

分担研究報告書

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（H18－臨研（教育）－若手－003）
分担研究報告書

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講義聴講を踏まえた

1. 臨床研究教育に必要なもの、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 国立成育医療センター総合診療部医師

研究要旨

臨床研究は、よりよい医療（診断と治療）の進歩のために必要なものである。

小児領域は、数ある医学の分野の中でも、対象は新生児、乳児、幼児、小児及び思春期年齢と幅広く、医薬品では剤形、薬物動態等でのきめ細かな対応を必要とし、研究の同意でも十分な配慮を要する、最も臨床研究の進みにくいところとして、その特殊性が指摘されている。

本研究では、国内で臨床研究を推進するために必要となるであろう教育に関する考察を、できるだけ小児領域を中心に行うことを目的としている。

本年度は、近い将来、小児領域で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ログラムを作成し、実用化することを目標に、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、国立成育医療センターの医師を対象とした、本年度8月に分担研究者である大森崇先生が滋賀医科大学の医学生に対して行ったと同内容の医療統計学セミナー及び、昨年度に引き続き本年度はEUの小児規則によって必要となった小児開発計画（Paediatric Investigation Plan: PIP）の具体的内容も含まれている、欧州小児薬理学会（European Developmental Perinatal & Paediatric Pharmacology: 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）聴講等を基に、特に次世代の医療の中心的担い手となる若手に対して、臨床研究教育に必要なもの、その中で小児領域のうち特化すべきものは何かについて考察を加えることとした。

A. 研究目的

本分担研究では、診療に役立つ小児領域の臨床研究を推進するための教育をどのようにしたらよいか考え、近い将来、小児領域での臨床研

究推進に必要な人材育成及び環境整備のための教育プログラムを作成し、実用化することを最終的な目標に、本年度は、EU/EMAによる小児規則に基づくPDCO活動の視察、国立成育医療

センター医師を対象とした医療統計学セミナー開催及び本年度はPIPの具体的内容も含まれている、ESDPPP主催のこどもの医薬品（開発のための）評価の講義聴講等を基に、1) 特に次世代の医療の中心的担い手となる若手に対して、臨床研究教育で必要なもの、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し考察を加えることとした。

B. 研究方法

本研究班の主任研究者、分担研究者及び研究協力者による検討会議を開催し、上記 1) 及び 2) について報告・検討した。検討にあたっては、視察、セミナー開催及び講義の聴講、種々の文献やインターネット検索した結果等を参考にした。

なお、ESDPPP 主催の医薬品（開発のための）評価の講義詳細については、本年度の講義参加自体が本報告書作成後のこととなるために、本報告書にはプログラムのみ掲載し、本報告書での報告については昨年度の内容に関してということになる。

C. 研究結果

1. EU/EMA の PDCO 視察

本項での内容は、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」（平成 20 年 12 月 13 日（土））で発表した「海外における取り組み」、即ち、日本小児アレルギー学会誌の「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」（in press）と重複する内容であることをお断りしておく。

【医薬品の適応外使用】

まず、臨床研究とよりよい診断と治療の関係

について記す。臨床研究の中に臨床試験というものがあるが、臨床試験とは研究者が医薬品等の治療手段を（前向き）に介入して実施する研究のことを指す。¹⁾ 特に、医薬品の承認申請に関わる臨床試験の場合には守るべきルールに従って計画・実施され、これらは治験と呼ばれる。

もともと、小児領域は対象が新生児、乳児、幼児、小児及び思春期年齢と幅広く、医薬品では剤形、薬物動態等でのきめ細かな対応を必要とし、研究の同意の際にも十分な配慮を要することから、最も臨床研究の進みにくいところとして、その特殊性が認識されていた。小児領域の医薬品は歴史的にも、Therapeutic Orphan（治療上の孤児的状況の意）に置かれていると 1960 年代に既に米国の小児科医であった Dr. Shirkey が指摘している。²⁾ 日本でもつい 10 年ほど前には、小児領域の日常臨床で使用されている医薬品で、添付文書上小児の明確な用法・用量が記載されていないものが約 75%³⁾、小児の用法・用量が具体的に記載されているのは約 20%、小児等における安全性が確立されていないとなっているものが約 40%であったとする報告⁴⁾があった。⁵⁾

このような、本来、薬事法に基づき承認された効能・効果以外、あるいは用法・用量以外で使用されることを適応外使用（Off-label use）と言っている。これらは世界的な問題とされており、1990 年代まで、日本と欧米は同様な状況にあったと考えられているが、米国でエイズ（Acquired Immune Deficiency Syndrome: AIDS）のこどもに対する抗ヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus: HIV）薬などの医薬品の必要性から、小児の臨床試験の重要性が強調されていったという事実が、欧米で小児の医薬品開発や臨床試験の推進が法制化を含めてどんどん進んでいったことの直接の契

機であったと言われている。^{6,7)}

【米国での方策—BPCA と PREA、FDAAA】

米国でも小児領域での医薬品適応外使用が多かったために、米国食品医薬品局 (U.S. Food and Drug Administration : U.S.FDA) による Pediatric Rule と呼ばれる通知等を経て、1997 年 FDA 近代化法 (FDA Administration Modernization Act: FDAMA) で、小児領域の医薬品開発に対する製薬企業へのインセンティブ (FDA の発行する Written Requests への対応を製薬企業が適正に行った場合には、その医薬品の市場独占期間を 6 ヶ月間延長) を与えた。⁸⁾

結局、時限立法であった FDAMA が 2002 年の Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)⁹⁾ と 2003 年の Pediatric Research Equity Act (PREA)¹⁰⁾ として再認されることになった。BPCA と PREA はさらに 2007 年 FDA Amendments Act of 2007 (FDAAA)¹¹⁾ として再認されることになった。

BPCA のみでは自主的に小児領域の医薬品開発が実施されていくことが少なかったため、PREA を作ったということもあって、BPCA と PREA で飴と鞭という言い方がされている。

【ICH Topic E11】

日本は米国や EU と、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : ICH) という団体を組織しているが、2002 年、ICH の合意に基づき、その医薬品が小児にも使用されることが推定されるのであれば、成人で開発が行われている段階で、小児集団での開発計画を組み入れるべきであるとする ICH Topic E11 が示されている。^{12, 13)}

【EU での方策—Paediatric Regulation】

EU でも、基本的には米国を追随してはいるが、同じ轍を踏まぬような配慮がなされているように感じられる、Paediatric Regulation が 2007 年より施行された。

EU でも、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った。2001 年、EMEA 内に Paediatric Working Party (PEG。小児作業部会の意) が設置され、PEG の活動は後述する PDCO に引き継がれている。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 (これこそまさに、小児用医薬品規制措置案に他ならない) が発表され、結局、2006 年 6 月、Paediatric Regulation として欧州委員会の採択を受け、2006 年 12 月 27 日公布、翌 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とされている。^{14, 15)}

Paediatric Regulation の考え方として、EMEA では obligations and rewards という言い方をしている。

【EU-Paediatric Regulation-Paediatric Committee】

Paediatric Regulation によって、EMEA 内に PDCO が創られた。(2007 年 7 月より PEG の活動を引き継いでいる)¹⁶⁾ 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、

私が訪れた 2008 年 9 月の EMEA・PDCO では、EMEA の事務局、これは小児チーム (CHMP にある審査部門とは別に Sector of Paediatric and Orphan Drugs という部署がある。このうち、純粋に PDCO に協力する小児チームは、当時、全 11 名 (小児科医 6 名を含む) で構成されていた。その他に秘書が 5 名配属されていた) と言ってよいと思うが、これらを含めて 60 名強であった。

PDCO は 1 ヶ月に 1 回 (1 年で 13 回。どこかの月には 2 回開催されている)、3 日間ずつ予定されている。2008 年 9 月は 17 日から 19 日までの 3 日間で、ほぼ朝から夜まで (途中休憩も少々あり)、計 20 品目弱の審議がなされていた。

PDCO は以下に示す、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する。

【EU・Paediatric Regulation・Paediatric Investigation Plan】

Paediatric Regulation で製薬企業に課せられることになった PIP やそれらの免除 (Waiver) ・延期 (Deferral) については、PDCO が評価 (審査) と合意に責任を持つことになっている。¹⁷⁾ これは PIP が改訂されることになった場合でも同様である。

PIP 提出後 30 日以内に、サマリーレポートが提出されることになる。

PDCO の Rapporteur (品目毎に決められる。他に Reviewer も決められる) は、EMEA の小児チームの協力を得て、PIP を審査し、PIP の審査開始 60 日以内に、PDCO としての意見を出す。PIP 変更の場合には、改訂案提出後さらに 60 日以内に審査をすることになる。

PIP では剤形についても論じる必要がある。

PIP はだいたい成人の PK 試験終了までには提出することになっている。

また、PIP に対する助言は無料で受けることができる。

2008 年 11 月頃の話として、327 品目 (適応で言うと 560 適応) のうち、20% が Waiver を要求しているそうである。Waiver の対象リストもあって、肺がんやアルツハイマー病などがこれにあたる。

【EU・Paediatric Regulation・Incentives】

パテントのあるもの (いわゆる特許と欧州に特有の Supplementary Protection Certificate (SPC。補足保護証明) という特許の延長のような意味合いのもの (と考えてよいと思う) で保護されているもの) 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 ヶ月延長されるというインセンティブが与えられることになる。

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。但し、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 年間が与えられることになる。¹⁸⁾

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。

その他、Paediatric Regulation では、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、

Paediatric Regulation に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になっている。

また、Paediatric Regulation では、小児の医薬品開発のための欧州ネットワークを始動・運営していくことが謳われている。

なお、米国の FDA と欧州の EMEA の小児チームどうしでの相互協力も既にはじまっていて、1カ月に1回、電話会議が開催されているということである。

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、ICH での協力体制を挙げるまでもなく、日本も米国や EU と手を取り合って、こどもに最良の薬物療法を提供できるような、これら活動を進めていく絶対的必要がある。

今回の EMEA の Paediatric Regulation による PDCO の活動視察を終え、日本でも、立法化はともかくも、今後ますます小児の臨床試験を推進していく方向に行かなければならないことを確信した。これは少なくとも、小児の臨床試験を理解し、現時点では場合によって、計画・実施していくことのできる人（日本の小児ネットワークも含めて）を増やしていかなければならないことを意味している。

そのためには、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ログラムという観点からは、核となるべき若い世代の小児科医に向けた、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（出前を含んだ、持ち運び可能でしかもインタラクティブティのあるものを想定）で裾野を広げるといった意味の実用化を図ることにも意義があるものと考えられた。

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

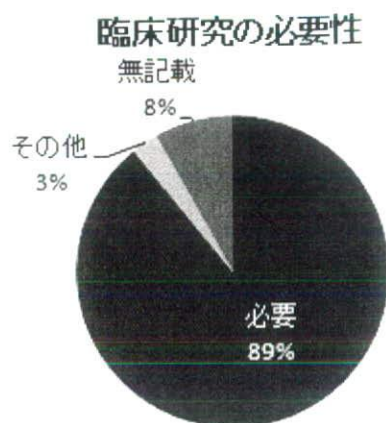
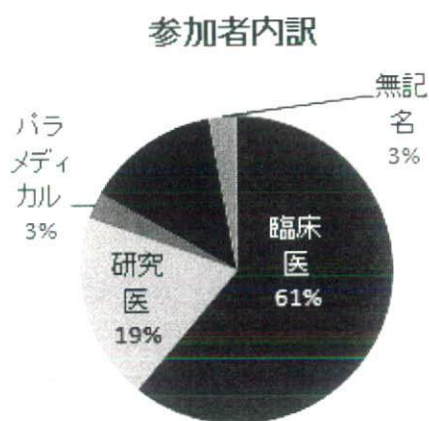
部レジデント（基本的には初期研修期間2年を終え、後期研修期間となる時期からの3年間。即ち、医師になって3年目以降）を対象に、本年度8月に、本研究分担研究者である大森崇先生が滋賀医科大学医学生に対して行ったと同内容で医療統計学セミナー講師をお願いし、医療統計学セミナーを1月25日（日曜日）に実施した。開催案内を資料1.に示す。

参加者は総合診療部レジデントにとどまらず、専門診療部、研究所や医事課職員にまで及んだ。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、その他にセミナースタッフが5名いた。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」の講義であった。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。

最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。

アンケート結果を以下に示す。

参加者は、臨床医61.1% (22/36名)、医師を含む研究者19.4% (7/36名)、パラメディカル2.8% (1/36名)、その他13.9% (5/36名)、無記載2.8% (1/36名)であった。



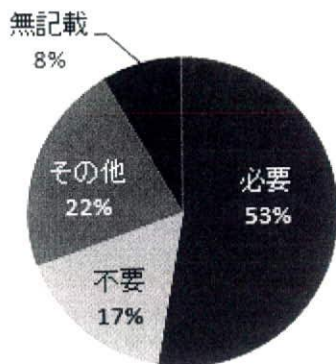
受講したメリットとして、研究に役立ちそうとしたものは61.1% (22/36名)、医学論文を読む上で有用としたものは38.9% (14/36名)、統計学を身近に感じたとしたものは52.8% (19/36名)であった。(複数回答あり)

内容として、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。

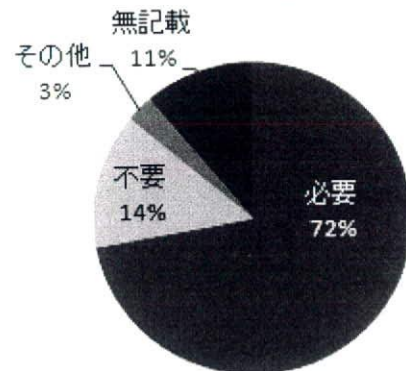
臨床研究については、必要としたものは88.9% (32/36名)、その他2.8% (1/36名)、医師でないのわからない、無記載8.3% (3/36名)であった。必要とする理由には、「医療の発展に貢献することになる」、「医学の進歩のため」、「研究と臨床がつながる意味は大きいと考えるから」、「臨床の質を上げるため」、「臨床医療を客観的に評価する場として大切」や「実地臨床で行っていることの妥当性、新たな治療戦略にエビデンスを作るため」のような意見がみられた。

臨床研究を進めていくための教育(プログラム)については、必要としたものは91.7% (33/36名)、無記載8.3% (3/36名)であった。必要とする理由には、「卒後教育がまったくないため機会がない」、「機会が少ない」、「今まで十分な教育を受けたことがなかった」、「基礎知識がない」、「共通言語の理解をするため」、「皆があまり理解していない」、「暗中模索になる」、「サンプルサイズを予め考えることは必要と思う」、「日本人のdataが少ないことは教育がしっかりなされていないためと思う」、「不足していると思うから」、「系統的な知識やノウハウを知らない臨床研究を進めていけないから」、「無駄な研究をなくすため」、「多くの医師・研究者は知識等が必要」や「何事も理論を理解する必要がある」のような意見がみられた。

小児領域での臨床研究教育の必要性



小児領域での配慮の必要性

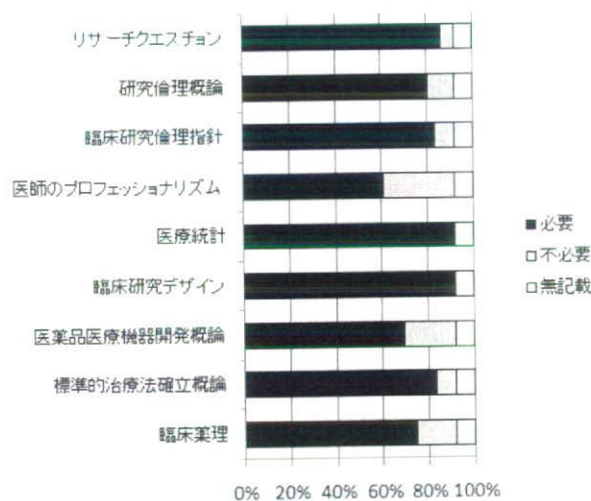


小児領域の臨床研究には成人領域とは違った配慮が必要であるかどうかについては、必要としたものは72.2% (26/36名)、不要としたものは13.9% (5/36名)、その他2.8% (1/36名)、無記載11.1% (4/36名)であった。必要とする理由には、「インフォームドコンセントの取り方、親の“自分の子どもへの想い”などに対する基礎知識、対応など」、「小児は自己決定権がないため、より倫理的な面の配慮が必要と考えるから」、「両親への理解」、「基本的には同様と想いますが、違う点と言えば親の同意を得るくらいでしょうか」、「本人以外例えば家族の因子が強くなる点」、「インフォームドコンセントについて」、「ランダム化しづらい」、「大きなNは取りにくそう」、「個人の意思の表明が乳幼児では不可能なため」、「年齢による差など、まだまだ未知の要素、サンプルの抽出など特殊に想われるから」、「成人とは異なる点が多々あるから」、「配慮自体がbiasになるかもしれない?」、「小児は成人より多くの個体差があるように思う」、「同意能力がないなど倫理的な面で」や「小児と成人では医療そのものが違う」のような意見がみられた。

小児領域の臨床研究に特化したところの教育は必要であるかどうかについては、必要としたものは52.8% (19/36名)、不要としたものは16.7% (6/36名)、その他22.2% (8/36名)、無記載8.3% (3/36名)であった。必要とする理由には、「小児領域のみならず全体的に不足していると感じるから」、「大人との違いとその進め方」、「特化する必要性はないと思う。成人と同一で良いのでは?」、「どんなことにせよ教育は必要」、「同じstandardの方がよい」、「小児に特別な要素がどれだけあるかわかりません」、「可能であれば必要で、特に成育では必要。Manpowerの問題でしょうか」、「成人とは異なるから」、「小児は成人より多くの個体差があるように思う」、「原則一緒だと思うが、同意能力がないなど倫理的な面で」、「小児と成人では医療そのものが違う」や「内容による」のような意見がみられた。

臨床研究を進めていくための教育プログラムとしては、リサーチクエスションの見つけ方は必要86.1% (31/36名)、不要11.1% (4/36名)、無記載8.3% (3/36名)、研究倫理概論は必要80.6% (29/36名)、不要11.1% (4/36名)、無記載8.3% (3/36名)、臨床研究の倫理指針は必要83.3% (30/36名)、不要8.3% (3/36名)、無記

載 8.3% (3/36 名)、医師のプロフェッショナルリズムは必要 61.1% (22/36 名)、不要 30.6% (11/36 名)、無記載 8.3% (3/36 名)、医療統計学は必要 91.7% (33/36 名)、不要 0%、無記載 8.3% (3/36 名)、臨床研究デザインは必要 91.7% (33/36 名)、不要 0%、無記載 8.3% (3/36 名)、医薬品医療機器開発概論は必要 69.4% (25/36 名)、不要 22.2% (8/36 名)、無記載 8.3% (3/36 名)、標準的治療法確立概論は必要 83.3% (30/36 名)、不要 8.3% (3/36 名)、無記載 8.3% (3/36 名)、臨床薬理学は必要 75% (25/36 名)、不要 16.7% (6/36 名)、無記載 8.3% (3/36 名) という結果であった。教育プログラムに対する意見を以下のグラフに表示する。いずれも必要性は 60% を超えるとの意見が多く (だいたい 80% 超)、臨床研究を進めていくための教育プログラムとしてはこれらの章立てが必要であると考えられた。



その他、臨床研究を進めていくための教育プログラムとしては、「臨床薬理学は研究内容によって」、「薬だけでなく、日常の臨床からの研究の見つけ方」、「コンピュータの操作法」、「インフォームドコンセントの取り方 (communication skill として)」などの意見がみられた。

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ろう。今回、このような形態の講義・実習が、臨床研究に対する、経験年数の比較的浅い医師にとっては 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ことが想像された。

3. ESDPPP 講義聴講

昨年度に引き続き、欧州小児薬理学会 (European Developmental Perinatal & Paediatric Pharmacology: ESDPPP) でこのこどもの医薬品 (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。本年度の講義参加が本報告書作成後のこととなるために、本報告書では昨年度の内容について行う。なお、本年度講義プログラムを資料 2. に示す。

ESDPPP は 1988 年に、欧州で、小児薬物療法の発展のために、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、2006 年 12 月に 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に、必要な場合にはそれらが適正に行われるよう、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、議論していく場となっている。

基本的に、講義では、小児領域の臨床研究 (特にここでは医薬品開発を目的としているため、臨床試験) の必要性、倫理的原則や科学的方法論 (有効性や安全性評価) 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。

それらをきめ細かく、延べ8日間に分け、効率的な講義となるよう考えられていた。

ESDPPPは、臨床現場(学会)からの医師・薬剤師、製薬企業や規制当局といった、3者が場所を同じくして議論できることが特徴であって、このような場は日本にはまだ少ないと思われる。小児領域の医薬品開発を促進するためには、これら3者が協力してやっていくことが最も重要であると考えられるため、このような学会・会議・講義は有用であると考えられた。

さらに前述したように、EUのPaediatric Regulationによって必要となった小児開発計画(Paediatric Investigation Plan: PIP)の具体的内容が状況により、要求されるようになったことから、小児開発試験についての内容も意識的に多く含まれ、皆が注目するところとなり、その意味で、ESDPPPは、本年度は昨年度以上に重要な位置付けであろうことを付け加えておく。

4. 臨床研究教育に必要なもの、またその中で小児領域で特化すべきもの

よりよい医療(診断と治療)の進歩には、臨床研究が不可欠であって、小児に最良の薬物療法を提供するために、小児の臨床試験が必須となっている。米国でもEUでも、小児の臨床試験と医薬品開発を促進していくために、法制化を含めて取り組みが進んでいる。

EUでは、Paediatric Regulation下に、半ば強制的に、PIPを計画・実施していく必要性が増した。これは小児の臨床試験のプロトコルを書き、それらを理解、実施していく人(欧州ネットワークで組まれた欧州の小児科医)が増えていくことを意味している。

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、米国やEUと協力して、こどもに最良の薬物療法を提供できるような、これら活動を進めていく必要があるこ

とは火を見るより明らかである。

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に違いない。

小児領域で留意すべきことは、対象が小児であること、その臨床研究はこどもたちにとって真に必要なものであるのか、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あるはずである。

5. 国内小児領域での臨床研究推進のための教育プログラム

繰り返しになるが、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ログラムという観点からは、核となるべき若い世代の小児科医に向けた、その職業倫理に根差した、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(出前を含んだ、持ち運び可能でしかもインタラクティブティのあるものを想定)で裾野を広げるといった意味の実用化を図るプログラムがあってよいと考えられた。これは今回実施した、医療統計学セミナーからも実感されたことである。

臨床研究・臨床試験が推進されれば、医薬品などの適応外使用問題の解決や新しい医療技術の開発や標準的治療法の確立にも貢献することになり、これらが医療現場にそのまま還元されることになる。

教育プログラムの内容としては、

- ・ リサーチクエスションの見つけ方
- ・ 研究倫理・臨床倫理
- ・ 医師のプロフェッショナルリズム
- ・ 医学生物統計や臨床研究デザインの概念

- ・ 臨床研究論文の読み方
 - ・ 各医療機関の臨床研究コーディネータ
(Clinical Research Coordinator: CRC)・データマネージャー (Data Manager: DM)・臨床研究審査委員会 (Institutional Review Board: IRB) 委員などとの関係の理解
 - ・ 小児領域の医薬品・医療機器開発概論
 - ・ 標準的治療法確立概論
 - ・ 小児臨床薬理学
 - ・ 小児臨床試験の医学生物統計概論
- ということになるのではないか。

これらが、臨床研修中にも役立つような知識・経験の継続性、時間・空間としてみてもコンパクト、インタラクティブリティや同期・非同同期なども考慮された、最も効率のよいプログラムとして提供されれば小児領域でも臨床研究は重要であろう。

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。

医学生のうちから、医薬品で言えば剤形や研究の同意などでも特殊性が存在し、進めていくのが難しいとされている小児領域でまとまった、医薬品開発 (小児臨床薬理学を含む) や、臨床研究や臨床試験の倫理性・科学性の概念・重要性、医学生物統計や信頼性の重要性を理解させるための標準的講義ということを考えることができるであろう。医師になってからであれば、医師のプロフェッショナリズムに根差した、研修医やファカルティまで、医師になってからの実情を考慮した、小児領域の臨床研究や臨床試験の推進のための縦に一貫した知識や経験の継続性を踏まえた教育というものが存在するであろう。それらを考えた縦の連携教育プログラムを構築することには意義がある。

が進んでいくのではないか。

6. 国内小児領域での臨床研究推進のための連携教育

5.は医師に対しての臨床研究教育プログラムについて述べた。

本研究の昨年度報告書では、平成 19 年 3 月 28 日付で文部科学省より「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」がなされており、ここで臨床研究の推進が挙げられていることに触れた。

臨床研究を担う人材の核となるのは医師であり、早期曝露させる (早期教育介入) という点からも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

大学間・大学病院や医療機関や海外の施設の間での小児領域の臨床研究推進のための意見・情報交換やシンポジウムなどの開催も、横の連携プログラムということで考えることができる。

このような縦横の小児領域臨床研究教育プログラムは、それらが連携することでさらなる相乗効果も生み出すのではないか。

職業倫理に根差した小児領域の臨床研究推進のための連携教育プログラムは、あらゆる分野の臨床研究に応用が利くはずである。それは、例えば、日本で大きな課題とされている臨床研究や臨床試験の遅れやドラッグラグに代表される医薬品開発の遅れの解決につながるなど、結果的に臨床現場に還元されることになろう。

図 1 と図 2 に 6.の小児領域での臨床研究推進のための連携教育全体のイメージを示す。

図 1

小児領域でまとまって考える

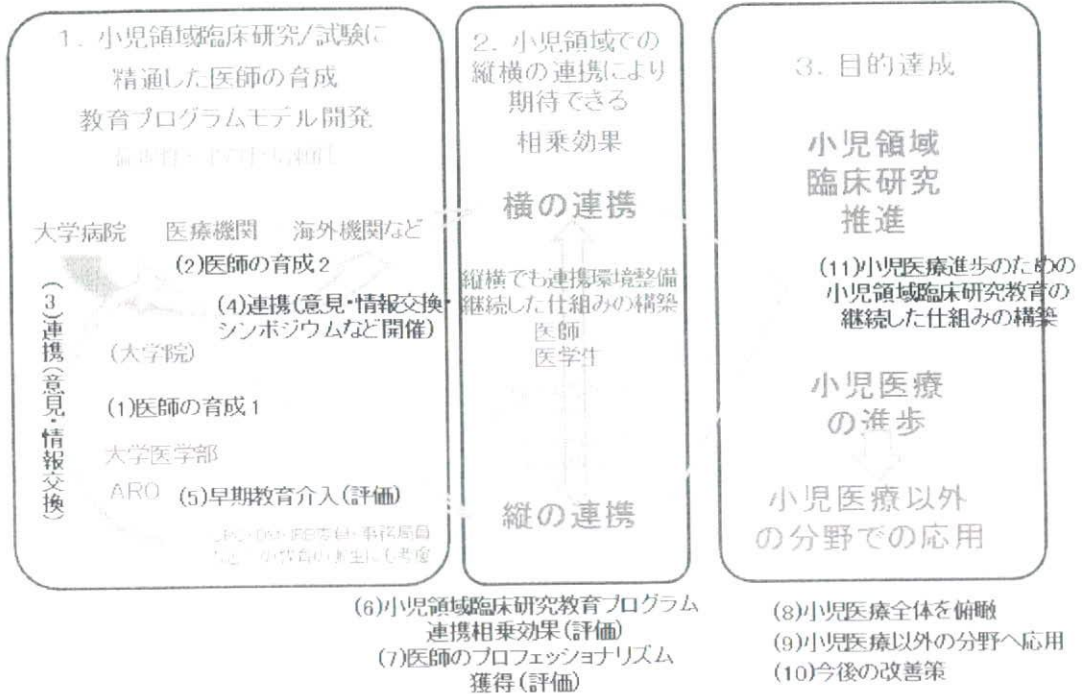
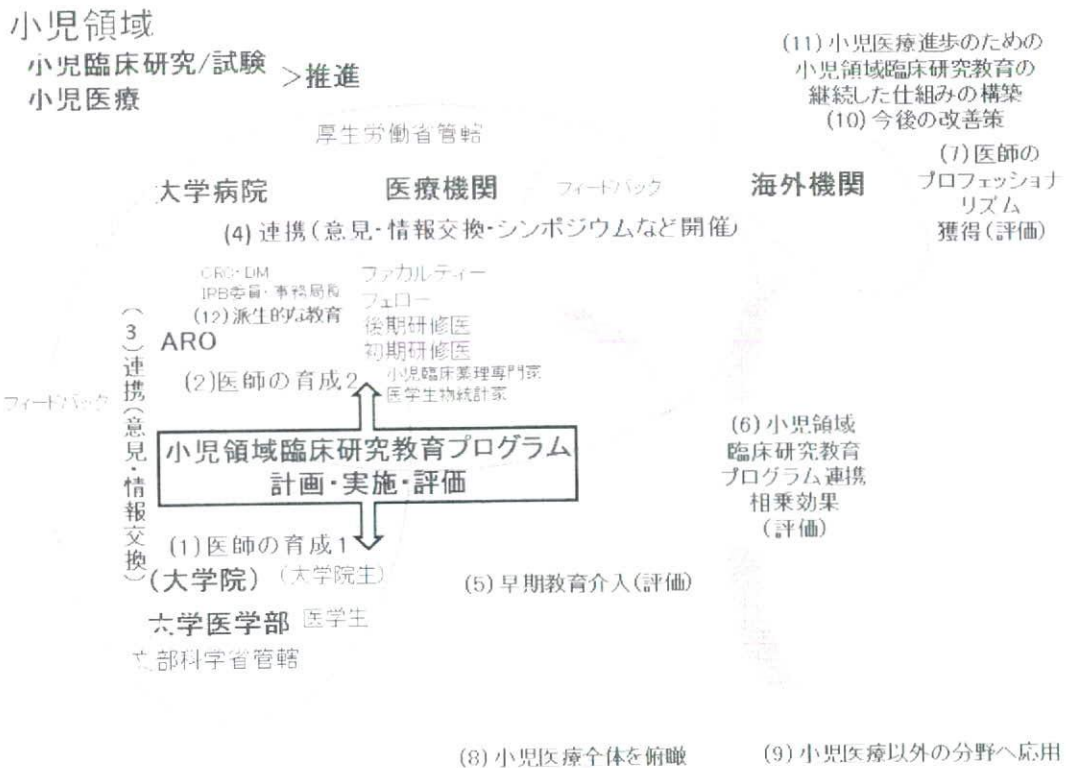


図 2



「医師のための医療統計学セミナー」開催のお知らせ

下記のとおり、医師を対象とした医療統計学セミナーを開催致します。

論文のエビデンスを理解したり、研究成果をまとめたりする上で、医療あるいは生物統計学は不可欠です。

1月の日曜日の1日、医療統計学の基礎知識を身につけることを目的として、講義だけではなく、実際の教材も利用した実践的なセミナーを計画致しました。

基本的にはレジデントを対象としますが、もちろんスタッフや医師でない方の参加も歓迎致します。

日時：平成 21 年 1 月 25 日（日曜日） 午前 8:30～午後 17:00

場所：国立成育医療センター研究所セミナー室

講師：京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻

健康解析学講座 医療統計学分野准教授

大森 崇先生

参加を希望される方（当日1日全体のプログラムに参加されるようお願い申し上げます）は、下記の添付ファイルに必要事項をご記入の上、平成 21 年 1 月 19 日（月曜日）正午までに、総合診療部 土田 宛（tsuchida-n@ncchd.go.jp）、メールにてご連絡下さい。

統計ソフトは JMP7 を使用致します。

本ソフト、あるいは JMP7 トライアル版（JMP7 を 30 日間無料で使用できます。

http://www.jmp.com/japan/support/downloads/jmp_trial.shtml）をインストールした PC を当日使用してもよいという方がいらっしゃいましたら、併せてご連絡下さい。当日は 4 人で 1 台の PC（JMP7）を使用したいと思っております。

なお、このセミナーは、厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業臨床研究基盤整備研究「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準備のための教育プログラム作成」の一環として実施されます。



Academic Year 2008-2009

Seventh European Course
Evaluation of Medicinal Products in Children

VENUE : 27, rue du Faubourg St Jacques, 75014 Paris, France

PROGRAMME (48h30)

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

DAY 1 M 0 **Wednesday 25 February 2009**

- 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 25 February 2009**
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) TBC**
- Prospects of pharmacogenomics in paediatric pharmacology.
- 5) 15h00 - 16h00 : **Anders Rane, Karolinska Institute at Karolinska University, Sweden (1h00) TBC**
- Pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) changes in children during maturation and diseases

1) 9h00 - 10h00 : Imti Choonara, 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) TBC

- 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) TBC**

- Pharmacovigilance and Risk Management Plan in children.

12h30 - 13h30 LUNCH**4) 13h30 - 14h30 : Jean-Paul Amann, Collège de France, Paris, France (1h00) TBC**

- Specific ethical issues concerning clinical trials in children including the use of placebo and obtention of consent form.
- Integrating Ethics in EU Research.

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

- 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) TBC**

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

7) 17h30 - 18h30 : Agnes Saint-Raymond, EMEA, London, UK (1h00) TBC

- 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

DAY 3 M3 (7h30)**Friday 27 February 2009****METHODOLOGICAL ASPECTS RELATED TO CLINICAL TRIALS AND DRUG USE 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, Steve Kern, Novartis Pharma, Basel, Switzerland (1h00) TBC**

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

10h30 - 11h00 BREAK

3) 11h30 – 13h00 : **Amin Rostami-Hodjegan, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, U.K. (1h30) TBC**

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

13h00 - 14h00 LUNCH

4) 14h00 – 15h00 : **TBF (1h00)**

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

5) 15h00 - 16h00 : **Raphaël Porcher, D.B.I.M., Saint Louis Hospital, Paris, France (1h00) TBC**

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

16h00 - 16h30 BREAK

6) 16h30 – 17h30 : **Behrouz Kassai, Laënnec University, Lyon, France (1h00) TBC**

- Clinical cases : meta-analysis in paediatrics.

7) 17h30 – 18h30 : **Martin Chalumeau, Saint Vincent de Paul Hospital, Paris, France
Lamiae Grimaldi-Bensouda, La-Ser, Paris, France (1h00) TBC**

- Specific methodological aspects in pharmaco-epidemiology in children.

DAY 4 M 4 (3h30)

Saturday 28 February 2009

SPECIFIC ASPECTS RELATED TO DRUG DEVELOPMENT AND POSTMARKETING SURVEILLANCE IN CHILDREN

1) 9h00 - 10h00 : **Beatriz Silva-Lima, Lisbon University, Portugal & EMEA, CPMP/Safety WP, UK (1h00) TBC**

- 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) 10h00 - 11h30 : **Nathalie Seigneuret, EMEA, London, UK (1h30) TBC**

- 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...)

11h30 - 12h00 BREAK

3) 12h00 - 13h00 : **Khazal Paradis, Genzyme Europe, Naarden, The Netherlands (1h00) TBC**

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

1) 9h00 - 10h30 : Michael D. Reed, Akron Children's Hospital, Akron, U.S.A. (1h30) TBC

- 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)

10h30 - 11h00 BREAK

2) 11h00 - 12h00 : Donald Mattison, National Institute of Child Health and Human Development, Rockville MD, USA (1h00) TBC

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

12h00 - 13h00 LUNCH

3) 13h00 - 14h30 : Donald Mattison, National Institute of Child Health and Human Development, Rockville MD, USA at Sandra Kweder's request (FDA, Washington, U.S.A.) (1h30)

- 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

4) 14h30 - 15h30 : Elisabeth Elefant, Trousseau Hospital, Paris, France (1h00) TBC

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

15h30 - 16h00 BREAK

5) 16h00 - 17h30 : Moderator Elisabeth Elefant, Trousseau Hospital, Paris, France (1h30)

Panel discussion with : **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 (7h30)

Thursday 26 March 2009

DRUG EVALUATION IN VARIOUS SPECIFIC THERAPEUTIC AREAS IN CHILDREN.

STATE OF THE ART. DESIGN OF A PAEDIATRIC INVESTIGATION PLAN (WORKSHOP)

1) 8h30 – 10h30 : **Sophie Fornairon, A.F.S.S.A.P.S., Saint Denis, France (2h00) TBC**

Practical training on the design of a Paediatric Investigation Plan (PIP) in different therapeutic areas : (lecture)

- **Position of the specific problem** : state of the art through evidence based medicine on drug evaluation in these specific therapeutic areas.
- **Identification of all ethical, methodological, strategical, regulatory issues** relevant to the design of these specific Paediatric Investigation Plans (PIP).

10h30 - 11h00 BREAK

2) 11h00 - 12h30 : **Sophie Fornairon, A.F.S.S.A.P.S., Saint Denis, France (1h30)**

- Practical training on the design of two specific Paediatric Investigation Plans (PIP) (instructions).

12h30 - 13h30 LUNCH

3) 13h30 - 15h30 : Co-ordination by **Sophie Fornairon, Gerard Pons (2h00)**

- Drafting the Paediatric Investigation Plan n°1 (PIP) by students in separate groups

15h30 - 16h00 BREAK

4) 16h00 - 18h00 : Co-ordination by **Sophie Fornairon, Gerard Pons (2h00)**

- Drafting the Paediatric Investigation Plan n°2 (PIP) by students in separate groups

DAY 7 M 6 (1h30)

Friday 27 March 2009

**DRUG EVALUATION IN VARIOUS SPECIFIC THERAPEUTIC AREAS. STATE OF THE ART.
DESIGN OF A PAEDIATRIC INVESTIGATION PLAN (WORKSHOP CONTINUED...)**

- 1) 8h30 - 10h00 : Co-ordination by **Sophie Fornairon, Gerard Pons** (1h30)
- Reports by the different student working groups

10h00 - 10h30 BREAK

DAY 7 M 7 (6h00)

Friday 27 March 2009

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 : **Chantal Wood, Robert Debre Hospital, Paris, France** (1h30) TBC
- Specific aspects of the evaluation of pain in children, differences with adults

13h30 - 14h30 LUNCH

- 4) 14h30 - 16h00 **Bart van Overmeire, Antwerpen University Hospital, Belgium** (1h30) TBC
- Specific aspects of drug evaluation in ductus arteriosus in neonates

- 5) 16h00 - 17h30 : **Catherine Chiron, Necker Hospital, Paris, France** (1h30) TBC
- Specific aspects of the evaluation of epilepsy in children, differences with adults.

DAY 8 M 7 (3h15)

Saturday 28 March 2009

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

- 1) 8h30 - 10h00 : **Gilles Vassal, Gustave Roussy Institute, Villejuif, France (1h30) TBC**
 - Specific aspects of the evaluation of drugs in cancer diseases in children.
- 2) 10h00 - 11h30 : **Hidefumi Nakamura, National Children's Medical Center, Tokyo, Japan (1h30) TBC**
 - Lessons from the experience of the Japanese Paediatric Network.
- 3) 11h30 - 11h45 : Conclusions of the meeting : **Gerard Pons (15mn).**