

また、対応可能な商品数は表5に示す344種類(291薬品)、測定法を教えることのできる商品数は表6に示す55種類(47薬品)であった。

先天性心疾患児における薬剤の適応拡大に向けたエビデンス評価(佐地勉分担研究者)

Pediatrics 2003年10月に報告された、米国での治療成績によれば、end pointをRSV感染に伴う入院率とすると、実に45%近い相対減少率が得られる。しかもRSV感染後のReactive airway disease(RAD)の発症も1~2年後においても20~30%と高く、中長期予後にもSynagisの効果が期待されている。我が国においてもシナジスの有用性が期待され、日本小児循環器学会でも調査が開始されて、その有効性が明らかとなった。

適応外使用医薬品の問題解決に到った事例として、PGE1-CD製剤の動脈管依存性心疾患に対する有効性と安全性の承認に向けてのエビデンス研究により、小児循環器学会からは有用性、安全性、また必要性が高く、承認が不可欠であると判断し、平成12年3月要望書を提出し、また平成14年度には使用実態調査を全国の主要な小児循環器専門病院で行い、小野薬品工業株式会社は、平成14年1月、厚生労働省へ効能追加等の申請を行い、審査センターによる調査、照会、面接、審査を重ねた結果、平成15年10月17日付けで承認(保険適応)されるに到った経緯の報告がなされた。

小児多施設臨床試験の方法論についての研究(中村秀文分担研究者)

医師主導型治験については、日本医師会に治験促進センターをおく大規模治験ネットワークが稼働し、現在各種SOPの作成、施設選定、プロトコルや症例報告書などの作成作業が行われた。大規模治験ネットワークについては治験に関する補償がカバーされることになっている。大規模治験ネットワーク以外で行う医師主導治験については、1)現時点では補償を引き受ける保険会社が存在しない、2)支援体制の整備不足、3)特定療養費関連の扱い(検査等の支払いの問題)、4)施設との契約の問題、などまだ多くの問題があることが明らかとなった。

臨床試験については、データマネジメント、モニタリング、監査等の多くの機能整備がその質の向上に必要であるが、厚生労働科学研究補助金による効果的医療技術の確立推進臨床研究事業のうち、小児血液領域の堀部班、小児がん領域の牧本班、小児腎臓領域の吉川班、小児内分泌領域の松浦班などで、これらの品質管理・品質保証をかなり厳密に行う臨床試験が準備中、あるいは進行中であり、うち吉川班と松浦班については中村が分担研究者として参画してアドバイスを行っている。これらの研究班への参画や、学会等での講演活動を通して、その体制整備の必要性についての啓発活動を行った。

プライオリティリストにある医薬品に関する、チェックリストを用いた情報収集は継続して行われており、これに基づいて適応外使用通知に則った承認申請を行う医薬品や医師主導治験を実施する医薬品などの選定が進行している。本年度大規模治験ネットワーク治験薬に選ばれた、フェンタニルもプライオリティリストに掲載されている医薬品である。また来年度にむけては、フェノバルビタール注について製薬企業から協力の内諾を受けており(未熟児新生児及び神経領域)、さらに他の領域でも候補薬選定にむけての活動が行われている。適応外使用通知に則った承認も、未熟児無呼吸発作に対するアミノフィリン・テオフィリンなどで取得された。

チェックリストの内容については、平成16年1月30日に行われた普及啓発事業及び平成16年3月2日に行われた班会議において、(1)現場のニーズとエビデンスの間に乖離

があるケースも多い、(2)古い医薬品では薬物動態データなどが無いこともある、(3)有害事象や副作用を記載する欄がない、(4)一個一個の医薬品について作業してもあまりに量が多くて大変である、(5)代替医薬品の有無も記載する欄を設けてはどうか、(6)剤型があるかについても記載欄が必要、などの指摘が、あった。

D. 考察

小児治験での倫理問題とその解決に向けての対応（松田一郎分担研究者）

研究結果の項に一括して記載されているので割愛した。

臨床試験におけるインターネット利用／電子化支援システム・その要件と実装への提案
- Neonatal Research Network(NRN)における仮想データセンターシステムの開発・運用経験を
ふまえて-（藤村正哲分担研究者）

研究結果の項に一括して記載されているので割愛した。

本邦における小児未承認薬の米国における承認状況調査-注射薬について-（森田修之分担研究者）

内服薬では承認されている製品をできるだけ処方する傾向があるが、注射薬ではそのような傾向は認められないと言えよう。日米における承認成分は薬効群によって大きく異なっていた。本邦において小児承認成分が米国より多いのは、抗生物質製剤、生物学的製剤、血液・体液用剤等であった。米国においては、本邦小児未承認成分の中樞神経系用薬、末梢神経系用薬、ホルモン剤、アレルギー用薬および麻薬の多くが小児に承認されていた。

しかし、本邦においては、小児に未承認すなわち「効能・効果」、「用法・用量」の項には小児に対する記載はないが、「慎重投与」や「使用上の注意」の項などに小児に使用する
場合の注意事項が記載され、注意して使用すれば適正使用だと誤解を招きかねないような
添付文書が数多い。

添付文書の小児への投与に関する記載の曖昧さについて、「医薬品の添付文書における子どもに関する記載内容についてのアンケート調査」を行い、添付文書の小児に関する記載が極めて不備かつ不十分であるため医療従事者に多くの混乱を与えている現状を報告した。

USP DIには、小児に未承認であるが使用される可能性が高いと考えられる成分や疾患名が〔 〕書きで記載され、その際の用法・用量も記載されている。また承認成分であるが承認されていない疾患についても同様の記載がある。しかし本邦では、小児未承認医薬品の添付文書には小児への使用の参考となる用法・用量（参考用量）は殆ど記載されていない。

本邦において不適正使用とされる小児患者の相当数（約 1/3）が米国で使用された場合は適正使用であるということができる。

処方量の勘違いや計算間違い等による医療事故を未然に防ぐためにも、小児に使用される可能性の高い医薬品にあっては、小児を対象とする市販後調査（特別調査）を積極的に実施し、小児に関する添付文書の記載内容の充実を図るとともに、USP DIのように小児参考用量を記載する必要がある。あるいは、小児を対象とする臨床試験を行い、効能・効果、用法・用量の承認を得るよう努力する必要がある。一方、規制当局には、本邦小児未承認であるが米国では小児に承認され且つ臨床現場から適応取得の強い要望がある医薬品にあっては、承認審査の基準を緩和する施策を望みたい。

適応外使用医薬品に対しての有害事象の発生のサーベイランスと対処方法（伊藤進分担研究者）

医薬品の安全対策としては、有害事象報告の収集、有害事象報告を検討して有用な情報を適格にその使用者に報告そして医薬品使用者はその情報を日常診療で利用することを円滑に行うことが重要である。有害事象報告の収集は、薬事法の副作用等の報告を記載した第77条の4の2と薬事法施行規則第64条の5の2に規定されており、製薬企業等に報告の義務を負わしている。そして、平成15年7月30日に薬事法が改正され第77条の4の2に第2項が追加され、これまで医療機関からの副作用等の報告に関しては運用上の制度により行なわれてきたが、医療機関から直接厚生労働大臣（厚生労働省）への副作用情報の報告が法制化された。この制度より、報告する対象医薬品、使用法と有害事象の内容が決められている。つまり、対象医薬品に関してはその製造し、若しくは輸入し、又は承認を受けた医薬品（第77条の4の2の第1項）となっており、その使用法は当該医薬品の添付文書又は容器若しくは被包に記載された使用上の注意（薬事法施行規則第64条の5の2）とされており、有害事象の内容は（1）死亡、（2）障害、（3）死亡又は障害につながるおそれのある症例、（4）治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例（（3）に掲げる事例を除く）、（5）（1）から（4）までに掲げる症例に準じて重篤である症例、（6）後世代における先天性の疾病又は異常（薬事法施行規則第64条の5の2）である。

これらの内容により、適応外使用医薬品が副作用情報の報告の対象かどうか不明確なため、医薬審第107号通知に関係づけて製薬企業にアンケート調査を行なった。その結果、「適応外医薬品であっても製薬企業より厚生労働省への報告する」という回答が殆どであった。しかし、その他の中で「薬事法に従って報告する」とされる製薬企業は有害事象の内容が薬事法第77条の4の2の第1項と薬事法施行規則第64条の5の2合致するものを選択して報告するという意見であるが、その対象医薬品までは言及されていなかった。また、医薬審第107号通知については、8社を除いて知っていると答えていた。そして、小児患者に対して情報を収集された商品の31種類が報告された。その内容については、対象年齢を含めて詳細に検討する必要がある。有害事象の報告については、「現状を踏まえた医薬品情報のあり方に関する懇談会最終報告；医薬品総合情報ネットワークの構築にむけて（平成13年9月27日）」になされている。また、その利用については医師が適格な情報を検索し、内容を吟味し、患者に換言する能力を必要とするが、それに関しては日常診療に使用している医薬品についてインターネット等を通じて看視する努力が必要である。

ところで、有害事象が発症した時には薬剤の生体内濃度との関係で検討する必要がある。一部の薬剤は特定薬物治療管理料で薬物血中濃度の検査可能であるが、その他の薬剤は保険外で患者負担か医療側の負担で測定せざるを得ない。薬剤を開発された製薬企業はその測定法を開発され薬剤の承認認可を受けていると考えられるため、その薬剤の生体内濃度の測定についてのアンケートを行なった。それにより、企業で測定可能な商品344種類、測定法を教えることの出来る商品55種類が報告された。この現状を踏まえて、医療側も単なる有害事象報告をするのではなく、有害事象が発生した時には生体試料を採取して保存することが大切である。

先天性心疾患児における薬剤の適応拡大に向けたエビデンス評価（佐地勉分担研究者）

Pediatrics 2003年10月に報告された、米国での治療成績によれば、end pointをRSV感染に伴う入院率とすると、実に45%近い相対減少率が得られる。しかもRSV感染後のReactive airway disease(RAD)の発症も1~2年後においても20~30%と高く、中長期予後にもSynagisの効果が期待されている。我が国においてもシナジスの有用性が期待され、日本小児循環器学会でも調査が開始され、その有効性が明らかとなった。

小児多施設臨床試験の方法論についての研究（中村秀文分担研究者）

大規模治験ネットワークにおける医師主導治験の準備は着々と進行おり、今年度の治験薬決定、施設決定が行われ、手順書案作成やその他の問題点解決の作業が日本医師会治験促進センター主導で行われている。今回挙げた多くの問題点は、大規模治験ネットワークでの治験と同時進行で解決されるものと考えられるが、補償や必要経費の問題など、現状での解決が難しい点も存在しそうである。いずれにしても医師主導治験の実施においては医師に膨大な作業量が強いられることから、十分な支援体制がない限り医師主導治験は日本に根付くとは思えない。これら問題点の解決にむけてさらなる議論が必要である。

臨床試験については、現在進行している研究班による臨床試験が順調に進行すれば、インフラ整備もある程度進行すると考えられるが、インフラの維持に経費が必要であり、継続した経費をどのように確保するか今後検討が必要である。また、臨床研究や臨床試験を理解する小児科医の絶対数が不足しており、今後その教育や啓発活動が重要となろう。プライオリティリストとチェックリストを用いた医薬品のカテゴリー分けは着実に進行しており、適応外使用通知に則って承認される医薬品も徐々に増えている。また大規模治験ネットワークにおける治験候補薬選択にも有効であると判断している。

チェックリストの内容については一部過不足も指摘されており、そのような面については各分科会で適宜改訂いただいてもよいと考えているが、内容の改定も念頭にさらに各位の意見をいただいているところである。

全ての医薬品について適応外使用通知や医師主導治験によって承認を得ることは非現実的であると考えられる。海外に十分にエビデンスがあるが、国内では「安全性が確立していない」とされているやくひんなどについては、海外のエビデンスと国内における市販後調査で対応する、などといった道筋が作られる必要がある。

小児医薬品の Therapeutic Orphan からの脱却への道

平成6年9月9日(1994)、日本小児科学会薬事委員会は「小児薬物療法の実態調査」に着手し、その調査結果を平成8年(1996)日本小児臨床薬理学会雑誌第9巻1号の資料の欄に掲載し、当時の児童家庭局母子保健課、薬務局、健康政策局研究開発振興課、全国の小児科主任教授その他に配布し、以来この問題解決に向けて、運動を開始した。平成9年3月26日開催された中央児童福祉審議会母子保健部会(母子保健課)の検討事項の議題「小児薬物療法の在り方について」として取り上げられ、上記「小児薬物療法の実態調査」と「小児薬物療法の現状と問題点」の別刷を配布してその資料に基づいてその実態を発言した(議事録の全文は日本小児臨床薬理学会雑誌 11: 132-138, 1998 へ <http://www.mhw.go.jp/shingi/txt/s0326-1.txt> から転載)。翌、平成10年度から開始された厚生科学研究の医薬安全総合研究事業(公募)でこの問題が採択され、平成10~12年度の研

究課題「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」、平成13～15年度は研究課題「小児等の特殊患者群における医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」について日本小児科学会薬事委員会委員で主として組織した分担研究者及び日本小児科学会分科会から推薦された代表専門委員で組織する小児医薬品調査研究班(当初は17分科会で現在は20分科会)により、分担研究者はそれぞれ主題に関連する分担研究課題に取り組み、多大な成果を挙げた。それと同時に各分科会の代表専門委員は小児科学会全体として各分科会の専門領域における問題点を把握してその対策を打ち立てるとともに、優先順位表(プライオリティリスト)に適応疾患ないし病態とそれに対応する医薬品の組み合わせ(リサーチクエション)を分科会別に作成し、それらの各品目の医療上の重要性等、データ収集のしやすさ、安全性、備考欄(その他の重要な事項の記載)について記入し一覧表を作成するとともに、研第4号医薬審第104号の所謂「2課長連名の適応外通知」に則って解決できる可能性のある品目、オーファン制度に則って解決できる可能性のある品目、その他に分類した。更に、適応外使用医薬品の解決に必要な且つ十分なエビデンスを収集・整理するためのチェックリストを作成し、平成14年度から各分科会の代表専門委員が中心になって当該製薬企業の協力を得ながらそれに記入する取り組みが開始された。平成14年度は25品目が平成15年度は29品目を完成させ現時点で計54品目を研究報告書に記載した。効果的医療技術の確立推進臨床研究、大規模治験ネットワークによる医師主導型治験とそれ以外の医師主導型治験による治験候補薬、抗がん剤併用療法の検討会、適応外通知その他、による小児適応外使用医薬品の解決に向けて活用されて今日に至る。

一方、米国においても、この小児用医薬品の問題は極め付きの難問で、莫大な予算を注入し、多数の充実した小児病院から選びぬかれた13施設から成るPediatric Pharmacology Research Unit (PPRU) Network、を動員して、米国政府、製薬企業、米國小児科学会が三位一体で、小児医療の改善を国策の柱として取り組んで、多大の成果を挙げている。EUも同じような動きが見られている。日本においてもそれぞれの担当部署の担当官により多大の努力が傾注され、もろもろの施策と事業が打ち出されているが、大所高所から国の将来を視野に入れた抜本的な少子化対策の重要な柱として、国を挙げて、教育と同じく投資の対象として子供たちに光を当て、親が育児に意欲が沸くような環境の構築を切望するものである。

E. 結論

小児治験での倫理問題とその解決に向けての対応—子どもの理解力と権利—(松田一郎分担研究者)

基本的に治験は一般医療行為の中で行われるもので、治験のための配慮が特別のものであるわけではない。いずれの場合も生命倫理の立場から、子どもの権利を守り、子どもに便益を与えるもので、治験計画もその主旨に沿ったものでなければならない。そして子どもの理解力、決断力に対応した説明を行い、そのために必要な説明文書を作成するように心がけるべきであろう。参加はあくまでも自由意思であり、途中で中止することも可能でなければならない。必要以上の強制を避ける意味で、例えば経済的に不適切な報酬は控えるべきとされている。子どもが参加した場合、できるだけ子どもの意思を尊重し、別に署名入りのアセント、コンセントを取得するように心がけるべきであろう。そして、大事な

ことは参加した子どもに対して医療側は真摯な感謝の意思表示をすること、またその積極性を讃えることを忘れてはならない。

臨床試験におけるインターネット利用／電子化支援システム・その要件と実装への提案 —Neonatal Research Network (NRN) における仮想データセンターシステムの開発・運用 経験をふまえて— (藤村正哲分担研究者)

以上、電子化臨床試験支援システムの実装に際して求められる要件について、国際的に既に規制あるいはガイドラインとして提示されているものをできる限り網羅的に収集・整理した上で、NRNにおける実装経験をもとにいくつかの提案を行った。

治験以外の一般的な臨床試験に関しては、これまで電子化を採用する際の指針などは示されていない。2002年の薬事法の改正により、2003年7月から医師主導型の治験が可能となり、医師主導で実施した臨床研究データが医薬品承認申請データとして活用できるようになった。従来の企業主導の治験が行われにくい小児分野、新生児分野などの臨床研究が医師主導型の治験によって積極的に行われていくのが期待されるが、その際に試験の質(倫理性、科学性、実施の正確性)を従来の企業主導の治験に準じて担保することが要求される。今後、電子カルテなどとの連携を含め、電子化手法を用いた臨床試験は推進されていくと考えられ、本稿に述べた要件を満たした上で、より使いやすく質の高い電子化臨床試験支援システムが開発され、臨床試験全体の質の向上に寄与することが望まれる。

本邦における小児未承認薬の米国における承認状況調査—注射薬について— (森田修之分担研究者)

本邦で小児に使用された注射薬の含有成分について USP DI (United States Pharmacopeia Dispensing Information) への記載状況および小児への承認状況を調査した結果、本邦で小児未承認成分 240 成分の内 87 成分は米国において既に小児に承認されていた。

本邦では、中枢神経系用薬、末梢神経系用薬、ホルモン剤、アレルギー用薬および麻薬において、米国に比し承認成分が極めて少なかった。

海外で臨床試験を経て承認されており、本邦では未承認でありながら多用されている医薬品については、小児への有用性を示すデータの集積や小児を対象とする臨床試験を実施しやすい環境を整備するとともに承認審査条件を緩和するなどの施策が必要であると考えられた。

また、未承認薬の過量投与等による医療事故防止のためにも、小児に多用される医薬品にあっては、その添付文書に小児参考用量の記載を義務付ける必要があると考えられた。

適応外使用医薬品に対する有害事象の発生のサーベイランスと対処方法 (伊藤進分担研究者)

適応外使用医薬品について、有害事象の収集およびその対処法について製薬企業にアンケート調査を行なった。その結果、適応外使用医薬品に関しても積極的に有害事象を収集し厚生労働省へ報告する意見が大多数であった。また、再審査中の適応外使用医薬品についても小児に関する薬用量の適切な用法および用量が検討された薬剤が 31 種類報告された。

有害事象の発生時の対処法は、薬物生体内試料濃度測定が企業で可能 344 種類、測定方法を教えること可能の 55 種類が報告された。有害事象が発生した場合、その報告のみならず生体試料を採取・保存して分析し因果関係を明確にする体制の構築が求められる。

先天性心疾患児における薬剤の適応拡大に向けたエビデンス評価（佐地勉分担研究者）

Pediatrics 2003年10月に報告された、米国での治療成績によれば、end pointをRSV感染に伴う入院率とすると、実に45%近い相対減少率が得られる。しかもRSV感染後のReactive airway disease(RAD)の発症も1~2年後においても20~30%と高く、中長期予後にもSynagisの効果が期待されている。我が国においてもシナジスの有用性が期待され、日本小児循環器学会でも調査が開始されて、その有効性が明らかとなった。

小児多施設臨床試験の方法論についての研究（中村秀文分担研究者）

医師主導治験のための体制整備と、臨床試験の支援体制の整備について検討した。医師主導型治験については、さまざまな問題点が指摘されており、大規模治験ネットワークでの活動を通してそのかなりの部分は解決されそうであるが、補償の問題など残される問題もある。

臨床試験の体制整備については、一部の研究領域で進行しているが今後その維持にむけての経費を如何するかなどの問題が残される。臨床試験の体制整備の重要性については学会等での講演活動やいくつかの研究班において啓発活動等を行った。

大西班によるプライオリティリストとチェックリストを活用した適応外使用解決に向けた活動は徐々に成果を上げている。今後、より多くの医薬品について添付文書の内容改訂を行うために、さらに市販後調査などを活用する等の方策を考える必要があるだろう。

日本小児科学会 20 分科会代表専門委員（小児医薬品調査研究班）による取り組み

各分科会の代表専門委員は分科会固有ないし幾つかの分科会に共通の問題解決に向けて、研究に取り組みその研究結果を記載するとともに、平成13年度研究報告書に記載した優先順位表に掲げられた品目（その後に追加された品目を含む）について当該製薬企業の協力の下にチェックリストの記入が行われた。多方面にわたって大いに活用されるべきである。新しい品目についてのチェックリストの記入と更なる内容の改善が待たれ、また、各分科会別の最新の優先順位表（プライオリティリスト）の検討が必要であるので、益々の小児医薬品調査研究班の活躍が期待される。

小児医薬品の Therapeutic Orphan からの脱却への道（大西鐘壽主任研究者）

病める子どもたちに光を！

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金(医薬品等医療技術リスク評価研究事業)

平成 15 年度分担研究報告書

小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究(H15-リスク-004)

(主任研究者)大西鐘壽(香川医科大学名誉教授、高松短期大学教授)

(分担研究課題) 小児治験での倫理問題とその解決に向けての対応

— 子どもの理解力と権利 —

(分担研究者) 松田 一郎(北海道医療大学大学院教授、江津湖療育園施設長)

研究要旨 小児を対象としたオフラベル問題解消、及び新薬の治験などに関する基本的視点は、成人とは別の倫理的な正当性を踏まえたものでなければならないとする思惟である。生命倫理の基本は ELSI (ethical, legal, social implication) と要約されるように、各国で共通する倫理原則の他に、各国の社会習慣、文化などを尊重した論理が基本とされている。「子どもの被験者からは法的に同意を取得することができないので、法的親権者からインフォームド・コンセント (パーミッション) を得る。治験に参加する意味を理解できる、知的レベルにある被験者からは法的親権者とは別にコンセント、またはアセントを取得する」、などが決められているが、「アセントを何歳の小児からなら取得するか」という問題は小児の理解力、および日本における小児医療の現状と密接に関係している。これらを視野にいれた場合、日本では 12 歳以上 (もしも理解力があると判断されたならそれ以下でも)、アセントは必用と判断されている。治験における生命倫理問題として、特に配慮しなければならないのは、プラセボーを用いた無作為二重盲検法の採用の是非であろう。倫理的に容認されるためのいくつかの基準(報告文中にある)をクリアして初めて、それが可能となるが。さらには、無治療の状態に置くことで病態が進行、悪化して治療のタイミングを失うなど minimal リスクを越える場合や、成人と同じ疾患、病態で同じ効果、同程度のリスクが推定される場合で、すでに成人での無作為二重盲検法が行なわれて結果がでている場合には非倫理的と判断される。但し、生物統計の立場からすれば、標準薬との比較を行うよりもプラセボーを用いた無作為二重盲検法の方がより少ない参加者数で有意差を得ることができる利点があることも忘れてはならない。調査では、小児科医の多くは無作為二重盲検法の必要性を認めているものの、可能な限り避けるのが望ましいと考えている。基本的に治験は一般医療の場合と同様に生命倫理の立場から、子どもの権利を守り、子どもに便益を与えるものでなければならない。そして、治験に参加した子どもに対して医療側は真摯な感謝の意思表示をすること、またその積極性を讃えることを忘れてはならない。

小児医療の中でオフラベル医薬品問題の解決は最も今日的な課題であり、特にアメリカでは先の大統領クリントンの署名による問題解決に向けた法規が可決されたことで大きな進展を見せ、昨年まで添付文書改正に転じた医薬品は58あると報告されている[1]。日本でも厚生労働省医薬安全局の努力により問題解決に向けた大きな動きがみられ、このことに関して大西鐘壽班長から各小児科学会分科会の担当者に通知が送られている。新薬の治験については、ICH-E11を背景にして平成12年に、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」が、またさらに「市販後調査」と「医薬品の再審査期間の延長」など医薬品開発に関する重要な法規が厚生労働省医薬安全局から次々に発布された。基本的な視点は薬のオフラベルの改善にしても、新薬の治験にしても、小児を対象とする場合、成人とは別の倫理的な正当性を踏まえた内容でなければならないとする考えである。ここでは過去3年間の治験と生命倫理の問題についての調査研究の総括を行う。

1、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」とアメリカにおける小児治験に関する見解

米国、欧州、日本の3者がICHを立ち上げた基本の一つには、お互いの国で開発された医薬品を相互に承認する過程を簡素化する意図があった。そこでは治験を行う際には、お互いが共通の倫理基準を設け、それをクリアすることが求められることになった。生命倫理の基本は ELSI (ethical, legal, social

implication)と要約されるように、各国で共通する倫理原則の他に、各国の社会習慣、文化などを尊重した論理が基本とされている。例えば、ICH E11(子どもを対象にした治験のガイドライン)では、インフォームド・アセントに関する記載では、それが要求される年齢はその国の法律によると記載されている。特に日本ではこのガイドラインで初めてアセントという用語に接し、この語を巡って多くの関係者が困惑する状況に陥ったが、今までこの言葉について小児科学会でも論議されたことがないだけに当然のことであった。ここで ICH- E11の生命倫理に関する要点を纏めると、1) 子どもの被験者からは法的に同意を取得することができないので、法的親権者からインフォームド・コンセント(パーミッション)を得る。2) 治験に参加する意味を理解できる、知的レベルにある被験者からは法的親権者とは別にコンセント、またはアセントを取得する。その年齢はIRB / IEC やその国の法的要求により定める。3) 被験者は子どもでも治験に参加を拒否、または辞退できる。4) 但し、重篤あるいは生命を脅かす疾患を対象とした治験で、試験責任医師や親権者の立場からみて、治験に参加しないことが子どもの福祉を危うくするような状態にある場合は、両親からのインフォームド・コンセントを得れば治験を実施できる。5) 親権者から解放された未成年者、または成熟した未成年者からは自主的なインフォームド・コンセントを得て治験を行う。以上である。

此処でコメントしておかなければならないには3)の問題で、子どもが拒否した場合、当然その子どもを治験に参加させることはできな

いが、その時、押しつけるのではなく、子どもと話し合う機会をもち真意を知る態度は必要であろう。次は 5) の問題で、日本の「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」では、「親権から開放された未成年」、「成熟した未成年」という言葉が、それぞれ「emancipated minor」、「matured minor」の訳語として採用されている。しかし、これに相当する法的解釈は日本にはない。強いていえば、結婚している 18 歳以上の男子、16 歳以上の女子がこれに相当するが、アメリカの法解釈とは同じではない。前者 emancipated minor は「いかなる医療行為も親権者の制御なしに、インフォームド・コンセントを与えることができる 18 歳以下のティーン」で、州で異なるが、結婚している、妊娠している、子どもを養育している、独立して生活している、軍籍にある、両親が親権を放棄している」などが当てはまる。後者 matured minor は「医療行為の意味、目的、リスクを理解でき、コンセントを与えることのできる未成年のティーン。一般に 15 歳以上のティーンで、その場合、医療行為は医学概念から必要と判断され、本人の利益になるものでなければならない」とされている。つまり、この未成年者からはインフォームド・コンセントが取得可能との判断である。ではアセントはどのように定義されるのか。アメリカでは、「研究対象者として参加する場合、未成年者として与える積極的な同意 (active agreement)、但しコンセントとは同格ではなく法的な意味は持たない。一般に 7 歳またはそれ以上に達した子どもが対象になる」と定義されている。一方、コンセントは「自分自身の意

思で研究に参加することを表明する前向きな同意(pro prospective agreement)。同意を与えるものは法的、機能的に権能をもち、独立して研究への参加のコンセントを与えることができる。本人のコンセントには他者の承認は必要としない」と定義されている[2]。

アメリカでは 1998 年に NIH から「ヒトを参加させた研究において小児を参加者にする場合の政策とガイドライン」が出され、治験については法規 45CFR46 (1991 年発布、2001 年改正) に従うこととされている(添付文書参照)。此处で特記しなければならないことは、1) アメリカ政府が指導し、支援する治験には原則として子どもを参加させる。そのことにより子どもに適した治療法が確立される。2) 子どもを参加させない場合は一定の基準(justification for exclusion)を満たしていなければならない、とする考えである。この中では、臨床研究のリスクの程度に従って、両親の片方から、もしくは両親双方からの許可を必要とするなど、かなり細かい配慮を求めている。(添付文書参照)

2、生命倫理原則と治験

生命倫理原理として

- 個人の自律性を尊重する(respect for autonomy)。
- 患者に最善を尽くす(beneficence)
- 患者を不当なリスクから守る。リスクを予防し、最小化する(non-maleficence)
- 公正と正義をめざす。治験における便益と負担の配分(justice)

の4原則が広く認められている[3]。

1) 個人の自律

個人の自律性にはその人の理解力が最も大事な因子であり(権能:competence)、具体的には、あることを選択した場合と、しなかった場合の違いがわかる能力と表現されている。つまり理解するというのは、実際に行われることを理解するだけでなく、その行為がもたらす結果(feature consequence)を理解することを指している。これまでの調査研究では具体的な説明は9歳になれば理解できるが、抽象的な内容は12歳以上でなければ理解は難しいといわれている。日本ではこうした事情に配慮して、アセントを取得する年齢として、アメリカのように7歳とせず12歳以上としている。しかし、こうした子どもの理解力はその子の能力や、その子が置かれた環境がかなり左右し、一律には決めることはできないといわれている。例えば、慢性疾患も罹患して入院生活を余儀なくしている子どもと、全く病院にかかった経験のない子どもでは、疾患や治療に対する理解度に差がでて当然であろう。治験に参加を求める医療機関側はIRBの構成に小児科医や、場合により、親の代表者を加えるなどの配慮を行い、また同意書も子どもの理解力に応じたアセント、またはコンセントを用意すべきであろう。特に、自己決定の能力は上に述べた理解力と同様、子どもを取り巻く環境と密接な関係にある。早くから子どもに自律を促す西欧と、そうでなく母性社会に浸らせている日本と、自ずとその違いがでて不思議はない。

2) 最善をつくす

治験の研究計画をする場合、子どもに特有な発達生物学(developmental biology)、心理学などの視点から問題点を整理する必要も指摘されている、また参加する人数を最小限にして必要な情報を取得できるように、生物統計の専門家を入れて科学的な検討を行い、予め参加人数を決めることも大事である。治験の対象疾患、もしくは病態を成人のそれらと比較検討して、子どもに特異な問題点があるか否かを検討するべきで、もし成人と同じなら成人で行った治験をできるだけ参考に無駄を省いた研究計を立てることが可能になる。治験の効果判定に当たっては、予めエンドポイントを決めて対応するが、その中にQOLの改善度に関する判定を含めることが望まれる。特に喘息、てんかん、慢性腎炎のような慢性疾患の場合は、QOLの判定は重要である[4]。計画された治験は原則的には対象となる子ども個人にとって価値あるものでなければならないし、罹患している患者に対しては明らかに、または潜在的に便益をもたらすものでなければならない。

3) リスクから守る

科学的に価値の低い治験計画は有用性の低いデータしか提供しないし、患者には便益をともなわないリスク(潜在的なものも含めて)をもたらす可能性がある。つまり非科学的な治験は便益をもたらさないばかりでなく、非倫理的であるといえる。治験の途中であっても、効果が得られない、もしくはリスクを与える可能性が示唆された場合は、治験を中止しなければ

ばならないし、そのことは計画書の中に盛り込むべきである。施設収容児や、障害児を参加させる場合には、その子を対象にしなければできない研究に限って参加を求めることができる、とされている。これは一般の子どもよりも脆弱な状況に置かれ、自身で拒否する意思を表明し得ない子どもを対象にすることは倫理的に許されないからである。患者またはその親の判断で服薬を中止する場合は、もし何らかの有害事象(例えば withdraw)が考える場合は、無断で弛緩から脱落することのないように、報告を義務づけて置かなければならない。さらには遅発型の副作用が起きることも考えられるので、市販後調査を徹底させるべきである。無作為二重盲検法はリスク防止の観点から、また子どもの理解力を考慮した場合(本人からのインフォームド・コンセントは取れないと言う事情から)、一定の条件が満たされない限り行われるべきではない。

プラセボーを用いた無作為二重盲検法が容認される場合

- 実際上その疾患に対して治療法が存在しない場合
- また存在しても、その治療薬の効果が不明、もしくは不確か(null hypothesis とか uncertainty principle)の場合
- 他に科学的に治療効果を確認する方法がない場合
- 無治療の状態においても、またプラセボーを使用しても、そのリスクが極めて軽度の場合(minimal risk)
- 一般的に標準治療薬との効果比較がさ

れるが、その標準薬の効果に問題があり、実質的にそれがプラセボーよりも良いとはいえない、もしくはその標準薬が重症な副作用をもたらす場合

- 費用または供給方法などの面で標準治療薬に問題があり、実質的にそれが供給できない場合
- 参加者に直接患者自身の便益にならない場合があり得ること(後に他人のためになる:利他主義)が適切に伝えられ、プラセボーの意味を十分に理解してもらい、コンセントを取得した場合(子どもではこの理解が問題になる)

子どもでこの最後の利他主義を本当に理解してもらうためには少なくとも12—13歳に達していなければ無理であろう。成人の場合は仮にプラセボー群に入ったり、実薬群に入ったりした場合、それぞれでのリスクを理解して、コンセントを与えて治験に参加しているので、仮に重篤な副作用があっても倫理的には許されると言われている。

子どもの場合、無作為二重盲検法が非倫理的と判断されるのは、上記の条件に反する場合であることは勿論であるが、要点を挙げれば、無治療の状態に置くことで病態が進行、悪化して治療のタイミングを失うなど minimal リスクを越える場合や成人と同じ疾患、病態で同じ効果、同程度のリスクが推定される場合で、すでに成人での無作為二重盲検法が行なわれて結果がでてきている場合である。前回の調査ではかなりの小児科医が無作為二重盲検法の必要性は認めているが[6]、しかし可能

な限り避けるのが望ましいと考えている。但し、生物統計の立場からすれば、標準薬との比較を行うよりもプラセボーを用いた無作為二重盲検法の方がより少ない参加者数で有意差を得ることができる。比較的安定した病態なら cross-over 試験や、一定の速度で進行する病態なら add-off 試験を計画することで対応できるだろう[5]。

結論

基本的に治験は一般医療行為の中で行われるもので、治験のための配慮が特別のものであるわけではない。いずれの場合も生命倫理の立場から、子どもの権利を守り、子どもに便益を与えるもので、治験計画もその主旨に沿ったものでなければならない。そして子どもの理解力、決断力対応した説明を行い、そのために必要な説明文書を作成するように心がけるべきであろう。参加はあくまでも自由意思であり、途中で中止することも可能でなければならない。必要以上の強制を避ける意味で、例えば経済的に不適切な報酬は控えるべきとされている。子どもが参加した場合、できるだけ子どもの意思を尊重し、別に署名入りのアセント、コンセントを取得するように心がけるべきであろう。そして、大事なことは参加した子どもに対して医療側は真摯な感謝の意思表示をすること、またその積極性を讃えることを忘れてはならない。

文献

- 1 藤原正哲:米国における小児医薬品オフラベル問題への取り組み。日本小児科学会誌 2003; 107: 1309-1316
- 2 American Academy of Pediatrics: Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. Pediatrics 1995; 95:314-317
- 3 松田一郎、藤村正哲、吉田一郎、中村秀文、伊藤進、辻本豪三、大澤真木子、大西鐘壽:小児における新医薬品、オフラベル医薬品、非市販医薬品、オーファンドラッグの臨床試験に関するガイドライン作成のための提言。小児臨床評価ガイドライン作成のための研究試料に関する報告書(厚生労働省厚生科学研究)平成 12 年度報告書
- 4 Report to the Food & Drug Administration, DHHS, by American Academy of Pediatrics: Guidelines for the clinical evaluation of drugs in pediatric patients, April 1998
- 5 American Academy Pediatrics: Committee on Drugs Guidelines for ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric population. Pediatrics. 1995; 95: 286-294
- 6 松田一郎:小児治験での倫理問題とその解決に向けての対応。厚生科学研究助成金厚生労働省医薬安全総合研究事業。平成 14 年度報告書。小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び容量の確立に関する研究

厚生労働科学研究費補助金 (医薬品等医療技術リスク評価研究事業)

平成 15 年度分担研究報告書

小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究(H15-リスク-004)

(主任研究者)大西鐘壽(香川医科大学名誉教授、高松短期大学授)

(分担研究課題) 臨床試験におけるインターネット利用/電子化支援システム・その要件と実装への提案 - Neonatal Research Network(NRN)における仮想データセンターシステムの開発・運用経験をふまえて -

(分担研究者) 藤村正哲 (大阪府立母子保健総合医療センター、病院長)

(共同研究者) 青谷裕文 (滋賀医科大学小児科)

研究要旨

臨床試験、特に多施設共同臨床試験において必要とされるデータセンターとして、Neonatal Research Network(NRN)ではインターネットを利用した仮想データセンターを独自に開発し、実証実験を行った。その経験をふまえ、現時点で一般的に電子化臨床試験支援システムに必要とされる条件を内外の規定およびガイドラインを参考に、実装の提案を含めて網羅的に提示した。

A. 研究の背景と目的

臨床試験におけるデータセンター

Neonatal Research Network : 新生児臨床研究ネットワーク (以下、NRN) は、1998 年に新生児領域における多施設共同臨床研究を恒常的に推進するために設立された。NRN では、臨床試験を推進する方法論のひとつとして、インターネット上に症例登録・振り分けシステムを中心とする臨床試験支援システムを独自に構築した。これは、インターネットに接続されたサーバーコンピュータ上のプログラム群、ホームページ群およびデータベース群からなる仮想データセンターである (図 1)。

一般に臨床試験における「データセンター」とは、臨床試験実施施設 (臨床サイト)

から独立し、多施設共同臨床試験の支援を行う中央組織をいう。具体的には、データマネージャー、コーディネータ、生物統計家などを擁し、試験計画書 (プロトコル) の作成支援、症例登録・振り分け、症例報告書などのデータ管理、統計解析などの支援を行うものであり、ほぼ同義語として「コーディネーティングセンター」、「臨床研究支援センター」などの名称も使用されている。多施設共同臨床試験において必須のものと考えられるこのデータセンターは日本では整備が遅れていたが、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) や国立国際医療センター (IMCJ) をはじめとして近年ようやくいくつかのデータセンターが活動を開始している。

NRN の開発したデータセンターは「仮想データセンターである。」仮想」と冠する理

由は、このシステムが常駐の専門家や占有する施設を持たず、上記のデータセンターの機能をインターネット技術/コンピュータ技術、いわゆる IT (情報通信技術) を用いて果たしているからである。(ただし、NRN は 2003 年 3 月より専任のコーディネータと臨床心理士を擁する。) 同様の” 仮想” データセンターは、UMIN (大学病院医療情報ネットワーク) が 2000 年 3 月よりインターネット医学研究データセンターのサービスを開始している。

仮想データセンターの利点は、低コストで構築が可能であることもさることながら、その構成上作業の電子化を根幹としているため、電子化による迅速性、正確性、効率性の改善を可能とする点にある。質の高いエビデンスを提供する臨床試験を迅速に数多く実行し臨床医学に寄与するためには、そのデータセンターが仮想であるかどうかにかかわらず、仮想データセンターで検証された情報通信技術をその運用に用いることは必然の要請である。このようなデータセンターを本稿では以下、電子化臨床試験支援システムと呼ぶ。

B. 研究方法

NRN 仮想データセンターシステムの稼働実績

NRN で開発したシステムは、ソフトウェアによってユーザー、ホームページ、データベース、および電子メール・ファクシミリなどの動的連携を行い、無人運転ならびに自動情報発信、あるいは研究者/専門家相互の情報交換支援の機能を持つ。これらの機

能によって、現在 NRN のシステムは症例登録・振り分けのほか、有害事象・ドロップアウト症例などの登録と管理者へのリアルタイム報告、有害事象のリアルタイム中間集計、登録症例の一覧、登録状況や基本統計、試験薬残数及び調査用紙回収状況などの表示、研究プロトコルその他の関連文書公開、担当者情報・施設情報の閲覧・管理、試験コーディネータや統計担当者を含むメンバー間の相互通信などのサービスを行っている¹⁾²⁾。

1998 年から 1999 年にかけてプロトタイプによる数回の実地稼働試験を行ったのち、1999 年 10 月から” 静注用インドメタシンの早期投与による脳室内出血予防効果の研究” の症例登録・振り分けを開始した。2003 年 9 月にエントリーを終了し、864 例の症例登録が行われた。2000 年 11 月からは” 超早期授乳による罹病率と発達予後の改善に関する研究” の症例登録を開始。2003 年 7 月のエントリー終了までに 309 症例が登録された。

また、2002 年 11 月より” 低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの臨床薬理学的研究” の症例登録を開始。2003 年 11 月現在 29 症例を登録して試験進行中である。そのほか、NRN のプロジェクト以外に、大阪大学小児神経共同研究グループの委託を受けて 2003 年 6 月より” West 症候群の初期治療における ZNS と ACTH 療法のランダム化比較検討試験” の症例登録・振り分けを開始している。

これらの運用経験を通して、インターネット上に構築された 24 時間稼働の無人運転によるデータセンターシステム (インターネット利用/電子化臨床試験支援システ

ム)が、各臨床サイトのインターネット接続環境やコンピュータシステムの多様性にもかかわらず実用可能であることが実証された。

C. 研究結果

インターネット利用/電子化臨床試験支援システムの要件

NRN 仮想データセンターにおいて既に実現された機能を含めて、インターネット利用/電子化臨床試験支援システムにおいて実装することができると思われる機能を表1に示した。現在のコンピュータ技術・情報通信技術の水準において、これらの機能を実装するための新たな技術的課題はほとんど無いといってもよい。ホームページを利用した情報発信などは極めて容易に、むしろ安直に行われる傾向さえあり、次の重要な課題はこれらの技術を利用した臨床試験の質をシステムとしていかに保証するかという点にある。

臨床試験のなかで、特に新薬の当局への承認申請などに用いるために行われるものを治験とよぶ。治験は薬事法によって一定の基準を満たすことが求められており、厳密な基準が具体的に定められ、監査などの検証が厳格に実行されている。その目的とするところは、臨床試験の倫理性と科学性を保証し実施される試験の質を維持することである。したがって、治験以外の一般臨床試験においても同様の基準を準用することは、試験の質の保証のための一つの具体的な解となりうる。

新薬承認プロセスの要件に関しては、日

米欧3極の協調 (ICH: international conference on harmonization of technical requirement for registration of pharmaceuticals for human use) による共通ガイドラインの策定が行われており、我が国を含めて各国の規定は現在これに準拠したものとなっている。この中で、1996年5月に step4 に達した GCP ガイドライン³⁾ (以下 ICH-GCP) が治験の総合的な規定を提示しており、その中に電子データ処理システム及び (又は) 遠隔操作電子データシステムを用いる場合のガイドラインが含まれている。この ICH-GCP を我が国に導入したものが、1997年3月13日の“医薬品の臨床試験の実施基準 (中央薬事審議会答申)”⁴⁾ (以下、答申-GCP) であり、さらにこれを我が国の従来の規定に反映したものが“医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (平成9年3月27日厚生省令第28号)”⁵⁾ (以下省令-GCP) である。電子データ処理システムに関する ICH-GCP の規定は、答申 GCP にはほぼそのままの形で反映されているが、省令 GCP には該当する記述がほとんどみられない。一方、米国 FDA は、1997年3月に Electronic Records; Electronic Signatures; Final Rule. (21 CFR Part 11)⁶⁾、資料2) によって ICH-GCP のガイドラインを敷衍するかたちで詳細な規定を示し、さらに1999年には Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Trials⁷⁾ によってシステムの要件をさらに具体的に提示している。我が国では、FDA の 21 CFR Part 11 に相当する、“医薬品などの承認又は許可に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針 (案)”⁸⁾ が2003年9月にパブリックコメ

ントの募集を終了し、2003年11月現在検討中であるが、内容はほぼ21 CFR Part 11に準拠するものになると予想される。

以下、これらのガイドライン等をふまえて、できる限り網羅的かつ具体的にインターネット利用/電子化臨床試験支援システムの要件を述べることで、当該システムの実装に際する参考に供したい。

以下該当する記述の出典は巻末に項目毎に表としてまとめた^{資料1)}。

1. セキュリティ (データアクセスへの権限管理)

セキュリティ管理システムは、患者データ保護並びにデータの真正性・完全性保証の観点の両方から、臨床試験において不可欠な構成要素である。

権限のあるユーザーだけが、各自の定められた権限の範囲でのみシステムにアクセスできる管理を行う。ここでシステムとは、すべてのデータ、ソフトウェア、ハードウェア、付属文書、通信などを含む。そのために必要なセキュリティシステムは以下のものを含む必要がある。

権限を持つユーザーのリスト (氏名、役割、ユーザー毎のアクセス権限を含む) を作成し管理すること。このリストは、臨床サイトでいつでも閲覧可能であること。

データへのアクセスは、ログイン、そのほかの安全対策のための手順、監査証跡 (後述) を備えたシステムソフトウェアなどによって、制限、監視されていること。また、これをバイパスして変更、閲覧、検索、出力ができないこと。ログインには電子署名

(後述) を必要とすること。また、入力用コンピュータがログインしたまま放置され他人が操作しないよう、自動ログオフやパスワード付きスクリーンセーバーなどを使用すること。

コンピュータシステムやデータへの物理的なアクセスのセキュリティ (入退室管理など) を定め、保持すること。データ入力や操作指示の発生源となった装置の正当性を確認できるようそれらの装置を管理すること。以上のセキュリティに関しては、平成8年8月8日通商産業省告示第362号「コンピュータ不正アクセス対策基準」も参照されたい。

当該臨床試験に専用のコンピュータを使用する場合は、そのコンピュータをそれ以外の目的に使用しないこと。他の目的にも使用されるコンピュータを当該臨床試験に共用する場合は、試験用のソフトウェアとそれ以外のものを論理的にも物理的にも隔離すること。また、ソフトウェアが変更された場合には、論理的なセキュリティに関して再評価することが必要である。

2. セキュリティ (ウイルス対策)

コンピュータウイルスへの防止、発見、影響軽減のための対策をとること。これに関しては、平成9年9月24日通商産業省告示第535号「コンピュータウイルス対策基準」を参照されたい。

3. 電子署名

従来の手書き署名と同等の個人の証明として電子署名を使用する。これはユーザー

名（識別コード）とパスワードの組み合わせ、アクセスキー（カード、トークンなど）とパスワードの組み合わせ、生体認証（指紋や瞳孔認証など）などが考えられるが、第三者（認証局あるいはシステム管理者）がこれらの電子的情報などの組み合わせを特定の個人の署名として認定したものが電子署名であると考えられることができる。

電子署名は一人の人間にユニークであることが必須であり、同一の署名を再利用・再割り当てしない。発行の際には発行者は本人の確認を確実に行う。本来の所有者によってのみ使用することが前提であり、他人と共用しない（他人に作業させるために自分でログインするなど）。

電子署名は、従来手書き署名が必要であるところ（症例調査票やその修正時など）でその等価物としてユーザーによって明示的に付される。電子署名は、氏名、署名が行われた日時、意味（作成、修正、閲覧、同意、責任など）を含まなければならない。また、通常の方法で当該文書から削除、修正、コピー、移転ができないことが必要である。当該電子文書のディスプレイ表示やプリントアウトなど、人が読める形態のすべての表示方法において電子署名は表示されなければならない。

21 CFR Part11では、生体認証に基づかない電子署名は、少なくとも2つの要素（IDとパスワードなど）で構成されること、としているが生体認証に基づく電子署名については複数の構成要素を必要とはしていない。しかし、実際には生体の特徴のコピーなどを利用して生体認証システムを騙す技術はすでに実証されており、生体情報は一度盗まれると変更のきかない情報であるこ

とから、生体認証についてもパスワードなどとの組み合わせが必要と考える。

なお、一連のアクセス中に複数の署名をする場合は、はじめは電子署名のすべての要素を用いて行い、2回目以降は少なくとも1つの要素を用いて行うことが21 CFR Part11では求められている。

識別コードとパスワードの使用が現状では最も一般的と考えられるが、特にその管理にあたって21 CFR Part11は、識別コードとパスワードの組み合わせがユニークであることを保証すること、定期的にチェック、回収、改訂されること（パスワードの有効期限など）、識別コードやパスワードを保持するトークンやカードの紛失、盗難の際の失効管理や再発行の厳密な管理手順の確立、及び不正使用を防止、検出、報告する安全対策処理基準の策定と実施を求めている。

また、同じく21 CFR Part11では、電子署名のもとに開始する行為において個人が説明義務と責任を負うという趣旨を明文化した文書を作成しておくこと、電子署名システムを従来の手書き署名と同等に用いる旨を当該システム使用開始までに当局に文書で宣言することを求めている（文例は巻末資料1を参照）。

4. 原資料（source document）の保存

試験の信頼性を客観的に保証するためにすべての原資料は保存されなければならない。試験に対する疑義が生じるか否かにかかわらず、原資料は臨床試験の内容を再現、評価できる証拠資料として保存が義務づけられる。原資料とは、診療録、検査記録、

メモ、被験者の症状日記又は評価用チェックリスト、マイクロフィルム、写真のネガ、磁気媒体、エックス線写真、あるいは、試験担当医師と試験統括者や CRO (Clinical Research Organization: 臨床試験の管理請負企業) との質疑応答記録、その他の記録などを含む。臨床試験担当医師は、この原本あるいは保証付き複写 (certified copy) を保存しなければならない。保証付き複写とは、オリジナルと全く同じ正確な複写であることが日付入りの署名により保証されたコピーである。

電子化臨床試験においては、データがコンピュータシステムに直接入力された場合、その電子記録が原資料 (この場合 eSOURCE と呼ぶことがある) とみなされる。我が国においては、平成 11 年 4 月 22 日健政発第 517 号、医薬発第 587 号、保発第 82 号「診療録などの電子媒体による保存について」によって電子媒体による保存を当局が認める文書などが示されている。

eSOURCE が確定 (commit) される時点は、コンピュータ入力の場合、画面上で入力中のどの時点であるか曖昧な場合があるが、Guidance for Industry では、電子記録の作成や修正を保存する、あるいは削除する行為の時点であるとして、たとえば情報を不揮発性記録媒体に保存させるためにキーボードのキー (リターンキーなど) を押す時点であると例示している。

5. 監査証跡 (audit trails)

原資料の保存という考え方から、電子化臨床試験においては監査証跡 (audit trails) が必須となる。なぜなら、電子記録 (イン

ターネットなどの電子的 (デジタル) 通信を含む) はその性質上、痕跡を残さずに変更することが容易である。そのため、すべてのデータ操作はシステムソフトウェアの監視下に行われ、すべて監査証跡として記録されることを保証する必要がある。このシステムソフトウェアをバイパスして

(監査証跡を残さず) データを操作することはできないようにシステムを設計する必要がある。操作者のログインも監査証跡として記録する。

記録される内容は、操作の日時、操作の種類 (作成、変更、削除など)、及び操作者名であることが各ガイドラインなどで指示されているが、加えて操作端末の特定 (インターネット利用の場合は IP アドレスなど) も行われることが望ましい。

データが変更・削除された場合、元のデータも保存されなければならない。複数回変更された場合も、データの変更履歴がすべて残るよう実装すること。監査証跡そのものも増分を加える形で保存され、元の記録が残っていくように実装する。

電子記録の作成、修正、あるいは削除に関わる担当者が監査証跡を修正可能であってはならない。そもそも監査証跡の性質上、監査証跡そのものの修正機能は実装する必要がない、あるいは実装してはいけないと考えられる。

監査証跡は当該電子記録の定められた保存期間中は保存され、試験担当医師は、監査証跡のオリジナルあるいは certified copy を保管しなければならない。他の原資料と同じく、監査証跡も内部あるいは当局を含む外部的監査の対象となり、そのため閲覧可能でなければならない。