

中村秀文 (なかむら ひでふみ)  
Hidefumi Nakamura, MD, PhD  
国立成育医療センター治験管理室長  
Director, Division of Clinical Research, NCCHD

1987年九州大学卒業。久留米大学で小児科研修医、大学院修了。国立病院医療センター臨床研究部臨床薬理研究室研究員、トロント小児病院小児薬理学中毒学部門・トロント大学薬学部のリサーチフェロー、ケースウエスタンリザーブ大レインボー小児病院小児薬理学集中治療学部門のクリニカルフェローを経て、1999年久留米大学小児科に帰学。その後、国立小児病院を経て国立医薬品食品衛生研究所の医薬品医療機器審査センターで新薬審査に携わった後に、2002年3月から現職。現在、医薬品医療機器総合機構の専門委員、厚生労働省小児薬物療法検討会議構成員、日本小児科学会および日本未熟児新生児学会の薬事委員会委員を兼務。小児臨床薬理学が専門で、2004年の第31回日本小児臨床薬理学会年会長を務め、また国際薬理学会連合の小児薬理小委員会のメンバーで、海外の小児薬理学者・医薬品開発関係者とも活発に連携を行っている。

Since the opening of the NCCHD in March 2002, Dr. Nakamura has been a director of the Division of Clinical Research, and is currently playing a key role in establishing the Center for Clinical Research. He is a pediatrician by training and also a pediatric clinical pharmacologist trained in Japan (National Medical Center, Tokyo: 1989-1991), Canada (The Hospital for Sick Children, Ontario, Canada: 1991-1996), and the US (Rainbow Babies and Childrens Hospital, Cleveland, Ohio: 1996-1999). Before his current position, he was a senior reviewer for the Pharmaceutical and Medical Devices Evaluation Center (PMDEC) which was the Japanese regulatory agency involved in drug evaluation. He is currently a member of an advisory board for the Pharmaceutical and Medical Devices Agency (former PMDEC and OPSR), the Committee on Pediatric Drug Evaluation of the MHLW, the Committee on Drugs of Japan Pediatric Society and the Committee on Drugs of the Japan Society for Premature and Newborn Medicine. He was the president of the 31<sup>st</sup> annual meeting of the Japan Society of Developmental Pharmacology and Therapeutics in 2004, and also is the member of the pediatric pharmacology subcommittee of the International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR), actively interacting with pediatric pharmacologists internationally.

トーマス・ニューマン

Dr. Thomas B. Newman

カリフォルニア大学サンフランシスコ校小児科教授、疫学生物統計学教授。

カリフォルニア大学サンタクルス校、サンジェゴ校医学部卒業、サンフランシスコ校でレジデント修了、バークレイ校で疫学の学位取得、以降 20 年以上にわたり、新生児黄疸、乳児尿路感染症、小児高脂血症など、小児の一般的臨床課題について臨床疫学的研究を重ね、臨床データから小児医療の現場に応え得るエビデンスを創出してこられた。

北カリフォルニア Kaiser Permanente 研究部と長年共同研究を実施、また、医学生、レジデント、フェローなどへの EBM 教育、臨床研究の実践的指導者である。

「Designing Clinical Research: An Epidemiologic Approach」の共著者でもり、サンフランシスコ校で臨床疫学と修士のためのセミナーの責任者で、また米国小児科学会で毎年、臨床研究方法論についてのワークショップを開いている。

Dr. Thomas B. Newman is Professor of Epidemiology and Biostatistics, and Pediatrics, University of California San Francisco. He received his undergraduate degree from the University of California Santa Cruz and medical degree from the University of California San Diego. He completed his residency in pediatrics at the University of California San Francisco and received the MPH degree in Epidemiology from the University of California Berkeley. His research over the past 20 years has applied principles of clinical epidemiology to common clinical problems in general pediatrics, including evaluation and treatment of jaundice in newborns, childhood cholesterol screening, and urinary tract infections in infants. He is particularly interested in the use of existing data to answer clinically relevant questions, an interest that has greatly benefited from his long-term collaboration with scientists at the Northern California Kaiser Permanente Division of Research. Dr. Newman has also been active in teaching evidence based medicine and clinical research to residents, fellows and junior faculty. He is co-author of “Designing Clinical Research: An Epidemiologic Approach, course director of Clinical Epidemiology and Masters’ Seminar at UCSF, and presents workshops on clinical research methodology every year at the Pediatric Academic Societies Annual Meetings.

マイケル・ワイツマン  
Dr. Michael Weitzman

ニューヨーク州立大学小児科主任教授、米國小児科学会小児保健研究センター長。  
ニューヨーク州立大学、シラキュース北部医療センター卒業、同校でレジデント修了、ボ  
ストン大学医学部で助教授、準教授、教授を経てロチェスター大学医歯学部小児科教授・  
副主任。

環境医学（鉛中毒、タバコ暴露）、学校保健、慢性疾患や障害を持つ子どもの医療保健サ  
ービスを専門とする。ボストン大学およびロチェスター大学で小児総合診療部長、ロチェ  
スター大学で小児総合医療のフェロープログラムの責任者。

米国政府医療機関のコンサルタント、米國小児科学会、専門医会の委員を歴任している。  
環境保全庁など、多くの機関から小児環境保健賞、小児救急医学会教育賞、研究賞などを  
受賞している。

Dr. Michael Weitzman is Chair and Professor of Pediatrics, New York University School of Medicine and formerly Executive Director, Center for Child Health Research, American Academy of Pediatrics. He is a graduate of the State University of New York, Upstate Medical Center, Syracuse, where he also completed his residency and chief residency. He has since been Assistant Professor, Associate Professor and Professor of Pediatrics at Boston University School of Medicine, and Professor of Pediatrics and later Associate Chair at the University of Rochester School of Medicine and Dentistry. Dr. Weitzman's numerous interests include environmental health (lead poisoning, tobacco exposure), school health, and health services for children with chronic illness and developmental disabilities. He has directed the Division of General Pediatrics at both Boston University and University of Rochester, and the Fellowship Program in General Academic Pediatrics at the University of Rochester. His significant services include consultant to several federal government agencies and membership in national committees of the American Academy of Pediatrics and professional organizations. He has received numerous awards including the EPA (Environmental Protection Agency) Children's Environmental Health Recognition Award, Ambulatory Pediatric Association Teaching Award, and Ambulatory Pediatric Association Research Award.

スティブン・アルトシュラー  
Dr. Steven M. Altschuler

フィラデルフィア小児病院の病院長、理事長。(フィラデルフィア小児病院は米国で最初に設立された小児専門病院で、臨床、教育、研究において世界をリードしていることで名高い。373床で、年間入院患者 17,000人、外来患者 60万人を取り扱う。)

ペンシルバニア州病院協会、国立小児病院・研究所協会、米國小児保健協会等の理事長、ペンシルバニア大学小児科主任教授を務める。

Case Western Reserve 大学卒業、ボストン小児病院でレジデントを終え、フィラデルフィア小児病院で小児消化器疾患、栄養のフェロー、ハーバード大学医学部およびペンシルバニア大学医学部で教授を経て現職。

国際的に著名な消化器病専門医であり、医学研究者、専門は嚥下、食道運動、咽頭・食道逆流など、近年は医学情報学、医療の質の研究者である。

Dr. Steven M. Altschuler has been President and Chief Executive Officer, Children's Hospital of Philadelphia, since 2000. The Children's Hospital of Philadelphia is the first children's hospital built in the U.S.A. and a world-renowned leader in patient care, education and research; it is a 373-bed multi-specialty hospital with 17,000 admissions and 600,000 outpatient visits per year. Dr. Altschuler also serves on the Boards of Directors, Hospital Association of Pennsylvania, National Association of Children's Hospitals and Related Institutions, and Child Health Corporation of America. He was previously Chair and Professor of Pediatrics, University of Pennsylvania School of Medicine. He is a graduate of the Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, and received residency training in pediatrics at the Children's Hospital Medical Center in Boston, and fellowship training in pediatric gastroenterology and nutrition at the Children's Hospital of Philadelphia. Dr. Altschuler has held faculty appointments at the Harvard Medical School and the University of Pennsylvania School of Medicine. He is an internationally renowned gastroenterologist and an accomplished scientific researcher. His areas of interest include swallowing and esophageal motility, gastroesophageal reflux and, more recently, medical informatics and health care quality.

## 抄 録 Abstract

斉藤慈子：厚生労働省母子保健課 課長補佐

SAITO, Yoshiko MD, MPH, Deputy Director, Maternal and Child Health, Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare

### 1. 子ども家庭の臨床研究を促進するための政府の役割

#### 1. Role of government in supporting clinical research for children and families in Japan

日本における人口動態、特に急速な老人人口の増加と出生率の低下は、政府の時を得た適切な対応が非常に重要になってきている。日本における保健衛生行政の責任機関である厚生労働省は、厚生科学研究に先行投資し、保健医療サービス開発へ論拠を与え、国の将来へ方向性を与えている。

老人人口が急速に増加している現在、臨床研究の基本は、高齢者の病気、即ち循環器病や糖尿病のようないわゆる「生活習慣病」、及びがんの予防・治療である。

しかし、子ども人口の減少や全人口の減少など、他の緊急課題も政府に義務として係ってくる。鳥インフルエンザやSARSのような感染症流行の脅威にも注意が注がれる一方、確実に減少している出生率を食い止めるという重大な社会的経済的要求と共に、政府は子どもの養育を支援する社会政策や、小児科医、産婦人科医の人材を確保・増強することにも力を注いできた。国際的標準に従って、政府はジェンダーバランスに注意を払い、分娩後どんな時期にも婦人が仕事に参画出来るよう包括的アプローチを取ってきた。これには母子福祉を扱う社会福祉施設の減少を防ぐことも含んでいる。

厚生労働省による研究費は「厚生労働科学研究費補助金」と呼ばれ、根拠と知識を創出するための目的指向型の研究助成で、その成果は政府に医療政策提言として使われる。最近の研究費総額は428億円（3.6億ドル）で、18研究分野、1400課題を毎年補助している。この研究費で行われた研究は、EBMの形で、全国民・全地域の健康福祉改善に利用され、直接還元される。この研究費は社会で優先度が高い課題を解決するための先駆的研究のための競争的環境を育てる目的もある。

厚生労働科学研究費補助金の一つに「子ども家庭総合研究事業」があり、今回の発表の中心テーマである。この研究事業は、乳幼児の健康障害を予防し、改善すること、母子の健康を促進し、家庭福祉を改善する目的で設立された。この研究費でカバーされる研究範囲は、不妊生殖技術、ADHDのような発達障害や子ども虐待を含む新しく展開する問題にも対するために、拡大しつつある。子どものこころの医療は、国民が精神知能・社会発達に対して理解が深まると共に著明に増加してきている。この分野の適切な人材不足と共に、有病率、診断、治療、長期経過に関するデータが不足しているため、より前進的な広範な臨床研究の促進と政府の関与が求められている。

特記すべき日本のユニークな研究課題は、小児慢性特定疾患研究事業（CCDSP）で、20歳以下の患者の医療費補助と、対象疾患の研究促進である。この事業は1974年厚生省により始められ、その後地方自治体により実施されている。厚生労働省と地方自治体は年間230億円（2億ドル）補助金を支払い、11万人の患者を支えている。小児がん、気管支喘息、ネフローゼをはじめとする、11疾患群、合計514の小児慢性疾患がカバーされている。地方自治体の年次報告、患者登録研究班では、小児がんは毎年2万人（全登録の

20%) 登録されている。白血病が最も多く 6600 人、次が脳腫瘍、以下神経芽種、網膜芽腫と続く。

日本は、現在他の国では見られない人口推移を経験している。日本は最高の健康統計を報告し続けているが、いくつかの項目では世界のトップから落ち始めている。即ち我々は大きな課題に次々に直面しており、質の高い進歩的な小児臨床研究を行わなければならない。これらには、前述した小児慢性特定疾患などの組織的な長期フォローアップ、登録患者の社会経済学的研究などである。当然の結果として、基礎的な臨床研究とその応用の橋渡しをするオペレーショナル研究の必要性がある。晩婚化など社会と文化の変化を広く調査し、低出生体重児や関連疾患などとの関連の解明が必要である。

Recent demographic trends in Japan, especially the rapidly aging population and declining birth rate, have emphasized the necessity for a timely, focused and coordinated government response in order to offset future, possibly insurmountable problems. The Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), the central agency in charge of public health policy in Japan, proactively invests in scientific studies that provide the basis for robust health services development, attuned to prevailing needs and that prepare the nation for future trends.

Faced with a rapidly aging population, the cornerstone of current health research remains preventative and therapeutic studies on diseases of the elderly, and of the so called “lifestyle related diseases” including cardiovascular disease, diabetes and cancer.

Nevertheless it is incumbent upon the government to address other urgent matters, such as that of a decreasing number of children and the overall fall in the nation’s population. Naturally, attention is also being paid to the threats posed by possible epidemics, such as that posed by Avian Flu and SARS, but with what is becoming a soaring socioeconomic demand to counter the steadily declining birth rate, the government has been concentrating on scaling up social security measures to encourage and support child-rearing, as well as to sustain the pediatric and obstetric and gynecological workforce, something which has been an increasing challenge in recent years. In line with its international obligations, the government has also been taking a holistic approach, paying special attention to creating and maintaining a better gender balance, and encouraging women to remain within the workforce, at all levels, after giving birth. This includes reversing a declining trend of social welfare institutions dealing with maternal and child welfare.

Scientific studies promoted by the MHLW are called the ‘Health and Labor Sciences Research grants’. These are broad, mission-oriented research projects that create evidence and knowledge, which can then serve as the premises for public health policy-making by the government. The current Health and Labor Sciences Research budget is 42.8 billion yen and this supports about 1,400 studies in 18 research projects annually. The MHLW-supported research provides direct input and feedback which is applied to improve the well-being of all sectors of the population in the form of ‘evidence-based medicine (EBM)’. The MHLW research grants also aim to foster a

competitive environment for pioneering studies to resolve problems that merit a high social priority.

One of these research initiatives is the Child and Family Research Project, which will be the central theme of my presentation. This project was established with the mission to help prevent and ameliorate disability of infants, to promote maternal and child health and improve family welfare. Over the course of several years, the scope of research covered by this project has been expanding to address new and evolving challenges, such as the spread of assisted reproductive technology, developmental disorders including ADHD and dyslexia, and child abuse. The need for child psychiatric services is growing markedly as society becomes more understanding and develops a greater knowledge of developmental and various mental disorders. The significant lack of data on prevalence, diagnostic and therapeutic protocols and long-term outcomes, as well as the deficiencies in numbers of appropriately trained staff in this domain, calls for advanced and more extensive clinical research and greater government commitment.

Another very unique research program in Japan that I would like to talk about is the children's Chronic Diseases Treatment Research Programme (CCDSP), a national programme, which subsidizes the out-of-pocket medical costs for patients under the age of 20, and promotes clinical research of target diseases. This programme was established in 1974 by the MHLW and is currently implemented by the local governments. The MHLW and local governments (47 prefectural governments, 15 special cities and 36 core cities) contribute evenly to generate subsidies of 23 billion yen (\$200 million) annually, supporting 110,000 patients with chronic diseases. Altogether, 514 chronic diseases such as paediatric cancer, asthma and nephrosis, classified into 11 disease groups, are covered by the programme. Annual reports from local governments, the research group on the National Registry of CCDSP Patients (supported by the Child and Family Research Project mentioned above), annually records 20,000 cases (roughly 20% of all CCDSP patients) of malignant neoplasm. The most common disease covered is leukaemia (6,600 cases) followed by cranial tumour (3,600), neuroblastoma (2,800) and retinoblastoma (1,000). Among the cranial tumours, the most common is craniopharyngioma (240), followed by medulloblastoma (190), glioma (170) and pituitary tumour (170).

Japan is currently experiencing demographic shifts which have not been witnessed in any other nations. As a nation, we currently continue to report excellent health statistics, although our world-leading status in some areas are beginning to be lost. Consequently, we are facing a growing number of challenges - especially if we are to further advance paediatric clinical research. These will include the establishment of longitudinal systematic follow-up studies on the aforementioned diseases, as well as socioecological studies on registered patients. Of natural consequence, there is a pressing need to focus on operational research that builds bridges between basic clinical research and application. There is also a growing recognition that we need better and wider investigation of social and cultural changes, such as the increasing practice of marrying at a later age, and the impact such factors have on birthweights and the subsequent appearance or prevalence of related diseases and illnesses.

中村秀文：国立成育医療センター病院治験管理室長

Hidefumi Nakamura, MD,PhD. Director, Division of Clinical Research, NCCHD, Tokyo, Japan

2. 子どもと家族のための臨床研究の推進：国立成育医療センターでの現状

## 2. Current Status of Clinical Research for Children and Families at the National Center for Child Health and Development (NCCHD)

日本の医学領域では、基礎研究の予算は比較的よく確保されてきたが、臨床研究の予算はきわめて限られた額であった。その結果として、基礎系の一流紙であるネイチャーやジャーナルオブバイオロジカルケミストリーなどにおける日本の論文の割合は全論文数の2-12%とそれなりの割合を占めているのに対して、一流臨床雑誌であるニューイングランド・ジャーナルオブメディシンやランセットなどでは日本からの報告が占める割合はわずか0.5%程度である（藤原、1990年1月から2000年8月のメドライン検索による）。

臨床研究の中で、かろうじてそれなりの予算が投下されているのは治験（薬事法上の承認を目的とした臨床試験）の分野であるが、国内の治験数は過去10年で減少してきている。特に小児科領域の医薬品や医療機器を対象とした治験数は、Best Pharmaceuticals for Children Act や Pediatric Research Equity Act of 2003 等を制定し、小児治験実施の製薬企業へのインセンティブや義務化を法令で定めた米国に比べて、大きく水をあけられている。結果的に、米国などに比べて、我が国における小児医薬品の承認は大きく遅れることになっている。ここ4年ほどは、医師主導の臨床試験についての議論が活発になり、医師主導の多施設臨床試験（注：治験ではない）が小児科領域でも進行しているが、その多くは十分な予算がないこともあり品質管理が十分に行き届いていない状況におかれている。

さらに小児科領域における疫学研究も不足しているために、疾患の原因、治療効果などの評価を行うことが極めて困難なことが多い（例えば新規ワクチン開発をした場合、どの程度の医療効果があるかなど疫学データが不十分では困難である）。海外の疫学データとの比較も我が国に疫学データがなければ困難となる。国内の学会では、不適切なデータ、あるいはデータの不適切な解釈に基づく議論が未だに行われることがあり、その結果間違った結論が導き出されていることもある。我が国の医学部の多くは、これまで臨床研究教育に多くの時間を割いてこなかった。そのため小児科医の中には、臨床研究の方法論や結果の解釈方法について正式なトレーニングを受けていないものも多い。臨床研究を実施するためには多くのサポートスタッフが必要であるが、我が国の小児病院や大学病院では、かろうじて治験支援スタッフは雇用している施設も多いが、治験以外の臨床研究を支援できるほど十分な予算や人員は確保できていない。残念ながら、国立成育医療センターも最近まで同じ状況におかれていた。

2002年3月の国立成育医療センター開設以来、治験管理室は公式には治験の支援を中心に実施してきた。治験管理室スタッフは、自発的に一部の臨床試験や小児適応外使用に関連した臨床研究に携わってきたが、あくまで個人レベルでの関与であり、組織としての関与ではなかった。国立成育医療センターでは、アレルギー、麻酔、内分泌、消化器、血液・腫瘍、新生児、腎臓などの多くの領域で臨床試験が行われてきた。またコホート研究その他の臨床研究も続々と開始されている。しかしこれまで国立医療センターは公式にはこのような医師主導の臨床研究（臨床試験を含む）に対して、極めて限定的な支援しか行うことができなかった。



2006年4月に厚生労働省は、臨床研究のインフラを整備し、若い医師やその他の必要な支援スタッフ（生物統計家、データマネージャーやリサーチナースなど）のトレーニングを行うことのできる新しい研究費の投下を開始した。幸いにも、国立成育医療センターは小児臨床研究のインフラ整備を主眼とした3年間の研究費を取得することができ、この研究費も活用して、正式に成育医療臨床研究センターを設置し、治験のみならず、医師主導の臨床試験やその他の臨床研究を支援する体制を構築することを決定した。特に今年度からの3年間は、東京近郊の大学等とも連携し外部の研修も活用して、医師やその他の支援スタッフのトレーニングを集中的に行いたいと考えている。この研究費は米国に比べると限られた額の研究費であるが、今後も引き続き研究費や予算を獲得し、本格的な臨床研究基盤を確立していく方針である。

2006年7月現在、4名の医師と1名の生物統計家のトレーニングをすでに開始しており、4名のリサーチコーディネーター（看護師もしくは薬剤師）、2名のデータマネージャーのトレーニングを2006年末までには開始する予定である。2年あるいは3年のトレーニングの終了後、これらメンバーの多くは成育医療臨床研究センターの中核メンバーとなることが期待されている。2006年度から2008年度の成育医療臨床研究センターの活動目標は以下の通りである：1)医師および他の医療職向けの教育・研修カリキュラムを確立する、2)倫理審査体制を強化・再構築する、3)全臨床研究について重篤な有害事象の報告体制を構築し有害事象報告を徹底する、4)進行中の臨床研究に対する監査体制を整備する、5)薬物動態試験その他の第I相臨床試験体制を整備する、6)多施設臨床試験の支援が可能な本格的データセンターの設置準備を行う、7)一部の多施設臨床試験の支援を開始する。これらの作業と並行して、国際共同研究にも参画可能な質の高い小児臨床研究ネットワーク設立に向けてリーダーシップをとり、各方面に働きかけていくことも、ナショナルセンターの責務であると私は固く信じている。

これまで小児科医の多くは、通常の臨床業務に忙殺されるか、あるいは臨床研究よりも、むしろ基礎研究に興味を持つ/関わってきた。しかし、近年の臨床研究に関する種々の啓発活動の効果もあり、小児科医の中にも臨床研究に本格的に関わりたいと考えるものが増えてきたようである。機はまさに熟しており、我々はこの機会を生かして、我が国の小児臨床研究を世界レベルに引き上げていかねばならない。今まさに体制整備を開始した、国立成育医療センターの成育医療臨床研究センターは、このような小児臨床研究推進の中核的役割を担っていくことが期待されている。

In Japan, basic research has been fairly well funded, but funding for clinical research has been much less compared to basic research. As a result, number of publications from Japan in major clinical journals including the New England Journal of Medicine and Lancet was reported to be less than 0.5 % of all publications compared to ~2 to 12 % in leading basic research journals including Nature and Journal of Biological Chemistry, according to Fujiwara (based on Medline search between January, 1990 and August, 2000).

Industry-sponsored clinical trials have been better funded compared to other clinical research, but number of industry-sponsored clinical trials in Japan has declined dramatically in the last 10 years. Especially, number of clinical trials on drugs in children is very small compared to the U.S. which already introduced the legal framework, i.e., the Best Pharmaceuticals for Children Act and the Pediatric Research Equity Act of 2003. More investigator-initiated multi-center clinical trials have been

started in the last 4 years, but many of the trials do not have enough funding to ensure good quality control.

Lack of good epidemiological data on many pediatric medical conditions in Japan makes it harder for physicians to make appropriate scientific judgment on causality, treatment outcome and so on. As a result it is often hard to make international comparisons. In domestic scientific meetings, we still observe discussions based on inappropriate interpretation of data and/or inappropriate data, which may be misleading. In many medical schools, only little time has been spent on education for clinical research. Therefore most pediatricians never had training in evaluating and/or conducting clinical research. Many children's hospitals and university hospitals can not allocate enough staff and funding on clinical research. Infrastructure to support clinical research is not well established except for industry-sponsored clinical trials. This also has been the case even at NCCHD.

Since the opening of NCCHD on March 1, 2002, the Division of Clinical Research has been officially supporting mainly industry-sponsored clinical trials. Staffs of the division also have been voluntarily involved in some investigator-initiated clinical trials and other clinical research especially on off-label use of drugs in children. At NCCHD, investigator-initiated clinical trials have been conducted in several subspecialty areas including allergy, anesthesiology, endocrinology, gastroenterology, hematology/oncology, neonatology, and nephrology. Cohort studies and other clinical studies have been conducted. Unfortunately, the institution could only give limited support on most of the investigator initiated clinical trials or population-based clinical research until this year.

In April 2006, MHLW introduced a new grant that enables us to set up a clinical research infrastructure and train young physicians and other necessary staff to support clinical research. NCCHD succeeded in getting this 3-year grant and has decided to formally expand the clinical research support capability to establish the Center for Clinical Research that will support not only industry-sponsored clinical trials but also investigator-initiated clinical trials and other clinical research. In the first 3 years, the center will especially focus on training physicians and other necessary staffs in collaboration with other leading medical institution in Tokyo area. Although the funding is limited (approx. 0.7 million/year), NCCHD will utilize this opportunity to strengthen clinical research infrastructure and will try to get more funding to expand the clinical research capability in the coming years.

As of July, there are 4 physicians and 1 biostatistician in training, and we will be starting to train 4 research coordinators (research nurses or pharmacists) and 2 data managers by the end of 2006. After completion of the training, many of the trainees will be expected to become the core members of the Center for Clinical Research. Following is the objectives of the Center for Clinical Research in the next 3 years: 1) setting up education/training curriculum for MDs and non-MDs, 2) restructure the ethical review system, 3) introduce obligatory adverse event reporting system for all clinical research, 4) establish inspection system for quality control, 5) set up Phase I (pharmacokinetics) clinical trial capability, 6) prepare to set up data management center for multi-center clinical trials, 7) start to support management of multi-center clinical trials. I firmly believe that, as a leading medical center directly affiliated with MHLW, NCCHD must also lead the country in setting up a network of pediatric clinical research centers for domestic and international collaboration.

Until recently, most pediatricians seem to have been either preoccupied with daily clinical activities or interested only in basic bench-top research rather than clinical research. But recently, there seems to be more pediatricians who are willing to involve in clinical research. The time seems to have matured. It is clear that the Center for Clinical Research of NCCHD will have to play a key role to facilitate pediatric clinical research in Japan.

トーマス・ニューマン：カリフォルニア大学サンフランシスコ医学部小児科・疫学統計学部  
教授

Thomas B. Newman, MD, MPH, Professor of Epidemiology and Biostatistics, and  
Pediatrics, University of California San Francisco

### 3. 子どもと家族のための臨床研究に関する医師のトレーニング 3. TRAINING PHYSICIANS IN CLINICAL RESEARCH FOR CHILDREN AND FAMILIES

子どもと家族のための臨床研究に関して医師をトレーニングすることは、以下の2つの理由で重要である。第一に、トレーニングそのものが子どもに関する臨床研究を質・量ともに向上させるからである。つまり、臨床研究の質・量は、研究者の数そのものや、研究者がどれほど多くの研究を行えるか、また、それぞれの研究でどれほど質の高い研究を行なえるかということに依存するからである。よいトレーニングを受けることで、臨床研究の質や評価は向上するので、優秀な研究者は臨床研究で成果を挙げようと思うようになり、さらに多くの研究者が臨床研究を行なうようになるだろう。よいトレーニングを受けた臨床家はより多くの研究費を獲得し、問題を解決するのにより有効な方法を見出すようになる。結局、臨床研究に最も厳密な科学的方法論を用いることを教えることで、臨床研究の質が向上し、解決すべき問題に対するより良い答えが導かれることになる。

第二の理由は、臨床研究のトレーニングによって、医師が臨床研究の良し悪しをよりの確に評価できるようになるからである。診療技術の低下を防ぐためには、臨床家は常に臨床医学の進歩についていくよう努めなければならぬ。臨床研究の正しい方法論を学ぶことで、医学論文で発表された診断上・治療上の進歩をより適切に評価できるようになり、広告や製薬メーカーからの情報に頼ることはなくなる。したがって、臨床研究に関するトレーニングは、自分自身が研究に携わっていようとまいとに関わらず、すべての臨床家にとっての重要なのである。

臨床研究トレーニングは“診療を行なう上でのエビデンスとは何か”ということを理解することから始まる。解剖学、病理学、病態生理学、薬理学、細胞生物学や微生物学などの基礎医学は医学を実践する上での基盤である。しかし、一般には、基礎医学は“その診療が道理にかなっているか”を示唆するにすぎない。臨床研究は、基礎医学の知識を“どのようにして”また“どのような患者に対して”適用するのかを正確に知る上で必要である。臨床疫学およびエビデンスに基づいた医療の講義を受けることで、医学生はその概念を理解し、研修医やレジデントなどの若手医師は、“伝統的な医療や基礎医学の知識を応用した医療”と“厳格な臨床研究でのエビデンスに基づいた医療”を区別できるようになるだろう。患者の診断や治療について議論する“症例カンファレンス”はトレーニングの一環である。伝統的な診療方法の是非を遠慮なく評価できるような環境づくりは、若手医師が自ら考えることを推奨するという意味で重要である。症例カンファレンスでは、これまでの報告を厳格に評価することで、問題の解決をはかるべきである。相反する結論の論文や重要な新しい論文は、抄読会に適している。抄読会では、その研究で用いられた方法がその結論を得るのに適切かどうかを厳格に評価すべきである。抄読会の参加者は前もって論文を読んでおくべきであり、当番の者がその内容を教えるというのではなく、参加者が、

それぞれの意見を述べた上で議論するほうがよい。そうすれば、参加者は、臨床研究の方法論に関する自分自身の知識を屈指してその論文を読むようになるだろう。

臨床研究を行なおうとする医師は、研究計画、臨床疫学、生物統計、医学倫理、発表方法、情報学などを含むより高度なトレーニングコースを受講すべきである。UCSFでは、臨床研究と論文抄読がより有機的に学べるように、この二つの講義を一体化させている。新たな臨床研究であれ論文抄読であれ、その研究をいくつかのコンポーネントに分けて考えるよう指導している。どのような研究でも、リサーチクエスションに対する答えを得るために研究計画を作るのだが、その研究計画で得られた結果が本当にリサーチクエスションに対する回答として妥当であるのか否かを考察するよう指導している。夏に開かれる“臨床研究計画のためのワークショップ”では、参加者が毎週、自分自身の研究計画書の新しいパートを作り上げていく。例えば、第1週には、参加者が何をリサーチクエスションとするかを決め、参加者がそれぞれの研究計画書の“背景”部分とリサーチクエスションを批評する。参加者は、その後の数週間で、研究対象、予測因子や結果因子、研究計画、サンプルサイズの評価、因果関係の推論、倫理的な問題等のパートを書き上げ、互いにそれらの部分について議論する。そのコースの最後で、参加者は3-4人のグループにわかれ、お互いの研究計画書の最終版について批評する。このコースでの重要な点は、毎週、宿題に取り組み、それを小グループで議論することである。学生は、互いの課題から多くを学び、お互いに適切で建設的な提案を行なうようになる。小グループを指導するには教官自身が相当な時間を費やす必要がある。しかし、このコースでトレーニングを受けた者が数年後に彼ら自身の研究にこのコースの教材を応用するようになると、彼らは自らすすんで、その教材を用いて小グループを教えるのを手伝ってくれる。UCSFでは、教科書を書いたり、我々のコースの教材をインターネットで公開したりすることで、UCSF以外の場所で臨床研究を教えている人々を援助している。

Training physicians in clinical research for children and families is important for two main reasons. First, training will increase both the quantity and quality of clinical research on children, since these depend on the number of people doing it, how many studies they can do, and how good a job they do on each study. Because better training can make clinical research more satisfying and more prestigious, careers including clinical research will become more attractive to the best and the brightest investigators, attracting more people to do it. Clinicians with better training will be more competitive for grant funding and can identify more efficient ways to answer relevant questions, thus increasing the potential resources to be devoted to clinical research and the amount that each researcher can do with resources available. Finally, by teaching researchers to apply the most rigorous scientific methods to clinical research, the quality of clinical research will improve, providing better answers to more relevant questions.

Second, clinical research training can help physicians become more discriminating consumers of clinical research, whether or not they are actively engaged in producing it. To avoid a steady decline in the quality of care they provide as they age, clinicians must keep up with advances in the medical practice. By learning about proper methods for clinical research, they will be better equipped to evaluate diagnostic and

therapeutic advances reported in journal articles and will be less dependent upon information from advertisements and sales representatives. Thus, training in clinical research is an important component of the training of all physicians, even those who will not themselves be engaged in investigation.

Clinical research training begins with understanding the evidence base of clinical practice. Basic science, including studies of anatomy, pathology, pathophysiology, pharmacology and cellular and microbiology, provides the foundation for medical practice. However, basic science generally can only suggest practices that make sense. Clinical research is needed to know exactly how and to whom to apply the basic science knowledge. Courses in clinical epidemiology and evidence-based medicine will introduce preclinical students to these concepts, and will help trainees distinguish between practices that are based on tradition or basic science, and those that have been subjected to rigorous clinical research. Such training continues in clinical years with case conferences when diagnosis and management of patients seen by the team are discussed. A culture of openness to the possibility that traditional practices may be in need of critical evaluation is important as is the encouragement of independent thinking by trainees. Such case conferences should lead to questions that team can seek to answer by critical review of existing literature. Controversial articles so identified, as well as important new articles, make good choices for "journal club" conferences, at which the research methods of published studies are critically appraised to determine what can be concluded from the data presented. To stimulate critical thinking among participants, they should read the article in advance and the conference should be interactive rather than didactic, so that participants are challenged to apply their knowledge of clinical research methods to the article at hand.

Those who will be doing clinical research should be offered more advanced coursework including research design, classic (population based) and clinical epidemiology, biostatistics, medical ethics, publishing and presenting research, informatics, and health services research. At the University of California, San Francisco (UCSF), we have developed a unified approach to teaching clinical research and critical appraisal of the literature, so that these activities complement one another. Whether designing a new study or critically appraising an existing study, we suggest dividing the study into its component parts and considering whether (and in what direction) the inevitable compromises necessary to turn a research question into a study plan might affect the validity of the results. In our summer Designing Clinical Research workshop, participants design a study of their own, producing new parts of a research protocol each week. Thus, for example, the first week we cover research questions and participants critique each others' protocol background sections and research questions. Subsequent weeks cover selection of study subjects, measurements of predictor and outcome variables, study designs, sample size estimation, causal inference, ethical issues, and so on, with participants adding the relevant section to their own research protocol each week. At the last session of the course, participants critique each other's final protocols in groups of 3 or 4. An important part of all of our courses is that they involve weekly homework assignments that are discussed in small groups. Students learn much of the material from each other, as well as practicing

providing gentle and constructive suggestions to colleagues. Small group teaching requires considerable faculty time, but we find that after our trainees have had a few years to apply material learned in our courses to their own research projects, they eagerly volunteer to help teach the material by leading the small groups. At UCSF, we are committed to helping people in other places teach clinical research as well, through writing several textbooks and making our course materials available on the World Wide Web.

マイケル・ワイツマン：元米国小児科学会附属小児保健医療研究センター事務局長、  
ニューヨーク大学医学部小児科部長

Dr. Michael Weitzman MD, Former Executive Director, Center for Child Health Research, American Academy of Pediatrics; Chairman, Department of Pediatrics, New York University School of Medicine, New York, New York, USA

#### 4. アメリカ合衆国における子供と家族に対する臨床研究の現状と影響 4. Status and Impact of Clinical Research for Children and Families in the USA

子供や家族の性格、本質はアメリカ合衆国において体の健康と健康問題のみではなく家族の構造と機能に関して根本的に変化した。これらの変化は、医学の進歩と同様に将来の小児科診療と小児科の潜在的役割に大きな影響を及ぼす。これらの変化は臨床的、疫学的な研究により実証されたり影響されたりする。臨床研究は基礎研究の進歩をよりよいケアに適用する手段を提供すること、情報技術と遺伝子情報解析において起きている変革をより上手く利用する方法を同定すること、小児のケアを有力な地域の協力者と、より有効に総合的なものにするための方法を決定することなどにより、子供の健康に貢献する。

多くのアメリカ合衆国の子供たちは健康であるが、20%は慢性的な病気を有している。その中で増加している部分は医療の進歩によって生じたものである。たとえば 超低出生体重児が生存できるようになったこと、悪性腫瘍が治癒した子供たち、新生児スクリーニングにより発見された先天性代謝異常の子供たちなどにより生じた部分である。それ以上に、感染症に対するワクチンや抗生剤の進歩、どこでも起こりうるという医療過誤の本質や子供のケアの質を向上させる機会の認識、子供の健康に対する環境の影響がより一層認識されてきたこと、肥満の増加、子供の心の健康のための医療従事者の不足やこどもたちへの新しい向精神薬の急増による子供たちの心の健康の問題の認識、子供の成人病、遺伝子解析や情報技術の展望、これらの全てのことが臨床研究に子供と家族の必要性により見合うような、我々の専門的職業の変化を導いてくれるよう求めている。

今回の発表では、子供に対する公共医療サービスや健康状態の改善における臨床研究の役割に焦点をあてる。発表ではそれらの研究によりすでに達成された子供の健康における大幅な改善例、研究が子供たちの健康を更に改善する素晴らしい機会であること、研究を政策や診療に導入し応用することにより直面する課題を説明する。実際例として健康増進、発達促進、疾病予、機能障害予防などを改善させるための機会や、喘息、精神衛生上の問題、受動喫煙、肥満などの慢性疾患を有する子供のケアなどについて述べる。小児科領域の指導者、行政、研究を助成する慈善活動の役割や、これらの努力から全ての子供たちが恩恵を受けられるように変換を行うにはどうしたらよいかということも述べる。

The nature of childhood and families has changed radically in the USA, both in terms of physical health and health problems, as well as in terms of the structure and function of families. These changes, along with advances in medicine, have had substantial influences on the practice of pediatrics and its potential roles in the future. These changes have been documented and influenced by clinical and epidemiologic research. Clinical research holds the promise of making profound contributions to



improved child health by helping to translate basic science advances into improved care, by identifying ways to better utilize the revolutions occurring in information technology and genomics, and by identifying ways to make pediatric care more effective and more integrated with potential community partners.

While children in the USA are basically healthy, as many as 20% have chronic conditions, a growing proportion of which are the consequence of medical advances, such as the survival of very low birth weight infants, children cured of cancer, and many children with inborn errors of metabolism identified by newborn screening. Moreover, vaccines against infectious diseases and the widespread development of antibiotics; the recognition of the ubiquitous nature of medical errors and opportunities for improving the quality of care for children; the increasing awareness of environmental influences on child health; the obesity epidemic; the increasing recognition of childhood mental health problems with a profound shortage of child mental health workers and an explosion of new psychotropic drugs for children; the increasing awareness of childhood antecedents of adult diseases; and the promises of human genomics and information technology all require clinical research to guide the transformation of our profession to better meet the needs of children and families.

This presentation will focus on the role of clinical research in improving child health services and health status. It will demonstrate profound improvements in child health already accomplished by such research, grand opportunities for such research to further improve child health, and the challenges faced by implementing and translating such research into improved policies and practices. It will use as examples opportunities for improvement in health and developmental promotion and disease and dysfunction prevention in all children, as well as the care of children with chronic conditions such as asthma, mental health problems, exposure to cigarette smoke, and obesity. It also will explicate the role of leaders in pediatrics, the government and philanthropy in fostering such research and its translation so that all of our children benefit from these efforts.

スティーブン・アルトシューラー：フィラデルフィア小児病院 院長兼最高経営責任者  
Steven M. Altschuler MD, President and CEO, Children's Hospital of Philadelphia,  
Philadelphia, Pennsylvania, USA.

## 5. 小児と家族のための研究支援における小児病院と附属研究所の役割—米国の現状 5. Role of Children's Hospital and Research Institute in Supporting Clinical Research for Children and Families in the U.S.A

最近 National Institutes of Health は、臨床研究およびトランスレーショナル・リサーチの重要性を強調した新しい研究の“Road Map”を公表した。このように臨床研究およびトランスレーショナル・リサーチの重要性が強調されたことに伴い、アカデミックな小児医療専門施設は、NIH の研究費を獲得するために研究所に新たなインフラストラクチャーを構築し、新たな研究員の雇用と研修を行うことになった。フィラデルフィア小児病院では、エビデンスに基づいた診療を改善し、良好な長期予後を目指すための臨床研究、アウトカム・リサーチとトランスレーショナル・リサーチを強調した新たな研究体系を創り、「子どもの健康を新たに創造するための先頭に立つ“Initiative to Transform Child Health” (ITCH)」と命名した。

ITCH は、最近フィラデルフィア小児病院で開発された 6 つのプログラム、すなわち生物情報学、応用遺伝子学、診療上の決断とその有効性の支援、診療の質の評価、シュミレーションを使った医学、新たな医学教育から成り立っている。ITCH の成功の鍵は、CHOPLINK と名づけられた、病院、研究所に広く張り巡らされる予定の情報システムが握っているだろう。CHOPLINK の技術的な主力は、病院本体と周囲の外来診療所に現在敷設されつつある EPIC 臨床情報システムである。

EPIC 臨床情報システムは、外来と入院患者の電子カルテ、医師の指示システム、診療予約/会計システム、Oracle を基盤にした客観的データベースからなっている。データベースを使用することにより、患者を中心とした効率の良い研究や予後の調査を行うことができる。CHOPLINK は、患者の診療情報、検査データ、遺伝子の情報に加え、保険会社や公的な保健機関から得られる地域に基づいたデータ (population based data)、そして医学文献を加えた総合的なデータベースになりえるだろう。フィラデルフィア小児病院は、現在情報技術の会社と提携してこのような総合的なデータベースの作成を手がけている。

現時点では、EPIC システムは 170 人の一般小児科医と 300,000 人の患者を結ぶプライマリー・ケアのネットワークを作っている。電子カルテを使用した患者は、最近 100 万人に至った。専門外来の診療への使用も最近始まり、最終的にはプライマリー・ケアと連携して毎年 100 万人以上の外来患者の診療を支援するシステムとなるだろう。診療予約/会計システムと入院患者への電子カルテはそれぞれ 2007 年初めと 2009 年に導入され、臨床と人口統計上のデータを結びつけるシステム全体が動き出すことになる。

EPIC システムは、臨床研究およびトランスレーショナル・リサーチの手段としてすでにその有能性を示している。洗練されたデータベースの機能は、臨床研究のプロトコールに必要な患者を集める際や、臨床上的の特徴を持った患者の選択やフォローアップを行う際に

役立っている。Body Mass Index (BMI)に基づいた小児のII型糖尿病の研究のための患者集めがその一例である。また、プライマリー・ケアのネットワークの中で小児の様々なデータを継続して収集するのにも役立っている。我々は現在、予防接種の実施率を医師、診療形態、地域(郵便番号)別に調査しており、医学的、社会的な解析をしている。慢性疾患の分野では、気管支喘息患者の再入院を防ぐために、薬の服用と喘息ケア・プランの使用の関係を調べている。

現時点では、6つのプログラムそれぞれのリーダーを決定し、ITCH全体の新しい指導者が2006年9月に就任することになっている。応用遺伝子学のプログラムでは、新しい半導体チップ(500,000 snips per chip)を使った技術を活用して3年間に約10万人の小児の遺伝子を解析する。CHOPはこの新しい自動遺伝子解析技術(Illumina社)を用いて大規模な遺伝子解析プロジェクトに投資する全米で最初の病院である。最初の研究は、神経芽細胞腫の新しい治療薬や診断のための検査の開発、生物学的特性の発見を目指して、神経芽細胞腫患者の遺伝子解析によって目標とする遺伝子を同定することである。同様の手法により、EPICシステムにより見出された炎症性腸疾患、肥満、ADHDと自閉症の患者の遺伝子解析が行われる。

小児の臨床研究およびトランスレーショナル・リサーチが最終的に成功するか否かは、上記のような新しい技術のインフラストラクチャーの導入とともに、新しい世代の臨床研究者の育成にかかっている。小児科の各専門分野の研修は、臨床研究技術、生物情報学、疫学、遺伝子解析に重点が置かれることとなる。小児病院は、小児医療における臨床研究およびトランスレーショナル・リサーチの適切な技術の開発と次世代の研究者の養成に指導的な役割を果たすであろう。

The National Institutes of Health (NIH) has recently unveiled a new research “Road Map” that stresses the importance of clinical and translational research. This new emphasis on clinical and translational research has prompted the academic children’s hospitals to develop new infrastructure and change the pattern of research recruitment and training to remain competitive for NIH grant funding. At The Children’s Hospital of Philadelphia (CHOP) we have established a new initiative designated the “Initiative to Transform Child Health” (ITCH) incorporate a new research paradigm that stresses clinical, outcomes and translational research in order improve the care delivery model through evidence based practice and ultimately child health outcomes.

The ITCH integrates the activities of six recently developed programs at CHOP that includes Bio-Informatics, Applied Genomics, Decision Support and Clinical Effectiveness, Healthcare Quality Assessment, Simulation Medicine, and Educational Transformation. ITCH’s success will depend on the implementation of institution wide integrated information system which we have termed CHOPLINK. The Information Technology backbone of CHOPLINK is the EPIC Clinical Information System which is now being implemented throughout the hospital and its outpatient satellite primary and specialty care practices (CHOP Network)

The EPIC System includes an outpatient and inpatient Electronic Medical Record (EMR), Computerized Physician Order Entry System (CPOE), Patient Access and Revenue Cycle Module (PARC) that integrates patient demographics, patient and physician scheduling, physician and hospital billing, and an objective Oracle based data base. The data base structure allows for efficient patient oriented research and development of physician specific and enterprise wide quality outcome measures. CHOPLINK will ultimately become a federated data base that includes clinical and administrative data sets, clinical laboratory data, genomic data, population based data sets from insurers and public health agencies, and the medical literature. CHOP is now partnering with an Information Technology Company to facilitate the development of the federated data base.

To date the EPIC system has been implemented across the entire primary care network that includes 170 general pediatricians and 300,000 patients. Recently the 1 million patient encounter has been recorded in the EPIC EMR. Implementation across the outpatient specialty care network has recently begun and will eventually support over 1,000,000 outpatient visits per year in conjunction with the primary care network. PARC and inpatient EMR implementation will be completed in early 2007 and 2009 respectively which will allow for full enterprise wide integration of clinical and administrative/demographic data.

As a clinical and translational research tool, the EPIC system has shown its versatility. The sophisticated data base function has allowed for the development of electronic physician prompts that aids in the recruitment of patient for clinical research protocols. Other functions have allowed for the selection and follow up of patients based on observed or calculated clinical characteristic. An example is the selection of patients for a child Type II diabetes study based on Body Mass Index (BMI).

The system has also been utilized to develop and follow serially quality metrics within the primary care network. We now collect on a routine ongoing basis immunization rates per physician and per practice and based on zip code location (a measure of medical need and poverty status). In the area of chronic disease management for example, we follow the relationship of medication adherence and the use of asthma care plans in preventing hospital readmission for asthmatic patients.

At the current time, scientific and administrative leaders have been recruited for each of the six programs and new director for ITCH will start in September 2006. The applied genomic program has started a process to genotype approximately 100,000 children over the next three years utilizing new chip technology (500,000 snips per chip). CHOP is the first hospital nationally to invest in large scale genomic program utilizing new this new automated technology from the Illumina corporation. The first study looks at a genome wide scan of neuroblastoma patients to identify potential gene target for the development of new drugs, biologics, and diagnostic tests. The same technology will be used to genotype patients in populations of children identified by the EPIC system with Inflammatory Bowel Disease, Obesity, Attention Deficit Hyperactivity Disorders and Autism.