

ご家族等に緊急で連絡しなければならない場合がありますので、ご家族等の緊急連絡先は、確実に連絡が取れる連絡先をご記載ください。

作成注意事項

- ・ 被験者の安全性確保の観点からも、心身の変調が生じたら速やかに申告する必要があることを記載する。
- ・ 治験責任医師/分担医師の判断により、家族等へ連絡することがあるため、緊急連絡先は正しい連絡先を記入するよう記載する。
- ・ 治験実施計画書の遵守事項とは区別して、説明がしやすいように、必要に応じて枠で囲むなどの工夫をする。

中枢神経系に作用する薬剤では、投与中だけでなく投与終了後の血中濃度が低下する時期にも有害事象が発現する可能性があることを治験実施医療機関の担当者が十分に理解し、治験薬投与終了後も投与中と同様に、被験者の申告に加えて、医療関係者においても被験者の状態を詳しく観察し、発現の有無についても記録すること。

<改善措置>

治験開始前に行う各治験のトレーニングにおいて、非臨床や臨床試験成績から想定される有害事象や類薬等の添付文書で注意喚起されている事象のうち、重大な転帰等につながる可能性のある事象については、血中薬物濃度の消失時期においても、その事象を見出す方法を含め治験実施担当者に周知し、各治験で想定されるリスクに応じた被験者の観察・記録手順を共有いたします。

なお、看護記録の書式については、被験者からの申告に加えて、個々の被験者の状態の詳細な観察結果を記録するとともに、異常や所見が認められない場合でもその旨を記録し、内容が治験責任医師・治験分担医師に確実に伝達されたか確認できるよう変更いたしました。

また、巡視については、夜間の見回りの際も、個々の被験者に対し、不眠も含め何等かの異常所見が発現していないかを詳細に観察し記録することを徹底いたします。

重大な転帰につながる可能性のある事象が発現した際には、速やかに当該事象等について臨床経験のある専門の医師の意見を参照する等、適切な連携体制を整備すること。

<改善措置>

発現が想定される重大な転帰につながる可能性のある事象については、その事象の重篤性や生じる症状から被験者が被るリスクを特定し、治験責任医師・治験分担医師による対応可能か否かを、事前に依頼者と十分協議し受託の可否を判断いたします。

治験責任医師・治験分担医師による対応が不十分であると考えられる場合は、専門の医師/施設との連携体制を整え、即時の対応が可能となった後にのみ、当該治験を受託することといたします。

なお、中枢神経症状が発現する可能性のある薬剤については、精神保健指定医を治験分担医師に含める体制を構築いたしました。

令和元年 11 月 27 日付け薬機発第 112720 号「調査結果報告書」を真摯に受け止め、今後、GCP の理念に従い、より被験者の安全性確保の向上に務めて参ります。

以上