

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)

石井 淳子 (滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター)

井上 明子 (同上)

大久保陽子 (同上)

川島 弓枝 (同上)

池田 律子 (同上)

久志本佳世 (同上)

坂 晶子 (同上)

神保 早苗 (同上)

A. 研究目的

2004年にNature誌に掲載されたKingの論文¹⁾によると、Lancet, New England Journal of Medicine, JAMAの3誌に掲載された論文の引用数を調査したデータでは、日本から発表された臨床研究の論文の引用回数は欧米諸外国に比較すると極めて少なく、本邦の臨床研究の遅れが理解できる。これまで、本邦の医学部における研究は臨床研究より基礎研究に重点が置かれてきたため、臨床の講座においても基礎研究が重要視されてきた。いわば基礎研究の偏重が臨床研究の遅れをもたらしたといっても過言ではない。

昨年度から厚生労働科学研究費の補助を受け、小児の臨床研究推進に必

要な人材育成に向けた教育プログラムの作成をテーマに活動を行ってきたが、特に医学生に臨床研究の必要性和重要性を理解させることを目的とした講義の実施を中心に取り組んできた。その理由は、教育機関である大学医学部の教育カリキュラムや卒後研修を含む卒後教育の中に臨床研究の占める割合は少なく、極めて不十分であることが容易に推測されるからであった。手はじめに、医学部4年生に対し「医薬品開発と治験の重要性」、「臨床研究における倫理」の講義を行い、5年生の小児科での臨床実習においては「小児の薬物療法における問題点」というテーマで、小児用医薬品開発の難しさとその結果として適応外使用が多いことを解説してきた。

また、医師の臨床研究に対する理解や知識の不足と同時に臨床研究を行う環境の整備がなされておらず、特に小児の臨床研究推進のためのインフラストラクチャーの整備は急を要する課題であることも明らかになっている。そこで、昨年度のもう一つの課題として、小児の臨床研究を専門的に支援できる治験コーディネーター(CRC)の育成に向けた教育プログラム作成についても取り組みを開始した。

今年度はこれらの結果を踏まえ、前年度の活動の継続、あるいは更なる発展を目指し、当該研究者が所属する滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センターで、医学部5年生(前年度に上述した講義を受けた学生)を対象に、

治験における医師やCRCの役割、臨床研究における倫理性と科学的信頼性確保の重要性を理解することを目的とした臨床実習を開始した。この実習により得られる知識によって、医学生が医薬品開発における臨床研究の重要性をどの程度理解し、将来医師になる上でどのように反映できうるかを検討する目的でアンケート調査を実施することにした。さらに、当該研究者が前年度から継続して担当する小児科の臨床実習で、小児の適応を有する医薬品が少なく適応外使用が多いことに起因する小児の薬物療法の問題点を解説し、小児の臨床研究推進の必要性を理解させるとともに、その問題の根源がどこにあるか、どういった解決策が考えられるかについて意見を述べさせることにした。

また、小児の臨床研究に精通したCRC育成を目指し、今年度は滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センターに勤務する2名のCRCを滋賀医科大学小児科の聴講生とし、小児科学の系統講義を受講してもらうことを試みた。そして、この経験が小児の臨床試験を支援する上でどのように役立つか、また、小児の臨床試験のプロトコルを理解するうえで役立つかどうかを検討した。

B. 研究方法

1. 治験管理センターにおける医学部5年生の臨床実習

2007年4月から滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センターにおい

て医学部5年生の臨床実習を開始した。実習に先立ち、対象となる医学部5年生全員にオリエンテーションを実施し、実習を行なう背景と目的、習得すべき項目、実習の方法を説明した(資料1)。実習にあたっては、オリエンテーションに沿って臨床実習の達成評価項目をあらかじめ設定し、チェックシートとして表示した(資料2-1)。臨床実習のスケジュールは資料2-1に示すとおりで、午前8時50分からの実習の説明に引き続き、CRCの被験者対応の場に同行してCRC業務とその役割を理解することを目標とした。その後、治験における医師の業務(責任医師と分担医師の役割)を習得し、CRCの業務との兼ね合いについて理解することを目標に資料3に基づいて解説した。午後には実際の治験プロトコルの読み方について説明した。最後に治験管理センターでの臨床実習に対する感想を記載させ、チェックシートに基づき学生自身と担当CRCにより目標とした達成項目の評価を行った。

また、治験管理センターでの臨床実習が、医学生の治験に対する考え方にどのような影響を与えるかを知る目的でアンケート調査(資料4-1)を実施した。内容は、①国内で治験が活性化しない理由を医師側の問題と社会の問題から考察させ、その解決策について考えるところを記述してもらう、②将来、治験に参加する意思があるかどうかとその理由、③臨床研究に関する講義の必要性、将来臨床研究に従事する上で、現在の講義で足りるかどう

か、足りないとすればどういった内容のものか、治験等の臨床試験に関する講義は医学生のどの時期にあるのかわか、④機会があれば学生でも臨床研究に参加してみたいか、とした。

2. 小児科の臨床実習における「小児の適応外使用の現状」の理解と医薬品開発の必要性に関するアンケート調査（資料 5-1）

昨年からの継続として、小児用医薬品開発の遅れについて講義し、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。

3. トロント大学およびトロント小児病院での医学教育カリキュラムと日本の医学教育カリキュラムの比較

昨年度のカリフォルニア大学サンフランシスコ校に引き続き、2007年9月10-14日に、臨床研究に関する医学部の教育と卒後の教育カリキュラムが整備されたトロント大学およびトロント小児病院を訪問し、臨床薬理学の伊藤真也教授や臨床研究関連部門の担当者と意見交換を行なった。また、収集した資料をもとに日本の医学教育における臨床研究に関する教育カリキュラムと比較検討した。

4. 小児の臨床研究に精通したCRCを育成するための聴講生制度の活用

小児の臨床研究に精通したCRC育成に向け、十分に経験をつんだ滋賀医科大学医学部付属病院治験管理センターに勤務する2名のCRCを2007年4月から小児科の聴講生とし、医学部3年生と4年生を対象とした小児科学

の講義を受講してもらい、それが小児の治験を支援したりプロトコルを読む上でどのように役立つかについて検討した。さらに、実際の小児の治験を担当してもらい、聴講生として得た知識がどういった点で役立つかについて意見を求めた。

C. 結果

1. 治験管理センターにおける医学部5年生の臨床実習

平成19年4月から平成20年1月末までに治験管理センターの実習対象者は75名で、71名が出席した。71名全員がCRCの被験者対応に同行したが、同席を断られたケースはなく、71名全員が被験者対応を見学することができた。チェックシートは71名全員から、アンケートは66名（93.0%）から回収できた。

1) 治験管理センターにおける臨床実習の感想

実習終了直後に学生が記載した感想の抜粋を資料2-2に示す。全員から得られた意見は、多少の書きぶりの違いがあるが、すべてここに集約されているとおりであった。「治験について講義で聞いたことはあったが、患者さんと直接対応しているところが見られ、理解が深まった」、「治験に携わる医師の役割の多さに驚いたが、それを協力する体制や人員が整備されていることがわかった」、「将来治験に携わることがあれば、この実習で学んだことを活かし、正しく治験を実施できるようにになりたい」といった前向き

な意見が多く、なかには「学生時代に臨床研究に参加する機会があってもいいように思う」という積極的な意見も聞かれた。一方、「1日だけの実習だったので治験の全体像がつかみにくかった」、「SOPやGCP、プロトコルの話は学生には多少困難と思われる」という意見があり、今後実習を進めるうえで改善が必要と思われる指摘であった。また、「医師がよい医療を行なうには治験が必要という意識を持った。有意義な実習だった」、「治験がどのように行われているかということが実際に見学できて良かった。CRCの担う業務の大変さとヘルシンキ宣言やGCPの重要性を理解し、将来治験が行えるようになりたい」という、この実習が目指すところを的確に述べた感想も聞かれた。

2) 治験管理センターでの実習後のアンケート調査 (資料4-2)

i) 治験実施の流れについて

実習前に治験の流れについて知っていたかという質問に対し、「知っていた」と回答したのは、34名(51.5%)、「知らなかった」と回答したのは32名(48.5%)であった。

ii) 治験が活性化されない原因と解決法について

医師の問題点として、「医師の多忙さ」、「治験に対する認識不足」が多く、次いで「知識不足」や「インセンティブの不足」が多くあげられていた。この解決策としては、「学生の講義を充実すること」、「医師へのインセンティブを考慮すること」、「医師への

継続的啓発」という回答が多くみられた。

社会に起因する問題点として、「治験に対するイメージが悪い(偏見)」が多くを占め、その解決策として、「メディアを利用した正確な情報提供」、「治験の啓発」、「メディアによる現状の報道」が必要という回答が多かった。

iii) 将来、医師として治験を担当するなど医薬品開発に取り組みたいか

「取り組みたい」と回答したのは28名(42.4%)、「取り組みたくない」と回答したのは5名(7.6%)、最も多かったのは「わからない」で33名(50%)であった。

「取り組みたい」理由として、「薬物療法を行ううえで治験や臨床研究は必要」、「新薬の開発に役立ちたい」、「医師の責任」といった意見が述べられ、「取り組みたくない」理由としては、「自信がない」、「考えたことがない」、「余裕ができれば」があげられた。「わからない」とした理由は様々であったが、「進路が未定」、「医師になってみないとわからない」、「自分の将来が見えない」というような将来に対する不確定な要素が多くを占めた。

iv) 医師になるにあたり、治験を含む臨床研究の知識は必要か

「必要」と回答したのは64名(97.0%)、「わからない」と回答したのは2名(3.0%)で、「必要ない」と回答したものはいなかった。

v) 医学生講義に臨床研究を取り入

れるならどの時期が適当か（複数回答可能）

「1年生あるいは2年生」という回答は7名、以下「3年生」8名、4年生29名、5年生の臨床実習32名であった。その他、薬理学の学習時、臨床実習の前後で2回、医師になってからでよい、という回答があった。

vi) 将来、臨床研究を実施するにあたり、現在の講義数で足りるか

「十分足りる」という回答は1名のみで、「実施するには問題ない」という回答が20名（30.3%）、「不足」が42名（63.6%）、無回答3名（4.5%）であった。

vii) どういった内容の講義があればいいか（複数回答可）

「臨床研究全般」47名、「臨床研究の倫理」28名、「医薬品に関する事項」29名、「医療統計学と臨床研究」33名、「不要」0で、その他として、「今のままでよい」1名、「治験の進め方、実際の治験」2名、「研究成果を診療でいかに活かすかを示す」3名、「治験の必要性」2名、「スタッフとして携わる」1名の回答があった。

viii) 学生の時期に治験（あるいは臨床研究）に取り組む機会があればやってみたいと思うか

「はい」と回答したのは32名（48.5%）、「いいえ」と回答したのは8名（12.1%）、「わからない」と回答したのは26名（39.4%）であった。

ix) 学生の時期に治験（あるいは臨床研究）に取り組むとして、足りないものは何か（複数回答可）

「時間」と回答したのは26名（39.4%）、「知識」29名（43.9%）、機会43名（65.2%）であった。その他として、「患者からの信頼」、「経験」、「周囲の理解」、「やる気」、「技術」、「興味」、「動機」、「治験に対する考え方」、「システム」という回答が得られた。

2. 小児科の臨床実習における「小児の適応外使用の現状」の理解と医薬品開発の必要性に関するアンケート調査

平成19年4月から平成20年1月までに臨床実習で小児科をローテートした5年生は70名で、そのうち休日や休講で講義が実施できなかった15名を除く55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5-1）では51名（92.7%）から調査用紙を回収できた（資料5-2）。

i) 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たか

「知っていた」と回答したのは18名（35.3%）で、「知らなかった」と回答したのは33名（64.7%）であった。

ii) 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）があるが、何が問題で、どういった解決法があると考えられる

か

資料5-2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対する採算性の問題 (30名)
- ・ 利益優先 (17名)
- ・ 小児の治験の難しさ (10名)

という回答が多く、その解決策として、

- ・ 小児用医薬品開発に対する国からの補助 (35)
- ・ 企業へのインセンティブを考慮 (23)

という回答が最も多くを占めた。他に、

- ・ 小児に必要な薬の治験を義務化 (5)
- ・ 小児の治験の法的整備 (4)

という回答があげられた。

医師の問題点として、

・ 適応外使用に対する認識不足 (28) が最も多く、

- ・ 治験に対する認識不足 (7)
- ・ 時間と知識の欠如 (10)

という指摘があった。その解決策としては、

- ・ 適応外使用の資料配布や勉強会の実施 (8)
- ・ 医薬品承認や治験の重要性を医師に教育する (7)
- ・ 医学部学生への教育を行う (8)
- ・ 適応外使用の認識を変える (6)

といった医師や医学生への教育を勧めるべきという回答が多くみられた。

また、社会の問題点として、

- ・ 適応外使用の現状が知らされていない (29)

- ・ 治験の重要性が理解されていない (7)

- ・ 医薬品開発や適応外使用に無関心 (8)

があげられ、その解決策として、

- ・ マスメディアへの情報提供 (14)
- ・ マスコミを利用した現状の報道 (10)

- ・ 治験の啓発を行う (6)

という回答が多かった。

iii) 小児の適応外使用問題を解決するにあたり、医学教育や小児科医の活動で不足しているものは何か

という問いに対し、

- ・ 社会への公表と啓発 (15)
- ・ 医学教育で正しい医薬品の使用法を教える (11)

という回答が多かった。

iv) 将来、医師として治験を担当するなど医薬品開発に取り組んでみたいか

「はい」と回答したのは29名 (56.8%)、「いいえ」は3名 (5.9%)で「わからない」が19名 (37.3%)であった。

「はい」と回答した理由としては、

- ・ 医薬品開発に取り組むことが患者さんの利益となる (4)
- ・ 医療の進歩につながる (3)
- ・ 必要な医薬品の開発に取り組むことは医師の業務の一つ (2)

・ 適切で安全な治療を行ないたいなど、医薬品開発の必要性と適応外使用の解決が理由に述べられていた。

一方、「いいえ」とした理由として、

- ・ 医薬品開発の重要性は認識できる

が、具体的なイメージがない
・ そのようなことを考えたことがない
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、

- ・ 興味はあるが、責任が大きすぎる
- ・ 将来のことがわからない
- ・ 医薬品開発の重要性はよくわかるが、治験を担当することの具体的な内容や仕事量がわからない
- ・ 煩雑すぎて診療業務と両立できるかわからない
- ・ 時間的余裕がないかもしれない
- ・ 医薬品そのものについて理解できていない

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や時間的な余裕を危惧することがあげられていた。

3. トロント大学およびトロント小児病院での医学教育カリキュラムと日本の医学教育カリキュラムの比較

2007年9月10-14日にトロント大学およびトロント小児病院を訪問し、臨床薬理学の伊藤真也教授や臨床研究関連部門の担当者と意見交換を行なった。

資料6に示すように、トロント大学における医学教育には、学生が研究に取り組むことのできるように配慮した CREMS (Comprehensive Research Experience for Medical Students) と DOCH (Determinants of Community Health) という2つのプログラムがあった。前者は医学生が夏休みを利用し

て研究の基礎を理解できるように配慮されたもので、選択カリキュラムに組み込まれている。希望があれば1年間コースに入ることも可能で、この場合、医学生に対し大学と主任研究者から研究費(給与)が支払われるよう配慮されており、毎年ほぼ同数の医学生が基礎研究と臨床研究に取り組んでいるということであった。後者は医学部1年目から医学生全員の通年のコアカリキュラムとして設けられたプログラムで、週に5時間、希望する部署を選択し、自主的に研究を行うことができるようになっていた。

これらのプログラムは、大学内の ICES (Institute for Clinical Evaluative Science) を中心に連動し、大学の関連病院で今回筆者らが訪問した The Hospital for Sick Children (SickKids などの7つの施設で学生が臨床研究に参加できるシステムが構築されていた。これらの臨床研究プログラムは、卒後教育とも関連し、例えば SickKids では、CHES (Child Health Evaluation Sciences) Program の中で、研究したい分野を選択し、従事することが可能になっている。

これらの詳細については、分担研究者の土田がこの研究報告書の中に報告しているので省略する。

4. 小児の臨床研究に精通したCRCを育成するための聴講生制度の利用

小児の臨床研究に精通したCRC育成に向け、3年以上の経験を有する2名のCRCを2007年4月から小児科の聴講生とし、医学部3年生と4年生を対

象とした小児科学の講義（資料7）を受講してもらった。CRC業務の関係で、両名がすべての講義に出席することはできなかったが、実際に小児の治験を担当してもらったところ、「小児の成長や発達生理を理解することは、同意説明を行ったり治験薬の服用を説明する際に有用であり、さらに疾患に対する知識を得たことは、プロトコルにある検査の必要性や有効性および安全性評価のポイントを理解するうえで極めて有用であった」との回答を得た。

D. 考案

1. 臨床研究に対する医学部の教育のあり方について

この厚生労働科学研究費の補助を受けて昨年度に実施した研究の結果明らかになったように、研修医や小児科医が卒業後に、臨床研究の基本的な事項や医薬品開発における治験の重要性、さらに小児薬物療法における適応外使用の現状や問題点を知る機会には皆無に近い²⁾。今年度から実施した治験管理センターにおける臨床実習は、学生が早くから治験をはじめとする臨床研究に接する機会となり、学生にとって目新しく映ったと同時に、臨床研究に関心を持つ上で意義深いものになったと思われる。「治験について講義で聴いたことはあったが、患者さんと直接対応しているところが見られ、理解が深まった」、「将来治験に携わることがあれば、この実習で学んだことを活かし、正しく治験を実施

できるようにになりたい」等、講義だけでは漠然としていた治験のイメージが具体化され、その重要性と必要性が認識されたという感想が多かった。こういった感想から判断すると、治験管理センターでの臨床実習を経験した学生達は、現在の医師が臨床の現場で臨床研究に対して抱いているような違和感を持つことなく臨床研究に取り組める可能性を示唆している。また、国内の医薬品開発の現状に対し、学生が想像していたより遅れていること、その原因として医師の多忙性や本邦の一般的な傾向として治験に対する認識が低く被験者の登録が進みにくいことを危惧する回答が多く、医学部の教育だけでなく社会へのさらなる啓発が必要との意見が聞かれた。しかし、将来治験に積極的に取り組みたいと回答した医学生は半数にとどまり、学生達が自分自身の進路、臨床医の多忙さと臨床能力習得の優先など、将来、臨床研究に積極的に取り組む上での不安感を感じていることもこの結果からうかがえた。実際、小児科の臨床実習で行なった調査から、小児の医薬品開発の遅れと適応外使用に対しては、医師の治験や適応外使用に対する認識を高める必要があることを理解しながら、小児科医の多忙性について言及し、「将来、医師として治験を担当するなど医薬品開発に取り組んでみたいか」という質問に対しては「わからない」という回答が多かった。小児の臨床研究を推進するために、小児科医の医薬品開発や適応外使用の認

識を高めると同時に、現在の小児科医の過酷な勤務を改善する策を講じる必要があると考えられた。

もう一つ重要な課題は、医学生には臨床能力の習得のほうが発験を含む臨床研究への参加より優先するという考え方が存在することである。昨年訪問したカリフォルニア大学サンフランシスコ校や今年度に訪問視察したトロント大学においては、CREMS や DOCH といった医学生を対象にした臨床研究を理解するためのプログラムがあり、夏休みを利用しての研究活動への参加や、希望すれば1年間の収入が保証された環境で研究に取り組むというシステムが構築されていた。医学生の早期に臨床研究の基礎を学び、実際に研究に参加できる制度が、臨床実習や卒後の臨床の場で、EBM (evidence based medicine) を実践する姿勢を身につけるうえで効果を発揮していると考えられた。治験管理センターの実習に対する感想の中に「学生時代に臨床研究に参加する機会があってもいいように思う」というのがあったように、本邦の医学教育においても、臨床研究に取り組むことは医師としての臨床技術習得のひとつであるという考え方を確立し、臨床研究を理解し親しめるようなカリキュラム構築が必要と思われる。今回の医学生に対するアンケート調査から、医学教育において臨床研究の講義は少なく、臨床研究全般の知識や倫理、統計学などの講義が必要という印象をもたれており、臨床研究を活性化する

ためには、まず医学生に対する臨床研究についての講義を充実する必要があることが明らかになった。さらに、「学生時代に臨床研究に参加してもよい」と回答した医学生は半数を超え、「知識」と「機会」を与えていくことで実現できる可能性がある。本邦においても、医学生が臨床研究に参加できるプログラムを設定するなど、現在の医学教育のカリキュラムを根本的に見直すことが必要で、文部科学省を含めて解決すべき課題と思われる。

2. 小児の臨床研究に精通したCRC 育成に向けた小児科聴講生の活用

昨年の研究で、CRC が小児科学の知識を得ることが小児の治験を支援する上で役立つということが実証されたことを受け、今年度は2名のCRCに小児科の聴講生として系統講義を受講してもらった。講義によって得られた知識は、同意説明や治験薬の服用を説明する際に被験者の成長過程を考慮した対応を可能とし、さらに疾患に対する知識によりプロトコルで求められる検査の必要性や有効性や安全性の評価のポイントを理解するうえで有用であったことが明らかになった。しかし、小児の発達生理や疾患に対する知識は得られても、被験者の両親の心理を理解するには十分でなく、小児科だけでなく、疾患を持つ両親の心理学等の知識が必要と考えられた。また、小児の治験を支援するうえで、成人とは異なった技術を必要とすることから、小児領域の専門CRC 育成は

不可欠と考えられるが、現在、看護師、薬剤師、臨床検査技師の資格を有するCRCが多くを占める中、小児の領域においては、保育士、栄養士、あるいは児童心理学を学んだCRCの存在が重要となってくると思われる。次年度以降の計画として、これらの職種の人材から小児科の聴講生を募り、背景となる経験と医学的な知識を兼ね備えることで、小児の臨床研究の支援に幅ができるかどうかを検討し、できればこのプログラムを修士課程にまで発展させることを考えていきたい。

E. 結論

治験管理センターにおける臨床実習は、医学生が早くから治験をはじめとする臨床研究に接する機会となり、臨床研究に関心を持つ上で意義深いものと思われる。そして、将来、臨床研究を前向きにとらえ、積極的に取り組んでいくことを期待させる。しかし一方で、医学生が自分自身の進路、臨床医の多忙さと臨床能力習得の優先など、将来、臨床研究に取り組む上で不安を感じていることも明らかになった。このような不安を払拭するには、本邦の医学教育においても臨床研究の講義を充実させ、早期に基礎を学び理解し、実際に臨床研究に参加する機会のあるカリキュラム構築が必要と思われた。

また、小児の臨床研究を専門とするCRC育成は小児の臨床研究推進に不可欠であるが、小児科の聴講生として得た知識は実際の支援業務で有効であ

ることが改めて実証された。今後、看護師、薬剤師、臨床検査技師の資格を有するCRCだけでなく、保育士、栄養士、あるいは児童心理学を学んだ経験を有する人材を募り、小児科の聴講生制度を利用しながら小児専門のCRC育成の教育プログラムを作成する必要があると考えられた。

F. 参考論文

- 1) King, DA, The scientific impact of nations. *Nature*, 430:311-316, 2004
- 2) 厚生労働科学研究費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に関する研究」平成 18 年度総括・分担研究報告書（主任研究者：中川雅生）

G. 研究発表

- 1) 中川雅生、石井淳子、井上明子、大久保陽子、川島弓枝、池田律子、久志本佳世、坂晶子、高岡素子、治験管理センターにおける臨床実習、第 回日本臨床薬理学会、2007. 11. 28-30、宇都宮

資料 1

5回生臨床実習オリエンテーション 治験管理センター 2007. 4. 10

治験管理センター臨床実習

治験管理センター
中川雅生

講師の自己紹介

昭和54年京都府立医大小児科研修医

薬に強い持たず。

平成4年滋賀医科大学小児科講師

実験試薬を患者さんに投与…いいの？薬がなぜいいの？

平成14年厚労省医薬品審査センター

今までよく無事でこられたなあ…

平成16年滋賀医科大学治験管理センター長

監や監は試験を並べて試験して薬がどうなるようになった…

治験管理センターの歴史

平成9年

新GCPの実施により設立（初代センター長：吉川隆一）
構成員：4名の専属CRC（非常勤）

平成15年

病院1階の現在の場所へ移転
専属事務職員（非常勤）の配置

平成16年

ゲノムプロジェクトへの参加とCRCの増員
専属センター長の配置（助教級）
高度先進医療の検討開始

平成17年

CRCの常勤化（2名）と看護部から人員配置
治験以外の臨床研究支援開始
常勤専属事務職員の配置

平成18年

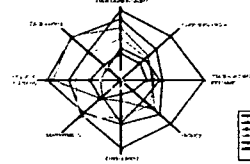
滋賀治験ネットワークの設立と事務局業務開始

平成19年

5回生臨床実習受け入れ開始

本邦の臨床研究の実力

日本人の研究発表がどれだけ引用されているか



Nature 430 311-316 (2004)から

| 発原国 2000~2005年 | NEJ/Lancet/JAMA 3誌合計 |
|-------------------|-------------------------|
| 米国 | 5,163 |
| 英国 | 1,764 |
| カナダ | 383 |
| ドイツ | 338 |
| オーストラリア | 280 |
| フランス | 269 |
| スイス | 207 |
| 日本 | 116 |

国際共同治験と医薬品の承認

国際共同治験実施数

売り上げ上位99品目の承認数

| 国名 | 順位 |
|-----|-------------|
| 米国 | 1位 |
| ... | |
| 韓国 | 23位 |
| ... | |
| 日本 | 60位(アジアで4位) |

| 国名 | 医薬品数 |
|-----|------|
| 米国 | 98 |
| ... | |
| 日本 | 60 |

オリエンテーションの内容

- I. 実習の目標
- II. 治験とは
 - 科学性と倫理性
 - 専門用語と略語
- III. 験管理センターの業務
- IV. 守秘義務

1. 臨床実習の目標

臨床実習の目標

1. 医薬品開発における治験の重要性を理解する
2. 治験をはじめとする臨床研究の科学的・倫理的な考え方を習得する

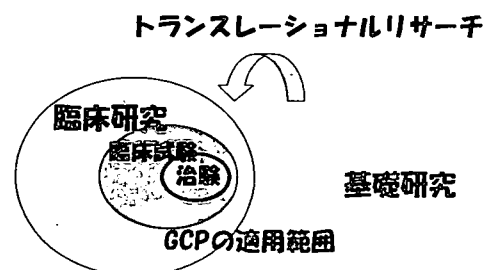
臨床実習における行動目標

1. 治験における医師の業務を理解する
2. 治験における治験コーディネーターの業務を理解する
3. 治験に関する用語を正しく説明できる
略語が理解できる
4. 治験管理センター業務を理解する
5. 医薬品の開発過程と承認について理解する
6. ヘルシンキ宣言や臨床試験の実施に関する基準（GCP）の精神を述べることができる

II. 治験とは

治験・・・

医薬品等の承認申請のため厚生労働大臣に提出する資料収集を目的に行われる臨床試験



被験者への倫理性と安全性確保
データの科学的信頼性
特別なルール
GCP

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)

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

治験の位置付け

被験者 喜んで参加します
担当医 治験は貴重な収入源…
企業 世の薬の源泉…

ルールが必要 ⇒ GCP

GCPとは・・・

Good Clinical Practice
(医薬品の臨床試験の実施の基準)

倫理的、科学的

「法令」の構造

法律 立法機関である国会が制定
薬事法、医師法、国民健康保険法…
命令 行政機関が制定
政令(内閣)・薬事法施行令、薬事法関係手数料令
省令(各省の大臣)・薬事法施行規則、
改正GCP
告示(各省の大臣が所掌業務について公示する)
訓令・通達(通知)(行政機関が所掌事務に関して諸機関や職員に、法令の解釈や運用方針等を示す)

GCP評価の精神

「・・・被験者の人権、安全及び福祉の保護のもとに、治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たものである。」(薬審第455号、薬安第68号、平成9年5月29日)

- ⇒ 被験者の安全確保
- ⇒ 治験の質と成績の信頼性確保

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。

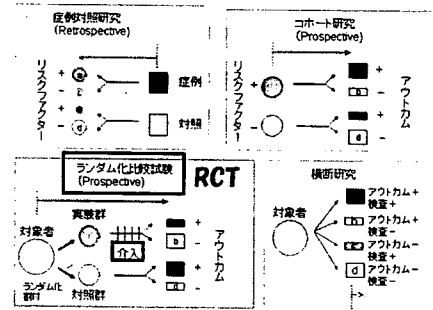
中国語：循証医学、実証医学、証拠医学

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！

主な研究デザインの分類



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命的となるため、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。

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

臨床研究の倫理

優れた臨床研究とは

Feasible 実行可能
Interesting 興味深い
Novel 斬新
Ethical 倫理的
Relevant 有意義

FINER

非倫理的臨床研究

ナチスドイツの人体実験

マスタードガス、低体温実験

→ Nuernberg Code (ニュルンベルグ綱領)
被験者の同意

タスキギー事件

梅毒の自然経過観察

→ Belmont Report (ベルモントレポート)
人格尊重、善行、正義の3原則

ヘルシンキ宣言

ヘルシンキ宣言

(World Medical Association)

医師倫理のバイブル

- ①倫理的配慮のもと、科学的に適正な試験計画書（プロトコル）作成と遵守
- ②第三者の委員会による試験計画書および同意説明文書の承認
- ③文書によるインフォームド・コンセントの取得（文書同意）

倫理委員会、治験審査委員会（IRB）

医療統計学

インフォメーションからインフォーマティクス

3つのうそ（マーク・トウェイン）

いわゆる嘘

知っていながら黙っている嘘

統計学

医療統計学

検定法

平均、分散、標準偏差

相関係数

95%信頼区間

フロペンシティ・スコア

等々

よく勉強してください！

医療人として求められること

統計学の熟知

数字の意味

患者さんの心

数字で表される

数字で表されない

本当の意味でのEBMの実践

治験の用語

治験
治験審査委員会
被験者
依頼者
プラセボと実薬（治験薬）
業務手順書
有害事象と副作用
合併症
二重盲検比較試験 等々

治験の用語

GCP (Good Clinical Practice)
CRC (Clinical Research Coordinator)
SOP (Standardization of Practice)
IRB (Institutional Review Board)
AE (Adverse Event)
CRF (Case Report File)
RCT (Randomized Controlled Trial)

Ⅲ. 治験管理センターの業務

治験管理センターの業務

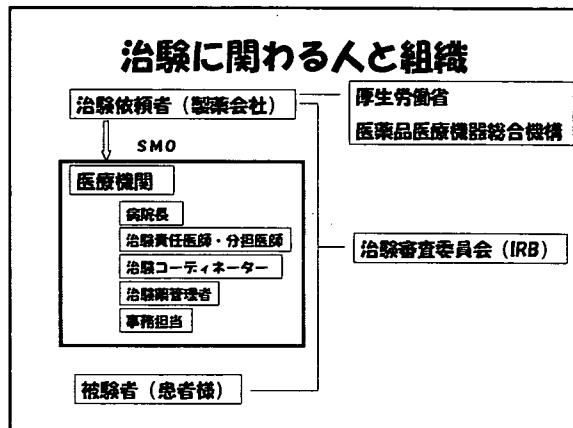
1. 治験の支援
2. 治験以外の臨床研究支援
3. 先進医療技術の推進支援
4. ゲノムプロジェクト推進
5. 滋賀県治験ネットワーク推進

治験管理センターの構成

| | |
|-----------------|-----|
| センター長 | 1名 |
| 副センター長（兼務） | 2名 |
| 治験コーディネーター(CRC) | 11名 |
| 事務職員 | 3名 |
| 治験薬管理室長（兼務） | 1名 |

治験管理センターの業務

1. 治験の支援
2. 治験以外の臨床研究支援
3. 先進医療技術の推進支援
4. ゲノムプロジェクト推進
5. 滋賀県治験ネットワーク推進



- ### 治験に関わる人
- 病院長
 - 治験責任者
 - 治験責任医師・分担医師
 - 治験実施の責任者 (被験者の安全性・治験の倫理性)
 - 治験コーディネーター (CRC)
 - 治験実施の協力者 (支援)
 - 治験管理センターの主たる業務

- ### 治験コーディネーター
- 1) GCPにのっとって行われる治験に関わる業務に医学的判断を伴わない点で協力する
 - 2) 仕事内容
 - ① インフォームドコンセント (同意説明) の補助
 - ② スケジュール管理
 - ③ 症例報告書作成
 - ④ 書類の保管

- ### 治験の流れ
1. 打診
 2. 施設選定
 3. 申し込み
 4. 治験審査委員会 (IRB)
 5. 契約
 6. 治験実施
 7. 有害事象
 8. 推察審査
 9. 直接閲覧
 10. 症例報告書 (調査票、ケースカード、CRF) 作成
 11. 問い合わせ
 12. 治験終了・中止報告、治験薬の回収
 13. 監査・実地調査

- ### 治験管理センターの業務
1. 治験の支援
 2. 治験以外の臨床研究支援
 3. 先進医療技術の推進支援
 4. ゲノムプロジェクト推進
 5. 滋賀県治験ネットワーク推進

- ### 臨床研究支援
- 1) 院内臨床研究の活性化
 - ⇒ 治験への理解と親しみ
 - 2) 多施設共同型臨床研究の支援
 - コーディネーター派遣

治験管理センターの業務

1. 治験の支援
2. 治験以外の臨床研究支援
3. 先進医療技術の推進支援
4. ゲノムプロジェクト推進
5. 滋賀県治験ネットワーク推進

先進医療技術の推進支援

- 1) 臨床研究の一つの部門
- 2) 審査委員会の開催
センター長が審査委員長

治験管理センターの業務

1. 治験の支援
2. 治験以外の臨床研究支援
3. 先進医療技術の推進支援
4. ゲノムプロジェクト推進
5. 滋賀県治験ネットワーク推進

ゲノムプロジェクト推進

個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト（主任研究者：中村祐輔）への共同研究施設としての参画



7000人のサンプル収集
バイオバンクジャパンから資料提供

治験管理センターの業務

1. 治験の支援
2. 治験以外の臨床研究支援
3. 先進医療技術の推進支援
4. ゲノムプロジェクト推進
5. 滋賀県治験ネットワーク推進

治験活性化3カ年計画

（厚生労働省、文部科学省）

1. 治験のネットワーク化の推進
2. 医療機関の治験実施体制充実
3. 患者様の治験参加を支援
4. 企業における治験負担の軽減
5. 臨床研究全体の推進

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

IV. 守秘義務

守秘義務

治験管理センターでの実習において
 被験者の個人情報
 依頼者の特許関係
 など、極秘資料に触れることがあります。

これらを外部に漏らすことは絶対に避けて下さい。

実習の予定

8時50分 オリエンテーション
 （治験管理センター）

9時00分 CRC業務（被験者対応）の見学
 （各科診療科外来）

10時40分 治験における医師の業務

12時00分 昼休み

13時00分 臨床試験プロトコルの実際

16時00分 総括

チェックリスト

| 行動目標 | 本人評価欄 | 担当者評価欄 |
|-------------------------------------|-------|--------|
| 治験における医師の業務が理解できた | | |
| 治験におけるCRC業務が理解できた | | |
| 医薬品の承認における治験の重要性について正しく説明できる | | |
| 医薬品の開発について正しく説明できる | | |
| 臨床研究における倫理性について ヘルシンキ宣言の精神を説明できる | | |
| GCP評価の精神を説明できる | | |
| 治験の用語を正しく述べることができる | | |
| 臨床研究の略語を正しく説明できる | | |