

子どもを対象者とする研究の倫理：序論

研究規制の成立背景と倫理的ディレンマ

栗原千絵子
コントローラー委員会

Ethics in research involving children : introduction

Historical review over ethical dilemma and regulatory development in the world

Chieko Kurihara
Controller Committee

Abstract

Background : In Japan ethics in research involving children is not as widely and deeply discussed as it is in Europe and the United States(US).

Objectives:To clarify the ethical dilemma in research involving children and identify the necessary regulatory framework to protect children participating in research.

Method : Narrative, non-systematic review of norms and official documents concerning ethics in research involving children.

Findings:In Europe and the US:(1) Since the 1970s, there have been clear descriptions in official documents or international norms of :(i) children's rights and the ethical dilemma of involving them in research ;(ii) key concepts such as " assent ", " parent's permission ", " proxy consent ", " emancipated minor ";(iii) cases where the parent's consent/permission may be waived ; and (iv) risk-benefit analysis and conditions where research involving children could be authorized ;(2) These descriptions have been stated in provisions to protect children as one category of vulnerable subjects in human research laws;(3) Recently, the basic principle of protecting children from involvement in research except in limited defined cases has been amended to reflect the non-exclusion of children in research, except only in limited defined cases, because of the need to obtain generalizable knowledge for improving children's health.

Discussion : Even if official documents and norms in the world have been clearly stated ethics of research involving children, ethical dilemma of such research contains still complicated issues because of difficulties of determination of justifiability of each research, or each case of involving each child.

Conclusion : Japan should learn from historical discussions and regulatory frameworks in Europe and the US to deepen our thoughts and thus develop a fair public policy and a law on research involving children.

Key words

research involving children, vulnerable population, children's right, assent, proxy consent

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2007 ; 34 : 103 - 22.

I . 緒言

1 . はじめに : 問題の所在

子どもを対象者とする研究の倫理的問題については、欧米諸国で長い検討の歴史があるが、日本では十分に議論されてこなかった。子どもに対する虐待、青少年の自殺、非行や猟奇的事件、教育現場の荒廃、小児医療の欠乏、子どもの治療法や医療製品の不足などは、日本でも深刻な問題であるが、こうした課題を「子どもを対象者とする研究」により解決しようとする試み、さらに、そうした研究の倫理的問題の検討の蓄積は、日本において十分であるとは言い難い。

子どもは、保護の対象であると同時に、その権利を確立すべき存在である。この認識に立った、子どもを対象とする研究についての欧米諸国の検討の経緯、その理念的な支柱と多様なディレンマについて学ぶことは、今後の日本における研究を支える基盤として不可欠である。本稿では、医学・薬学的研究を中心に、その周辺のあらゆる分野の子どもを対象とする研究に視野を広げ、倫理的問題を検討する。「序論」では、視座となる「倫理的・法的」枠組みを明確化した上、課題と関連する国際的合意文書、法規範、公式報告書等によって、研究規制の成立過程、倫理的ディレンマの構図、鍵となる概念、必要とされる制度枠組みを明らかにする。

2 . 倫理的枠組み

子どもを対象者とする研究は、子ども本人や同じ特徴を持つ子どもたちの現在の健康と幸福、その将来のために、研究を進めることの価値と、精神・身体ともに未発達な、いわゆる「脆弱な」(vulnerable)存在(「弱者」)である子どもを研究のリスクに曝すことからの特別な保護が必要であるという価値とのディレンマに常に置かれている。子ども自身の権利と自律を尊重すべきか、保

護者の責務を尊重すべきか、というディレンマも重なる。

中でも、医薬の領域での侵襲を伴う研究は、本人の治療という目的を伴う場合であっても、研究という目的が行為の本質としてあることから、「他の目的のために人を手段として利用する」という倫理的問題、本人の治療という目的が研究の目的の犠牲となる危険性を常に内包している。一方で、研究に参加することによってのみ本人の生命の危機が救われる可能性もある。また、教育学・心理学などの領域での行動科学的研究は、人格形成に対する介入を伴う、あるいは、一部領域では機器の使用などによる医学的介入がそれと認識されずに行われる、などの可能性がある。

インフォームド・コンセントは、他者の身体・精神に介入する者が、その対象者の同意を得ることを道徳的責務として負うものである。それは本質的に不可侵であるべき人間の尊厳に対する介入行為の正当化要件の一つである。しかし、子どもの「自己決定」は不確実で複雑な要素を含み、多くの場合に、正当な同意を与えることが不可能または困難である。

子どもの権利をめぐる文化社会・歴史的背景は地域社会ごとに異なり、医療を受ける際の意思決定の意味、手順や適用法も異なる。さらに医学研究への子どもの参加の可否、参加する際の倫理原則や法整備の状況は、欧米と日本とでは格差が大きい。こうした中、欧米諸国では、子どもを対象者とする場合の様々な倫理原則を明らかにしてきた。これら倫理原則の成立過程、倫理的なディレンマの構図、鍵となる概念を、本稿では明らかにしていく。

3 . 法的枠組み

医療行為は身体への侵襲を伴うことがあるため傷害罪や暴行罪の構成要件に該当しうる¹⁾が、一定の要件を満たすことにより違法性が阻却される。その要件とは、1.患者の生命・健康を維持する必要性(医学的適応性)、2.医学上認められた

方法(医術的正当性²⁾・社会的相当性), 3. 説明を受け理解した上での本人または代行者の同意(承諾), のいずれをも満たすこと, というのが通説である³⁻⁵⁾。

人を対象とする医学的研究は, 仮説を検証し一般化することのできる新たな科学的知識を得ることを目的とする(1. の欠如または低さ)。また, 未確立の新規な方法を用いる場合がある(2. の欠如または低さ)。さらに, 医療行為の内容に加えて研究行為の内容を対象者が理解することは容易でない(3. の欠如または低さ)。このため, 人を対象とする医学的研究は「医療行為の限界に位置する」と考えられる³⁾。子どもを対象とする場合, 3. はより一層欠如に近いものとなり, 正当化は困難である。

医療行為についての同意は法律行為ではなく事実行為であり, 医師患者間の医療契約は日本では準委任契約であるとの見方が通説である⁶⁾。研究参加についての法的位置づけは日本では明確ではない。子どもを対象とする研究において, 未成年者で同意行為能力を有しない場合は親権者その他の法定代理人等が研究参加の同意を代行するのが基本であるが⁷⁾, 同意能力を有する未成年者の場合には, 親権者その他の法定代理人と本人の両方の意思表示が必要とされる場合もあり, また, 本人の同意のみで足りるとすべき場合もある⁸⁾。

欧米諸国では, 研究行為に正当性を与える法整備を行い, その中で子どもを対象とする研究については, 弱者保護のための追加規定を置くことが共通の枠組みとされた。本稿では, 法的枠組みとしては, 欧米諸国における弱者保護規定の成立過程, 倫理的ディレンマの分析方法や鍵となる概念の法文化の過程を概観することになる。

II. 歴史的経緯

1. 子どもの権利についての背景

ギリシア・ローマ時代に *autonomia* は政治的な自由(「自治」に近い)を表す言葉として用いられ

た。15世紀ルネサンス期に「人間の尊厳」は「自由意思に基づき自己の本性を選択し決定する存在」としての人間固有の性質とされ, 16世紀の宗教改革以降は「信教の自由」を表し, フランス人権宣言(1789年)を経て「基本的人権」の理念へと継承された。「人格」概念は近代以前の形而上学的概念から, ロック(自己意識による人格の同一性), ホッブズ(法哲学への適用, 自身の行為への責任)を経て, カント哲学で集大成された。近代思想の中でルソーの教育論が子どもの自由を唱えたものの, ロック, ホッブズ, ミルらの哲学において子どもは親の財産であり, 親には養育義務があるとされた。「子どもの権利」が明確に概念化されるのは20世紀以降のことである。

第二次世界大戦後の「世界人権宣言」⁹⁾では, 人間固有の尊厳を認め, 専制と圧迫, 恐怖と欠乏のない世界への願望から, 法の支配により人権を保護すべきとし, 人は人格の自由な発展への権利を有し, 弱い者は保護を受けるべきとされた。日本では, 憲法が基本的人権を国民に保障し, 生命・自由及び幸福追求の権利は公共の福祉に反しない限り尊重される(第11-13条)。人間の尊厳, 人格権は憲法で明文化されていないが, 人格権は判例でその第13条から導かれるものと解釈される。国際人権規約(1966年, 日本は1979年批准)¹⁰⁾では, 基本的人権は人間の尊厳に由来すると認め, その「国際人権社会権規約」¹¹⁾では, 子どもは社会的搾取や健康・生命の危険から保護されるべきとされた(第10条3)。

第一次世界大戦後の「子どもの権利に関するジュネーブ宣言」¹²⁾は「人類は子どもに対して最善のものを与える義務を負う」とし, 第二次大戦後の「子どもの権利宣言」¹³⁾では, 子どもは保護の対象であるだけでなく権利の主体であるとされ, 1989年の「子どもの権利条約」¹⁴⁾では, 18歳未満を「子ども」と定義し, 生命権, 発育の権利, 保護を受ける権利が確立されるとともに, 子どもの能力と成熟度に従って意思を表明する主体としての権利を明確化された。これらは, 戦禍や貧困の中にある子どもの基本的人権の確立に主眼を置

いている。

なお、日本国内の規範である児童福祉法（1947年）、児童憲章（1951年）では、国民が子どもに保障すべき基本的ニーズが明示され、保護の対象として明文化されたが、子どもの権利については言及されていない。

2. 子どもを対象とする研究の歴史的経緯

2.1 国際的合意文書とヨーロッパの動向 (Table 1) 「人を対象とする研究」をめぐる倫理的考察や

規制の起源は、19世紀近代医学の中心を担ったドイツ、フランスなどに注目すべきものがあるが、最初の国際的規範であり人対象研究の規範の原点として広く知られるのは、ナチス医師らの非人道的な人体実験に対する判決文の中に示された「ニュルンベルク綱領」¹⁵⁾（1947年）である。これは治療を前提としない人体実験の許容範囲を示す趣旨が強く、本人同意が絶対的条件とされた（資料1）。「国際人権自由権規約」¹⁶⁾は自由な同意のない医学または科学実験を禁止し（第7条）、同意代行の規定を設けていない（資料2）。

Table 1 Historical background of the development of international documents on children's rights and regulations on human research
(子どもの権利についての国際文書と人対象研究規制の成立経緯)

国際文書, 事件	ヨーロッパ	アメリカ	日本
22 世界児童憲章 24 子どもの権利宣言 (国際連盟) ・子どもに最善のものを与える			
47 ニュルンベルク綱領 (連合国判決文) ・同意は絶対的な本質 48 世界人権宣言 (国際連合) 59 子どもの権利宣言 (国際連合) 61 サリドマイド事件 64 ヘルシンキ宣言初版採択 (WMA) ・保護者の同意 66 国際人権規約・同意ない実験禁止 75 ヘルシンキ宣言第2版 (WMA) ・親の許可	62 キーフォーバー・ハリス修正法 72 タスキギー事件報道 73 人対象研究規則案、追加保護報告書 ・子どもの同意と拒否権 74 国家研究法 76 小児学会勧告 77 小児対象研究報告書 ・アセントの定義 79 ベルモント・レポート	51 児童憲章 67 業務局長通知 による業事規制強化	
82 CIOMS 生物医学研究指針 83 ヘルシンキ宣言第3版 (WMA) 89 子どもの権利条約 (国際連合) ・意見を表明する権利 89 ヘルシンキ宣言第4版 (WMA) ・未成年者からも同意 91 CIOMS 疫学研究指針 93 CIOMS 生物医学研究指針第2版 96 ICH-GCP 合意 96 ヘルシンキ宣言第5版 (WMA)	88 フランス被験者保護法 90 ヨーロッパ GCP 96 人権と生物医学条約 99 オランダ被験者保護法	81 保健省規則 83 小児対象研究サブパート 91 コモン・ルール 95 小児学会勧告改訂 96 NIH 指針 97 FDA 近代化法 98 Pediatric Rule	89 旧 GCP 97 省令 GCP
00 ICH-E11 00 ヘルシンキ宣言第6版 (WMA) ・アセント, その他追加規定 02 CIOMS 生物医学研究指針第3版	01 EU 臨床試験指令 06 小児用薬規則	00 Children's Health Act 02 BPCA 03 PREA	00 E11 通知 03 省令 GCP 改正 (医師主導治験)

* 太字：子どもに関連した事項 斜体：子どもを対象とする研究に関して明確化された概念
アミかけ：人対象研究に関して国際的に相互影響のあった重要事項および各国法規

1961年のサリドマイド薬害事件を契機に、1964年に世界医師会が採択した「ヘルシンキ宣言」¹⁷⁾初版は、ニュルンベルク綱領を医学研究一般に適用できる原則へと改編し、法的無能力者については保護者の同意が条件とされ、1975年の改訂では明示的に未成年者について「責任ある親族の許可」を条件とする条文を追加、子どもの権利条約締結と同年の1989年の改訂で、親の同意に加えて対象者となる子どもの同意も必要とされ、2000年になって「同意」は「アセント」(assent, 賛意)に置き換えられた(資料3)。

CIOMS(Council for International Organization of Medical Sciences: 国際医学団体協議会)は、WHO(World Health Organization: 世界保健機関)との協力のもと、開発途上国における感染症の臨床試験や疫学研究などを実施する際にヘルシンキ宣言の倫理原則を適用しうる指針を作成、生物医学研究の指針(1982年初版, 1993年¹⁹⁾、2002年²⁰⁾に改訂)、疫学研究の指針(1991年)²¹⁾を刊行した。疫学研究指針では個々人の同意を得ることが合理的でない研究において共同体が与える同意の注釈が詳細に記載され、子どもが対象となる

資料1 「ニュルンベルク綱領」(1947年)¹⁵⁾における同意要件の要約

- ①自由意志による同意が絶対的本質的である。対象者が法的に同意する資格があることを意味する。
- ②暴力、欺瞞、虚偽、脅迫等の制約や強圧のない自由な選択。
- ③実験計画についての知識と理解を与えられる。
- ④中止の自由が保障される。

*文献15)より要約。以下、資料番号の記号は、 : 日本国内法規制(または国際文書で日本に法的に適用されるもの)、 : 日本国内の法的根拠のない文書、 : 海外法規制、 : 海外または国際的な法的根拠のない文書。

資料2 国際人権規約 自由権規約(B規約)(1966年, 1979年批准)¹⁶⁾ 第7条

第7条 何人も、拷問又は残虐な、非人道的な若しくは品位を傷つける取扱い若しくは刑罰を受けない。特に、何人も、その自由な同意なしに医学的又は科学的実験を受けない。

*文献16)より抜粋。国際人権規約は「社会権規約(経済的、社会的及び文化的権利に関する国際規約:A規約)」と「自由権規約(市民的及び政治的権利に関する国際規約:B規約)」とからなり、いずれも1966年に採択され、日本は1979年に批准している。締約国数はA規約が151、B規約が154。

()資料3 「ヘルシンキ宣言」(2000年版)¹⁷⁾ 同意能力を欠く者についての規定抜粋

第24条 法的行為能力のない者、身体的もしくは精神的に同意ができない者、または法的行為能力のない未成年者を研究対象とするときには、研究者は適用法の下で法的な資格のある代理人からインフォームド・コンセントを取得することを要する。これらのグループは、研究がグループ全体の健康を増進させるのに必要であり、かつこの研究が法的能力者では代替して行うことが不可能である場合に限って、研究対象に含めることができる。

第25条 未成年者のように法的行為能力がないとみられる被験者が、研究参加についての決定に賛意を表することができる場合には、研究者は、法的な資格のある代理人からの同意のほかさらに未成年者の賛意を得ることを要する。

第26条 代理人の同意または事前の同意を含めて、同意を得ることができない個人被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントの取得を妨げる身体的/精神的状況がその対象集団の必然的な特徴であるとするれば、その場合に限って行わなければならない。実験計画書の中には、審査委員会の検討と承認を得るために、インフォームド・コンセントを与えることができない状態にある被験者を対象にする明確な理由が述べられていなければならない。その計画書には、本人あるいは法的な資格のある代理人から、引き続き研究に参加する同意をできるだけ早く得ることが明示されていなければならない。

*日本医師会訳より抜粋。「賛意」は「assent」の訳(下線筆者)。日本では、ヘルシンキ宣言は、薬事法に基づく「治験」(製造販売承認申請用の資料収集を目的とする臨床試験)に適用されるGCP省令¹⁸⁾において遵守が義務づけられている。また、GCP導入以前から多くの研究計画書にその趣旨を尊重するものとして記載されてきたが、その内容が研究者に浸透していたかどうかは定かでない。近年はGCPや各種研究類型ごとの行政指針の普及により実質的にヘルシンキ宣言の規定も普及しつつある。

ケースについての考察は無い。生物医学研究の指針では、2002年版で初めて「アセント」の語が使われている(資料4)。同指針では、子どもを対象者とする研究は、成人では同様に実施しえない、子どもの保健上のニーズに関連する場合に容認され、親または法定代理人の「許可」と子どもの能力に応じた「アセント」が必要であるとしている。子どもの「熟慮の上での異議」が尊重されるべきこと、研究実施期間中に子どもの同意能力が増大するのに応じて改めての同意を取得すべきことを示した点に注目すべきである。全体としては、2.2で述べるアメリカにおける検討を経た様々な概念をまとめた形になっている。

上述の国際的な倫理指針において子どもを対象とする研究の倫理原則が検討されてきたが、ヨーロッパ各国の法規制の拡充は、サリドマイド事件の後EC(European Community:ヨーロッパ共同体)指令が加盟各国に医薬品規制強化を求めたこ

と、およびアメリカで1974年に国家研究法が成立したことの影響が大きい。ドイツでは、ナチス政権下の人体実験の記憶の重みから人体実験についての議論が一時期タブー視されたが、基本法(日本の憲法に該当する)の保障する「人間の尊厳」の概念を軸に薬事法の体系の中で、未成年の場合の実施条件を含む臨床試験規制が1976年に成立した²²⁾。フランスでは、治療目的以外の介入を認めない医療法と研究現場との不整合が問題視され、脳死者の人体を用いた薬物実験のスキャンダルが後押しし、1988年に被験者保護法が成立²³⁾、その後の法改正で弱者保護の規定は強化されている^{24)、25)}。イギリスでは、人権法の体系とは別に、1968年薬事法により患者を対象とする医薬品臨床試験の規制設計が行われた²⁶⁾。オランダでは1999年に成立した被験者保護法の法案についての議論が1970年代末から続いていたが、小児や同意能力を欠く人についての非治療的研究を禁じるべきか

資料4 CIOMS 生物医学研究指針(2002年版)²⁰⁾ 14「子どもを対象者とする研究」からの抜粋・要約

アセント(賛意)

- ・法的に定められた同意能力を有する年齢に達しない子どもが、インフォームド・コンセントの意味を理解し、必要な手続きを行えることもある。アセント(賛意)とも言われる、承知の上での合意は、親、法的な後見人その他の正式な権限のある代行者の許可により補充されないかぎり、研究参加の許可を得るには不十分である。
- ・非常に未熟であるため、承知の上での合意ないしはアセントを与えることができない子どもが、不同意または拒否の表現である「熟慮の上での異議」(deliberate objection)を示し得る場合もある。年長の子どもの熟慮の上での異議は、ほぼあらゆる刺激に反応して泣き叫んだり逃げたりしがちな幼児の行動とは区別しなければならない。子どもが研究に参加しなければ使用できない治療を必要とし、研究される介入が治療上のベネフィットの見込みを示し、かつ容認できる代替的治療法が存在しない場合でない限りは、子どもによる研究参加に対する熟慮の上での異議は、たとえ両親が許可を与えたとしても、常に尊重されるべきである。このような場合、特に子どもが非常に年少あるいは未熟である場合、親または後見人は子どもの異議を覆すことができる。
- ・子どもである研究対象者が研究の期間中に独立のインフォームド・コンセントを与える能力を有するようになった場合、参加継続に対するインフォームド・コンセントが求められるべきであり、その子どもの決定は尊重されるべきである。

親または後見人の許可・監視

- ・12歳ないし13歳以上の子どもは、適切なインフォームド・コンセントを与えるためには何が必要かを通常は理解できると考えられるが、彼らの同意(またはアセント)は、親または後見人の許可によって通常は補充されるべきである。
- ・同意能力を有する一般の年齢未満の個人が、「親権から解放された」(emancipated)または「成熟した」(mature)未成年者とみなされ、両親または後見人の同意なしに、または承知することさえなしに、同意する権利が認められる場合がある。結婚している、妊娠している、既に親である、独立して生計を営んでいる、といった場合である。性行為または気晴らし薬の使用に関する10代の若者の意識と行動の調査を含む研究、家庭内暴力または子どもの虐待を扱う研究などは、対象者の問題について親が知ることで、親が問い質す、威圧する、などのリスクに子どもを曝す可能性があれば、倫理審査委員会は、親の許可の要件を差し控えることができる。
- ・施設に入所している子どもを対象とする場合は、その擁護者として関わる、独立した、専門のアドボケートの意見が求められることもある。
- ・許可を与えた親または後見人は、研究監視の機会が適度に与えられるべきである。
- ・心理学的および医学的支援
- ・子どもと親が十分な医学的および心理学的支援を受けられる環境で実施されるべきである。

*文献20)の翻訳からの抜粋・要約。下線は筆者。

否かが議論の中心となり、これらの研究については、胚や遺伝子を扱う研究とともに中央倫理委員会で審議する制度設計により決着した²⁷⁾。

ヨーロッパ評議会では、人の胚や遺伝子を扱う研究を含めた医学研究の包括的な法規を「人権と生物医学条約」(ヨーロッパ評議会、1997年)²⁸⁾およびその付属議定書(2005年)²⁹⁾で示し、同意能力を欠く人の直接益の無い研究への参加について、法的な保護手段があることを前提に条件を明確化した。ヨーロッパ連合(European Union:EU)では1995年のデータ保護指令(研究についても例外規定を設けることが前提³⁰⁾)に続いて2001年臨床試験指令^{31), 32)}が公布された。臨床試験指令では、子ども、同意能力のない成人を対象とする臨床試験の倫理審査に関する規定がそれぞれ特別に設けられた(医薬品臨床試験をめぐる規制の展開については2.3で詳述)。

このように、ヨーロッパを中心に国際的な人権文書、子どもの権利に関する合意文書が作成され、これと調和して、子どもを含む弱者保護のための特別規定を含む医学研究の法規が拡充されてきた経緯がある。一方、子どもの権利条約に批准していないアメリカでは、子どもを対象とする研究、子どもを含む弱者保護の特別規定を含む法規について、ヨーロッパに先行して、より詳細な考察を行ってきた経緯を辿ることができる。医学研究の制度設計については、ヨーロッパはアメリカの影響を強く受けている³³⁾。以下に、アメリカにおける経緯を概観する。

2.2 アメリカでの弱者保護規定の成立(Table 1)

アメリカでは、サリドマイド事件を契機に、医薬品臨床試験についてのインフォームド・コンセント要件(キーフォーバー・ハリス修正法、1962年)など、FDA(Food and Drug Administration:食品医薬品局)管轄の規制が整備され、1972年に大きく報道されたタスキギー梅毒研究³⁴⁾の事例を契機に保健教育福祉省(1980年以降は保健福祉省)の規制が整備された。他にも複数の非倫理的な研究が明らかにされたが、その中で子どもと関

連した代表的事例がウィロウブルック肝炎研究³⁵⁾である。

保健教育福祉省は1973年に人対象研究の規則案、子ども・囚人・施設に収容された精神障害者を対象とする研究についての報告書案(資料5)³⁶⁾を発表した。報告書案では両親および子どもの同意、子どもの拒否権が必要と述べられている。

1974年の国家研究法により国家委員会と幅広い課題についての調査研究班が組織され、1978年までの活動に基づく17冊の報告書の中に、子どもを対象とする研究についての報告書(1977年)(資料6)³⁷⁾と、ベルモント・レポート(1979年)(資料7)³⁸⁾が含まれる。

報告書では、それまでの「両親と子ども本人の同意」という条件を、「親の許可(permission)と子ども本人のアセント(assent)」と区別した用語による条件とし、「本人に直接益のない研究」も含んでリスク・ベネフィット分析の考え方を示し、未成年者の妊娠、薬物依存、性病など思春期の問題や、親の養育放棄、虐待など、対象者保護の観点から親の許可が合理的でないケースの判断基準も示した(資料6)。ベルモント・レポートでは、未成年者に限らず弱者についてはその自律性を尊重しつつ、弱い自律性を保護することが「人格の尊重」の構成要素であることが明確に示された(資料7)。

1981年に保健福祉省から公布された規則「被験者の保護」に、1983年には子どもについてのサブパートDが追加保護規定として設けられ(資料8)³⁹⁾、一般規則Aに、妊婦・胎児・乳幼児(B)、囚人(C)、子ども(D)それぞれのサブパートを追加した現行の構成が完成し、1991年に一般規則Aはすべての省庁に共通の「コモン・ルール」となった⁴⁰⁾。

背景として、青少年の薬物依存、中絶、性感染症、少年犯罪などが社会問題化し、1983年には「子どもの人権」による教育の衰弱への憂慮を述べる報告書も刊行された⁴¹⁾。研究対象者としての子どもの保護規定の成立は、アメリカ社会のパターナリズムへの回帰と表裏一体となっていた。

また、新生児の治療停止の問題、意思能力を有

しない7歳以下の子どもの代諾(proxy consent)などの問題も広く議論された。アメリカ小児学会の1976年の勧告⁴²⁾では、青少年の薬物乱用や中絶についての調査研究の必要性和訴訟対策から子ども本人の「同意」を得ることが推奨され、1995年に改訂された勧告⁴³⁾では、「解放された未成年者」(emancipated child、婚姻・親と離れて独立した生活などによる親権からの解放)の概念を提示するなど、より詳細な分析がなされている。

2.3 臨床試験規制調和と小児用薬 (Table 1)

医薬品臨床試験に関しては、1980年代に日米欧三極の医薬品市場の共有化を目的として販売承認用のデータを相互利用可能とするための規制調和の努力がなされ、1990年にECの専門委員会が発行したGCP (Good Clinical Practice: 医薬品の臨床試験の実施基準)⁴⁴⁾がEC域内の統一基準とさ

れた。その後1991年より日米欧の製薬企業・行政によるICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: 日米欧医薬品規制調和国際会議)が発足、1996年にICH-GCP⁴⁵⁾が合意された。

日本では国内での薬害事件も引き金となって1989年に、製薬企業の承認申請目的の臨床試験(「治験」)に対する厚生省通知としてGCP(いわゆる「旧GCP」)⁴⁶⁾が発行され、翌年、企業からの依頼で治験を実施する医療機関用の解説文書⁴⁷⁾(医学研究一般を対象にはしない、と冒頭に明記されている)が発行された。通知には、本人同意が困難な場合には法定代理人から同意を得ること、同意に関する記録および対象者本人との関係を示す記録を残すことが規定された。解説文書における代諾者の基準は、法的な代理権や本人意思

資料5 アメリカ保健福祉省報告書案(1973年)³⁶⁾より抜粋・要約

I 定義

この政策において、

A 危険にさらされる対象者(subject at risk)とは、その人に必要な確立され承認された方法の適用を超える、研究、開発または実証活動(以下「活動」という)において対象者として参加する結果、(身体的、心理的、社会的その他の)害作用の危険性にさらされるかもしれない個々の人間をいう。

B 臨床研究(clinical research)とは、人間、その身体、またはその環境についての、生物学的、行動科学的または心理学的研究を含む研究をいう。この定義によれば「臨床研究」は、内科的または外科的治療に限らず、身体組織または体液の除去または採取、化学的物質の投与、日常の食事や摂生法からの逸脱、身体的な過程、行動、もしくは環境の操作または観察を含む。「臨床研究」は4つのタイプの活動よりなる。すなわち、

1. 疾患の診断または治療に関する、確立され承認された臨床実践に適合する研究
2. 承認されている方法からは逸脱するが、ある患者におけるある特定の疾患の診断、予防または治療における改善を特に目的とする研究。
3. 患者の疾患には関係するが、その患者が必ずしもそれによって直接の益を受けるとは限らない研究。
4. 患者が患っているある疾患を治療するという意図

もしくは期待のない調査的、非治療的研究、または、その被験者が疾患に罹っていないが他の人々の潜在的利益のために任意に参加する「正常対照群」(normal control)となる、調査的、非治療的な研究。

(中略)

C 子ども(Children)とは、申し出のあった研究について適用されるべき法律では、研究に参加することを法的に承諾することができる年齢には達していないと定められた者をいう。

(中略。間に「II 政策の一般的配慮」がある。)

III 研究における子どもの参加(以下、要点のみ)

- ・ 7歳(common lawにおけるage of discretion)以上の子どもにつき承諾を得るメカニズムが必要。
- ・ 両親の承諾が必要。一方の親の承諾が得られないときはそれについての書面による説明が保護委員会に提出される。
- ・ 学校または施設当局者の承諾による代替は不可。
- ・ 両親の承諾に加えて子どもの承諾が必要。
- ・ 可能ならば参加を拒否する機会が与えられるべき。
- ・ 親のいない子ども、裁判官の命令によって施設に収容されている子どもは、無条件に危険を伴う研究への参加から除外される。

*文献³⁶⁾より抜粋・要約。これまで指針とされていた人対象研究規制を保健福祉教育省の規則とすることを官報により公布した際の規則案38 Fed. Reg. 27, 882, Oct. 9, 1973. に続いて刊行された報告書案の一部。前半の研究の定義は、資料8に示す一般規則(A)における研究の定義の原型となる。子どもの参加については本報告書にも相当な分量が割かれて考察されているが、ここでは要点のみ記した。

資料6 アメリカ国家被験者保護委員会報告書「子どもを対象とする研究」(1977年)³⁷⁾より抜粋・要約

(冒頭の「定義」に続く「勧告」の部分より。〔注：～〕は原本の注釈部分より。)

- ・ 勧告(1) 子どもを対象とする研究は子供の健康と福祉にとって重要であるので、以下の勧告の要件を満たすとIRBが判断した場合のみ実施できる。〔注：社会は子どもに最善のケアを提供すべきである。〕
- ・ 勧告(2) (A)科学的妥当性と意義(B)動物・成人・年長の子どもで実施された後に幼児(infant)で行う(C)リスクの最小化〔注：例えば血液採取は、可能ならば診断で採取した中の一部を使う。〕(D)プライバシー保護(E)対象者の公平な選択(F)他の勧告の条件も満たす。〔注：科学的妥当性と意義の判断のためIRBはコンサルタントの助言を得るべき。〕
- ・ 勧告(3) リスクが最小限の研究についての条件：(A)(2)を充足、および(B)(7)(8)に照らし適切な子どものアセントと両親の許可。〔注：リスクが最小限以上なら、(4)(5)に従う。〕
- ・ 勧告(4) リスクが最小限より大きい研究：(A)リスクは対象者のベネフィットにより正当化できる。(B)リスクに対するベネフィットが既存の代替的方法と同等に期待できる。(C)勧告(2)を充足。(D)(7)(8)に照らし適切な子どものアセントと両親の許可。
- ・ 勧告(5) リスクが最小限より大きく対象者に直接の益が期待されない：(A)そのリスクは最小限より少々大きいのみである。(B)一般化可能な知識の生成が期待できる。(C)その知識は対象者の状態への理解にとって決定的に重要である。(D)(2)を充足。(E)(7)(8)に照らし適切な子どものアセントと両親の許可がある。〔注：常識、研究者の経験、統計学的情報、対象者の状態などからのリスク評価、研究の日常手順との同等性、研究の重要性などから判断。〕
- ・ 勧告(6) (3)(4)(5)の点でIRBが承認しなかった研究：IRBが研究に意義あることを判断し、国の倫理諮問委員会とパブリックコメントによって以下が認められた場合に実施できる。：(A)(3)(4)(5)が認められるか、または、(B)①子どもにとっての重要性があり、②自律・恩恵・正義の三原則の違反のないことが判断された場合。
- ・ 勧告(7) 以下が計画されている：(A)子どものアセントと両親または後見人らの許可を得る方法、および(B)適切ならばアセントと許可取得のモニタリング、

- および、研究実施の際に少なくとも1人の親または後見人が同伴する。子どもの拒否は、研究による直接のベネフィットが期待されるのでない限り拘束力を持つ。〔注：委員会は、親または後見人の「許可」という言葉を用いる。他者を代弁する際の「許可」を、自由意思による「同意」から区別するためである。7歳以上の子どもについては「アセント」を要件とする。子どもの「合意」(agreement)を表す「アセント」を、法的に有効な「同意」から区別するためである。後見人には、子どもと正常な家族関係を継続し親密な関係にある継親、叔父叔母、祖父母も含みうる。リスクが最小限ならば片方の親の許可でよく、最小限より大きい場合は片方の親がいないのでない限り両親の許可が必要。IRBは対象者の選択や、対象者と両親または後見人との関係を評価する人を指名できる。それは、IRB委員、子どもの主治医、ソーシャル・ワーカー、看護師など経験豊かな者。研究者が担当医である場合に親が義務感を感じる場合があることにIRBは注意すべき。理解度の進んだ子どもの拒否と親の参加意思が相反する場合は、IRBが第三者による検討を求める場合もある。〕
- ・ 勧告(8) 親または後見人の許可が合理的な要求事項とされない研究は、研究の内容に応じた対象者保護の手順があることによって、親または後見人の許可は免除される。〔注：①治療について親の許可が法的に必要とされない思春期の疾患、②「解放された未成年者」を対象とし、自己判断できるような最小限のリスクしか含まない場合、③養育放棄や虐待の場合、④親が能力を欠いている場合。いくつかの州で治療について親の許可が必要とされないケースは、以下のようなものである。：妊娠、薬物依存、性病など。〕
 - ・ 勧告(9) 州の被後見人である子どもは(5)(6)の勧告に従って参加させてはならない。以下の場合は例外。(A)その者の状況と関連した研究である(B)州の被後見人ではない子どもが大多数を占める学校などで実施される。その場合IRBは子どもの代弁者を任命する。〔注：子どもが被後見人であるからという理由で研究から除外することによる心理的影響も考慮すべき。〕
 - ・ 勧告(10) 精神薄弱児の施設や更正施設に入所している子どもについては、そのような状況についての研究のみ実施できる。

*文献37)より抜粋・要約、著者にて翻訳。「アセント」の語が初めて公式に定義された点、その他、規制の成立過程をみる意味で重要と思われる記述に特に着目して抜粋した。この報告書とAppendixに基づいて、後に資料8に示すサブパートDが構成される。

資料7 「ベルモント・レポート」(1979年)³⁸⁾より抜粋

1. 人格の尊重 (respect for persons)

「人格を尊重するということは、少なくとも次の2つの倫理的な確信によって成り立つものである。第1に、個人は自律的な (autonomous) 主体として扱われるべきである、ということ。第2に、自律性の弱くなっている個人は保護を受ける権利がある、ということ。すなわち「人格の尊重」という原則は、次の2つの道徳的要件に分けられる。すなわち、人間の自律性 (autonomy) を認めること、そして弱くなっている自律性を保護すること、である。」

*文献38)より抜粋。

資料8 アメリカ連邦行政規則 45CFR46「被験者の保護」³⁹⁾のサブパート(弱者保護規定)より抜粋・要約

(一般規則Aより、「研究」「最小限のリスク」定義の抜粋)
研究:一般化可能な知識を開発する,またはそれに寄与するように計画された,研究開発,検査,評価を含む,系統的調査.

最小限のリスク:研究において予測される害または不快な状態の起こる確率と大きさが,日常生活または通常の身体的もしくは心理学的実験もしくは検査において普通に受ける確率と大きさよりも大きくないことを意味する.

(サブパートBより要点のみ)

28日以内の新生児,乳児に研究に参加させてよい条件:

- ・ 非臨床データによるリスク評価
- ・ 研究に関与する者が新生児の生存の決定に関与しない
- ・ 生存が不確実な新生児は,生存可能かどうかが確実になるまで,次のいずれかの条件が満たされない限り,研究に参加させない:
 - 研究が新生児の生存可能性を強化,かつ,そのリスクが最小限 または
 - 得られる知識が重要,かつ,研究によるリスクが追加されない
- ・ 自力で生存できない新生児は,次のすべてが満たされない限り,研究に参加させない:
 - 生命機能を人工的に維持させることがない,研究によって心停止や呼吸停止を引き起こすこと,追加のリスクがない.

(サブパートDより抜粋)

- (a)“ Children ” 子ども:法的な同意を行える年齢に達していない人
- (b)“ Assent ” アセント:研究参加への積極的な合意.単に反対しないことはアセントではない.
- (c)“ Permission ” 許可:(両)親または保護者の,子どもまたは被後見人(未成年者)の研究参加についての許可
- (d)“ Parent ” 親:子どもの生物学的親または養親
- (e)“ Guardian ” 後見人:子どもの同意を代行する法的権限を有する個人

IRB は以下を判断:

46.404 リスクが最小限の研究:

子どものアセントと親または保護者の許可.

46.405 リスクが最小限より大きく,対象者の直接の益が期待される研究:

- (a) リスクが期待される益により正当化される.
- (b) リスク・ベネフィット比が,利用可能な代替的方法と同等以上.
- (c) 子どものアセントと親または保護者の許可.

46.406 リスクが最小限より大きく,対象者の直接の益が期待できず,対象者の状態につき一般化可能な知識が得られる研究:

- (a) リスクが最小限より少し大きい.
- (b) 研究に参加しない場合と同程度の経験.
- (c) 得られる知識が非常に重要.
- (d) 子どものアセントと親または保護者の許可.

46.407 子どもに影響する問題をそれでは解決できない研究:

- (a) IRB が子どもの健康福祉に影響する重大な問題の理解の機会を提供すると認め
- (b) Secretary が,多職種専門家パネルのコンサルテーションと一般からのコメント受付の後に,以下を判断:
 - 404-406 を満たすか,または,
 - (i)子どもの健康福祉に影響する重大な問題の理解の機会を提供.
 - (ii)倫理原則に適用.
 - (iii)子どものアセントと親または後見人の許可.

46.408 親または後見人の許可と子どものアセントについての要件:

- (a) 年齢,成熟度,心理的状态から,IRB は子どもがアセントを与えられるか評価.研究参加が子どもの益になると期待できる場合は,アセントは必ずしも条件ではない.
- (b) 404,405:一人の親の許可も可.406,407:両親の許可(死亡している,能力が無い,一人の親のみが法的責任を負う場合以外).
- (c) 親の許可要件が適切でない研究は,追加的保護のメカニズムがあること.
- (d) 親または保護者の許可は文書で記録.
- (e) アセントが必要な場合は,それが記録されるべきか否か,いかに記録されるべきか,をIRB が判断.

46.409 被後見人(Wards)

- (a) 州・施設・団体等の被後見人である子供は以下に限り,406 または 407 の研究に参加できる:
 - (1) 保護を受けている状態と関連しているか,または
 - (2) 学校,キャンプ,病院などで,他の大多数は被後見人ではない子どもが参加して行われる場合.
- (b)(a)で承認された場合,IRB は個々の子どもの擁護者の指名を要求.1人が複数の子どもの擁護者となれる.擁護者は研究から独立.

*文献 39)より抜粋,最新版(2005年)で確認.

の代行という点よりは最善の利益を図りうるという点が強調されている。旧GCP⁴⁶⁾は通知であり法規制ではなかったが、ICH-GCP⁴⁵⁾を受けて1997年から8年にかけて厚生労働省令としてのGCPが施行(「省令GCP」)¹⁸⁾、続いてその解説文書が通知として発行され(「運用GCP」)⁴⁸⁾ここで初めて、承認申請目的の「治験」に限り、欧米諸国と同水準の法規制が整備された(資料9)⁴⁹⁾。

また、日本では2000年以降、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(2001年)⁶⁰⁾、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」(2002年)⁶¹⁾、「疫学研究に関する倫理指針」(2002年)⁶²⁾、「臨床研究に関する倫理指針」(2003年)⁶³⁾、「ヒト幹細胞

を用いる臨床研究に関する倫理指針」(2006年)⁶⁴⁾など個別分野ごとに行政指針が策定され、それぞれに未成年者等についての規定がある(Table 2)。

1990年代には、多くの医薬品開発研究で子どもが除外され、承認取得後も子どもへの適応取得のための研究が実施されず、医薬品が適応外で処方され続けていることが安全性上の深刻な問題であることが世界各地域で認識された。ICHでは、多数のトピックの中の一つとして小児医薬品についてのガイダンスが2000年にまとめられ、日本でも通知として発行された(資料10)⁶⁵⁾。

アメリカではこれに先立って、1998年のNIH(National Institute of Health: 米国国立衛生研究

Table 2 Comparison of the various provisions of proxy consent for protecting children in Japanese guidelines defined in several specific areas of medical research
(日本の医学研究指針における子どもの保護のための代諾既定の比較)

		ゲノム	臨床	幹細胞	疫学	遺伝子治療
該当者		未成年者	未成年者(満20歳未満であって婚姻したことがない)		未成年者	記載なし
実施条件	重要性	研究の重要性が高い		合理的理由	公衆衛生向上に特に必要	被験者に有用であることが十分に予測される
	必要性	研究成立に必要不可欠		記載なし	研究成立に必要不可欠	
	承認・許可	倫理審査委員会が承認、機関の長が許可				倫理審査を受ける(厚生労働大臣の意見)
	記録	重要性、必要不可欠であることの理由、代諾者選定の考え方を計画書に記載		本人・代諾者の関係の記録作成、同意書とともに保存	記載なし	同意に関する記録及び本人・代諾者の関係の記録を残す
	本人への説明・本人の理解	わかりやすい言葉で十分な説明、理解が得られるよう努める、16歳以上の場合は本人からもインフォームド・コンセントを受ける		説明を理解でき、かつ16歳以上: 同意を受ける 16歳未満: 説明についての理解を得る	記載なし	記載なし
	拒否権	なし				
代諾者選定の考え方	以下から本人の意思・利益を代弁できると考えられる者*1 ・任意後見人、親権者、後見人や保佐人が定まっているときはその人 ・提供者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる人		法定代理人等意思及び利益を代弁できると考えられる者*1	親権を行う者、配偶者、後見人その他の本人の意思及び利益を最もよく代弁できると判断される者*1	法定代理人等意思及び利益を代弁できると考えられる者*1	

*1: 運用GCP(資料9)では「代諾者」について、「両者の生活の実質や精神的共同関係から見て、被験者の最善の利益を図りうる者」とする記載があるが、行政指針においては、こうした説明は無い。

資料9 「省令GCP」¹⁸⁾の解説文書である「運用GCP」⁴⁹⁾より抜粋・要約
(1997年版からの2003年改訂省令に基づく2004版・枠内：省令部分、枠外：注釈部分)

1. 第一章 総則

(定義)

第2条19項「代諾者」とは、被験者の親権を行う者、配偶者、後見人その他これに準じる者。

9 第19項の「代諾者」とは、被験者に十分な同意の能力がない場合に、被験者とともに、又は被験者の同意代行が正当と認められる者。親権者、配偶者、後見人その他これに準じる者で、両者の生活の実質や精神的共同関係から見て、被験者の最善の利益を図りうる者。

4. 第四章 治験を行う基準

4 - 3 第三節 治験責任医師

(被験者となるべき者の選定)

第44条 治験責任医師等は、以下により被験者となるべき者を選定。

- 1) 倫理的及び科学的観点から、治験の目的に応じ、健康状態、症状、年齢、同意の能力等を十分に考慮。
- 2) 同意の能力を欠く者は、やむを得ない場合を除き、選定しない。
- 3) 治験に参加しないことにより不当な不利益を受けるおそれがある者を選定する場合は、同意が自発的に行われるよう十分配慮。

- 1 治験責任医師及び治験分担医師は、人権保護の観点から及び治験実施計画書に定められた選択基礎及び除外基準に基づき、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、治験責任医師等との依存関係、他の治験への参加の有無等を考慮のうえ、慎重に検討。
- 2 同意能力を欠く者は、やむを得ない場合を除き、原則として被験者としなない。
- 3 「治験に参加しないことにより不当な不利益を受けるおそれがある者」とは、中央薬事審議会答申にある「社会的に弱い立場にある者」；参加に伴う利益あるいは参加拒否による上位者の報復を予想することにより、自発的参加意思が不当に影響を受ける可能性のある個人。例：階層構造を有するグループの構成員としての医・歯学生、薬学生、看護学生、病院及び検査機関の下位の職員、製薬企業従業員並びに被拘禁者等。他に、不治の病に罹患している患者、養護施設収容者、失業者又は貧困者、緊急状態にある患者、少数民族集団、ホームレス、放浪者、難民、未成年及び治験参加の同意を表明する能力のない者。これらの者については特に慎重な配慮。

4 - 4 第四節 被験者の同意

(文書による説明と同意の取得)

第50条

- 2 同意の能力を欠くこと等により同意を得ることが困難であるときは、代諾者となるべき者の同意を得る。
- 3 この場合、治験責任医師等は、代諾者の同意に関する記録及び代諾者と被験者との関係についての記録を作成。
- 4 治験責任医師等は、治験薬の効果を有しないと予測される場合、同意を得ることが困難な者を治験に参加させてはならない。ただし、第7条第2項に規定する場合〔筆者注：枠外第4項2を参照〕は例外。

第2項 第3項

- 1 同意の能力を欠く者等を対象とすることがやむを得ない場合(例：未成年者や重度の痴呆患者を対象とする場合)、治験責任医師又は治験分担医師は、代諾者となるべき者に対して第51条第1項各号に掲げる事項を記載した説明文書を用いて十分説明、文書による同意を得て、同意に関する記録および代諾者と被験者との関係を示す記録を残す。
- 2 この場合にあっても、被験者となるべき者の理解力に応じて説明を行い、可能ならば本人からも同意文書への記名捺印又は署名と日付の記入を得る。
- 3 代諾者の同意取得の過程の条件は、同意能力のある人の場合と同じ。

第4項

- 2 非治療的治験を代諾者の同意を得て行える条件(被験薬の適応となることが意図された疾病又は症状を有する患者において行われるべき。治験責任医師又は治験分担医師は、特に綿密な観察を行い、不当な苦痛と判断されれば治験を中止。):
 - 1) 治験の目的が、本人による同意が可能な被験者による治験では達成されない。
 - 2) 被験者に対する予見しうる危険性が低い。
 - 3) 被験者の福祉に対する悪影響が最小限とされ、かつ低い。
 - 4) 代諾者となるべき者の同意に基づいて被験者を治験に組み入れる旨を明示した上で治験審査委員会に承認の申請がなされ、参加を承認する旨を承認文書に記載。
- 3 治験責任医師は、治験審査委員会の承認文書上に同意を得ることが困難な者を被験者とすることを認める旨が記載されていることを確認。

* 文献49)より抜粋・要約。本通知は、1997年に告示・施行、98年に全面施行された「省令GCP」¹⁸⁾の解説である「運用GCP」⁴⁸⁾から数次の改訂を経て2006年版⁴⁹⁾が最新である。2003年に改正薬事法に伴う省令GCPの改正により、製薬企業が医療機関に依頼して実施する治験に限らず、いわゆる「医師主導」の治験が可能となり、これに伴い2004年運用GCPも改訂された。その後2006年には治験審査委員会についての制度改正があったが、未成年者に関する規定は当初より変更されていない。

* 1997年の省令GCP・運用GCPの作成の時点で、これ以前にICH-GCP検討に基づく厚生省中央薬事審議会答申「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)の内容」(いわゆる「答申GCP」)が出されていたが、その内容を一部は省令の遵守事項、一部は運用GCPの解説部分に振り分けられた。

資料 10 ICH-E11 ガイダンス (2000 年)⁵⁵⁾ より抜粋・要約

- ・ 時期を得た小児用医薬品の開発を国際的に支援促進するため、小児集団に対する臨床試験の安全・有効・倫理的な実施の方法の概略を示すものとして作成された。
- ・ 成人用医薬品の開発において、それが小児集団にも用いられると推定されるならば、規制当局との相談において、適切な時期に小児集団についての臨床試験を実施すべき。
- ・ 特に、治療上重要なもの、重篤または生命を脅かす疾患については早い時期に小児を対象とした臨床試験が開始されることが望ましい。
- ・ 小児にのみ用いられる医薬品は、初期の安全性・忍容性試験を通常は成人で得る他は、開発計画の全体は小児を対象とした臨床試験とする。成人で有益なデータが得られないか、成人に不当なリスクを課す場合には、初期段階から小児を対象とした臨床試験とする。
- ・ 試験参加のリスクを最小限にし、対象者のベネフィット、研究結果として得られる知見を最大限にすることを目的とした、小児患者の年齢区分：

早産児：反応が特異・多様であるため成人や年長の小児患者のデータを外挿できない。
正期産新生児 (0 ~ 27 日)：早産児と同様。
乳幼児 (28 日 ~ 23 か月)：新生児よりは安定するが、個体差がある。
児童 (2 歳 ~ 11 歳)：入学、知能・運動能力が試験参加可能性に影響する。思春期が薬物への反応に及ぼす影響も評価すべき。
青少年 (12 歳 ~ 16 又は 18 歳)：薬物のホルモンへの影響、またホルモンが薬物への反応に及ぼす影響を考慮。妊娠検査・避妊について調査すべき場合がある。

- ・ 倫理委員会には、小児の倫理、臨床及び心理社会的問題に精通する委員が参加すべき。
- ・ 小児被験者から法的な同意を得ることはできない。両親または法的保護者が責任を負う。適切ならば、アセン

ト (法的規制を受けない小児被験者からの同意) を得る。年齢は倫理委員会や国の法的要求による。理解力に応じて、アセント文書またはコンセント文書に本人が署名、年月日を記入。参加拒否、参加中に辞退できる権利について知らされるべき。苦痛を明確に表現できない被験者については、注意を払う。重篤または生命を脅かす疾患については、参加しないことが福祉を危うくする場合があるので、両親 (法的保護者) の同意を継続的に取得すべき。親権から開放された未成年者からは自発的な同意を得る。同意取得可能な集団で得られる情報を、より脆弱な集団、本人の同意を得られない集団から得るべきでない。障害者・施設入所者での臨床試験は、その集団に特有の疾患を対象とする場合に限られるべき。

- ・ 採血の方法、手技、実施環境を工夫・配慮し、小児治療の経験のある医師・スタッフの参加により、苦痛や不快を最小限にする。

(Q & A におけるアセントの説明より要約)

- ・ 小児が臨床試験に参加することの同意は法的な保護者から得るが、この場合も、小児の人権を尊重し理解力に応じて説明を行うことが重要。さらに適切と考えられる被験者からはアセント文書または同意文書への署名と日付の記入が望まれる。

(参考) 米国小児科学会によるインフォームドアセントの定義：研究対象者として参加する場合、未成年者が与える積極的な合意。但しコンセントとは同格のものではない。

- ・ アセントを取得すべき「治験への参加を理解できる知的レベルにある被験者」の年齢は、個人差があり特定できないが、一般的に中学入学以降であれば内容が理解できる。
- ・ 上記に該当しない場合：理解できる言葉や用語で可能な限り説明。7 歳以上なら簡単な説明に対し理解可能。それ以下でも理解できると思われることは説明。

	対 象	根 拠	
同意文書 (コンセント)	代諾者 (法的保護者)	GCP 省令 50 条	同意の署名と年月日を代諾者が記入
アセント文書	小児被験者 (概ね中学生以上)	法的根拠なし (IRB・責任医師の判断)	同意の署名と年月日を被験者本人が記入
アセント	小児被験者 (概ね 7 歳以上)	法的根拠なし (IRB・責任医師の判断)	できる限り小児被験者本人が署名と年月日を記入。署名得られない場合、口頭の場合は、代諾者の同意文書に、本人からアセントが得られたことを記載。

*文献 55) より抜粋・要約。

所)指針で子どもを対象者として「除外できる」基準が示され、対象にできる基準を厳格にするのとは逆の論理が提示された(資料11)⁵⁶⁾。1997年のFDA近代化法⁵⁷⁾、1998年のPediatric Rule⁵⁸⁾、2000年から2003年にかけての一連の小児用適応外医薬品への対応や小児研究促進対策⁵⁹⁻⁶¹⁾によって、小児適用の追加試験を実施すれば特許期間が延長されるなど製薬企業へのインセンティブを高め、成人用に承認取得した医薬品が小児にも有用と期待される場合には小児対象試験の実施を義務付け、大規模に予算配分して小児臨床試験のネットワークを形成するなど、包括的政策がとられている。

ヨーロッパでは、2.1で述べたように、2001年EU臨床試験指令^{31,32)}が発行され、その策定プロセスでは小児用医薬品の問題が大きな原動力となった。このため指令には子どもを対象者とする臨床試験の倫理審査では倫理委員会に子どもに関する専門家が参加する(またはその意見を聴く)、との規定が盛り込まれた。ヨーロッパでは小児に

使われる薬の50%、新生児の場合は90%が適応外であるという問題意識から、小児対象臨床試験を促進し承認を迅速化するヨーロッパ議会・理事会規則案が提案され⁶²⁾、計画的な予算配分を伴って⁶³⁾最終化された⁶⁴⁾。専門家グループは小児臨床試験指針を作成(資料12)⁶⁵⁾、欧州医薬品庁では小児用医薬品に関するファーマコビジランスのガイドラインを発行した⁶⁶⁾。

さらに欧州医薬品庁ではこれら全てを統合する形で、小児医薬品に関する倫理を全面に出したガイドライン案⁶⁷⁾をまとめ、2007年1月までを意見聴取期間としている。総論的な指針であるが、興味深いのは、臨床試験指令の倫理委員会審査に関する規定で求められる専門知識を持つ者の具体例を次のように挙げている点である。すなわち、i)小児科医、ii)小児専門の倫理専門家、iii)小児についての資格のある看護師または心理士(psychologist)などであり、さらに、小児のケアまたは小児臨床試験に関する経験についての経験があることが望ましい、としている。

資料11 子どもを対象者とすることについての指針(NIH 1998年)⁵⁶⁾より抜粋・要約

<正当と認められる除外>

以下の1項目以上に該当するのではない限り、子どもはあらゆる研究の対象者に含まれることが望ましい。

1. 研究課題が子どもと関連しない。
2. 法規制により許容されない。例:被験者保護のための規制では子どもよりも成人のほうが許容されるリスクの水準は高い。
3. 研究で得られる知識は子どもについてすでに得られているか、実施中の他の研究により得られる可能性がある。
4. 成人とは別個に、特定の年齢の子どもに限定した研究を行うことが必要であり、行うことが望ましい(ので、成人と小児とをあわせて対象とはしない)。例:
 - a. 子どもの疾患は成人の疾患と比べて相対的に稀である。(子どもを研究参加者に含めるために、多大な努力を要する。ただし、希少疾患では成人の場合でも症例を集めるのに特別な努力を必要とするわけであり、小児の希少疾患だからといって、大人以上に症例を集めるのに手間がかかるというわけではない。)

- b. 大多数はすでに他の大規模ネットワーク研究に参加しているので当該の成人対象の研究に子どもを参加させることの意義が少ない。
- c. 研究仮説や介入が成人と子どもの双方に適用されるものではない(認知能力、発達や疾患の段階、年齢と関連した代謝経路の違いなどから)。ただし、研究デザイン、仮説の拡大可能性、介入の種類、などが子どもにとって参加できたほうがよいかもしれない場合、などを考慮すべき。
5. 子どもにとってのリスクを判断するための成人によるデータが不足。ただし、疾患の性質や重要性によっては、慎重なリスク・ベネフィット評価に基づき早期に子どもの参加を得ることも正当化しうる。
6. 成人を対象に実施された研究の追加的データを得るための研究(たとえば、子どもについてのデータを含まない縦断追跡研究など)。
7. その他、研究者により正当性が証明され、審査委員会および施設の長に承認された特別な場合。

*文献56)より抜粋・要約、著者にて翻訳。NIHが助成する研究には臨床試験に限らず適用する指針。研究計画に「子どもの参加」についての項目を設けるべき、としている。

日本でも小児用医薬品の約70%は適応を取得しておらず、長い間深刻な問題とされてきた。国内既承認薬については海外のエビデンスに基づき承認申請できる制度や、特許期間延長の方策がとられたが、あまり功を奏していない。2003年から2004年にかけての薬事法およびGCP省令・運用通知の改正により、企業がインセンティブを持たない医薬品の承認用エビデンス収集のための「医師主導治験」の枠組みが設けられた。これを受けて厚生労働省助成による研究事業を日本医師会に設置された治験促進センターが支援する形態が設けられ、2006年度までに8剤ほどの医薬品について小児用適用取得のための治験を支援する事業が採択されている。日本の場合は安全性上の問題のみならず、未承認薬剤の使用や未承認の適応への使用を保険診療と併用すると「混合診療」になるという問題があり、その解決策として2005年1月厚生労働省医薬食品局に「未承認薬使用問題検討会議」が設置され、企業に治験実施を促す、既存のエビデンスで申請しうるものは企業に申請を促す、などの方策がとられ、複数の小児用医薬品が検討課題とされた。さらに、平成18年3月30日には、医薬食品局に小児薬物療法検討会議が設け

られ、同年内に3回の会議が開催されている。同検討会では、国内外の既存のエビデンスを吟味し医療従事者に提供する、新適応取得の申請を企業に促す、等のスキームをとっているが、適応取得前の情報を医療従事者に提供することが「混合診療」を誘発しうる点については「微妙な問題」として明示的な検討を避けている。欧米諸国では、国内未承認薬の個人輸入等による使用や、既承認薬の適応外使用は法的管理体制に置かれ使用成績や安全性データを蓄積しうる制度があるが、日本ではこれと同様の制度が無いことが、問題をより深刻にしている。また、これらの過程で子どもを対象とする研究の倫理について焦点をあてた検討は、日本では行われていない。

Ⅲ．考察：将来展望と倫理的ディレンマ

以上で、規制および倫理原則の成立過程を追ったが、ここで問題点に少し触れておく。近年の子どもを対象とする研究をめぐる議論は、明らかに、子どもを研究のリスクから保護するために原則として対象者から除く、とする論理から、研究の結果として得られるべき恩恵を奪われないよう

資料12 ヨーロッパ小児専門家連盟臨床試験指針(2004)⁶⁵⁾より抜粋・要約

	疾患の子どもにとっての位置づけ	子どもを対象とする試験を行う時期
1	子どもに特異的(排他的 exclusive)	非臨床試験の安全性データが得られた後、成人の試験を行わずに子どもを対象に phase 1 を行えるかもしれない。
2	主として子どもが罹患する 子どもにとって特に重大である 子どもにおける自然経過が成人と異なる	非臨床試験の安全性データと成人での有効性のエビデンスが得られた後、臨床開発の早期(phase 1 or 2)に、子どもを対象とする試験を行う必要がある。
3	子どもも成人も罹患するが、現在治療法がないか、または限られている	
4	子どもも成人も罹患し、現在十分な治療法がある	成人で phase 3 試験が完了した後に子どもを対象とする試験を行う。

* 本指針は、ヘルシンキ宣言¹⁷⁾、ICH-E11⁶⁵⁾、EU 指令³¹⁾に追加的なガイドラインとして位置づけられ、小児用医薬品についてのエビデンスに基く情報が必要であることと、研究に参加する子ども、中でもインフォームド・コンセントやアセントのプロセスに参加できない子どもの統合性を保護すべきこととのディレンマのバランスをとる必要性を述べており、種々の倫理的論点が整理されている。種々の論点のうち臨床試験の各段階において子どもを対象とする試験を実施する時期についての整理が簡潔に示されているため抜粋・作表した。この種の指針は、特にアメリカFDAなどで、1970年代より作成されている。日本では、2004年に医薬品承認審査を担当する医薬品医療機器総合機構職員により小児対象試験開始時期についての調査が臨床薬理学会で発表されている。

にするため、原則として対象者から除くべきでない、とする論理へと転換している。この論理の転換を明確に認識することが重要であるが、同時に、その背後で、倫理的ディレンマ、相反する様々な論点の調整が図られてきた歴史的経緯についても明確に認識すべきである。

1970年代から80年代にかけての欧米における制度整備以前には、施設に収容される知的障害児らが研究対象として利用されることもあり、日本もその例外ではなかった。日本では省令GCP導入以降は、「直接益のない研究」の代表的な類型である健常人対象第Ⅰ相試験を小児に対して実施することは表向き一切できない状況となっているが、子どもを対象とする第Ⅰ相試験の過去の実施例について包括的な調査は行われていない。こうした試験が今後日本でも必要とされるようになる可能性、また、日本では実施し難い試験が海外で行われるようになる可能性は否定できない。

1990年代後半には、先進国主導、開発途上国が受入れ国となりHIV母子感染予防法を現地で利用可能にするためとして行われたプラセボ対照臨床試験がタスキギー研究同様の非倫理的な研究であるとして非難を浴びた。その一方で、施設に入所している障害児からサンプルを採取する遺伝学的研究、未成年者が細胞移植の提供者となる研究、成長ホルモンやADHD (Attention Deficit / Hyperactivity Disorder: 注意欠陥・多動性障害) 治療薬のプラセボ対照臨床試験、子どもを対象とする非侵襲的なMRIを用いる脳科学研究、子どもの成長過程を追う大規模コホート研究など、当面は容認し難いリスクを伴わないようにもみえるが、対象となる子どもにとって「直接益がない」「最小限よりは大きな危険を伴う」と思われる研究が、様々な領域で広がってきている。

成長ホルモンやADHD治療薬については、親が子どもの幸福を願うことから不適切な使用が拡大し、大規模・長期に有効性や安全性を検証する比較試験が必要とされ、倫理的な論争を呼んでいる。有効性・安全性を検証する比較試験が、実質的には製薬企業の販売促進目的で行われる場合も

ある。子どもにとって必要な臨床試験が行われず特許期間延長のために子どもには不要と思われる疾患治療薬の臨床試験が行われているという指摘⁶⁸⁾、小児にとっての診断基準が明確でないままに試験が行われたとする指摘⁶⁹⁾もある。こうした個々の研究の妥当性の評価が難しいばかりでなく、個々の子どもが研究に参加することの適否を評価することはさらに難しい²⁴⁾。アメリカでの小児用薬の適応外使用問題解決のために研究を支援する法整備も、アメリカの被験者保護連盟では、子どもたちをよりいっそう実験に曝すと批判している。

IV. 結論

子どもを対象とする研究のディレンマは複雑である。子どもの健康・幸福・権利の保障を目的とする、子ども自身の行為、親・大人・社会が子どものためになす行為が、子どもにとってのリスクを増大させる可能性がある。その可能性を子ども自身の受ける恩恵との比較考量において検証するために、時には本人に直接益のない研究が必要とされる。欧米諸国における研究倫理の議論はこうしたディレンマを正面から扱い、研究規制の制度設計は、倫理的に許容しうる範囲内で必要な研究が推進されることを確保することを目指して構築されてきた。

日本における子どもを対象とする研究の倫理、政策立案・制度設計を考えると、こうした欧米諸国の歴史的経緯に学ぶところは大きい。子どもはその権利を確立すべき存在であるとともに、人類・社会が子どもを保護すべき義務を負う。この原点に立ち、子どもを対象とする研究については、一時的な問題解決や私的利益にとらわれず、欧米諸国における、広い視野と深い洞察をもった倫理的考察と制度設計の歴史を学びつつ、公共政策的な研究政策および、弱者保護のための特別規定を含む明確な法設計が必要とされる。

謝 辞

本稿執筆にあたり多くの教示をいただいた 本課題の先駆者である光石忠敬弁護士(光石法律特許事務所)、貴重な資料を提供いただいた棚島次郎氏(科学技術文明研究所主任研究員)に、深謝する。

参考文献・注

- 1) 医療の社会的意義から、傷害罪の構成要件に該当しないとの説もある。
- 2) 何が医術的正当性のある方法かをめぐる「医療水準論」は、医師の治療提供義務につき、先駆的・学術的水準、一般的・実践的水準のいずれを基準とすべきかについての裁判論争で、学説は後者が有力である。また、他の選択肢として代替的な方法の提示も重要である。
- 3) 光石忠敬。「臨床試験」に対する法と倫理。In: 内藤周幸, 編。臨床試験: 医薬品の適正評価と適正使用のために。薬事日報社; 2003。
- 4) 武田茂樹。医学上の人体実験の適法性。日大大学院法学研究年報。1989;(11)。
- 5) 甲斐克則。被験者保護と刑法。医事刑法研究第3巻。成文堂; 2005。
- 6) 医療契約締結申し込み時の「概括的同意」は財産管理行為(法律行為)に近く、その後の具体的な侵襲行為に対する「個別的同意」は観念ないし意思の通知(準法律行為)であり、「身体処分に関する意思決定行為」(身上監護行為)とみなす説もある。
- 7) 民法では「行為能力」(第2節)において、「年齢20歳をもって、成年とする。」(第4条)とし、「未成年者が法律行為をするには、その法定代理人の同意を得なければならない。ただし、単に権利を得、又は義務を免れる法律行為については、この限りでない。」(第5条)としている。つまり民法上未成年者は行為能力を認められておらず親権者等法定代理人が未成年者の法律行為を代行する。日本の医学研究についての行政指針では、行為能力の無い未成年者について代諾者からのインフォームド・コンセントが必要であると「細則」に示している。
- 8) 医療を受けることの同意については、自らの身体・生命に関する重要事項であるため、未成年者でも同意能力があれば診療についての同意を行える。同意能力があるとされる年齢に法的根拠は無く(13歳未満の女子に対する強姦罪は同意があっても成立する)とを規定する刑法177条第2文は一つの参考にはなる)、13歳、15歳、18歳など諸説あるが、年齢で線引きをするよりは個別のケースに応じてその理解能力により判断すべきであると考えられている。診療行為への同意に加えて、研究行為への同意はさらに困難を伴う。
- 9) 世界人権宣言。1948年12月10日に第3回国際連合総会において採択。
- 10) 国際人権規約。1966年第21回国際連合総会において採択、1976発効、日本は1979年批准。
- 11) 国際人権規約 経済的、社会的及び文化的権利に関する国際規約(A規約)。
- 12) 子どもの権利に関するジュネーブ宣言。1924年に国際連盟が採択。
- 13) 子どもの権利宣言。1959年に国際連合が採択。
- 14) 子どもの権利条約。1989年11月20日の第44回国際連合総会において採択、日本は1994年批准。日本政府訳は「児童の権利に関する条約」。
- 15) The Nuremberg Code. Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10, October 1946-April 1949. Vol. 2, pp. 181-182. [中川米造, 訳。日本医師会雑誌。1990;103-4号所収を参照、資料1は筆者による要約。]
- 16) 国際人権規約 市民的及び政治的権利に関する国際規約(B規約)。
- 17) World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. 1964年初版採択、2000年に第6版。Available from: http://www.wma.net/e/policy/17-c_e.html 日本医師会訳は、以下: http://www.med.or.jp/wma/helsinki02_j.html
- 18) 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。
- 19) 光石忠敬, 訳。被験者に対する生物医学研究についての国際的倫理指針。臨床評価。1994;22(2・3):261-97。[原本: CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences). International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. 1993。]
- 20) 光石忠敬, 訳・監訳。栗原千絵子, 内山雄一, 齊尾武郎, 訳。人を対象とする生物医学研究の国際的倫理指針。臨床評価。2007;34(1):7-74 [原本: CIOMS (Council for International Organizations of Medical

- Sciences).International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects . 2002 .)]
- 21)光石忠敬, 訳 . 疫学研究の倫理審査のための国際的指針 . 臨床評価 .1992;20(3):563-78 [原本: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International guidelines for ethical review of epidemiological studies . 1991 .]
- 22)甲斐克則 . 臨床研究・人体実験とドイツ法 . 年報医事法学 . 1998 ; (13) : 69-82 .
- 23)棚島次郎 . 先端医療と人体実験 . Studies 生命・人間・社会 . 1995 ; (3) : 3-53 .
- 24)棚島次郎, 光石忠敬, 栗原千絵子 . 先端医療技術に対する公的規制のあり方: フランス生命倫理法2004年改正に学ぶ . 法学セミナー . 2005 Sep ; (609) : 75-9 .
- 25)棚島次郎, 小門 穂 . フランスにおける先端医療技術管理体制の再整備 . Studies 生命・人間・社会 . 2005 ; (8) .
- 26)宇都木伸 . イギリスにおける臨床研究 . 年報医事法学 . 1998 ; (13) : 83-94 .
- 27)内田直樹, 内田英二, 訳 . オランダ王国における Medical Ethical Review システムの発展に関する報告 . 臨床評価 . 2003 ; 30(2・3) : 397-405 . [原本 : Marcel JH Kenter . Report on the developments of the Dutch system for medical ethical review . *The FGCP News* .]
- 28) Council of Europe . Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine : Convention on human rights and biomedicine . 1996 . [棚島次郎 . ヨーロッパ『生命倫理』条約, および条約全文訳 (山田敏之), 国立国会図書館『外国の立法』202 , March 1998 : 1-14 .]
- 29) Council of Europe . Additional protocol to the Convention on human rights and biomedicine: Concerning biomedical research . 2005 .
- 30) Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data . *Official Journal of the European Communities* 1995 Nov 23 ; No L 281/31 .
- 31) 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 . *Official Journal of the European Communities* 2001 May 1 ; L 121: 34-44 .
- 32) 栗原千絵子 . EU 臨床試験指令とイギリス臨床試験規則 . 臨床評価 . 2004 ; 31(2) : 351-422 .
- 33) 医学研究とは別の議論であるが, 森田 明 . 未成年者保護法と現代社会: 保護と自律のあいだ . 東京: 有斐閣; 1999年初版, 2004年第5版では, 子どもの権利条約についても, 実は, 批准していないアメリカが国際的議論に強い影響力を持ったことにつき, 詳細に報告している .
- 34) 1932年より黒人の梅毒患者について無治療の対照群を設けて経過観察した研究 . 有効な治療法が開発された後も, 1973年まで続けられた .
- 35) ニューヨーク Willow brookにある収容所の知的障害児に肝炎結成を注射し経過観察をした研究 . 1956年から 1972年にかけて行われ, 1960年代末から社会問題化した .
- 36) 光石忠敬, 訳 . アメリカにおける研究活動に対する倫理的立場からの規制案 いわゆるドラフトレポート . 臨床評価 . 1975 ; 3(1) : 89-97 . [原本 : Federal Register, Vol. 38, No. 221-Friday, November 16, 1973. Robert S Stone, Director, National Institutes of Health . なお翻訳の後半は『臨床評価』3巻2号に掲載 .]
- 37) The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research . Research involving children: Report and recommendation . DHEW publication No . (OS) 77-0004 .
- 38) 津谷喜一郎, 光石忠敬, 栗原千絵子, 訳 . ベルモント・レポート . 臨床評価 . 2001 ; 28(3) : 559-68 . [The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research . The Belmont Report : Ethical principle and guidelines for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research . Federal Register 44 (April 18, 1979) : 23192 .]
- 39) Department of Health and Human Services , National Institutes of Health , Office for Protection from Research Risks . Code of Federal Regulations Title 45 Public Welfare , Part 46 Protection of Human Sub-

- jects. (Revised June 23, 2005, Effective June 23, 2005)このSubpart Dに ,Additional Protections for Children Involved as Subjects in Research .〔以下にサブパート全訳あり .丸山英二 ,訳 .ヒトを対象とする研究に関する合衆国の規則(2) 厚生省の規則② .神戸法学雑誌 .1997 ;47(3):590-616 .一般規則部分は同上 1996 ;46(1):220-42 .本資料の抜粋要約は筆者による .〕
- 40)文部省科学研究費補助金 臨床試験をめぐる倫理的・法的諸問題の比較法的研究 .平成9~11年度科学研究費補助金研究成果報告書(研究代表者:丸山英二).2001 .
- 41)注33)に示される森田に紹介される ,以下の報告書 . The National Commission on Excellence in Education , U. S. Department of Education . A nation at risk:The imperative for education reform . 1983 .
- 42)American Academy of Pediatrics Task Force on Pediatric Research , Informed Consent , and Medical Ethics. Consent. *Pediatrics*. 1976 ; 57 : 414-6 .
- 43)American Academy of Pediatrics, Committee on Bioethics .Informed consent ,parental permission , and assent in pediatric practice (RE9510) . *Pediatrics*. 1995 ;95 :314-7 .この中で ,人はその身体を他者に触れられない権利を持つという法理は長い間確立しているものであり ,医師が治療中に無断で患者の身体に触れることは暴行罪 (assault and battery) に該当しうる ,と述べている .
- 44)CPMP Working Party on Efficacy of Medicinal Products. Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community. III /3976/88-EN .〔訳 .ヨーロッパ共同体における医薬品臨床試験のためのGCP .臨床評価 .1990 ;18(2):381-97 .〕
- 45)International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use . ICH Harmonised tripartite guideline : Guideline for Good Clinical Practice (ICH-E6) . 1996 .
- 46)厚生省薬務局長通知 .医薬品の臨床試験の実施に関する基準 .平成元年10月2日(平成2年10月1日施行)厚生省薬発第874号 .
- 47)医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)マニュアル .平成2年5月30日 .
- 48)医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について .平成9年5月29日薬審第445号・薬安第68号 .
- 49)医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について .平成18年9月21日薬食審査発第0921001号 .
- 50)文部科学省 ,厚生労働省 ,経済産業省 .ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 .平成13年3月29日(平成16年12月28日全部改正 ,平成17年6月29日一部改正) .
- 51)文部科学省 ,厚生労働省 .遺伝子治療臨床研究に関する指針 .平成14年3月27日(平成16年12月28日全部改正) .
- 52)文部科学省 ,厚生労働省 .疫学研究に関する倫理指針 .平成14年6月17日(平成16年12月28日全部改正 ,平成17年6月29日一部改正) .
- 53)厚生労働省 .臨床研究に関する倫理指針 .平成15年7月30日(平成16年12月28日全部改正) .
- 54)厚生労働省 .ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針 .平成18年7月3日 .
- 55)厚生省医薬安全局審査課長通知 .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について .平成12年12月15日 医薬審第1334号 .その他添「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」「小児における医薬品の臨床試験に関する質疑応答集(Q&A)について」(平成13(2001)年6月22日 厚生労働省医薬局審査管理課 事務連絡) .〔ガイダンス原本 :International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised tripartite guideline :Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population (ICH-E11) .〕
- 56)National Institute of Health .NIH Policy and Guidelines on the Inclusion of Children as Participants in Research Involving Human Subjects . 1998 Mar 6 . Available from : <http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not98-024.html>
- 57)The Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA) . 1997 .
- 58)Food and Drug Administration , Department of Health and Human Services .Regulations Requiring Manufacturers to Assess the Safety and Effectiveness of New Drugs and Biological Products in Pediatric Patients . Code of Federal Regulations , Title 21 ,Parts 201, 312, 314 and 601 .Federal Register : December 2 , 1998 (Volume 63 , Number 231)

- [Docket No. 97N-0165].
- 59) Children's Health Act, 2000, Public Law 106-310, 106th Congress. Oct. 17, 2000-H. R. 4365. (Weely Compilation of Presidential Documents, Vol. 36 (2000) Oct. 17, Presidential statements.)
- 60) Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA), 2002. Public Law 107-109, 107th Congress, Approved January 4, 2002. LEGISLATIVE HISTORY-S. 1789 (H. R. 2887).
- 61) Pediatric Research Equity Act (PREA), 2003.
- 62) European Commission. 8 March 2004. Commission consultation on a draft proposal for a European Parliament and Council Regulation (EC) on Medicinal products for paediatric use.
- 63) European Commission. Medicines for Children. Available from: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/paediatrics/docs/financial_statement.pdf
- 64) Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for pediatric use and amending Regulation (EC) No 726/2004. *Official Journal of the European Union*. L 378 (27.12.2006): 1-19. 2007年1月27日発効.
- 65) Recommendations of the Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). Ethical principles and operational guidelines for good clinical practice in paediatric research. *Eur J Pediatr*. 2004 Feb; 163(2): 53-7.
- 66) European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population. London, 28 June 2006. Doc. Ref. EMEA/CHMP/PhVWP/235910/2005. Available from: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/phvwp/23591005en.pdf>
- 67) European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. Ethical considerations for clinical trials performed in children: Recommendations of the Ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. London, 18 September 2006. Doc. Ref. EMEA/370800/2006. (2006年9月12日暫定委員会草案の合意, 2007年1月末までコンサルテーション.)
- 68) 栗原千絵子, 斉尾武郎, 監訳. ビッグ・ファーマ: 製薬会社の真実. 東京: 篠原出版社; 2005. [原本: Angell M. *The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it*. New York: Random House; 2004.]
- 69) 斉尾武郎, 栗原雅直. 治験によらない適応拡大. 「二課長通知」のインパクト パルプロ酸ナトリウムのケースを中心に. 臨床評価. 2004; 31(3): 587-601.

* * *