
DAY 6 M 6 (7h30)

Thursday 26 March 2009

**DRUG EVALUATION IN VARIOUS SPECIFIC THERAPEUTIC AREAS IN CHILDREN.
STATE OF THE ART. DESIGN OF A PAEDIATRIC INVESTIGATION PLAN (WORKSHOP)**

1) 8h30 – 10h30 : **Sophie Fornairon, A.F.S.S.A.P.S., Saint Denis, France (2h00)**

Practical training on the design of a Paediatric Investigation Plan (PIP) in two different therapeutic areas (2 subsequent case studies) according to the following sequence : (lecture)

- **Position of the specific problem** : state of the art through evidence based medicine on drug evaluation in these two specific therapeutic areas.
- **Identification of all ethical, methodological, strategical, regulatory issues** relevant to the design of these two specific Paediatric Investigation Plans (PIP).

10h30 - 11h00 BREAK

2) 11h00 - 12h30 : **Sophie Fornairon, A.F.S.S.A.P.S., Saint Denis, France (1h30)**

- Practical training on the design of two specific Paediatric Investigation Plans (PIP) (instructions).

12h30 - 13h30 LUNCH

3) 13h30 - 15h30 : Co-ordination by **Sophie Fornairon, Gerard Pons (2h00)**

- Drafting the Paediatric Investigation Plan n°1 (PIP) by students in separate groups

15h30 - 16h00 BREAK

4) 16h00 - 18h00 : Co-ordination by **Sophie Fornairon, Gerard Pons (2h00)**

- Drafting the Paediatric Investigation Plan n°2 (PIP) by students in separate groups

DAY 7 M 6 (1h30)

Friday 27 March 2009

**DRUG EVALUATION IN VARIOUS SPECIFIC THERAPEUTIC AREAS. STATE OF THE ART.
DESIGN OF A PAEDIATRIC INVESTIGATION PLAN (WORKSHOP CONTINUED...)**

1) 8h30 - 10h00 : Co-ordination by **Sophie Fornairon, Gerard Pons (1h30)**

- Reports by the different student working groups

10h00 - 10h30 BREAK

DAY 7 M 7 (6h00)

Friday 27 March 2009

DRUG EVALUATION IN A SPECIFIC THERAPEUTIC AREA IN CHILDREN. STATE OF THE ART.

2) 10h30 - 12h00: **Behrouz Kassaï, Laënnec University, Lyon, France (1h30) TBC**

- Lessons from the experience of the French Paediatric Network (RIPPS), on the basis of one specific clinical study.

3) 12h00 - 13h30 : **Chantal Wood, Robert Debre Hospital, Paris, France (1h30)**

- Specific aspects of the evaluation of pain in children, differences with adults

13h30 - 14h30 LUNCH

4) 14h30 - 16h00 **Bart van Overmeire, Antwerpen University Hospital, Belgium (1h30)**

- Specific aspects of drug evaluation in ductus arteriosus in neonates

5) 16h00 - 17h30 : **Catherine Chiron, Necker Hospital, Paris, France (1h30)**

- Specific aspects of the evaluation of epilepsy in children, differences with adults.

DAY 8 M 7 (3h15)

Saturday 28 March 2009

DRUG EVALUATION IN A SPECIFIC THERAPEUTIC AREA IN CHILDREN. STATE OF THE ART.

- 1) 8h30 - 10h00 : **Gilles Vassal, Gustave Roussy Institute, Villejuif, France (1h30)**
 - Specific aspects of the evaluation of drugs in cancer diseases in children.
- 2) 10h00 - 11h30 : **Marie-Claude Bonnet, Sanofi-Pasteur, Lyon, France (1h30) TBC**
 - Specific aspects of the evaluation of vaccines in children.
- 3) 11h30 - 11h45 : Conclusions of the meeting : **Gerard Pons (15mn).**

INFORMATION :

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
St Vincent de Paul Hospital
82, av. Denfert Rochereau – 75674 Paris Cx 14 - France

第9回東大病院臨床試験セミナー 臨床試験のパラダイムシフトが 臨床現場に及ぼす影響

主催：東京大学医学部附属病院臨床試験部、共催：大学病院臨床試験アライアンス
日時：2009年3月27日（金）17時30分～20時45分
場所：東京大学医学部鉄門記念講堂（教育研究棟14階）
司会：東京大学医学部附属病院臨床試験部 部長 小俣政男、副部長 荒川義弘

- 挨拶 東京大学医学部附属病院臨床試験部長 小俣政男
文部科学省高等教育局医学教育課大学病院支援室長 小林万里子

■第1部 グローバル化が臨床現場に及ぼす影響

1. 国際共同試験の現状と課題
(独) 医薬品医療機器総合機構新薬審査第一部審査役 佐藤洋子
2. 国際共同治験とデータマネジメント-プロジェクトチームの一員としてのDM-
ノバルティスファーマ(株)データマネジメント部マネジャー 菊地玲子
3. 国際化を見据えた大学病院臨床試験アライアンスの取組み
-実務者研修と進捗向上委員会の活動-
群馬大学医学部附属病院臨床試験部臨床試験コーディネーター 久保田有香
4. サンプリングSDVへの挑戦
ファイザー(株)統計・解析部シニアマネジャー 小宮山靖

■第2部 多様な臨床試験デザインが臨床現場に及ぼす影響

5. アダプティブデザインが臨床現場に及ぼす影響
ワイス(株)クリニカルオペレーション部臨床解析センター長 宮里盛幸
6. 分子標的抗がん剤の開発動向と臨床試験デザイン
国立がんセンター中央病院総合病棟部長 田村友秀
7. 個別化医療を目指した臨床試験デザイン
東京大学大学院医学系研究科生物統計学教授 大橋靖雄

■第3部 アカデミア主導による治験・臨床試験の推進

8. 大学病院臨床試験アライアンス推進事業：推進室専任事務局の設置と展開
東京大学医学部附属病院臨床試験部副部長 荒川義弘
9. 臨床研究に関する倫理指針の改正への対応と研究者の支援
東京大学医学部附属病院臨床試験部副部長 荒川義弘
10. アカデミア主導のプラセボ対照二重盲検多施設共同試験への挑戦
東京大学医学系研究科腎臓・内分泌内科 安東克之、藤田敏郎

- 閉会の辞 東京大学医学部附属病院臨床試験部副部長 荒川義弘

お問合せ先：東京大学医学部附属病院 臨床試験部
(直通電話03-5800-8743、FAX03-5800-8775、内線34290)
※会場の都合上、予め参加予定人数をお知らせ下さい。



東大病院臨床試験部
The University of Tokyo Hospital Clinical Research Center



大学病院臨床試験
アライアンス
University Hospital Clinical Trial Alliance

臨床研究倫理国際シンポジウム

平成 20 年 5 月 吉日

関係各位

臨床研究倫理国際シンポジウム開催のご案内

謹啓

薫風の候、皆様には御健勝のこととお慶び申し上げます。

ここ数年我が国においても、臨床研究の重要性に対する認識が高まり、それと同時に臨床研究における倫理的配慮の重要性も広く認識されるようになってまいりました。また厚生労働省においては「臨床研究に関する倫理指針」の改定作業も進行しております。しかしながら、我が国では、まだまだ臨床研究に的を絞った倫理的配慮についての本格的な議論の場が少ないのが現状でございます。

そこで今回、米国から National Institutes of Health (NIH) のバイオエシックス部門長のエジキエル・エマニュエル先生ら 5 名の専門家をお迎えし、欧米の臨床研究倫理の考え方を学び、我が国において今後どのように臨床研究倫理の考え方を深めていくかを議論していただくことを目的とし、「臨床研究倫理国際シンポジウム」を開催することといたしました。当日は国内外の専門家により、3 講演、1 ワークショップ、1 ラウンドテーブル討論を行う予定でございます。詳細は別紙プログラムをご覧ください。同時通訳を用意しておりますので、是非多くの皆様に参加いただき、積極的に議論いただきたいと思います。


会場の都合上、参加申し込みが定数に達したところで締め切らせていただきます。また申し込みの締め切りを 6 月 13 日とさせていただきます。

期日が迫っており誠に恐縮でございますが、倫理審査委員をはじめとし、臨床研究に携わる多くの方々のご参加をお待ち申し上げます。

謹白

厚生労働科学研究医療技術実用化総合研究事業「臨床研究基盤整備の均てん化を目指した多目的教育プログラムと普及システムの開発」
研究班 主任研究者 山本 精一郎

厚生労働科学研究医療技術実用化総合研究事業「小児臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究」研究班
主任研究者 中村 秀文

事務局：
国立成育医療センター病院治験管理室
03-3416-0181 内線 5373
メール：
米子真記、栗山 猛

臨床研究倫理国際シンポジウム

日時：平成20年6月20日（金）13:00-17:00

場所：有楽町朝日ホール 朝日スクエア（有楽町マリオン11階、電話03-3284-0131）

13:00-13:10 開会挨拶 小林 真一（聖マリアンナ医科大学薬理学教室）

第1部 招待講演（13:10-14:30）

司会 山本精一郎（国立がんセンターがん対策情報センター）

13:10-13:40 「臨床研究における倫理的配慮の基本的考え方」

Ezekiel Emanuel (エゼキエル・エマニュエル) (米国 NIH バイオエシックス部門)

13:40-14:00 「『臨床研究に関する倫理指針』改正案について」

佐藤 大作（厚生労働省医政局研究開発振興課）

14:00-14:30 「臨床研究におけるリスク・ベネフィット評価」

David Wendler (デビッド・ウェントラー) (米国 NIH バイオエシックス部門)

14:30-14:45 休憩

第2部 ワークショップ：包括同意のありかたについて（14:45-15:45）

司会 佐藤 恵子（京都大学大学院医学系研究科）

田代 志門（東北大学大学院文学研究科）

14:45-15:05 報告1「我が国における包括同意について——法学の立場から」

丸山 英二（神戸大学大学院法学研究科）

15:05-15:25 報告2「包括同意に関する国際調査」

松井 健志（東京大学大学院医学系研究科）

15:25-15:45 ディスカッション

第3部 ラウンドテーブル討論：我が国における臨床研究倫理のありかたについて（15:45-17:00）

司会 中村 秀文（国立成育医療センター病院）

Reidar Lie (ライダー・リー) (米国 NIH バイオエシックス部門／ベルゲン大学 (Norway))

ディスカッサント

掛江 直子（国立成育医療センター研究所）、丸山 英二、山本 晴子（国立循環器病センター臨床研究開発部）、Ezekiel Emanuel、David Wendler、Seema Shah (シーマ・シャ)（米国 NIH バイオエシックス部門）

17:00- 閉会挨拶 山本精一郎

※参加無料、同時通訳有り、要事前登録（別紙参照）

主催：厚生労働科学研究医療技術実用化総合研究事業「臨床研究基盤整備の均てん化を目指した多目的教育プログラムと普及システムの開発」研究班（主任研究者：山本精一郎）

共催：厚生労働科学研究医療技術実用化総合研究事業「臨床研究基盤整備推進研究「小児臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究」研究班（主任研究者：中村秀文）

事務局：国立成育医療センター病院治験管理室 03-3416-0181 内線 5956（メール：[redacted]）：米子真記、栗山 猛

臨床研究倫理国際シンポジウム

資 料

2008年6月20日

厚生労働科学研究医療技術実用化総合研究事業「臨床研究基盤整備の均てん化を目指した多目的教育プログラムと普及システムの開発」研究班

主任研究者 山本 精一郎

厚生労働科学研究医療技術実用化総合研究事業「小児臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究」研究班

主任研究者 中村 秀文

有楽町朝日ホール 朝日スクエア

臨床研究倫理国際シンポジウム プログラム

日時：平成20年6月20日（金）13:00-17:00

場所：有楽町朝日ホール 朝日スクエア（有楽町マリオン11階、電話03-3284-0131）

開会挨拶

13:00-13:10 小林 真一（聖マリアンナ医科大学薬理学教室）

第1部 招待講演（13:10-14:30） 司会 山本精一郎（国立がんセンターがん対策情報センター）

13:10-13:40 「臨床研究における倫理的配慮の基本的考え方」

Ezekiel Emanuel (エゼキエル・エマニエル)（米国 NIH バイオエシックス部門）

13:40-14:00 「『臨床研究に関する倫理指針』改正案について」

佐藤 大作（厚生労働省医政局研究開発振興課）

14:00-14:30 「臨床研究におけるリスク・ベネフィット評価」

David Wendler (デービッド・ウェンドラー)（米国 NIH バイオエシックス部門）

14:30-14:45 休憩

第2部 ワークショップ：包括同意のありかたについて（14:45-15:45）

司会 佐藤 恵子（京都大学大学院医学系研究科）

田代 志門（東北大学大学院文学研究科）

14:45-15:05 報告1「我が国における包括同意について——法学の立場から」

丸山 英二（神戸大学大学院法学研究科）

15:05-15:25 報告2「包括同意に関する国際調査」

松井 健志（東京大学大学院医学系研究科）

15:25-15:45 ディスカッション

第3部 ラウンドテーブル討論：我が国における臨床研究倫理のありかたについて（15:45-17:00）

司会 中村 秀文（国立成育医療センター病院）

Reidar Lie (ライダール・リー)

（米国 NIH バイオエシックス部門/ベルゲン大学(Norway)）

ディスカッサント

掛江 直子（国立成育医療センター研究所）、丸山 英二、山本 晴子（国立循環器病センター臨床研究開発部）、Ezekiel Emanuel、David Wendler、Seema Shah(シーマ・シャ)（米国 NIH バイオエシックス部門）

閉会挨拶

17:00- 山本精一郎

第 1 部 招待講演

「臨床研究における倫理的配慮の基本的考え方」

Ezekiel Emanuel (イゼキエル・エマニエル)

(米国 NIH バイオエシックス部門)

What Makes Clinical Research Ethical?

Answers

- 1) Informed consent
- 2) Compliance with the Ten Commandments
- 3) IRB review
- 4) Informed consent and IRB review
- 5) Compliance with Nuremberg, Helsinki, and Belmont
- 6) Compliance with 45 CFR 46
- 7) All of the above

What Is the Common Rule?

Answers

- 1) The “Golden Rule” for plebeians
- 2) The rules that are shared among all IRBs
- 3) The Ten Commandments abridged for clinical researchers
- 4) The Federal rules regulating conduct of clinical research

Case

- BY is a 46 year old post-menopausal mentally disabled woman with LCIS.
- Caregivers from her “home” with power of attorney for health care decisions, bring her to the clinic for enrollment in STAR trial, randomized trial of tamoxifen v. raloxifene for the prevention of breast cancer in high risk women.
- She fulfills all entry criteria but cannot consent.

Case

- The physician who saw BY wants the IRB to reconsider the subject selection criteria for the STAR trial.
- The IRB debates the question:

Is it ethical to enroll a mentally incompetent patient in a Phase III randomized chemo-prevention trial?

DISCLAIMER

The views expressed in this presentation do not represent the views of the NIH, DHHS, or any other government agency or official. These are not their views.



DISCLAIMER

These views merely represent
The Truth.

Justification for Ethical Guidelines

Why do we need ethical guidelines or requirements for human subjects research?

Justification for Ethical Guidelines

- Historical Reasons
- Ethical Reasons

James Lind



Historical Justification

- 1747 Lind's evaluation of 6 different interventions on 12 sailors for the treatment of scurvy.

Historical Justification

- 1767 William Watson, physician at the Foundling Hospital in London sought to test 2 claims related to small pox inoculation:

- 1) Was preparing patients with purgatives beneficial? and
- 2) What was the best source of the inoculum—early or late lesions?

Historical Justification

- First Trial
 - 10 mercury and jalap (a strong laxative)
 - 10 senna and syrup of roses (a mild laxative)
 - 11 no medications

All had the same diet, similar clothes, played in the same fields and slept in the same dormitories.

Pus from early pock.

Endpoint was number of pocks on each child.

Historical Justification

- Watson's experiments had

- Deliberate study design
- Controls—matched subjects
- Controlled circumstances
- Quantitative endpoint

“Clinical science began in 1767”

Ignaz Semmelweis



FRANZIS (S. 42)

Historical Justification

- 1847 Semmelweis in Austria uses chlorinated lime to sterilize obstetricians' hands to prevent puerperal fever.
- 1898 Fibiger in Denmark treats every other patient with anti-diphtheria serum to establish suitable controls.

Joseph Goldberger



Historical Justification

- 1917 Goldberger conducts a comparative study of diet in two orphanages for treatment of pellegra.

Historical Justification

- 1938 First placebo control in a trial of cold vaccines.
- 1948 First modern randomized placebo controlled trial of Streptomycin for TB.

Historical Justification

The first recorded mention of consent occurs in a 1767 British law suit *Slater v. Baker & Stapleton* in which two physicians were held liable for re-breaking a bone because:

“It appears from the evidence of the surgeons that it was improper to disunite the callous without consent; this is the usage and law of surgeons...”

Historical Justification

- Arguments for the importance of consent in research occurred before 1900.
- 1892 Coley injected patients with cancer to induce artificial erysipelas. He describes how he began treatment with a patient who had a sarcoma and only “after some deliberation he consented” and injections began.

Historical Justification

- 1897 Sanarelli announced he discovered the bacillus of yellow fever and produced yellow fever in 5 patients.
- 1898 Osler condemns Sanarelli:
“To deliberately inject a poison of known high degree of virulency into a human being, unless you obtain that man’s sanction, is not ridiculous, it is criminal.”

Walter Reed



Historical Justification

- 1900 Yellow Fever Board established in USA
- 1901 Walter Reed decides that ethics of research required:
 - Self-experimentation
 - Written agreements with other subjects
 - Payment in gold
 - Restriction to adult subjects
 - Using the phrase "with his full consent" in all journal articles.

Jesse Lazear



Historical Justification

- 1946-49 Nuremberg Trial and formulation of the Nuremberg Code.
- Nuremberg Code contains "certain basic principles [that] must be observed in order to satisfy moral, ethical and legal concepts."
- The first and longest principle is "The voluntary consent of the human subject is absolutely essential."

Historical Justification

- The problem with the Nuremberg Code is that informed consent would not have made the Nazi experiments ethical. The Code mistakes the problem.
- The problems are:
 - Coerced subjects
 - Unfavorable risk-benefit ratio

Historical Justification

- 1964 World Medical Assembly issues the Declaration of Helsinki with 22 recommendations "as a guide to every physician in biomedical research involving human subjects."
- Revised 5 times since 1964—most recently in 2000.

Henry K. Beecher



Historical Justification

- 1966 Beecher's article in The New England Journal delineating 22 examples in which patients "never had the risk satisfactorily explain to them, and it seems obvious that further hundreds have not known that they were the subjects of an experiment although grave consequences have been suffered."

Historical Justification

Beecher's 22 examples included:

- Withholding antibiotics from men with rheumatic fever,
- Injecting live cancer cells into nursing home patients (Jewish Chronic Disease Hospital),
- Transplanting melanoma from daughter to mother who died about a year and half later.

Historical Justification

- Tuskegee
1932 in Macon County Alabama
400 syphilitic African-American men and
200 uninfected controls

USPHS actively tried to prevent men
from receiving penicillin
1969 CDC formally decided to continue
the study

Historical Justification

- Tuskegee
1972 press reports caused DHEW to stop
the study.

In 1972 74 participants were still alive
and about 100 subjects had died from
syphilis.

Historical Justification

- Tuskegee led to the National Commission
which issued the Belmont Report
defining 3 ethical principles for research:
Respect for Persons
Beneficence
Justice
- Also led to institutionalization of IRBs.

Ethical Justification

- Clinical research develops
generalizable knowledge that
improves health or increases
understanding.
- People who participate in clinical
research are a means to securing
that generalizable knowledge.

Ethical Justification

- As means, these people can be exploited, that is be used as a means for the benefits of others.
- Ethical requirements for clinical research are meant to minimize the possibility of exploitation.

Ethical Guidelines

- 1947 Nuremberg Code
- 1964 Declaration of Helsinki
- 1979 Belmont Report
- 1982 CIOMS
- 1991 Common Rule

Ethical Guidelines

- All ethical guidelines developed in response to a problem— “born in scandal”.
- They respond to the controversy and do not provide a systematic ethical framework. Frequently, they are incomplete.
- The guidelines also contradict each other.

8 Ethical Requirements

- 1) Collaborative partnership
- 2) Social Value
- 3) Scientific Validity
- 4) Fair subject selection
- 5) Favorable risk-benefit ratio
- 6) Independent review
- 7) Informed consent
- 8) Respect for human subjects

Collaborative Partnership

- To be ethical clinical research must involve the community in which it occurs.
- This requires:
 - community participation in planning, conducting and overseeing research, and integrating research results into the health system.
 - avoidance of supplanting existing health care services and the sharing rewards with the community.

Collaborative Partnership

- Mechanisms to achieve collaborative partnership can be achieved by:
 - Community advisory boards
 - Patient advocates on scientific advisory boards
 - Advocates for funding of research

Social Value

- To be ethical clinical research must lead to improvements in health or advancement in generalizable knowledge.
- Must consider how the research will improve health of:
 - Participants in the research
 - Community in which research is conducted
 - World

Social Value

- Valueless research includes non-generalizable studies, “me too” studies, and non-disseminated research.

Scientific Validity

- Research must be conducted in a methodologically rigorous manner that is practically feasible.
- To be ethical the research must produce reliable and valid data that can be interpreted.

Scientific Validity

- Invalid research includes underpowered studies, studies with biased endpoints, instruments, or statistical tests, and studies that cannot enroll sufficient subjects.

Fair Subject Selection

- The scientific objectives of the study—not vulnerability or privilege—should guide inclusion criteria and targeted populations.
- Lowering risk and enhancing generalizability can then be considered.

Fair Subject Selection

- Convenient groups should not be selected.
- Groups cannot be excluded without scientific reasons.
- Higher risk is a reason to exclude certain groups.

Fair Subject Selection

- Should not select rich, politically powerful or otherwise well connected people for “promising research” studies.
- Endostatin example.

Favorable Risk-Benefit Ratio

- Clinical research must be conducted in a manner consistent with the standards of clinical practice.

Favorable Risk-Benefit Ratio

- 4 Step Evaluation
 - 1) Risks identified, assessed and minimized.
Risks must include:
Physical —death, disability, infection
Psychological —depression and anxiety
Social —discrimination
Economic —job loss

Favorable Risk-Benefit Ratio

- Evaluate the
 - Likelihood of harm
 - Magnitude of harm
- Identify mechanisms to minimize risks:
 - Additional diagnostic tests
 - Hospitalizations

Favorable Risk-Benefit Ratio

- 2) Potential benefits to individual participants enhanced.

Consider physical, psychological, social, and economic benefits to the individual

Consider only benefits from research interventions not benefit from added health services or payment that are not necessary to the research goals.

Favorable Risk-Benefit Ratio

- 4 Step Evaluation
 - 3) If potential benefits to the individual outweigh risks to the individual then proceed.
 - 4) If risks outweigh benefits to the individual, then evaluate risks against social benefit of knowledge gained.

Independent Review

- Because investigators have multiple legitimate interests, they have potential conflicts of interest. Independent review of the research minimizes these conflicts.
- Independent review also assures society it will not benefit from abuse of subjects.

Informed Consent

- Informed consent ensures individuals decide whether they enroll in research and whether research fits with their own values, interests, and goals.
- For those who cannot consent—such as children and mentally impaired—must be sure research fits with their interests.

Informed Consent

Informed consent consists in 4 elements

- Competence of the subject
- Disclosure of information to the subject
- Understanding or comprehension by the subject
- Voluntariness of the decision

Informed Consent

The Federal regulations require 8 elements be included in each informed consent form.

- 1) Purpose and duration of participation
- 2) Risks
- 3) Alternatives
- 4) Benefits
- 5) Confidentiality of records
- 6) Compensation for injuries
- 7) Person to contact for answers to questions
- 8) Voluntariness and right to withdraw

Respect for Human Subjects

The ethical requirements of research do not end with a signed consent document. Also include:

- 1) Protecting confidentiality
- 2) Permitting withdrawal
- 3) Providing new information
- 4) Monitoring welfare
- 5) Informing them of what was learned from the research

8 Ethical Requirements

- All 8 requirements are necessary and essential to make clinical research ethical.
- Independent review and informed consent are procedural requirements to ensure certain values are achieved. Other procedures may achieve these values. In some circumstances, independent review and informed consent can be waived.