

図1 医師主導の治験の概念図(厚生労働省公開資料より一部改変)

の段階から製薬企業との連携を密にとることが必要である。治験薬の提供や、治験薬概要書の作成、承認申請、また場合によって追加の前臨床試験など、製薬企業の負担もかなり多いと考えられ、医師主導治験として公費により治験の経費が負担されるとはいえ、製薬企業の負担も数億円から数十億円に上ると予測される。

多くの製薬企業が医師主導治験への協力に二の足を踏んでいるようであるが、医師主導治験として実施されるべき医薬品は、わが国の医療の質をよくするために必要不可欠な医薬品であり、その治験実施が公的研究費の研究課題として採択された段階で、医師主導治験としての実施の必要性が公的に認められた医薬品であると考え。このような医薬品の開発には、是非製薬企業としても一肌脱いでいただければと願っている。もちろん願わくば、承認後ある程度の収益が上がる(少なくとも赤字にならない)ことが望ましいであろうが、とくに小児科領域において必要な医薬品の適応取得を行うことは、わが国の子どもたちへのプレゼントであるという認識も必要でないかと考える。

もちろん医師や医療スタッフも、十分に医師主導治験というものを理解したうえで、治験実施を計画せねばならない。薬事法上の承認申請のためにどのようなデータパッケージや手続きが必要であるか、などはほとんどの医師は知らないであろう。医師主導治験はそのような点にまで配慮せねば実施することは不可能である。医師にとって医師主導治験を実施することは、治験を実施するためのさまざまな手続きを、また治験や臨床試験そのものをいかにデザインし、いかに行うべきかを、学び実体験する最高の機会であると考え。このような経験を積んだ医師が増えることは、結果的には製薬企業主導の治験やトランスレーショナルリサーチとしての臨床試験の質の向上にもつながるであろう。

IV. 大規模治験ネットワーク

平成15年度から、医師主導治験のインフラとして日本医師会の治験促進センターを中心とした大規模治験ネットワークに厚生労働科学研究費が投

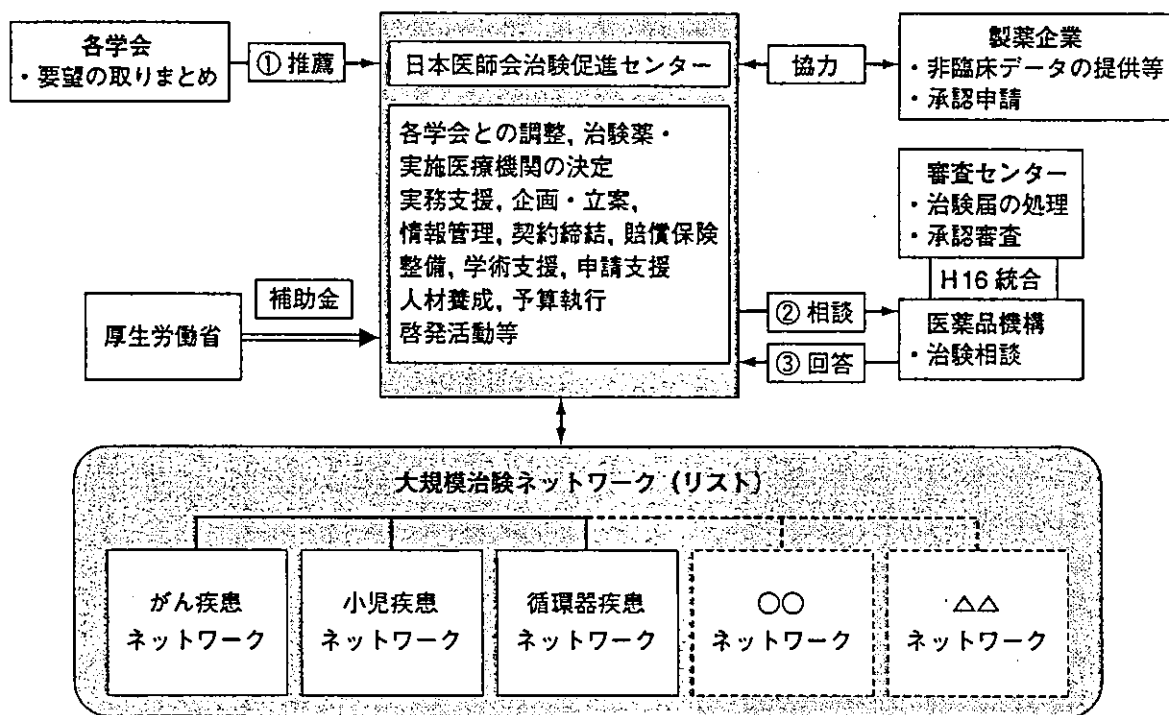


図 2 平成 15 年度治験推進研究事業（医師主導タイプ）概念図
（日本医師会治験促進センター公表資料）

入されている。このネットワークは、医師主導治験と製薬企業主導の治験の両方の受け皿として機能することを期待されている。初年度は医師主導治験に限り開始され、がん領域、循環器領域と並んで小児科領域がその対象となっている（図 2）。初年度の小児領域の治験薬はクエン酸フェンタニルであるが、日本麻酔学会、日本周産期・新生児医学会などからの推薦に基づき、臨床的重要性が高いこと、企業の協力の内諾がえられていること、実施可能性、などの選択基準に基づいて、外部委員会である技術企画評価委員会および総合企画評価委員会による審議を経て選定された。

平成 16 年度の候補薬選定もまもなく開始されるが、プロトコル案が少なくともプロトコル骨子が決定されていなければ、最終的に候補薬に残るとは考えにくく、大規模治験ネットワークによる医師主導治験を実施したいと考えておられる先生方は、まずプロトコル案作成と、製薬企業への協力依頼を開始していただきたい。

現時点では、小児のネットワークは 1 ネットワークとされているが、小児科領域の中にさらに小児がんや、小児循環器、新生児などの多くの分野が

分かれており、同じひとつの大規模ネットワークとしてすべての領域をカバーできるとは考えにくい。もしひとつのネットワークとして、小児科の多くの領域の臨床試験をカバーするとなると、専門領域が偏る大学病院ではなく、多くの領域を一施設でカバーすることも病院などの小児医療施設が中心にならざるをえないかもしれない。

将来的には大規模治験ネットワークにおいて、中央組織におけるデータマネジメントやモニタリングなどの体制整備も行われるべきであろう。この独自の品質管理の体制は、そのまま質の高い臨床試験の支援にも応用可能であり、米国において NIH 主導で構築された新生児臨床試験ネットワークや小児薬理臨床試験ネットワークのような、治験と治験以外の臨床試験の両方を支援できるようなインフラ構築が行われることを期待している。

3 月 9 日現在、治験実施施設の選定作業、各種標準業務手順書の作成、製薬企業との連携体制の詳細の検討などが行われており、平成 16 年夏ごろには実際に参加医療施設において医師主導治験が開始可能ではないかと考えている。

V. 医師主導臨床試験の現状

治験以外の医師主導臨床試験を取り巻く環境は、ごく最近まできわめて貧弱であった。研究費の額もせいぜい年間1000万円程度であり、データマネジメントやモニタリングなどもほとんどできないという状況であった。治験は省令GCP (good clinical practice) に則り、厳格な品質管理、患者保護などのもとに行われているが、医師主導臨床試験については、これまでとくにガイドライン的なものは作られておらず、ようやく平成15年7月30日に「臨床研究に関する倫理指針」が発出された(厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html> よりダウンロード可能)が、現状ではまだこの倫理指針は十分に普及しているとはいえない。現時点では、プロトコルの科学性や倫理性も十分に練られておらず、プロトコルからの逸脱も各医師の判断で日常茶飯事のように行われている臨床試験も数多く存在しており、今後この倫理指針に基づいた、臨床試験体制の整備が必要であろう。

たしかに、ここ数年で状況は変わりつつある。未熟児新生児領域では、neonatal research networkで複数の新生児多施設臨床試験を実施しており、その質の向上には目を見張るものがある。また、小児がん・血液領域では、これまで国内に複数あった研究グループが、共通のプロトコルで臨床試験を実施する方向で急速に話し合いが進んでいる。さらに、日本小児血液学会に臨床研究審査検討委員会、また日本小児がん学会に臨床研究評価委員会がそれぞれ設立され、この領域のプロトコルを評価するための中央審査委員会的な機能をもたせることになった。

平成14年度からは厚生労働科学研究・効果的医療技術の確立推進臨床研究事業として小児臨床試験に対する大型研究費が投下されるようになった。この研究事業は、小児科領域における質の高い大規模臨床試験の実施と、小児臨床試験のインフラ整備のための研究事業である。治験も臨床試験であることを考えると、本研究費はまた、治験の体制整備を行うための研究費であるという見方

もできる。そもそも、治験と臨床試験でその質に極端な差があること自体がゆがんだ状況であり、本研究事業を活用して小児科領域の治験および臨床試験の体制整備が進むことを期待している。

すべての小児科領域においていえることであるが、成人のがん領域のようなデータセンター機能が小児科領域には存在しないことは大きな弱点である。現在、小児がん・血液領域では、前述した効果的医療技術の確立推進臨床研究事業の堀部班「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」と牧本班「小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究」で独自のデータセンターの立ち上げを行っている。データマネジメントにはそれなりの予算とマンパワーが必要であり、個々の研究班としてのデータセンターでは予算、人員ともに厳しく、また期限つきであり、今後いかにこれらデータセンターを維持していくかが重要な課題となろう。未熟児新生児領域やその他の領域でも、臨床試験のデータマネジメントをどこまでできるかが大きな課題となっている。大規模治験ネットワークにデータセンター機能ができ、これを臨床試験に対しても利用可能とすれば、日本の小児臨床試験の質は大きく向上すると考えられる。いずれにしても、何らかの形で小児科領域のデータセンターを維持するための予算が長期的に投下されることが必要である。

VI. 医師主導体制の重要性

医師主導治験は、かなり医師に負担を強いる治験であり、多くの治験を医師主導治験として実施することは困難であろう。もし、医師主導治験を今後本格的に推進するのであれば、それなりの支援体制整備が必要である。しかし、医師主導治験が小児科領域における適応外使用解決のための重要な道筋となることは間違いない。また、医師主導治験を実施できるということは、しっかりとしたプロトコルを作成し、その治験を適正に実施し品質管理するだけの能力があるということを意味する。すなわち医師は、医師主導治験を通して質の高い治験・臨床試験を実施するノウハウを身に

つけることができるわけである。小児科領域における医師主導治験を成功させることにより、治験・臨床試験に精通した小児科医が増えれば、小児科領域の治験・臨床試験の質は向上するであろう。

また、臨床試験が適切に立案・実施できるということは、治療法や診断法などの有効性・安全性を適切に科学的に評価できるということであり、すなわち EBM を適切に実践できるということである。医師主導の治験・臨床試験を成功させることは、日本の小児医療に EBM を浸透させ、医療の質を上げることにもつながると私は信じている。

さらに、医師主導治験によって臨床試験実施体制のレベルを高めたその先には、国際共同治験・臨床試験があると考えている。米国にはすでに多施設の小児治験・臨床試験ネットワークが存在しているが、日本における研究体制が整いしだい、共同研究を行いたいと言っている施設もある。

おわりに

小児治験・臨床試験が行われない限り、小児における薬物治療の安全性と有効性を十分に担保す

ることはできない。ここ数年で、小児治験・臨床試験を取り巻く環境もずいぶんと改善されてきたが、今後解決するべき問題も多い。インフラに対する長期的な予算は必須であろう。これらの問題は、読者にとっても他人事ではなく、日本の子どもたちにより良い医療を受けさせるために、社会全体で協力して解決するべき問題である。読者の皆様にも、是非各領域でご協力いただきたい。

文 献

- 1) 大西鐘壽：小児医療とオフラベル問題—小児科医が何をしなければならぬか。小児内科 34：402-411, 2002
- 2) 大西鐘壽：厚生労働科学研究医薬安全総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」, 平成 14 年度報告書
- 3) 松田一郎：厚生労働科学研究医薬安全総合研究事業「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」, 平成 10~12 年度報告書 (主任研究者：大西鐘壽), pp 15-27, 2001
- 4) 石川洋一：厚生労働科学研究医薬安全総合研究事業「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について」, 平成 14 年度報告書

* * *

■ 特集 小児科・小児外科領域における臨床試験

治験と臨床試験：適応外使用を含めて

中村秀文*

はじめに

多くの臨床家は治験と臨床試験という用語を混同している。用語解説にも示したように、臨床試験とは、被験者に対して特定の介入を行い、その介入が疾病の進行などに影響するか等を調査する臨床研究のことである。一方、治験とは臨床試験のうちの一部であり、「医薬品の製造・輸入承認申請のための臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施」を行うもので、薬事法上の承認申請を目的とするものである。

本特集はこの治験と臨床試験の違いを理解していただいたうえで、読み進めていただきたい。そしてわが国における小児外科領域の治験と臨床試験を、質と量の両面でどのように改善していけばよいかを考える材料にさせていただきたいと願っている。本特集のトップバッターとして本稿では、小児を対象とした治験と臨床試験を取り巻く環境と現状について、またその背景にある適応外使用の現状や解決に向けての動きについて概説したい。

I. 小児適応外使用の現状

小児科領域で日常的に用いられている医薬品のうち、添付文書上に用法・用量、効能・効果、安全性などについての十分な記載がない医薬品は、7割近くにのぼるといわれている^{1,2)}。これらの医薬品のうち、いずれかの年齢層に「安全性が確立していない」と記されている医薬品が全医薬品の約40%、添付文書上「禁忌」とされているドキサプラム（未熟児無呼吸発作に対する呼吸刺激に用

いる）やフェンタニル（麻薬系鎮痛薬で2歳以下に禁忌）のような医薬品も2~3%あるとされている^{1,2)}。

さらに小児科領域には、適応外使用医薬品とすら呼べない医薬品、すなわち医薬品として国内で承認されていないものを、医師の裁量で使用しているものすらある³⁾。高インスリン血性低血糖症に対する第一選択薬であるジアゾキサイド（海外からの医師の個人輸入）、メンケス病に対するヒスチジン銅（実験用試薬）などがその良い例であろう。

小児特有の問題として、剤形の問題もある。院内製剤として多くの病院で投与されているバルプロ酸坐薬や、脱カプセルして用いているフルコナゾールなど、小児に必要な剤形が存在しない医薬品が数多く存在する。静注製剤しかないミダゾラムは、現場では注腸投与されたり、単シロップに溶かして経口投与されたりしている⁴⁾。このように小児科領域においてはさまざまな剤形も必要とされるが、その多くはいまだ承認されていない。

II. 適応外使用解決への動き

これら適応外使用問題の解決にむけて、香川大学医学部名誉教授の大西鐘壽先生を主任研究者とする厚生労働科学研究医薬安全総合研究事業（平成15年度からは医薬品等医療技術リスク評価研究事業）「小児薬物療法における医薬品の適性使用の問題点の把握及び対策に関する研究」（大西班）、日本小児科学会薬事委員会、小児科学会の各分科会や日本小児臨床薬理学会などにおいて、積極的な取り組みが行われている。これらの取り組みはすべてリンクしており、大西班の班会議を共通の意見交換・情報交換の場として、早期承認が必要

* 国立成育医療センター治験管理室
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

と考えられる医薬品のプライオリティリスト作成が行われた。さらにその医薬品を、1) 適応外使用通知(後述)に則って承認申請が可能であると考えられる医薬品、2) 医師主導治験として実施が可能であると考えられる医薬品、3) 製薬企業に治験実施を働きかけるべき医薬品、4) その他のカテゴリー、に分ける作業も進んでいる。

行政側も適応外使用問題の解決のために、さまざまな対策を講じている。その代表的なものは、平成11年2月1日に発出された「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(適応外使用通知: 研第4号・医薬審第104号)である。この通知により、学会等からの要望があり、その使用が医療上必要で、かつ有効性・安全性が医学薬学上公知の事実であり、評価可能であると判断された場合、新たな臨床試験の一部あるいは全部を行わずに承認取得することが可能となった。

平成12年12月27日に発出された「医薬品の市販後調査の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行及び医薬品の再審査に係る市販後調査の見直しについて」(医薬発第1324号)は、小児を対象とした特別調査や小児用量決定のための市販後臨床試験の実施を推奨しており、再審査期間中に小児用量獲得のための臨床試験などを実施した場合、再審査期間を10年を超えない範囲で一定期間延長するとしている。しかしながら本通知が実際に適用された小児用医薬品は平成16年2月までにわずか2品目であったとのことである。

欧州、米国と日本の3極合同の小児治験についてのガイダンスである「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」(ICH E-11: 医薬審第1334号)は平成13年4月以降に開始された治験に適用されている。このガイダンスは「成人の疾患や病態に対する医薬品の開発が行われている段階において、当該医薬品が小児集団で使用されると推定される場合には、通常、小児集団を医薬品の開発計画に組み入れるべきである」としている。しかし、このガイダンスにも小児治験を製薬企業に強制する力はなく、また小児医薬品開発のための十分なインセンティブも製薬企業にない(小児用医薬品を開発しても製薬企業に利益が上がりにくい)ために、わが国では小児治験の実

施数は極めて少ない。一方、米国においては、Pediatric Research Equity Act of 2003やBest Pharmaceuticals for Children Actという法令が制定され、小児に必要な医薬品の治験の要請権をFDA (Food and Drug Administration: 米国食品医薬品庁)はもち、また小児治験を実施した場合、その医薬品について特許権を延長するという製薬企業に対するインセンティブも法令化されており、小児治験は急速に進んでいる。EUにおいても米国と同様の法令案が作成されているが、わが国においてもこのような法令化が治験の推進のためにぜひとも必要であると考えられる。

III. 治 験

適応外使用の解決のためには、治験の実施が必要不可欠である。治験が実施され、その医薬品(や医療用具)の用法・用量、有効性、安全性が十分に評価されて、初めて製薬企業による厚生労働省への承認申請が可能になる。そして審査の結果、承認されて初めて、日本の子どもたちが広くその医薬品の恩恵を享受することができるようになるわけである。小児領域の治験は難しいといわれる。成人と異なり、保護者に対する説明と同意取得のほかに、患者本人に年齢に応じて理解のできる範囲で了解(アセント)を取得することも求められている。採血や検査も、成人患者に対して行うよりはるかに困難を伴い、保護者の同意取得もそれだけ難しい。しかしながら、治験を行わねば、医薬品や医療用具の承認を得、保険診療の枠の中で子どもたちに用いることはできない、ということをおかれわれは肝に銘じておかねばならない。

適応外使用医薬品の数は膨大であり、これらに対するすべての治験を今さら行うことは不可能である。しかしながら、比較的新しい医薬品や、これから開発される医薬品のうち子どもたちに必要なものについては、必ず小児における治験が行われるべきである。小児治験を実施するためには、前述の法令等の整備のみでなく、われわれ臨床現場の治験実施・支援体制も整っていなければならない。

治験のプロトコルや症例報告書は、製薬企業の臨床、臨床薬理、生物統計などの専門スタッフが

外部の医学専門家のアドバイスを受けながら長期にわたり詳細な検討を行ったうえで作成する。作成されたものは治験薬概要などの他の必須資料とともに治験届として厚生労働大臣に提出され、そこでとくに問題がないことが確認されて初めて治験をスタートすることが許される。また施設における治験の開始の前には必ず治験審査委員会によってその科学性・倫理性、治験実施医師の適性など、その施設において適切に治験を実施することができ、被験者の安全性を確保することができるかが詳細に審査され、承認を受けねばならない。その際の議事録や多くの書類もすべて保存することが義務づけられている。実際の治験の実施に際しては多くの施設でCRC (clinical research coordinator) と呼ばれる臨床試験支援の専門家が医師の治験実施を支援し、治験に用いる医薬品はその授受も含めて厳密に管理される。プロトコル違反がないか、カルテの内容と症例報告書の内容の整合性がとれ、きちんと転記されているか、などもCRCがそのチェック作業を支援している施設が多い。さらに製薬企業からモニターといわれる専門家が医療施設を訪問し、各種必須文書の保存状況、治験審査委員会関係の資料、治験を実施されている患者のカルテの内容チェック、症例報告書との整合性や漏れなどのチェックを詳細に行う。その上に、これら治験の体制やモニタリングなどの体制すべてを監査するシステムも必ず求められている。このように、治験では、その準備も周到に行われ、厳格な品質管理、品質保証も行われている。

厚生労働大臣に承認申請されたあとに、規制当局から治験実施施設のうちの数施設に査察が入り、査察官が必須文書、治験審査委員会の審議状況、各患者のカルテと症例報告書の内容のチェック、プロトコル違反の有無など省令GCP (good clinical practice) への違反がないかの詳細なチェックも行い、このチェックを受けて問題がないとされて初めて、治験のデータとして信頼できるであろうという判断が行われる。その上で、規制当局により治験データを含む承認申請資料の内容が審査され、わが国の患者に対して、申請された対象年齢・適応について、申請された用法・用

量で有効に安全に医薬品 (や医療用具) が使用できるということが認められた場合に、初めて厚生労働大臣により承認がおりるということになる。読者の方があたりまえのように使用している医薬品や医療用具がわが国で使用できるようになるためには、これだけの膨大な準備、手続きとチェックが行われているのである。

平成15年7月からは医師主導治験の実施が可能となった。これにより、医師は公的研究費によって自らが「治験を実施するもの」として、治験を実施することが可能となった。この医師主導の治験は新しく改正されたGCPに則って行われるが、そのデータマネジメント、モニタリングなど、多くの業務は、製薬企業の治験関連の省令GCPに規定されているのと同質のものが求められている。そのハードルは高いものの、製薬企業がなかなか治験を実施しない小児用医薬品の開発に、新しい承認取得への道筋が開かれることになるという点で、画期的である。

さらに、平成15年度には全国治験活性化3カ年計画の一環として、公費による医師主導治験実施の受け皿としての大規模治験ネットワークの策定が開始された。この活動は日本医師会の治験促進センターが行っているが、初年度はがん、循環器と並んで小児科領域もその対象とされ、初年度はフェンタニルが治験薬として選定され、現在医師主導治験開始の準備中である。また、平成16年度はとくに治験の対象疾患領域を指定しないとされて、6月、9月、12月の各15日を申請の締め切りとして、治験薬の公募等を行っている。小児科領域では筆者の知る限り少なくとも2つの医薬品についてプロトコル骨子の作成作業が進んでおり、今後医師主導治験として実施され、そのデータが承認申請のための評価可能なデータとして活用されることが期待される。治験も臨床試験の一部であり、同じインフラで質の高い臨床試験を実施することも十分可能である。大規模治験ネットワークが、質の高い世界レベルの臨床試験を実施するためのインフラとしても応用できるのではないかと期待している。

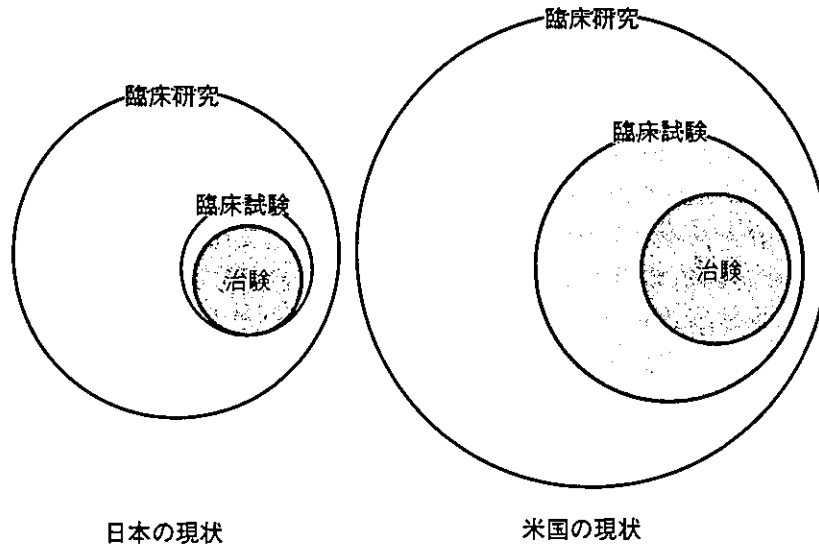


図 日本の臨床研究のおかれている現状 (米国との比較)
(藤原ら, 2002)⁵⁾

IV. 臨床試験

藤原⁵⁾は日本の治験・臨床試験を含む臨床研究がおかれている状況を図のように表している。この図に示されているように、日本で行われている臨床試験および治験の数は米国に比べて少なく、また質においても劣っているのが現状である。このような状況を改善しようとする動きが成人の一部領域で進んでおり、がん領域などでは欧米並みの品質管理が行われた臨床試験が開始されており、一部の結果は *New England Journal of Medicine* 等の世界の一流紙にアクセプトされ始めている。

しかしながら小児科、小児外科領域における臨床試験のレベルは、まだそこまで至っていないようである。小児における臨床試験の多くは、その研究費も乏しく、十分な医師数もおらず、また医学教育の中で臨床試験を含む臨床研究の方法論についての教育がまだまだほとんどなされていない等の理由から、かなり自己流で、十分な品質管理も行われないうちに実施されているようである。数ページの簡単なプロトコルと抜けだらけの症例報告書を、生物統計や臨床試験の専門家等に相談することもほとんどなく、ほんの数回の会合で議論をただけで作成しているのは日常茶飯事であるし、倫理委員会等の審査委員会における審査を受

けずに、臨床試験が開始されていることすらあると聞く。

プロトコルのデザインの良し悪しが臨床試験の成否の鍵を握る。仮説の妥当性、その仮説を鋭敏に評価するためにどのような評価を行うべきか (主要評価項目、副次評価項目など)、対象疾患・対象年齢をどのように設定すべきか、評価を適切に行うためにどの程度の症例数と試験期間が必要であるか等、慎重に時間をかけて検討されるべきである。その検討を行う際には、既存のエビデンスがどの程度あるか情報収集を行い、その上で計画しようとしている臨床試験をどう位置づけるかを考えねばならない。動物実験などのデータのみでいきなりヒトでも同様に効果があると学会等で断言に近い発言をする先生も見かけるが、動物とヒトは同じではない。基礎実験や動物実験で効果があると考えられた治療法などは、ヒトにどのように適用すべきかを十分に検討し、その方法 (医薬品の場合、用法・用量など)、効果、安全性などをヒトにおいて十分に証明せねば、臨床現場での位置づけを決定することはできない。小児領域における医薬品については、その吸収・分布・代謝・排泄が発達によって変化する可能性もあり、また体重も変化することから、対象とする年齢群・患者群で投与量設定が適切に行われているか慎重に検討せねばならない。投与量設定には多くの場合

薬物血中濃度測定に基づく薬物動態解析を行う必要がある。成人や年長児での治療法や診断法が、低年齢の患児にも安全で有効であるかについては、病態の違いや発達による生理学的変化も考慮して検討せねばならない。これら検討を行うのは、一人で行うのには限界がある。他の専門家や、生物統計や臨床薬理学などの専門家と共同で、時間をかけて検討を行うべきであろう。筆者自身がかかわっている臨床研究のプロトコルや症例報告書も、最終的な完成までに長い時間(例:1年)がかかっているものも多い。プロトコル作成で失敗すれば、臨床試験が失敗に終わるということを理解し、プロトコル・症例報告書の作成には十分な時間をかけていただきたい。

米国の多くの公費による臨床試験では、治験ほどではないにしろ、かなり厳密な品質管理が行われている。また被験者保護のための政府機関 Office for Human Research and Protection (OHRP) が米国厚生省内に設置され、米国厚生省がスポンサーである臨床研究の被験者保護を、米国の規制当局である Food and Drug Administration (FDA) と同レベルで行っている⁶⁾。この事実だけみても、いかに米国の臨床試験が厳密に管理されているかがわかるであろう。一方わが国では、被験者保護のための法律は今のところないものの、平成15年7月30日には「臨床研究に関する倫理指針」が発出され、臨床試験の実施にあたってはこの指針に則って行わねばならないことになっている。しかし、実際にどの程度の有害事象であれば施設長に報告せねばならないか等、詳細は記載されていない。また、わが国の倫理委員会における臨床試験の科学性と倫理性の審査のあり方についても、十分な検討が行われているとは言い難い。わが国における臨床試験の質の向上と倫理性の確保のためにはさらなる検討と対応が必要であろう。

前述のように、臨床研究に対する大型研究費がこれまで小児科領域にほとんど投下されてこなかったことが、小児科領域の臨床試験の質が低かった大きな理由のひとつであろう。しかしこの状況は変わりつつある。平成14年度から厚生労働科学研究・効果的医療技術の確立推進臨床研究事

業として小児臨床試験に対する大型研究費が投下されるようになった。この研究事業は、「より効果的な保健医療技術の確立を目指し、研究体制の整備を図りつつ、日本人の特性や小児における安全性に留意した質の高い大規模な臨床研究を実施する」ことを目的としたものであり、小児領域における質の高い大規模臨床試験の実施と、小児臨床試験のインフラ整備のための研究事業である。治験も臨床試験であることを考えると、本研究費はまた、治験の体制整備を行うことも目的とした研究費であるという見方もできる。そもそも、治験と臨床試験でその質に極端な差があること自体がゆがんだ状況であり、本研究事業を活用して小児領域の治験および臨床試験の体制整備が進むことを期待したい。

おわりに

小児領域における適応外使用の現状と、治験・臨床試験について概説した。小児外科領域における臨床試験の質の向上のために、今後各方面における体制整備のための努力が必要であろう。臨床試験の方法論を熟知した若手医師の育成も、今後の質の向上に不可欠である。臨床試験に関する教科書等⁷⁾の邦訳も出版されており、また東京大学や東京慈恵会医科大学等でレクチャーコースも企画されている。今まで、片手間で行われてきた臨床試験を、質の高いものに変えるために、臨床試験について理解のある医師が増えることを期待している。

文 献

- 1) 藤村正哲, 梶原真人, 板橋家頭夫: 日本医事新報 3860: 73-77, 1998
- 2) 大西鐘壽: 小児内科 34: 402-411, 2002
- 3) 松田一郎: 厚生労働科学研究医薬安全総合研究事業「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」平成10-12年度報告書, 15-27, 2001
- 4) 石川洋一: 厚生労働科学研究医薬安全総合研究事業「小児薬物療法におけるデータネットワークのモデル研究について」平成14年度報告書
- 5) 藤原康弘: トランスレーショナルリサーチを成功させる秘訣—臨床研究のインフラストラクチャー整

備. 医学のあゆみ 200 : 544-548, 2002
 6) 齊藤和幸, 上田慶二 : 米国における臨床研究の実施
 体制—Johns Hopkins University におけるインタ

ビュー結果の概要. 臨床評価 31 : 251-259, 2004
 7) John I. Gallin 編 : 井村 裕夫監修 : NIH 臨床研究
 の基礎と実際, 丸善, 東京, 2004

The Importance of Clinical Trials for Pediatric Medicine

HIDEFUMI NAKAMURA

National Center for Child Health and Development

Key words : Clinical trials, Off-label use, Clinical trial network.
 Jpn. J. Pediatr. Surg., 36 (7) ; 839~845, 2004.

In Japan, the importance of well-designed clinical trials with good quality control has not necessarily been well recognized among pediatricians and pediatric surgeons. The quality of clinical trials in children is often poor, making their results difficult to interpret. There has been a very limited amount of grants until recently, making quality control difficult. But the situation is changing. Beginning in 2002, new grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) allow pediatricians and pediatric surgeons to perform multi-center clinical trials with reasonably good quality control. It is now time to make pediatric clinical trials better. To do so, training young investigators is essential.

用語解説

臨床試験

臨床試験とは、被験者に対して特定の介入（薬剤，手術処置，生活習慣の切り替えなど，またその組み合わせ）を行い，その介入が疾病の進行などに影響するか，従来療法の効果を向上させられるのか，他の治療法と比べ副作用の軽減が期待できるのか，などを調査する臨床研究のことである。多くの場合，観察研究のみで決定的なエビデンスを導くことは難しく，臨床試験により観察研究で導き出された関連性の証明を行う必要がある。大規模なランダム化比較試験が，最も強いエビデンスをもたらすと考えられているが，そのデザインの際には，十分な注意が必要であり，そのため通常臨床試験のプロトコル作成にはその試験期間と同じ程度の時間がかかるといわれている。試験をデザインする際には，介入による効果についての十分な情報が得られていることが必要であり，またその科学性のみならず倫理性にも十分な配慮がなされなければならない。

治験

治験とは臨床試験のうち，「医薬品の製造・輸入承認申請のための臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施」を行うものであり，すなわち薬事法上の承認申請を目的とするものである。平成 15 年 7 月までは製薬企業のみが治験の依頼者であったが，平成 15 年

7月の薬事法改正により公的研究費などを活用して医師主導で治験を実施することが可能となった。治験はGCP (good clinical practice) に準拠して実施されねばならないが、このルールは、治験と市販後臨床試験に関する計画、実施、モニタリング、監査、記録、解析および報告などに関する遵守事項を定めて、被験者の人権、安全および福祉の保護のもとに、臨床試験の科学的な質と成績の信頼性を確保することを目的としている。このように厳しい基準に則って実施されるために、治験には年間数億円の予算が必要となることが多く、安易に実施が可能なものではない。

consent と assent

臨床試験には研究的要素があり、大半の予防、診断、治療法は被験者に対する何らかの危険性と負荷を伴うものである。また日常診療では行わない処置や検査が行われることも多い。したがってヘルシンキ宣言にも書かれているとおり被験者は、研究の目的、方法、資金源、生じうる利害の衝突、研究者の所属機関、予期される利益と潜在的な危険性、もたらされるかもしれない不快さなどについて十分に説明を受けねばならない。被験者が与えられた情報を十分に理解したと確認したあとで、医師は被験者の自由意思によるインフォームドコンセントを、できるだけ文書で入手しておかねばならない。また同意能力を欠いた被験者、もしくは法的に同意能力のない未成年については、保護者からの同意が必須であるが、研究への参加について本人が承諾を与えることができる場合には、本人にも理解できる範囲で説明を行い承諾（インフォームドアセント）を得ておかねばならないとされている。

治験審査委員会と倫理委員会

省令GCPにより治験が実施される医療機関の長は治験審査委員会を設置しなければならないことになっている。また近年では複数の小さな病院や診療所での治験も行われており、この場合は共同の治験審査委員会を設置したり、他の医療機関の治験審査委員会に審査を依頼したりすることもある。わが国においては治験審査委員会をよくIRBと呼ぶが、これは米語でInstitutional Review Boardの略であり、研究者とは独立した施設の審査委員会のことを意味する。わが国では治験審査委員会と倫理委員会がしばしば別に設置されており、倫理委員会はどちらかという遺伝子関係に強い委員で構成されているようである。米国でのIRBまた欧州での独立倫理委員会などでは、治験、治験以外の臨床試験、その他の臨床研究は同一の審査委員会で審査されている。今後質の高い臨床試験が実施されるようになることから、倫理委員会にも臨床試験の科学性の評価もできるよう体制強化が必要であろう。

clinical research coordinator (CRC)

CRCはわが国では1998年の新GCP完全実施後に新しく生まれた臨床研究の支援とコーディネーションを行う職種である。本来は臨床研究コーディネーターと和訳されるべきであるが、わが国においては質の高い臨床試験・臨床研究の数が極めて少なく、また新GCP後、極めて高い品質管理を求められるようになった治験を支援するためにつくられた職種であったことから一般的には治験コーディネーターと呼ばれている。しかし、本来は治験のみならず臨床試験・臨床研究の支援とコーディネーションを行うことが仕事である。CRCの業務には施設によって、また背景となる職種(看護師、薬剤師、臨床検査技師など)によって異なるが、1) 被験者のケア、2) 臨床研究実施医師の支援、3) モニタリングや監査への対応、4) 治験の場合治験依頼者への対応等が考えられる。まさに臨床研究のスムーズな進行をコーディネートする臨床研究のキープレーヤーである。

<中村秀文>