

床試験である治験については制度的枠組みも含めた体制の整備が進みつつあるが、治験以外の臨床研究については倫理指針をはじめとしたガイドラインに基づき実施されている段階であり、今後、制度的枠組みの整備も含めた体制の整備が課題となっている。このような中、臨床研究の推進にあたっては、被験者保護等に関する規制的な制度整備のみならず、臨床研究者等の人材の確保・養成のための取組が重要なことに留意することが必要である。

(臨床研究を推進するための組織体制の整備)

- ・ このため、地域の医療機関とも連携しつつ、大学を中心に治験を含めた臨床研究を推進するための組織体制の整備が必要であり、その機能としては、実施施設への支援といった実務の他に、臨床研究のデータセンターとしての役割や、大学院等における教育や研修の充実による専門家養成の役割の推進が求められる。その際、臨床疫学や生物統計学の専門的知識を有する公衆衛生分野の専門家が、データセンター等において重要な役割を担うことも考えられる。

(全国的な拠点整備等)

- ・ さらに、臨床研究者等の人材養成やそれに基づく臨床研究を推進するために、全国的な拠点を整備し、臨床研究者の教育・研修・実施支援の一貫した体制を構築することが望まれる。その際、医師だけでは質の高い臨床研究を行うことは困難であり、データマネジメントや生物統計に関する統計解析等を行うデータセンター等の支援部門の整備や、疫学・生物統計家、臨床薬理専門家、CRC（治験コーディネーターまたは臨床研究コーディネーター）等の支援スタッフの人材養成も重要である。
- ・ このため、臨床研究や研究者の総合的な支

援を行う ARO (Academic Clinical Research Organization) を整備し、臨床試験の登録・管理に基づく診療情報の収集・解析等のデータセンターとしての機能・役割や、研究プロジェクトの進捗管理、臨床研究者や支援スタッフに対する教育・研修を総合的に行う機能・役割を担うことが求められる。その際、ARO は、医師、疫学・生物統計家、臨床薬理専門家、CRC 等の多様な職種・分野の人材に対する教育・研修を一元的に行うとともに、医学生の臨床実習や大学院生やレジデントの受け入れを行うことも考えられる。このような機能・体制を全ての大学病院に整備することが理想的であるが、既存の大学病院の取組や体制を活用しつつ、段階的に拡大することが現実的であろうことから、拠点となる大学病院において ARO を整備し、ここを核として専門的人材の養成等の推進を図るとともに、多施設共同の研究・研修等の実施も含め、多大が食うの臨床研究においても利用可能な体制にしていくことが望まれる。

- ・ なお、ARO による人材育成にあたっては、e-Learning 等の活用による効率的で広域的な対応も有効である。例えば、ARO にネット上のサーバーを設け、学内外の関係者が臨床研究者等の養成に必要な教材等を集積し学習できる環境を整備すること等が考えられる。また、客観的な評価基準に基づく専門的技能の証明・認定等の取組を行うことも考えられる。

(全国的な連絡協議会の開催)

- ・ また、現在、各大学病院においては臨床試験部等の組織が設けられているが、各組織の連携やネットワークの構築の観点から全国的な連絡協議会を開催することも必要である。その際、前述した ARO を整備した

大学病院が、連絡協議会において中核的な役割を担うことも考えられる。

(臨床情報の基盤整備)

- ・電子カルテや診療情報システム等医療機関における電子化が進む中、得られた統計情報の活用の方法や体制を有機的に整備し、臨床研究の基礎データに活用する等、臨床情報の基盤整備も求められる。このような基盤整備は、診療科を横断して大学病院全体として整備することのみならず、全国的な展開を見据えた整備が望まれる。

(大学間のネットワークの構築等)

- ・さらに、臨床情報に加えて、国際共同治験を受け入れられる体制も含め、臨床研究基盤の体制の整備について、大学病院が連携、共同して取り組むことも必要である。現在、臨床への橋渡し研究に関しては、全国的な支援機関の整備等の取組が開始されようとしている。また、臨床研究に関しても、「大学病院臨床試験アライアンス」など、大学間ネットワークを構築する取組が出始めており、このような取組の推進や国の支援が望まれる。なお、このような取組の推進のためにも、前述した ARO の整備等は有効であると考えられる。

(ワンストップオフィスの設置)

- ・治験に関しては、欧米の場合は治験責任者と治験依頼者（製薬企業等）の直接契約であるのに対し、我が国の場合は医療機関の長（大学病院長等）と治験依頼者との契約であり、このことを活かし、病院のセクター化を効率よく進め、治験依頼者への対応を一元化したワンストップオフィスを大学病院に設置することも望まれる。その際、このような組織の設置により、治験依頼者への対応のみならず、国民の一層の理解を深めるための啓発の充実や被験者への積極

的な対応を図ることが必要と考えられる。

(審査委員会等の整備等)

- ・また、臨床研究における質や安全性を確保するために、IRB (Institutional Review Board) 等の審査委員会や倫理委員会の整備と、委員に対する、統一的な教育プログラムの確立も含めた教育の充実も必要である。

(民間等との人事交流)

- ・さらに、臨床研究のみならず、その成果を実際の医療へ展開する臨床への橋渡し研究を推進するためには、大学病院における、民間や規制当局等との人事交流の推進も有効と考えられる。

(学部教育の充実)

- ・大学教育においても、臨床研究に必要とされる基本的知識の修得等学部教育の充実を図ることが求められる。その際、臨床薬理や臨床疫学等の教育研究組織の整備充実や、公開講座も含めた社会人に対する教育機会の提供の充実も必要である。なお、臨床研究に必要とされる基本的知識としては、具体的には、

- ① 臨床研究・臨床試験の必要性
  - ② 医薬品・医療機器の研究開発のステップ
  - ③ 臨床研究に適用される倫理指針・規制
  - ④ 倫理審査・インフォームドコンセント
  - ⑤ 臨床研究・臨床試験のデザインと限界
  - ⑥ 安全性確保の義務
  - ⑦ 臨床研究の立案（文献検索の演習、Plan-Do-See の考え方）
  - ⑧ 生物統計に関する基本的知識と演習
  - ⑨ 研究報告書のまとめ方
  - ⑩ 信頼性の確保（品質管理の基本的知識、記録の保存）
  - ⑪ 臨床試験の登録・公開
- などが考えられる。

(公衆衛生大学院の整備等)

- ・ なお、前述したように、臨床研究の充実のためには、公衆衛生分野の大学院の整備を促進することが必要であり、それに必要な教員の養成やカリキュラム開発、修了者の社会での活躍の場の拡大等の処遇の改善など、関連する施策を進めていくことが求められる。

(臨床研究者の動機づけ等)

- ・ 臨床研究者の動機づけやインセンティブの付与も重要であり、学会認定や業績評価における臨床研究の評価、臨床研究経験を教員募集時等の履歴書の記入事項とする等の人事面での評価等の取組も求められる。

ここで示されている施策のうち、本研究と最も関連が深いのは学部教育の充実（筆者下線部）ということであろう。組織の整備充実等、いわば内外のインフラストラクチャー整備や公開講座等に関する事、あるいは公衆衛生大学院の整備などについては後の議論としたい。

つまり、基本的知識として提示された、①臨床研究・臨床試験の必要性、②医薬品・医療機器の研究開発ステップ、③臨床研究に適用される倫理指針・規制、④倫理審査・インフォームドコンセント、⑤臨床研究・臨床試験のデザインと限界、⑥安全性確保の義務、⑦臨床研究の立案（文献検索の演習、Plan-Do-Seeの考え方）、⑧生物統計に関する基本的知識と演習、⑨研究報告書のまとめ方、⑩信頼性の確保（品質管理の基本的知識、記録の保存）、⑪臨床試験の登録・公開などの内容については申し分ない。後に、将来勤務医や開業医となる者についても学部・大学院教育で一定の研究マインド（研究への興味や研究者としての考え方）を養う必要があることが強調されている<sup>5,7)</sup>。これらをどのように学部教育に取入れることができるのか

ということが難題である。提示された上で実際の教育として運用されることが重要である。

さらに、それぞれの項目において、小児の場合の考え方を挟み込むことはできないか。

項目的には、これはまさに2.の臨床研究教育に必要なものは何かで考慮の末出てきたことに一致する。これら項目を軸として、医学生、研修医・レジデント、フェロー、スタッフ等のそれぞれの時期に最も有効と考えられる臨床研究教育を考えていくということに繋げたいものである。

文部科学省によれば、平成19年4月には同省への提言「医学教育の改善・充実に関する調査研究協力者会議」の最終報告が全国の医学部をもつ大学には既に発信されたということであった。

昨年度実施した国立成育医療センター総合診療部レジデントを対象とした臨床研究等に関する意識調査から窺い知れる教育の実態は5～7年前の医学部、3～5年間の研修医、数年前から現在のレジデントに対するものに相応するはずであるので、本提言が反映されている可能性はまだ少ない。

医学部を持つ大学でこの提言がどの程度浸透しているものであるのか、今後検証する必要があるであろう。

また卒後は大学病院に限ることなく、研修医、レジデントやフェローを教育している病院すべてで、この提言のような臨床研究教育が進められていく必要があると考えられるが、果たして大学病院以外の教育研究病院には発信されたのだろうか。文部科学省と厚生労働省の連携も大切な要素となろう。

臨床研究の推進で提言された内容がいかに関行されるか、これが要である。

実は、この文部科学省への提言「医学教育の

改善・充実に関する調査研究協力者会議」の最終報告がなされた後、平成19年5月25日、長期戦略指針「イノベーション25」<sup>8)</sup>が閣議決定され、平成19年4月18日には内閣官房長官主宰の新健康フロンティア戦略賢人会議では「新健康フロンティア戦略」<sup>9-13)</sup>が決定される等、科学技術を巡る政府の動向には目を見張るものがある<sup>14)</sup>。「イノベーション25」でも、「革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略」<sup>15, 16)</sup>の政策推進が謳われており、「新健康フロンティア戦略」でも、医療・福祉技術のイノベーション（研究開発力）が具体的内容に挙げられており（実は、小児領域の医薬品のことには直接触れられていないものの、別項で、子どもを守り育てる健康対策というものが挙げられている）、即ち、「革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略」を推進することに他ならない。なお、「革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略」については、Lancetでも報告された<sup>17)</sup>。「革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略」には、「世界最高水準の医薬品・医療機器を国民に提供」、「医薬品・医療機器産業を日本の成長牽引役に」ということが冠され、「日本先行開発・日本参加の世界同時開発を目指した施策群」には、①研究資金の集中投下、②ベンチャー企業の育成等、③臨床研究・治験環境の整備、④アジアとの連携、⑤審査の迅速化・質の向上、⑥イノベーションの適切な評価、⑦官民の推進体制の整備が挙げられている。

今や国を挙げて、文部科学省への提言「医学教育の改善・充実に関する調査研究協力者会議」の最終報告を実施する体制になったと言えよう。後は検証しつつ効率的に進めるのみである。

## 7. 欧州小児薬理学会の主催するこどもの医薬

### 品（開発のための）評価の講義聴講

本年度の報告書作成は渡航前に行ったため、講義内容等に関する考察は来年度の報告書で行いたい。

なお、参考までに、現時点（平成20年1月末）での講義予定を資料2.に示しておく。

## 8. 臨床研究教育の中で小児領域で特化すべきものは何か

臨床研究教育の中で小児領域で特化すべきものは何か。

2. 臨床研究教育で必要なものは何かで示したように、臨床研究とは何か、臨床研究教育の中で取り扱うべき項目が臨床研究教育の縦系になるのであれば、本研究の使命である、臨床研究教育として小児領域で留意すべきことがその横系となるのではないだろうか。

小児領域で留意すべきことは、対象が小児であることに他ならない。

小児領域で留意すべきことは、

その臨床研究はこどもたちにとって真に必要であるのか、どのようにこどもたちを擁護できるのか、こどもたちにとってできる限りの安全が担保できているのかやその必要な年齢層について考慮されているのかなどといったことではないか。

## 9. 日本の実情に即した、特に小児領域を中心とした臨床研究教育への到達

・ 臨床研究教育の基本的事項は、

① 臨床研究とは何か（含む医薬品開発）

臨床研究の倫理的原則

臨床研究の科学性の確保

（臨床研究の信頼性の確保）

② 臨床研究デザイン

③ 対象が小児である

#### ④ その他

である

- ・ 医学部学生、研修医、レジデント、フェローやスタッフそれぞれの時期に最も有効な臨床研究教育形態は何であるかを常に考え、有用な臨床研究教育を目指す
- ・ 臨床研究教育の一方法論として、特に医学部において効果的であろう、医薬品開発という側面から臨床薬理学と臨床試験を連

結させた教育を目指す

- ・ 臨床研究や臨床市懸念の（外部）講義で利用できるものは利用する（例えば **e-learning** 等）
- ・ 状況により、大学院で専門的に学ぶ選択肢も存在する
- ・ 小児領域の臨床研究であるならば、小児で留意すべきことを明確化しながら研究を進めるよう心がける

資料 1. : トロント大学及びトロント小児病院見学予定表

**Itinerary**

**Period: September 10-14, 2007, Toronto**

**Visiting team:** Dr. Nao Tsuchida (Division of Pediatric Medicine and Clinical Research Department of Interdisciplinary Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo), Dr. Masao Nakagawa (Associate Professor, Department of Pediatrics; Director, Clinical Research Center, Shiga University of Medical Science), and Dr. Masaki Ohno (Professor, Department of Human Development and Education, Kyoto Women's University)

**Purpose**

To observe education systems and activities regarding clinical research and drug studies in Paediatrics, including research infrastructures, at University of Toronto, and Hospital for Sick Children.

**September 10 (Monday)**

Time	Activity	Place
10:30 am	Meet with Dr. Shinya Ito Professor and Head Division of Clinical Pharmacology & Toxicology Hospital for Sick Children Department of Pediatrics, University of Toronto	His office: 8229 Black, Hospital for Sick Children
11 am -noon	Discussion with Dr. Ito Overall discussion on the U of Toronto system	
12:00-1 pm	Lunch	
1 - 2 pm	Meeting with Ms. Margo Farren (REB manager) about REB function and research ethics teaching	8244, Elm
2 - 3:00 pm	General Hospital tour (with Dr. Tanaka)	

**September 11 (Tuesday)**

Time	Activity	Place
9:30 am	Meet with Dr. Ito at the Hospital entrance / walk to the university campus	
10 am -11 am	Discussion on Medical Education with a focus on "Teaching/Training in Clinical Research" Dr. Jay Rosenfield, Vice Dean, Undergraduate Medical Education Dr. Ian Johnson, DOCH course director Dr. Donald Branch, Director of CREMS	Conference Room 2302 in MSB (University Campus), University of Toronto.
11 am - 1pm	Break and working lunch; debriefing of the meeting	Hospital for Sick Children
1 - 2 pm	Dr. Koren's rounds	8244, Elm
2 - 3 pm	Meeting with Ms. Julie Gibson (Clinical Research Office manager)	5279, Black

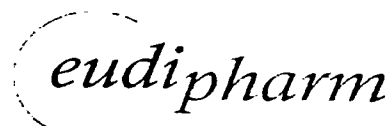
**September 12 (Wednesday): Free activity**

**September 13 (Thursday)**

Time	Activity	Place
8-10 am	PCL 1004Y Clinical Pharmacology tutorial	7105 Elm
10-10:30	Break	
10:30 am	Meet with Dr. Ito / walk to the University campus	His office
11 am - noon	Meet with Dr. Cindy Woodland, Pharmacology Theme coordinator for undergraduate medical education	CCBR cafeteria
2 - 4 pm	Meeting with Japanese fellows (Drs. Tanaka, Inoue, and Sakaguchi) Trainee's experiences	

**September 14 (Friday)**

Time	Activity	Place
9-10 am	Clinical toxicology rounds	
10-11am	Meet with Dr. Brian Feldman about Clinical epidemiology teaching and training Professor of Pediatrics, HPME & PHS, U of Toronto	123 Edwards, 3rd floor
Noon- 1pm	Motherisk rounds	
1:30-2:30 pm	Dr. Teresa To Program Head, Population Health, Research Institute Clinical Epidemiologist	123 Edward 12th floor, 1218
3 - 4 pm	Meet with Dr. Ito: debriefing and wrap-up	His office



Academic Year 2007-2008

sixth European Course  
**Evaluation of Medicinal Products in Children**

*PRELIMINARY PROGRAMME ( 49 hours)*

*Co-ordination : Gerard PONS, Agnes SAINT-RAYMOND, Jean-Marc HUSSON, Behrouz KASSAI, Jean-Paul LANGHENDRIES*

**DAY 1 M 0**

Wednesday 27 February 2008

8h00 - 8h30 : Registration / Welcome to participants

8h30 - 9h00 : Introduction to the course

- Paris V University (Rene Descartes Medical School)
- European Diploma in Pharmaceutical Medicine
- ENDIC paediatricians and pharmacologists (European Society for Developmental, Perinatal and Paediatric Pharmacology)

**DAY 1 M 1 (5h30)**

Wednesday 27 February 2008

**SPECIFIC ASPECTS OF PAEDIATRIC PHARMACOLOGY**

1) 9h00 - 10h30 : Jean-Paul Langhendries, St Vincent Hospital, Liege and UCL, Belgium (1h30).

- Differences between adults and children : growth, development and maturation of the child.
- Impact of demographic data, prevalence of diseases and public health in children.

2) 10h30 - 11h30 : Gerard Pons, St Vincent de Paul Hospital, Paris V University, France (1h00)

- Extrapolability to children of side effects in adults.
- Potential long term side effects of drugs related to exposure during growth and maturation.

**11h30 - 12h00 BREAK**

3) 12h00 - 13h00 : Kalle Hoppu, Helsinki University, Helsinki, Finland (1h00) TBC

- Main diseases unique to children requiring a specific drug evaluation.

**13h00 - 14h00 LUNCH**

4) 14h00 - 15h00 : Evelyne Jacqz-Aigrain, Robert Debre Hospital, Paris, France (1h00)

- Prospects of pharmacogenomics in paediatric pharmacology.

5) 15h00 - 16h00 : Anders Rane, Karolinska Institute at Karolinska University, Sweden (1h00)

- Pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) changes in children during maturation and diseases



1) 9h00 - 10h00 : **Imti Choonara/Sharon Conroy, Nottingham University, Derby, UK (1h00) TBC**

- Extent of unlicensed and off-label use of medicinal products in children.

2) 10h00 - 11h00 : **Tony Nunn, Royal Liverpool Children's NHS Trust, Liverpool, UK (1h00)**

- The needs for pharmaceutical forms of medicinal products adapted to children.

**11h00 - 11h30 BREAK**

3) 11h30 - 12h30 : **Dirk Mentzer, Paul Ehrlich Institute, Langen, Germany (1h00)**

- Manage the specific aspects of pharmacovigilance in children.

**12h30 - 13h30 LUNCH**

4) 13h30 - 14h30 : **François Hirsch, Eur. Commission Research Directorate, Brussels, Belgium (1h00)**

- Specific ethical issues concerning clinical trials in children including the use of placebo and obtention of consent form.
- Main cultural differences within Europe.

5) 14h30 - 15h30 **Daniel Brasseur, EMEA/CPMP, London, U.K. (1h00)**

- The Implementation of the Paediatric Regulation. Tasks and Mandates of the different parties

**15h30 - 16h00 BREAK**

6) 16h00 - 17h30 : **Agnes Saint-Raymond, EMEA, London, UK (1h30)**

- Ethical, regulatory and legal framework of the drug development in children.

1) 8h30 - 9h30 : **Gerard Pons, St Vincent de Paul Hospital, Paris V University, France (1h00)**

- Explain and implement the methodological and technical specifications of clinical trials in children, including placebo effect, choice and assessment of good endpoints.

2) 9h30 - 10h30 : **Jean-Louis Steimer, Novartis Pharma, Basel, Switzerland (1h00)**

- Place of pharmacokinetics and pharmacodynamics modelling in drug development in children. Examples

**10h30 - 11h00 BREAK**

3) 11h30 – 12h30 : **Amin Rostami-Hodjegan, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, U.K. (1h00) TBC**

- Modelling of the influence of growth and maturation in drug development in children. Example of the maturation of drug metabolism.

**12h30 - 13h30 LUNCH**

4) 13h30 – 14h30 : **Martin Posch, Medical University, Vienna, Austria (1h00) TBC**

- Place of sequential methodological approaches in phase 1-2 clinical studies during drug development in children.

5) 14h30 – 15h30 : **John Whitehead, University of Reading, U.K.(1h00) TBC**

- Place of sequential methodological approaches in phase 3 clinical studies during drug development in children.

**15h30 - 16h00 BREAK**

6) 16h00 – 17h00 : **Behrouz Kassaï, Laënnec University, Lyon, France (1h00)**

- Clinical cases : meta-analysis in paediatrics.

7) 17h00 – 18h00 : **Lucien Abenhaim, London School of Epidemiology, London, U.K. (1h00) TBC**

- Specific methodological aspects in pharmaco-epidemiology in children.

1) 8h30 - 9h30 : **Beatriz Silva-Lima, Lisbon University, Portugal & EMEA, CPMP/Safety WP, UK (1h00)**

- Required preclinical studies for the marketing authorization of a new medicinal product to be used in children (including juvenile animal models) : the authorities viewpoint.
- Preclinical studies for a new drug application in children : industry strategy

2) 9h30 - 10h30 : **Kerstin Westermark, Medical Products Agency, Uppsala, Sweden (1h00)**

- Rare diseases, orphan drug and how to develop an orphan drug : academic and EMEA/COMP viewpoints.
- Methodology of CTs in MDD for orphan drugs : experience of COMP

**10h30 - 11h00 BREAK**

3) 11h00 - 12h30 : **Nathalie Seigneuret, EMEA, London, UK (1h30)**

- Paediatric Investigation Plan
- Reasons to initiate drug development in children at different phases of drug development in adults : the regulatory (EMEA/CPMP) viewpoint (scientific advice...)

4) 12h30 - 13h30 : **Khazal Paradis, Genzyme Europe, Naarden, The Netherlands (1h00)**

- Rationale, barriers and opportunities for developing a paediatric medicine : a research based pharmaceutical industry approach.

1) 8h30 - 10h00 : **Sandra Kweder, FDA, Washington, U.S.A.** (1h30) TBC

- Drug evaluation by Regulatory Authorities and specific issues linked to their use during pregnancy product information/labeling.
- Questioning clinical trials on medicinal products possible during pregnancy

2) 10h00 – 11h00 : **Donald Mattison, National Institute of Child Health and Human Development, Rockville MD, USA** (1h00)

- Principles and methodological issues on the evaluation of placental drug transfer.

**11h00 - 11h30 BREAK**

3) 11h30 - 12h30 : **TBF FDA** (1h00)

- Mathematical model of transplacental transfer of drugs : the example of retinoids.
- PB-PK model for transfer of drugs into breast milk.

**12h30 - 13h30 LUNCH**

4) 13h30 - 15h00 : **Michael D. Reed, Rainbow Babies & Children's Hospital, Cleveland, U.S.A.** (1h30)

- Different clinical situations related to fetal drug therapy. Methodological issues on drug evaluation in these situations and available evidence-based data. (1h00)
- **Case study** (30 min)

5) 15h00 - 16h00 : **Elisabeth Elefant, Trousseau Hospital, Paris, France** (1h00)

- Drug therapy in pregnant women.
- Risk of drug exposure at different stages of pregnancy : consequences for drug use in pregnant women.

**16h00 - 16h30 BREAK**

6) 16h30 - 18h00 : Moderator **Elisabeth Elefant, Trousseau Hospital, Paris, France** (1h30)

Panel discussion with : **Jean-Marc Husson, Sandra Kweder, Donald Mattison, Gerard Pons, Michael D. Reed.**

**Case studies** : 3 cases / 6 groups :

- **Case 1** : Drug exposure during early pregnancy
- **Case 2** : Drug exposure during late pregnancy
- **Case 3** : Drug exposure during before delivery

---

---

**DAY 6 M 6 (7h45)**

Thursday 27 March 2008

**DRUG EVALUATION IN VARIOUS SPECIFIC THERAPEUTIC AREAS IN CHILDREN.  
STATE OF THE ART. PROTOCOL DESIGN (WORKSHOP)**

---

1) 8h30 – 10h30 : **Marie-Claude Bonnet, Sanofi-Pasteur, Lyon, France (2h00) TBC**

Practical training on the design of one specific protocol with its CRF in a therapeutic area : (lecture)

- **Position of the specific problem** : state of the art through evidence based medicine on drug evaluation in vaccinations in children.
- **Identification of all ethical, methodological, regulatory issues** relevant to the design of the study protocol/CRF.

**10h30 - 11h00 BREAK**2) 11h00 - 12h30 : **Marie-Claude Bonnet, Sanofi-Pasteur, Lyon, France (1h30)**

- Practical training on the design of one specific protocol with its CRF (instructions);

**12h30 - 13h30 LUNCH**3) 13h30 - 15h00 : Co-ordination by **Marie-Claude Bonnet, Gerard Pons and Jean-Marc Husson (1h30)**

- Drafting the protocol and the CRF by students in 3 working groups

**15h00 - 15h30 BREAK**4) 15h30 - 18h15 : Co-ordination by **Marie-Claude Bonnet, Gerard Pons and Jean-Marc Husson (2h45)**

- Drafting the protocol and the CRF by students in 3 working groups

---

---

**DAY 7 M 6 (1h30)**

Friday 28 March 2008

**DRUG EVALUATION IN VARIOUS SPECIFIC THERAPEUTIC AREAS. STATE OF THE ART.  
PROTOCOL DESIGN (WORKSHOP CONTINUED...)**

---

1) 8h30 - 10h00 : Co-ordination by **Jean-Marc Husson and Gerard Pons (1h30)**

- Reports by the 3 different student working groups

**10h00 - 10h30 BREAK**

---

**DAY 7 M 7 (6h00)**

Friday 28 March 2008

**DRUG EVALUATION IN A SPECIFIC THERAPEUTIC AREA IN CHILDREN. STATE OF THE ART.**

---

2) 10h30 - 12h00: **Fred Zepp, Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany (1h30) TBC**

- Lessons from the experience of the German Paediatric Network (PaedNet), on the basis of one specific clinical study.

3) 12h00 - 13h30 : **Hidefumi Nakamura, National Children's Medical Center, Tokyo, Japan (1h30)**

- Lessons from the experience of the Japanese Paediatric Network.

**13h30 - 14h30 LUNCH**

---

4) 14h30 - 16h00 **Bart van Overmeire, Antwerpen University Hospital, Belgium (1h30)**

- Specific aspects of drug evaluation in ductus arteriosus in neonates

5) 16h00 - 17h30 : **Catherine Chiron, Necker Hospital, Paris, France (1h30 mn)**

- -Specific aspects of the evaluation of epilepsy in children, differences with adults.

- 1) 8h30 - 10h00 : **Gilles Vassal, Gustave Roussy Institute, Villejuif, France (1h30)**
  - Specific aspects of the evaluation of drugs in cancer diseases in children.
- 2) 10h00 - 11h30 : **Chantal Wood, Robert Debre Hospital, Paris, France (1h30)**
  - Specific aspects of the evaluation of pain in children, differences with adults
- 3) 11h30 - 11h45 : Conclusions of the meeting : **Jean-Marc Husson, Gerard Pons (15mn).**

資料 2.付録：欧州小児薬理学会のこどもの医薬品（開発のための）評価の講義予定表 訳

### 2007-2008 年度

#### 第 6 回 こどもの医薬品（開発のための）評価（出席予定はモジュール 0～4）

#### 2008 年 2 月 27 日（水）

- ・ 第 1 日目：モジュール 0

8:00- 8:30 受付

8:30- 9:00 講義コースの説明

- ・ 第 1 日目：モジュール 1

小児薬理の特殊性

9:00- 10:30 おとなとこどもの違い：こどもの成長、発達と成熟

こどもの人口統計学的データ、有病率と公衆衛生の影響

10:30-11:30 おとなの副作用のこどもへの外挿

成長と成熟している間に曝露される薬の潜在的長期副作用

11:30- 12:00 休憩

12:00- 13:00 特異的な医薬品評価に要するこども特有の病気

13:00- 14:00 昼食

14:00- 15:00 小児薬理学でのファーマコジェノミクスの予想

15:00- 16:00 こどもの成熟と病気での PK/PD 変化

#### 2008 年 2 月 28 日（木）

- ・ 第 2 日目：モジュール 2

こどもの臨床試験と医薬品使用に関する特殊性

- 9:00- 10:00 こどもの未承認や適応外使用している医薬品の範囲
- 10:00- 11:00 こどもに使用される医薬品の剤形の必要性
- 11:00- 11:30 休憩
- 11:30- 12:30 こどものファーマコビジランスの特別な取扱い
- 12:30- 13:30 昼食
- 13:30- 14:30 プラセボ使用と同意取得を含むこどもの臨床試験に関する特別な倫理事項  
欧州内での文化的相違
- 14:30- 15:30 小児規則の実施
- 15:30- 16:00 休憩
- 16:00- 17:30 こどもの医薬品開発の倫理、規定、法律のフレームワーク

## 2008年2月29日(金)

### ・ 第3日目：モジュール3

こどもの臨床試験と医薬品使用に関する方法論

- 8:30- 9:30 こどもの臨床試験の方法論的、技術的特性の解説と実施
- 9:30- 10:30 こどもの医薬品開発のPK/PDモデリングの場所、例
- 10:30- 11:00 休憩
- 11:30- 12:30 こどもの医薬品開発での成長、成熟の影響のモデリング
- 12:30- 13:30 昼食
- 13:30- 14:30 こどもの医薬品開発でのI-II相方法論的アプローチの場所
- 14:30- 15:30 こどもの医薬品開発でのIII相方法論的アプローチの場所
- 15:30- 16:00 休憩
- 16:00- 17:00 臨床例：小児のメタアナリシス
- 17:00- 18:00 こどもの薬理-疫学の特別な方法論

## 2008年3月1日(土)

### ・ 第4日目：モジュール4

こどもの医薬品開発と市販後サーベイランスに関する特殊性

- 8:30- 9:30 必要とされる、こども(含幼若動物)で使用される新医薬品の販売承認のための  
前臨床試験  
こどもの新医薬品承認申請のための前臨床試験：製薬企業の戦略
- 9:30- 10:30 珍しい病気、オーファン医薬品とオーファン医薬品の開発方法：大学と  
EMA/COMPの見解  
オーファン医薬品のMDDのCTs方法論：COMPの経験
- 10:30- 11:00 休憩
- 11:00- 12:30 小児臨床試験計画  
おとなの開発相と違う、こどもではじめて使用される医薬品開発の理由



12:30- 13:30 小児医薬品開発の根拠、バリアと機会：製薬企業のアプローチに基づいた研究

### 2008年3月26日（水）

・ 第5日目：モジュール5

周産期の医薬品評価と使用

8：30- 10:00 規制当局の医薬品評価と妊娠中の使用に関する特記すべき事項

妊娠中の医薬品の臨床試験で議論すべきもの

10:00- 11:00 胎盤通過の評価に関する原則と方法論

11:00- 11:30 休憩

11:30- 12:30 医薬品の胎盤通過の数学的モデル：レジノイドの例

母乳中に分泌される医薬品のPB-PKモデル

12:30- 13:30 昼食

13:30- 15:00 胎児薬物療法に関する違った臨床状態、このような状態と利用できるエ

ビデンスデータに基づいた方法論

15:00- 16:00 妊娠女性の薬物療法

16:00- 16:30 休憩

16:30- 18:00 パネルディスカッション

① 妊娠早期の医薬品曝露

② 妊娠後期の医薬品曝露

③ 分娩前の医薬品曝露

### 2008年3月27日（木）

・ 第6日目：モジュール6

こどものさまざまな特殊療法の医薬品評価

8:30- 10:30 治療域でのCRFのひとつの特別なプロトコルのデザインに関する演習（講義）

10:30- 11:00 休憩

11:00- 12:30 CRFのひとつの特別なプロトコルのデザインに関する演習（教育）

12:30- 13:30 昼食

13:30- 15:00 3つのワーキンググループに分かれてプロトコルとCRFを作成

15:00- 15:30 休憩

15:30- 18:00 3つのワーキンググループに分かれてプロトコルとCRFを作成

### 2008年3月28日（金）

・ 第7日目：モジュール6

さまざまな特殊療法の医薬品評価、最新のもの

8:30- 10:00 3つのワーキンググループによる報告

10:00- 10:30 休憩

・ 第7日目：モジュール7

こどもの特殊な治療の医薬品評価、最新のもの

10:30- 12:00 ドイツ小児ネットワーク (PaedNet) の経験から学ぶもの、ひとつの特別な臨床研究に基づいて

12:00- 13:30 日本小児ネットワークの経験から学ぶもの

13:30- 14:30 昼食

14:30- 16:00 新生児の動脈管開存の医薬品評価の特殊性

16:00- 17:30 こどものけいれんの評価の特殊性、おとなとの違い

**2008年3月29日 (土)**

・ 第8日目：モジュール7

こどもの特殊な治療の医薬品評価、最新のもの

8:30- 10:00 こどものがんの医薬品評価の特殊性

10:00- 11:30 こどもの痛みの医薬品評価の特殊性、おとなとの違い

11:30- 11:45 閉会のことば

## D. 考察

前年度施行した、国内の、特に小児領域での臨床研究に関する意識調査からは、次世代の医療の中心的担い手となるレジデント自らが、臨床研究の教育は必要であって、それを受けることを望んでいることが窺い知れた。

個人的にも、また通念的にも、すべての医師が臨床試験のプロトコルを書くことができる必要があるとは思ってもいないが、観察型の研究、あるいは介入型の研究にせよ、臨床研究の理念そのものは、歴史的にも、また臨床研究に対する理解がまだ十分とは言えない国内の現状をも顧みれば、なおのこと、臨床研究教育は医師にとって須く必要な素養と言えよう。

臨床研究教育の中で、取り扱うべき項目は何か。

それは臨床研究教育の縦糸としての基本的事項、

- ① 臨床研究とは何か（含む医薬品開発）  
臨床研究の倫理的原則  
臨床研究の科学性の確保  
（臨床研究の信頼性の確保）
- ② 臨床研究デザイン
- ③ その他

である。

医学部学生、研修医、レジデント、フェローやスタッフその時々にも最も有効と感じ、実際の診療に役立つような臨床研究教育を自らに施す気持ちを持ち、さらにそういった教育が受けられるようなプログラムが提供されること（トレーニングの環境整備。例えば、今年度国立成育医療センターで試みたレジデント対象の抄読会も、その方法論のひとつである）も大切である。最も有効な臨床研究教育形態は何であるかを常に考え、有用な臨床研究教育を模索したい。

臨床研究教育の一方法論として、特に医学部

において効果的であろう、医薬品開発という側面から臨床薬理学と臨床試験を連結させた教育、臨床研究や臨床市懸念の（外部）講義で利用できるものは効率よく利用すること（例えば e-learning 等）、状況によっては大学院で専門的に学ぶ選択肢への啓蒙も大切なこととなろう。

小児領域の臨床研究であるならば、常に小児で留意すべきことを横糸として明確化しながら研究を進めるよう心がける必要がある。

文部科学省の「医学教育の改善・充実に関する調査研究協力者会議最終報告（平成 19 年 3 月 28 日）」については、必要な場合に小児に関する事項を挟みつつ、これらをどのように学部教育に取入れることができるかということになるだろうが、文部科学省と厚生労働省の有機的な連携に期待したい。

## E. 結論

前年度、次世代の医療の中心的担い手となる若手の視点から国内臨床研究（特に小児科領域）の現状を量るということで、国立成育医療センター総合診療部のレジデントを対象に、臨床研究に関する意識調査を試験的に計画・実施した。

結果、概して、国内の現場の臨床医にとっても、よりよい診断と治療のためには、その時々に対応する臨床研究に関する教育が必要とされていることがわかった。

臨床研究教育の縦糸として基本的に必要なのは、

- ① 臨床研究とは何か（含む医薬品開発）
- ② 臨床研究デザイン
- ③ その他

である。

さらに、小児領域の臨床研究であるならば、常に小児で留意すべきことを横糸として明確化しながら研究を進めるよう心がけることで

ある。

今後は、本年度のレジデントを対象として行った抄読会を通じた臨床研究を学ぶ場の模索など、臨床研究教育として、どの段階で、誰によって、何を通じて、どのようなことが、どのような方法で実施されることがよいのか等さらに検討していく予定である。

これらを考える際には、カナダのトロント大学やトロント小児病院訪問（昨年度な米国 UCSF）での経験が有用であり、大いに参考となるものである。

#### F. 参考文献

- 1) Anders Ahlbom and Staffan Norell: Introduction to Modern Epidemiology. 1. What is Epidemiology? , 1990; Epidemiology Resources Inc., Newton Lower Falls, MA, USA.
- 2) 大橋靖雄、荒川義弘編集：臨床試験の進め方。I. 1. a. 臨床医学と EBM、臨床試験 2006；南江堂，東京。
- 3) Stephen B. Hulley, Steven R. Cummings, Warren S. Browner, Deborah G. Grady and Thomas B. Newman: Designing Clinical Research. 3<sup>rd</sup> edition 2. Conceiving the Research Question, 2007; Lippincott Williams & Wilkins., Philadelphia, PA, USA.
- 4) 週間医学界新聞 第 2747 号。(2007 年 9 月 10 日)
- 5) 「医学教育の改善・充実に関する調査研究協力者会議」最終報告、平成 19 年 3 月 28 日付。
- 6) 座談会 社会全体が支える「医師」の養成 小中高等学校、患者が良医を育てる；文部科学時報 2008: 18-29.
- 7) 報告 医学教育の改善・充実に関する調査研究協力者会議 高等教育局医学教育課；文部科学時報 2008: 40-43.
- 8) <http://www.kantei.go.jp/jp/innovation/saishu/070525/saishu.pdf>
- 9) [http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/shinkenkou/dl/01a\\_0003.pdf](http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/shinkenkou/dl/01a_0003.pdf)
- 10) [http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/shinkenkou/dl/01a\\_0004.pdf](http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/shinkenkou/dl/01a_0004.pdf)
- 11) [http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/shinkenkou/dl/01a\\_0005.pdf](http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/shinkenkou/dl/01a_0005.pdf)
- 12) [http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/shinkenkou/dl/01a\\_0012.pdf](http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/shinkenkou/dl/01a_0012.pdf)
- 13) [http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/shinkenkou/dl/01a\\_0013.pdf](http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/shinkenkou/dl/01a_0013.pdf)
- 14) 土田 尚：小児領域の医薬品開発のための臨床試験・治験；小児科臨床 2007: 2229-2235.
- 15) <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/04/h0427-3.html>
- 16) <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/04/dl/h0427-3b.pdf>
- 17) McCurry J: Japan unveils 5-year plan to boost clinical research, 2007; Lancet 369: 1333-1336.

#### G. 研究発表

- ・第 111 回日本小児科学会学術集会（平成 20 年 4 月 26 日（土）口演「医学教育 3」）において、「小児領域の臨床研究推進のための医学教育のあり方」を発表予定