

貴施設について

1. 病院の病床数は何床ですか () 床
2. 院内 CRC (Clinical Research Coordinator/臨床研究コーディネーター) はいですか
⇒いる場合
・ 学会の認定等資格を持っている CRC の人数は何人ですか () 人
・ 夜間に試験エントリーの患者さんが発生した時など緊急対応が可能ですか
どちらかに○をおつけください
可能 ・ 不可能
- ⇒いない場合
・ SMO (Site management organization: 医療機関の治験の業務を支援してもらう外部の機関) のサポートはありますか
ある ・ ない
・ SMO を貴院に導入することは可能ですか
可能 ・ 不可能
3. 治験・臨床研究を評価できる IRB (Institutional Review Board 治験審査委員会) 等が院内もしくは外部の提携先に設置されていますか?
いる ・ いない
4. IRB には小児・新生児の専門家が含まれていますか
いる ・ いない
5. 治験を行う場合の検査室の協体制 (治験患者の優先、治験検体の別途取り扱いなど) がありますか
ある ・ ない
6. 検査室は機器の精度管理を定期的に行っていますか?
ある ・ ない

NICU について

7. NICU の認可病床数は何床ですか () 床
8. NICU のスタッフの人数は何人ですか
医師 () 人
看護師 () 人
9. 人工呼吸器による呼吸管理が可能ですか
可能 ・ 不可能

貴科 (小児科あるいは新生児科等) について

10. 退院後のフォローアップ体制がありますか
ある ・ ない
11. 治験 (臨床研究) に時間をさける医師の確保は可能ですか
可能 ・ 不可能
12. 治験 (臨床研究) に時間をさける看護師の確保は可能ですか
可能 ・ 不可能
13. 薬剤開発のことをよく知った、あるいは教育を受けたスタッフが NICU にいますか
いる ・ いない
14. NICU もしくは小児科で治験の実施可能性を評価できるスタッフはいますか
いる ・ いない
15. 治験参加のための患者スクリーニングに利用できるようなデータベースもしくは検索システムを作成していますか
いる ・ いない
16. 治験・臨床試験のニーズに応じた期間、検体の保存ができますか (storage などがありますか)
可能 ・ 不可能
17. NICU の昨年 (2013 年度) の入院数についてお聞きします。
・ 総入院数は何人ですか () 人

- ・そのうち超低出生体重児入院数は () 人
- ・そのうち極低出生体重児入院数は () 人
- ・そのうち院外出生の入院数は () 人

薬剤師について

18. NICUに病棟担当の専任薬剤師はいますか
 いる ・ いない

⇒いる場合

- ・何人いますか () 人
- ・そのうち小児薬物療法認定薬剤師は何人ですか () 人
- ・中心静脈輸液の作成や調整はしていますか
 している ・ していない
- ・患者さんへの服薬指導はしていますか
 している ・ していない

⇒いない場合(薬局あるいは薬剤部で)

- ・中心静脈輸液の作成や調整はしていますか
 している ・ していない
- ・患者さんへの服薬指導はしていますか
 している ・ していない

19. 血中濃度のモニタリング TDM (Therapeutic Drug Monitoring) は行っていますか
 おこなっている ・ おこなっていない

経験された治験について

20. 過去5年間(2009年～2013年)に NICU が関わった企業治験はありますか
 ある ・ ない

⇒ある場合

- ・何件ですか () 件
- ・それらはどのような領域(新生児、内分泌、循環器、等)ですか
()

21. 過去5年間(2009年～2013年)に NICU が関わった医師主導治験はありますか
⇒ない場合

- ・何件ですか () 件
- ・それらはどのような領域(新生児、内分泌、循環器、等)ですか

()

22. 過去5年間(2009年～2013年)に NICU 以外で関わった企業治験はありますか
⇒ある場合

- ・何件ですか () 件
- ・それらはどのような領域(新生児、内分泌、循環器、等)ですか
()

23. 過去5年間(2009～2013)で NICU 以外で関わった医師主導治験はありますか
⇒ある場合

- ・何件ですか () 件
- ・それらはどのような領域(新生児、内分泌、循環器、等)ですか
()

24. 過去5年間(2009年～2013年)で NICU が関わった臨床研究(前向きの研究)は
何件ありますか
() 件

治験内容について

治験にかかわったことのある場合のみお答えください。

25. NICU にかかわらず、貴施設で経験した治験(臨床試験)のタイプはどのようなもの
ですか、また各タイプの試験数は何件ありますか。
経験したタイプを○で囲んで件数をお答えください。

- ・ phase I: 少数の健康者を対象に、治験薬を投与し、主として副作用などの安全性を調べる試験
() 件
- ・ phase II: 少数の患者を対象に、同意を得て、治験薬の有効性と安全性を調べる試験
() 件
- ・ phase III: たくさんの患者を対象として、同意を得て、有効性と安全性を調べる試験
() 件
- ・ phase IV: 治験薬の承認・市販後に実施される市販後の臨床試験
() 件
- ・ PK: pharmacokinetics 薬物動態試験

- () 件
- ・ PD : pharmacodynamics 薬力学試験
() 件
 - ・ PK/PD : pharmacokinetics 薬物動態試験 / pharmacodynamics 薬力学試験
() 件
26. 貴施設で企業治験をおこなううえで標準業務手順書 (SOP) はありますか
ある ・ ない
27. 貴施設で医師主導治験をおこなううえで標準業務手順書 (SOP) はありますか
ある ・ ない
28. 同意取得率はどれくらいですか
約 () %
29. 電子カルテを利用していますか
いる ・ いない
30. 院外の担当者が診療録などを直接閲覧できる体制がありますか
ある ・ ない
31. 直接閲覧は複数の症例で可能ですか
可能 ・ 不可能
32. 治験での実際の患者の組み入れ率 (実施数/契約数) はどれくらいですか
約 () %
33. 新生児あるいは小児の治験 (臨床研究) のネットワークに参加していますか
いる ・ いない
34. 貴施設で GCP : Good clinical Practice (医薬品の臨床試験の実施の基準) や研究倫理についてのトレーニングができますか
いる ・ いない
35. 貴施設に生物統計家はいますか
いる ・ いない

36. 貴施設にデータマネージャーはいますか
いる ・ いない
37. 貴施設に、治験の受託から実施まで円滑、迅速に行うための事務機能を有した専門部署 (治験管理室など) がありますか
ある ・ ない
38. 治験の契約等の窓口機能の一元化ははかられていますか
いる ・ いない
39. 治験関係書式の統一化ははかられていますか
いる ・ いない
40. 患者さんや治験依頼者向けに院内の治験実施体制や契約手続に必要な書類、治験・臨床研究の実績などを積極的にかつ定期的 (1/年程度) に公開していますか
いる ・ いない
41. 患者と医療従事者とのコミュニケーションを助ける「患者向け相談窓口」などが設置されていますか
いる ・ いない
42. 治験実施計画書の内容を検討し、実施可能性 (実施可能症例数) について迅速に確度の高い回答ができますか
できる ・ できない
43. IRB (Institutional Review Board 治験審査委員会) 等の審査の質的向上と透明化を図るため、IRB 等の委員の教育、IRB 等の審査委員・審査事項の公開を積極的にかつ定期的 (1/年程度) 行っていますか
いる ・ いない
44. EDC (Electric data capture: 臨床検査値等の治験データを電子的に収集、管理すること) や英語の症例報告書にも対応できますか
できる ・ できない
45. GCP 実地調査を受けた経験がありますか

ある ・ ない

その他、以下の質問について自由におかきください。

46. プラセボ（治療効果のない薬）を対照した試験について抵抗がありますか

47. 緊急の状況でない場合に、治験への参加の同意は何パーセントくらいとれるとお考えでしょうか

48. 小児科等の新規の薬剤開発、適応外使用の問題についてどのようなご意見をお持ちでしょうか

49. 新生児を対象とした臨床試験の実施の負担を軽減するために製薬企業に期待することはありますか

50. 医療機関としてどのような体制が強化されたら、新生児を対象とした臨床試験が実施可能、もしくはやりやすくなるとお考えですか

51. 新生児を対象とした臨床試験で、他の年齢層の臨床試験と異なる特有の問題点などお感じになることがございましたら具体的に御記入をお願いします。

52. 今後、新生児の治験の数が増えた場合に医療施設として対応できるようにするために、行政としての対応に、具体的に何を期待しますか

ご回答いただき、どうもありがとうございました。

Conditions	Interventions	Sponsor/Collaborators	Phases	Funded Bys	Study Designs
Acute Pain	Drug: IV Acetaminophen Other: Normal Saline as Placebo	Cadence Pharmaceuticals Pharsight Quanticate	Phase 3	Industry Other	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
Acute Uncomplicated Falciparum Malaria	Artemether-lumefantrine dispersible tablet	Novartis Pharmaceuticals Medicines for Malaria Venture Novartis	Phase 2 Phase 3	Industry Other	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
Bronchiolitis	Drug: Nitric Oxide Drug: Placebo	Advanced Inhalation Therapies Ltd Soroka University Medical Center	Phase 1 Phase 2	Industry Other	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
Bronchopulmonary Dysplasia	Drug: inhaled nitric oxide Drug: Placebo Comparator - nitrogen gas	Tufts Medical Center Icaria	Phase 2 Phase 3	Other Industry	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Prevention Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator)
Candidiasis, Invasive	Drug: Caspofungin Drug: Amphotericin B Deoxycholate	Merck Sharp & Dohme Corp.	Phase 2	Industry	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Double Blind (Subject, Investigator)
Cholesterol Ester Storage Disease (CESD)	Drug: SBC-102 [sebelipase alfa] (1 mg/kg) Drug: Placebo	Synageva BioPharma Corp.	Phase 3	Industry	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
Congenital Heart Disease Disorder of Fetus	Drug: Methylprednisolone Drug: Placebo	Medical University of South Carolina National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) National Institutes of Health (NIH)		Other NIH	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
Disorder of Stomach Function and Feeding P	Bifidobacterium 0.5 bid po Dietary Supplement: early Micro-feeding	Wang Hua Kunshan First People's Hospital Affiliated to Jiangsu University	Phase 4	Industry	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Bio-equivalence Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator)
HIV Infections	Drug: Raltegravir	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	Phase 1	NIH	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Safety Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
Hypogammaglobulinemia Congenital Heart Dis	Drug: IVIG Other: Placebo	University of Alabama at Birmingham Grifols Biologicals Inc.		Other Industry	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator)
Hypovolemia	Drug: Kedbumin 25%	Kedrion S.p.A.	Phase 2 Phase 3	Industry	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
Infant, Newborn Infant, Cardiovascular Insuffi	Drug: Hydrocortisone Drug: Placebo	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) National Center for Research Resources (NCRR)	Phase 3	NIH	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
Ischemia/Reperfusion Injury After Neonatal	Drug: Inhaled NO Drug: placebo	Chawki Elzein INO Therapeutics Advocate Health Care		Other Industry	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator)
Jaundice, Neonatal Hyperbilirubinemia, Neon	Drug: stannosporfin Drug: Placebo	Infacare Pharmaceuticals Corporation	Phase 2	Industry	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
Late Onset Neonatal Sepsis	Dietary Supplement: Bovine Lactoferrin Dietary Supplement: Maltodextrin	Universidad Peruana Cayetano Heredia Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)	Phase 3	Other NIH	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Prevention Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
Lysosomal Acid Lipase Deficiency	Drug: sebelipase alfa	Synageva BioPharma Corp.	Phase 2	Industry	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
Lysosomal Acid Lipase Deficiency	Drug: sebelipase alfa	Synageva BioPharma Corp.		Industry	Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
Magnetic Resonance Imaging	Drug: Gadobutrol (Gadavist, BAY86-4875)	Bayer	Phase 1	Industry	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Pharmacokinetics Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Diagnostic Masking: Open Label

Maternal Malnutrition Growth Failure Mortality	Dietary Supplement: Comprehensive Maternal Nutrition Intervention	University of Colorado, Denver Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) University of San Carlos Kinshasa School of Public Health Jawaharlal Nehru Medical College Aga Khan University RTI International			Other NIH	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
Maternal Mortality Perinatal Mortality	Other: Safe Delivery Smartphone Application	University of Copenhagen Merck Sharp & Dohme Corp.			Other Industry	Allocation: Randomized Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
Meningitis	Drug: Meropenem	PENTA Foundation Chiesi Farmaceutici S.p.A.	Phase 1 Phase 2		Other Industry	Endpoint Classification: Pharmacokinetics Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
Moderate to Severe Acute Post-operative P	Drug: Tapentadol Drug: Tapentadol	Grünenthal GmbH Janssen Research & Development, LLC	Phase 2		Industry	Allocation: Non-Randomized Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
Neonatal Anemia	Drug: Epoetin Alpha Drug: Biotinylated Red Blood Cells	University of Iowa Department of Health and Human Services National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Janssen Scientific Affairs, LLC	Phase 2		Other U.S. Fed NIH Industry	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Prevention Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator)
Obstetric Labour, Premature	Atosiban Drug: Placebo matching atosiban Drug: Placebo matching atosiban	GlaxoSmithKline PPD	Phase 3		Industry	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Double Blind (Subject, Investigator)
Other Preterm Infants	Invictus Cranial Support Device (CSD) on the patient Other: human intervention	Invictus Medical, Inc.			Industry	Endpoint Classification: Safety Study Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label
Perinatal Asphyxia	Drug: 2-Iminobiotin	Neurophyxia B.V.	Phase 2		Industry	Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
Persistent Fetal Circulation Syndrome	Drug: Sildenafil Drug: diluent	Hamad Medical Corporation	Phase 3		Industry	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator)
Persistent Fetal Circulation Syndrome Hyper	Drug: Inhaled nitric oxide	University of Florida Ikaria	Phase 4		Other Industry	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator)
Persistent Pulmonary Hypertension of the Ne	Drug: 1 dose of sildenafil	University of North Carolina, Chapel Hill Duke University Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) The EMMES Corporation	Phase 1		Other NIH Industry	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Pharmacokinetics/Dynamics Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Basic Science Masking: Open Label
Persistent Pulmonary Hypertension of the Ne	Drug: IV Remodulin Drug: Placebo	United Therapeutics	Phase 2		Industry	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
Premature Birth of Newborn	Other: Vitamin B3 (Nicotinamide)	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati Procter and Gamble			Other Industry	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Basic Science Masking: Single Blind (Outcomes Assessor)
Pulmonary Function; Newborn, Abnormal Inf	Dietary Supplement: Vitamin C +prenatal vitamin Dietary Supplement: Placebo tablet+prenatal vitamin	Oregon Health and Science University National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Office of Dietary Supplements (ODS)	Phase 2 Phase 3		Other NIH	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
Pulmonary Hypertension, Familial Persistent	Drug: placebo Drug: iv sildenafil	Pfizer	Phase 3		Industry	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Double Blind (Subject, Investigator)
Respiratory Distress Syndrome	Other: Lucinactant for Inhalation Device: nCPAP alone	Discovery Laboratories, Inc. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)	Phase 2		Industry NIH	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
Respiratory Distress Syndrome	Drug: Curosurf Drug: Survanta	University of Michigan Cornerstone Pharmaceuticals, Inc.			Other Industry	Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator)

Respiratory Distress Syndrome in Premature	Drug: Half normal saline Drug: Low Dose rhCC10 Drug: High dose rhCC10	Tufts Medical Center Brigham and Women's Hospital Clarassance, Inc.	Phase 2	Other Industry	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator)
Respiratory Distress Syndrome in Premature	Drug: synthetic surfactant (CHF5633)	Chiesi Farmaceutici S.p.A.	Phase 1 Phase 2	Industry	Endpoint Classification: Safety Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
Respiratory Distress Syndrome, Newborn	Device: Endotracheal intubation Device: Laryngeal mask airway	Albany Medical College University of Rochester ONY	Phase 4	Other Industry	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
Retinopathy of Prematurity	Drug: Caffeine citrate Drug: Ibuprofen Drug: Ketorolac	State University of New York – Downstate Medical Center Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Food and Drug Administration (FDA)	Phase 2	Other NIH U.S. Fed	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Prevention Masking: Open Label
Retinopathy of Prematurity (ROP)	Drug: myo-Inositol 5% Injection	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) National Eye Institute (NEI)	Phase 3	NIH	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Prevention Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
Sepsis	Drug: Meropenem Drug: Ampicillin + gentamicin or cefotaxime + gentamicin	PENTA Foundation Chiesi Farmaceutici S.p.A.	Phase 3	Other Industry	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
Severe Combined Immunodeficiency Disease	Genetic: CL20-4i-EF/a-hyc- OPT Drug: Busulfan	St. Jude Children's Research Hospital National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Assisi Foundation	Phase 1 Phase 2	Other NIH	Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
Sickle Cell Disease	Drug: Hydroxyurea	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati Bristol-Myers Squibb	Phase 1 Phase 2	Other Industry	Endpoint Classification: Safety Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
Staphylococcal Infection	Drug: Mupirocin calcium Drug: Mupirocin calcium	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	Phase 2	NIH	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Prevention Masking: Open Label
Thromboembolism	Drug: Apixaban	Bristol-Myers Squibb Pfizer	Phase 1	Industry	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Pharmacokinetics Study Intervention Model: Parallel Assignment Masking: Open Label
Transient Hypothyroxinemia of Prematurity (potassium iodide (KI) for 42 days Drug: D5W – 5% dextrose water	New York Medical College National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)	Phase 3	Other NIH	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator)
Transposition of the Great Arteries Tetralogy	Drug: Dexmedetomidine	New England Research Institutes National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)	Phase 1	Other NIH	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Safety Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
Urea Cycle Disorder	Drug: RAVICTI	Hyperion Therapeutics, Inc.	Phase 4	Industry	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Safety/Efficacy Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
Vitamin A Deficiency	Dietary Supplement: retinyl palmitate Dietary Supplement: Placebo	USDA, Western Human Nutrition Research Center International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh World Health Organization		U.S. Fed Other	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Parallel Assignment Primary Purpose: Prevention Masking: Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator, Outcomes Assessor)
X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia	Drug: EDI200	Edimer Pharmaceuticals	Phase 2	Industry	Allocation: Non-Randomized Endpoint Classification: Safety Study Intervention Model: Single Group Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label

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）
分担研究報告書

小児医薬品開発における倫理的配慮に関する研究

研究分担者 松井 健志 独立行政法人国立循環器病研究センター医学倫理研究室長
研究協力者 田代 志門 昭和大学研究推進室講師
伊吹 友秀 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター流動研究員

研究要旨

日本における小児を対象とする臨床試験・臨床研究における倫理的配慮の在り方について検討するために、本年度は小児にも係わる「弱者性（vulnerability）」の問題についての理論的検証、アメリカ小児科学会（AAP）の2010年版ガイドラインの邦訳、及び、倫理をはじめとする規範一般の位置付け及び倫理ガイドラインの基本骨格に関連する事項についての検討を行った。弱者性は、研究倫理における自律性尊重原則にのみ関わる倫理的概念ではなく、被験者の置かれた経済・社会的文脈におけるその他多種多様な特性から成る重層的な概念であることがわかった。また、規範にもその目的によっていくつかの形態に区別されることがわかった。倫理ガイドラインを今後作成していくにあたっては、これらのことを踏まえて基本骨格を組み立てる必要がある。

A. 研究目的

日本国内における小児科領域の臨床試験・臨床研究の環境整備を進めるための方法論・方策の検討を行うにあたり、倫理的観点からは、はじめに「(社会的)弱者」とされる小児を対象とする臨床試験・臨床研究における倫理的配慮の在り方について検討し、最終的には、わが国における小児対象臨床研究に関する倫理ガイドラインのたたき台案を作成することが、本分担研究の目的である。

研究2年目となる平成26年度は、小児を(社会的)弱者たらしめている根本問題としての「弱者性（vulnerability）」について特に焦点を当て、理論的検討を行うことを主な目的とした。また、本理論的検討、および、その他参考資料の検討を踏まえて、最終目標である倫理ガイドラインのたたき台案の骨格作成を進めることも目的とした。

B. 研究方法

①臨床研究における弱者性に関する先行研究を集めて整理・分析し、それを基にして小児にまつわる弱者性についての理論的検証を行った。

②アメリカ小児科学会によるガイドライン（「小児集団における医薬品評価研究の倫理的实施のためのガイドライン」2010年改訂版）の翻訳を行った。

③②を含め、昨年度に翻訳を終了した参考資料を基にして、倫理ガイドラインの骨格について検討した。

(倫理面への配慮)

当分担研究は直接に人を対象とする研究は実施しないため、該当せず。

C. 研究結果

1. 「弱者性（vulnerability）」の検討

「弱者 (the vulnerable)」とは一般に「弱い者。力のない者。社会的に弱い立場にある者」(大辞林 [第三版]) と定義される。そして臨床研究においては、一般的に、こうした弱者に位置づけられる者に対しては、具体的に特に配慮された保護が必要であるとされる(ヘルシンキ宣言第 19 項, 2013 年)。2014 年 12 月に公布されたわが国の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(以下、「人研究指針」という。)の作定に関する審議過程においても、弱者一般に関する総則を定めることの必要性が議論され、本指針では、弱者に関する規定が指針本文の中に一部導入されることになった。

臨床研究における「弱者」として一般に例示されることが多いのは、小児や、あるいは心身上の障害を負った者、日本語が話せない者などである。これらの人々が「弱者」とされるのは、同意能力や理解力が未熟又は不十分であることから自律性を欠く者が多い、ということが一般的な理由とされている。その他にも、兵士や囚人、あるいは学生や職位の下位にある者なども臨床研究における弱者の例と一般的にされているが、その理由としては、これらの人々は自由を厳しく制限された状況下にある、もしくは強制や不当な影響・操作を受けやすい、すなわち、自発性が抑制された状況に置かれやすく、従って自律性が担保され難い人々であると考えられているためである。人研究指針においても、弱者におけるこうした自律性の担保され難い特性に対する配慮として、今回、「アセント(賛意)」の規定を設けることになった。

しかし、弱者を弱者たらしめている性質、すなわち「弱者性」は、必ずしも自律性の不十分さに限られるものではない。例えば、低所得層の者、不熟練労働者、あるいは零細な農漁民なども、一般的に、社会的に弱い立場

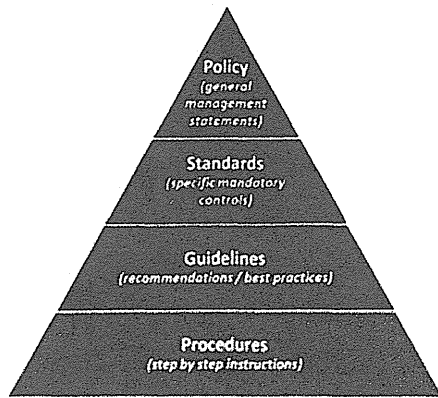
にある者として「弱者」に位置づけられている(大辞林 [第三版])。しかし、これらの人々を「弱者」たらしめているものは、彼らの自律性が不十分であるからではなく、それ以外の、経済的あるいは社会的な文脈における何らかの不十分さ・脆弱さであると考えなければならない。

国際医科団体協議会 (Council for International Organizations of Medical Sciences: CIOMS) の「人を対象とする生物医学研究の国際倫理指針」(2002 年)は、弱者とは「相対的に(又は絶対的に)自分自身の利益を保護する能力の無い者をいう。より正式に言うならば、自分自身の利益を保護するための十分な権限や、知性、教育、資源、力、あるいは他の必要な特性を持たない者」と定義する。すなわち、例えば低所得層の者であれば主に資源において、また、不熟練労働者であれば主に教育において、また、零細な農漁民においては主に力において、それらに関する自らの利益を自分自身で保護し難い特性を有するがために、社会の中での弱者に置かれていると考えることができる。

従って、これらの例が示すように、「弱者性」は、その弱者とされる者の置かれた経済的・社会的な様々な文脈における、自律性以外の多種多様な特性によって重層的に構成される概念であるということが出来る。

2. 倫理ガイドラインの骨格の検討

一般的に倫理などの規範には幾つかのレベルがあるとされる(次頁左図)。その中で、「Policy」は最も上位の概念であり、一般的な運営上の言明であるとされ、その役割は規範の視野 (scope) について定義するとともに、規範の対象となる者の役割と責任についての大枠を提示することにある。



Source: MindfulSecurity.com. What are Policies, Standards, Guidelines and Procedures? 2009.

一方、この Policy の下位概念として「Standards」、「Guidelines」、「Procedures」がある。Standards は Policy の施行を支える、特定の強制性を有した規制手段・策から成るが、一方、Guidelines は推奨されるべき非強制的規制手段・策としてのベストプラクティスを示すものであって、Standards が存在しない場合の規範の隙間を埋めるものであるとされる。また、Procedures は、これら上位規範を実行し具体的な作業を行うための具体的な手順を示すものであり、例えば人研究指針など、わが国の研究倫理指針のほとんどはこの Procedures に分類されるものといえる。

また、規範は、その作成過程によって「Rapid advice」「Standard」「Full」の3種に分類される (WHO Handbook for Guideline Development, 2010)。Rapid advice は、数か月の短期間で迅速に作成されるものであり、体系的なレビューを伴わず、また、少数の専門家だけによって作成されるものとされる。Standard は、Rapid advice よりも比較的時間をかけて、ある程度の体系的なレビューを経て作成されるが、対象とするテーマ全体をカバーするには至らないものである。一方、Full は、数年をかけて十分な体系的レビューに基づいて

作成されるものであり、対象テーマ全体に亘る規範を示すものである。

D. 考察

検討結果より、弱者性には、「弱者」とされる者の置かれた経済的・社会的な様々な文脈に応じた、自律性以外の多種多様な特性によって構成される重層性のあることが確認された。

また、規範には、その目的の如何によって、帯び得る役割、並びに、取り得る様態があることが確認された。

これらの知見に基づき、本分担研究において最終的な作成をめざす小児を対象とする臨床研究に関する倫理ガイドラインのたたき台案に、どのような意味を与え、また、どのような構成にするか、ということを決定的するためには、今回検討した弱者性の重層性、また目的とするガイドラインの位置付け等を考慮する必要があると考えられた。

E. 結論

本年度は、「弱者性 (vulnerability)」に関する理論的検討を行うとともに、本理論的検討その他踏まえて、倫理ガイドラインのたたき台案の基本骨格及び基本的位置づけについて検討した。日本での小児対象研究に関する倫理ガイドラインを今後作成していくにあたっては、これら検証結果を踏まえて基本骨格を組み立てる必要がある。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 松井健志. 小児を対象とする臨床研究の倫理的課題. 医薬ジャーナル, 2014; 50(8):

69-73.

- 松井健志. 臨床研究と倫理. 医学のあゆみ, 2014; 249(5):498.
 - 松井健志. 編集長 VISITING(373) : 研究倫理の主題は被験者保護－研究者に必要となる“内的陶冶”. 医薬ジャーナル, 2014; 50(12): 164-170.
 - 中田はる佳, 會澤久仁子, 松井健志. 医療機器臨床試験に関する倫理的課題. 医薬ジャーナル, 2014; 50(8): 81-85.
2. 学会発表等
- 松井健志. 弱者性とは何か : 研究において必要な配慮との観点から. 徳島大学セミナー2014. 徳島大学病院, 徳島市, 2015年2月5日.
 - 松井健志. 小児臨床試験での倫理的配慮. シンポジウム 17 : 小児臨床試験に関する最新のトピック－医薬品評価推進のために－. 第35回日本臨床薬理学会学術総会, 松山市, 2014年12月4日－6日.
 - 松井健志. 小児臨床試験に関する倫理ガイドライン作成のためのリフレクション. 研究倫理研究会, 東京, 2014年10月8日.

- 松井健志. 弱者 (vulnerable people) を対象とする／含む研究での倫理的配慮～被験者保護の視点から～. 2014年度第1回臨床研究に関する倫理研修会, 国立循環器病研究センター, 吹田, 平成26年6月13日.
- 松井健志. 小児を対象とする臨床研究の倫理課題 : ガイドライン策定に向けた検討. 研究倫理研究会, 東京, 2014年6月11日.
- Matsui K. Current Regulatory Situation and Challenges on Paediatric Research in Japan. International Expert Consultation (organized by National University of Singapore Center for Biomedical Ethics, and World Health Organization (WHO) Collaborating Center for Bioethics). Kent Ridge Guild House, Singapore, 2-4 April, 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当せず。

付録 1.

アメリカ小児科学会 (AAP)

小児集団における医薬品評価研究の倫理的実施のためのガイドライン(2010年)

Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate Drugs in Pediatric Populations

Shaddy RE, & Denne SC, 医薬品委員会及び小児研究委員会

(翻訳:伊吹友秀 [国立精神・神経医療研究センター])

子どもにおける薬の研究の必要

薬を評価する調査研究を子どもにおいて実施することは、薬物の子どもにおける安全性と有効性を決定する上で非常に重要である。この類の研究がなければ、子どもにおける薬物使用は、大人の研究から推定するか、子どもでは研究されていないような適応のオフラベルユースに限定されてしまうだろう。その結果、子どもたちはより多くの副作用のリスクにさらされることとなる。薬が赤ちゃんに用いられるのか、子どもになのか思春期の子どもになのかによって、成長と成熟が薬の動態や標的器官の反応性、毒性の点において大人と異なる影響を及ぼしうる。適切な薬の研究が子どもにおいてなされなければ、大人で利用可能な薬からであっても、利益は得られないだろうし、場合によっては危害を被ることさえあるかもしれない。また、ある種の疾患は特に子どもに影響するため、適切な年齢層を対象とした薬の研究を欠かすことはできない。そのため、子どもたちが既存や新規の治療法への適切なアクセスを享受できるようになるためにも、子どもにおいてきちんとした薬の研究を行うことは、まさに道徳的使命であると言える。

1997年にFDA近代化法の独占プログラムが施行されて以降、数字の上では子どもにおける薬の研究は飛躍的に増加した。この独占プログラムを再認した2002年と2007年の小児最良医薬品法と

小児研究公平法は、製薬会社や子どもにおける薬の試験を実行する際に調査者と手を組むようなその他のスポンサーのモチベーションを上げている。小児の薬の研究が増えるにつれて、小児の薬の調査研究やそれらの種類も増えてきている。これらの研究を実施することから得られる善の総体と、研究の被験者である子どもの保護の必要性の間で適切なバランスをとることが課題である。本報告書は、子どもにおける薬を評価するための研究において倫理的な振る舞いを導き、モニターするという観点からの枠組みを提供する。

倫理ガイドラインの必要性

歴史的に見て、学術調査におけるヒト被験者を保護するための倫理ガイドラインは、過去のヒト被験者への搾取を認識し、個々人の人権を保護することの必要性を認めることで発展してきた。ヒト被験者を保護するための連邦規制は1974年に公布され、2005年に改訂された。米國小児学会(AAP)が最初に「小児集団における医薬品評価研究の倫理的実施のためのガイドライン」を発表したのが1977年のことであり、その改訂が1995年のことである。子どもにおける研究に特化した連邦規制は、1978年、1983年、2001年、2005年に公布されている。

1978年に出された記念碑的なベルモントレポートにおいて、全てのヒト被験者を保護するため

の3つの基本的な倫理原則が示された。

1. 人格の尊重

- ・個人は自律的な存在者として扱われるべきである
- ・自律が制限されるような者は守られなくてはならない

2. 善行

- ・ヒト被験者は害されるべきではない
- ・研究は潜在的な利益を最大化し、潜在的な危害を最小化すべきである

3. 正義

- ・研究における利益とリスクは公正に分配されなくてはならない

子どもにおける研究の実施を遂行するに際しては、全ての大人における研究上の倫理的な義務を守ると同時に、追加的な義務や保護が必要となる。子どもは特に脆弱な集団であり、子どもを尊重することはこのような集団における研究において重要な導きとなる。このような状況がゆえに、研究における参加者を募る場面や、リスクと利益を見積もる場面、平等な研究参加と臨床研究の利益を保証する場面において、特殊な配慮が要請される。

研究計画のデザイン

子どもにおける薬の臨床調査の計画は、子どもの利益を守るための手立てが含まれないといけなると同時に、以下の点を守る必要がある。

1. 計画は科学的に健全で、かつ、全ての子どもにとって、そして多くのケースでは被験者となる子ども個人にとって意味のある重要なものでなくてはならない。アウトカムは、意義深く、かつ、適切な対照群が比較のための基準となるようなデータも含め測定可能なものであるべきである。リサーチクエッションに答えるのに必要な適切な数の被験者の登録を確保するために、適切な検出力分析がされるべきであり、

募集と保持(脱落防止?)における潜在的な問題への対処の算段を持つべきである。

2. 計画は科学的に疑問を持った状況で働く調査者によって指揮されなくてはならない。すなわち、調査者は、調査研究において比較される処置のいずれが優れているのかについて、真に疑いを持っているべきである。
3. 計画には、研究中の安全性モニタリングについてのしっかりとしたプランが含まれなくてはならない。
4. 計画は、子どもとその家族が持つ生理学的、解剖学的、心理学的、薬理学的、社会状況的な特異性や特殊なニーズを考慮しなくてはならない。
5. 計画は利益を最大化し、リスクを最小化しなくてはならない。
6. 計画には、子どもとその家族の人種的、民族的、ジェンダー的、社会経済的な特徴を考慮に入れるべきであり、適宜、コミュニティの代表的見解または適切なアドボカシーの代表的見解も含まれなくてはならない。
7. 計画は地区や地域や国の全ての規制ガイドラインや法律に適合してなくてはならない。

小児研究のタイミング

小児研究を始めるタイミングは、処置の対象となる疾患とその代替となる処置の利用可能性についての考慮だけでなく、研究対象の薬について関連する全ての情報を合わせて考えたリスクーベネフィット分析により決定されるべきである。成人においてフェイズ1試験に入る化合物の大部分は、安全性の問題上、及び、あるいは、または、効果

の証明が不適切であるがゆえに、一度も規制許可を得られないことがない。このため、この開発段階におけるリスクベネフィット比は高くなっている(表 1)。一般的に、子どもでテストされる以前に、薬の安全性、薬物動態、第一義的な適応が大人でテストされるべきである。成人のテストがフェイズ 3 かそれ以上になって、成人における薬の安全性と効果についての十分なデータが利用可能になるまで、小児のテストについては通常は見あわせるべきかもしれない。

疾患の深刻さと代替処置の利用可能性がリスクベネフィット分析に影響しうるので、これらがより早期の小児での研究の開始を支持することもあるだろう。例えば、小児における深刻な、あるいは、生命の危機を招くような疾患で、かつ、代替がない、すなわち、証明された治療法がない場合には、小児での研究を比較的早期に始めることにも合理性がありうる。同様に、深刻な、あるいは、生命の危機を招くような疾患に犯され、あらゆる承認された治療法が効果のない子どもたちについても、比較的早期に小児の研究を始めることが適切であるかもしれない。

典型的には大人になる前に亡くなってしまうようなある種の遺伝的/代謝的症候群のケースのように、大人との類似性を持たない小児の疾患の場合、小児でテストを開始する以前に成人の有効性のデータを得ることは不可能かもしれない。しかしながら、まったく一緒でなくとも、代謝異常のヘテロ接合体のキャリアのように類比ができそうな患者による大人でのテストの可能性は一考されるべきではある。たとえ、成人の状態による一切の類比が難しいとしても、あらゆる小児のテストを開始する前に、大人における安全性のデータを取得することは合理的であるかもしれない。

子どもにおける臨床試験の結果の登録と報告

子どもにおける薬の臨床試験を不必要に繰り返すことは倫理的とは言えない。従って、すべての

臨床試験はその開始に先立ち、登録をし(www.clinicaltrials.gov)、(ネガティブファインディングスも含めて)あらゆる結果は公表されるか、さもなければ全ての研究者や人々に利用可能になるようにすべきである。

調査者

研究の被験者としての子どもの保護するため最も重要なセーフガードとなるのは、調査者の力量と倫理的な振る舞いである。調査者は以下の点を守らなくてはならない。

- 調査者は資格を有し、研究を最後まで完遂するのに必要な専門的技量を有してなくてはならない
- 調査者は子どもに関する研究に従事するにあたっての発達上の問題や倫理上の問題について理解してなくてはならない
- 調査者は今問われているリサーチクエッションに関して、科学的に疑問を持っているべきである
- 調査者は小児の病の病態生理学的特徴とそれらが年齢とともにどう進展するかについて理解してなくてはならない
- 調査者は薬の副作用と相互作用、小児用の薬の製材について理解してなくてはならない
- 調査者は、調査研究のデザインや実施や結果の報告に影響するようなバイアスを避けるように努めなくてはならない
- 調査者は、被験者とその家族に対して研究に関連する全ての利益相反(COI)について、適切な開示を保証しなくてはならない
- 調査者は、調査の参加者を探す際には、有効なコミュニケーターとなり、研究におけるリスクと利益について偏りのない視点を提供しなくてはならない
- 調査者は科学的な不正に対して精力的に立ち向かわなくてはならない

- ・ 調査者は、記録を付け続け、子どもにおける研究に関する規制上の、法律上の、倫理上の規範を守らなくてはならない

もしも調査者が未熟な場合には、より熟達した調査者による指導か監督委員会による監督が約束されるべきである。

施設内倫理委員会

施設内倫理委員会(IRB)の第一義的な責任は、研究の被験者の権利を保護することにある。この責任の中には、連邦ガイドラインの解釈や、それぞれの調査が倫理的に見て連邦規制や地域や州の法律、地域の IRB の指令に適合しているのかについての判断までも含まれる。臨床研究の実施を後援するあらゆる個人または機関は、研究のプロトコールが適切に組織された IRB によって審査されることを保証しなくてはならない。IRB による研究の承認についての特殊な規制上の基準については、表 2 にまとめた。

子どもにおける調査の計画を審査する全ての IRB は、子どもの研究調査の特殊な医学的、心理学的、倫理的、社会的ニーズについての見識が豊かな小児の専門家をメンバーに含まなくてはならない。IRB のメンバーとしては、将来の被験者の最善の利益に沿って行動するような合理的な個人が想定されている。

IRB は、当人の福利にかなわないような調査には誰一人子どもを巻き込まないような仕組みの確立を約束すべきである。同じ子どもが 1 つ以上の研究に同時に参加する場合には、いくつかの理由があるだろう。多くの場合は、このようなことは必ずしも子どもの福利または安全性を脅かしはしないが、場合によっては 1 つ以上の研究に参加することが子どもにとって有害になったり、調査の科学的な妥当性を乱したりする場合もある。

小児集団における薬の調査についての特に懸念される倫理的問題

利益とリスクの決定

連邦法(Title 45、ヒト被験者の保護[21 CFR50、サブパート D])では、IRB は子どもを巻き込むような臨床的調査について審査し、以下の条件の内いずれかを満たす場合に限り、承認するように要請している。

- ✓ ミニマルリスクを超えない
- ✓ ミニマルリスクは超えるが、被験者の子どもに対して直接的な利益の見込みがある
- ✓ ミニマルリスクは超える上に、個人の被験者に対しても直接的な利益の見込みはないが、被験者の疾患か状態について一般化可能な知識を生む見込みがある

もしも、企画された研究がこの 3 つの条件のいずれも満たさない場合には、子どもの研究としての四番目の条件として、子どもの健康か福利に影響するような重大な問題を理解する機会かこれを防ぐ機会、または緩和する機会が得られる場合に限り承認することができる。この第四の条件に該当するような研究については、FDA と保健福祉省(DHHS)の一方か双方の審査と承認が要請される。

子どもにおける研究が承認される条件については、表 3 に詳述した。規制においては、子どもにとっての研究上のリスクのレベルをミニマルからミニマルからの少しの増加まで層別化している。これらのリスクの中には、研究の進行自体に内在するリスクに加えて、研究対象の薬についての先行する動物や人間の研究から決定される既知のリスクや予測可能なリスクも含まれる。子どもにおける全ての薬の研究のプロトコールにおいては、大人の研究においては必ずしも問題とならないようなものまでも含め、すべての潜在的なリスクについて注意深く精査されなくてはならない。これらのリスクには、不快、不便、恐怖、痛み、親または家族、友人から引き離されること、成長や発達への影響、収集される生物学的試料の大きさと

量が含まれる。侵襲的なテストの種類と回数は最小化されなくてはならず、非侵襲的に必要な情報を得るための科学的に妥当で創造性にとんだ方法が探究されなくてはならない。

小児の薬の調査が増えるにつれて、IRB は子どもへのリスクを最小化するような研究デザインの方法について習熟する必要がある。例としては、薬物動態や安全性のデータについて特定の状況下で研究が制限されるような場合に、そのアプローチに薬理学的なデータを組み合わせたり、高感度測定法や小児で利用可能な実験や母集団薬物動態学的アプローチを利用することによって血液の採取量を最小化したりすることなどが考えられる。小児の調査においてリスクを最小化することの中には、調査を実行する人々は、潜在的な小児の副作用発生についての評価と管理も含めて、小児集団においての調査について適切に訓練され、経験を積んだ人であるべきであるという要請も含まれる。リスクの最小化の観点から小児の調査について慎重なデザインを求める。全てはよい調査デザインと調和して被験者と手順を最小化することにつながるべきである。予期されぬ被害が同定され次第、直ちに研究が中止されることを確約するため、子どもにおける薬の調査の全てでデータモニタリングの仕組みが設けられるべきである。

データ・安全性モニタリング委員会

子どもたちは潜在的に脆弱な集団なので、薬の調査の間の安全性モニタリングは最も厳しい基準が適用されてしかるべきである。子どもにおける薬の調査に関連する全てのリスクを予見することはできないし、予期できなかったことが起きうるし、起きている。従って、子どもにおいて行われるフェイズ 3 の薬のトライアルの全てで、独立のデータ・安全性モニタリング委員会(DSMC)が作られるべきである。DSMC は場合によってはフェイズ 1 や 2 のトライアルでも必要となるかもしれない。特に盲検化を含む場合がそうだろう。DSMC

なしにフェイズ 1 や 2 の調査をする場合には、しっかりとしたデータモニタリングの計画がなされなくてはならない。

インフォームド・パーミッション/コンセント/アセント

インフォームド・パーミッション/コンセント/アセントの必要性が IRB によって棄却されない限り、被験者や被験者のために行うことが法的に認められている人からのインフォームド・パーミッション/コンセント/アセントなしで、ヒトにおける研究を実施することはできない。DHHS と FDA の規制上の親の許諾の定義は似通っている。両規制のサブパート D では、許諾を、子どもまたは被後見人の研究への参加(DHHS)、あるいは、臨床調査への参加(FDA)についての親か後見人による合意と定義している。両親とは子どもの生物学的な親、または養子縁組上の親と定義され、後見人とは子どもの一般的な医療ケアのための同意を与える権限を適用される州法、または地域の法に則って与えられている個人のことで定義される。子どもが臨床調査に参加するためには、親か後見人が子どもたちの研究への参加に同意(すなわち許諾)しなくてはならない。

許諾プロセス

いくつかの追加的な要請はあるものの、両親による許諾は成人のインフォームド・コンセントとほとんど同じように扱われている。成人の同意の一般的な要素や必要な要素の全てが、親による許諾にも適用される。被験者と両親、あるいはそのいずれかに提供される情報は、同意する者や許諾を与える者、賛意を与える者にとって分かりやすい言葉で書かれてなくてはならない。もしも、書類が容易には理解できないような言葉で書かれている場合には、理解可能な言葉で情報が提供されるか、通訳する者が用意されなくてはならない。IRB は、同意や許諾や賛意を与えてくれることに

なる者に情報が提供される手続きについて承認を与えなくてはならない。表 4 は書面同意に要求される内容の概要をまとめたものである。両親または後見人から許諾を取得することに加えて、IRB は子どもの賛意をもらう準備が適切になされているのかについても判断を迫られる。許諾が要請されることは、自分で自分を守ることができないであろう集団を保護するという前提に基づいている。前記の表 3 のカテゴリー 3 と 4 に入るような子どもが参加する研究は、両方の親からの許諾が必要である。この要請の例外が規則上認められるのは、片親が亡くなっている場合、わからない場合、同意能力がない場合、あるいは、合理的に利用可能でない場合である。また、子どもの監護と親権について片親だけが法的責任を有する場合にも例外が認められる。

許諾の権利放棄

FDA が規制する製品以外についての連邦規制では、親の承諾が修正される、または完全に放棄される場合が、2 通りほどある。一つはミニマルリスクだけを伴う研究の場合で、被験者の福利に悪い影響を及ぼさず、権利放棄がなされないことには実質上研究が実行できないような場合である。二つ目の権利放棄は、承諾を得ることが子どもの保護として機能しないであろう場合に適用可能である。被験者保護のためには合理的に考えて親か後見人の許諾が必要ないような状態、または、被験者集団向けにデザインされた研究計画であると IRB が判断した場合には、同意の要請を放棄することができる(例：ニグレクトされている子どもたちや虐待されている子どもたち)。ただし、この状況には以下の条件が付く。すなわち、研究参加を予定している子どもを保護するための適切な仕組みが代わりに提供されて、かつ、そのような権利放棄が連邦法、州法、または、地域の法に触れない場合である。FDA の規制では、この二番目の権利放棄は採用されなかった。FDA の想定している

親の権利放棄は、緊急の場合と生命が脅かされるような状況のみである(次の段落の「緊急時の研究」で論じる)。

緊急時の研究

連邦規制では、当人や家族の状态的に不可能でインフォームド・コンセントを与えられないような場合、特定の医学的状态の患者に限って、緊急時における処置のテストについて調査研究を実施することを認めている。この規制のもとで許される緊急時の調査研究には、被験者に対する直接的な利益がないといけない。インフォームド・コンセント取得の例外は、以下のような緊急時の研究に適用される。1)利用可能な治療法が証明されていない、あるいは、十分なものではないような生命を脅かす医学的状态にあるヒト被験者が参加する場合で、かつ、2)当人の状態がゆえに(例：無意識)被験者はインフォームド・コンセントができない場合で、かつ、3)有効性を担保するためには、被験者の法定代理人の同意を得る前に始める必要がある場合。新薬臨床試験(IND)開始届か治験用医療機器に対する適用免除(IDE)にも要求される。インフォームド・コンセントの要請の例外を含むような調査は、FDA の書面での認可をスポンサーが得て、IRB が当該特殊な状況について確認し、書面で残した後にのみ始めることができる。緊急時の研究についての追加的な要請としては、調査開始前にコミュニティーコンサルテーションや一般への公開についての計画を準備し実行することと、被験者の法定代理人か家族のメンバーに治療時かできるだけ早い段階でコンタクトをとり情報を提供することが挙げられる。同意取得前に被験者が研究に巻き込まれた場合には、当該調査への被験者の継続的な参加を拒む機会が家族のメンバーに与えられなくてはならない。

生命を脅かす病に関する研究のための許諾

生命が脅かされるような病の子どもを持つ親が

判断を迫られるような研究について、研究者チームと IRB は慎重な評価を求められる。このような状況で親には、子どもの健康に関連する複雑な感情の入り混じった判断が迫られるので、ジレンマが生まれる。研究者チームにとって、親の感情的な状態や医学知識の欠如、臨床研究に係る経験がないことを知っておくことは重要なことである。最初に同意を得る段階から研究中まで、両親からの同意をもらう臨床の研究チームの者は、子どもの疾患や臨床試験の進み方について彼らに教育するべきである。そのような場合には、すべての潜在的なリスクについて説明し、潜在的な利益についての大げさな物言いは控えるべきである。また、研究に係るあらゆる潜在的な金銭的費用についても詳しく説明するべきである。

子どもの賛意

賛意を与える年齢

連邦規制によれば、賛意は、研究参加における子どもの肯定的な合意と定義される。より詳しくは、「単に反対してない、肯定的な合意の不在は、賛意と解釈されるべきではない」ともされる。脳規制ではアセントが可能となるべき年齢については特定されていない。AAP では、最低でも 7 歳以上の知能のある年齢の子どもに対しては、一般的に、研究参加においては未成年者(同意を与える能力のない者)からの積極的な合意が得られるべきであるということを勧告している。近年では、8 歳から 14 歳の年齢の通常の発達をしている子どもであれば、一般的には賛意与えることができるとされている。賛意を与えることができるかどうかについては、IRB の判断によって決定される。規制においては、可能であれば子どもの賛意を得るよう求めるような条項を設けているが、子どもの年齢や成熟度や心理的状态を評価する以外にこの能力を決定するためのガイダンスはほとんど存在しない。そこで、実際には多くの IRB では 7 歳以上の場合には賛意をとるよう求めている。IRB

は以下のような場合には、子どもの賛意を権利放棄させることもできる。1)子どもの機能の一部またはすべてが制限され、合理的に相談できないと判断される場合、または、2)研究に含まれる介入や処置が、子どもの健康上または福利上で直接的な利益をもたらす場合で、かつ、研究の文脈でのみそのような利益が得られる場合、または、3)成人の研究においてインフォームド・コンセントの権利放棄か変更が認められるのと同じ状況の場合。例えば、このような権利放棄は、人工呼吸器が必要な病気の子どもや幼児の研究、あるいは、深刻な発達の遅延があるような子どもの研究などで認められる。

賛意の与え方

子どもの賛意をとるプロセスでは、試験中を通じての話し合いと評価の継続が求められる。子どもが研究開始の賛意も賛意の撤回もできないような場合であっても、研究者は子どもの望みを見無視するべきではない。IRB が研究には子どもの賛意が必要であると決定している場合に、子どもが研究の参加を拒んだならば、親または代理人が参加を認めていたとしても、当該子どもの決定が優先される。

同意する未成年

一般的には 12 歳から 18 歳の間が青年期とされる(地域による違いはある)。年長の青年期の者から賛意を得る場合には、親による承諾が必要だとしても、適切なアセントプロセスは大人のインフォームド・コンセントと同様とみなされるだろうと合理的に推測される。法的には青年期の人々は子どもと考えられている。連邦規制においては、子どもとは、研究が実施される法域において適用される法律上、治療または処置に必要な同意を与えることができる法的な年齢に達していない者と定義される。このような定義だと、法的な成人年齢に達していない青年期の者の中にも子どもと定義

されない者も出てくる。慣習上は適用される法域は州法であるが、連邦法規も含まれている。子どもであることは年齢によって定義されるのではなく、医学的な治療を統制する地域の法律や成人年齢や独立しているかどうかによって定義される。

独立した未成年、成熟した未成年

独立している未成年や場合によっては成熟した未成年に対して、臨床研究参加の同意を認めるという前例があるので、このような若者の集団を定義することが重要である。独立しているかは、個別の州法により管理されている。典型的に独立状態と州がみなすような状態としては、婚姻、兵役、親になること、自分自身を同定されたくない家出人、裁判所命令がある。従って、小児の臨床研究目的としては、その理由は何であれ独立とは、当該州の見方では子どもから大人になることと理解される。すなわち、州が独立の広範にわたる影響を守る範囲において、親の親権あるいは管理を裏付けるようなあらゆる規則から解き放たれること、そこには、研究参加に対する親の承諾も含まれる。青年の研究参加の募集について考える研究者や IRB は、州法下において独立した未成年として大人とみなされるような青年だけから同意を得ることもできる。独立した未成年者は、自分たちの子どもについての許諾を与えることもできる。独立した未成年者か成熟した未成年者を巻き込むような研究において、研究者や当該 IRB は未成年被験者の福利の保護について慎重にならなくてはならない。未成年者が個別の治療に対して一人で同意する権限を法的に認められている場合には、親の承諾は不要となる。

独立した未成年者は、事実上、法的観点からは成人であるので、彼ら以外は大人だけが参加するようなあらゆる医学研究に参加することが可能である。成熟した未成年者(だが独立していないもの)が医学研究に参加できるか否かは、その州の法律や研究の種別、リスクベネフィット比によって

決まる。リスクは最小でなくてはならず、当該研究で問われる科学的な問いの答えは、別の青年集団の親から許諾を得て、彼らを参加させるような研究では達成できないようなものでなくてはならない。研究は、青年期の者たちが法的に同意可能な医学的症状の予防、または治療を目指すものでなくてはならない。例えば、性感染症の治療を受けている成熟した未成年者について、研究者はその服薬コンプライアンスを踏査することができるだろう。このような研究を青年期の者の同意のみで進めることに反対するような倫理的な根拠の有無については、ケースバイケースで説明される必要があるだろう。研究者は、未成年者の研究参加について親に尋ねるかどうかについて決定すべきである。

同意の撤回

親、あるいは、独立した未成年者ないしは成熟した未成年者には、研究の間いつでも許諾や同意を取り消す権利がある。賛意を与える子どもについても、賛意を撤回する権利がある。研究計画への継続的な参加について親か子どもが難色を示していると研究者が判断した場合には、子どもの以降の研究への参加は再評価されるべきである。許諾／賛意／同意について適用されるのと同じ原則が、それらの撤回にも適用される。

施設に入っている子ども

特別な注意の要請か、裁判所またはその代わりとして活動する社会福祉組織の監督下にあることによって、子どもが施設に入っている場合には、研究の参加はあまり考慮されるべきではない。なぜならば、これらの子どもたちにとって、施設に入るということは、倫理的な研究実施に不可欠な安全装置の某かを奪われることになるからである。一般的には、このような子どもたちは、彼らや彼らの入所している施設に特有の状態についての研究にのみ参加させるべきである。彼らの健康に影

響するような病気について、研究中の治療法のみが唯一利用可能な対処法の場合には、彼らも実験的な薬物へのアクセス権を持つべきである。実験的治療へのアクセスは、例外的使用の研究計画についてのみ認められるだろう。

プロトコルデザインの特異な側面

代弁者集団

施設に入っている子ども、あるいは、慢性の進行性か致死的な疾患に罹患している子どものような特殊な集団の権利を保護するための追加的な方法としては、代弁者集団を巻き込むというものがあろう。そのような集団としては、その研究が行われる施設に入っているような子どもの親は医療専門職、弁護士、聖職者、適切な地域の代表者などが含まれるだろう。代弁者集団は、対象となる特殊な集団の権利や臨床的状态、ニーズに関して研究全体のデザインの手助けとなるだろう。そのような集団は、また、ランダム化や比較試験の意義といった研究の複雑な部分や難しい部分の理解を助けるために、被験者や親たちとのコミュニケーションを促進することもできる。とはいえ、代弁者集団は、被験者、または親に対して、強圧的な影響を行使するべきではない。

分配的正義

臨床研究に参加する被験者は可能な限り社会の母集団を代表するものであるべきである。鎌状赤血球貧血のような特殊な集団を対象とすることが研究上必要な場合を除いては、社会経済階層、あるいは、宗教、性別、民族の特定の集団に偏った研究、あるいは、これらを排除するような研究は避けるべきである。研究のリスクや不便、利益の分配は、社会集団を通じて平等になされるべきである。このような平等は、一つの民族、あるいは、社会階層集団からのみ得られたデータは他の人々に適用できないため、倫理的観点からも科学的観点からも重要となる。

募集

提供者への謝金

臨床研究の計画において参加する被験者の募集は、常に、研究を成功裏に終わらせるための肝となる上に、潜在的な研究の被験者同定に役立つ。潜在的な研究の被験者は医療を提供している医療職によって同定され、勧誘される。しかしながら、スタッフや病院の職員に研究の被験者を紹介してもらうことに対して直接的に経済的な対価を支払うことは、募集や同意のプロセスにおいて不当な影響や強制を与える強力な要素となりうる。そのため、金銭的な「仲介手数料」、ないしは、その他の経済的な対価を、募集や子どもに対して臨床研究について言及してもらうことに支払うことは、禁止されるべきである。

広告

研究参加してくれるボランティアに対する広告は、募集において不可欠である。広告がどう配布されるのかと同様に、その内容は、散布される以前に IRB による審査を受けるべきである。広告においては、研究参加におけるリスクと利益について明に案に誤解させることの内容にすべきである。

研究における子どもの参加への謝金

子どもが参加する研究でも大人が参加する研究でも、研究参加に対する補償はありふれた慣行となっている。臨床研究においては、多くの種類の補償が利用されている。その中には、旅費、駐車料金、食費、宿泊費、電話代、研究参加やその不便によって家族に発生する託児費の償還といった物的、金銭的補償が含まれる。連邦規制においては研究参加者への支払いの問題については特段言及されているわけではないが、IRB では、連邦規制の最小限の規則に則って、研究の被験者に対する支払の計画を審査する必要がある。一つの多施設研究であっても、研究の被験者に支払われる総額は、施設ごとにより異なっているし、一つの施