

小児科病棟における医薬品適応外使用の実態調査

藤田 彩子¹⁾, 千葉 幹夫¹⁾, 山路 昭¹⁾, 中川 雅生²⁾

1) 滋賀医科大学医学部附属病院・薬剤部

2) 滋賀医科大学医学部附属病院・治験管理センター・小児科

Investigative Studies on Off-label Use in Pediatric Inpatients

Ayako Fujita¹⁾, Mikio Chiba¹⁾, Akira Yamaji¹⁾, Masao Nakagawa²⁾

1) Department of Hospital pharmacy, Shiga University of Medical Science

2) Department of Pediatrics & Clinical Trial Center, Shiga University of Medical Science

要旨

小児科病棟における医薬品の適応外使用の実態を把握するため、全処方医薬品のうち適応外の処方をされていた医薬品の割合、及び小児科医の適応外使用に対する認識についてアンケートにより調査した。2006年3月1日から同年6月30日の4か月間に滋賀医科大学医学部附属病院小児科病棟に入院した患者数は218人で、処方された薬剤は237品目のべ1,756剤であった。全処方薬剤237品目中151品目(63.7%)が適応外であり、その内訳は、注射剤106品目中72品目(67.9%)、内服薬87品目中52品目(59.8%)、外用剤44品目中27品目(61.4%)であった。また、全処方薬剤のべ1,756剤中842剤(47.9%)が適応外であり、内訳は、注射剤913剤中361剤(39.5%)、内服薬639剤中436剤(68.2%)、外用剤204剤中45剤(22.1%)で、注射剤や外用剤に比べ内服薬に適応外使用が多い傾向がみられた。

アンケートを送付した小児科病棟主治医15名のうち13名から回答が得られた。各医師が実際に処方した適応外使用の例を示し、それが適応外使用であったことの認識についてたずねたところ、5名は適応外であることを認識していたが、8名は適応外であることを認識していなかった。適応外使用であることを認識していた医師5名のうち、適応外である理由を理解していた医師は3名のみであった。また、認識のあった医師5名のうち、3名が『他に適当な薬剤がなかったため』、2名が『文献で有効と記載されているため』適応外ながら処方したと回答した。

これらの結果から、小児科病棟で使用されている医薬品の6割以上が適応外である現状と小児科医の適応外使用に対する認識の低さが明らかとなった。

今後、医薬品の小児への適応拡大を推進していくと同時に小児の診療に携わる医師の適応外使用に対する認識を高める必要があると考えられた。

はじめに

わが国における小児の医療用医薬品開発の現状は孤児的状態(Therapeutic orphan¹⁾)にあり、臨床現場では適応外使用を余儀なくされていることが多い。近年、小児領域の適応外使用についての関心が高まりつつあり、その実情を調査した報告²⁾や適応外使用解決に向けた取り組みがなされるよ

うになってきている。しかし、小児医療の現場では、いまだ適応外使用についての認識が高いとは言えず、適応外使用を改善するための啓発活動が必要である。

そこで、小児科病棟における適応外使用の実態を把握するため、全処方医薬品のうち適応外の処方をされていた医薬品の割合について調査した。また、小児科病棟に勤務する小児科医の適応外使用に対する認識についてもアンケートにより調査したので報告する。

対象と方法

1) 入院処方薬剤の適応外使用調査

滋賀医科大学医学部附属病院小児科病棟において、2006年3月1日から同年6月30日の4か月間に入院した全ての患者の疾患名、年齢、処方された薬剤の用法・用量について調査し、全処方医薬品のうち適応外であった医薬品の割合、また全処方薬のうち適応外の処方の頻度について検討した。医薬品の適応外使用の判定については、添付文書の記載内容に基づき、下記の①～④に当てはまるものとした^{3,4)}。

- ①承認を受けている効能・効果および用法・用量以外の目的で使用する場合
- ②小児に対する外用が禁忌となっている医薬品を使用する場合
- ③医療用医薬品として認められていない院内製剤、個人輸入医薬品、試薬等を使用する場合
- ④添付文書中の「使用上の注意」に「小児に対する安全性が確立されていない」等の記載がされている医薬品

2) 小児科医の適応外使用に対する認識についてのアンケート調査

滋賀医科大学医学部附属病院小児科病棟に勤務する小児科医15名を対象に、小児科医の適応外使用に対する認識を検討するため、自記式のアンケート(図1)調査を実施した。

質問の概要は以下のとおりである。

質問1. 卒後年数

質問2. 医薬品の小児適応に関する添付文書の記載を知っていたかどうか

質問3. 小児の適応外使用の頻度について

現在、小児に使用できる医薬品は限られています。

そこで、滋賀医科大学医学部附属病院小児科病棟に入院中の子供さんに処方された医薬品の調査をさせていただきました。この結果につきましてははまより次第報告させていただきますが、処方されました先生方に以下のアンケートにお答えいただき、先生方の小児用医薬品に対するお考えをおききしたいと思います。お忙しいところ、誠に恐縮ですがよろしくご回答のほどお願い申し上げます。該当するものに○をお付けください。

1 卒後年数
 2 年未満 2年以上5年未満 5年以上10年未満 10年以上

2. 医薬品の添付文書に小児の適応について記載されているのをご存知ですか?
 知っている 知らない

3. 小児の適応外使用はどれくらいの頻度と思われるですか?
 20%以下 約30% 約50% 約70% 約90%

4. 先生が入院中の患者様に処方されました○○につきまして、小児の適応がないことをご存知でしたか?
 知っていた 知らなかった

5. 知っていたとお答えになられた先生にお尋ねします。
 ①知っていて処方された理由は以下のどれでしょうか?
 他に適当な医薬品がなかった 文献で有効であると記載されている
 その他
 ②保険上どのように対処されたでしょうか?
 特に対処しなかった 成人で承認されている保険病名をつけた
 その他

6. 知らなかったとお答えになられた先生にお尋ねします。
 成人と小児で医薬品適応が異なることをご存知ですか?
 知っている 知らない

7. 先生の処方なぜ適応外だと思われませんか?
 未承認の効能 未承認の用法(剤型変更) 未承認の用量
 以上です。有難うございました。 小児科 中川・薬剤部 藤田

図1 小児用医薬品使用に関するアンケート調査

質問4.(実際に各医師が入院中の患者に処方した適応外の医薬品を例示し、) 適応外の認識があったかどうか
 質問5. 「知っていた」場合 処方理由と医療保険への対応
 質問6. 「知らなかった」場合 成人と小児で医薬品適応が異なることの認識の有無
 質問7. 適応外である理由

質問項目の4. 以降は、実際にアンケート調査を依頼された個々の小児科医が行った適応外使用の医薬品を例示し、適応外使用であったことの認識、適応外使用である理由、適応外使用に対する健康保険上の対策について調査する内容とした。

結果

1) 入院処方薬剤の適応外使用調査

全入院患者数は218人で、処方された薬剤は237品目のべ1,756剤であった。237品目のうち、注射剤は106品目、内服薬は87品目、外用剤は44品目であった。全処方薬剤237品目中、151品目(63.7%)が適応外であり、その内訳は、注射剤106品目中72品目(67.9%)、内服薬87品目中52品目(59.8%)、外用剤44品目中27品目(61.4%)であった(図2)。

全処方薬剤のべ1,756剤中、842剤(47.9%)が適応外であった。内訳は、注射剤913剤中361剤(39.5%)、内服薬639剤中436剤(68.2%)、外用剤204剤中45剤(22.1%)(図3)で、注射剤や外用剤に比べ内服薬に適応外使用が多い傾向がみられた。

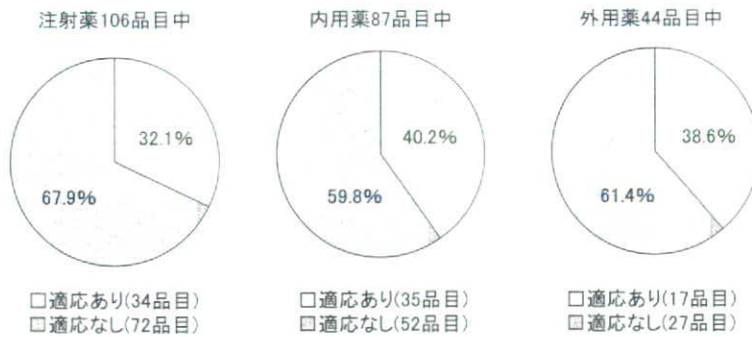


図2 全処方薬剤237品目の種類別内訳

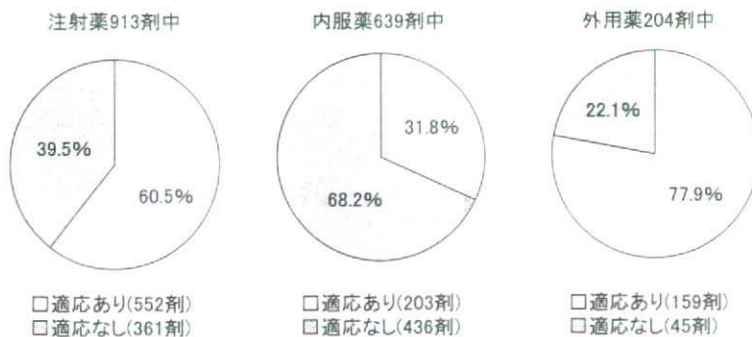


図3 全処方薬剤のべ1756剤の種類別内訳

表1 当院小児科で使用頻度の高かった適応外使用法

薬剤名	小児科病棟でよく使用された適応外の使用法
ミダゾラム	鎮静・痙攣発作
ジクロロ酢酸ナトリウム	ミトコンドリア異常症
メトレキサート	若年性関節リウマチ
エビネフリン	クループ症候群
ファモチジン	ステロイドと併用し消化性潰瘍予防
クエン酸フェンタニル	麻酔・鎮痛・鎮静
ジピリダモール	小児糸球体腎炎
マレイン酸エナラプリル	心疾患に伴う心不全
レボドパ	L-dopa 負荷試験
レーアスバラギナーゼ	筋肉注射
ST合剤	カリニ肺炎の治療及び予防

表2 小児科アンケート調査結果一覧

適応外医薬品名	適応外基準理由	質問1 卒後年数	質問2 添付文書の記載の適応の記載の小児	質問3 適応外頻度の予想	質問4 適応外使用の認識	質問5-① 適応外と知っている理由	質問5-② 保険上の対処	質問6 成人と小児で医薬品適応が異なることについて	質問7 適応外使用理由	適応外使用理由
ワファリン錠粉砕	未承認の効能	10年以上	知っている	20%以下	なし			知っている	剤形変更	なし
トフラム注射液	未承認の効能	10年以上		50%	あり	文献で有効&実際の経験上効果あり	成人で承認されている保険病名を付けた		未承認の用量	なし
ドパール細粒	未承認の効能	10年以上		50%	なし			知っている	無回答	なし
ジフルカンカプセル粉砕	未承認の効能	10年以上		70%	あり	文献で有効であると記載されている	成人で承認されている保険病名を付けた		無回答	なし
グリチロン錠粉砕	剤形変更	10年以上		50%	あり	他に適当な医薬品がなかった	成人で承認されている保険病名を付けた		無回答	なし
オメプラール錠粉砕	未承認の効能	5~9年		50%	あり	他に適当な医薬品がなかった	成人で承認されている保険病名を付けた		未承認の用量	なし
ドパール細粒	未承認の効能	5~10年		30%	なし			知っている	未承認の用法	なし
グリチロン錠粉砕	未承認の効能	2~4年		50%	なし			知っている	剤形変更	なし
ジフルカンカプセル粉砕	未承認の効能	2~4年		30%	あり	他に適当な医薬品がなかった	成人で承認されている保険病名を付けた		未承認の用量	なし
ドパール細粒	未承認の効能	2~4年		70%	なし			知っている	未承認の効能	あり
トルナー錠粉砕	未承認の効能	2~4年		90%	なし			知っている	未承認の効能	あり
ガスター散	未承認の効能	2~4年		30%	なし			知っている	未承認の効能	あり
リンデロン点眼液吸入	剤形変更	2~4年		70%	なし			知っている	未承認の効能	なし

当院小児科病棟で適応外使用の頻度が高かった薬剤とその適応外となった使用法を表1に示した。

2) 小児科医の適応外使用に対する認識についてのアンケート調査の結果(表2)

アンケートを送付した病棟主治医15名のうち13名(86.7%)から回答が得られた。回答した医師13名すべてが医薬品の添付文書に小児の適応の記載があることを知っていた。

小児の適応外使用の頻度について、20%以下と推定していた医師は1名、約30%と推定した医師は3名、約50%と推定した医師は最も多く5名で、約70%と推定していた医師は3名、約90%とした医師は1名であった。

次に、各医師が実際に処方した適応外使用の例を示し、それが適応外使用であったことの認識についてたずねたところ、5名は適応外であることを認識していたが、8名は適応外

であることを認識していなかった。適応外であることを認識していた医師5名のうち、適応外である理由を理解していた医師は3名のみであった。また、認識のあった医師5名のうち、3名が『他に適当な薬剤がなかったため』、2名が『文献で有効と記載されているため』適応外ながら処方したと回答した。医療保険への対応策として、適応外使用の認識のあった医師5名全員が成人で承認されている病名を付けていた。

考察

滋賀医科大学医学部附属病院小児科病棟における入院処方調査の結果から、処方医薬品の63.7%が適応外であることが明らかになった。これは、今までに小児の領域で適応外使用の頻度を調査した報告^{1,3)}、とよく一致した数字であった。

た。のべ件数では約半数が適応外であるにとどまったが、その理由は入院患者でよく処方される注射剤、特に点滴用の製剤や抗菌剤が小児の適応を有しているためと考えられた。

今回、医薬品の処方実態調査と同時に処方する医師に対しアンケート調査を実施したことから、小児の薬物療法において問題となっている医薬品の適応外使用に対する医師の認識の低さが明らかとなった。13名のうち8名が適応外の処方を行っていることに対する認識がなく、成人で承認されている効能・効果で小児も適応が認められていると考えていたことが明らかとなった。小児科医に適応外の正確な意味を理解させ、添付文書の小児に対する使用上の注意、小児の用法・用量の記載について注意を払うよう改めて啓発を行う必要があると考えられた。

一方、適応外の認識が合っても、他に適当な医薬品がないため仕方なく適応外使用を行っている現状も改めて明らかになった。

例えば、塩酸ドキサプラムのように小児に対し禁忌となっている医薬品が文献⁵⁾では有効とされ、実際の使用経験でも有効と判断され使用されている。

また、レボドパは、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究班」による「成長ホルモン分泌不全性低身長症 診断の手引き」⁶⁾により用法・用量が設定されているにもかかわらず、添付文書の効能・効果には『パーキンソン病、パーキンソン症候群』の記載しかなく、使用上の注意の項目にも小児等への投与の記載はなかった。

このような医薬品の小児への適応拡大を進めていくことは重要と思われるが、そのためには適応外使用した場合の有効性や安全性について系統だてた調査をしていく必要があると考えられた。

適応外の頻度を高くしている大きな理由として剤型変更が

ある。錠剤・カプセル剤はあっても散剤が無い場合、われわれ薬剤師は粉砕・脱カプセルの手技を行わねばならないが、錠剤粉砕・脱カプセル後の薬物の体内動態のデータはない。さらに、錠剤・カプセル剤の成分、粉砕機・散剤分包機の種類、また調剤者の手技によっては必要とする薬品量が回収できているのかという不安もある。本来、剤型変更を含め適応外の処方がなされた場合、医師への疑義照会をすべきと考えられるが、医師の裁量権、患者や家族の待ち時間を考慮すると実際には困難と思われる。

今回のアンケートは小児科病棟に勤務する小児科医を対象に行ったが、小児科以外で小児の薬物療法に携わる医師の適応外使用に対する認識はさらに低いのではないかと推測される。今後、小児科以外の医師に対しても、医薬品の適応外使用の認識を深めていく必要がある。

文献

- 1) Shirkey HC. Therapeutic orphans (Editorial comment). *J Pediatr* 1968 ; 2 : 119-120.
- 2) 森田修之. 小児薬物療法における処方実態調査と医薬品添付文書解析, 厚生科学研究「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」平成11年度研究報告書(主任研究者:大西鐘壽). 2000 ; 52-99.
- 3) 辻 繁子, 森田修之. 小児薬物治療の処方実態と添付文書における安全性に関する記載. *月刊薬事* 2005 ; 47 : 89-97.
- 4) 石川洋一. 小児の処方実態調査を適応拡大に活かす—小児薬物療法データネットワーク研究の活用. *月刊薬事* 2005 ; 47 : 33-40.
- 5) 川瀬泰浩. 無呼吸発作—無呼吸発作に対する薬物療法. *小児の治療指針(増刊号)* 2006 ; 69 : 826-828.

小児科医のストレス

Current issues in Japanese pediatrician

土田 尚

Nao TSUCHIDA

国立成育医療センター総合診療部

◎日本の医療現場では急性期を扱う、ある程度の規模以上の病院の中堅勤務医が、労働面でもっとも過酷な状況下にあるとされている。医療安全にかかわるストレスもこの層に多い。そもそも医師のストレスを考え検討していくことは、医療安全につながるといわれている。小児医療は子どもたちが発達過程にあり、その臨床評価には医師、保護者や子どもそのものが関与することにもなるために、時間も人員も要するものである。ところが、そのあたりの理解が十分でなく、診療報酬や薬価の問題、軽症の時間外診療、小児医療救急からの撤退などハード面、およびコミュニケーションのとりにくさなどのソフト面の問題が重なって表面化し、結局は小児医療の特殊性そのものが小児科医のストレスにつながることもなっている。これらを打破して、よい研究、よい教育が施される下、そして安全の下で、よい診療が行われていくよう努める必要がある。



Key word : 小児科医, 小児医療, ストレス

いま、医師のストレスといわれれば、たとえば医療訴訟との関連など、おそらくそういった文脈に絡めて語られることが多いに違いない。たしかにここ10年近くは、直接にはおもに医療事故による死亡の死因調査や臨床経過の分析・評価などについて行政における対応も十分ではなく、結果として民事手続や刑事手続にその解決が期待されることとなり、ある意味で医療現場は混乱してきたと感じさせる面がある。そのため、医療死亡事故について分析・評価を専門に行う機関を設ける必要があるとされ¹⁾、2008年6月には医療安全調査委員会設置法案(仮称)大綱案²⁾がだされるまでになった背景を考えれば、ここにその一理を求めようとするのも無理のないことではある。

医師のストレス自体は過労など、とくに欧米の研修医が(報告されてきた多くは内科ということになるが)研修プログラムから脱落していくといった話も、とくに目新しいものでもなく、20年以上も前から語られてきている³⁾。ストレスが抑うつや燃え尽き症候群すら引き起こすことも理解できることであるし、想像に難くない^{4,5)}。個人的に

は、日本では医師のストレスについて、10年くらい前までは表だって議論されることはそう多くもなかったように感じられる。しかし昨年、木村ら⁶⁾はこれらに関する論文を提示し、日本のプロフェッショナルリズム形成が欧米に比べて遅れているために、欧米では経験ある医師にも研修医にも共通したストレス要因である、患者の死、人命への責任、患者とその家族との人間関係などをあまり意識していないと断りつつも(つまり、ここでは欧米と日本の研修医の環境そのものに違いはあることも十分認識されているが、それらは認めたうえでさらに)、わが国の研修医のストレス要因の探索的な研究として、これらへの対策が必要であり、それが医療安全につながることをあらためて説いている。このように、いまや職業性のストレスの研究はその職業を支える層のみならず、その職業に就きはじめたものにも対象の範囲が及ぶ時代となった。

医師のストレスは、本来、国ごとの事情(医学教育や医療政策などの違い)、同じ国内でも勤務体系(勤務医や開業医)、病院の性質(慢性病院や救急を

扱う病院など病院の役割による), 医師のポジションや診療科の違いによってもその質は違うはずであるが, なかでも日本でもっとも過酷だとされるのは急性期を扱うある程度の規模以上の病院(とくに 300 床以上)の中堅勤務医のようである⁷⁾. また, 医師の職場内のストレス要因は, 外来患者への対応(44.7%), 医療安全にかかわるストレス(43.9%), 入院患者への対応(41.4%), 職場の人間関係(40.2%)となっていて, 医療機関の病床数が多くなるほど, 概してそれぞれの要因は高まるが, とくに医療安全にかかわるストレスは 300 床以上の場合, 60.4%に達したとするデータも提示されている⁸⁾.

そもそも医師のストレスを考え, 検討していくことが医療安全につながることは重要な意味を持ち, 興味惹かれることである.

以上は医師のストレスの総論でもあるが, 本論に入るにあたり, ここではこのような総論を前提とした診療科の違いによるものについて考えることをお断りしておく. 小児科医のストレスについて, とくに日本ではこれまで言及されてきた事実はむしろ少ないような印象すらあるものの, 新生児科や思春期科の医師もおられるなか, ここではいわゆる国内の(このようなカテゴリーが存在するかどうかかわからないが)一般小児科医を中心としたストレスについて考えてみたい.

小児科医のストレス

日本の小児科医のプロフェッショナル集団である日本小児科学会が数年前に小児科医のストレスについて調査し, 発表している⁹⁾. これは同学会登録者から無作為抽出した会員 3,000 名に無記名質問票を送付し, 得られた 850 件の回答のうち, 小児科医として週 35 時間以上勤務している, 質問票に空欄回答のない 590 件のデータを解析したクロスセクショナルスタディの結果である. それによると, [近年, 小児科外来患者数や小児科のある総合病院数が減少しているのに, 患者側の小児科専門医志向や(結果)緊急対応が絶対的に必要とはいえないような状況での夜間・週末等時間外外来受診などが増加しており]長時間労働がジョブストレス因子と心因性症状に対するリスクファクター

となり, 残業なく勤務できることがそれらを減らすプロテクティブファクターとなることが示されている. そして, 日本の小児科医のジョブストレスと心因性症状を軽減するためには, 労働時間を調整することと残業なく勤務できることを奨励することが重要であると結ばれている.

同じ研究内での別の報告である, 同学会員から無作為抽出した回答が得られた 948 名の調査では, 疲労度 4(最高 7)以上の割合は労働者全国平均が 8%であるのに対して小児科開業医 21%, 一般病院勤務医 54%, 大学病院勤務医 70%と著しい乖離があり, 小児科医の仕事上のストレスは労働者全国平均を 100 としたとき, 病院勤務医 113, 開業医 104 であり, とともに労働者全国平均より高かったとしている¹⁰⁾(ただし残念ながら, ここには小児科医以外の医師のデータはないため, 診療科の違いによる差の検討はできていない). さらに, 長時間労働(大学病院勤務医の平均は約 73 時間/wk)による睡眠時間(平均 5.6 時間)の短さ(理想の睡眠時間との差)および完全休日日数の少なさ(平均 1.9 日/月)が小児科医の心理的ストレスとくに関連していたとある.

これらの結果は日本の小児科医のストレスについて語ったものとなっているが, 結論から推測すると, これは医師のストレスの総論と相似の結果といえるものではあっても, とくに小児科という科の有する特徴, あるいは小児医療のもつ特殊性が反映されたものではないのかもしれない.

小児医療の特殊性と

そこにみる小児科医のストレス

小児科医のストレスを語るからには, 小児医療の特殊性というものがあのかどうかについて考えてみたい.

たとえば, 小児医療に時間と人員を要する実態の検証がなされていて¹¹⁾, これは小児看護ということであるのだが, 移乗の自立状況と年齢層別の患者 1 人当たりの総看護時間は 4 歳以上で移乗要介助の群がもっとも長く 6 時間 23 分で, つぎに 0~3 歳で 5 時間 35 分, この 2 群は長時間を要していた. 一方, 4 歳以上の移乗自立群は 4~12 歳で 3 時間 56 分, 13 歳以上で 3 時間 18 分と年齢

の進行とともに成人の看護時間(2時間 35分)に近づいていたというデータがある。これはすなわち、小児看護は1人当りの総看護時間が成人の約2倍となっており、それは小児が発達過程にあるために多くの患児が多種の看護を必要とする事によるもので、看護量を要する患児は成人と同様に移乗介助を要する患児と乳幼児であり、その割合は本調査でも全国の病院の約70%で成人病棟の倍を占めていることもわかったと記されている。小児科医の側からみた、このような実態調査は残念ながら今回調べられた範囲ではみあたらなかったが、身体的にも精神的にも発達過程にあることで診療に要求される事項は成人の場合より増え(診察時や採血時の啼泣や予想できない動きなど)、保護者からの聴取や保護者への説明が必要とされることなどから(後述)、小児看護と同様の傾向があるであろうことは推測するに難くない。つまり小児医療は、時間も人員も要するものなのである。

世界的な小児科学の教科書でも記されていることがいくつかある^{12,13)}。

まず、小児の臨床評価は、医師、保護者、小児が関与していることである。やはり、ある年齢に達するまでは問診も保護者から聞き出すことが中心になり、診察も保護者の協力なしにはなしえないといえる。また、理学的所見の評価にも成長という発達段階(新生児から乳児、幼児、学童、思春期、成人に達するまでのそれぞれの成長に対応しているが、このことのもつ意味は大きい)を考慮しなければならない。これらはデータで示すことのできる内容ではないが、理念としては自明のものである。また、教科書では小児医療の特徴としてよいであろうこととして、小児科のなかでも専門化が進んできていることが指摘されているが、日本では専門科の小児科医であっても(内科では聞くような、本質はあまり変わらないはずの家庭医、かかりつけ医、総合診療医およびプライマリケア医の別の議論はこの際さておき、一括りにして)一般の小児科医であっても多くの小児科医がプライマリケアの段階から携わっていることも特徴で、これはこれでかえって専門科の小児科医にとっても一般の小児科医にとっても、たがいにストレス

の要因のひとつになっているといえるのではないであろうか。

これらはいずれも小児医療の特殊性を表している、ある断面にすぎないものとも考えられるが、間接的には小児医療には時間も人員も要することを示していることにほかならないとも思える。

巷でいわれていることには、日本では近年の医療費抑制の一環で、小児医療に対する診療報酬や薬価も長く低く抑えられていたこともあって小児科自体採算のとれない科として考えられ、小児科閉鎖に追い込まれた病院も多かったとされていること、少子化対策の一環で実施された小児医療費の無料化(あるいは軽減化)などもあって、軽症患者の時間外小児救急外来受診が増え、病院勤務していた小児科医が開業に転向し、結果、小児救急医療からの撤退につながり、現存する勤務小児科医の仕事量が増加し、勤務小児科医がますます疲弊するという悪循環に陥っているとされていること、小児科はもともと女性医師の比率が高かった科であるが、昨今医学部の女子学生の割合も増えるなか、結婚、出産、育児のために、とくに小児救急医療に携わることができずに辞職する女性小児科医も増え、その分残った小児科医の負担が増えていること、これまで地域の病院に小児科医を派遣していた大学病院を研修先を選ぶ研修医が減少したために、地域病院への小児科医派遣がままならなくなったことなど、いわゆる小児科での過重労働(しかも単に量の増加ではなく、質の高い仕事を長時間要求されることに問題がある)がある。

以上についてはとくに根拠を示していないので、信頼度については何ともいえるものでもないが、いわれているには理由もあるものと思われる。そして、これらも小児医療の特殊性をおもにハード面から説明するに足る、小児科医のストレスに通じる内容であるとも感じる。これらの多くについては体制を整備していくことで、多少なりとも小児科医のストレスを軽減していくことに貢献することができるように思われる。

最近、コミュニケーション能力が、有効で安全な診療に関する決定的に重要な意味をもつという理由から、プライマリケアにはじまって死の告知に至るまでの広きにわたる小児医療での臨床コ

コミュニケーションに関するエビデンスのレビューを行い、実践的に小児科医が患者たる小児と家族とのコミュニケーションを高めていくための提案が、アメリカ小児科学会の生命・医療倫理委員会によって発表された¹⁴⁾。虐待、性に関する事項、(両親の)離婚や他の多くの状況は個人で違うものの、原則や方法としてはこのような状況にも同じように対応していくことはできると議論されたとある。これらはたしかに小児医療で扱う状況にはいろいろあるとあるが、ここで扱われているコミュニケーション能力を高めるといふソフト面の充実が小児医療のどのような場合にも応用が効くことを意味している。そもそも種々の診療科特有のコミュニケーションスキルというものが存在するであろうが、小児医療でのコミュニケーション能力を高めることはおのずと小児医療の特殊性から生じる小児科医のストレスの軽減につながるようになるに違いない。

診療・研究・教育

さらに、医師の仕事という診療ばかりがクローズアップされがちであるが、他に研究や教育などがあり、これらも大きなウェイトを占めている。そして、これは小児科医に限ったことではなく、勤務医・開業医の別もない。よい診療を行うためには研究や教育が欠かせないことであるにもかかわらず、これらについてはあまり語られることがない。

医師のストレスは診療に関連するものがその要因として語られることが多いが、よい診療を行うその礎には、よい研究、よい教育というものが存在するはずである。診療の陰日向となり、良質の研究や教育が存在している、あるいは存在しなければならぬということにも目を向けなければならない。

おわりに

ここではストレスをネガティブな印象を中心に記してしまっただが、本来ストレスというものは環境によって生物の変化が必要な場合に対応できるようにすることであるので、悪い面で作作用するものばかりではなく、有益なストレスというもの

存在することも思い起こす必要があると思う。

健全な精神と健全な肉体があつてこそ、医師は安全の下で医療が行えるということを忘れてはならない。

ここ数年の小児科医数は減っていない(30代後半から40代前半の医師の減少はあるにしても、また、地域による偏在ということはあるにしても)という報告もあり¹⁵⁾、明日を担う子どもたちと対峙することを願う小児科医は少なくない。有害なストレスは最小限とされた安全の下、十分な小児医療を行っていくことができるような現場になっていくよう努めたい。

文献/URL

- 1) 医療の安全の確保に向けた医療事故による死亡の原因究明・再発防止等の在り方に関する試案・第3次試案。厚生労働省，平成20年4月。http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=Pcm1030andbtnDownload=yesandhdnSeqno=0000037306
- 2) 医療安全調査委員会設置法案(仮称)大綱案。厚生労働省，平成20年6月。http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=Pcm1030andbtnDownload=yesandhdnSeqno=0000039556
- 3) Smith, J. W. et al. : Emotional impairment in internal medicine house staff. Results of a national survey. *JAMA*, **255**(9) : 1155-1158, 1986.
- 4) Reuben, D. : Depressive symptoms in medical house officers : Effects of level of training and work rotation. *Arch. Intern. Med.*, **145** : 286-288, 1985.
- 5) Shanafelt, T. D. : Burnout and self-reported patient care in an internal medicine. *Ann. Internal Medicine*, **136**(5) : 358-367, 2002.
- 6) 木村琢磨・他 : わが国における研修医のストレス要因の探索的研究。医学教育, **38**(6) : 383-389, 2007.
- 7) 豊田章宏・他 : 勤務医の労働実態分析。日本医師会雑誌, **135** : 2231-2234, 2007.
- 8) 栗原伸公 : 医師・医療スタッフの過重労働とメンタルヘルス。産業医学レビュー, **19**(4) : 247-269, 2007.
- 9) Umehara, K. et al. : Association of work-related factors with psychosocial job stressors and psychosomatic symptoms among Japanese pediatricians. *J. Occup. Health*, **49** : 467-481, 2007.
- 10) 梅原 桂・他 : 小児医療のグランドデザイン 小児医療改革案のまとめと今後の展望 小児科医のストレス調査。日本小児科学会雑誌, **110**(2) : 129, 2006。(会議録)
- 11) 谷村雅子 : 小児看護に時間と人員を要する実態の検証。医学のあゆみ, **206**(9) : 719-722, 2003.
- 12) Behrman, R. E. et al. : *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Saunders, Philadelphia, 2004.
- 13) Kliegman, R. M. et al. : *Nelson Textbook of Pediatrics*

rics, 18th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007.
14) Levetown, M. and the Committee on Bioethics :
Communicating with children and families : From
everyday interactions to skill in conveying distressing

information. *Pediatrics*, 121(5) : e1441-e1460, 2008.
15) 江原 朗 : 新医師臨床研修制度導入年度の小児科
医の状況—導入前と比較して偏在は進行していな
い. 日本医師会雑誌, 136(9) : 1804-1808, 2007.

●お知らせ●

■日本トリプトファン研究会第40回学術集会

会 期 : 12月6~7日(土・日曜)
会 場 : 川崎医科大学 現代医学教育博物館
住 所 : 岡山県倉敷市松島 577

プログラム : シンポジウム「トリプトファンと高次生命
機能(仮題)」と一般発表

連絡先 : 川崎医大・生化学・刀祢重信
TEL : 086-462-1111, FAX : 086-462-1199
e-mail : tone@med.kawasaki-m.ac.jp

特集 臨床研究論文を読む・書くための基礎知識

Ⅱ. 臨床疫学

小児領域の医薬品開発や標準的治療法 確立のための臨床試験

つち だ なお 田 岡 国立成育医療センター総合診療部

Key Words

臨床試験
小児領域
医薬品開発
標準的治療法

要 旨

小児領域の医薬品・医療機器などの開発や標準的治療法を確立する際に必要となる研究仮説を、効率よく検討していくための臨床試験の試験デザインにはどのような工夫がなされているのか考えたい。さらに、(小児領域の)臨床試験を主体的に計画・実施するときには、どのような点に留意しながら進めていかなければならないのかについて追記した。

はじめに

本稿では、小児領域の医薬品・医療機器などの開発や標準的治療法を確立する際に必要となる、最適な臨床試験の試験デザインを考えるとこの観点から、医学生物統計学をまったく専門としない、一小児科臨床医が話をするというスタンスをとることをお断りしておく。

観察的な研究などの末、ある治療手段(=介入、本稿ではおもに医薬品を想定している)の有効性や安全性が示唆されると、もっと確かなエビデンスを求めようという次の段階になる。

ある治療手段を研究者側が前向きに制御して行う、ヒトを対象とした実験的研究を臨床試験という¹⁾。医薬品などの開発や標準的治療法の確立のためには、一般的(抗腫瘍薬以外)には、①第Ⅰ相：健常人で安全性や薬物動態を検討する、②第Ⅱ相：患者で有効性や安全性につ

いて、とくに用法・用量を検討する、③第Ⅲ相：患者で有効性や安全性について、プラセボやこれまで標準とされてきた治療法を対照として比較検討する、といった臨床試験が計画・実施される。もちろん、医薬品の臨床試験の計画・実施は、Good Clinical Practice (GCP：医薬品の臨床試験の実施の基準)という国際的な基準²⁾により、科学性、倫理性や信頼性がきちんと保たれるよう配慮されており、とくに承認申請を目的とした臨床試験(すなわち治験)の場合には、日本でも薬事法の中で法的位置づけがなされている³⁾⁴⁾。また、臨床試験の前には、いわゆる探索研究および非臨床試験が存在するが、本稿ではGCP、探索研究や非臨床試験については省略する。

最適な臨床試験の試験デザインを考えるとこのことは、現実におこっていることの因果関係を推論できる試験デザインを、リーズナブルに

考えていくということである。研究者が考えるテーマを仮説にし、そのhypothesis (研究仮説) を効率よく検討していくために、考えなければならないことや工夫できることが多々ある。

臨床試験と治験

臨床試験と治験とはよく混同されるようであるので、説明を加えておく。

臨床研究には、広く、患者の診断や治療経過などをまとめた症例報告やケースシリーズから、調査研究や観察研究などを含む疫学研究や臨床試験などがある。前述したとおり、臨床試験とは臨床研究の一部であるが、ある医薬品(や医療機器)などの治療手段を研究者側が前向きに制御して行う、ヒトを対象とした実験的研究である。その中でも、医薬品などの承認申請を目的とした臨床試験は治験とよばれている。治験はもともと製薬企業が医薬品などの承認申請をするために行うものであったが、2004年以降、研究者主導型のものが実施できることとなり、これらはおもに医師主導治験とよばれている。

面白いことには、本項に記したような、臨床試験と治験の単語の別は海外には存在せず、英語ではclinical trial一語のみしかないという話も聞いている。

臨床試験の試験デザインと医学生物統計家

臨床医が、ある医薬品や治療法が意味のあることである(ラショナル)ことを証明したいと思ったとする。その場合には、はじめの時点から、医学生物統計学の専門家と十分に相談することが絶対的に必要であるのは、すでに常識となっている。

臨床試験によって導き出された結果が真実により近い形であることを保証するために、①得られたデータを解析することで検討できるような研究仮説をしっかりと立てること、②研究はど

のような集団をもって行われるのか決定すること(ターゲット集団の決定)、③どのような対象を選択するのか決定すること(選択基準や除外基準の決定)、④臨床試験の研究仮説が証明できる最小の対象症例数(サンプルサイズの決定)を設定すること、⑤何をもって有効性を判断するのか決定すること(エンドポイントの決定)、⑥研究対象者内でバイアスを減らすためにランダム化や盲検化(困難であれば割り付けで工夫するなど)を考慮すること、⑦どのようなものを中止や脱落・違反として扱うのか決定すること、⑧適切な解析計画をたてて結果を解釈すること、⑨安全性・有効性の観点から臨床試験をモニタリングすること、などが大切なこととなってくる。

臨床医と医学生物学統計家とが協働してこれらを考えていくことは、臨床試験のはじめの段階から必要で、かつ大切であることはいまでもない。医薬品・医療機器の開発や標準的治療の確立のためには、どのような臨床試験の試験デザインを計画・実施すべきなのかが重要であるということである。

本項では、そのごく一部について簡単に解説したい。

1. randomization (ランダム化)

患者(被験者)をランダムに、プラセボ群(あるいは対照の治療群)と試験治療群に割り付けすることをいう。ランダム化によって、患者を恣意的に、ある特定の治療群に割り付けてしまうといったバイアスを減らすことができる。

ランダム化と無作為化とが同義語とされている教科書なども多いようであるが、実はランダム化というのは、きちんと統計解析ができるよう、統計的な偏りができる限り小さくなるように配慮されたものという意味合いがあり、その意味では、作為的に患者を割り付けることになるという側面があるために、ランダム化と無作為化は同義ではないという解釈をする人たちも

いる。

2. single blinding (単盲検)・double blinding (二重盲検)・triple blinding (三重盲検)

blinding (盲検化) の中でもよく知られているのは、二重盲検である。これは患者も臨床医も、どの治療が割り付けられたかを知らないことを意味している。単盲検は患者のみが知らないこと、三重盲検は患者と臨床医に加えて、結果を分析する分析者もどの治療が割り付けられたか知らないことを意味している。どの治療に割り付けられたかを知ることで先入観が生じてしまい、有効性や安全性の評価にいろいろな形で影響することがあると予想されるが、blindingはそのような事態を排除し、結果がより真実に近い形となるよう配慮された手法である。単盲検より二重盲検、二重盲検より三重盲検のほうがより厳密な手法になるといえる。

小児領域の医師主導治験でも、今回はじめて、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験という、二重盲検比較試験が計画・実施されている。

なお最近では、blindingと同じ意味合いで、masking (マスキング) といわれることもある。

3. open-label study (非盲検試験)

患者も臨床医も結果を分析する分析者も、どの治療が割り付けられたかを知っている臨床試験のことである。意識的、あるいは無意識的に評価にバイアスが入ってしまうために、結果が真実に近い形にはなりにくいことが予想される。

抗うつ薬のある臨床試験で、非盲検試験では有効性が証明されたが、その後実施した二重盲検試験では有効性が見いだせなかったという有名な話もある。非盲検試験は、とくに国内の小児領域の医薬品開発の場面などではよく見受けられる手法であるが、そこにはきちんとした枠組みの中で臨床試験を計画・実施するというところに意義があるという解釈がなされていると想

像される。外科領域や致命的な疾患に関する臨床試験も非盲検で実施されるが、これもまた意義のあることである。

これに対して、比較対照をおかない open study (オープン試験、オープンラベル試験ではない) のことを単群試験とする教科書もあるようなので、注意が必要である。

4. prospective randomized open blinded-end-point method (PROBE法)

非盲検で試験治療を実施するが、盲検化して評価するというデザインもあり、これはPROBE法とよばれる。たとえば、安全性などの点から盲検化がむずかしいときに、エンドポイントの評価者のみが割り付けを知らされないままに評価するという方法である。

5. run-in design (試走期間付きデザイン)

臨床試験に参加することを考えているすべての患者に、まずは臨床試験前のある期間、プラセボを投与し、その試走期間中のアドヒアランス (簡単には患者サイドでしっかり治療法を守るといった意味である) のよかった人について、その後、ランダムに盲検でプラセボ群と試験治療群に割り付けて臨床試験を行っていく手法である。この手法には、臨床試験への介入のアドヒアランスやフォローアップ率を高める効果があるとされている⁹⁾。ただし、run-in後、安全性・有効性を確保できる患者のみ残してランダム化を行うことには倫理的に問題があるばかりでなく、対象集団をも変化させてしまうことになる。有効性の過大評価、副作用の過小評価につながることもあり、注意が必要である。

6. factorial design (要因デザイン)

ランダム化臨床試験でも、複数の、結果に影響する、比較的独立していると考えられる要因 (たとえば試験治療) を同時に評価する方法である。

医学生物統計の教科書には、Physician's Health Studyとして知られる、心筋梗塞に対する

アスピリン（試験治療A）効果とがんに対するβカロチン（試験治療B）の効果を同時に評価した研究例があげられていることが多い⁶⁾。これは対象者を、①試験治療A・試験治療B群、②試験治療A・プラセボB群、③プラセボA・試験治療B群と、④プラセボA・プラセボB群、の4群に分け、試験治療Aの評価は①+②と③+④（βカロチンに交互作用はないと仮定し層別解析する）、試験治療Bの評価は①+③と②+④（アスピリンに交互作用はないと仮定し層別解析する）で比較したものである。同時に評価される要因と結果の間に相互作用があると予想される場合には、その試験デザインは複雑になり、サンプルサイズも大きくなるため、むしろやらないほうがよい。要因デザインでは、複数の要因が（比較的）独立していることが重要となる。

7. time series design（前後比較デザイン）

ランダム化はしていないが、同じ対象者で試験治療する時期と何もしない（対照）時期を設定して、双方を比較する方法である。群内比較デザインである。この方法での問題は、試験治療で効果があると判断したことが学習効果によるものであること、先に試験治療を行うものの方が後に行うものより効果があるなどの時期効果や、carryover effect（持ち越し効果）がみられることである。

N-of-1試験というものもあって、これは1人を対象としてランダムにいろいろな試験治療を行い、それぞれの試験治療の効果を統計学的に評価する方法である。具体的には、1人の対象者に対して二つの試験治療のどちらかを盲検下にランダムに割り付け・実施・評価し、はじめの試験治療の影響がなくなった後にもう一方の試験治療の効果を評価するということを数回行うといったイメージである。対象疾患が臨床的に比較的安定している、試験治療をやめると比較的早期に元の状態に戻るなどの場合には、こ

の方法を使用しやすい。

なお、single arm study（単群試験）とは、たとえば先行研究、他の有望な治療や標準的治療法と比べるもので、試験内に対照群がないので、既存対照ともいわれる。群内比較デザインも単群試験である。

これに対し、群間比較デザインというのは複数群が存在する試験デザインであり、たとえばプラセボ群（あるいは対照の治療群）と試験治療群に割り付けするなどの、一般的によく行われるものである。

8. crossover design（クロスオーバーデザイン、交差研究）

対象者をランダムに均等に2群に分け、一方には先にプラセボ、後に試験治療を、もう一方には先に試験治療、後にプラセボを割り付けする、群内比較デザインと群間比較デザインの二面性をもつ方法である。この方法はそれぞれの対象者が自身で対照となっているので、交絡（簡単には、結果に影響を与えるリスク因子との理解でもよい）の制御ができていないことなどの利点もあるが、研究期間が2倍より長くなることや持ち越し効果などの問題もある。持ち越し効果を減らすために、washout period（回復期間）が設けられることがある。

9. non-inferiority trials（非劣性試験）

すでに標準的治療が存在する場合、ある試験治療がこの標準的治療に劣っていることを否定（すなわち試験治療が標準的治療に劣っていないことを示す）できれば、その試験治療は受け入れることができるとする。その際、どこまで受け入れることができるかは、有効性以外の点、たとえば安全性などの点に依存することも多い。このどこまで受け入れるか、つまり、標準的治療に劣らないものとして試験治療を受け入れるところをゼロより小さい値（マイナスデルタ： $-\delta$ ）の限界値として設定している。

母集団の平均があると考えられる区間を信頼

区間というのが、たとえば95%信頼区間であれば、100回同じ研究を繰り返し100個の信頼区間を推定したとき、95個が真値を含む区間ということである。非劣性試験では、信頼区間がこの α をまたがなければ、試験治療は標準的治療に劣らないものとして試験治療を受け入れることになる。

おわりに—追記

以上、小児領域の医薬品開発や標準的治療法確立のための臨床試験について参考となるであろう、いくつかの事項を説明した。

おわりに、いくつか追記しておきたい。

第一に、臨床研究に関する指針などについて、臨床試験の計画・実施にあたり、GCPという国際的なルールが存在することについてはすでに記した²⁾。GCPはこのうちのICH Topic E6 (R1)にあたるが、小児領域の医薬品の臨床試験に関する事柄はICH Topic E11というガイダンスにまとめられている^{7)~9)}。

この他、臨床研究に関する倫理指針というものも存在する¹⁰⁾。これは、GCPとともにヘルシンキ宣言を基に制定されており、ヒトを対象とする臨床試験の被験者保護など、適正な臨床試験の実施に関する遵守すべき事項、たとえばinformed consent (インフォームド・コンセント：IC) などが盛り込まれている。その他、疫学研究に関する倫理指針、医学研究に関する指針やconflict of interest (利益相反：COI) に関する指針などいくつかあるが、これらは厚生労働省のホームページに詳しい¹¹⁾。

また、医薬品開発や標準的治療法の確立のための臨床試験について、「臨床研究論文を読む・書くための基礎知識」という観点からいえば、一小児科臨床医である筆者には、CONSORT声明 (1996年初版、2001年改訂、2004年に非薬剤治療での拡大がなされているが、ここでは2001年の改訂版を提示しておく) という論

文が役立った。ランダム化比較試験の論文をどのように読むのか、どのように書くのかということについて書かれていると理解してよい¹²⁾。邦訳もなされている¹³⁾。

「臨床研究論文を読む・書くための基礎知識」という観点からは少しずれてしまう感も否めないが、以下追加しておく。実は、臨床研究論文を読むことと書くことにはかなりの隔たりがあると思うが、ここではあえて書く、すなわち、主体者となって臨床研究 (ここでは臨床試験) を実施するという立場で考えておこうと思う。

いくらevidence (証拠) が出たといっても、はじめの段階で承認申請を考えていなかった臨床試験結果をもって、承認申請に持ち込むことはむずかしいと心得ておくべきである。医薬品開発や標準的治療法の確立のための臨床試験の場合は、臨床研究計画書 (プロトコル) を練る段階から、臨床医と医学生物統計家だけではなく、臨床薬理専門家 (薬物動態など)、データマネージャー (データ収集計画が必要十分かなどの検討) や薬事にも精通している人 (臨床データパッケージの検討など) などの参加も考えておくべきものであり、いずれにせよ、ピアレビューされることが必要であると筆者は考えている。

臨床試験結果をどのような目的に使用するのかについては、計画段階から、あらかじめ、ある程度結果を推定したうえで、きちんと考えておくべきものである。

臨床試験を計画・実施する際には、計画段階・実施段階・終了段階でしなければならないことがあり、はじめからそれらを想定し、緻密に考えていくことが重要である。

昨年度、厚生労働科学研究費補助金をいただき¹⁴⁾、実際に治験調整医師として携わっている医師主導治験 (小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験) を

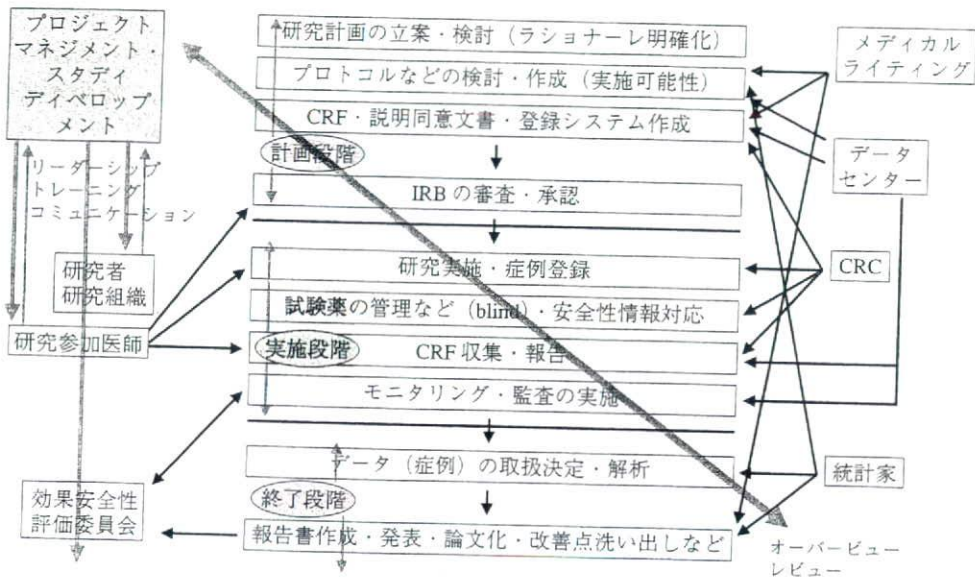


図 臨床試験の流れ

CRC: clinical research coordinator (臨床試験コーディネーター), CRF: case report form (症例報告書), IRB: institutional review board (治験審査委員会)

モデルとして、臨床試験プロジェクトマネジメントをどのように考え、行ったらよいかということについて作成してみた図表があるので、提示する(図、表)。

実際には、医師主導治験の場合にはこのようなことを考え、臨床試験を計画・実施していく(いった)わけであるが、いずれも承認申請を考えている場合の臨床試験としてみているため、細かい内容となっている。実際には、その臨床試験のめざすものに応じて、省略してよい部分が多くある。少しでも何かの参考としていただけるようであれば幸いである。

臨床試験の結果がポジティブデータ(期待どおりの結果)でなかったとしても、なんらかの形で結果は公表され、臨床現場に還元されなければならない。計画段階から結果の意義づけについては十分想定しておくことが大切である。ネガティブデータ(期待する有意差が得られなかった研究成果)であったとしても、それはそれで臨床でたいへん役に立つ情報である。とい

うより、以前より臨床試験登録は出版バイアス(そもそもネガティブデータが公開されない傾向にあるため、ネガティブデータが公正に解析に統合されないなど)、倫理的な側面や臨床試験推進などのためから必要であるといわれていた。結果、2004年のInternational Committee of Medical Journal Editors(医学雑誌編集者国際委員会: ICMJE)などが、臨床試験結果の論文の掲載には、その試験がある条件を満たした登録機関にあらかじめ登録されていることを必要条件とすることを表明したことを機に、いまや臨床試験の登録や情報公開はなされることになっていると心得る必要がある。

小児領域の対象は、新生児、乳児、幼児、小児および思春期年齢と幅広い。そのうえ、医薬品では剤形、薬物動態などできめ細かな対応が必要であり、研究の同意でも十分な配慮を要するところである。その意味からも、まだまだ小児領域で医薬品開発や標準的治療法確立のための臨床試験が一般に行われているとはいえない

表 臨床試験のチェックリスト

【計画段階A】	【実施段階B】	【終了段階C】
<p><input type="checkbox"/>①①研究のラショナルなラショナルは明確か（やる意味はあるか）</p> <p>・試験の位置付け（臨床データパッケージ含む）は明確か</p> <p><input type="checkbox"/>②②人と費用の工面</p> <p>・研究費をどのように確保するのか</p> <p>・人をどのように確保するのか</p> <p><input type="checkbox"/>③③標準業務手順書（standard operating procedure: SOP）の確認</p> <p>・試験実施に必要な手続きと運営に関する手順が定められているか</p> <p><input type="checkbox"/>④④プロトコルの作成</p> <p>・実施可能性はあるか（できるか）</p> <p>・臨床専門家・臨床薬理学専門家・医学生・物統計家・データマネージャー・臨床試験経験者などによる検討が十分にできているか</p> <p>・読みやすいか、理解しやすいか</p> <p><input type="checkbox"/>⑤⑤症例報告書（clinical report form: CFR）の作成</p> <p>・プロトコルに準拠しているか（趣意がないうか）</p> <p>・データマネージャー・臨床試験コーディネーター（clinical research coordinator: CRC）などによる検討が十分にできているか</p> <p>・書きやすいか、理解しやすいか</p> <p>・後で評価しやすいか</p> <p><input type="checkbox"/>⑥⑥同意説明文書の作成</p> <p>・被験者保護に配慮しているか</p> <p>・プロトコルに準拠しているか</p> <p>・CRCなどによる検討が十分にできているか</p> <p>・読みやすいか、理解しやすいか</p> <p><input type="checkbox"/>⑦⑦試験概要書の作成</p>	<p><input type="checkbox"/>①①試験薬の入手・管理・品質確保</p> <p>・実施医療機関薬剤師の協力が十分に得られているか</p> <p><input type="checkbox"/>②②症例登録</p> <p>・選定基準は守られているか</p> <p>・順調に進んでいるか</p> <p><input type="checkbox"/>③③効果安全性評価委員会</p> <p>・治験は継続してよいか</p> <p>・プロトコルの変更は必要ないか</p> <p>・必要な議論がなされているか</p> <p><input type="checkbox"/>④④安全性情報等の収集・報告</p> <p>・安全性情報の収集が網羅的に、遅滞なく、十分にできているか</p> <p>・製薬企業からの情報収集も十分にできているか</p> <p>・治験は継続してよいか</p> <p>・実施医療機関の長や他施設に通知する必要はないか</p> <p>・厚生労働大臣に報告する必要はないか</p> <p><input type="checkbox"/>⑤⑤CRF収集・報告</p> <p><input type="checkbox"/>⑥⑥モニタリング（各実施医療機関に対して）</p> <p>・被験者保護に配慮しているか</p> <p>・治験がGCP、プロトコルやSOPに遵守しているか</p> <p>・報告されたデータ（CRF）と原資料などの治験関連記録と齟齬がないか</p> <p><input type="checkbox"/>⑦⑦監査（各実施医療機関、製薬企業やCROなどに対して→治験のシステム（体制）と個々の治験に対して）</p> <p>・治験がGCP、プロトコルやSOPに遵守しているか</p> <p>・データなどがきちんと記録、解析、報告されているか</p> <p>・モニタリングと独立しているか</p>	<p><input type="checkbox"/>①①治験の終了手続き</p> <p><input type="checkbox"/>②②データの取扱い決定・固定・解析</p> <p><input type="checkbox"/>③③総括報告書</p> <p>・ガイドラインにそって作成されているか</p> <p>・承認申請を目的とした報告書となっているか</p> <p><input type="checkbox"/>④④記録の保存の確認</p> <p>・必要な文書が保存されているか</p> <p><input type="checkbox"/>⑤⑤発表</p> <p>・学会発表や論文文化ができるか</p> <p><input type="checkbox"/>⑥⑥改善点の洗い出し</p> <p>・次回に生かすべき改善点はないか</p>

い。

しかし、間違いなく時代は臨床研究推進の方向に向かっている。小児領域でも、皆で協力し合って質の高い臨床試験を計画・実施し、その結果からいえることを、今後、日本からも発信していくようになることを心から望んでいる。

◎ 文 献 ◎

- 1) 大橋靖雄, 荒川義弘: 臨床医学とEBM, 臨床試験. 臨床試験の進め方, 南江堂, 2-4, 2006
- 2) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH Topic E6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice, 2006
- 3) 厚生労働省: 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令, 平成20年厚生労働省令第24号, 平成20年2月29日
- 4) 厚生労働省: 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について, 薬食審査発第1001001号, 平成20年10月1日
- 5) Grady DG, Cummings SR, Hulley SB: Alternative Trial Designs and Implementation Issues. Designing Clinical Research, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, 163-182, 2007
- 6) Hennekens CH, Eberlein K: A randomized trial of aspirin and beta-carotene among U.S. physicians. *Prev Med* 14 (2): 165-168, 1985
- 7) ICH Topic E11 Clinical Investigation of Medical Products in the Pediatric Population, 2001
- 8) 厚生労働省: 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて, 医薬審第1334

号, 平成12年12月15日

- 9) 厚生労働省: 臨床研究に関する倫理指針 (平成21年4月1日より施行). 厚生労働省告示第415号 (平成20年7月31日全部改正)
- 10) 厚生労働省: 臨床研究に関する倫理指針質疑応答集 (Q&A) の周知について. 医政研発第1226001号 (平成20年12月26日)
- 11) 厚生労働省ホームページ: 厚生労働科学研究に関する指針
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html#seibutu>
- 12) Moher D, Schulz kf, Altman D et al.: The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials 2001. *JAMA* 285:1987-1991, 2001
- 13) 津谷喜一郎・小島千枝・中山健夫・訳: CONSORT声明: ランダム化並行群間比較試験報告の質向上のための改訂版勧告. *JAMA日本語版* 6月号: 118-124. 2002
- 14) 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「小児臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究」(H18-臨研(機関)-若手-003) 平成19年度総括・分担研究報告書(プロジェクトマネジメント体制の整備2.) (主任研究者: 中村秀文, 分担研究者: 土田 尚)

著者連絡先

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1
国立成育医療センター総合診療部
土田 尚