

2008/6008B

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 臨床研究基盤整備推進研究

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

(H18-臨研(教育) -若手- 003)

平成18年度～20年度 総合研究報告書

研究代表者 中川 雅生

平成21(2009)年3月

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 臨床研究基盤整備推進研究

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教育プログラム作成に関する研究

(H18-臨研(教育)一若手-003)

平成18年度～20年度 総合研究報告書

研究代表者 中川 雅生

平成21(2009)年 3月

# 目 次

I. 総合研究報告		
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	中川 雅生	1
II. 分担研究報告		
1. 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	中川 雅生	47
(資料) 滋賀医科大学医学部5年生を対象とした治験管理センターでの臨床実習に対する医学生の感想と臨床研究に対する将来の意識		
2. 小児を対象とした臨床試験に対する医師の参加促進要因、阻害要因、並びに推進に向けた課題の検討	竹内 義博	69
(資料) 大学病院、小児専門医療機関で小児医療に従事する医師を対象に実施したアンケートの依頼文、調査内容と回答		
3. 小児の臨床研究/試験のためのインフォームド・アセント用器材作成に向けた教育プログラム作成	大野 雅樹	239
(資料) 小児の治験に対する医療従事者の意識調査用紙 小児の治験に対する子どもと保護者を対象とした調査用紙と結果		
4. 1. 国内小児領域での臨床研究に関する小児科レジデント意識調査 2. 北米での臨床研究教育 3. 欧州医薬品庁視察(小児委員会) を踏まえた国内小児領域の臨床研究推進のための方策に対する考察	土田 尚	281
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	大森 崇	305
(資料) カードを用いた統計学の教材開発の概要 医療統計学セミナーでの説明資料		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		333





# I . 総合研究報告

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

研究代表者 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長

### 研究要旨

本邦では小児の臨床研究を実施する人材育成や環境整備が十分でないため、小児用医薬品開発に遅れを生じる一因となっている。小児の臨床研究を推進するためには、臨床研究に精通した医師や治験コーディネーター等の人材育成、さらに小児を対象とした臨床研究に必要な環境整備が不可欠となる。そこで厚生労働科学研究費の補助を受け、小児の臨床研究に関わる人材育成や資材開発等の環境を整備するための教育プログラムを作成する試みに取り組んできた。3年間の研究の成果は、研究を始めるにあたって意図した目標とは隔たりがあり満足すべきものではないが、将来教育プログラムを作成する上で必要な情報を提供できる内容であると考えている。また、本邦の制度の中で臨床研究を推進するための人材育成や環境整備を図るには大きな課題が存在することも明らかにすることができ、今後の研究の礎石を築くことができたと思っている。今後小児の臨床研究推進に向けた研究を進めていくにあたり、今年度に得られた成果と課題を十分に吟味し、臨床研究の活性化につながるカリキュラムの作成に向け努力していく必要があると考える。

#### 1. 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 他）

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の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。滋賀医科大学の医学部4年生を対象に「医薬品開発と臨床研究の重要性」や「小児薬物療法の現状」を講義で解説したのに続き、治験管理センターにおいて5年生（4年生のときに講義をした医学生）を対象に臨床実習を実施した。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とを踏まえ、翌年度には治験管理センターでの臨床実習を終えた医学生と終えていない医学生とで、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。治験管理センターでの臨床実習を終えた医学生は終えていない医学生に比べ「将来治験等で医薬品開発に取り組みたい」と回答した者の割合が高く、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、小児科医を対象とした卒後教育の一環として、日本小児科学会滋賀地方会の会員を対象に「小児薬物療法における適応外使用の現状」や「小児用医薬品開発の遅れの原因」に対する意識調査とセミナーによる啓発を行い、その後に滋賀治験ネットワークを利用して実施する気管支喘息の小児を対象とした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。

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作成のため、経験のある CRC を滋賀医科大学で実施される小児科学の聴講生とし、その後小児治験の主担当の経験、小児治験のプロトコル評価を試みた。小児科の聴講生からスタートする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かになった。

## 2. 小児を対象とした臨床試験に対する医師の参加促進要因、阻害要因、並びに推進に向けた課題の検討（分担研究者：竹内義博 他）

小児医療に従事する医師が小児に使用できる医薬品の現状や小児の治験に対しどのように考えているかを明らかにする目的で調査を実施した。

2007年に日本小児科学会滋賀地方会会員に対し、会員の属性と、治験に取り組んでいるか、今後治験に取り組みたいかという意識調査を実施した。この結果を踏まえ、全国126の大学附属病院、33の小児専門医療機関に匿名でアンケートを依頼し調査した。調査の内容は、医師個人の属性、小児用医薬品開発、適応外使用や小児治験の現状に関する考え、小児治験の課題に関する考え、小児治験の参加に関する考え、小児治験についての自由記載で構成した。属性と自由記載以外の回答は、「全くそう思わない」「そう思わない」「そう思う」「非常にそう思う」の4段階評定尺度を用いた。790名の医師の回答を解析対象とした。医師の臨床経験年数は5年以上10年未満が193名と最も多く、以後年数が長ずるにつれ順次減少していた。最も少なかったのは5年未満で45名であった。95%以上の医師は「小児に使用できる医薬品が少ない」ため「適応外使用せざるを得ない」と現状を認識しており、「小児の適応拡大と小児用医薬品開発の推進が必要」と回答した。「治験に積極的に取り組んでいる」と回答したのは31.1%であったが、「今後取り組みたい」という回答が70.7%あった。「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なり、「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かった。また、治験参加経験の有無により、各質問項目に対する回答に大きな差を生じていた。参加経験のある医師は明らかに促進要因に同意を示し、逆に阻害要因には同意を示す割合が低かった。

小児医療に従事する医師は小児用医薬品開発と小児治験の必要性を認識しており、小児治験推進には、医学生や臨床経験の浅い医師への教育と治験実施のための環境整備が必要と考えられた。

## 3. 小児の臨床研究/試験のためのインフォームド・アセント用器材作成に向けた教育プログラム作成（分担研究者：大野雅樹 他）

医療者、子どもとその保護者に対して、治験参加についてのモチベーションに関する調査を行い、治験参加を促進する因子と阻害する因子を明らかにすることを試みた。

治験に参加するモチベーションを持つ医師を増やすには、基幹病院を中心とし個人の診療所も含めた、強力なバックアップ体制を有する、ネットワーク作りが必要であると考えられた。また小児の発達段階に合わせた情報の選択と、伝達するための介入の検討が必要であると考えられた。

子どもと保護者に関しては、治験の認知度と参加意思の間に関連が見られ、さらに子どもの年齢も治験参加意思には重要な因子であった。これらのことより、これまで行われてきた治験参加の促進活動に加え、低年齢の子どもおよびその保護者を対象とした治験の啓発をさらに推し進める必要がある。また、情緒的、心理・社会的要因として様々な要因が抽出されたが、治験の正確な理解が不足していることによる恐怖や嫌悪の感情が強く、そのため治験の説明を充分受けることにより、参加に積極的になり得る可能性が示された。また、子どもの意志の確認が出来ない、対象が子どもであるがゆえの不安、自分の子どもにはやりたくない感情、子どもの人権の尊重への疑問、という小児治験に関わる根本的な問題を提起する意見がみられた。

治験参加している保護者は、参加しない意思を示している保護者に比べて、性格的傾向としての不安感情が有意に低い傾向にあることが明らかになった。不安を感じにくい性格傾向が治験参加への促進因子になり得るが、日常生活からくる不安や、不安になりやすい性格傾向が阻害因子になる可能性もあると考えられた。

また、小児治験の現場では小児の発達に専門的な知識を有し、また知識に基づいた子どもへの関わりができる能力を持つ人材が求められており、そのための専門的な教育が必要であるとする医療者も多かった。

現在および今後の小児治験の現場において、これらの研究、調査から得られたエビデンスに基づいた、小児治験の活性化を臨床で図ることが急務であると考えられた。

#### 4. 1. 国内小児領域での臨床研究に関する小児科レジデント意識調査

##### 2. 北米での臨床研究教育

##### 3. 欧州医薬品庁視察（小児委員会）

を踏まえた国内小児領域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）

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。本研究では、国内で最も臨床研究の進みにくいと言われる、小児領域の臨床研究を推進するための教育に関する考察を行うことを目的としている。

平成18年度は、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、臨床研究等に対する意識調査を実施した。医学部で臨床薬理学の講義は80%近くが受けていたが、臨床研究の講義があったものは40%に満たなかった。現在、臨床研究や臨床試験を理解しているとしたものも20%に過ぎなかった。但し、それらへの興味は70%を超えるものがあるとしていた。18年度と19年度で米国カリフォルニア州サンフランシスコ校(University of California, San Francisco: UCSF) 及びカナダのトロント大学 (University of Toronto) とトロント小児病院で北米の臨床研究教育を中心に視察した。北米と日本では医療環境そのものの歴史や現状の違いが大きいとはいうものの、北米では臨床と研究双方の認識の



下、研究も基礎研究の他臨床研究についても重要視されており、研究のためのインフラストラクチャー整備や臨床研究のための教育プログラムも充実していた。

平成 20 年度は、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) の小児規則 (Paediatric Regulation) による小児委員会 (Paediatric Regulation: PDCO) の活動と必要となった小児開発計画 (Paediatric Investigation Plan: PIP 臨床試験を含む) の具体的内容も網羅される、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) 評価の研修 (7<sup>th</sup> European Course: Evaluation of Medicinal Products in Children) にも参加した。

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、実用化するためには、①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た上で、臨床試験を計画・実施し、リーダーシップを取ることでできる人材の育成を図ること、②次世代の医療の中心的担い手となる若手小児科医に向けた幅広い臨床研究教育の双方が必須であると考えられた。

#### 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)

医学部で学ぶ学生が、臨床研究に関して学ぶ時間は決して多くない。その中で臨床研究に必要な統計学の知識を学ぶ機会はさらに限られている。このような制約の中で、将来の臨床研究のための医療統計学の教育を効率よく行うことは課題である。

本研究では教材を用いた実習を通してランダム化臨床試験の基本的な考え方と、その統計解析の知識を身につけるための教育を考えることにした。データ解析に用いるデータを受講者自らが作成するには、時間的な制約からの困難が伴う。そこで、名刺サイズのカード 1 枚 1 枚に異なる対象者のデータを記載し、カードを選ぶという形式を考えることにした。

初年度は、カードを利用した教材を開発した。その内容は、連続値の 2 群比較を想定したもので、はじめにパイロット研究を行い、そこで得られたデータに基づいてサンプルサイズを見積もって、次の研究を行うというものである。統計学の教育としては、(1)パイロット研究では有意な結果は出ずに、(2)そこで得られた情報にもとづきサンプルサイズを設計した場合に有意な結果が得られる、ことを期待している。そこで、最終年度は、開発した教材が上記 2 点についてどの程度の性能を有しているかを検討し、それに基づき新たなカードを作成し直した。また、これを用いて実際にセミナーを行い、その評価を行った。

検討では、まず乱数に用いる平均と標準偏差に関していくつかの状況を設定し、検出力曲線を作成した。この検出力曲線から、カードに用いるモデルを決定し、実際に乱数を発生させた値を記入して教材のカードを完成した。次に、ヒストグラムを描き、要約統計量を計算することで、作成したカードに記載される値が想定したとおりのものになっているかどうかを確かめた。さらに、この値を用いて、実際の使用上を想定した 100,000 回のシミュレーションを行い、パイロット研究で想定している人数等の検出結果を調べた。その

結果、1群5名のパイロット研究で有意となるのは、有意水準5%の両側検定で約20%であり、10名で約50%、20名で約90%であった。教材を使用し教育する者がこの結果を知っておくことは重要である。

また、午前中は講義、午後は教材を用いた実習という1日セミナーを実施した際のアンケートの結果は、ほとんどの受講者が内容に関して「満足」、時間に関して「ちょうどよい」というものであり、自由記載のほとんどが内容に前向きなものであった。これらの結果から、作成した教材は統計学の教育に有用なものとなっていると考える。

#### 分担研究者

竹内 義博（滋賀医科大学小児科学講座）  
大野 雅樹（京都女子大学発達教育学部）  
土田 尚（国立成育医療センター総合診療部）  
大森 崇（京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療統計学分野）

#### A. 研究目的

本邦において、小児の領域で医薬品開発や臨床試験のプロトコル作成に精通した医師が極めて少なく、その結果、臨床現場だけでなく製薬企業における開発や、さらには医薬品医療機器総合機構における治験相談及び医薬品の承認等の医薬行政の面にも支障をきたしている。また、小児の臨床研究/試験を実施できる施設や小児の臨床研究に精通した治験コーディネーターの配置など治験環境も十分でなく、小児用医薬品開発に遅れを生じる一因となっている。この問題を解決するには、臨床研究/試験に精通した医師や治験コーディネーターの育成、さらに小児を対象とした臨床研究/試験に必要な資材、例えばインフォームド・アセント用の絵本等のアイテム開発が不可欠となる。この研究の目的は、小児の臨床研究/試験に関わる人材育成や資材の開発を整備するための教育プログラムを作成し、今後の小児臨床研究を進めるための基盤整備の一助となすことである（資料1）。

そこで、まず、現在の医学教育で医薬品開発やそのための治験の重要性等、臨床研究の位置付けを明確にした講義や実習のカリキュラムがどの程度組まれているか、医学生がどの程度の知識をもって医師となっているか、さらには診療に従事する医師が小児を対象とした臨床研究にどのような意識を持っているかを調査する事にした。その結果を踏まえ、小児領域の臨床研究・臨床試験を推進するための医学教育をどのようにしたらよいかを考え、小児領域での臨床研究・臨床試験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、実用化することを一つの大きな目標とした。

医学教育の中で、臨床研究の位置付けや意義に関する講義が少ないのと同様に、医療統計学の講義も少ない現状がある。そこで、医学生が統計学を短期間で理解し、自分で処理ができる事を目標に、教材カードの開発を試みることにした。

また、小児を対象とした臨床研究の推進には臨床研究ができる施設、小児を専門としたCRCの育成、さらにはこどもに臨床研究を理解してもらえるような資材の開発等の環境整備が必要と考え、小児を専門とするCRC育成のための教育プログラムを作成し、それが機能できるものであるかを評価することにした。

そして、もう一つ不可欠なものが小児と保護者への小児治験参加に対する啓発である。そこで、医療機関で診療を受けている小児と



その保護者と、小学校、中学校及び高等学校（教育機関）に通う小児とその保護者を対象に小児を対象にした臨床研究に対する意識や考えを調査する事にした。さらに、実際に子どもさんが治験に参加している保護者と保育所に通園中の園児の保護者を対象に、治験参加に対する心理的な要因や社会的な要因が関与するかどうかを調査した。

以下にこれらの研究の具体的な方法、結果、成果を示す。

## B. 研究方法

### 1. 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 他）

#### 1) 医学部4年生への講義と5年生の治験管理センターならびに小児科における臨床実習の評価

滋賀医科大学の医学部4年生に、ヘルシンキ宣言や統計学の重要性を含む臨床研究の科学性・倫理性に関する基本的な事項とEBMの大切さ、さらには医薬品開発と治験の重要性について講義した。それを基礎知識として、これまでの小児科における臨床実習以外に、2007年4月から医学部5年生を対象に滋賀医科大学医学部付属病院治験管理センターでの臨床実習を実施した。これら講義から臨床実習への一連の教育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。

#### （倫理的配慮）

医学生の治験管理センターの臨床実習において、被験者の個人情報の保護に努めること、

治験においては守秘義務があることを徹底した。

#### 2) 小児科医の卒後教育と治験参加への意識変化の検討

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、さらにこの問題の解決には知見等の臨床試験の実施が必要であることを講演し、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、医療機関の反応を検討した。

#### 3) 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

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い、終了後に実際に小児の治験を担当してもらった。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。

### 2. 小児を対象とした臨床試験に対する医師の参加促進要因、阻害要因、並びに推進に向けた課題の検討（分担研究者：竹内義博 他）

#### 1) 日本小児科学会滋賀地方会会員を対象にした小児臨床研究に対する意識調査（分担研究者：大野雅樹との共同研究）

2007年2月から3月にかけて、日本小児科学会滋賀地方会に所属する医師227名を対象にアンケート調査を実施した。

アンケートの内容は、回答者の属性など基本的な情報と、回答者が属している施設および回答者自身の治験への取り組み状況、今後



の治験への取り組み意思やその理由、そして小児治験全体への意見の自由記述とした。このうち、自由記述部分からいくつかの因子を抽出し、医療者のあるいは子どもと保護者の治験参加のモチベーションとなる要因、治験参加拒否あるいは消極的となる要因などを検討した。

2) 全国の大学附属病院、小児専門医療機関で小児医療に従事する医師を対象にした治験に対する意識調査

2008年7月に全国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調査用紙を送付し、回収用封筒により匿名で回答を求めた。本調査は、属性8項目と小児治験に関する質問計64項目および自由記述によって構成された。

#### ①属性項目

医師の臨床経験年数および卒後年数、所属機関、所属診療科、専門領域、医師の所属機関と医師個人の治験参加経験の有無、治験経験がある場合にはその参加回数を調査した。

#### ②質問項目

小児治験に対する医師の意識について独自作成尺度を使用した。1)の調査の自由回答から抽出された、小児治験に参加したい理由32項目(9カテゴリー)と参加したくない理由42項目(15カテゴリー)および小児治験の課題52項目(18カテゴリー)の計124項目について、回答者の言語表現のうち頻回に用いられている語句を標準的な表現に修正し採用した。更に、本研究目的に沿うと思われた人材育成に関する2項目と、心理社会的ケアに関する2項目を加えた計128項目を加え、本研究班の主任および分担研究者4名と小児医療に携わる一般臨床医5名の計9名で項目内容の重要度分析を行い、最終的に60項目を抜

粋した。また、本調査の最終質問項目として小児治験への参加意志に関する4項目を加え、計64項目の質問内容を設定した。

質問AからCまでの各項目(下記iからiv)については、「非常にそう思う」「そう思う」「そう思わない」「全くそう思わない」の4段階評定尺度法で回答を求めた。

#### i) 小児治験の実施に対する意識

小児治験の実施について、医師がどのように感じたり考えたりしているかを尋ねた質問項目で、予備調査において小児治験に「参加したい理由」(治験参加促進要因)として抽出された項目と「参加したくない理由」(治験参加阻害要因)として抽出された項目

#### ii) 小児治験の課題に対する意識

小児治験の課題について、医師がどのように感じたり考えたりしているかを尋ねた質問項目

#### iii) 小児治験の参加に対する意識

小児治験の参加に対して、医師自身が自らの参加姿勢や能力、実施環境、および参加意志についてどのように感じたり考えたりしているかを尋ねた項目

#### iv) 小児治験に関する自由記述

小児治験全体について、回答者がどのように感じたり考えたりしているか、自由記述式による回答を求めた。

調査結果の統計的解釈には、SPSS Ver. 16 for Windowsを使用した。回答者の属性と小児治験に対する意識の差異については、分散分析によって調べた。有意な関連が認められた項目については、Tukey法による多重比較を行った。有意水準は $p < 0.05$ とした。

3. 小児の臨床研究/試験のためのインフォームド・アセント用器材作成に向けた教育プログラム作成(分担研究者:大野雅樹 他)

1) 子どもと保護者から見た治験参加のモチベーション

滋賀県下の医療機関に入院あるいは外来受診中の子どもおよびその保護者、京都府 K 市内の 2 つの小学校および中学校に在籍する生徒とその保護者、ならびに茨城県 K 市の中学校・高等学校それぞれ 1 校に在籍する生徒とその保護者を対象に、小児治験への参加モチベーションを促進あるいは阻害する心理社会的要因の抽出を試みた。

こどもや保護者の属性や背景として、入院・外来、教育機関によりそれぞれ若干異なるが、年齢、学齢、性別、入院歴、受診理由、入院理由などを尋ねた。

統計学的検討は、年齢的妥当性を考慮し元のデータから抽出したものをを用いて行った。それらを医療機関の子ども・保護者、教育機関の子ども・保護者に分類し、それぞれの背景因子と治験認知度および治験への参加意思との関連について検討した。

さらに、主治医から治験参加の依頼があった場合、治験に参加を、あるいはしない、と回答してもらい、それぞれの理由を自由に回答したものを分析し、心理・社会的要因の抽出を行った。さらに、「こういうことがあればもっとすすんで引き受ける」あるいは「こういうことがあれば引き受ける」という条件について記入してもらい、これも分析の対象とした。

具体的な分析方法としては、理由や条件などを記した各自由記述からキーワードを抽出し、類似した意見をカテゴリー化していった。カテゴリー化の作業中に、矛盾や不自然さがみられた場合、再度視点をかえてキーワードのグループ化を行い、より大きなカテゴリーに集約していくという作業を繰り返して行っ

た。この分析は、心理学に素養をもつ者と言語学の専門家が担当した。

#### <倫理的配慮>

記入は無記名であり、得られたアンケートは統計のデータとしてのみ利用される。原データは厳重に管理される。調査への協力は完全に任意であり、調査を拒否しても何ら不利益を生じない。以上の事項が記されている依頼文を読み、承諾した場合のみ回答してもらった。なお、本研究の施行に関しては、京都女子大学倫理委員会および滋賀医科大学倫理委員会の審査を受け承認された。

2) 小児治験の参加に対する促進要因と阻害要因 - 乳幼児の保護者を対象とした特性不安の検査結果から -

次に子どもを治験に参加させる保護者の心理的要因を検討するために調査・検査を行った。対象は大分こども病院で実施中の 0~6 歳の健康小児を対象とするワクチンの治験に参加している児の保護者(治験保護者群)と、近隣のキッドワールド保育園に在籍する治験参加していない園児の保護者(園児保護者群)であった。これらの保護者に対して、治験参加に関する聞き取り調査および不安に関する心理検査を行った。

園児保護者群への聞き取り調査では、属性(園児の性別・年齢・学齢と、保護者の続柄・年齢・勤務状況・医療関係者の存在・子どもの数)と小児治験の認知度や治験参加意思を質問し、それぞれの属性によって検討した。

不安に関する心理検査には日本版 STAI を使用し特性不安について分析した。

回答者の属性と小児治験に対する認知および参加意思の関連については、 $\chi^2$  検定あるいは Fisher の直接法を用いて検討した。また、属性や参加意思による特性不安得点の平均値



については、 $t$ 検定あるいは分散分析を用いて比較した。 $p < 0.05$  のとき統計学的に有意であるとされた。

### <倫理的配慮>

被験児の保護者には、来院時に病院職員（治験コーディネーター／薬剤師）より調査協力について口頭で概要を説明した後、調査員より下記の①から⑥について説明し合意を得た。園児の保護者には、下記の①から⑥まで記載した依頼文書の事前の配布を保育園職員に依頼し、調査当日に保護者自らの申し出による説明合意を得た。依頼文書の文末には、調査協力に際する謝礼について提示した。

- ① 研究の背景・趣旨・目的・方法
- ② 聞き取り調査用紙および心理検査用紙は無記名式であり個人は特定されないこと
- ③ 調査および検査用紙は研究室内にて厳重管理し、研究終了後は破棄すること
- ④ 調査結果については学会および誌上発表の可能性があること
- ⑤ 調査協力は任意であり協力しないことによる不利益は生じないこと
- ⑥ 本調査に関する問い合わせ先

なお、本調査内容については大分こども病院の倫理委員会で検討され承認を受けている。

3) 小児治験についての子どもの理解をどう得るか。1. 保育士の参加について

小児に対する治験の同意取得の説明に保育士を参加させることについて、病院職員の意見と小児治験に専門的に携わる人材育成をどのようにするについての考えを調査するためアンケートを作成し郵送した。調査対象は小児専門医療施設 29 施設、大学医学部付属病院 132 施設および独立行政法人国立病院機構 71 施設の計 232 施設であった。

アンケートの内容は、回答者の属性など基本的な情報と、小児に対する治験の同意取得の説明に保育士を参加させることについての意見およびその理由、小児治験に携わる専門職の育成方法についてであった。

4. 1. 国内小児領域での臨床研究に関する小児科レジデント意識調査

2. 北米での臨床研究教育

3. 欧州医薬品庁視察（小児委員会）を踏まえた国内小児領域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）

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、1) 国内小児領域での臨床研究に関する小児科レジデントの意識調査、2) 米国 UCSF とカナダのトロント大学及びトロント小児病院で北米の臨床研究教育について及び 3) EU/EMEA による Paediatric Regulation に基づく PDCO や ESDPPP 等の視察に関する報告・検討をした。検討にあたっては、ここに示した他の視察や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も参考にした。

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）

カードを用いた教材の開発

名刺サイズのカードに事前にデータを記載したものを何枚か用意し、学習者がそのカードを選ぶことで自らがデータを得られるようにし、カードに記載されたデータの解析を行うということにした。

ある降圧薬を開発するランダム化臨床試験を想定し、カードには、試験に登録された協力者のベースラインを示すものと投与後を示



すカードを用意した（図 1、図 2）。はじめにベースラインのカードをランダムにいくつかの群にわけ、それぞれの群で異なる介入結果のカードを選ぶことで、学習者は投与後の値を知ることができるようにした。

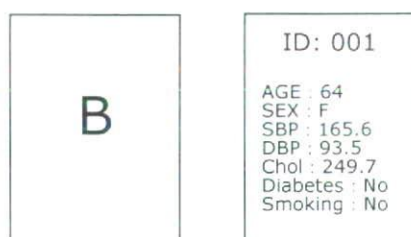


図 1 ベースラインカードの例  
左：表面 右：裏面



図 2 新薬カードの例  
左：表面 右：裏面

当初作成したカード教材は、プラセボ、既存薬、新薬を比べるという臨床試験を想定したもので、学習者は自らのデータを指定したソフトウェアで解析し、結果を得ることができたが、そのことで学習者が何を学習できたのを知ることが困難であった。そこで、プラセボと新薬の 2 群比較のストーリーとし、グループワークによるサンプルサイズの設計に焦点をあてた内容に変えることにした。1 群 5 人分のカードでパイロット研究を行うことにし、このデータに基づいてサンプルサイズの設計を行う。そして、設計したサンプルサイ

ズの人数分のカードを用いてデータ解析を行う、というものである。サンプルサイズの設計は臨床研究の計画を行う上で重要な項目であるが、カード教材でこの項目を取り組むことで学習者は平均値の差や標準偏差をどのような値で見積もるか、検出力を多少変えたときにどの程度サンプルサイズが変わるかなどを検討することが可能となる。

#### カードに記載するデータのモデル

カードに記載するデータは、降圧薬の特徴を考慮して収縮期血圧のモデルを作成し、乱数を用いて発生させた（藤井、芦田(2002)）。

ベースラインである投与前の収縮期血圧の値は、年齢が 40 歳のときに 160mmHg になることを基礎として、年齢、性別、総コレステロール、糖尿病の有無、喫煙状況によって値が異なるようにし、さらに正規乱数で作成される誤差を加えるモデルとした。投与後の測定値は、同じ ID の投与前の測定値に薬剤もしくはプラセボの効果の固定効果と正規乱数により作成した誤差を加えたモデルとした。

#### 検討 1 カードに記載するデータの作成

教材として期待することは、パイロット研究として 1 群 5 例で検討した際には有意な差が付きにくく、データをもとに検討してサンプルサイズを見積もった際には有意な差がつくことである。このようになるような D と  $\sigma$  を決める必要がある。そこで、いくつかの D と  $\sigma$  についてサンプルサイズと検出力の関係を調べることを検討することにした。

#### 検討 2 作成したカードに記載される値の分布

投与前、プラセボ投与後、新薬投与後に相当する各 100 枚のカードに用いる値から計算される、プラセボ投与後または新薬投与後の投与前からの変化量の分布、2 群間の変化量の差

の分布を調べた。

この検討での、変化量の差は、同じ ID のものが新薬を投与されたときとプラセボを投与されたときの差として算出した。つまり、モデルは個々の ID は年齢や性別などが血圧値に影響するように作成したが、この定義での差はこれらの共変量の影響は除外したときの変化量の差をみていることになる。さらに、この差は個人の薬剤の効果としてみるができるが、教材の内容では現実の状況を意識して、同一 ID が新薬かプラセボのどちらかのみが投与されることが想定されている。つまり、この状況の 2 群の差は理想的な状況であり、現実の状況とは異なっている。

#### 検討 3 作成したカードの性能評価

教材の観点からは、作成したカードを各群 5 枚使い行うパイロット研究では、検定を行ったときに有意にならないことが望ましい。そこで、作成したカードのパイロット研究での検出力がどの程度かを調べることにした。投与前の 100 枚分のカードから 10 枚ずつランダムに選び、はじめの 5 枚に対応する ID はプラセボ投与の値を、残りの 5 枚の ID は新薬を割り付けることを想定し、有意水準 5% の両側 t 検定を行うという試行を 100,000 回繰り返した。

さらに、上記と同様の検討を、1 群 10 例とした場合、20 例とした場合、30 例とした場合を想定して行った。

#### 検討 4 カード教材を用いた実習の評価

この教材を用いた際に学習者がどのように感じたかを知るため、2008 年 8 月に滋賀医科大学、2009 年 1 月に国立成育医療センターで、午前中はパワーポイントを用いた講義、午後は教材を用いた実習という形式の 1 日のセミナーを行った。どちらのセミナーも午前中は 2

時間半から 3 時間かけて講義を行った。講義では「ランダム化臨床試験」、「2 群間の比較」、「信頼区間」、「サンプルサイズ的设计」に関する 4 種類のパワーポイントスライドの用意した。「ランダム化臨床試験」では、ランダム化比較試験とは何か、なぜランダム化をして比較する必要があるのかについて、「2 群間の比較」では検定の考え方と t 検定とはどのような検定かについて、「信頼区間」では検定結果だけではなく区間推定による報告を行うことについて、「サンプルサイズ的设计」ではサンプルサイズ的设计に必要なパラメータと意味を説明した。

午後の実習は、グループ分けを行い、3 時間から 4 時間使い、グループごとにパソコンを 1 台準備して、教材を用いた実習を行った。

セミナーの後に、受講者にアンケート調査票を配布し、

- 1) 受講して感じた問題点 (複数回答可)
  - 2) 受講して感じたメリット (複数回答可)
  - 3) 内容について
  - 4) 時間について
  - 5) 医療統計学について感じる事、セミナーについて思ったこと (自由記載)
- について尋ねた。

#### C. 研究結果 及び D. 考察

1. 小児の臨床研究に精通した医師及び治験コーディネーター育成に向けた教育プログラム作成のための取り組み (分担研究者: 中川雅生 他)

- 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 19 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 189 名で、181 名が出席した。



### 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は、「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」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、「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」という感想も聞かれた。

### ②治験管理センターでの実習後の調査

実習後に以下の点について医学生の見意見を求めた。

i) 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。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。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。

ii) 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

これについては147名から回答があり、「取り組みたい」と回答したのは69名(46.9%)、「取り組みたくない」と回答したのは10名(6.8%)、「わからない」は68名(46.3%)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。

iii) 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 152 名中 147 名 (96.7%)、「わからない」と回答したのは 2 名 (1.3%) で、「必要ない」と回答したものは 3 名 (2.0%) であった。

iv) 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 14 名 (9.2%) で、「実施するには問題ない」という回答が 38 名 (25.0%)、「不足」が 96 名 (63.2%)、無回答 4 名 (2.6%) であった。

v) 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」109 名、「臨床研究の倫理」68 名、「医薬品に関する事項」64 名、「医療統計学と臨床研究」86 名、「不要」1 名であった。

vi) 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 83 名 (54.6%)、「いいえ」と回答したのは 20 名 (13.2%)、「わからない」と回答したのは 48 名 (31.6%)、無回答 1 名 (0.6%) であった。

vii) 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 52 名、「知識」81 名、

機会 98 名であった。

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トした 5 年生は 88 名で、そのうち休日や休講で当該研究者が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。

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

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 名)、「企業へのインセンティブを考慮」(15 名)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 名)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 名)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名)が最も多く、「治験に対する認識不足」(12名)、「時間と知識の欠如」(17名)、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名)、「治験協力体制の構築」(12名)、「医学部学生への教育を行う」(12名)、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。

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名)、「治験やその重要性が理解されていない」(13名)、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名)、「治験や医薬品開発の啓発を行う」(22名)という回答が多かった。

iii) 小児の適応外使用問題の解決のため、医学教育や小児科医の活動で不足しているものは何か

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

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15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、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名)、「使える薬を世に出し患者や病院の負担を減らしたい」(2名)、「医療の発展に貢献することができる」(3名)、「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名)、「よりよい医療、安全な医療を行ううえで不可欠」(3名)、「医薬品開発に興味がある」(4名)、「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験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名)、「イメージがわ



かない」(2名)、「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わからない」(8名)、「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名)、「ほかのことをやってみたい」(2名)、「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」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。

医学生を対象にした「医薬品開発と臨床研究」、「小児薬物療法と適応外使用の現状」の講義に続き、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。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、その重要性と必要性を認識させる効果があった。しかし、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むたいと考えるよ

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むたいか」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、この調査から、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。すなわち、医学生が不安を感じる卒後の多忙な環境は小児医療に携わる医師が実際に感じている点であり、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。

3) 小児科医の卒後教育と治験参加への意識変化