

治験と被験者死亡との間の因果関係の証明

メディカルオンライン医療裁判研究会

【概要】

男性(年齢不詳)は、定期健康診断を実施している診療所からの勧めで、食欲を減退させることによって体重を減らす薬の治験に参加したが、その最中に平滑筋肉腫を発症し、その後死亡した。

これを受けて、男性の妻が、治験を実施していた製薬会社に対し、製薬会社の定める治験の補償制度による補償金の支払いを請求した事案である。

裁判所は、治験と平滑筋肉腫発症との間に因果関係がないとして、妻の請求を棄却した。

キーワード: 治験, 平滑筋肉腫, リモナバント, 補償金, 因果関係の証明

判決日: 東京地方裁判所平成24年8月9日判決

結論: 棄却(請求額2400万円)

【事実経過】

年月日	詳細内容
平成19年7月	Aは、勤務先の定期健康診断を実施しているH診療所からの勧めで、I社の製造する治験薬リモナバントの治験に参加することとした。その際、Aは、後記「I社の補償制度」記載の補償制度に関する書面を受け取った。リモナバントは、食欲を減退させることにより、結果的に体重を減らし、また、脂肪細胞や肝臓などに作用して、肥満による合併症(脂質代謝異常や糖尿病など)を改善させることが期待される薬であり、その治験は脂質異常を有する肥満症患者を対象に行われていた。 ※なお、精神医学的障害に対する懸念から、平成20年10月23日、欧州医薬品審査庁によりEUにおけるリモナバントの一時販売停止が勧告され、同年11月5日、日本を含む全世界において臨床試験が中止された。

8月16日	Aは治験薬の服用を開始したが、最初の4週間はプラセボが投与された。
9月13日	Aは実際にリモナバントの服用を開始した。
10月頃	Aは、治験開始後は順調に体重が減少し、空腹感が消失するようになった。
平成20年 4月17日～	Aに食欲不振、胃膨満、味覚障害および後背部痛の症状がみられるようになる。
5月17日	Aに便秘が発現した。
5月20日	治験は中止された。 Aに対し、血液検査、腹部超音波、上部消化管X線、腰椎レントゲン等の検査が行われたが、特に異常は認められなかった。
6月19日	Aに対し、血液検査、胸部・頸椎・

	腰椎レントゲン、腹部超音波、上部消化管X線等の検査が行われたが、異常は認められなかった。
7月2日	腹部CT検査にてAの椎体に溶骨性変化が散見された。
7月17日	骨病変の精査のため、腰椎MRI検査が行われた。 その結果、全椎体に多発性びまん性骨転移との疑いがある(これによる圧迫骨折も認められた)と診断された。
8月1日	Aは、J病院消化器内科に入院し、各種検査を受けた結果、骨髄生検において骨髄内に平滑筋肉腫の浸潤が認められ、平滑筋肉腫多発性骨転移(原発巣不明)と診断された(以下、「本件症状」という)。
平成21年 9月28日	Aは本件症状により死亡した。

【I社の補償制度】

I社は、リモナバントの治験に関し、治験薬の副作用等により生じた健康被害の場合には、I社の定める補償制度に基づきその治療にかかった医療費や医療手当を、また、後遺障害が残った場合には障害補償金などを医薬品副作用被害救済制度の救済給付を参考に補償を行うこととして、被験者に対し、「I社補償制度の概要」と題する書面を交付している。

同書面では、被験者が治験に起因した健康被害を受けた場合、I社がこれを補償するものとされ、「治験に起因した健康被害」とは、治験との因果関係が否定されるもの以外の健康被害をいう、とされている。また、因果関係がないことを証明する責任をI社が負うものとされている。

因果関係の判定については、治験担当医師の意見を参考に、I社の責任で行うとされ、I社の判定に

不服がある場合には、被験者の同意を得た上で、I社の費用で、日本医事法学会会員など中立的な第三者を判定委員とする判定委員会に判定を依頼することとされている。また、判定委員会の判定に不服がある場合は、通常の民事訴訟等、民事責任ルールによる解決となる、とされている。

補償の内容は、医療費、医療手当、補償金の3種類であり、被験者が治験に起因して死亡した場合には、I社が医薬品副作用被害救済制度を参考に遺族に対して遺族補償金および葬祭料を支払うとされている。

【ガイドラインの記載】

医薬関連企業における法務関係に関する研究団体である「医薬品企業法務研究会(医法研)」の定める「被験者の健康被害補償に関するガイドライン」(当時)では、「治験と健康被害との因果関係が否定される場合は、補償の対象にならない。因果関係の否定は、治験依頼者の責務とする。立証の程度は、合理的に否定できればよい(証拠の優越で足りる)」と定められている。

【争点】

- ・ リモナバントの服用と平滑筋肉腫発症との間の因果関係の有無

【裁判所の判断】

1. 因果関係の証明責任について

妻Bによる補償金請求権は、I社との治験契約に基づくものであり、同契約において、因果関係がないことを証明する責任をI社が負うことや、治験との因果関係が否定されるものは補償の対象とならない

ことが規定されている。このことに照らせば、その証明責任の点を含めて補償金請求権の内容となっているものと解される。そして、補償金請求権を訴訟外で行使するか訴訟上行使するかによってその内容が異なることは不合理である上、補償金請求権の性質に照らし、因果関係の立証についての規定には合理性があり、裁判所の審理に支障を来す要素もないことから、本件訴訟においても、因果関係がないことを証明する責任をI社が負う。

2. 立証の程度について

因果関係の立証の程度については、本件治験契約において、特段の定めがあると認めるに足りる証拠はないから、民事訴訟における一般原則どおり、I社は、因果関係がないことについて高度の蓋然性をもって立証することが必要である。

これに対し、I社は、医法研ガイドラインの記載を根拠に、因果関係がないことの立証は証拠の優越の程度で足りると主張するが、本件補償制度の内容は、「I社補償制度の概要」の文言に基づいて解釈されるべきで、ガイドラインの規定が必ずしも本件補償制度の内容になるものではない。そして、本件補償制度においては、因果関係がないことを証明する責任をI社が負うとされているのみで、証明の程度については何ら規定されていないのであるから、I社の主張は認められない。

3. 因果関係の有無について

(1) 上記の事実経過によれば、Aには、全椎体にわたる骨転移またはこれによる圧迫骨折等を原因とする背部痛が生じていたものであり、この症状は既に平成20年4月17日には生じていたものといえる。Aがリモナバントの服用を開始したのは平成19年9月13日であるから、Aには、リモナバントの服用から約7ヵ月後には、平滑筋肉種等による症状が現れ、少なくとも約10ヵ月後には骨転移も多発していたこ

とになる。

(2) 悪性腫瘍の発現・成長等に関しては、提出された各種文献や意見書から、以下のような医学的知見が認められる。

- ① 一般に1個の変異細胞が発生し、臨床癌としてやがて発見されるまでには、臓器によって多少のずれがあろうが、平均20年という期間が必要であると考えられている(町並陸生, 他. 標準病理学. 東京: 医学書院; 1997.)。
- ② 遺伝子の変異の発生から悪性病変ができるまでに10年ほどの時間がかかり、さらに原発巣から転移する病変ができるまでに5年の時間がかかる。(J病院小児腫瘍科科長意見書)
- ③ ヒトの典型的な腫瘍の増殖について、腫瘍が顕著になるまでには何年もかかることがあり、腫瘍がはじめてX線で検知できるようになるまで、30回近く腫瘍細胞の倍増が行われる(Alberts B, 他. 細胞の分子生物学 第4版. 東京: ニュートンプレス; 2004.)
- ④ 平滑筋腫の患者4件、平滑筋肉腫の患者3件について経過観察を行い、全ての腫瘍を手術で摘出し、各腫瘍の変性について評価したところ、7件の腫瘍の倍加時間(ダブリングタイム)は5~27ヵ月までさまざま、平均16ヵ月であり、平滑筋腫の平均倍加時間は20ヵ月、平滑筋肉腫では11ヵ月であった。(J Surg Oncol 第60巻1995年発行)
- ⑤ 胃筋原性腫瘍(平滑筋腫9件、平滑筋肉腫2件)について、発育速度を検討したところ、平滑筋腫で増大したものは、ダブリングタイムが20.3ヵ月から103.3ヵ月で平均48.0ヵ月、平滑筋肉腫では、5.2ヵ月と11.9ヵ月であった。また、他の研究において、平滑筋肉腫のダブリングタイムが0.8から18.1ヵ月で、平均8ヵ月であった例があった(「癌の臨床」第37巻第7号1991年発行)。

以上によれば、平滑筋肉腫等の悪性腫瘍について、遺伝子の変異から病変が発生し、さらに転移が生じるまでに要する時間には大きな幅があり、個体差も大きいものと解される。しかし、1個の変異細胞が発生し、臨床癌と発見されるまで平均20年、遺伝子の変異の発生から悪性病変ができるまでに10年かかるという報告があること、X線検査等による腫瘍が発見されるまで、30回近くの細胞の倍増が必要であるという報告や、転移については、原発巣から転移する病変ができるまでに5年かかるという報告がなされていることからすれば、ダブルタイムが報告例の中で最も短い0.8ヵ月という例を考慮しても、少なくとも約10ヵ月という短期間で、遺伝子に変異が生じて、肉腫が発生し、検査で発見される程に成長し、さらに多数の骨転移が生じる状態に至ることは通常考え難いといわざるを得ない。

むしろ、リモナバントの服用を開始した平成19年9月13日時点では、すでにAの体内に悪性腫瘍が存在したものと考えるのが合理的である。(意見書においても同趣旨のことが述べられている)

以上からすれば、Aのリモナバントの服用と本件症状の発生とは、その時間的な経過からして、因果関係はないと考えるのが合理的であり、この点について高度の蓋然性をもって証明がなされているといえる。

一方、Bは、因果関係を否定するためには、リモナバントにおよそ人間の体にがん細胞を発生させる可能性がないこと、リモナバントががん遺伝子の働きに何らかの積極的な影響を及ぼす可能性がないこと、およびリモナバントががん抑制遺伝子の働きに何らかの抑制的な影響を及ぼす可能性がないこと、のすべてを立証しなければならないとする。しかし、因果関係がないことの証明といっても、およそリモナバントが一般にがん等の悪性腫瘍に影響を及ぼす可能性がないことを立証しなければならないわけではなく、本件におけるAのリモナバントの服用と本件症状

の発生との間に、時間的な経過等の点において、高度の蓋然性をもって合理的に両者の関連性が否定される場合には、両者に因果関係がないといえることができるというべきである。

【コメント】

1. 本裁判例の意義

医療行為によって健康被害等が生じ、それを巡って紛争に発展すると、関係医療従事者は、カルテの提出や医学文献の提示、ときには法廷での証言など、さまざまな形で資料の提供を求められる。また、第三者としての立場からの意見を求められることもある。これらの資料は、いずれも紛争解決のために用いられるが、こと訴訟においては、当事者が行う立証活動のために用いられることになる。

本裁判例は、治験において被験者に健康被害等が生じ、製薬会社に対する補償金の請求がなされたケースであり、因果関係がないことの証明責任を製薬会社側が負うとしつつ、訴訟に提出された各種の資料(証拠)からその証明が十分になされたとして、補償金請求を認めなかった事例である。一般的に医療訴訟では、医療従事者が証拠となる資料を提供する立場になりうることから、そのような資料の訴訟上の扱いについて参考になると考え、本裁判例を紹介する次第である。

2. 因果関係の証明責任と証明の程度について

ある医療行為によって健康被害等が生じたとして、その損害賠償等が訴訟において請求される場合、医療行為と健康被害との間に因果関係が認められなければならない。

この因果関係は、通常、損害賠償を請求する側が、証拠によって証明する責任を負う。これを証明責任といい、因果関係の証明責任を負うということは、すなわち、証明できなかった場合には因果関係がない

ものとして扱われるということの意味する。

医療訴訟において、証明責任を負う者による因果関係の証明は、一般に、ただ単に相手の証拠よりも心証の面でわずかでも上回る証拠を出せばよい(証拠の優越)というものではなく、原因結果の関係があることの「高度の蓋然性を証明すること」とされている。

本件では、通常の医療訴訟と異なり、損害賠償を請求する者ではなく、治験を依頼した製薬会社側に因果関係の証明責任があるとされた。つまり、Aの本件症状と治験との間に因果関係がないことをI社が証明しなければならず、それができなかつた場合には、因果関係があるものと扱われ、補償金の支払義務が生じるとされたのである。

本件で因果関係の証明責任がI社に課されたのは、Bの請求が通常の損害賠償請求ではなく、治験による健康被害の補償制度に則った請求であったためである。I社の補償制度において、因果関係を否定する証明責任はI社にあることが明示されていたことから、そのことも補償金請求権の内容に含まれている、とされた。

【裁判所の判断】に示されたとおり、本件においては、製薬会社が、治験と本件症状との間に因果関係がないことの証明に成功している。

因果関係のないことが証明された具体的なプロセスとして、まず、【裁判所の判断】3.(1)のとおり、診療録等の証拠から、Aの治験中の経過が認定され、次に、3.(2)のとおり、各種医学文献や意見書といった証拠から、それぞれの医学的知見が認められている。その上で、医学的知見を治験中の経過にあてはめると、リモナバントの服用を開始した平成19年9月13日以降に、遺伝子に変異が生じて、肉腫が発生し、検査で発見される程に成長し、多数の骨転移が生じる状態に至ったとは考えられず、同日の時点ですでにAの体内に悪性腫瘍が存在したものと考えるのが合理的である、との結論が導かれた。

本裁判例は、因果関係がないことが、カルテや医学文献等の証拠から十分に証明された事例といえよう。

3. 証明責任の実際と証拠の収集

通常の医療訴訟においては、本件とは異なり、医療行為と悪しき結果との間の因果関係については、損害賠償を請求する者が証明責任を負っている。また、医療機関に注意義務違反があることについても、損害賠償を請求する側が証明責任を負っており、医療機関や医療従事者は証明責任を負っていない。損害賠償を請求する者は、注意義務違反や因果関係が存在することを証明しなければならず、理屈上、その証明がなされなければ損害賠償請求は棄却されることになる。

しかし、医療機関側も、注意義務違反や因果関係が存在しないと主張するのであれば、相手の証明をただ待っているだけというわけにはいかない。実際の訴訟では、証明責任を負わない者にも、自らの主張を根拠付ける証拠の提出が求められることが多い。特に、医療訴訟では、紛争に関係する証拠や医学的知見が医療機関側に偏在していることが多く、医療機関側にも証拠に基づく主張を求められる。つまり、医療機関は、法的には証明責任を負わないとされている事実関係についても、自らの主張の正当性を根拠付ける証拠を適切に提出することが求められている。

このような訴訟手続上の要求に応えるためには、自らの医療行為の正当性の裏付けとなる資料をあらかじめ整えておく必要がある。

その最たるものは診療録である。診療録は、患者の容態や臨床所見、実施した診療行為の内容など、診療経過を証明する資料として極めて重要視されている。医師法上の作成義務を果たすにとどまらず、紛争に備える意味においても、診療録の記載を充実させることは肝要である。

また、医学文献やガイドライン等、医学的知見を裏付ける資料の収集も重要である。もとより、エビデンスに基づく医療の観点から、医療従事者には、日々の業務に必要な範囲で、最新の医学的知見に関する資料に触れることが求められるが、それに加え、これらの資料は、まさに医療従事者の専門領域に属する事柄であり、医療従事者による提出を裁判所が特に期待している資料でもある。そのような観点からも、収集の重要性が裏付けられる。

以上述べたことは、訴訟に至らない医事紛争や、紛争の発端となりうる患者・遺族への説明といった場面においても同じように当てはまる。医療従事者においては、自らの医療行為を検証するというルーティンにおいて、その裏付けとなる資料の存在を常に意識するように心がけていただきたい。

【出典】

・判例タイムズ 1389 号 241 頁

【参考文献】

- ・ 医薬品企業法務研究会 編著. 被験者の健康被害補償に関するガイドライン. 東京: 医薬品企業法務研究会; 2009.
- ・ 医薬品企業法務研究会 編著. 被験者の健康被害補償に関するガイドライン. 東京: 医薬品企業法務研究会; 2015.
- ・ 町並陸生, 他. 標準病理学. 東京: 医学書院; 1997.
- ・ Alberts B, 他. 細胞の分子生物学 第 4 版. 東京: ニュートンプレス; 2004.

【メディカルオンラインの関連文献】

- ・ [\(7\)がんのエピジェネティクス***](#)
- ・ [4 治験の安全性情報に関する制度や流れを理解しよう***](#)
- ・ [3 被験者の同意取得 - なぜ、同意前に治験の検査を行ってはならないか**](#)
- ・ [肥満症の食事療法, 運動療法, 行動療法**](#)
- ・ [開示に耐えうるカルテの書きかた***](#)
- ・ [癌の発育速度と癌患者の生存期間***](#)
- ・ [悪性軟部腫瘍**](#)

「*」は判例に対する各文献の関連度を示す。