

務として加えるべきか、どのような形で参加してもらえるかなどを検討する必要があると考えられた。

4. 欧州医薬品庁視察、医療統計学セミナー開催と欧州小児薬理学会での聴講を踏まえた
1. 臨床研究教育で必要なもの、またその中で小児領域で特化すべきもの、2. 国内小児領域での臨床研究推進のための方策
に対する考察（分担研究者：土田 尚）

1) 欧州連合（European Union: EU）の規制当局である欧州医薬品庁（European Medicines Agency: EMA）による小児規則（Paediatric Regulation）に基づく小児委員会（Paediatric Regulation: PDCO）の活動視察

EUでは、1997年のEuropean Commission（欧州委員会）で、小児の医薬品開発には法律の強化が必要であるという結論になり、2001年、EMA内にPaediatric Working Party（PEG小児作業部会の意）が設置された。2002年、欧州委員会により、Better Medicines for Children（Proposed Regulatory Actions on Paediatric Medicinal Product）と呼ばれる諮問文書が発表され、2006年6月、Paediatric Regulationとして欧州委員会の採択を受け、2007年1月26日より施行されている。Paediatric Regulationの目的は、小児に使用される医薬品の研究や開発を奨励すること、小児の治療に使用される医薬品は必ず適正に臨床試験が実施されて承認されるようにすることや医薬品の小児での使用に関する情報を入手しやすくすることにある。Paediatric Regulationによって、EMA内にPDCOが創られた。PDCOは、EU加盟国や欧州経済領域加盟国からの小児科それぞれの分野の専門医20名強、CHMPのメンバー5名と患者やその家族の代表者など数名からなっていて、1ヵ月に1回開催されている。PDCOは小児開発計画（Paediatric Investigation Plan:

PIP）の審査の他にも、PIPの遵守や小児に関するデータの評価にも関与している。

パテントのあるものについては、PIPどおりの小児の臨床試験が実施できていて、その結果が承認申請資料とされていることなどが守られていれば、小児の適応取得ができたかどうかに関わらず、製薬企業にSPCが6ヵ月延長されるというインセンティブが与えられる。パテントの切れたものについては、小児の臨床試験の計画・実施は必須とはされていないが、小児の臨床試験の計画・実施をした場合には、Pediatric Use Marketing Authorisation（PUMA）という新しいインセンティブが与えられることになった。PUMA申請に使われた小児の開発のためのデータの保護が8年間されることと小児適応が取得されれば販売独占期間2年間が与えられる。また、希少疾病薬については、指定されている医薬品であれば10年間の販売独占期間が与えられることとなっているが、小児の開発の要件が満たされていれば、さらに販売独占期間が2年間追加されることになる。

Paediatric Regulationでは、小児の臨床試験データが含まれていれば優先審査となる他、小児のデータが含まれない承認申請は受理されないこと、違反した場合には課金されることや名称や理由の公表がなされることも定められている。

日本にはまだ小児の臨床試験を推進していくような法律や規則はないが、欧米諸国と協調して小児に最良の薬物療法を提供できるよう活動を進めていく必要があると考えられた。

2) 医療統計学セミナー開催
国立成育医療センターの医師、特に総合診療部レジデントを対象に、2009年1月25日に本研究分担研究者である大森崇先生による医療

統計学セミナーを実施した。参加者は総合診療部レジデント、専門診療部、研究所や医事課職員で、午前午後ともにプログラム全体を終了できた出席者は39名であった。午前中は「ランダム化比較試験」、「2グループ間の平均値を比較する」、「信頼区間を報告しよう」及び「何人の対象者が必要か？サンプルサイズ的设计」の講義で、午後は「模擬研究をおこなってみよう」ということで、3~4名の全10グループに分かれて、JMP7を使用した実習となった。終了後に医療統計学セミナー及び小児領域の臨床研究について尋ねたアンケートを行った。参加者36名から回答が得られた。

セミナーの内容について、満足としたものは83.3% (30/36名)、やや満足としたものは11.1% (4/36名)、不満としたものは2.8% (1/36名)、無記載は2.8% (1/36名)であった。臨床研究については、必要としたものは88.9% (32/36名)、その他2.8% (1/36名。医師でないのわからない)、無記載8.3% (3/36名)であった。

この医療統計学セミナーは、臨床研究教育プログラム・パッケージで考えるところの医学生物統計の一形態の基本ともなるものである。このような形態の講義・実習が経験年数の比較的浅い医師にとっては臨床研究のimprinting (刷り込み)、あるいは比較的経験を積んだ医師にとってはawareness (気づき) となっていること、そして何より小児領域の臨床研究教育への要求になっていると推測された。

3) 欧州小児薬理学会 (European Developmental Perinatal & Paediatric Pharmacology: ESDPPP) 聴講

今年度も昨年度に引き続き ESDPPP でのこどもの医薬品開発のための評価の講義 (7th

European Course: Evaluation of Medicinal Products in Children) 聴講をする予定であるが、本報告書では昨年度の内容について述べる。

ESDPPP は1988年に、欧州で小児薬物療法の発展のため小児科医や薬理学者によって設立された学会である。現在は Paediatric Regulation ができたことで小児領域の臨床試験の増加に対応するため、小児領域各学会からの臨床研究専門医や製薬企業、規制当局に属する人たちが小児領域の臨床試験デザイン、発達薬理学、小児薬理遺伝学や有効性評価を含めて講義を受け、議論する場となっている。

基本的に、小児領域の臨床研究の必要性、倫理的原則や科学的方法論が中心になっており、これらは本研究で小児領域の臨床研究教育には必要であると指摘したことと一致していた。

EMA の Paediatric Regulation による PDCO の活動を視察し、日本でも立法化はともかく、今後小児の臨床研究や臨床試験・治験を推進していく方向に行くであろうことを感じた。

まずは、小児領域の医薬品等の開発や臨床試験の仕組みを理解し、臨床試験を計画・実施していくうえでリーダーシップを取ることのできる人材 (日本の小児ネットワークの誘導も含めて) の育成を図る必要がある。EU/EMA の PDCO の視察をしてこのことを強く感じたが、同時に規制当局に小児チームの存在が必要と思われた。これがあれば小児領域の医薬品等の開発に関する製薬企業や臨床現場からの相談などもできやすくなるし、日本の規制当局の小児チーム自体が FDA や EMA の小児チームとも協力できるので効率的であろう。

さらに、日本の小児領域の臨床研究推進に必要な人材育成及び環境整備のための教育プ

プログラムという観点からは、現時点では一部大学院教育で行われているような、臨床研究の専門医を養成するプログラムの充実というものも必要であろうが、同時に若い小児科医全体に向けた包括的・標準的な臨床研究教育プログラムのパッケージ・モデルで裾野を広げ実用化を図ることにも意義があるものと考えられた。

最後に、臨床研究を担う人材の核となるのはやはり医師であろうし、早期教育介入という点からは、文部科学省管轄である医学生のうちから厚生労働省管轄の医師を通じて縦の一貫した人材育成のための連携教育を考えることは重要であると思われる。さらに、文部科学省管轄であって、Academic Research Organization 構想を持つ大学・大学院、厚生労働省管轄の大学病院・医療機関や海外の施設間での横のつながりの連携教育も同様に重要である。これら縦横の小児領域臨床研究教育プログラムが有機的に連携できれば、さらなる相乗効果を生み出すことが期待できる。

5. 臨床研究/試験の科学的分析が可能な人材育成に向けた生物統計学の教育プログラム作成 (分担研究者: 大森 崇)

1) 作成したカードの性能評価

作成したカードを重複を許さずにランダムに10枚選び、半数にプラセボ、残りの半数に新薬を投与することを想定した施行を100,000回繰り返した。また、作成したカードを重複を許さずにランダムに20、40、60枚選び、半数にプラセボ、残りの半数に新薬を投与することを想定した施行をそれぞれ100,000回繰り返し、有意水準5%でのt検定で有意になる割合を計算した。その結果は、それぞれ51.2、92.0、99.7%であった。この検討から、パイロット研究の段階で有意差が得られるのはわ

ずかであることが確認でき、作成したカードが実習で十分使用できる性能を持っていると考えられた。

2) カード教材を用いた実習の評価

滋賀医科大学でのセミナー受講者23人中、調査票の回答者21名の内訳は、4年生1人、5年生11人、その他8人、大学院生1人であった。夏休みの特別セミナーとしてセミナー行ったこともあり、対象者全員が医療統計学への関心は「あり」と回答していた。国立成育医療センターでのセミナー受講者37人中、調査票の回答者36名の内訳は、臨床医22名、研究者7名、パラメディカル1名、その他5名であった。休日に行ったセミナーだったこともあり、35名が医療統計学への関心は「あり」、1名が「その他」と回答していた。

いずれも医療統計学に興味があるという受講者であったという制約ではあるが、教材を用いたセミナーの評価は悪くはないと判断できた。詳細については、1日のセミナーであるため、統計学特有の用語が一度に多くでてくることでとまどいが生じやすいことや、学生は臨床研究をイメージすることが難しいので論文の読み方につながることを期待していることがわかった。これらは、今後セミナーを行う際の準備で考慮する必要があるといえる。

この研究は小児の臨床研究推進に必要な人材育成を目的としているが、ここで作成した教材そのものは、小児の臨床試験で生じる困難さが反映できてはいない。それは、本邦では小児領域で医薬品開発や治験を含めた臨床研究に精通した医師が不足している状況を考慮すると、現時点では臨床研究を行っていく人材の育成が必要であろうということを優先した結果である。したがって、セミナーでの

講義や実習の内容は小児の臨床試験の特殊性はほとんど含まれていない。しかし、現実の小児の臨床研究の困難さを無視すべきではないと考え、セミナーで使用するテキストにはなぜ小児を対象とした臨床試験が実施されないのか、実施するにはどうすればいいかを考える課題を与えておいた。

限られた時間で医学生を中心に臨床研究を行なう上で必要な統計学の教育を行うために作成した教材の評価を行った。また、教材を用いて行ったセミナーの受講者により、教材が実際に有用であることが示されたと考える。

E. 結論

治験管理センターの臨床実習は、医学生が将来医師となる上で治験等の臨床研究に対する意識を高揚するのに有効であることが示された。また、卒後教育の一環として実施してきた治験に対する小児科医への啓発と実際の参加呼びかけは小児治験促進に効果的であることが実証された。しかし一方で、小児医療に従事する医師を対象とした調査では、治験に積極的に参加している医師の割合は臨床経験年数の多い医師や参加経験のある医師に多く、若手医師の治験参加を促進する環境整備や課題の解決が必要であることも明らかになった。治験参加の意思を阻害しないような努力を続けていくことが大切と考える。

環境整備の大きな要因である小児を専門とする CRC の育成には、医学部における小児科学の聴講からスタートする教育システムが効果的であることが示された。小児を対象とした治験のプロトコルや同意説明文書の適切性を評価することも可能となり、小児治験推進に貢献できると期待できる。

小児臨床研究の活性化に不可欠なことは、

社会に臨床研究の重要性を理解してもらい、小児を対象とした治験にも参加を促すような一般市民への啓発活動である。今回の調査で明らかになったように、小児の治験参加には保護者の性格に加え、生活の安定や幸福感といった外的要因が重要になってくる。こういった内的要因・社会的背景を考慮し、小児や保護者に治験を理解してもらえるようなツール開発に向け努力していく必要がある。また、小児治験の現場では、子どもの発達に応じた対応ができる人材が必要とされている。また、専門的な教育の必要性も認識されていた。小児の人権尊重や、治験の活性化の観点から小児の治験に専門性を有する人材の育成は急がねばならない課題の一つである。

環境整備について、行政への働きかけや社会への啓発も重要である。米国に次いで欧州でも Paediatric regulation により小児治験の法制化が進んでいる。本邦がこれらの国々と共同で小児用医薬品の開発を進める上で不可欠な制度ではないかと考える。日本小児科学会が取り組むアクションプランに基づき、積極的な働きかけがなされるべきと考える。

臨床研究の推進のため統計学の重要性が認識されつつある。本研究の取り組みの中で医学生が簡便に統計学を学べる教材の作成がなされたが、これを有効に利用する教育機会の構築が必要であると思われた。

この研究は今年度で一旦終了するが、今年度に得られた成果をこれまでの研究成果に加え、さらに発展させることで、本邦にあった人材育成や環境整備に向けた教育プログラムができればと願う次第である。

F. 健康危険情報
該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 中川雅生、小児に使用する医薬品の現状と問題点、京都医学会雑誌（印刷中）
 - 2) 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、日本小児臨床薬理学会誌（印刷中）
 - 3) 藤田彩子、千葉幹夫、山路昭、中川雅生、小児科病棟における医薬品適応外使用の問題点－服薬指導の立場から－、日本小児臨床薬理学会雑誌（印刷中）
 - 4) 中川雅生、原純子、小嶋なみ子、大野雅樹、土田尚、竹内義博、小児用医薬品開発の現状および小児治験に対する医師の認識－アンケートの結果から－、日本小児臨床薬理学会誌（印刷中）
 - 5) 原純子、大野雅樹、植山こずえ、長嶋正實、医療施設における病児のきょうだい支援(第1報)－低年齢児の院内単独行動に関する調査からの検討－ 京都女子大学発達教育学部紀要、4号、11-17、2008
 - 6) 原純子、大野雅樹、植山こずえ、長嶋正實、医療施設における病児のきょうだい支援(第2報)－小児病棟の看護師と保育士を対象とした質問紙調査からの検討－ 医療と保育 7巻(1)、18-29、2008
 - 7) 大野雅樹、原純子、竹内義博、中川雅生、医療者側から見た治験参加のモチベーション、日本小児臨床薬理学会雑誌、21(1)、2009（印刷中）
 - 8) 松岡広恵、大野雅樹、日本における児童のトランス脂肪酸摂取の実態【第1報】、京都女子大学発達教育学部紀要、5号、41-50、2009.
 - 9) 土田尚、小児領域の臨床試験と医薬品開発を促進するための海外の取り組み、日本小児アレルギー学会雑誌（印刷中）
2. 学会発表
 - 1) 土田尚、中川雅生、小児領域の臨床研究推進のための医学教育のあり方、第111回日本小児科学会学術集会、2008.4.25-27、東京
 - 2) 中川雅生、原純子、大野雅樹、竹内義博、土田尚、小嶋なみこ、小児用医薬品開発の現状及び小児治験に対する医師の認識、第35回日本小児臨床薬理学会学術集会、2008.12.5-6、東京
 - 3) 川島弓枝、神保早苗、池田律子、坂晶子、神山芳美、板谷由起子、平山幸子、石井淳子、中川雅生、治験実施医療機関からみた治験実施計画書の問題点－構成について－、第29回日本臨床薬理学会年会、2008.12.4-6、東京
 - 4) 中川雅生、小児治療学教育のニーズ（指定発言）、「小児治療学教育のニーズ」、第35回日本小児臨床薬理学会学術集会、2008.12.5-6、東京
 - 5) 永縄由美子、植山こずえ、大野雅樹、中川雅生、竹内義博、小児治験の参加に対する促進要因と阻害要因(第1報)－子どもと保護者の治験参加モチベーションに関するアンケート結果から－、第35回日本小児臨床薬理学会、2008年12月5,6日、東京
 - 6) 木下博子、原純子、大野雅樹、中川雅生、竹内義博、藤本保、小児治験の参加に対する促進要因と阻害要因(第2報)－乳幼児の保護者を対象とした特性不安の検査結果から－、第35回日本小児臨床薬理学会、2008年12月5,6日、東京
 - 7) 藤田彩子、千葉幹夫、松田雅史、山路昭、中川雅生、小児における適応外使用医薬品及び錠剤・カプセル剤の粉碎処方の実態、第35回日本小児臨床薬理学会学術集会、

2008.12.5-6、東京

- 8) 第45回日本小児アレルギー学会シンポジウム6「アレルギー治療薬の小児適正使用に向けて」で「海外における取り組み」について発表した（平成20年12月13日（土））
- 9) 大森崇、安藤友紀. カードを用いた医療統計学の学習教材、2008年度統計関連学会連合大会.

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。

II. 分担研究報告

小児の臨床研究推進に必要な医師と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試み

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 医学生、医師を対象にした臨床研究の教育プログラム作成のため、医学部での講義と治験管理センターでの臨床実習、さらに小児科医を対象とした卒後の臨床研究参加に向けた啓発と同時に実際に参加できる臨床試験を企画し実践した。昨年度、治験管理センターでの臨床実習に対し、治験のイメージが具体化され、医薬品開発における治験の重要性と必要性が認識されたという感想が多く聞かれたのを踏まえ、今年度は治験管理センターでの臨床実習前の医学生と臨床実習を終えた医学生とで、治験等の臨床研究に対する考え方に差があるかを調査した。「将来治験に参加し医薬品開発に取り組みたい」と回答したのは治験管理センターでの臨床実習を終えていない医学生15名のうち3名のみであったが、終えた医学生では55名中28名が取り組みたいと回答した。治験管理センターでの実習は治験や臨床研究に対する意識を高揚するのに有効であることが示された。また、昨年から継続している小児科医を対象とした卒後教育の一環として、滋賀治験ネットワークを利用して実施する小児気管支喘息の治験に参加する小児科医を募ったところ、滋賀県下の19の医療機関から説明会への参加があり、そのうち4施設が選定され治験が進められた。卒後教育を含め、小児科医への啓発は小児治験促進に効果的であると考えられた。また、分担研究者の大森らにより作成された臨床試験における生物統計学実習教材カードを用いて、滋賀医科大学医学部の学生を対象に、割付、データの入力と確認、サンプルサイズの設定、データの解析の知識習得を目指したセミナーを開催した。統計学の基礎が理解でき、サンプルサイズの設定等を理解する上で有用との声が聞かれた。

小児を専門とする治験コーディネーター（CRC）育成を目指した教育プログラムの最終ステップとして、これまで小児科学の聴講生を終了し、小児治験の主任担当を経験したCRCによる小児治験のプロトコル評価を試みた。評価対象としたのは2件の小児領域の医師主導治験で、全国の責任医師、分担医師、CRCを交えたキックオフミーティングにおいて当該CRCからエントリーの仕方について訂正を求めた意見が提出され、それに基づきエントリーの方法が見直された。また、安全性を考慮した変更が同意説明文書に反映される等、小児科の聴講生を含めこの教育プログラムの過程で得られた知識は同意説明等において成長過程を考慮した対応を可能とし、さらにプロトコルで求められる検査の必要性や有効性・安全性の評価法を理解するうえで有用であったことが明らかになった。

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)

神保 早苗 (同上)

川島 弓枝 (同上)

池田 律子 (同上)

神山 芳子 (同上)

坂 晶子 (同上)

板谷由紀子 (同上)

山田 徳恵 (同上)

A. 研究目的

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、臨床の講座においても基礎研究が重要視されてきた。また、医学部における教育は基礎知識の習得と臨床的診断技術や治療学の習得がその目的とされ、臨床研究に関する講義や実習に当てられる時間は少ないまま過ごされてきた。その結果、欧米諸国と比べ、今日の臨床研究の遅れが大きな問題として突きつけられている¹⁾。臨床医が臨床研究を立案し、得られた結果を解析しようとしても、実践できる臨床医は極めて限られた状況にある。また、一方で、臨床研究が活発に行なわれなかったことにより、支援できる治験コ

ーディネータ (CRC) やデータマネージャーなどの人材も十分に供給されない状況が生じている。

2年前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、臨床研究に精通した医師を育成するため、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²⁾と、当該研究者がセンター長を務める滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センターと兼務する小児科での臨床実習³⁾を中心に取り組んできた。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、治験管理センターでの臨床実習では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ため、実際にCRCが治験の被験者に対応する場に同席する機会を設定した。治験管理センターでの臨床実習に対し、治験のイメージが具体化され、医薬品開発における治験の重要性と必要性が認識されたという感想が多く聞かれた³⁾のを受け、今年度は最終年度となる事を踏まえ、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治験管理センターでの臨床実習前の医学生と臨床実習を終えた医学生とで、治験等の臨床研究に対する認識や考え方に差があるかを調査した。

昨年から継続している小児科医を対象とした卒後教育の一環として、滋賀治験ネットワークを利用した小児気管支喘息の治験を企画し、卒後の小児科医への啓発活動がどのように臨床研究の活性化に反映するかについて検討した。

また、医学部での臨床研究についての教育と同時に臨床研究を行う環境、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、2年前からのもう一つの継続した課題として、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最終的な評価を行うことにした。昨年度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に滋賀医科大学小児科の聴講生として小児科学の系統講義を受講してもらった³⁾が、この経験が小児の臨床試験を支援する上で、特に同意説明文書やプロトコル評価の上でどの様に役立つかを検討した。

B. 研究方法

1. 治験管理センターにおける医学部5年生の臨床実習の評価

2007年4月から医学部5年生を対象

に実施した滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センターでの臨床実習に対し、治験のイメージが具体化され、医薬品開発における治験の重要性と必要性が認識されたという感想が多く聞かれた。これが医学生の臨床研究に対する認識にどのような影響を与えているかを明らかにするため、治験管理センターでの実習前の医学生と実習を終えた医学生とで将来の臨床研究に対する考え方に違いが生じているかを調査した。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、治験管理センターでの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）。臨床実習は5名あるいは6名の医学生で構成される実習班ごとに20の診療科をローテートするが、小児科の臨床実習が治験管理センターの実習の3つ後に実施される。小児科の臨床実習終了時に配布する調査表に「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？」という項目をいれ、それに対する回答を評価対象とした。最初の3班は治験管理センターの臨床実習前に小児科の臨床実習を経験し、残りの班は治験管理センターでの臨床実習を終えた後に小児科の臨床実習を経験するため、最初の3班とその後の班の医学生の回答を比較検討した。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、班によっては同意取得のロールプレイを実施した。最後に昨年同様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、今年度も昨年に続き、学生が考える臨床研究教育のあり方について調査した（資料4）。

2. 小児科における臨床実習

小児科の臨床実習では、資料5に基づき、小児に使用できる医薬品が少ないこと、そのため適応外使用をせざるを得ない現状があることを講義し、錠剤の粉碎処方具体例を示しながら実習中に経験させた。さらに、適応外使用に起因する小児の薬物療法の問題点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、実習終了後に資料6-1の調査票に回答を求めた。これを基に、小児の臨床研究が活性化されず医薬品開発が進みにくい現状に対し、治験管理センターの臨床実習がこの問題の認識にどのように影響するかを上述した2群の医学生で比較検討した。

3. 小児科医の卒後教育と治験参加への意識変化の検討

昨年、滋賀県の小児科医を対象に、

小児用に使用できる医薬品が少ないことと適応外使用が抱える問題について講演した。この小児の医薬品に対する啓発が小児を対象とした治験への参加意欲を高揚するかを検証するため、滋賀治験ネットワークを利用した小児気管支喘息の治験を企画し、医療機関（小児科医）の反応を検討した。

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評価

昨年、滋賀医科大学医学部において小児科の聴講生を終了した2名のCRC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、同意取得のための説明や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。今年度はさらに、聴講生として得た知識がプロトコルの適切性や同意説明文書の内容を評価する上で有用であるかどうかを検討した。評価対象は小児領域の2件の医師主導治験で、これらのプロトコルと同意説明文書について意見を求めた。

5. 医学生を対象とした医療統計学セミナーの開催

昨年、分担研究者の大森が作成した医学生に生物統計学を理解してもらうための教材カードを用い、2008年8月20日に滋賀医科大学医学部4年生、5年生、そしてCRCを対象にした生物統計学セミナーを開催した（資料7）。

午前中は統計学の基礎知識の講義、午後は少人数で教材カードに記された模擬データをPCを用いて統計学的に解析する実習とした。セミナー終了後にアンケートにより感想の記載を求めた。

C. 結果

1. 治験管理センターにおける医学部5年生の臨床実習の評価

平成20年4月から平成21年2月末までに治験管理センターの実習対象者は88名で、86名が出席した。チェックシート（感想を含む）は86名から、アンケートも86名全員から回収できた。

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。「CRCと一緒に行動し実際の治験の現場を見て、一機に知識が広がった」、「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」、「医薬品の開発、治験、承認の全体像が理解できた。治験における医師の役割、CRCの業務もみられ、今後治験について詳しく学んでいきたい」、「治験のシステムが詳しく理解できた。治験は避けて通れないのでしっかり勉強したい」、「濃い内容の講義が受けられ、さらに実際のプロトコルを学生に見せることの

意義は大きいと思う」といった前向きな意見が多く、なかには「治験について知っているつもりだったが、知らないことばかりであることが理解できた。治験に無関心であったが、将来機会があれば参加したい」という積極的な意見も聞かれた。一方、「治験について詳しく知るいい機会になったが、1日で治験の略語や治験のすべてを理解するのは不可能だと思う」、「治験開始前の同意取得説明に立ち会いたかった」、「患者さんの外来をみるだけだったのでCRC業務がよく理解できなかった。他の業務も見学したい」という意見があり、これらは同意取得後の被験者対応の見学のみとなった実習に対する感想で、将来の臨床実習方法を考える上で重要な指摘であった。また、「治験の内容を理解するには、従来の治療法、新しい治療法を熟知し科学的な目で考察していく必要があると思った」、「治験の流れ、医師の役割、CRCの業務が知れて有意義であった。医師の協力や病院の制度の整備が不可欠だと感じた。将来医師になる際、今日の実習で学んだ事を覚えておきたい」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、46名(53.5%)、「知らなかった」と回答したのは40

名 (46.5%) 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」、「インセンティブの不足」が多く、次いで「治験に対する理解不足」「知識不足」「モチベーションの低さ」が多くあげられていた。この解決策としては「医師へインセンティブを与える」が最も多く、次いで「講義、セミナーによる医師の教育」、「サポートシステムの構築」、「医学部での学生教育」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、「治験を人体実験と思っている」が多くを占め、「治験に対する理解不足」、「治験や医薬品に対する知識不足」、「治験に対する誤った理解」といった認識の問題があげられていた。その解決策として、「マスコミによる必要性・重要性の普及」、「マスコミによる正しい知識の普及」、「被験者の身の安全を最優先していることを理解させる」といった「治験の説明や啓発」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44名 (51.2%)、「取り組みたくない」と回答したのは5名 (5.8%)、最も多かったのは「わからない」で37名 (43.0%) であった。

「取り組みたい」理由として、「医学の進歩に貢献したい」、「新薬で助かる患者がいる限り協力すべき」、「患者の利益につながるような薬剤開発

に貢献する事は医療者として意義ある業務と思う」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、「薬についての知識がなく、日々の業務が忙しそうだから」、「忙しいのにリスクが高く、メリットがない」、「責任が重そうだし、時間的余裕がなさそう」があげられた。「わからない」とした理由は様々であったが、「取り組んでみたいが時間的、身体的余裕がないと無理だと思う」が最も多く、「機会があればやってみたいが、将来のことが未定」、「参加したいが、医師になってみないとわからない」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。この傾向は昨年と全く同様であった。

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83名 (96.5%)、「わからない」と回答したのは3名 (3.5%) 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13名、以下「3年生」10名、4年生31名、5年生の臨床実習49名であった。その他、臨床実習の終了後でよい、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13名 (15.1%) で、「実施するには問題ない」という回答が18名 (20.9%)、「不足」

が 54 名 (62.8%)、無回答 1 名 (1.2%) 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」62 名、「臨床研究の倫理」40 名、「医薬品に関する事項」35 名、「医療統計学と臨床研究」53 名、「不要」1 名であった。

その他として、「シミュレーションやロールプレイのような実習」、「4 回生の自主研究で選択し、体験する」、「治験全体の流れ」、「臨床試験の歴史と現状」各 2 名、「実際の現場を見ないとわからないことが多い」、「被験者として参加する」、「実習の充実」、「行政の方針」、「医学概論と同様に必須にする」、「臨床研究がなぜ必要か」、「治験が行なわれた経過、結果、そして承認された医薬品による現在のメリット」、「実際の治験について調査レポートさせる」各 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 51 名 (59.2%)、「いいえ」と回答したのは 12 名 (14.0%)、「わからない」と回答したのは 22 名 (25.6%)、無回答 1 名 (1.2%) 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 (30.2%)、「知識」52 名 (60.5%)、機会 55 名 (64.0%) であった。その他として、

「一般教養の時間が長すぎる」、「指導医と体制」各 2 名、「英語力、医学知識以外の情報」、「社会的コンセンサス」、「統計学の知識」、「学生が学ぶ事を学んでから取り組むべき」、「情報がない」という回答が各 1 名から得られた。

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 20 年 4 月から平成 21 年 2 月末までに臨床実習で小児科をローテーションした 5 年生は 88 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 73 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では 70 名 (95.9%) から調査用紙を回収できた (資料 6-2、資料 6-3)。

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 31 名 (44.3%) で、「知らなかった」と回答したのは 39 名 (55.7%) 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6-2及び6-3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 (28名)
- ・ 利益優先 (21名)
- ・ 小児の治験の難しさ (8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 (25)
- ・ 企業へのインセンティブを考慮 (15)

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法制化 (13)

という回答があげられた。

治験管理センターの臨床実習を終えた群のみで書かれた問題点として

- ・ 小児用医薬品開発に消極的 (10)
- があげられていた。

医師の問題点として、

- ・ 適応外使用に対する認識不足 (42)
- が最も多く、

- ・ 治験に対する認識不足 (12)
- ・ 時間と知識の欠如 (17)

という指摘があった。その解決策としては、

- ・ 適応外使用の認識を高める (19)
- ・ 治験協力体制の構築 (12)
- ・ 医学部学生への教育を行う (12)

といった医師や医学生への教育とサポートシステム構築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 (33)

- ・ 治験やその重要性が理解されていない (13)

があげられ、その解決策として、

- ・ マスコミを利用した現状の報道 (21)
- ・ 治験や医薬品開発の啓発を行う (22)

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、

- ・ 適応外使用の現状を伝える (15)
- ・ 医学教育での治験や適応外使用に関する教育 (17)

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

この質問項目について、治験管理センターでの臨床実習前の15名(前群)と治験管理センターでの実習を終了した55名(後群)の回答を比較した。

「はい」と回答したのは前群3名(20%)、「いいえ」は2名(13.3%)で「わからない」が10名(66.7%)であった。一方、後群では、「はい」と回答したのは前群28名(50.9%)、「いいえ」は24名(43.6%)で「わからない」が3名(5.5%)であった。後群では前群に比し「はい」が多い傾向があった。

「はい」と回答した理由としては、前群では

- ・ 患者にとって有効な医薬品開発に貢献したい

- ・ 自分自身が医薬品関係の仕事をしていたので、医薬品開発の問題の深刻性が理解でき興味がある。
 - ・ 新薬の開発のため
- 後群では
- ・ それで助かる患者がいるならするべきだと思う
 - ・ 金銭的にメリットがある
 - ・ 新薬で救われる人がいるはずだから 2
 - ・ 使える薬を世に出し患者や病院の負担を減らしたい 2
 - ・ 医療の発展に貢献することができる 3
 - ・ オフラベルの医薬品使用を避けたい
 - ・ 医師としても親としても安心した医療を実践したい
 - ・ 患者さんへの助けとなる
 - ・ 医師にとっても患者にとってもトラブルなく治療するため 3
 - ・ よりよい医療、安全な医療を行ううえで不可欠 3
 - ・ 医薬品開発に興味がある 4
 - ・ できる限りのことをしたい
 - ・ オフラベルについて知識を増やしたい
 - ・ 新薬の開発ができるので
 - ・ 目の前の患者さんだけでなく多くの患者さんの役に立てるので
 - ・ 治療法が確立していない難病に対し治療を行うことは意義深い
- 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、前群では

- ・ 開発より現在の医薬品を使うことを模索する
- ・ 効能・効果が未確認のものを使用するのが不安
- ・ 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

後群では

- ・ 時間的に余裕がないと思う
- ・ インセンティブがない。自分でベンチャー企業を立ち上げてやってみたい

と回答されていた。

「わからない」という理由として

前群では

- ・ 治験について考えたことがなかった
- ・ 働く病院による
- ・ 治験による患者へのリスクを考えてしまう 2
- ・ イメージがわからない 2
- ・ 自分の進路を決めかねている
- ・ 治験を実施するために何をすればいいか、具体的にわからない。
- ・ 働き出してから余裕があるかどうかかわからない

後群では

- ・ 治験に協力したいが、その分を補える余裕があるかどうかかわからない 8
- ・ 興味はあるが、取り組むかどうか決められない。機会があれば関わりたい 2
- ・ ほかのことをやってみたい 2
- ・ 将来の事が未定

- ・ 小児用医薬品で問題に遭遇しないとわからない
- ・ 適応外使用が深刻な問題だとわかったが、どう関わっていけばいいのかわからない
- ・ 研究より臨床現場で働きたい
- ・ 無回答

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. 小児科医の卒後教育と治験参加への意識変化

昨年度の計画に沿って、今年度は小児気管支喘息の治験を実施した。滋賀県下において、気管支喘息の患児を多く診療している医療機関（小児科医）に対し、治験依頼者である製薬企業の下承を得た上で滋賀治験ネットワークで治験を行う旨を伝え、治験の説明会を開催した（資料8）。その後、治験参加の意思を尋ねたところ、参加した19名の医師のうち16名が参加意欲を示した。治験依頼者の意向により、登録できる可能性のある患者数が多い上位4施設が選定され、2009年2月28日現在、治験が実施されている。

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評価

評価対象とした2件の医師主導治験のうち1件において、全国の責任医師、分担医師、CRCを交えたキックオフミーティングが開催されたが、当該CRCからエントリーの仕方について訂正を求めた意見が提出され、それに基づきエントリーの方法が見直された。ま

た、同意説明文書に安全性に関する記載の変更が必要という意見が述べられ、それが同意説明文書に反映されるという結果が得られた。小児科の聴講生をスタートとするこの教育プログラムの過程で得られる知識は同意説明等の被験者との対応において成長過程を考慮した対応を可能とし、さらにプロトコルで求められる検査の必要性や有効性・安全性の評価法を理解するうえで有用であるだけでなく、実際の臨床試験を支援していくうちに得られる経験が加味される事により、プロトコルの適切性や同意説明文書の内容の評価が可能となることが明らかになった。2名のCRCのうち1名は現在育児休暇に入ったため感想を聞くことはできなかったが、他の1名がこのプログラムに対し寄せた感想を資料9に示した。

また、今年度は外部から聴講生を公募したが、医学部での小児科学の講義時間が分散することでCRC業務に支障が生じるということで、残念ながら他施設から新たな聴講生を受け入れることはできなかった。

5. 医学生やCRCを対象とした生物統計学セミナーの開催

医学生のための医療統計学セミナーには4年生1名、5年生11名の計12名の医学生と、4名の滋賀医科大学看護学科の教職員、9名のCRC（計25名）が参加した。「統計学に親しみが持てた」、「サンプルサイズの原理を知る上で有用であった」という感想と同時に、「実際の医学論文の統計の読

み方を教えて欲しかった」という意見もあった。これらの感想から、このセミナーが医学生に統計学へ関心を持たせるうえでいい機会となったと判断された。

詳細については、分担研究者の大森がこの報告書の中で記載しているので省略する。

D. 考案

1. 医学生に対する臨床研究の教育と小児科医への卒後教育の効果

昨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、臨床研究に関心を持たせる上で意義深いだけでなく、その重要性和必要性を認識させる効果があった。この研究の課題である小児の臨床研究推進に必要な医師を育成する教育プログラムとしてこれが機能するかどうかは、この教育過程を経た医学生が数年後にどれだけ臨床研究に取り組んでいるか、小児の臨床研究に関与しているかで評価すべきであるが、現時点では、小児に使用できる医薬品の現状と問題点を認識した医学生が、将来医薬品開発に結びつく臨床研究に取り組みたいと考えるような動機付けになっているかで判断せざるを得ない。そこで、治験管理センターでの臨床実習前の医学生と実習を終えた医学生とで治験等の臨床研究に対する認識や将来医師として活動するうえでの臨床研究の位置付けに差があるかを知るため、小児科で

の臨床実習終了後に調査したところ、臨床実習前の群では「取り組みたい」と回答した医学生より「わからない」と回答した医学生が多かったが、臨床実習後の群では「取り組みたい」が半数以上を占めた。治験管理センターでの実習直後に「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」という同じ内容の調査をしたが、これとほぼ同じ比率で「取り組みたい」という回答が得られたことは、小児における医薬品の適応外使用の臨床的な問題点を解決するうえで治験等の臨床研究が重要であることを明確に認識した結果と考えられた。

しかし、昨年度と今年度の調査から、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、臨床研究に積極的に取り組む上での不安感を抱いていることも明らかになった。特に、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た回答が多くみられた。そこで、分担研究者の竹内らは全国126の大学附属病院、33の小児専門医療機関で小児医療に従事する医師を対象に治験に関する意識や取り組みの現状について匿名のアンケートを実施したところ、「診療が忙しく治験に参加することができない」と回答した医師は61.5%あった。また、「今後治験に取り組みたい」と回答した医師の比率には臨床経験年数による差はなかったが、「積極的

に治験に取り組んでいる」「知識・技能がある」「治験以外の他の研究に時間を費やしたい」と回答した医師の割合は臨床経験年数の多い医師ほど多く、「治験に対する患児の理解や同意取得の方法がわからない」「治験に関する作業内容がわからない」という回答は、臨床経験年数が少ない医師ほど多いという結果であった（本報告書の竹内の分担研究報告書の項参照）。すなわち、医学生が不安に感じる卒後の多忙な環境は小児医療に携わる医師の6割が実際に感じている点であり、何らかの解決策を講じる必要があると同時に、これらの医師は卒後に臨床の場で経験を重ねるうちに臨床研究に関する知識や技能を習得していることが明らかになったことから、診断や治療法に関する臨床技能習得と並行して臨床研究に接することのできる環境設定が小児の臨床研究を推進するために不可欠であると考えられた。

この厚生労働科学研究費の補助を受け、これまで小児科医への卒後教育として小児領域での適応外使用の現状や問題点に関する講演等の啓発を行ってきたが、今年度は最終段階として実際の小児を対象とした治験を実施したところ、多くの小児科医から参加希望があった。残念ながら、治験依頼者の意向により、登録できる可能性のある患者数が多い上位4施設のみが選定されたが、選定から漏れた医師の多くから、「機会があれば是非また連絡するよう」要請があった。以前の

滋賀県の小児科医を対象とした調査では、治験等の臨床試験には関心があるが参加していないという回答が多かったが、卒後教育として実施した医薬品開発や適応外使用の現状の講演等の啓発活動は小児科医の治験参加の意欲を高揚させ実現させる効果があったと判断された。

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

小児の臨床研究に精通したCRC育成に向けた教育プログラムの最終段階として、小児科の聴講生を終了した2名のCRCにプロトコルの適切性や同意説明文書が小児や保護者にとって理解しやすい内容になっているか評価してもらったところ、プロトコルや同意説明文書の書き換えに至るような妥当な意見が出された。聴講生として得られた知識は、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だけでなく、実際に支援する過程を経たことでプロトコルや同意説明文書作成にあたり適切なアドバイスができるほどの効果があることが明らかになった。小児領域の専門CRC育成に向け、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CRCの存在が重要である。今年度はこういった資格を有するCRCの育成を目指し、小児

科学の聴講生を公募したが、残念ながら、小児科学の講義が半年間に分散され予定されていたため、他施設からはそちらの業務との関係で聴講生を受け入れることはできなかった。今後、これらの職種の人材から小児専門のCRCを育成するため、このプログラムを修士課程にまで発展させることを検討している。

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等の臨床研究に接する機会となると同時に、小児の医薬品開発の遅れや適応外使用問題の解決法として治験の推進を具体的にイメージする上で効果的であると判断された。また、小児科医に対する臨床研究（特に治験）の啓発や教育は、臨床研究を前向きにとらえ、医薬品開発に積極的に取り組んでいくことを期待させた。以上より、本邦の医学教育において、臨床研究の講義や実習を充実させ、早期に基礎を学び理解し、実際に卒後に臨床研究に参加す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と実際の支援経験は、小児の臨床試験のプロトコルや同意説明文書作成においてアドバイスできるほど有効であることが実証された。今後、聴講生を修士課程にするなど、幅広い職種の人材から小児専門の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）
- 3) 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19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) 土田尚、中川雅生、小児領域の臨床研究推進のための医学教育のあり方、第111回日本小児科学会学術集会、2008.4.25-27、東京
- 2) 中川雅生、原純子、大野雅樹、竹内義博、土田尚、小嶋なみこ、小児用医薬品開発の現状及び小児治験に対する医師の認識、第35回日本小児臨床薬理学会学術集会、2008.12.5-6、東京
- 3) 川島弓枝、神保早苗、池田律子、坂晶子、神山芳美、板谷由起子、平山幸子、石井淳子、中川雅生、治験実施医療機関からみた治験実施計画書の