

Tracks in UCSF Pediatric Residency Program 2006-2007 Applicant Season cheat sheet

	Categorical	PLUS**	Critical care	Primary care/community medicine	Physician Scientist	Global Health Scholars	Integrative Medicine (in process)
ERAS?NMP Rank list?	YES	YES **"Primary care" in ERAS	No	No	No	No	No
Apply as _____	Med Student	Med Student	Accepted applicant	Accepted applicant	R1	R1, R2, or R3	R1, R2, or R3
Goals	General Pediatrics, subspecialty care preparation	Leadership and advocacy	Early preparation for critical care, cardiology	General pediatrics, community-based medicine and advocacy	Basic science and research interest and mentoring support, possible fast-track into fellowship	Inter-departmental global health training, mentoring for global health careers	Supported integrative medicine experience—exposure in breadth, and in depth to one modality
#residents/yr	24	4	4	4-6	unlimited	4	1-2
Basic structure	Standard for program. Preferences for electives noted in R2/R3.	One month/yr devoted to on-campus PLUS seminars. Half day/week on outpt months for project and community work.	Early PICU (in 2 <sup>nd</sup> half of R1 yr and during R2 yr). Cardiology early in R2 yr. Transport month in R3 yr.	2 <sup>nd</sup> half day/week cont clinic on outpt months. Project month as 3 <sup>rd</sup> yr for primary care project.	Clinic with like-minded residents. Support for possible entry to MMTP — fellowship position in basic science research program, monthly inter-departmental journal club	One month in R2 yr devoted to on-campus IH seminars. Protected CFE elective in 3 <sup>rd</sup> yr for IH experience, monthly seminars, web-based cases	In development. Likely self structured, maybe similar to primary care track.
Faculty point person/Chief Resident	Glenn Rosenbluth	Anda Kuo/Naomi Bardach	Isabelle Von Kohorn	Emily Roth/Heath Ackley	Michelle Hermiston/Kristin Ammon	Chris Stewart	David Becker
Years old	Ongoing	Ongoing	Ongoing	Ongoing	Ongoing	1	Nascent

\*\*PLEASE NOTE: Non-ERAS/NMP pathways are typically better for categorical residents rather than PLUS residents, given the already large time commitment PLUS residents make to the seminar months and community/advocacy projects.

# Physician-Scientist Training Pathways in Pediatrics

Accelerated Research Pathway	Specialty Alternative Pathway	Integrated Research Pathway	Physician Scientist Development Program			
Summary	Total Length	Residency Years	Fellow Years	Approval required	Additional support needed	Application Timeline
shorter residency, longer fellowship	6	2	4	Program Director		First 9 months of PL-1 year
shorter residency, standard fellowship	5	2	3	PD, American Board of Pediatrics, ITE score criteria	Fellowship Director	By July 1 of PL-2 year (*)
protected research time during residency	6	3	3	PD, American Board of Pediatrics	Research Mentor	Before or during first 9 months of PL-1
protected research time during fellowship, faculty position	6-7	3	3-4	PSDP Steering Committee	PD nomination, Fellowship letter	Fall of PL-3 year; Fall of PL-2 year if no clinical year in fellowship; Fall of PL-4 year if Chief Resident (*)

\*Must be accepted into Fellowship Program before applying

All pathways are ultimately dependent on:

- Approval by the Residency Program Director
- Approval by the resident's Faculty Advisor
- Acceptance into an accredited subspecialty fellowship.

Anyone considering applying for one of these pathways should meet with Glenn Rosenbluth to discuss in advance.

For more information:

ARP, SAP, IRP: [www.abp.org](http://www.abp.org)

PSDP: [psdp.yale.edu](mailto:psdp.yale.edu)

## Ⅱ. 分担研究報告

小児の臨床研究に精通した医師及び治験コーディネーター育成に向けた教育プログラム作成の  
ための取り組み

分担研究者 中川雅生 [滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター]

**研究要旨** 小児の臨床研究に精通した医師や治験コーディネーター育成のための教育プログラムを作成する過程として、初年度の計画に従い医学部の学生、研修医、小児科レジデント及び小児科医を対象にした講義と臨床研究に対する考え方の調査、さらに十分な経験を有する治験コーディネーターに医学部における小児科の講義の受講を試みた。滋賀医科大学の医学部学生（3、4年生）には臨床研究に関する基本的な事項と EBM の大切さを講義し、5年生には医薬品の承認の現状と小児用医薬品開発の遅れを講義し、製薬企業、臨床医、医療保険制度の観点からそれぞれに起因する問題点と解決策を考察させた。さらに、卒後の研修医、さらに小児科レジデントや近隣の小児科医を対象に医薬品開発における臨床研究の重要性、小児領域の臨床研究が進まないことによる医薬品開発の遅れとそれによる適応外使用を余儀なくされている現状について講義した。次に、滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センターに在籍する治験コーディネーターの中から希望者を募り、小児の発達生理や疾患に関する知識を深める目的で滋賀医科大学の学生を対象にした小児科学の講義を受講するコースを設定した。講義後に実施した調査により、医学生や卒業後間もない若い医師に、医薬品開発の現状、特に小児領域で医薬品開発が進まないことによる適応外使用の問題があることを認識させられたことが明らかとなったが、解決策として「学生や医師に積極的に適応外使用の問題を教えるべき」、「医師自らが治験をはじめとする臨床研究に取り組むべき」という声が多く聞かれたことは大きな収穫であった。このような意識を尊重し、伸ばしていけるような教育プログラムの作成を目指していくことが必要と考えられた。また、小児科学の講義を受講した治験コーディネーターからは、小児の疾患だけでなく保護者の心理についての理解を深める意味で効果があり、将来、小児の臨床研究に従事する際に極めて意義深いプロセスであるという感想が寄せられた。この経験が実際の小児の臨床研究支援の場やプロトコルの事前評価等の面でも有用であれば、この企画を聴講生や修士課程へと拡大し、教育プログラムを構築していく方針である。

**共同研究者**

竹内 義博（滋賀医科大学小児科学講座）

**研究協力者**

藤田 彩子（滋賀医科大学医学部附属病院薬剤部）

井上 明子（滋賀医科大学医学部附属病院治験

**管理センター**

大久保陽子（同上）

川島 弓枝（滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター）

池田 律子（同上）

久志本佳世（同上）

坂 晶子 (同上)

辻 雅子 (同上)

## A. 研究目的

近年、小児領域の適応外使用についての関心が高まりつつあり、その実情を調査した報告や適応外使用解決に向けた取り組みがなされてきている。この背景には、厚生労働省科学研究費補助金による「医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業：小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性・安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究」（主任研究者：松田一郎）の活動や日本小児科学会から提出されたアクションプラン（日児誌:109;76-77,2005）等による啓発活動があると考えられる。

しかし、実際のところ、小児の臨床研究の推進に取り組む人材は極めて少数で、医師主導の治験が数件実施されたことを除き、臨床研究が活発に進みはじめたという状況はみられていない。したがって、小児医療の現場では、小児用医薬品の開発は進まず、いまだ適応外使用を余儀なくされているのが現状である。この問題を解決するには、治験を含む小児の臨床研究に精通した人材を育成すると同時に小児の臨床研究が実施できる環境を整備することが不可欠である。これは小児の適応外使用の問題だけでなく、外国に比較して本邦の臨床研究が活性化されない問題とも直結しており、医学教育全体の課題として取り組む必要があると考えられる。現在、医学部における教育カリキュラムや卒後の教育において、臨床研究に対する基本的な考え方や医薬品開発における治験の重要性などを習得する機会がほとんどなく、臨床研究を十分に理解

していない医師が多いと推測される。

そこで、臨床研究、特に小児の治験や臨床研究に精通した医師を育成するための教育プログラム作成にむけ、今年度は医学部の学生、卒後の研修医、小児科レジデントや小児科医を対象にそれぞれのレベルに応じた講義を行い、カリキュラムを構築する上での基礎資料を得ることにした。

また、小児の臨床研究推進のための環境整備の上で、小児の臨床研究に精通した治験コーディネーター（CRC）を育成することは極めて重要な課題となるのは明らかである。現在、特定の分野に専門性を有する CRC は少ないが、今後小児やがんのように専門的な知識と経験を有する CRC を育成することが必要となると思われる。

そこで、臨床研究支援の経験を十分に有する CRC から希望者を募り、小児の発達生理や疾患に関する知識を深める目的で滋賀医科大学の学生を対象にした小児科学の講義を受講してもらい、それが実際の臨床研究支援の上で有用かどうかを検証することを試みた。

## B. 研究方法

### 1. 小児科病棟における適応外使用の調査

初年度の研究に先立ち、滋賀医科大学医学部附属病院における適応外使用の実態の把握と現状を示すデータを作成するため、同院小児科病棟で処方される医薬品を対象に、適応外使用の頻度と処方した小児科医の適応外使用についての認識を調査した。

2006年3月1日から同年6月30日の4ヶ月間に入院した全ての患者の疾患名、年齢、処方された薬剤の用法・用量について調査し、全処方医薬品のうち適応外であった医薬品の割合、また全処方薬のうち適応外の処方の頻度について検討した。医薬品の適応外使用の判定について

ては、添付文書の記載内容に基づき、下記の①~④に当てはまるものとした。

- ① 承認を受けている効能・効果および用法・用量以外の目的で使用する場合
- ② 小児に対する使用が禁忌となっている医薬品を使用する場合
- ③ 医療用医薬品として認められていない院内製剤、個人輸入医薬品、試薬等を使用する場合
- ④ 添付文書中の「使用上の注意」に「小児に対する安全性が確立されていない」等の記載がされている医薬品

また、滋賀医科大学医学部附属病院小児科病棟に勤務する小児科医 15 名を対象に、小児科医の適応外使用に対する認識を検討するため、自記式のアンケート（資料 1-1）調査を実施した。

質問の概要は以下のとおりである。

質問 1. 身分

質問 2. 卒後年数

質問 3. 医薬品の小児適応に関する添付文書の記載を知っていたかどうか

質問 4. 小児の適応外使用の頻度について

質問 5. (実際に各医師が入院中の患者に処方した適応外の医薬品を例示し、) 適応外の認識があったかどうか

質問 6. 「知っていた」場合

処方理由と医療保険への対応

質問 7. 「知らなかった」場合

成人と小児で医薬品適応が異なることの認識の有無

質問 8. 適応外である理由

質問項目の 5. 以降は、実際にアンケート調査を依頼された個々の小児科医が行った適応外使用の医薬品を例示し、適応外使用であったことの認識、適応外使用である理由、適応外使用

に対する健康保険上の対策について調査する内容とした。

2. 医学部学生、研修医、小児科レジデント、小児科医を対象とした講義やセミナーの実施  
滋賀医科大学の医学部学生（3、4 年生）には、ヘルシンキ宣言や統計学の重要性を含む臨床研究の科学性・倫理性に関する基本的な事項と EBM の大切さを講義した（資料 1-2、1-3）。臨床実習の 5 年生には「小児用医薬品の適応外使用と解決策」というテーマで医薬品の承認の現状と小児用医薬品開発の遅れについて講義し（資料 1-4）、製薬企業、臨床医、医療保険制度の観点からそれぞれに起因する問題点と解決策を考察させた（資料 1-5）。さらに、卒後の研修医、さらに小児科レジデントや近隣の小児科医を対象に医薬品開発における臨床研究の重要性、小児領域の臨床研究が進まないことによる医薬品開発の遅れとそれによる適応外使用を余儀なくされている現状について講義した（資料 1-6）。

3. 治験コーディネーターの小児科学講義の受講

小児の発達生理や疾患に関する知識を深める目的で、滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センターに在籍する治験コーディネーターの中から希望者を募り、滋賀医科大学の学生を対象にした小児科学の講義を受講してもらい、受講後の考え方の変化について聞き取り調査した。

## C. 研究結果

1. 小児科病棟における適応外使用の現状と小児科医の適応外使用の認識について

1) 入院処方薬剤の適応外使用調査（資料 1-7）

調査期間中の全入院患者数は 218 人で、処方された薬剤は 237 品目のべ 1,756 剤であった。全

処方薬剤 237 品目中、151 品目(63.7%)が適応外であり、その内訳は、注射剤 106 品目中 72 品目(67.9%)、内服薬 87 品目中 52 品目(59.8%)、外用剤 44 品目中 27 品目(61.4%)であった。

全処方薬剤のべ 1,756 剤中、842 剤(47.9%)が適応外であった。内訳は、注射剤 913 剤中 361 剤(39.5%)、内服薬 639 剤中 436 剤(68.2%)、外用剤 204 剤中 45 剤(22.1%)で、注射剤や外用剤に比べ内服薬に適応外使用が多い傾向がみられた。

適応外使用の頻度の高かった薬剤とその適応外となった使用法を資料 1-7 に示した。

2) 小児科医の適応外使用に対する認識についてのアンケート調査の結果(資料 1-8)

アンケートを送付した病棟主治医 15 名のうち 13 名(86.7%)から回答が得られた。回答した医師 13 名すべてが医薬品の添付文書に小児の適応の記載があることを知っていた。

小児の適応外使用の頻度について、20%以下と推定していた医師は 1 名、約 30%と推定した医師は 3 名、約 50%と推定した医師は最も多く 5 名で、約 70%と推定していた医師は 3 名、約 90%とした医師は 1 名であった。

各医師が実際に処方した適応外使用の例を示し、それが適応外使用であったことの認識についてたずねたところ、5 名は適応外であることを認識していたが、8 名は適応外であることを認識していなかった。適応外使用であることを認識していた医師 5 名のうち、適応外である理由を理解していた医師は 3 名のみであった。また、認識のあった医師 5 名のうち、3 名が『他に適当な薬剤がなかったため』、2 名が『文献で有効と記載されているため』適応外ながら処方したと回答した。医療保険への対応策として、適応外使用の認識のあった医師 5 名全員が成人で承認されている病名を付けていた。

2. 医学部学生、研修医、小児科レジデント、

小児科医を対象とした講義やセミナーの実施と臨床実習の学生の臨床研究に対する考え方の調査

滋賀医科大学の講義予定は年度初めに決定されているため、小児科学講座が担当する特別講義枠と通常の講義予定を一部変更し、臨床研究と医薬品開発に関する講義を組み込んだ。

滋賀医科大学医学部 3 年生には、平成 19 年 1 月 25 日に「医薬品開発と臨床試験」というテーマで特別講義を実施した。102 名の学生のうち 99 名が出席した。理解を深めるためのテキストとして「臨床試験の ABC」(高久史磨監修、日本医師会治験促進センター編、東京、2007)を用いた。4 年生には、平成 18 年 10 月 18 日と 25 日の 2 回にわたり、「小児の薬物療法」というテーマで講義を行った。いずれも多くが出席し、活発な質問がなされた。また、平成 18 年 11 月 1 日以降に臨床実習で小児科をローテートした 5 年生 47 名を対象に、小児の臨床研究が進まないことに基づく医薬品開発の遅れと適応外使用の現状を講義し、その後に行った調査(資料 1-5)では 47 名全員から調査用紙を回収できた(資料 1-9)。

「小児に使用される医薬品の約 6~7 割が保険診療における適応外(オフラベル)であることを知っていましたか」という問いに対し、「知らなかった」と回答したのは 45 名(95.7%)で、「知っていた」と回答したのは 1 名であった。1 名は無回答であった。

「小児用医薬品の開発が遅れている原因として、製薬会社の姿勢、小児の診療にかかわる医師の医薬品に関する無関心、社会的に適応外使用が黙認されている現状(患者様はそのことを知らない)があると思われま。各々、何が問題で、どういった解決法があると考えられますか」という問いに対しては資料 1-9 に示すよう

にいろいろな回答が得られた。

製薬会社の問題点として、

- ・ 小児用医薬品開発費に見合う利益がなく、商業ベースに乗りにくい (22名)
  - ・ 利益優先 (12名)
  - ・ 市場としては狭く不採算 (9名)
  - ・ 治験の難しさを克服する努力不足 (6名)
- という回答が多くあり、その解決策として、
- ・ 小児に必要な薬の治験を必須とする (8)
  - ・ 小児用医薬品の特許期間延長 (11)
  - ・ 企業へのインセンティブを増やす (9)
  - ・ 国からの援助で小児用医薬品開発 (9)
  - ・ 小児用医薬品の薬価を上げる (5)

という回答があげられた。

医師の問題として、

- ・ 治験に対する理解不足 (15)
- ・ 適応外使用に対する認識不足 (22)
- ・ 実務が優先される。(診療で多忙) (8)
- ・ 治験に対する認識が薄い (5)
- ・ 医薬品開発に無関心(3)

という指摘が多く、その解決策としては、

- ・ 治験・適応外使用の講習 (13)
- ・ 医師の教育をすべき (7)
- ・ 臨床研究に理解を深めるため医学部学生への教育を行う (8)
- ・ 適応外使用の現状を認識させる (7)
- ・ 病院で治験に対するセミナーを開催 (3)

と、医師や医学生への教育を勧めるべきだという回答が多くみられた。

また、社会の問題として、

- ・ 適応外使用の現状が明らかにされていない (20)
- ・ 治験に参加することの重要性が理解されていない (3)
- ・ 治験に対するイメージが悪い (4)
- ・ 健康保険ですべて医療が受けられていると

いう認識 (10)

があげられ、その解決策として、

- ・ 適応外使用の現状を社会に啓発する (14)
- ・ 治験の必要性と協力を呼びかける (11)
- ・ マスコミを通じ治験のイメージ改善を図る (3)
- ・ 医薬品に対する正しい知識を普及させる。 (4)
- ・ 治験に対する知識を提供する (5)

という回答が多かった。

「将来、医師として診療に従事するにあたり、治験を担当するなど医薬品開発に取り組んでみたいと考えますか」という問いに対し、「はい」と回答したのは22名(46.8%)、「いいえ」は3名で「わからない」が22名(46.8%)であった。

「はい」と回答した理由としては、

- ・ 承認された医薬品を必要とする人に安心して使用できることは重要と考える
- ・ 医師として働く上で、医薬品がないと診療は成り立たないと考えるので
- ・ よりよい医薬品の開発、よりよい医療のためには治験も大事と思われる
- ・ 治療の上で投薬は不可欠なファクターであり、その発展への努力は惜しむべきでない
- ・ 自分が提供できる医療の質が向上し、多くの患者さんの利益につながるから
- ・ 患者さんには安心して使用できる薬を処方したい。これが医師自身の身を守るから
- ・ 安心して使える薬を増やしたい

など、医薬品の開発と適応外使用の解決が述べられていた。

一方、「いいえ」とした理由として、

- ・ 必要性は感じるが、学ぶことが多い研修医や若い医師に治験に時間をとられるのは大変。もう少し経験を積んだ医師の方が余裕があるのではないかと思う



- ・ 訴訟の問題がありそう

と回答されていた。

「わからない」という回答も多かったが、その理由として、

- ・ 治験に携わってみたいと大変さややりがい  
が理解できない
- ・ 自分が診療する上で新薬が必要と感じたら  
取り組むと思う
- ・ 医薬品開発の重要性はよくわかるので取り  
組みたい気持ちはあるが、もし何かあったと  
きにそれに対応できる能力が自分に身につ  
いているか自信がない
- ・ 保険診療で適応外の医薬品が使用されてい  
る現状を考えると治験が必要であると思  
うし、機会があればやってみたいと思うが、ま  
だ治験についてそこまで詳しく知らない
- ・ 取り組んでみたいが、実際に医療に携わると  
時間や労力の問題、患者さんとの問題など手  
が廻らなかつたり、患者の立場を考えると  
できなかつたりするかもしれない
- ・ 臨床経験を積んでからの話なので正直言っ  
て今の時点で携わるかどうかわからない。し  
かし、話を聞いて、臨床経験を積んだ医師が  
もっと中央に入って討議すべきことだと強  
く思った
- ・ 医師の日常診療の中で、それを行う余裕があ  
るかどうかわからないため
- ・ 今のところはそういった仕事をやる気はな  
いが、あまりに不便だったらやると思う  
など、治験や臨床研究の必要性は認めるものの、  
医療技術の習得を重視することがあげられてい  
た。

滋賀医科大学および近隣の小児科医、小児科  
レジデント、研修医を対象に、平成 18 年 10 月  
から毎月 1 度（計 6 回）「小児の医薬品開発と臨  
床試験を知ってもらおうセミナー」を開催した。

各回のテーマは以下の通りとした。

1. 医薬品の承認と適応外使用
2. 薬物治療の前提と臨床研究
3. 治験のルール
4. RCT (Randomized Controlled Trial)  
無作為化比較試験
5. 医師主導の治験と医学薬学上の公知
6. 小児科学会と行政の取り組み

このように系統立てて臨床研究や医薬品開発の  
話を聞いた医師は少ないようで、小児の適応外  
使用の現状と問題点を知る上で有用であった、  
との意見が聞かれた。

3. 治験コーディネーターの小児科学講義の受  
講の効果

平成 18 年 10 月以降に小児科医が行った講義  
（資料 1-10）を 2 名の CRC が受講した。小児  
の疾患だけでなく保護者の心理についての理解  
を深める意味で効果があり、将来、小児の臨床  
研究に従事する際に極めて意義深いプロセスで  
あるという感想が寄せられた。

#### D. 考察

1. 小児科病棟での適応外使用の現状と適応  
外使用に対する小児科医の認識について

滋賀医科大学医学部附属病院小児科病棟にお  
ける入院処方調査の結果から、処方医薬品の  
63.7%、のべ件数で全処方薬の約 48%が適応外  
使用されていたことが明らかになった。これは、  
今までに小児の領域で適応外使用の頻度を調査  
した報告とよく一致した数字であった。

処方した医師に対しアンケート調査を実施し  
た結果、13 名のうち 8 名が適応外の処方をして  
いることに対する認識がなく、成人で承認され  
ている効能・効果で小児も適応が認められてい  
ると考えているなど、小児の薬物療法において  
問題となっている医薬品の適応外使用に対する

医師の認識の低さも明らかとなった。小児科医に適応外の正確な意味を理解させ、添付文書の小児に対する使用上の注意、小児の用法・用量の記載について注意を払うよう改めて啓発を行う必要があると考えられた。一方、適応外の認識があっても、他に適当な医薬品がないため仕方なく適応外使用を行っている現状も改めて示された。この調査で得られた結果は、医学部に学ぶ医学生や研修医、さらに小児科医にとってもいい教育材料として利用価値が高いと思われた。

上記の問題を解決するには、臨床研究や医薬品開発における治験の重要性をよく理解し、医薬品開発に貢献できるような医学教育を実践するしかないと考えられる。我々が訪問した米国のカリフォルニア大学サンフランシスコ校では、医学教育に臨床研究を十分理解し参加できるようなカリキュラムがあり、今後本邦においてもこのような医学教育のプログラムを構築していく必要があると思われる。

## 2. 医学生や研修医、小児科医への臨床研究に関する教育の必要性

研修医や小児科医を対象にしたセミナーで臨床研究の基本的事項や医薬品開発、さらに小児の適応外使用の現状と問題点をはじめて知ったという医師が多いように、現在の医学教育においてこれらを学ぶ機会は皆無である。今年度を実施した医学生への臨床研究の講義や医薬品開発、適応外使用に関する臨床実習はこの意味でも新しい試みであり、学生には目新しい内容に映ったようである。臨床実習の学生を対象にした調査で、「学生や医師に積極的に適応外使用の問題を教えるべき」、「医師自らが治験をはじめとする臨床研究に取り組むべき」という声が多く聞かれたように医薬品の適応外使用の現状や医薬品開発における臨床研究の重要性について

理解することができ、少なくとも臨床研究の必要性を認識する機会となったと思われる。今後、実際の臨床研究の実施法や臨床試験のプロトコルを学べる方向へと発展させ、このような意識を尊重し伸ばしていけるような教育プログラムの作成を目指していくことが必要であると考えている。

## 3. CRCの小児科学の講義受講について

現在、本邦の治験活性化の大きな要因としてCRCの存在があるのは言うまでもない。しかし、CRCの専門化はいまだなされておらず、一人のCRCが多くの分野の治験や臨床試験を担当しているのが現状であろう。小児のような特殊な患者群に対しては、小児の発達生理や疾患に精通したCRCの存在が不可欠であり、小児の臨床研究推進に向けた環境整備の一環として達成しなければならない課題である。そこで、十分な経験を有するCRCに小児科学の講義を受講し手もらったが、そのCRCからは、小児の疾患だけでなく保護者の心理についての理解を深める意味で有効という感想が聞かれた。この経験が実際の小児の臨床研究支援の場で活用可能であれば、この企画を拡大し、聴講生や修士課程へと発展させるプログラムを構築していきたい。

## E. 結論

小児科病棟の適応外使用の実態調査や小児科医を対象にした適応外使用の認識調査から、小児医療において医薬品開発やそれに直結する臨床研究に対する意識はまだまだ低いことが明らかとなった。この問題の解決に向け、医学生の時期から医療技術の習得と同様に臨床研究に対する興味を抱かせ治験をはじめとする臨床研究に携わっていけるだけの知識と技術を持った医師を育成できるカリキュラムを構築することが急務であると考えられた。

また、小児の臨床研究が実施できるインフラ整備も重要で、特に小児の臨床研究に精通したCRCの育成に向け、医学生を対象にした小児科学の講義を受講することにより専門性の高い知識を習得することが可能と考えられる。実際の小児を対象とした臨床研究の支援の上でどのように有用であるか検証することを次年度の課題としたい。

F. 健康危険情報

分担研究報告書であり、該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

- 1) 藤田彩子、千葉幹夫、山路昭、中川雅生、小児科病棟における適応外薬剤の使用状況、第33回日本小児臨床薬理学会、2006.12.1、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

特記事項なし。

## 小児科の先生方へお願い！

現在、小児に使用できる医薬品は限られています。

そこで、滋賀医科大学医学部附属病院小児科病棟に入院中の子供さんに処方された医薬品の調査をさせていただきました。この結果につきましてはまとまり次第報告させていただきますが、処方されました先生方に以下のアンケートにお答えいただき、先生方の小児用医薬品に対するお考えをおききたいと思っております。お忙しいところ、誠に恐縮ですがよろしくご回答のほどお願い申し上げます。該当するものに○をお付けください。

## 1. 卒後年数

2年未満    2年以上5年未満    5年以上10年未満    10年以上

## 2. 医薬品の添付文書に小児の適応について記載されているのをご存知ですか？

知っている                      知らない

## 3. 小児の適応外使用はどれくらいの頻度と思われますか？

20%以下    約30%    約50%    約70%    約90%

## 4. 先生が入院中の患者様に処方されました〇〇につきまして、小児の適応がないことをご存知でしたか？

知っていた                      知らなかった

5. 知っていたとお答えになられた先生にお尋ねします。

## ①知っていて処方された理由は以下のどれでしょうか？

他に適当な医薬品がなかった

文献で有効であると記載されている

その他

## ②保険上どのように対処されたでしょうか

特に対処しなかった

成人で承認されている保険病名をつけた

その他

6. 知らなかったとお答えになられた先生にお尋ねします。

成人と小児で医薬品適応が異なることをご存知ですか

知っている

知らない

7. 先生の処方なぜ適応外だと思われませんか

未承認の効能 未承認の用法（剤型変更） 未承認の用量

以上です。有難うございました。

小児科 中川・薬剤部 藤田

# 資料 1-2

3年生小児科学特別講義 2007. 1. 25

## 医薬品開発と臨床試験

小児科・治験管理センター  
中川雅生

## この特別講義の目的

医薬品開発の現状と問題点の理解

臨床試験（特に治験）の重要性の認識

臨床研究（特に小児の治験）  
に精通した医師の育成

## 背景

臨床研究/試験に理解のある医師は少数

GCPって何？

医薬品開発、治験、承認・・・???

臨床試験はすべて治験・・・でしょ？

副作用、有害事象・・・???

治験は治療の一環

今度のお薬はよく効きそうですよ・・・

## 医学教育の盲点

医薬品 講義がない！

医療用医薬品、一般用医薬品

開発の過程と承認審査

薬価基準

臨床研究

治験

生物統計

倫理指針（ヘルシンキ宣言）

## 医学教育の盲点

医薬品の使用に当たって

添付文書の理解

適応外使用

適宜増減

法令

薬事法

医師法

健康保険法

## 厚生労働省

小児の臨床研究の活性化のため

小児の臨床試験に精通した

人材育成 と 資材の開発

にむけた教育プログラム作成

平成18年度厚生労働科研究補助金  
臨床研究基盤整備推進研究事業

小児の臨床研究推進に必要な人材育成と  
環境整備のための教育プログラム作成

主任研究者：中川雅生

分担研究者：竹内義博 大野雅樹  
土田 尚

## この講義でのテーマ

- 1) 医薬品の開発と承認  
医薬品の承認  
臨床試験と治験
- 2) 臨床研究  
エビデンスの重要性  
臨床試験と倫理  
医療統計学

## 1. 医薬品の開発と承認

### 医薬品の承認とは？

薬事法

申請 → 承認  
製造（輸入）を行う者 → 厚生労働大臣  
（製薬企業）

承認を受けない医薬品を製造又は輸入  
→ 違法 → 処罰

承認を受けない医薬品を使用（医師や患者）  
→ 縛られない

### 医薬品の承認と承認審査

医薬品の承認

厚生労働大臣

医薬品の承認審査

厚生労働省医薬食品局審査管理課

医薬品医療機器総合機構（独立行政法人）

審査報告書の提出

### 医薬品安全性確保の歴史

- 昭和36年 サリドマイド事件（フォコメリア）  
⇒ 催奇形性試験
- 昭和46年 スモン訴訟（キノホルムによる神経障害）  
⇒ 薬事法改正
- 平成元年 AIDS訴訟 ⇒ GCPの実施
- 平成5年 ソリフジン事件（抗がん剤併用による副作用）  
↓
- 平成9年 新GCP施行と医薬品医療機器審査センター設置

## フォコメリア



## 厚生労働省

### 医薬食品局

#### 総務課

#### 審査管理課

#### 安全対策課

医薬品等の製造業の許可、製造の承認

医薬品等の安全性に関する情報の収集  
評価・提供、病院における安全管理

#### 監視指導・麻薬対策課

#### 血液対策課

## 医薬品の承認審査

### 何を承認するか

薬事法14条第2項 医薬品の承認は、  
申請された医薬品の  
名称、成分、分量、用法、用量、効能、効果、  
副作用等  
を審査して行う。

## 医薬品の承認審査

### 何を審査するか

薬事法14条第3項 治験のデータ  
申請者は申請書に資料を添付して申請

薬事法14条第5項  
審査においては申請内容と添付資料に基づき、  
その医薬品の品質、有効性及び安全性に関する  
調査を行う。

## 誰が審査するのか？

### チーム審査

医師(2-4名) 臨床試験 (治験)  
薬剤師(4-6名) 理化学、薬理、薬物動態試験  
獣医師(2名) 毒性試験  
生物統計家(1名) 薬理、毒性、臨床試験

必要に応じ外部専門家と協議 (専門協議)

## 審査の最終目的

有効性と安全性の分析



適切な使用法の設定

対象患者の選定 …… 効能・効果

使い方 …… 用法・用量

注意事項 …… 使用上の注意

必要な情報を 医師 と 患者 に伝える



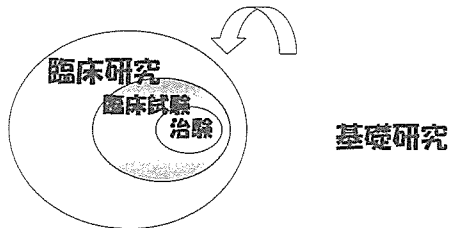
## 医療用医薬品添付文書

作成または改訂年月日  
 日本標準商品分類番号等  
 薬効分類名、規制区分、名称  
 性状、禁忌  
 組成・性状  
 効能・効果  
 用法・用量  
 使用上の注意（副作用、妊婦、産婦、授乳婦等への投与、小児等への投与）  
 薬物動態、臨床試験、薬効薬理、有効成分に関する理化学的知見  
 取り扱い上の注意  
 承認条件  
 包装、主要文献及び文献請求先、製造業者または輸入業者の氏名又は名称、住所

治験・・・

医薬品等の承認申請のため  
 を  
 目的に行われる臨床試験

## トランスレーショナルリサーチ



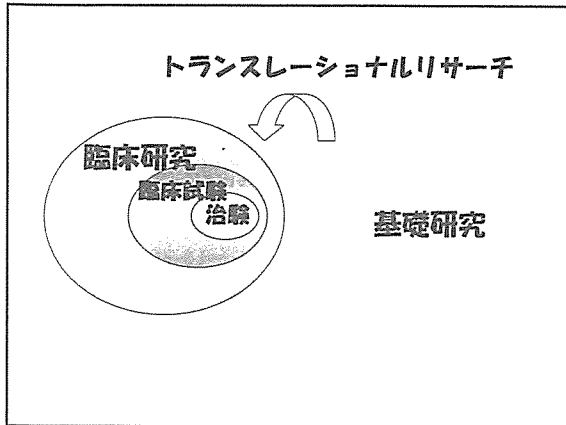
## 医薬品の開発



## 治験のステップ

- 第I相 薬物動態（健常成人男性）  
 忍容性、体内動態
- 第II相  
 前期 探索的臨床試験  
 後期 用量設定  
 薬効と至適用量の探索
- 第III相 検証的臨床試験  
 有用性の確認

## II. 臨床研究



## エビデンス

- ・ 証拠、根拠の意味
- ・ ある治療法がある病気・怪我・症状に効果があることを示す証拠、検証結果。
- ・ 医療行為において、治療法を選択する際の根拠。

ある医学的事実に対する臨床的、学問的な証拠、裏付け

## EBM ( Evidence-based Medicine)

(Wikipedia)

**エビデンスに基づく医療**

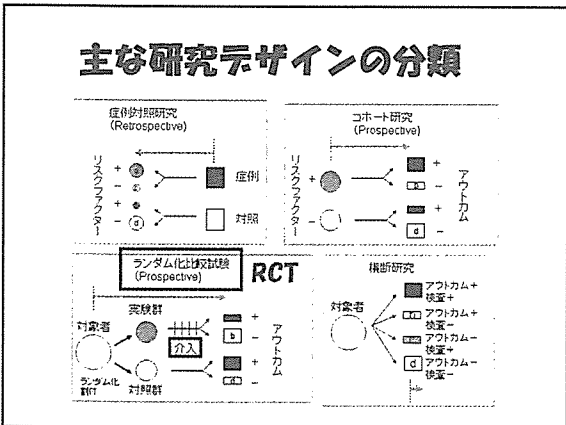
医療行為における治療法の選択などにあたっては、理論や経験や権威者の判断ではなく、確固とした疫学的証拠に基づき、科学的に最良の判断をすべきであるという考え方。

**中国語：循証医学、実証医学、証拠医学**

## エビデンスレベルの分類

- I. システマティックレビュー/メタアナリシス
- II. 1つ以上のランダム化比較試験による
- III. 非ランダム化比較試験による
- IV. 分析疫学的研究（コホート研究、症例対照研究）
- V. 記述研究（症例報告やケースシリーズ）による
- VI. 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

より客観性の高いもの！



## RCT : randomized controlled trial

**無作為二重盲検法**

信頼性のある「エビデンス」として認められる臨床試験を行うため、試験対象の薬と対照となる介入の間で比較対照実験を行うときに使われる手法

Ex.  
Cast Study  
心筋梗塞後の抗不整脈薬の使用の有効性評価

## RCT: randomized controlled trial

### Cast Study

#### 心筋梗塞後の抗不整脈薬の使用の有効性評価

心筋梗塞は急性期が過ぎてから合併する不整脈が時として致死的となるため、抗不整脈薬が有効であるという理論、予測が従来からあり、抗不整脈薬が予防的に投与されていた。どのグループの薬剤がもっとも効果的かを調べるため、無作為二重盲検法による臨床実験が行われた。しかし中間報告で最も死亡率の低いのは薬剤非投与群だった。

## 文献検索のコアとなるdatabase

### Systematic Review (SR) / Meta Analysis (MA)

The Cochrane Library (CL) のなかの

- Cochrane Database of Systematic Review (CDSR)
- Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)

### RCT and others

- CLのなかのCENTRAL
- Medline
- 医学中央雑誌

### Full text (日本の)

- GeNii <http://ge.nii.ac.jp/genii/jsp/index.jsp>
- J-Stage <http://www.jstage.jst.go.jp/>
- Medical+Online <http://www.meteo-intergate.com/>

## EBM ( Evidence-based Medicine)

大規模臨床試験において結果の良かった  
ほうの選択肢を選ぶ (△)

+

エビデンスに対して批判的吟味を加え、目  
の前の患者にどう適応するか熟考する

||

**EBM**

## 薬物療法の大前提

薬物治療を適正に行うには治験/臨  
床試験は不可欠である。

科学的なエビデンスが不足すると

**未承認**

## 未承認薬とは？

添付文書に必要な効能・効果、  
用法・用量の記載がない医薬品

これを使えば

適応外使用 (Off-label use )

エビデンスがない！！

## 小児とがん

小児領域とがん領域で未承認薬が多い

適応外使用を余儀なくされている

## 未承認の効能・効果

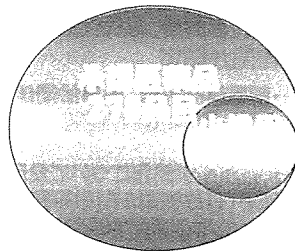
小児への安全性は確立されていない  
使用経験がない

小児を対象とした臨床試験に基づくエビデンスがない

小児への適応はありませんよ！

## 医薬品承認の現状

(審査報告書ベース)



(2001年4月～2006年4月)

## Therapeutic orphan

(Shirkey HC, 1968)

小児における投与量、有効性、安全性について十分なデータがないため、添付文書に小児への用法、用量、安全性などの記載がない

## 治験が必要な理由

### 新薬の開発

新しい効能・効果

新しい用法・用量

新しい投与経路(剤形)



科学的に信頼できるエビデンスを提示  
(後発品の承認には治験は不要)

## 治験の位置付け

被験者 登んで私病みます

担当医 治験は貴重な収入源...

企業 世の康の爲金...

ルールが必要 ⇨ GCP

## GCPとは...

(医薬品の臨床試験の実施の基準)

倫理的、科学的