

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ったところ、臨床研究に参加したいという医療機関からの申し出があった。そこで、今年度は小児気管支喘息の治験を企画した。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。その後に治験参加の意思を尋ねたところ、参加した 19 医療機関のうち 16 医療機関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。

残念ながら、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。

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

小児の臨床研究に精通した CRC 育成に向け、滋賀医科大学医学部附属病院に在籍し 3 年以上の経験を有する 2 名の CRC を 2007 年 4 月から小児科の聴講生とし、医学部 3 年生と 4 年生を対象とした小児科学の講義を受講してもらった。CRC 業務の関係で、両名がすべての講義に出席することはできなかったが、そ

の後に実際に小児の治験を担当してもらったところ、「小児の成長や発達生理を理解することは、同意説明を行ったり治験薬の服用を説明する際に有用であり、さらに疾患に対する知識を得たことは、プロトコルにある検査の必要性や有効性および安全性評価のポイントを理解するうえで極めて有用であった」との回答を得た。

そこで、小児を対象とした治験のプロトコルや同意説明文書の評価できるか試みた。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、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。

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。

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。今後、

多くの小児専門のCRCを育成するため、このプログラムを拡大発展させることを検討する必要がある。

2. 小児の治験に対する小児科医の意識調査 (分担研究者：竹内義博 他)

日本小児科学会滋賀地方会会員に対するアンケートの結果、回答数は142件(回収率62.5%)であった。今後、小児治験の実施に取り組みたいかという質問に対し、「はい」が64名(45%)、「いいえ」が73名(51%)であった。個人医院では「いいえ」が81%と高く、病院でも診療所の場合「いいえ」が76%であった。一般病院に所属している医師の約6割は今後小児治験に積極的に取り組む考えを持っていた。

積極的に取り組みたいと答えた理由として、「有効で安全な医薬品の開発」というカテゴリーに属するものが多かった。これには「既存薬品の小児への適応拡大(オフラベル医薬品使用状況の改善)」と「新規医薬品の開発」が含まれ、特に小児への適応拡大を望む意見が多かった。また、参加のモチベーションとして小児医療の発展に貢献できるから、とする意見があったが、これには、「小児医療の現場に有効な薬品が投入できるため」と「エビデンスに基づいた医療の基礎となるデータが集積できるため」という意見もあった。その他、小児科医の義務あるいは使命と感じている医師もいた。

一方、取り組むたくない理由として、「時間の不足」、「人員の不足」を含めた「治験体制が整っていない」が多く、次いで「本人や保護者の同意が得にくい」という意見が多かった。また、個人の診療所では、「好ましくない事態が発生した際に対応できない」とする理由も多く見られた。同意取得の困難さについ

ては、説明にかける十分な時間が取れないとする意見と、開業医の立場では同意を取りにくいとする意見とに大別された。その他の意見として「症例数が集まりにくい」や「労力の負担とを感じる」があった。小児治験への抵抗感(「子どもを試すのはいや」、「採血などを定期的に行うことに少し抵抗を感じる」という意見もあった。

小児治験に関する当面の課題を尋ねた質問に対しては、「同意の得にくさ」という意見が多、時間的制約と同時に、治験参加者が小児であるが故に保護者から同意を得にくいという意見であった。もう一つは社会への啓発で、小児に使用されている医薬品の多くが適応外使用であること、成人に対する治験のみで小児には行われず放置されている状況、製薬会社の小児治験への消極的な取り組み姿勢、新薬の開発・承認には治験が不可欠であること(治験の重要性)などをもっと社会に啓発し、治験への理解を求めることが必要であると意見が多かった。さらに、小児治験に精通した医師やCRCなどの人材育成も必要と考えられていた。

全国の大学附属病院と小児専門医療機関で小児医療に従事する医師を対象とした調査では、791名から回答用紙の返送があり、その内、意識調査項目の全てが未回答であった1名を除く790名分を有効回答として分析の対象とした。

1) 医師の属性について

医師の所属機関は「国公立大学病院」が322名(40.8%)と最も多く、次いで「国公立小児病院」232名(29.4%)、「私立大学病院」203名(25.7%)、「私立小児病院」11名(1.4%)の順であった。また、「小児専門でない病院」の医師が518名(65.6%)、「小児専門病院」

が 258 名 (32.7%) であった。臨床経験年数を 5 年ごとに区切り再集計したところ、「5 年以上 10 年未満」の医師が 193 名 (24.4%) と最も多く、以後経験年数が多くなるほど減少した。最も少なかったのは「5 年未満」の医師 45 名 (5.7%) であった。「小児科」に所属する医師が 639 名 (80.9%) と全体の 8 割を占め、小児科以外の「小児専門の診療科」は 123 名 (15.6%)、小児対象と限らない「その他の診療科」は 26 名 (3.3%) であった。医師個人の治験参加については、480 名 (60.8%) が「経験あり」、307 名 (38.9%) が「経験なし」と回答し、無回答が 3 名 (0.3%) 存在した。

これらの属性のうち、以下の検討に有意な差を生じたのは臨床経験年数、治験経験の有無、小児科、小児科以外の小児専門診療科、それ以外の診療科の 3 群での比較であった。

2) 小児治験の実施に対する意識

回答した医師の 95% 以上は「他国で小児用に承認されている薬剤の国内承認を進める必要がある」、「未承認薬でも必要とする患児がいるため使用せざるを得ない」、「小児用医薬品の開発が促進されねばならない」、「オフラベル問題を解決することが望ましい」、「小児医療の質を向上させねばならない」、「小児用として承認された薬剤が希少である」ことを認識しているものの、「手間のかかる煩雑な事務手続きが負担である」、「人手不足により日常診療業務をこなすのに精一杯である」、「参加について保護者の理解と同意を得るための労力が負担である」と感じていることが明らかになった。また、小児を対象とした治験について「有害事象発生時の支援体制があると良い」、「保護者との間に良好な信頼関係を築く必要がある」、「患児や保護者とのトラブル発生時の支援体制があると良い」、「小児治験

の必要性を社会全体に啓発していく必要がある」、「専門性の高い小児治験コーディネーターを育成する必要がある」といった課題を意識していることも明らかになった。

3) 医師の属性による小児治験に対する意識の差について

小児専門病院と小児専門でない病院に属する医師で検討したところ、促進要因に対する項目では「小児用として開発された薬剤が希少である」において有意差 ($p=0.008$) が見られ、「小児治験に参加することで医師も新たな知識を得ることができる」においても有意差 ($p=0.009$) が見られた。阻害要因では「小児治験は入院病棟がある施設で行う事が望ましい」で有意差 ($p=0.008$) が見られ、「小児治験よりも他の研究のために時間を費やしたい」においても有意差 ($p=0.027$) が見られた。課題要因に関する項目では、「小児治験の参加によって保護者が抱える心理社会的問題へのケアが必要である」 ($p=0.002$)、「小児治験の参加によって患児が抱える心理社会的問題のケアが必要である」 ($p=0.016$)、「保護者だけでなく子ども自身に対しても十分な説明が必要である」 ($p=0.033$)、「行政的な小児治験支援システムが構築される必要がある」 ($p=0.029$)、「小児治験に精通した医師を養成する必要がある」 ($p=0.018$) でいずれも小児専門病院が有意差をもって課題としての認識が低いという結果であった。

臨床経験年数を 5 年ごとに区切った郡で検討したところ、経験年数の少ない郡 (5 年未満や 5 年以上 10 年未満) からみて多い群 (10 年以上) と比較した場合に有意確率 5% をもって有意差がみられたのは、「参加について患児の理解と同意を得るための方法がわからない」、「参加について保護者の理解と同意を得

る方法がわからない」等の阻害要因や「治験への参加によって保護者が抱える心理社会的問題へのケアが必要である」といった課題項目が圧倒的に多く、逆に、経験年数の多い群（15年以上）からみて少ない群と比較した場合に「小児用として承認された薬剤が希少である」に代表される促進要因、「現在自分は小児治験に積極的に取り組んでいる」、「自分には小児治験に取り組むための知識・技能がある」等の参加要因に有意差のある項目が多くみられた。臨床経験年数ごとに小児治験への参加回数を比較すると、臨床経験年数が多くなるにつれ参加回数が増えることや、「現在自分は小児治験に積極的に取り組んでいる」、「自分には小児治験に取り組むための知識・技能がある」、「現在自分は小児治験に積極的に取り組める環境にいる」は年数が増えるにつれ「非常にそう思う」、「そう思う」の比率が有意に高い（各々 $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、 $p = 0.005$ ）ことが明らかになった。しかし、「将来自分は小児治験に積極的に取り組んでいきたい」においては差がみられなかった。

小児科医、小児科以外の小児専門の診療科とその他の診療科の医師で回答に差があるか検討したところ、小児科と小児科以外の小児専門の診療科において有意差（有意確率5%以下）がみられたのは促進要因4項目（「小児医薬品の開発が促進されなければならない」、「新薬が開発されることによって助かる命も多くなる」、「有効な治療薬の開発に寄与したい」、「新薬の開発に関する研究に貢献していきたい」）、課題要因1項目（「保護者だけでなく子ども自身に対しても十分な説明が必要である」）、参加要因2項目（「現在自分は小児治験に積極的に取り組んでいる」、「将来自分は小児治験に積極的に取り組んでいきたい」）の

計7項目であったが、小児科とその他の診療科においては促進要因8項目、課題要因6項目、参加要因4項目の計18項目で有意差がみられ、小児科以外の小児専門の診療科とその他の診療科においては、促進要因4項目、課題要因3項目、参加要因3項目の計10項目で有意差がみられた。しかし、いずれの群間でも阻害要因において有意差を認めた項目はなかった。

医師の治験参加経験の有無により回答に差があるか検討したところ、促進要因では5項目、阻害要因では13項目、課題要因では5項目、参加要因では4項目すべての計28項目で有意差（有意確率5%以下）が認められた。促進要因は有意差のあった5項目すべてで治験参加経験のある医師の方が意識が高く、逆に阻害要因は13項目すべてで治験参加経験のない医師の方がそう考えている割合が高かった。また、阻害要因においては、「小児治験での手間のかかる煩雑な事務手続きが負担である」のみで治験経験者の方がそう思っている割合が高いという結果であった。課題要因において有意差のあった5項目のうち、「小児治験コーディネーターが病院内に常駐できると良い」のみが「経験あり」の方が高く、他の4項目は「経験なし」の方がその割合が高いという結果であった。参加要因4項目はすべて「経験あり」の方がそう思う割合が高かった。小児医療に従事する多くの医師は国内で小児に使用できる医薬品が十分でなく適応外使用せざるを得ない現状にあると認識しており、これが治験参加への大きな促進要因となっていることが調査の結果から明らかとなった。一方、治験参加への阻害要因として「手間のかかる煩雑な事務手続き」があり、これは治験参加経験のある医師ほどそのことを指摘す

る傾向があった。この他にも、「保護者の理解と同意を得るための労力が負担である」という回答も点数が高かったことから、小児の臨床試験に精通したCRCをはじめ、治験実施のための環境整備が必要であることを裏付ける結果と考えられた。また、有害事象発生時の支援体制、患児や保護者とのトラブル発生時の支援体制、小児治験コーディネーターの育成など環境整備の他に、医師と患者家族との信頼関係構築や治験の必要性の啓発が必要という割合が高かったことは、治験推進に向けた今後の医師の活動方向を示しているものと思われる。

小児用医薬品の開発や適応外使用の現状認識、さらに治験の啓発と同時に、医学生や医師としての経験が浅いうちからの臨床試験の経験や技術習得ができる状況を構築することがきわめて重要と結論された。

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)

1) 子どもと保護者から見た治験参加のモチベーションについて

協力が得られた6つの医療機関の患児およびその保護者、K市内の小学校2校、中学校1校、茨城県K市中学1校、高校1校の5つの教育機関に所属する生徒および保護者に対しアンケートを実施したところ、計3,185名から回答が得られ、そのうち3183名分を有効回答とし分析対象とした。

医療機関においては、子ども280名、保護者1193名から回答を得、教育機関においては子ども1134名、保護者576名から回答を得た(表1)。

表1. 回答者の所属機関(回答した施設)

医療機関 1473				合計	
外来 1307		病棟 166		3183(名)	
子ども	保護者	子ども	保護者		
251	1056	29	137		
教育機関 1710					
小学校 202		中学校 796		高校 712	
児童	保護者	生徒	保護者	生徒	保護者
102	100	489	307	543	169

①属性・背景と治験認識・参加意思との関連

医療機関の子どもと保護者、教育機関の子どもと保護者に分類し、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。医療機関と教育機関のデータ比較には年齢的な偏りを考慮した。

検定方法としては、回答者の属性の各項目と、治験の認知度、参加意思との関連については、クロス表を用いて分析し、 χ^2 検定を用いて検討した。また子どもを治験に参加させるかどうかについて、年齢を検討する場合はt検定を用いて平均値を比較した。いずれも危険率5%未満をもって統計学的に有意とした。

i) 医療機関の子ども

医療機関の子どもで、治験を知っていたと回答したものは22名(9.3%)、知らなかったと回答したものは204名(87.9%)であった。また、治験に参加すると回答したものは42名(18.1%)、しないと回答したものは171名(73.7%)、その他・無回答が19名(8.1%)であった。

認知度および治験参加意思で、知っているか知らないか、参加するかないか、のそれ

ぞれの回答群における平均年齢に差は認められなかったが、高年齢群において参加意思は高くなる傾向があった。外来と入院中の子どもでは治験の認知度、参加意思について有意な差はみられなかった。さらに、慢性疾患と急性疾患、入院経験の有無、その長さ、などで治験参加の意思との関連をみたが有意なもの認められなかった。

治験認知度と治験参加の意思に関連がみられ、治験を知っていた子どもに治験参加に肯定的であるものの割合が高かった。

ii) 医療機関の保護者

治験を知っていたと回答したものは175名(15.2%)、知らなかったと回答したものは966名(83.9%)、無回答15名(1.3%)であった。治験に参加すると回答したものは217名(18.9%)、参加しないと回答したものは796名(69.2%)、その他・無回答のものは138名(12.0%)であった。年齢群で参加意思を検討したところ、子どもの年齢が高くなるにつれ参加に肯定的な意見を持つ保護者の割合が高くなった($p<0.01$)。19歳以上では50%の保護者が治験に参加するとしていた。また、慢性疾患をもつ子どもの保護者に、治験参加意思を持つものが多かった。($p<0.01$)。

治験を知っていた保護者で治験参加に肯定的な意思を持つものの割合が多かった($p<0.01$)。

入院日数が14日以上で保護者で治験に参加すると回答したものの割合が多かった($p<0.01$)。30名以上の回答が得られた疾患群について疾患群別に参加意思を検討したところ、循環器、神経、内分泌・代謝の疾患群に分類された保護者で治験参加に肯定的である割合が30%以上と高かった。一方、アレルギー、感染症に分類される疾患群では治験参加に肯

定的な保護者の割合は全体と同程度の18%前後であった。

iii) 教育機関の子ども

小学校、中学校、高校の生徒、計1,132名を分析対象とした。

治験を知っていたと回答した生徒は177名(15.6%)、知らないと回答した生徒は955名(84.4%)であった。学校別に認知度を検討した結果、小学校とそれより上級の学校の間では統計学的有意差が認められた($p<0.01$)。

治験に参加するとしたものは全体で184名(16.3%)で、参加しないとしたものは943名(83.7%)であった。学校別に参加意思を比較したところ、中学校以上で参加意思を示す生徒が多い傾向があったが、統計学的に有意差はなかった。

治験を知っていた子どもに治験参加に肯定的であるものの割合が多かった($p<0.01$)。

iv) 教育機関の保護者

小学校の保護者100名、中学校の保護者307名、高校の保護者169名の計576名からの回答を分析対象とした。子どもの性別は男子303名、女子273名であった。

治験を知っていると回答した保護者は126名(21.9%)で、知らないと回答した保護者は450名(78.1%)であった。学校別、父か母かの別、子どもの性別、と治験の認知度には、いずれも統計学的な有意差は認められなかった。一方、子どもの入院経験のある保護者で治験を知っているものの割合が多かった($p<0.05$)。

治験への参加意思については、治験に参加すると回答した保護者は全体で92名(16.0%)、参加しないと回答した保護者は447名(77.6%)、その他は26名(4.5%)であった。学校別に参加意思を見てみると、肯定的な意思を示す保護者は、小・中学校に比べ高校で多く($p<0.01$)、

約 1/4 の保護者が参加に肯定的であった。

v) 医療機関と教育機関の 10 歳以上 18 歳以下の子どもでの比較

10 歳以上の子ども全体、小学校・中学校別、いずれの検討でも医療機関と教育機関における子どもの小児治験の認知度に統計学的な差は認められなかった。

また治験参加意思に関して、10-18 歳の子ども全体としてみても、小学校、中学校、16 歳以上 18 歳以下群別にみても、医療機関と教育機関の間に統計学的な差は認められなかった。

vi) 医療機関と教育機関の保護者

0-18 歳の子どもの保護者全体では、教育機関の方が医療機関より小児の治験の認知度が高かった($p<0.01$)。しかし、子どもの年齢を 10 歳以上の保護者とすると差はなくなった。

治験への参加意思について、子どもが 0-18 歳の保護者の場合、統計学的な差はなかったが、子どもの年齢を 10-18 歳でみると、医療機関の保護者のほうが治験参加に肯定的である割合が有意に高かった($p<0.01$)。

② 治験参加のモチベーションに関する促進因子・阻害因子

主治医から治験参加の依頼があった場合、参加するとした理由を「同意理由」、参加しないと理由を「拒否理由」、治験参加に同意した場合で、もしこういうことがあればもっとすすんで引き受けるとの質問に対する記述を「促進条件-1」、および治験参加を拒否した場合でも、もしこういうことがあれば引き受けるとの質問に対する記述を「促進条件-2」とした。

上記 4 分類の記述をキーワードに分解し、カテゴリー化した結果、全ての分類の記述は 1. 状況、2. 認識、3. 感情、4. 意志の大カテゴリーに集約された。「同意理由」、「促進条件-1」、

「促進条件-2」から主として治験参加の促進因子を含む記述が抽出され、「拒否理由」と「促進条件-2」から治験参加の阻害因子を含む記述が抽出された。

i) 状況

回答者の属性と考えられるものであり、保護者、子ども、病歴、治験参加に分類された。治験参加の決定および促進因子と考えられる内容は、保護者が医療関係者、保護者に治験参加の経験がある、患児の年齢が大きい、体格が大きい、就園・就学状況で勉強に支障が無い、アレルギー歴が無い、疾患が重篤、などであった。治験参加に関して阻害因子と考えられる内容は、遠距離通院、保護者に時間的な余裕が無い、こどもが低年齢、体力が無い、体格が小さい、アレルギー歴がある、勉強に支障がある、現在服薬している、などが主なものであった。

ii) 認識

安全/危険、価値/反価値、効果/逆効果、専門性、非日常性、治験薬、治験内容、治験体制、利益/不利益などのサブカテゴリーにまとめられた。

治験参加の決定および促進因子と考えられる内容は、安全性は確かめられている、薬の開発には治験が必要、主治医の判断への信頼、新しい可能性への期待、主治医の依頼、などがあった。また、文書などでの説明、異常があったときには 24 時間いつでも対応してもらえる、という記述が非常に多かった。その他、経済的援助、さまざまな保障、外用薬であれば、などがあった。副作用がないのならば、絶対に安全ならば、効果があるのならば参加するという、治験を的確に理解していない回答も多かった。治験参加への阻害因子と考えられる内容は、悪影響があるかもしれない、

安全性が確立していない、効果あるいはリスクが不明、偽薬かもしれない、治験自体が分からない、実験台になっている、薬への不信任、医師の専横、生活上の制約、などがあった。また、安全を確認後にしたい、危険性が極めて高いなどとする、治験への理解不足に基づく意見もみられた。

iii) 感情

このカテゴリーには様々な感情のサブカテゴリーが含まれる。治験参加の決定および促進因子は、主治医の判断への安心感、良い治療の早期開発への期待、副作用の少ない薬への期待、おもしろそう・わくわくするなどの好奇心、病気を持つ子どもや保護者への同情、苦痛が少ないのなら、などがあげられていた。また、子ども本人の意思を尊重したいという意見も少数認められた。治験参加の阻害因子と考えられる感情の内容として、不安や恐怖があり、その対象あるいは具体的内容としては、身体への副作用、悪影響、病状の悪化の可能性、試験中の薬への不安、効果が不明、治験がよく分からないための不安・恐怖、実験台のようである、などであった。嫌悪感、困惑感なども見られた。医師を含めた医療関係者、製薬会社への不信任もあった。また、子どもの意志の確認が出来ないという意見や、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もみられた。

iv) 意志

このカテゴリーに含まれるサブカテゴリーは、協力、貢献、治癒があった。促進因子は、医学・医療、社会および病気に苦しむ子どもへの協力、貢献がほとんどを占めていた。

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について

調査に協力頂いた保護者は病院および保育園全体で 87 名で、内訳は治験保護者群 20 名、園児保護者群が 67 名であった。このうち、調査先病院の被験児でもある園児 4 名の保護者 4 名を除く 113 名の対象児の保護者計 83 名を分析の対象とした。今回調査対象とした保護者と子どもについて、その属性と治験認知度および治験参加度の関連を調べたが、特徴的なものは見られなかった。

保護者の特性不安度について、小児治験に参加中である「治験保護者群」と参加していない「園児保護者群」による 2 群について、*t* 検定を用いて比較した。さらに現在「参加中である」被験児群と、参加していない園児群を「参加する」「参加しない」の意志で分けた 2 群を加えた計 3 群で、分散分析を用いて比較を行った。

①特性不安の 2 群間比較（被験児群 vs 園児群）

特性不安の合計得点の平均値（治験保護者群 38.3 ± 9.4 点、園児保護者群 43.4 ± 10.7 点）の差について統計学的検討を行ったところ、被験児群は園児群に比べて有意に低かった ($p=.035$)。

また、合計得点を 5 段階レベルに変換して処理したところ、治験保護者群の平均は 2.9 ± 0.9 点で level II であったのに対し園児保護者群は 3.3 ± 0.9 点で level III で、治験保護者群の特性不安レベルは園児群に比べて有意に低かった ($p=.032$)。

②特性不安の 3 群間比較（参加する vs 参加しない vs 参加中である）

これら 3 群間の比較では、治験保護者群の特性不安が 38.3 ± 9.4 と最も低く、次いで「参

加する」群 41.8±8.6 点、「参加しない」群 44.9±11.5 点の順で高くなっていた。いずれも level IIIであったが、最も高い平均値を示した「参加しない」群は level IVとの境界に位置していた。分散分析の結果では、治験保護者群の特性不安は「参加しない」群より有意に低かった ($p=.039$)。

また合計得点を 5 段階レベルに変換して処理したところ、治験保護者群の平均は 2.9±0.9 点で level IIであったのに対し、「参加する」群 3.2±0.7 点、「参加しない」群 3.5±0.9 点でいずれも level IIIとなった。分散分析でも、治験保護者群の特性不安レベルは「参加しない」群に比べて有意に低かった ($p=.028$)。

3) 小児治験についての子どもの理解をどう得るかー保育士の参加について

①回答者の属性

回答数は 203 件 (回収率 29.2%) であった。回答者の職域は、医師が 50%以上で最も多く、次いで看護師が多かった。

②小児治験の説明に保育士を参加させることについて

4~5 才以下の子どもへ治験を説明する過程では、保育士も参加すべきであると思うかどうかについて、「そう思う」「そう思わない」の 2 択肢で質問した。「そう思う」は 125 名、「そう思わない」は 55 名であり、7 割近くの者が保育士も小児治験の説明に参加すべきであると考えていた。その理由は、「子どもの理解度に応じた説明ができる」、「子どもをリラックスさせられる」、「絵本や人形劇などの様々な説明ツールを作成・活用できる」、「子どもの興味を引くことができる」等が多かった。「そう思わない」理由は、「小さい子どもに治験の説明をする必要性が低い」、「専門分野が違うので参加するべきでない」、「CRC な

ど他の専門職が適切である」、「守秘義務からできるだけ少人数が好ましい」などが多かった。

治験参加者のリクルート促進は極めて重要な課題の一つであり、これまでも様々な取り組みがなされているが、子どもと保護者が小児治験に対し実際どのように感じ、認識しているのかという実情に即した対応は不十分であると思われる。この研究で様々な背景の子どもや保護者に対して調査を行い、治験参加に肯定的あるいは否定的になる背景的要因の抽出を行った。

子どもの治験参加の意思に関して、4-12 歳で参加すると回答した子どもは 22.6%であった。教育機関での肯定的な回答の割合は、いずれの年齢層でも医療機関のものを下回っており、10 歳未満の子どもでも医療を受けている子ども達はより強い治験参加の意思を持つことが示された。年齢が高くなるにつれ医療機関、教育機関ともに参加すると回答した生徒の割合が高かったが、治験の情報に接する機会が増え、治験の意味も理解することにより、モチベーションが持てるようになったためと考えられた。

今回の調査の全体を通じて治験認知度と参加意思には関連があり、まず治験とは何かということを知るということが、重要であることが示された。医療機関の保護者の治験認知度をみると、子どもの年齢が小さい保護者の治験認知度は高くない事が分かり、幼い子どもや若い保護者に対する治験の啓発に重点を置くことも考慮すべき結果であった。保護者においても医療機関、教育機関ともに、子どもの年齢が高くなるにつれ治験参加に肯定的な意思を持つ保護者の割合が高くなった。子どもが 10-18 歳以上の医療機関における保護

者、特に慢性疾患で長期に入院している、あるいはした経験がある保護者において参加に肯定的な意見を持つ割合が著しく高く、これは実際に疾患と戦っている保護者の何とか現状を打開したいという意思の現われと考えられる。

治験参加に関して促進的な要因として、他人への貢献いわゆる「利他主義」が最も大きいとされてきた。今回の調査でも、医学・医療、社会および他の子どもへの貢献というものが挙げられており、「利他主義」というモチベーションはわが国においても重要であることが明らかとなった。一方、阻害因子としてさまざまな不安、恐怖、困惑などが挙げられていたが、その対象が安全性、副作用、効果の有無などであり、治験の正しい知識により解決されるものがあると考えられる。しかしながら、治験の性質上、特に二重盲検試験の際にはどうしても拭えない不安感が残る可能性があり、これらのマイナス要素も十分に説明されるべきであると考えられた。

治験に同意できない理由として、子どもの意志の確認が出来ないがあった。医師も小児治験の今後の課題として、治験参加者本人および保護者の同意を得ることの困難さをあげていた。子どもを治験に参加させる親の大きなモチベーションの一つは利他主義であるが、それは12,3歳にならないと真の理解はできないとされる。また、実際に治験に参加することはどういうことであるのか、という理解は11歳を境に劇的に進むとされている。アメリカ小児科学会は7歳以上の小児からの取得が望ましいとしている¹⁾が、どのような年齢において、治験の何に対してアセントを得るのが適切であるのかという問題については、まだ明確な指針は無い。従来のように、治験

全般について子どもが理解できるように説明を行い、その後に子どもの自立性(autonomy)による治験参加への意思決定を尋ねるという方法が、果たして年少児に対して適切なのかについては、今後さらに検討が必要である。しかし、少なくともただ年齢が小さいというだけで、子どもに治験の理解を促す努力をしないのは子どもの人権の軽視である。それぞれの子どもの理解力に応じて説明を行うことにより、子ども本人の治験に関する理解を得ようとする過程は子どもの自立性およびモラルの育成を促し教育的側面からも積極的に行われるべきである。

自分の子どもを小児治験に参加させる立場としての保護者の心理状態について研究したものはわが国ではほとんど無い。本研究により、子どもが低年齢である場合や小児治験がどのようなものであるかを認識していない場合に、保護者は治験参加に消極的になるということが明らかとなっている。また、病状改善の期待感や治験参加の促進因子となり、治験についての情報や理解不足、人体実験という言葉に代表されるイメージなどから来る不安感や恐怖感が治験参加への阻害因子となりうることも指摘できた。子どもを治験に参加させている保護者と「参加させる」あるいは「参加させない」という意志を持つ保護者における特性不安を検討したこの研究の結果、群として平均をみた場合、子どもを治験に参加させている保護者の特性不安が低いことが明らかとなった。特性不安は短期間で変化するものではなく、少なくとも治験参加後に変化したとは考えにくい。したがって、特性不安の低いものほど治験参加に積極的である可能性が指摘できる。

保育士が子どもへの治験の説明に参加するこ

とに肯定的な意見が7割近くあった。その理由として、子どもの発達に応じた説明の仕方が出来たり、子どもや保護者をリラックスさせることが出来たり、あるいは説明を補助するツールの作成や活用ができることがあげられていた。これらの活動には、高度の専門性が必要とされ、今回の調査により現場でもその専門性を必要としていることが明らかとなった。保育士を参加させるべきでないとする理由も踏まえ、保育士の業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. 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）

1) 国立成育医療センター総合診療部レジデント（いわゆる小児科後期研修医）を対象とした臨床研究等に関する意識調査（平成18年度）

国立成育医療センター総合診療部レジデントを対象に臨床研究に関する意識調査を実施した。

臨床研究等に関する意識調査は、レジデントのこれまでのキャリア等背景情報の他、医薬品に関係のある臨床薬理学関連、臨床研究、臨床試験、インフォームド・コンセントやインフォームド・アセント等を含む事項を中心として作成した。特に、臨床研究の科学性や倫理性について配慮し、積極的に設問に組み入れた。

意識調査の対象となった国立成育医療センター総合診療部のレジデントは、1年次14名、

2年次10名、3年次12名の計36名であった。回収率は36名中29名（男性14名、女性15名）の81%であった。

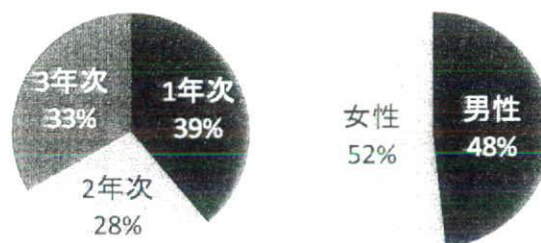
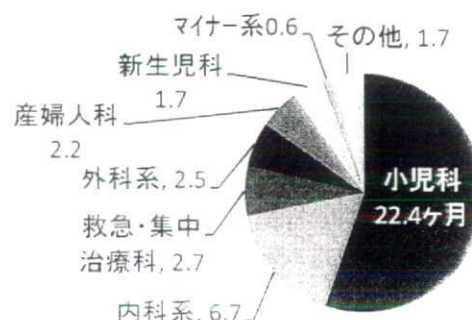


図1 意識調査の対象

（左：レジデント歴，右：回答が得られた医師（29（男性14、女性15）/36名中））

【背景情報】

レジデントの卒後年数は平均4年2ヶ月であった。これまでの経験については、おおよそ、内科系（内科、一般内科、循環器科及び循環器内科）6.7ヶ月、外科系（外科、一般外科、形成外科、小児外科、整形外科及び脳外科）2.5ヶ月、小児科（小児科及び小児救急科）22.4ヶ月、新生児科（新生児科、新生児集中治療部（Neonatal Intensive Care Unit、NICU））1.7ヶ月、産婦人科（産科及び産婦人科）2.2ヶ月、救急・集中治療科（救急科、集中治療科、麻酔科及び救急麻酔科）2.7ヶ月、マイナー系（眼科、耳鼻科、皮膚科及び放射線科）0.6ヶ月とその他（精神科、地域医療科、スーパーローテート及び当院）1.7ヶ月となった。対象者の多くが、卒後半分以上の期間を小児科で過ごしており、その期間は22.4ヶ月である等、おおよその傾向は掴むことができた。



(26/29名)、興味がないのは10.3%(3/29名)であった。

図2 研修歴(計40.5ヶ月)

【臨床薬理学】

医学部で臨床薬理学の講義があったのは79.3%(23/29名)、なかったのは20.7%(6/29名)であった。薬物血中濃度-時間曲線下面積(Area Under the Blood Concentration Time Curve、AUC)、最高血中濃度(Maximum Drug Concentration、 C_{max})、血中半減期(Half-life Period、 $t_{1/2}$)等の用語が理解できているとしたのは27.6%(8/29名)、理解できていないとしたのは72.4%(21/29名)であった。臨床薬理学が理解できているとしたのは6.9%(2/29名)、理解できていないとしたのは93.1%(27/29名)であった。臨床薬理学が理解できているとした2名ともが、その知識は臨床現場でも必要であるとした。但し、そのうちの1名はその知識が診療の際に生かされていないとした。臨床薬理学が理解できていないとしたものも、臨床薬理学の知識は必要であって、今後講義があれば参加したいとした。

【臨床研究】

医学部で、研究デザイン、FINER、サンプルサイズ、医学生物統計解析等を含む臨床研究に関する講義があったとしたのは24.1%(7/29名)、なかったとしたのは75.9%(22/29名)であった。臨床研究を理解できているとしたのは21.4%(6/28名)、理解できていないとしたのは78.6%(22/28名)であった(1名未回答)。臨床研究への興味があるのは89.7%

【臨床試験】

医学部で、臨床試験デザイン、エンドポイント、医学生物統計解析等を含む臨床試験に関する講義があったとしたのは37.9%(11/29名)、なかったとしたのは62.1%(18/29名)であった。臨床試験を理解できているとしたのは20.7%(6/29名)、理解できていないとしたのは79.3%(23/29名)であった。臨床試験へ何らかの形で携わったことがあるとしたのは17.2%(5/29名)、携わったことがないとしたのは82.8%(24/29名)であった。臨床試験プロトコル作成には全員が携わったことがないとしたが、立案してみたいとしたのは41.4%(12/29名)であった。なお、臨床試験プロトコルを立案してみたいと思わないのは58.6%(17/29名)であった。臨床試験に興味があるとしたのは72.4%(21/29名)、興味がないとしたのは27.6%(8/29名)であった。

臨床試験のエンドポイントを理解できているとしたのは17.2%(5/29名)、理解できていないとしたのは82.8%(24/29名)であった。臨床試験デザインの際必要となる精度(Clarity)が理解できているとしたのは6.9%(2/29名)、比較可能性(Comparability)が理解できているとしたのは3.4%(1/29名)、一般化可能性(Generalizability)が理解できているとしたのは10.3%(3/29名)であった。

ランダム化は69.0%(20/29名)、盲検化は79.3%(23/29名)、95%信頼区間は51.7%(15/29名)、相対危険度は65.5%(19/29名)が理解できているとした。

医学部での講義

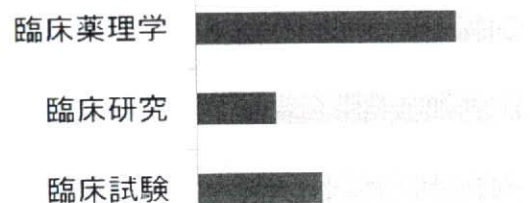


図4 臨床試験との係り合い

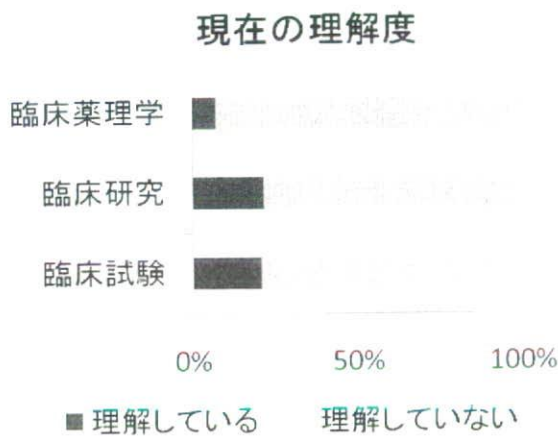
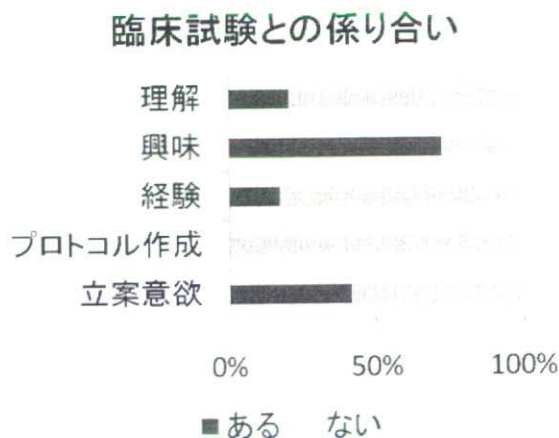


図3 講義受講の有無と現在の理解度について



【倫理的事項・その他】

ヘルシンキ宣言の内容を知っているとしたのは 75.9% (22/29 名)、知らないとしたのは 24.1% (7/29 名) であった。ニュルンベルグ綱領の内容を知っているとしたのは 31.0% (9/29 名)、知らないとしたのは 69.0% (20/29 名) であった。

臨床研究を実施する際のインフォームドコンセントの理解については、全員が理解できているとした。診療の際にもインフォームドコンセントを意識している、あるいは意識していなくても実践できているとしたのは 93.1% (27/29 名) であった。

インフォームド・アセントは 62.0% (18/29 名) が聞いたことがあるとした。インフォームド・コンセントとインフォームド・アセントの違いが説明できるとしたのは 17.2% (5/29 名)、説明できないとしたのは 82.8% (24/29 名) であった。

なお、医薬品の適応外使用とはどういうものであるか知っているかとの設問に対しては、知っているとしたのが 79.3% (23/29 名)、知らないとしたのが 20.7% (6/29 名) であった。

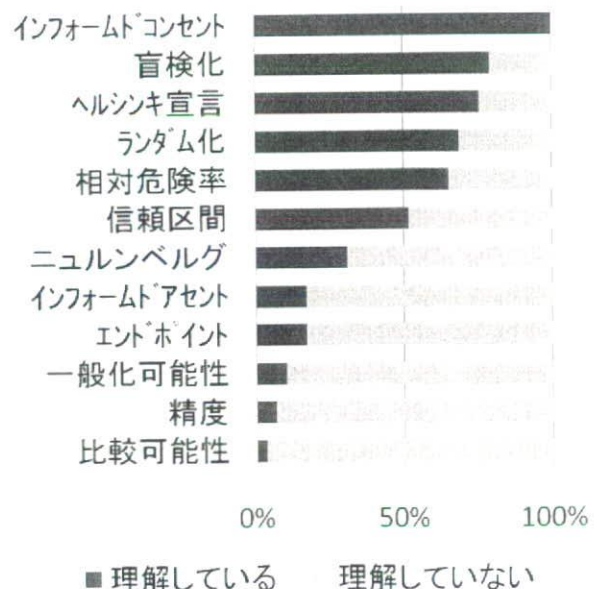
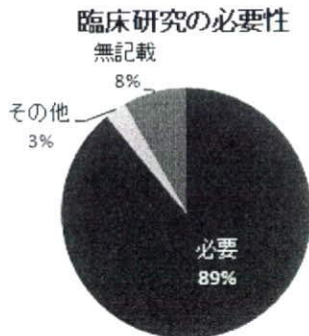
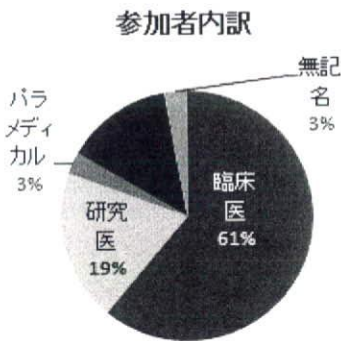


図5 臨床試験用語の理解

2) 医学統計学セミナーの実施 (平成 20 年度)

平成 21 年 1 月 25 日、国立成育医療センター総合診療部レジデントを対象に、本研究分担当研究者である京都大学の森大先生に医療統計学セミナーの講師をお願いし実施した。参加者は計 39 名で、レジデントに止まらず、専門診療部、研究所や医事課職員にまで及んだ。

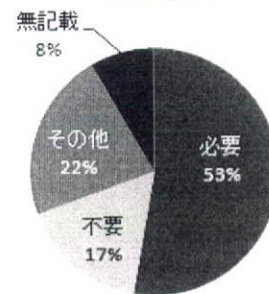
ここでのアンケート結果の抜粋を以下に示す。



その他、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」、「体系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。

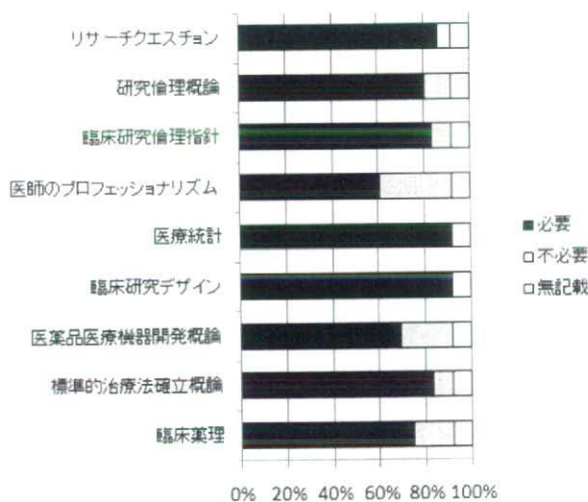
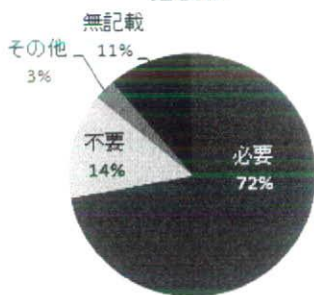
小児領域での臨床研究教育の必要性



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出る点」、「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。

小児領域での配慮の必要性



臨床研究を進めていくための教育プログラ

ムとしては、リサーチクエスチ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。

また、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。

以上より、医療統計学に止まることなく、臨床研究教育に対する医師や研究者の要求は

高く、また必要であることが窺い知れた。

3) 米国 UCSF での臨床研究教育 (平成 18 年度)

UCSF は教育機関としての大学と医療機関としての病院を有し、臨床及び種々の研究での評価も高く、発展した治験審査委員会を持つことでも知られている。UCSF の医学部における臨床研究教育が同のようになされているかを訪問見学した。

Dr. Sam Hawgood UCSF 小児科教授は、UCSF 小児科では、研究・教育・臨床に力を入れているが、臨床研究も重要視していることを強調された。そして、UCSF の臨床研究教育プログラムである Training In Clinical Research (TICR) を紹介して下さった。TICR には主に、フェローやファカルティーが参加する。初級コースは Summer Workshop、更に 1 年コースの Advanced Training In Clinical Research (ATCR) Certificate Program、2 年コースの Master's Degree Program in Clinical Research がある。更に Hawgood 教授は、医学生時代は臨床研究に興味を持っているが、レジデントになると次第にその興味が薄れ、Rethinking する必要があるということにも触れられた。日本と同様、レジデントは臨床に忙しく、臨床研究に割ける時間には限りがあるということを強調された。

研究費はトランスレーショナル・リサーチに限らず、ベッドサイド関連のものや地域に根ざした研究等の広い範囲のカバーがなされている。

選抜された学生を対象とする Medical Scientist Training Program (MSTP) はその中でも主だったものであるが、NIH のファンドを受けており、医学部 4 年の後、さらに 3~5 年

かけて博士号をとるためのコースである。時間も資金もかかるために、選抜は厳しく、全学生の 1 割にも満たないとのことであった。CTSI とも関連があるという Pathways to Discovery 等についても伺った。

米国では、臨床と研究の双方が重視されている。研究では、基礎研究だけでなく、臨床研究にも力点が置かれている。研究のためのインフラストラクチャーも整備されている。よい臨床研究を行うための教育プログラムも充実している。臨床研究教育も、医学部学生時代から用意されている。医学部学生、レジデント、フェローやファカルティー、その時々に対応したレベルの臨床研究教育が繰り返し受けられる仕組み (プログラム) が整っている。いずれも、理論を講義で教え、その後、実際に臨床研究のプロトコルを自らデザインし、理論を体得する方法が取られており、段階に応じてステップアップできるようになっている。段階が高じるにつれ、より専門的になり、教える側と教わる側の人数比も小さいものとなり、マンツーマンに近いきめ細かいものとなっていく。それぞれの段階でメンターシップ制度が取られている。メンターが臨床研究教育をするのと同時に、研究者の研究を遂行する意欲を持続できるようにすること、最終的には研究の結果が出せるようにすることも含んで、研究者を全面的にサポートする体制が整っている。

メディカル・スクールの有無やそもそもの医療制度の違い等、米国と日本では医療環境そのものの歴史や現状が大きく違うものの、臨床研究教育が必要であることは洋の東西を問わないはずである。国内でも、医学部学生、研修医、レジデント、フェローやファカルティー、その時々に関心や意欲を持って臨める

必要なことが最も有効に学べるような臨床研究教育のプログラムを作り出すことを考える必要がある。

その時々の実情に即したプログラムであることが大切で、研究のための時間を取ることができるように配慮したり、メンターの介在についても考慮する必要があるだろう。医学部学生という早い段階から、何らかの形で臨床研究という理念を教えていくことも大事なポイントに違いない。

4) カナダ・トロント大学及びトロント小児病院での臨床研究教育(平成19年度)

トロント大学近隣には大学の付属病院的位置付けで、トロント小児病院、トロント総合病院、セント・マーガレット病院やマウント・サイナイ病院などがある。トロント小児病院はトロント大学と共同で、臨床及び種々の研究での評価が非常に高いことでも知られている。

医学部学生が研究を学ぶためのコースである Comprehensive Research Experience for Medical Students (CREMS)について伺った。夏期集中、1年間の他、国際コースがあり、いずれも、スーパーバイザーにつき、講義・実践ということのようであった。また、Child Health Evaluative Sciences (CHES)部門は、小児に関する臨床研究の遂行を高い水準で推し進めていくために存在する部署であるということであった。必修の Determinants of Community Health (DOCH)というコースも存在し、講義、チュートリアルやフィールドワーク等で構成されており、ここで医学生は Evidence-based Medicine を学ぶということであった。

医学部1年生・2年生を対象に、薬理学、医薬品の開発や臨床試験についての教育も盛り

込まれていた。

カナダの臨床研究の倫理指針である Tri-Council Policy Statement は、臨床研究、自然科学研究、社会科学の3つに共通するものであり、臨床研究を希望する場合には、この Policy のトレーニングを受け、修了することが義務づけられるということであった。

結果的には、カナダもある程度まで米国と同様と思われ、研究(基礎研究と臨床研究の双方がある)のための時間が確保され、段階が高じるにつれ、より専門的になり、教える側と教わる側の人数比も小さいものとなり、マンツーマンに近い、きめ細かいものとなっていくようだった。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。

医学部学生という早い段階から何らかの形で臨床研究という理念を教えていくことも大事なポイントに違いない。病院を含めて、一般的な卒後教育の中で臨床研究教育を行うことも、臨床研究に対する全体の意識を底上げするという点で重要なこととなるだろう。その上で、今後の国内の臨床研究を牽引していくという意味では、専門家の育成のための大学院での院生教育も大切なものとなるだろう。

5) 欧米での小児医薬品開発を促進するための取組—EU/EMA の PDCA 視察及び ESDPPP での研修

米国での Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) や Pediatric Research Equity Act (PREA) (その後 FDA Amendments Act of 2007 (FDAAA) で再認)、EUでも Paediatric Regulation が法制化された。Paediatric RegulationによるEMAのPDCAやESDPPPでの小児医薬品開発のための研修会等で規則化さ

れたPIPに纏わることごとを把握することには大きな意味があると考え、EMA及びESDPPPを尋ねた。ここでは、PIPが、中央でどのように議論され、それらがどのように臨床現場まで伝達されていき、現場ではどのように考えられ、実施されているのかについての一部を垣間見ることができた。

【米国での方策—BCA と PREA、FDAAA】

小児領域での医薬品適応外使用解決に向けて、米国食品医薬品局 (U.S. Food and Drug Administration : U.S.FDA) による 1997 年 FDA 近代化法 (FDA Administration Modernization Act: FDAMA) やそれを継承した 2002 年の BCA と 2003 年の PREA、さらにそれらを再認した 2007 年の FDAAA が存在する。

BCA 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、BCA と PREA で飴と鞭という言い方がされている。

【EU での方策—Paediatric Regulation】

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り、2001 年、EMA 内に Paediatric Working Party が設置され、これが PDCO に引き継がれている。2002 年、欧州委員会により、Better Medicines for Children 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、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 (obligations and rewards) 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。

【EU-Paediatric Regulation-Paediatric Committee】

Paediatric Regulation によって、EMA 内に PDCO が創られた。PDCO は 1 ヶ月に 1 回、3 日間ずつ予定されている。私の訪れた 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)、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) の審査が主な仕事となるようであるが、その他にも、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。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 は、EMA 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。

【EU-Paediatric Regulation-Incentives】

パテントのあるものについては、PIP どり

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。

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、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。

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 ヶ月に 1 回、電話会議が開催されている。

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、米国や EU と協力しこどもに最良の薬物療法を提供するためにはこれらの活動を進めていく必要がある。

【ESDPPP 研修】

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。

講義では、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で、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。

ESDPPP は、臨床現場からの医師・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 自体、重要な位置付けであろうことを付け加えておく

6) 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

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の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加した。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、実施していく人が増えていくことを意味している。

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にとって真に必要なのか、どのようにこどもを擁護できるのか、こども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。

7) 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

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、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問題
- ・ 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、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が進んでいくのではないか。

8) 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)」に対する考察

本研究中である平成19年(2007年)3月28日付で、文部科学省への提言という形で、「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。その最終報告の改革提言として、

1. 入学者選抜の改善
2. 教育者・研究者の養成等の医学教育の改善
3. モデル・コア・カリキュラム改訂に関する恒常的な体性の構築
4. 診療参加型臨床実習の在り方
5. 大学病院における新医師臨床研修の充実
6. 専門医養成の在り方
7. 臨床研究の推進
8. 教育研究病院としての大学病院の役割を適切に果たすための組織体制の在り方
9. 女性医師の増加に伴う環境整備が挙げられている。

特に、7 臨床研究の推進について(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