

find the rate of awarding compensation claims for injuries of patient volunteers in clinical trials by pharmaceutical companies in Japan.

Generally, in civilized countries civil law assures the citizens of the right to claim compensation for damage caused by negligence, and in this case a person who claims has to prove the negligence and causal relationship between the cause and the damage. In such countries that have a comprehensive no-fault compensation framework in the area of medical care, patients who claim do not have to prove causality, but when compensation is granted, their claims against negligence liability may be limited. In such countries that do not have a comprehensive no-fault compensation framework, some specific laws may define compensation frameworks in specific areas.

Some of the European countries have a national framework that provides medical care and compensation for medical-related injuries including those in clinical research [13,16,17,18]. This includes payment of the medical cost for the treatment of the injuries as well as monetary compensation in cases of death or permanent disability. In the United States (U. S.) and most of the developing countries, medical care is provided through mixed sources, from public and private sectors, and there is no assurance that research-related injuries will be compensated [13].

In Japan, approximately 70% of the cost of medical care is covered by public health insurance, while 30% is paid by patients. Compensation frameworks in medical area are limited to “Relief System for Adverse Health Effects”, including “Adverse Drug Reaction (ADR) Relief System” which covers compensation for ADRs of marketed drugs; and other specific limited areas. Good Clinical Practice (GCP) Ordinance [19] under the Pharmaceutical Affairs Law, which covers clinical trials aiming at new drug applications (NDAs) and legally conditioned post-marketing trials, defines the sponsor’s responsibility to provide compensation and not to burden injured volunteers to prove causality. Ethical guidelines covering clinical research [20] not aiming at NDAs briefly define the responsibility of investigators to provide compensation.

Detailed compensation policies are not defined in governmental regulations but defined in the Guidelines by The Japan Pharmaceutical Industry Legal Affairs Association (JPILA) [21]. According to the guidelines, 30% (patients’ co-pay) of the cost of treatment for research-related injury should be paid by the sponsor of the clinical trial as a part of compensation. Also monetary compensation for death or disability should be provided by the sponsor.

JPILA guidelines were developed in 1999 and revised in 2009 [21], using examples from the guidelines by the Association of British Pharmaceutical Industries (ABPI) issued in 1991 [22], which cover clinical trials involving patient volunteers (Table S1). ABPI issued other guidelines separately for healthy volunteers [23–25]. JPILA guidelines suggest that the amount of compensation should be calculated based on the “ADR Relief System” in the cases of patient volunteers; or based on “Workers’ Accident Compensation Liability Insurance” or “Relief Service for Injury to Health with Vaccination” in the cases of healthy volunteers.

This article describes the results of our survey of awarding compensation claims in clinical trials conducted by Japanese pharmaceutical companies, according to the above mentioned regulatory framework and compensation policy by JPILA.

## Methods

### Questionnaire surveys

Our questionnaire surveys were conducted as follows:

(1) We delivered questionnaire sheets by postal mail to 68 companies, members of the Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA), and asked about the clinical trials aiming at NDAs, which were completed in the period from April 2009 to March 2010, excluding phase 1 trials on healthy volunteers.

(2) We introduced a questionnaire using a web-system, to the 194 medical institutions, the members of the National Hospital Organization, and the others engaged in three categories of public funding projects; to the 43 Site Management Organizations (SMOs); and to the Clinical Research Coordinators (CRCs) belonging to these institutions. We asked about the clinical trials which they were engaged in during the period from April 2007 to October 2010. Most of these clinical trials conducted in hospitals are supposed to be ones involving patient volunteers.

(3) We provided 206 questionnaire sheets through 4 medical institutions of some of the authors to be delivered during the period of January and/or February of 2011 to study volunteers (who were or are hospitalized or receiving medical attention as research participants) or their representatives.

The items and constructions of the questionnaires were not the same for the three target groups (companies, hospitals, volunteers) in terms of the feasibility of obtaining survey data from them.

### Ethics committee review

All of the answers were provided anonymously, and we did not deal with individual identifiable information; therefore, ethics committee approval was not required according to both the Declaration of Helsinki [5] and Japanese governmental guidelines [20], but a part of the questionnaire survey on patients was approved by the ethics committee of National Center for Child Health and Development (an ethics committee inside of the national hospital, specialized in pediatrics).

## Results

### Response rates of questionnaire surveys

From the above questionnaire surveys, the answers were obtained from: (1) 44 of the 68 member companies of the JPMA (response rate: 65%); (2) 86 of 194 medical institutions and 28 of 43 Site Management Organizations (SMOs) to which this questionnaire was introduced, and more voluntary participating ones; and 769 CRCs who belong to these institutions or SMOs (we do not mention response rate because we do not know how many institutions and individual CRCs had the chance of answering this part of the survey distributed by a web-based system); and (3) 115 research volunteers or their representatives among those whom 206 questionnaires sheets were delivered in 4 hospitals (response rate: 56%)

### Incidence and contents of compensation

The numbers of the cases and the contents of compensations found from the questionnaire survey results are summarized in **Table 1**.

**(1) Survey of companies.** As for the survey of companies, the 44 companies who responded to our survey completed 183 protocols, excluding phase 1 studies on healthy volunteers, in the period from April 2009 to March 2010. A total of 32,318 patient volunteers participated, and there were 251 claims for compensations and 1 case withdrew the claim. Among these 250 claims (0.8% of the total participants), 247 cases were compensated (99% of the cases of claims were compensated). Additionally, for 2 cases without claims from patients, companies proposed to provide compensations. Thereby, 249 compensations were awarded (0.8%

**Table 1.** Incidence and contents of compensation cases of industry-initiated clinical trials in Japan.

	Sponsor companies	Medical institutions	Volunteers
The surveyed population	68 member companies of JPMA.	237 institutions. (introduced to 194 hospitals and 43 SMOs, but more institutions may have been able to access the survey.)	206 questionnaires sheets were delivered in 4 hospitals to volunteers or their representatives.
Respondents to the survey	44 companies. (Response rate: 65%)	114 institutions. (86 hospitals and 28 SMOs) (Response rate is unknown, because of the web-based survey)	115 volunteers or their representatives. (Response rate: 56%)
Terms to be surveyed	Protocols except phase 1 on healthy volunteers which were completed in one year from April 2009 to March 2010.	Protocols covering phase 1 to 3 conducted in three years from April 2007 to October 2010.	Volunteers or their representatives, who were visiting institutions or were hospitalized in January and February 2011.
Numbers of protocols	183	Approximately 40 protocols in each institutions and approximately 26 protocols in each SMO <sup>*1</sup>	Not surveyed.
Numbers of participants in surveyed clinical trials	32,318	21,065	115 (respondents)
Cases of injuries	Not surveyed.	Not surveyed.	19 (1.7% of the respondents; 17/19 described the contents of injuries)
Claims for compensations or cases which may be within the scope of compensations	Claims for compensation: 250 (0.8% of participants, there were 251 claims but 1 subject withdrew.)	Not surveyed.	Cases some of which may be within the scope of compensation: 12 (10% of the respondents; 3/12 compensated; 9/12 not compensated but cannot be ruled out from the scope of compensation, including 4/9 gave a reason and 5/9 did not give any reason.)
Compensated cases	249 cases, including 2 cases compensated on being proposed by companies without claims from subjects. (0.8% of the participants; 247/250 = 99% rate of awarding the claims)	132 cases. (0.6% of the participants)	3 cases. (3/115, 3% of the respondents; 3/19, 16% of the injury cases; 3/12; 25% of the cases which cannot be ruled out)
Not compensated cases	Totally 4 cases. (3 cases were not compensated; 1 case withdrew.)	Not surveyed.	Totally 16 cases. (9/16 cannot be ruled out, including 5 without the reason given; and 7/16 outside the scope, including 5 without medical cost, 2 not related to test drugs.)
Details of the contents of compensated cases (% among the participants)	For 229 cases (0.7%), only medical cost was paid; For 20 cases (0.06%), not only medical cost, but also monetary compensations were paid.	For 38 less serious cases (0.18%) and for 84 hospitalization or more serious but not fatal cases (0.4%), only medical cost was paid; For 9 cases of death (0.04%), monetary compensations were paid for bereaved families in addition to medical cost.	Not surveyed.

\*1 As many of the same protocols are conducted in multiple institutions, we cannot determine the total number of protocols. Reconstructed from the survey result reported in the reference No. 12.  
doi:10.1371/journal.pone.0084998.t001

of the total participants). We did not survey the reasons why three cases of claims were rejected.

The contents of the 249 cases of compensations are as follows: for 229 cases, only "medical expenses" (which means that companies have paid 30% of the total medical costs, which were to be paid by patients if there was no compensation from companies; whereas 70% is to be paid from public insurance) or both the "medical expenses" and "medical allowance" (for miscellaneous expenditures such as transport expenses, incidental costs, etc.) were paid (92% of the total compensation cases, 0.7% of the total study participants); for 20 cases, not only medical expenses and medical allowance, but also monetary compensations were paid (8% of the total compensation cases, 0.06% of the total study participants).

(2) **Survey of medical institutions.** As for the survey of medical institutions, at the 86 medical institutions as well as 28 SMOs who responded to our survey, approximately 40 protocols in each institution or approximately 26 protocols in each SMO

covering phase 1 to 3 were conducted in three and a half years from April 2007 to October 2010, and 21,065 volunteers participated. A total of 132 cases were compensated (0.6% of the total participants). The contents of 132 compensation cases are as follows: 38 less serious cases, where medical expenses and/or medical allowance were paid (0.18% of the total participants); 84 hospitalizations or more serious but not fatal cases, where medical expenses and/or medical allowance were paid (0.4% of the total participants); and 9 death cases where monetary compensations were paid for bereaved families in addition to medical expenses and/or medical allowance were paid (0.04% of the total participants).

In this part of our survey, numbers of actual cases of injuries and of claims for compensations were not obtained, but as described later, to introduce the survey results on the proposal of compensations, there was at least 1 case of a claim which was not compensated because it was regarded not to be caused by the investigational product.

As a part of the survey of medical institutions, we asked who proposed the claims for compensations, and the answers were obtained from hospitals, SMOs, CRCs as shown in the Figure S1 (for CRCs, multiple answers were allowed). We found that claims for compensations were proposed from the side of the medical institutions rather than from the side of research volunteers. Sixteen percent of the answers by CRCs stated that proposals of compensation were from the side of companies (though some of the CRCs may refer to the same cases).

On the other hand, there was at least 1 case of a claim which was not compensated because it was regarded not to be caused by the investigational product.

**(3) Survey of volunteers.** As for the survey of clinical trial volunteers, 115 volunteers or their representatives, who were visiting institutions or were hospitalized in January and/or February of 2011, responded to our survey.

Nineteen of 115 answered that they had some experiences of injury (17% of the respondents), of which 3 cases were compensated (3% of the respondents). Seventeen of the 19 described their injuries, most of which did not seem to be serious, and a few which may have been serious but not life-threatening. Among the 17 cases who described their injuries, 9 cases participated in the studies on anticancer drugs. Among the 16 who experienced injuries but were not compensated, 11 cases described the reasons why they were not compensated. Five cases said "there was no medical cost" and 2 cases said that there was "no relation with the investigational drug". These 7 cases seem to be outside the scope of compensation. The other 4 cases described the reasons: "I myself paid my own medical cost"; "I have not confirmed how the situation was"; "Such less serious cases would be inevitable"; "Causality with the tested drug is unclear and the injury is not severe and the case is now in follow-up". Some of these 4 cases who gave reasons and the 5 cases who did not give the reason (totally 9) may be within the scope of compensation but were not compensated, which means cannot be ruled out. Therefore, 3 of 115 respondents (3%); 3 of 19 injury cases (16%); or 3 of the 12 which cannot be ruled out (25%) were compensated. This compensation rate was much different from the one obtained from the survey of pharmaceutical companies. However, overall, there was no answer expressing an experience in which they claimed for compensation but failed to get it.

We also asked the volunteers about their understanding and satisfaction about the compensation. Ninety-one of 115 (79% of the respondents) answered that they knew that they can claim for compensation for research-related injuries. Sixty-five (57% of the respondents) answered that they received an explanation about compensation and 35 (30%) answered that they were not sure whether they did receive one. Eighteen of 65 who received an explanation (16% of the respondents) answered they could clearly understand the explanation and 42 (37%) answered that they mostly understood.

We asked three volunteers who were compensated about their impression and all of them seem to be satisfied with procedures, but one of the three was not satisfied with the content of the compensation (Table S2). Among the three compensation claims, one was made from a volunteer and the other two were from a doctor or a CRC.

## Discussion

Here we discuss the implications of our research results from perspectives of (1) data analysis of our survey; (2) comparison with other surveys; and (3) ethical considerations.

## Data analysis of our survey

Our survey results suggest that Japanese companies have a high rate of awarding compensations, but this may come from overestimating the results. There is a possibility that some companies who experienced problematic cases did not respond to our survey. Additionally, the survey of volunteers suggests that 12 volunteers cannot be ruled out from the scope of compensation but only 3 were compensated. We could not find any information from all of the volunteer's answers that there were some cases that they claimed but were not awarded. However, there may be such cases in which they did not claim even if they experienced injury which can be compensated; or other cases in which they withdrew their claims through consultation with research staff (especially in such cases when the judgment of causality is difficult). We also found that in 1 of the 3 compensated cases, the recipient thought that the provided compensation did not match the level of the injury. Therefore, we found that companies' compensation rate was 99% but some of these compensated volunteers may feel that it did not match the level of injury.

## Comparison with other surveys

Previously to this survey, JPILA conducted a survey of rate of awarding compensation claims of affiliated companies' clinical trials for the 5-year period since 2003 [26]. Among 763 claims, 730 (96%) were awarded (678 were for medical cost). These 33 were outside the scope of the guidelines and among these 33, a causal relationship was ruled out in 18.

The Japanese government reported compensation rates of awarding claims mainly focusing on the cases caused by the use of drugs as follows: 28% in Sweden; 25% in Denmark; 23% in Norway; 42% in Finland; 46% in France; and 66% in New Zealand; and in Japan 88% [18]. The periods of the data collections vary among these countries. Among these four Nordic countries, the data includes the cases of clinical trials, but the rates specific to clinical trials have not been obtained. Although the background of these data varies among the countries, the Japanese government seems to provide a relatively high rate of awarding compensation. This Japanese data does not include compensation cases in clinical trials under the Pharmaceutical Affairs Law, which is outside the scope of "ADR Relief System".

On the other hand, reports from U. S. and India [27–29] found that 22–91% of the informed consent documents (ICDs) of clinical research studies (rates vary according to sub-categories of research) which were available through web-sites stated to provide free treatment for research-related injuries. In the U. S. 72% of these available ICDs stated that they could not provide monetary compensation for death or disability [27]. In India, such monetary compensation was very rarely assured in ICDs [28]. A report from South Africa [14] found that there were claims for compensation from a clinical trial which was suspended based on data from an international companion study that indicated no evidence of efficacy and greater risk of harm. Another report from India found that, although GCP regulations require compensation for trial-related injuries, in some clinical trials only five families of 25 trial-related death cases had received monetary compensation. However, later after being instructed by the regulatory authority, 17 additional families (total of 22/25) received compensation [15]. Responding to such a situation, the Indian government issued guidelines for determining the amount of financial compensation and in 2013 they included these guidelines in the Drugs and Cosmetic Rules [30].

## Ethical considerations

Despite the possibility of overestimation, we suppose that the reason of the high rate of awarding compensation by Japanese companies may be because of the instructions of JPILA guidelines which define detailed procedures of calculating the amount of compensation (Table S1). The guidelines also suggest that the investigator should provide a written document to outline the company's compensation policies and explain it to the volunteers at the time of obtaining informed consent. Also our survey found that there were several cases in which medical institutions or companies made proposals of compensation even if volunteers did not make a claim.

ABPI guidelines for patient volunteers suggest that amount of compensation should be defined consistent with the amount commonly awarded for similar injuries by English Court in cases of legal liability but they do not suggest the amounts according to the severities of injuries. ABPI also suggest that the copies of the guidelines should be provided to the volunteers according to their requests, but they do not recommend that the copies should be handed to volunteers prior to obtaining informed consent. ABPI guidelines have been adopted as industrial policies in Australia [31], in New Zealand [32]; used as a part of national guidelines in South Africa [33]; and in Singapore [34]. We have not yet found any statistical data concerning how these guidelines have been implemented along with the governmental regulations.

The policies of JPILA and the attitudes of Japanese companies seem to be desirable from the standpoint of the ethical principle "respect for persons (informed consent)" and "beneficence (maximization of benefit)" advocated in the Belmont Report [35]. On the other hand, from the standpoint of "justice (fairness in distribution of benefit)", other difficult questions are raised. When Japanese companies conduct clinical trials in other countries where the standards of compensation are not as generous as the standards in Japan, which standards have been actually followed, those of the host country or those of Japan? In particular, what are the common practices in the cases of a protocol for multi-national clinical trials? Is there not the possibility that such a high standard of awarding compensation might lead to clinical trials being conducted outside of Japan where the cost of compensation is lower than in Japan? This kind of issue of "justice" is especially critical in the era of global clinical development. Additionally, even among the clinical trials conducted in Japan, there is a discrepancy in the regulations between company-initiated and academic researcher-initiated trials. This may cause the unfair distribution of benefits even in the domestic research community.

## Conclusion

Our study results demonstrated that the Japanese pharmaceutical companies have provided a high rate of awarding compensation for claims of injuries related to clinical trials despite the possibility of overestimation. This survey was limited to the cases

of industry-initiated clinical trials involving patient volunteers aiming at NDAs in Japan. While it is desirable to implement this kind of high standard of providing compensation for volunteers of any type of research everywhere in the world, at this time, we cannot promptly advocate that this Japanese policy should be universal since it is difficult to be implemented in a resource-poor setting. However, the direction of the road ahead is to realize a higher level of human subject protection that is just and fair throughout the world.

So we conclude that, in the era of multi-national clinical development, it is important to promote further surveys and international exchanges of information of each country's compensation policy for research-related injuries. This should include the actual status of how the policy is being implemented to award compensation based on statistical data of the incidence of injuries, compensation claims and awarded cases, and the contents of compensations actually granted.

## Supporting Information

**Table S1 Comparison of policies between ABPI (Association of British Pharmaceutical Industries) and JPILA (Japan Pharmaceutical Industry Legal Affairs Association) clinical trial compensation guidelines\*1 and inclusion of each item of policy in the internal guidelines of 12 Japanese companies\*2 (Both ABPI and JPILA guidelines are not legally defined but industry's voluntary guidelines).**

(DOCX)

**Table S2 Expression and impression of the volunteers who received compensation.**

(DOCX)

**Figure S1 Persons to propose about compensation when research-related injuries occur.**

(JPG)

## Acknowledgments

This article does not include the official views of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: CK HK SO NK KS K. Takehara K. Tsujide YN TS HA NM CS S. Kachi EK YK TI S. Kageyama HW. Performed the experiments: HK SO NK K. Takehara K. Tsujide YN TS HA NM CS S. Kachi HW. Analyzed the data: CK HK SO NK KS K. Takehara K. Tsujide YN TS HA NM CS S. Kachi EK YK TI S. Kageyama HW. Contributed reagents/materials/analysis tools: CK HK SO NK KS K. Takehara K. Tsujide YN TS HA NM CS S. Kachi EK YK TI S. Kageyama HW. Wrote the paper: CK HW YN S. Kageyama HK SO NK KS KT.

## References

1. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (1996) ICH harmonized tripartite guideline: Guideline for Good Clinical Practice E6.
2. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (2001) Official Journal of the European Communities L 121: 34–44.
3. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) (2002) International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects.
4. Council of Europe (2005) Additional protocol to the convention on human rights and biomedicine, concerning biomedical research. European Treaty Series No. 195.
5. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. Adopted June 1964, last amended October 2008. (After the submission of this manuscript, amended in October 2013.)
6. Cardon PV, Dommel FW, Trumble PR (1976) Injuries to research subjects: A survey of investigators. *N Engl J Med* 295: 650–654.
7. Zarafonitis CJ, Riley Jr PA, Willis 3rd PW, Power LH, Werbelow J, et al. (1978) Clinically significant adverse effects in a Phase 1 testing program. *Clin Pharmacol Ther* 24: 127–132.
8. President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research (1982) Compensating for research injuries: the ethical and legal implications of programs to redress injured subjects.

9. Speirs CJ, Griffin JP (1983) A survey of the first year of operation of the new procedure affecting the conduct of clinical trials in the United Kingdom. *Br J Clin Pharmacol* 15: 649–655.
10. Royle JM, Snell ES (1986) Medical research on normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 21: 548–549.
11. Resnik DB (2006) Compensation for research-related injuries. Ethical and legal issues. *J Leg Med* 27: 263–287.
12. Watanabe H, Kageyama S, Kusuoka H, Ono S, Saito K, et al. (2011) Protection of human subjects and compensation for research-related injuries: Proposal of explanation sheet based on survey of the actual status in Japan. *Rinsho Hyoka (Clin Eval)* 39: 5–29. (Japanese).
13. Kurihara C (2011) Right to compensation of volunteers for research-related injuries: Comparative study and future perspective in view of global clinical trials. *Rinsho Hyoka (Clin Eval)* 39: 31–62. (Japanese).
14. Slack C, Singh P, Strode A, Essack Z (2012) Compensation for research-related injury in South Africa: A critique of the good clinical practice (GCP) guidelines. *S Afr J BL* 5: 91–94.
15. Munshi R, Thatte U (2013) Compensation for research related injury. *Perspectives in Clinical Research* 4: 61–69.
16. Gainotti S, Petrini C (2010) Insurance policies for clinical trials in the United States and in some European countries. *J Clin Res Bioeth* 1:101 doi: 10.4172/2155-9627.1000101.
17. Nabeoka Y (2012) Protection of human subjects and compensation for research-related injuries. *PHARM STAGE* 12: 26–34. (Japanese)
18. Office for Drug-Induced Damages, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labor and Welfare: 8th Study Committee on relief of the health damage caused by anti-cancer drugs, etc. Material #5: Overview of the compensation system for adverse drug reactions in foreign countries. (Japanese)
19. Ministry of Health and Welfare Japan(1997) Ministerial Ordinance on Good Clinical Practice. (Japanese)
20. Ministry of Health, Labour and Welfare Japan(2008) Ethical Guidelines for Clinical Research. (Japanese)
21. Japanese Pharmaceutical Industry Legal & Business Affairs Association (2009) Guidelines on compensation for injury resulting from participation in clinical trials. *Legal Mind Supplement* 35: 6–20. (Japanese)
22. Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) (1991) Clinical trial compensation guidelines.
23. Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) (1988) Guidelines for medical experiments in non-patient human volunteers.
24. The Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) (2007) Guidelines for phase I clinical trials.
25. The Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI), BioIndustry Association, Clinical Contract Research Association (2012) Insurance and compensation in the event of injury in Phase I clinical trials.
26. Japanese Pharmaceutical Industry Legal & Business Affairs Association (2009) Result of questionnaire survey of compensation. *Legal Mind Supplement* 35: 60–118. (Japanese)
27. Paasche-Orlow MK, Brancati FL (2005) Assessment of medical school institutional review board policies regarding compensation of subjects for research-related injury. *Am J Med* 118: 175–180.
28. Thatte UM, Kulkarni-Munshi R, Kalekar SA (2009) Review of policies for injuries to research participants in India. *J Med Ethics* 35: 133–139.
29. Bavdekar SB (2009) Informed consent documents submitted for initial review: What do they state about compensation for injured research participants? *Indian J Med Sci* 63: 455–460.
30. Ministry of Health and Family Welfare, Government of India. The Drugs and Cosmetics (First Amendment) Rules (2013) Inserted Appendix XII-Compensation in case of injury or death during Clinical Trial, Rule 122-DAB. Clause (v) in Schedule Y, substitutes clause (iv) in Schedule Y.
31. Medicines Australia (2004) Guidelines for compensation for injury resulting from participation in a company-sponsored clinical trial.
32. The Researched Medicines Industry Association of New Zealand Inc. (2008) Researched medicine industry guidelines on clinical trials compensation for injury resulting from participation in an industry-sponsored clinical trial.
33. Department of Health (2006) Guidelines for Good Practice in the Conduct of Clinical Trials with Human Participants in South Africa.
34. Ministry of Health, Singapore (2007) National Medical Ethics Committee Guidelines. NMEC Recommendations on clinical trials: Update focusing on phase I trials.
35. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, Office of the Secretary, U. S. Department of Health, Education, and Welfare (1979) The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research.

## 2013 年版ヘルシンキ宣言の 条文ごとに解説した改訂のポイント

宮川 幸子\* 渡邊 裕司\*

### 全体の要旨

- ・ 条文の内容ごとに章分け，段落分けがなされ，理解しやすくなった。
- ・ 条文の内容が具体化，例示化され，より実際の使用に即した表現となった。
- ・ 研究被験者への配慮や保護に関する複数の点が，「努力義務」から「義務」へと強化された。

### 構成

- ・ 2008 年版（以下，旧版）では「A. INTRODUCTION（序文）」「B. PRINCIPLES FOR ALL MEDICAL RESEARCH（すべての医学研究のための諸原則）」「C. ADDITIONAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH COMBINED WITH MEDICAL CARE（治療と結びついた医学研究のための追加原則）」の 3 章構成であった。
- ・ 2013 年版（以下，新版）では，下記のとおり全 12 章構成に再編成された。また各章の標題が具体化され，実際の医学研究や臨床試験に際してその確認が容易となった。
  1. Preamble（序文）
  2. General Principles（一般原則）
  3. Risks, Burdens and Benefits（リスク，負担，利益）
  4. Vulnerable Groups and Individuals（社会的弱者グループおよび個人）
  5. Scientific Requirements and Research Protocols（科学的要件と研究計画書）
  6. Research Ethics Committees（研究倫理委員会）
  7. Privacy and Confidentiality（プライバシーと秘密保持）
  8. Informed Consent（インフォームド・コンセント）
  9. Use of Placebo（プラセボの使用）
  10. Post-Trial Provisions（研究終了後条項）
  11. Research Registration and Publication and Dissemination of Results（研究登録と結果の刊行および普及）
  12. Unproven Interventions in Clinical Practice（臨床診療における未実証の治療）

- ・ 新版では内容の多い条文が段落分けされ，読みやすくなった。

### 各章における主な変更のポイント

#### Preamble（序文）

- 1.（旧版 1）
  - ・ 「should not be applied without」という二重否定での表現が「should be applied with」という平易な表現に変更された。
- 2.（旧版 2）
  - ・ 「この宣言は主に医師に対して表明されたものである（the Declaration is addressed primarily to physicians）」ことがより明確に記された。

#### General Principles（一般原則）

- 3.（旧版 4）変更なし。
- 4.（旧版 3）
  - ・ 医師の責務として「患者の健康（health）」の他に，「福祉および権利（well-being and rights）」が追加された。
- 5.（旧版 5）
  - ・ 旧版の後半部が 13. へ移管された。
- 6.（旧版 7）
  - ・ 「現在最善の治療行為（best current intervention）」が「最善と証明されている治療行為（best proven intervention）」に変更された。
- 7.（旧版 9 前半部）
  - ・ 医学研究が従うべき倫理基準の内容として，すべての人間に対する尊重（respect for all human subjects）を「促進する（promote）」だけでなく「保証する（ensure）」ことが追加された。
- 8.（旧版 6）
  - ・ 「医学研究の第一の目的は新たな知見の創造である（the primary purpose of medical research is to generate new knowledge）」ことが明記された。
- 9.（旧版 11・16 後半部）

\* 浜松医科大学臨床薬理学講座

著者連絡先：宮川幸子 現：沖縄県立南部医療センター救急科 〒901-1193 沖縄県島尻郡南風原町字新川 118-1  
TEL：098-888-0123

ISSN 0388-1601 Copyright：©2014 the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics（JSCPT）

・研究被験者に対する医師の責務が、この条文にまとめられた。

10. (旧版 10)

・人間を対象とする研究に関する倫理、法律、規制等に対する医師の努力義務 (should) が、義務 (must) となった。

11. (旧版 13)

・環境に対して考慮すべきことが、より分かりやすい表現に変更された。

12. (旧版 16)

・人間を対象とする医学研究を行う資質として、「科学的訓練 (scientific training)」だけでなく、「倫理的・科学的な教育および訓練 (ethics and scientific education and training)」を受けた有資格者となった。

13. (旧版 5 後半部) 文意上の変更なし。

14. (旧版 31)

・医学研究と治療を結びつける場合、一定の条件下であれば患者を研究へ組み込むことを「可能 (may)」とする表現から、一定の条件を「努力義務 (should)」とする表現へと変更され、被験者に対する医師の責務が強調された。

15. (新規)

・「研究に参加した結果として損害を受けた被験者に対しては、適切な補償および治療を保証しなくてはならない (Appropriate compensation and treatment for subjects who are harmed as a result of participating in research must be ensured.)」ことが明記された。

#### Risks, Burdens and Benefits (リスク, 負担, 利益)

16. (旧版 8・21)

・医学研究におけるリスクと負担について、この条文にまとめられた。

17. (旧版 18)

・「リスクを最小限にする方策を実施しなくてはならない。研究者はリスクを継続的に監視、評価、記録しなくてはならない (Measures to minimize the risks must be implemented. The risks must be continuously monitored, assessed and documented by the researcher.)」ことが後半部に追加された。

18. (旧版 20)

・人間を対象とする研究結果が出た時、旧版では「有効かつ利益のある結果 (positive and beneficial results)」が出た場合に「直ちに研究を中止」とされていたが、新版では「最終結果 (definitive outcomes)」として結果の内容を限定せず、「研究を継続すべきか、修正すべきか、または直ちに中止すべきかを評価」することとされた。

#### Vulnerable Groups and Individuals

##### (社会的弱者グループおよび個人)

19. (旧版 9 後半部)

・「社会的弱者」について、「不当な扱い、またはさらなる損害を被る可能性が高い (may have an increased likelihood of being wronged or incurring additional harm)」と具体化された。

20. (旧版 17)

・社会的弱者グループおよび個人に対しての臨床研究が正当化される条件として、「その研究が非社会的弱者グループでは実施できない場合 (the research cannot be carried out in a non-vulnerable group)」が追加された。

#### Scientific Requirements and Research Protocols

##### (科学的要件と研究計画書)

21. (旧版 12) 変更なし。

22. (旧版 14)

・臨床試験のプロトコールにおいて、研究後の規定に関する適切な取り決めの記載が努力義務 (should) から義務 (must) となった。

#### Research Ethics Committees (研究倫理委員会)

23. (旧版 15)

・研究計画書の提出先が「研究倫理委員会 (a research ethics committee)」から「該当する研究倫理委員会 (the concerned research ethics committee)」へと限定された。

・研究倫理委員会の要件として、「機能の透明性が高い (transparent in its functioning)」、 「正式に権能を与えられている (must be duly qualified)」ことが追加された。

・「研究終了後、研究者は委員会に対して、研究の成果と結果の要約を含む最終報告書を提出しなくてはならない (After the end of the study, the researchers must submit a final report to the committee containing a summary of the study's findings and conclusions.)」ことが追加された。

#### Privacy and Confidentiality (プライバシーと秘密保持)

24. (旧版 23)

・予防策を講じなければならない目的としての「被験者の肉体的、精神的および社会的完全無欠性に対する研究の影響を最小限にとどめるため (to minimize the impact of the study on their physical, mental and social integrity)」の部分が削除された。

#### Informed Consent (インフォームド・コンセント)

25. (旧版 22)

・旧版の「判断能力のある (competent)」の表現が、「インフォームド・コンセントを与える能力のある (capable of giving informed consent)」と具体化された。

26. (旧版 24)

・インフォームド・コンセントとして必要な説明内容に「研究後の規定 (post-study provisions)」が追加された。

- ・「医学研究のすべての被験者に対して、研究の成果と結果の概要に関する情報を得る選択肢を付与すべきである (All medical research subjects should be given the option of being informed about the general outcome and results of the study.)」ことが後半部に追加された。

27. (旧版 26)

- ・研究参加へのインフォームド・コンセントを求める時、被験者候補が医師に依存した関係にあるか否かについて特別な注意を払うことが努力義務 (should) から義務 (must) となった。
- ・被験者候補が医師に依存した関係にある場合、そうした関係とは独立した適切な有資格者によるインフォームド・コンセントの取得が、努力義務 (should) から義務 (must) となった。

28. (旧版 27)

- ・旧版の「制限能力者 (incompetent)」の表現が、「インフォームド・コンセントを与える能力を欠く (incapable of giving informed consent)」と具体化された。

29. (旧版 28)

- ・旧版の「制限能力者 (incompetent)」の表現が、「インフォームド・コンセントを与える能力を欠く (incapable of giving informed consent)」と具体化された。

30. (旧版 29)

- ・肉体的、精神的に同意を与えることができない状態の被験者を対象とした研究で、限定された条件下でインフォームド・コンセントなしに研究が開始された場合、その研究に引き続き参加することに対して、できるだけ早期に被験者または法律上の代理人からインフォームド・コンセントを取得することが、努力義務 (should) から義務 (must) となった。

31. (旧版 34) 文意上の変更なし。

32. (旧版 25)

- ・個人を特定しうるヒト由来の試料またはデータを使用する医学研究に関し、「バイオバンクまたは同様のリポジトリ内の試料またはデータに関する研究など (such as research on material or data contained in biobanks or similar repositories)」の具体例が追加された。

- ・インフォームド・コンセントを求めなくてはならない対象として、「分析 (analysis)」が削除された。

**Use of Placebo (プラセボの使用)**

33. (旧版 32)

- ・プラセボの使用と同等の事項として、「最善と証明されているものより効果の低いすべての治療 (any intervention less effective than the best proven one)」、 「無治療 (no intervention)」が追加された。

**Post-Trial Provisions (研究終了後条項)**

34. (旧版 33)

- ・研究終了後条項は「臨床試験の前 (in advance of a clinical trial)」に設けるべきとされ、「インフォームド・コンセントの過程でも、被験者に対して開示されなくてはならない (This information must also be disclosed to participants during the informed consent process.)」ことが追加された。

**Research Registration and Publication and Dissemination of Results (研究登録と結果の刊行および普及)**

35. (旧版 19)

- ・旧版の「臨床試験 (clinical trial)」が「人間を対象とする研究 (research study involving human subjects)」に変更され、その適応範囲が広がった。

36. (旧版 30)

- ・否定的な結果および結論に達しない結果の公表について、努力義務 (should) が義務 (must) となった。
- ・資金源、組織との関わり、利益相反の明示について、努力義務 (should) が義務 (must) となった。

**Unproven Interventions in Clinical Practice**

**(臨床診療における未実証の治療)**

37. (旧版 35)

- ・未実証の治療行為の実施例に関する情報の記録、および適切な場合の一般公開について、努力義務 (should) が義務 (must) となった。



## エボラ出血熱に対する医薬品候補物のコンパッションネート使用について

花田 隆造<sup>\*1,\*2</sup> 渡邊 裕司<sup>\*1</sup>

## Compassionate Use of Candidate Drugs in Pre-Clinical Trial Phase for Ebola Hemorrhagic Fever

Ryuzo HANADA<sup>\*1,\*2</sup> and Hiroshi WATANABE<sup>\*1</sup><sup>\*1</sup> Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine, Japan<sup>\*2</sup> Medical Co. LTA Sumida Hospital, Japan

World Health Organization (WHO) has recognized the recent Ebola outbreak as exceptionally uncontrollable circumstances, and their expert committee concluded unanimously that it would be ethically acceptable to use unregistered interventions that have never before been tested for safety and efficacy in humans, under certain conditions. In this article, we mainly discuss the conditions set by WHO, which would allow the use of unproven drugs. These conditions include (1) public health measures remain the priority in outbreak control, (2) guided by traditional ethical criteria, (3) based on the best possible assessment of risk and benefit, (4) demonstrated to be safe and efficacious in non-human primates, (5) shared understanding of the criteria for compassionate use (CU), (6) uncertainty of safety in humans transparently communicated to all stakeholders, (7) sufficient capacity for experimental therapy and monitoring, (8) transparent collection and sharing of scientifically useful data from use of the agents, (9) avoid interfering with properly designed clinical studies, and (10) concerns about the impact on the health systems in the affected countries. In particular, safety and efficacy in primates are considered to be the minimum criteria for compassionate use of an unauthorized experimental drug under severely emergent circumstances, such as public health crisis. In Japan, introduction of CU programs has been expected to be an option for the treatment of refractory and rare diseases. Discussion about the use of candidate drugs in pre-clinical trial phase for Ebola hemorrhagic fever provides valuable information to establish appropriate guidelines for the introduction of CU to Japan.

**Key words:** Ebola hemorrhagic fever, compassionate use, ethical consideration, unregistered intervention, drug lag

*Jpn J Clin Pharmacol Ther.* 2014; 45(6): 263-267

## 1. はじめに

医療上必要な医薬品に対し、患者や医師が円滑にアクセスできることは、人類の健康維持のため必要不可欠なことである。しかし、さまざまな理由で医薬品へのアクセスに支障をきたしている場合があり、「ドラッグラグ」あるいは「くすりギャップ」<sup>1)</sup>の問題として議論されてきた。このようなアクセス障害の状況には、①ある国では使用可能な医薬品が他国では使用できない場合、②医薬品の候補物はあるが、臨床開発がされていない場合があげられる。

①については、わが国では欧米諸国との比較で問題とされるが、厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会において「医療上の必要性の高い医薬品等の迅速な承認等の検討」として取り上げられるなど、制度的改革の検討がなされているところである<sup>2)</sup>。この中で導入が検討されているのが、「コンパッションネート使用」(compassionate use: CU)である。CUは、重篤または命を脅かす疾患の患者に対し、例外的に治療目的で未承認薬を使用可能とする公的制度で、欧

米では法制化されている。国によって制度の内容は異なるが、CUを構成する要素として上記に加え、臨床試験に参加できない患者が対象、既承認の代替薬がないこと、患者の自己負担に対する一定の配慮、があげられる<sup>3)</sup>。わが国では、とくにドラッグラグの改善、希少疾病用医薬品使用について導入が期待されている。

一方、②の問題は、2014年3月頃から西アフリカを中心に感染拡大しているエボラ出血熱によって注目されるようになった。エボラ出血熱は公衆衛生上重要な疾患であるにもかかわらず、商業的動機の欠如などの理由でワクチン・特異的治療薬ははまだ上市されていない。有望なワクチン・治療薬の候補物はいくつか存在するが、いずれも早期開発段階に留まり<sup>4)</sup>、昨今のアウトブレイクを契機に承認のための臨床試験が急がれるようになったものの、2014年8月の時点で実用化は数カ月先になると考えられた。

そのような中、リベリアでの医療活動中にエボラ出血熱に感染した米国人医療従事者に対し、モノクローナル抗体

<sup>\*1</sup> 浜松医科大学臨床薬理学講座   <sup>\*2</sup> 医療法人相生会墨田病院

著者連絡先: 花田隆造 浜松医科大学臨床薬理学講座 〒431-3192 浜松市東区半田山1-20-1 E-mail: ryuzohnd@nifty.com

投稿受付 2014年10月8日, 第2稿受付 2014年10月22日, 掲載決定 2014年10月22日

ISSN 0388-1601 Copyright: ©2014 the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (JSCPT)

**Table 1** Contents of the report of advisory panel to WHO

Summary
Introduction
Scope and purpose
Meeting procedure
Meeting report
Key points of discussion
1. Exceptional circumstance
2. Essential considerations prior to use of unregistered interventions
3. Criteria for the prioritization and allocation of investigational interventions
4. Further steps
Conclusion

製剤である ZMapp™ (Mapp Biopharmaceutical 社) が治療目的で使用された<sup>5,6)</sup>。ZMapp™ は非ヒト霊長類に対する効果は確認されているものの<sup>7)</sup>、ヒトに対する投与経験のない医薬品候補物であったため、倫理的に使用の是非が議論されたが、アウトブレイクの制御が困難となりつつある中、有望な未承認薬または医薬品候補物の評価・開発を急ぐことと、救命、流行抑制を目的としたそれらの使用を求める声が高まってきた。

2014 年 8 月、世界保健機構 (World Health Organization : WHO) はこの問題に対し、昨今のエボラ出血熱のアウトブレイクを「例外的状況」と捉え、「一定の要件下」で「動物実験で有望な結果を得ているがヒトに対する安全性・有効性が未知の未登録介入 (unregistered interventions that have shown promising results in the laboratory and in animal models but have not yet been evaluated for safety and efficacy in humans)」の使用は倫理的に受け入れられると結論づけた<sup>8)</sup>。

CU の対象として許される未承認薬が開発のどの段階であるべきかについては議論がある<sup>3)</sup>。また、例外的緊急措置としての CU で考慮すべき要件を具体的に示した WHO の報告書を分析することは、実際に CU に直面した場合に有益と考えられる。WHO で検討された論点は、1) ヒトに対する安全性の確認されていない医薬品候補物の使用の可否、2) 使用する患者の優先順位であるが、本稿ではおもに前者について WHO の提示した要件を抽出・検討したい。なお、WHO 報告書では「未登録介入 (unregistered intervention)」とあり、医薬品候補物、医療機器等、その他の治療行為を含むと考えるが、本稿では単に「医薬品候補物 (candidate drugs)」と示すこととする。

## 2. 「例外的状況」について

WHO 報告書の構成を Table 1 に示す。本稿では、「議論のキーポイント (Key points of discussion)」の「例外的状況 (Exceptional circumstance)」と「未登録介入使用前に考慮すべきこと (Essential considerations prior to use of unregistered

interventions)」をとくに取り上げたい。WHO の専門委員会では、ヒトに対する安全性の確認されていない医薬品候補物の使用を、「例外的状況」下で、「一定の要件」を満たすことで許容されるとした、と解釈されるからである。

では、専門委員会が検討し、認定した「例外的状況」とはどのようなものか。例外的状況の要約を Table 2 に示す。

専門委員会は、エボラ出血熱のアウトブレイクが「前例なき危機的」状況にあることをまず指摘している。エボラ出血熱は 1970 年代からおもに中央アフリカ諸国で散発的な感染が確認されてきた。しかし、今回の西アフリカ諸国は感染未経験国であり、高い致死率は医療関係者を危機にさらし、脆弱な衛生体制の対処能力を超えている。それに加え、住民の疾病に対する誤解、患者の越境等の問題が事態を複雑化し、国際支援をいっそう困難にしている。以上より、アウトブレイクが制御不能な状態に陥っているとの認識を示している。

次に、エボラ出血熱に対する治療薬・ワクチンの開発が商業的動機の欠如でなされてこなかったことを指摘すると同時に、このような散発性の感染症に対する治療薬の安全性・有効性を確認する機会がアウトブレイク中以外にない、適切な臨床研究のデザイン・方法の開発を急ぐよう、専門委員会は勧告している。さらに、有望な医薬品候補物に対し、より大規模で迅速評価が可能な、革新的な臨床試験方法の開発が急務であり、このような臨床試験の実施なくして安全性・有効性は確認できないとしている。

これらから、WHO の専門委員会が指摘した「例外的状況」とは、1) 制御不能なアウトブレイクによる前例のない危機、2) アウトブレイク中の適切な臨床試験方法が存在しないこと、3) 大規模で迅速評価可能な臨床試験方法が存在しないこと、に集約される。

## 3. 「一定の要件」について

WHO 報告書の示した「一定の要件」は、Table 3 に示すように 10 項目から構成されている。以下、内容を補足する。

まず、第 1 項では、患者や接触者の早期発見と隔離、監視・追跡などの公衆衛生対策が、アウトブレイク対策としては依然として第一義であることを忘れてはならないことを指摘する。

次に、第 2 項では、伝統的な研究倫理 (ヘルシンキ宣言など)、職業倫理、公衆衛生倫理、そして国際保健倫理指針に基づき医薬品候補物を使用すべきことを確認している。具体的には、1) 薬剤使用で得られた情報の透明性確保、2) 信頼性確保、3) 薬剤不足に際する公平な配分、4) 国際的な連帯の促進、5) インフォームド・コンセント、6) 選択の自由、7) 機密性、8) 個人の尊厳、9) 名誉保全、10) 地域社会の関与などである。とくに、透明性の確保については、医薬品候補物使用で得られた科学的に有用な情報は研究者の間で速やかに共有できるようにすべきであり、これ

Table 2 例外的状況の要約

1. エボラ出血熱のアウトブレイクは前例なき危機的状況にある。 (1) 感染未経験国の脆弱な衛生体制の能力をはるかに超えている。 (2) 病気に対する誤解、感染者の越境などが事態を複雑化し、国際支援を困難にしている。 (3) 医療従事者は高い感染リスクにさらされている。
2. 商業的動機欠如によりワクチン・治療薬開発が行われなかった。
3. アウトブレイク中の臨床研究のデザイン・方法の開発が急がれる。 (1) エボラ出血熱は散発性のまれな疾患である。 (2) 治療的介入の安全性・有効性はアウトブレイク時以外に評価できない。
4. 有望な治療薬候補が存在し、前臨床試験段階または臨床試験が始まろうとしている。 (1) 科学的に健全・厳格な方法で臨床試験を急ぐよう勧める。 (2) 同時に、より大規模な臨床試験で迅速評価が可能な革新的方法の開発が求められる。

Table 3 医薬品候補薬使用前に考慮すべき要件

1. アウトブレイク制御は公衆衛生的措置が最優先であることを忘れてはならない。
2. 伝統的な研究倫理指針等に従い使用すること。
3. 入手可能な情報に基づき、最大限のリスク・ベネフィット評価を行うこと。
4. 動物実験、とくに非ヒト霊長類で安全性・有効性が示されているべきである。
5. CUの適用基準を理解し、患者・医師等すべての関係者で意思決定し、記録を取ること。
6. ヒトに対する安全性・有効性が未確認であることを明確に説明すること。
7. 副作用の観察・管理、治療効果指標が検査できる体制で臨むべきである。
8. CUによる治療も含め、薬剤使用で得られたデータの透明性、共有を確保すること。
9. CUは例外的緊急行為であり、臨床研究の妨げ、遅延があってはならない。
10. 感染国の衛生設備が打撃を受けていることにも配慮すること。

は道徳的義務であると専門委員会は強調している（第8項）。

第3項は、医薬品候補物の使用時点で入手可能な情報に基づき、可能な限りのリスク・ベネフィット評価を行うべきことを指摘する。ここで、ヒトに対する安全性・有効性確認がなされていない医薬品候補物に対し、いかなる情報を用いて評価すべきかが問題となる。この点、専門委員会は、動物モデル、とくに非ヒト霊長類における安全性・有効性が実証されているべきであるとした（第4項）。

第5項は、CUが行われる場合は、その適用基準を理解し、患者・医師を含めた関係者すべてが意思決定をし、その記録をとるよう指摘する。ここでいうCUの適用基準とは、生命の危機にある重篤な疾患に対する治療目的で臨床試験の枠外での使用ということを指す。そして、CUは治療目的の例外的緊急措置であり、たとえ悪い結果がもたらされたとしても、同時進行中の、あるいは将来行われる臨床試験を妨げ、遅延させるようなことがあってはならないことを指摘する（第9項）。

第6項は、親や地域社会を含めた患者の関係者にヒトに対する安全性・有効性が確認されたものでないことを明確に説明し、過大な期待を抱かせぬようコミュニケーションをしっかりと取るべきことを強調する。これは、言語・習慣の違いなどにより国際支援がうまくいかないことに対する

注意喚起である。

第7項は、医薬品候補物の使用に際しては、副作用の観察・管理、治療効果指標が検査できる体制で臨むべきことを勧告し、第10項では感染国の衛生体制が打撃を受けていることを考慮し、標準的な治療を実施するのか、医薬品候補物を使用するのか決定すべきとしている。

#### 4. 考 察

ZMapp™の使用を契機とした議論は、ヒトに対する使用経験のない医薬品候補物について、「使用により改善が認められたとしても、併用した治療的介入が効果的であったのかもしれない」、「将来のがんの発生など長期的な副作用もわからない」などの有効性・安全性に対する懸念と、それとは逆にZMapp™を「秘密の特効薬」として過度な期待が入り交じったものであった。これに対し、当初WHO報道官は「感染の流行中に臨床試験前の薬を使い始めることは、さまざまな理由で不可能だ」、「どのような新薬も、“do not harm”が指針原理であり、常に安全性が主たる関心事項だ」とコメントし、ZMapp™の使用は科学的・倫理的に問題があることを示唆した<sup>5,9)</sup>。しかし、まもなくWHOの専門委員会は、ヒトに対する使用経験のない医薬品候補物の使用を倫理的であると結論づけた。

専門委員会は、倫理的であると結論づけた理由として「例

外的状況」をあげるのみで、どのような倫理的思考過程を経て結論に至ったかは明らかにしていない。生命倫理の原則は諸説あるが、欧米では Engelhardt の 2 原則（自律、慈善）<sup>10)</sup>、Beauchamp/Childress の 4 原則（自律尊重、無危害、慈善、正義）がよく取り上げられる<sup>11)</sup>。自律尊重はインフォームド・コンセント、正義は医療資源公平配分の根拠となる原則である。無危害は禁止命令であり、慈善は積極的な行為を命令するものである。研究倫理に関するガイドラインであるベルモント・レポート<sup>12)</sup>作成には Beauchamp/Childress が関わっており、倫理審査の枠組みとして自律、慈善、そして正義の三原則があげられているが、慈善は無危害を含む原則となっている。すなわち、① 危害を加えない (do not harm)、② 利益を最大化し、危害を最小化することを目指すべきとしている。もし、① を強調すれば、ヒトでの安全性の確認がなされていない ZMapp<sup>TM</sup> の投与は倫理的ではないという結論に傾くことになる。しかし、もともと倫理原則は、源となる倫理規範の対立（帰結主義 VS 義務論）に立ち入らず、個別問題を解決するための暫定的理論である。Engelhardt は、自律を普遍原理とする一方、慈善は帰結主義と義務論の対立問題を含むものと捉えているし、Beauchamp/Childress においては、原則間の優劣はなく、相互の対立の調停は具体的な状況の中での課題となる。とすれば、①、② が同時に適用できない状況では、各原則間の優劣関係を比較衡量せざるをえない。この点、WHO の専門委員会も「異なるオプションを比較衡量 (weigh) した」としている。① を目指すには、従来の確立された臨床試験の手順を踏んで安全性を担保すべきである。そして、それは並行して行われるべきだと WHO も強調している。しかし、それが困難な「例外的状況」のもとでは、② を目指すことになる。その場合でも、① を全く無視してよいわけではない。そこで一定の要件（第 3, 4, 7 項等）で、危害が最小限となることも求めたものと解釈できる。

ZMapp<sup>TM</sup> がどのような手続きを踏んで、米国人に投与されたのかは明らかでない。米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) による公式な発表はないものの、「米国人の所属する国際慈善団体からの要請をうけ、米国立衛生研究所 (National Institutes of Health: NIH) が製薬企業を紹介したが、患者搬送などには関わっていない」と米国疾病管理予防センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) が表明している<sup>13)</sup>。また、Mapp Biopharmaceutical 社は「必要とされる法的許可を得て」<sup>6)</sup>、ZMapp<sup>TM</sup> を供与したことを表明している。以上より、CU を背景にした薬物の提供があったことが推測される。

米国の CU は「拡大アクセス (expanded access)」と呼ばれ、この制度の一つに「研究用新薬の緊急適用 (emergency investigational new drug application)」がある<sup>14)</sup>。ここで、開発のどの段階にある医薬品候補物が CU の対象となるかと

いう問題があるが、旧連邦規則 (21 CFR 312.34)<sup>15)</sup> は、「生命を脅かす患者では、第Ⅲ相より前段階の薬が使えるだろうが、第Ⅱ相より前ということは通常ない」と明記していた。しかし、FDA は 2006 年の提案規則の中で「死に瀕した患者個人では確固たる臨床データがなくとも、動物実験データや作用機序から便益が期待できれば使用しうる場合がある」とした。このような FDA の立場に対し、米国の医薬品監視団体は、「無原則に閾値を低下させることは患者を大きな危険に陥れるヒトでの最初の試験になる」と批判している<sup>3)</sup>。現行の連邦規則は、大団体の患者の広範な使用 (21 CFR 312.320) について「生命の危機が切迫している患者に対して拡大アクセス使用するにあたっては、第Ⅱ相以上のエビデンスが通常必要となる。しかし、より初期の予備的臨床試験のエビデンスでも可能だろう」とする一方、緊急時を含む個々の患者 (21 CFR 312.310) の使用については開発段階の明確な線引きをしていない<sup>13)</sup>。

今回、WHO の専門委員会はヒトへの投与経験のない医薬品候補物の使用につき、とくに霊長類での動物実験で安全性・有効性が確認されていることを要件とする原則を示した。ZMapp<sup>TM</sup> については、エボラ出血熱に感染後 3~5 日のアカゲザルに投与したところ、全例回復したとの実験結果が得られている<sup>7)</sup>。この点、動物モデルの安全性・有効性がそのままヒトに外挿できることは考えにくい<sup>16)</sup>。また、TGN1412 事件で問題とされたように、霊長類を対象とした動物実験済みの医薬品候補物がすべて安全というわけではない<sup>17)</sup>。さらには、例外的状況だからといって前臨床試験段階の医薬品候補物の使用を容認すると、そうではない状況下にあっても不可避免的にそれを容認することになってしまうのではないかという懸念もある<sup>18)</sup>。

その一方で、WHO 報告書の要件にあるように、医薬品候補物の使用可否の決断には、今ある情報を最大限に活用したリスク・ベネフィット評価が必要となる。エボラ出血熱のアウトブレイクのような混乱に乗じ、効果のない偽造薬などが出回る危険性も指摘される<sup>14)</sup>。使用予定の医薬品候補物が、科学的に研究開発が行われてきたことの信頼性を確保するためにも、たとえば、学術論文での発表がなされているなど、動物実験での安全性・有効性が認められているとの証明が必要であろう。このような意味で、無限定の閾値低下をまねかないために具体的な基準を示したことの意義はあると考える。そして、高度なリスク・ベネフィット評価が求められる状況において、新規医薬品臨床試験に精通した臨床薬理専門家の果たす役割は重要であり、治療を担当する医師に対して的確な助言や、投与後に得られた臨床情報の評価、さらなる患者に対する治療選択など、貢献すべき部分は多い。

未承認薬の使用が問題となる社会的危機に対し、わが国では CU によらずに対処してきた歴史がある。1960 年頃のポリオ流行時には、古井喜実厚生大臣が政治的判断でポリ

オ生ワクチンをソ連、カナダから緊急輸入して対応にあたったが<sup>19)</sup>、これは超法規的措置によるものと考えられる。今日では、薬事法第14条の3が「特例承認」として社会的危機に対応するための未承認薬の例外的承認を法定し、2010年の新型インフルエンザに対する輸入ワクチンに初めて適用された。このような国が主導する、社会的危機に対する未承認薬の緊急使用はCUとは別に扱われる問題とも考えられる<sup>20)</sup>。しかし、現時点でのエボラ出血熱の場合は、将来的なパンデミックの危険はあるものの、限定された当該患者への使用の是非が議論されている段階であり、いまだCUの範疇にあると考える。そうすると、もし日本人の患者が発生した場合、この制度がないわが国においては、承認医薬品の適応外使用ができる場合を除き、個人輸入に頼るしかないことになる。エボラ出血熱の対応には国際連携が求められるので、どうしても国の関与が必要となる。であれば、昨今のような事態に対処するためにも、国が関与するCU制度の構築が急がれるべきである。

## 5. おわりに

わが国では、とくにドラッグラグの改善、希少疾病用医薬品使用へのアクセスを促進するためにCU導入が検討されているところである。今回のWHOの提言・要件は、エボラ出血熱のアウトブレイクという「例外的状況」を前提としているので、従来議論されてきた日本型CU制度設計の参考になるところは少ないかもしれない。しかし、そもそもCUは例外的緊急行為であるから、WHOの提示するCUに直面した時に考慮すべき具体的要件は、ガイドラインの作成等、今後の参考になるだろう。また、同様の状況が日本人に生じた場合には国際連携すなわち国の関与が必須となる。CUは「患者のアクセスの保証」、「安全の確保」、そして「臨床試験の実施を妨げない」の要素を過不足なくバランスをとるところに制度としての存在意義がある<sup>3)</sup>。これらのバランスをとるべきは国（厚生労働省）であり、例外的状況の出現は予測不能だからこそ、早急にCUへの対応がなされることを期待したい。

## Conflict of Interest

著者は本稿作成に際し、開示すべき利益相反関係はない。

## 文 献

- 1) 津谷喜一郎 (編). くすりギャップ—世界の医薬品問題の解決を目指して—. ライフサイエンス出版, 2006.
- 2) 厚生労働省. 第8回厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会資料「資料1-4 医療上必要な医薬品・医療機器へのアクセスについて」. [http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001ugr0.html (accessed 2014-9-21)]
- 3) 寺岡章雄, 津谷喜一郎. 日本で承認されていない薬を安全に使う: コンパッショネート使用制度. 日本評論社, 2011.
- 4) WHO. Consultation on potential Ebola therapies and vaccines. [http://www.who.int/mediacentre/events/meetings/2014/ebola-interventions/en/ (accessed 2014-9-21)]
- 5) CNN. Experimental drug likely saved Ebola patients. [http://edition.cnn.com/2014/08/04/health/experimental-ebola-serum/ (accessed 2014-9-21)]
- 6) Mapp Biopharmaceutical. [http://www.mappbio.com/ (accessed 2014-9-21)]
- 7) Qiu X, Wong G, Audet J, Bello A, Fernando L, Alimonti JB, et al. Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. *Nature*. 2014; **514**(7520): 47-53.
- 8) WHO. Ethical considerations for use of unregistered interventions for Ebola virus disease; Report of an advisory panel to WHO. [http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/ethical-considerations/en/ (accessed 2014-9-21)]
- 9) WHO. WHO to convene ethical review of experimental treatment for Ebola. [http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/ethical-review-ebola/en/ (accessed 2014-9-21)]
- 10) Engelhardt HT. *The Foundations of Bioethics, 2nd ed.* NY: Oxford University Press, 1996.
- 11) Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics, 7th ed.* NY: Oxford University Press, 2012.
- 12) U. S. Department of Health & Human Services. The Belmont Report. [http://www.hhs.gov/ohrp/policy/belmont.html (accessed 2014-9-21)]
- 13) CDC. Questions and Answers on Experimental Treatments and Vaccines for Ebola. [http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/guinea/qa-experimental-treatments.html (accessed 2014-9-21)]
- 14) Medscape. Responding to Ebola: The View From the FDA. [http://www.medscape.com/viewarticle/830142 (accessed 2014-9-21)]
- 15) U. S. Government Printing Office. Code of Federal Regulations (Annual Edition). [http://www.gpo.gov/fdsys/browse/collectionCfr.action?collectionCode=CFR (accessed 2014-9-21)]
- 16) 齊尾武郎, 栗原千絵子. 動物実験のヒトへの外挿可能性について. *臨床評価*. 2010; **38**(2): 385-92.
- 17) 篠田和俊. TGN1412 事件とその教訓. *ファルマシア*. 2007; **43**(11): 1063-7.
- 18) ホープ T (著). 児玉聡, 赤林朗 (訳). *医療倫理*. 岩波書店, 2007. [Tony Hope. *Medical Ethics: A Very Short Introduction*. Oxford; Oxford University Press, 2004.]
- 19) 平山宏宗. ポリオ生ワクチン緊急導入の経緯とその後のポリオ. *小児感染免疫*. 2007; **19**(2): 189-96.
- 20) 寺岡章雄, 津谷喜一郎. 医薬品のコンパッショネート使用制度 (CU): なにがCUか・なにがCUではないのか. *薬理と治療*. 2012; **40**(10): 831-40.

## IV. 資 料

## 資 料

### 1. 治験手続きの電磁化における標準業務手順書（第1版：2015年1月8日）

「治験手続きの電磁化における標準業務手順書（第1版：2015年1月8日）」に関する解説書

治験関連文書を電磁的記録として扱う際に確認すべきチェックリスト

〇〇〇〇〇会〇〇〇病院 治験手続きの電磁化における標準業務手順書（第1版：2015年1月8日）

製薬協が目指す近未来像

－電磁的技術を利用した世界最先端の実施環境－

日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部・部会長 中島唯善  
(H26年9月4日 第3回渡邊班 班会議での講演より)

### 2. 海外視察資料

ALL ABOUT CLINICAL TRIALS

27<sup>th</sup> & 28<sup>th</sup> March 2015

Royal College of Paediatrics & Child Health, Holborn, London

浜松医科大学医学部臨床薬理学・教授 渡邊裕司

### 3. 臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドライン

I. 基礎編

II. モニタリング編

III. 監査編

厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業『治験活性化に資する GCP の運用等に関する研究』班及び大学病院臨床試験アライアンス 平成27年3月

## 治験手続きの電磁化における標準業務手順書

(第1版：2015年1月8日)

本手順書は、治験手続きを電磁化する際に治験依頼者から実施医療機関等へ依頼する事項を標準化することで電磁的記録の交付、受領を行う際に実施医療機関等に係る負担を軽減し、電磁化による治験手続きの効率化を促進することを目的に、厚生労働省医薬食品局審査管理課、医政局研究開発振興課治験推進室及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構信頼性保証部と相談しつつ、日本医師会治験促進センター、独立行政法人国立病院機構大阪医療センター、独立行政法人国立成育医療研究センターから実務的な観点での助言をいただき作成しています。

本手順書を各依頼者内でお使いいただく際に「4.1 実施医療機関等における電磁的記録管理体制の確認」及び「4.4 電磁的記録の交付」に関する手順を改変又は削除し、実施医療機関等での対応が変わると、治験手続きの効率的な運用が損なわれてしまいます。そのため、該当箇所は実施医療機関等での対応が変わるような改変又は削除をせずにご利用いただくようお願い致します。治験依頼者のみに影響する詳細な手順等は、適宜改変又は追加していただいで構いません。

なお、治験依頼者内での電磁的記録の作成、保存及び破棄等についても最低限の内容を記載しておりますが、本来各治験依頼者で手順を作成し責任もって保証していただくべき箇所となりますので、該当箇所は各治験依頼者内の固有手順に合わせて改変、追加又は削除していただいで構いません。

また【 】で示した箇所については、該当する手段を用いない場合は記載を削除いただいで構いません。

斜体で記載している箇所については、各社の組織体制に合わせて適宜変更ください。



### 本手順書で使用する用語の定義

用語	定義
電磁的記録	人の知覚では認識できない，電子式・磁気式・光学式などの方法で記録され，コンピュータで処理される記録
書面	紙媒体による資料
電磁的記録利用システム	治験依頼者，実施医療機関の長，治験責任医師ならびに治験審査委員会の間での電磁的記録の作成，交付，受領及び保存に用いるシステム
コンピュータ・システム・バリデーション	コンピュータシステムが，完全性，正確性，信頼性及びユーザーの意図（ユーザー要求，使用目的等）どおりに確実に動作することを検証・保証し，文書化すること
実務担当者	規定や文書等で責任者の行うべき業務の権限を与えられ，代行する者
原データ	治験の事実経過の再現と評価に必要な情報であり，最初に記録された文書又はその Certified Copy に含まれる
治験関連文書	GCP 省令に基づき治験依頼者，実施医療機関の長，治験責任医師ならびに治験審査委員会間で交付，受領される文書

## 1. 目的

本手順書は、治験依頼者が実施医療機関の長、治験責任医師並びに治験審査委員会（以下、実施医療機関等）との間で行う治験手続きを電磁化する際の治験依頼者の標準業務手順を定め、電磁的記録を用いた治験手続きの信頼性を確保及び効率性を推進することを目的とする。

## 2. 適応範囲

### 2.1 本手順書の適応となる治験手続き範囲

- (1) 治験依頼者による治験関連文書の作成，交付
- (2) 実施医療機関等が作成した治験関連文書の受領，保存
- (3) 治験関連文書の破棄

### 2.2 本手順書の適応となる治験関連文書

- (1) 「統一書式通知」<sup>1</sup>で規定される書式
- (2) 統一書式に添付される資料

### 2.3 本手順書の適応外となる治験関連文書

- (1) 法令上で署名等が求められる文書

## 3. 本手順書の適応範囲内において治験手続きを電磁化するための要件

本手順書の適応範囲内において治験関連文書を電磁的記録として利用する際は、「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録・電子署名の利用について（平成17年4月1日付け薬食発第0401022号 厚生労働省医薬食品局長通知）」で求められる要件に留意し、電磁的記録利用システム又はその運用手順により電磁的記録の信頼性を確保する必要がある。特に手順で信頼性を確保する場合は、「「治験関連文書における電磁的記録の活用に関する基本的考え方」の一部改正について（平成26年7月1日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）」に掲げられた留意事項を踏まえて手順を整備し、実施した事実経過を後日第三者が検証可能となるよう記録することが求められる。

### 3.1 信頼性を確保するために電磁的記録利用システムに求められる要件

- (1) コンピュータ・システム・バリデーション

電磁的記録利用システムにより電磁的記録の信頼性を確保する場合は、コンピュータ・システム・バリデーションがなされた電磁的記録利用システムを使用すること。

- (2) システム管理体制

電磁的記録利用システムを利用するために必要な責任者，管理者，組織，設備及び教育訓練に関する事項を規定していること。

- (3) 出力環境

電磁的記録をプリンタ等により書面として出力できる環境を保有すること。

---

<sup>1</sup> 新たな「治験の依頼等に係る統一書式」の一部改正について（平成26年7月1日付け医政研発0701第1号，薬食審査発0701第1号 厚生労働省医政局研究開発振興課長，医薬食品局審査管理課長 二課長通知）

### 3.2 信頼性を確保するために手順に求められる要件

#### (1) プロセス業務責任

治験関連文書を作成、交付、受領、保存及び破棄する責任者を規定し、責任者もしくは実務担当者が当該業務を実施すること。

## 4. 治験手続きを電磁化するための具体的な手順

### 4.1 実施医療機関等における電磁的記録管理体制の確認

チェックリスト（別添）に従い実施医療機関等の電磁的記録管理体制を確認し、電磁的記録管理体制の問題の有無を判断する。確認は、実施医療機関等の SOP 等の文書から行うこととするが、SOP 等の文書から確認ができない場合は、実施医療機関の長もしくは実施医療機関等の実務担当者から確認し、記録する。

### 4.2 事前承諾

前項で実施医療機関等が電磁的記録管理体制に問題がないと判断した後、4.2 (1) に示す承諾の範囲を実施医療機関の長又は実施医療機関の実務担当者に提示し、承諾を得る。その際、承諾の意思が実施医療機関にて検証可能であることを確認する。なお、SOP 等、実施医療機関の長が作成した文書にて承諾の意思が確認できる場合は、当該文書の確認を持って承諾の意思確認とする。

#### (1) 確認すべき承諾の範囲

- ・ 電磁的記録を用いて交付、受領を行う治験関連文書
- ・ 交付・受領の手段
- ・ 交付・受領を行う際に用いるファイル名、ファイル形式（バージョン情報を含む）、フォルダ構造、機密性確保策、改変防止/検知策

なお、ファイル名、フォルダ構造のルールは事務連絡<sup>2</sup>を参照し、実施医療機関等と協議することとする。

### 4.3 電磁的記録の作成

PDF, Word, Excel 等、汎用性のあるファイル形式にて、電磁的記録を作成する。

### 4.4 電磁的記録の交付

#### (1) 交付

第 4.2 項で確認した承諾内容に従い交付用フォルダを作成し、そのフォルダ内に交付する電磁的記録を保管する。交付する際に、電磁的記録に対しファイル形式（バージョン変更も含む）の変更等、見読性に影響を与える可能性のある対応を行う場合は、作成した電磁的記録と交付する電磁的記録の出力内容に変更がないことを保証する。

機密性を確保するための策、さらに改変を防止、あるいは検知する策を講じた上で電磁的記録を交付し、交付者、交付日付、交付内容を検証可能な方法で保存する。

<sup>2</sup> 「治験関連文書における電磁的記録の活用に関する基本的考え方」の一部改正について（平成26年7月1日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）

【DVD-R等の記録媒体を用いて交付する場合】

汎用性のある読み取り装置を介して内容が確認できる記録媒体を用いて交付する。

(2) 受領確認

交付先で電磁的記録が適切に受領されていることを文書毎に適切なタイミングで確認し、確認者、確認日付、交付先の適切な受領者が受領していること、安全性情報等に関する報告書等、評価が必要な文書については適切に評価が行われていることを確認した事実経過を検証可能な方法で保存する。

#### 4.5 電磁的記録の受領

電磁的記録を受領した際、受領者、受領日付、受領内容について、検証可能な方法で保存する。

#### 4.6 電磁的記録の保存

【電磁的記録を受領し、電磁的記録として保存する場合】

電磁的記録を所定の場所に保存する。

保存する際に、他の記録媒体への移行が生じる場合は、移行前後の電磁的記録が同一であることを確認したことを検証可能な方法で保存する。

その際、電磁的記録に対しファイル形式（バージョン変更も含む）の変更等、見読性に影響を与える可能性のある対応を行う場合は、受領した電磁的記録と保存する電磁的記録の出力内容に変更がないことを保証の上、電磁的記録を保存する。

受領した電磁的記録に変更が生じ、電磁的記録を新たに受領する際は、変更前後の電磁的記録を維持し、保存する。

【電磁的記録を受領し、書面として保存する場合】

受領した電磁的記録を書面として出力し、電磁的記録と書面の出力内容に変更がないことを保証の上、書面を書面保存に関するSOPに従い保存する。

原データを含む電磁的記録を書面として出力する場合は、作成責任者の見解を検証可能な方法で保存する。

【書面を受領し、電磁的記録として保存する場合】

元の書面の記載内容を判別できる解像度・階調で書面をスキャンし、電磁的記録に変換する。書面と変換した電磁的記録の出力内容に変更がないことを保証の上、電磁的記録を所定の場所に保存する。

原データを含む書面を受領した場合は、作成責任者の見解を検証可能な方法で保存する。

受領した書面に変更が生じ、書面を新たに受領する際は、変更前後の電磁的記録を維持し、保存する。

【保存した電磁的記録を他の記録媒体に移行する場合】

記録媒体を移行する場合は、移行者、移行時期、移行前後の記録媒体、移行した電磁的記録を特定できる情報並びに移行前後の電磁的記録が同一であることを確認したこと