

コメント（試験薬等との因果関係の判断根拠、有害事象の診断、重篤性、投与薬剤間の相互作用等について記載する。）


死亡例の場合

剖検の有無： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	剖検の有の場合、剖検で確定した死因：	剖検の無の場合、推定又は確定した死因：
---	--------------------	---------------------

胎児、出生児のみに有害事象が発現した場合の被験者（親）の情報

患者略名：	性別： <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	身長： cm	体重： kg
生年月日： 年 月 日（胎児週数 週）			
妊娠： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有（妊娠 週） <input type="checkbox"/> 不明			
その他 ・被験者の体質（過敏症素因）： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有（ ）			
・飲酒： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有（種類 、1日量 ）			
・喫煙： <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有（具体的に ）			

重篤な有害事象に関連すると思われる発現以前の原疾患、合併症、既往歴、並びに過去の処置（外科処置、放射線療法、輸血等）

疾患名		発症時期	報告時の状態
原疾患・合併症		年 月 日	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒（年 月 日） <input type="checkbox"/> 不明
		年 月 日	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒（年 月 日） <input type="checkbox"/> 不明
		年 月 日	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒（年 月 日） <input type="checkbox"/> 不明
		年 月 日	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒（年 月 日） <input type="checkbox"/> 不明
既往歴		年 月 日	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒（年 月 日） <input type="checkbox"/> 不明
		年 月 日	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒（年 月 日） <input type="checkbox"/> 不明
		年 月 日	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒（年 月 日） <input type="checkbox"/> 不明
外科処置、放射線療法、輸血等		開始時期	報告時の状態
		年 月 日	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒（年 月 日） <input type="checkbox"/> 不明
		年 月 日	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒（年 月 日） <input type="checkbox"/> 不明
		年 月 日	<input type="checkbox"/> 持続 <input type="checkbox"/> 治癒（年 月 日） <input type="checkbox"/> 不明

重篤な有害事象を評価する上で重要と思われる過去の薬剤治療歴

薬剤名 (販売名/一般名)	投与時期 (年/月/日～年/月/日)	使用理由	有害事象の発現
	/ / ~ / /		<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有（ ）
	/ / ~ / /		<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有（ ）
	/ / ~ / /		<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有（ ）

厚生労働省科学研究費補助金（臨床研究基盤整備推進総合事業）

平成19年度分担研究報告書

生物統計支援体制の整備に関する研究

分担研究者 大橋 靖雄 東京大学生物統計学教授

**研究要旨：**

国立成育医療センターを中心とした多施設臨床試験の生物統計支援体制整備の方法を検討し、主任・分担研究者に対して、整備に対する具体的アドバイス、指導を行い、また人材育成対象者に対して生物統計のアドバイスを行うことにより、体制整備実現のための側面支援を行った。人材育成対象者の生物統計家1名は、外部研修を引き続き受けつつ、内外の勉強会で若手医師に指導もを行い、12件の臨床試験・研究について、プロトコルの統計部分作成、統計計画書作成、症例数設計等に、大橋のアドバイスの元、委託先の実務支援を受けて参画した。1研究については、データ解析と研究報告書作成も行った。平成20年度には、解析計画書の作成と解析実務をさらに行い研鑽を積むとともに、国立成育医療センターの関わる臨床研究(多施設臨床試験を含む)の生物統計へのコンサルテーションに対応できることを到達目標とし、さらに指導を継続する。平成19年7月からは新たに疫学専門家が研究所に採用され、平成20年度からは分担研究者として、成育医療臨床研究センターの特に教育活動に参加するとのことであり、統計・疫学研究支援体制はさらに強化されることが期待される。

**A. 研究目的**

小児科領域における臨床研究実施・支援・審査体制整備のために、国立成育医療センターを中心とした多施設臨床試験の生物統計支援体制整備の方法を検討し、アドバイス、指導を行い、体制の整備を実現する。

**B. 研究方法**

成人領域における臨床研究や、小児がん、小児腎臓、新生児領域における生物統計支援の経験に基づき、国立成育医療センターを中心とした多施設臨床試験の生物統計支援体制整備の方法を検討し、主任・分担研究者に対して、整備に対する具体的アドバイス、指導を行い、また人材育成対象者に

対して生物統計のアドバイスを行うことにより、体制整備実現の側面支援を行った。

**C. 研究結果**

平成18年度に採用した人材育成対象者は、すでに採用時には統計専門教育を修士レベルで受けており、SASに関する経験も十分であり、平成18年度は、実習中心の長期コースである日本科学技術連盟・医薬統計専門コースに参加し臨床試験の流れを体得させた。臨床試験の統計方法論については、DIAワークショップ・計量生物セミナー等に参加し、研修年度を通じ研鑽を積んだ。これらの研修結果を踏まえ、平成19年度はさらに関与している臨床試験・研究について以下を行った。

生物統計の実務については、進行中の小児腎臓病領域の臨床試験の解析計画書／中間解析計画書・中間解析報告書／最終解析計画書の作成を4プロトコールについて、大橋のアドバイスのもとに委託先あるいは国立成育医療センターにて行った。立案中の臨床試験・臨床研究8件について、プロトコールの立案、CRF作成とデータマネジメント打ち合わせに参加し、これら試験のプロトコールの統計部分作成／症例数設計等を行った。立案中であった試験では研究計画立案から参加することにより、適正なプロトコール作成に生物統計の立場から寄与した。これらの試験の多くで統計解析の主担当となっており、また胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を施行した双胎間の予後調査については、データ解析及び研究報告書作成も行った。これら作業についても、大橋のアドバイスの元に行い、実務については委託先の支援を受けた(関わった実務作業一覧については添付資料参照)。

また、治験の拠点医療機関に選定された都立清瀬小児病院からの要請を受けて、月1回のペースで講師として、臨床研究に必須な基礎統計及び統計ソフトの使い方について指導を行うことにより、拠点医療機関における医師教育に貢献した。

人材育成対象者の教育以外の、統計・疫学支援体制の強化としては、国立成育医療センター研究所において、平成19年7月より成育疫学研究室長として坂本なほ子氏が着任しており、平成20年度からは、臨床研究のコンサルテーション・教育にも関わることであり、疫学・統計の支援体制は徐々に強化されつつある。

#### D. 考察

優秀な生物統計家の参画により、国立成

育医療センターで実施されている臨床研究のみならず、立案中の多施設臨床試験や医師主導治験などについて、より精緻なプロトコール立案・統計解析が可能となった。研究申請当時に第2年次の目標としていた、独自に解析計画書が作れることと、いくつかの解析実務の主担当を行うこと、については十分に達成したのみならず、他の人材育成対象者と他施設の小児科医の生物統計の理解度の向上にも貢献した。

今後さらに実務と講習を活用した研修を積むことにより、平成20年度の到達目標は、解析計画書の作成と解析実務を行うとともに、国立成育医療センター内部スタッフにより立案される臨床研究の生物統計コンサルテーションに、坂本室長との分担作業で対応することを目標とする。

コンサルティングを的確に行うためには単に統計の知識のみではなく臨床試験方法論一般そして臨床の知識が必要である。これらを学ぶために、引き続き、SoCRA、DIA、東京大学医学系研究科・薬学系研究科、東京理科大学、臨床薬理学会、製薬協等で開催されている多くのセミナー・勉強会に、必要性を考慮し、積極的に受講させていく予定である。

平成20年度からは、疫学専門家も成育医療臨床研究センターの特に教育活動に参加いただけるとのことであり、さらに統計・疫学研究支援体制は強化されることが期待される。

#### E. 結論

生物統計家の研修はほぼ予定通り順調に進んでいる、今後さらに研修を積み、独自で生物統計コンサルテーションにも対応できる人材育成をめざす。

人材育成担当者である生物統計家の参

画により、国立成育医療センターが関わっている臨床試験・臨床研究の一部に、センター内部での生物統計支援が可能になったのみならず、他の人材育成対象者や研究者に対する生物統計教育も行うことができ、国立成育医療センター内部のみならず、外部の研究者への貢献も計り知れない。

平成 20 年度からは、疫学専門家も成育医療臨床研究センターの特に教育活動に参加いただけるとのことであり、グループミーティング形式の臨床研究立案コンサルティングなどを通じて、臨床研究における統計についてのアドバイスを行うことができよう。統計・疫学研究支援体制は強化されることが期待される。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ・ 寺本民生、大橋靖雄、桑島 徹、他：循環器疫学サイト [epi-c.jp](http://epi-c.jp) 座談会「疫学研究を臨床に結びつけるために」。
- ・ 大橋靖雄：大規模臨床試験の品質管理－MEGA Study を例として－。第 27 回日本臨床薬理学会年会シンポジウム：わが国の心血管病大規模臨床試験の現状と課題より。臨床薬理 2007；38(4)：89S-90S.
- ・ 大橋靖雄：統計・データマネージメントの立場から。第一回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム「日本における抗がん剤の臨床開発」欧米からの周回遅れを挽回するためにより。癌と化学療法 2007；34(2)：312-315.
- ・ 大橋靖雄：臨床試験に対する生物統計学の社会的貢献：4 半世紀の経験と今後の展望。Japanese Journal of Biometrics 2007;28 (Special Issue1) :S75-S86.

## (資料) 平成19年度に人材育成対象者である生物統計家の関わった臨床研究の作業一覧

プロジェクト名	概要	具体的作業内容	DM
MELAS (ミトコンドリア脳筋症で脳卒中をきたす病型) を対象とした L-アルギニン製剤の臨床試験 急性期試験 寛解期試験	小児期に脳卒中様症状を起こす難治性の進行性疾患 MELAS 患者に対して L-アルギニンを投与しその症状改善と発作抑制の効果を評価するヒストリカルデータ対照単群試験。医師主導治験。	プロトコル統計部分作成 ヒストリカルデータのデータクリーニング 症例数設計	日本臨床研究支援ユニット
小児腎移植における MMF (ミコフェノール酸モフェチル) の有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究	慢性腎不全に対する腎移植における MMF の有効性と安全性を確認し用法、用量を確立するための単群多施設共同オープンラベル臨床試験。海外の使用成績 (ヒストリカルデータ) との比較により評価する。	解析計画書作成	日本臨床研究支援ユニット
小児難治性腎疾患に対する薬物療法ガイドライン作成のための多施設共同研究と臨床試験体制整備 (JSKDC) 01	巣状メサングウム増殖を示す小児 IgA 腎症を対象としたリシノプリル単独療法とリシノプリル+ロサルタンカリウム併用療法の有効性と安全性の多施設共同非盲検ランダム化比較試験	中間解析計画書作成 中間解析報告書作成  最終解析計画書作成	日本臨床研究支援ユニット
JSKDC02	ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン+プレドニゾロン併用療法とコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム+シクロスポリン+プレドニゾロン併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験	中間解析計画書作成 中間解析報告書作成  最終解析計画書作成	日本臨床研究支援ユニット
JSKDC03	頻回再発型小児ネフローゼ症候群を対象としたシクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値による投与量調節法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験	中間解析計画書作成 中間解析報告書作成  最終解析計画書作成	日本臨床研究支援ユニット
JSKDC04	初発小児ネフローゼ症候群	研究計画立案・プロトコル統計	日本臨

	を対象にプレドニゾン国際法(2ヶ月投与)の長期投与法(6ヶ月投与)に対する非劣性を検証する。	部分作成・症例数設計	床研究支援ユニット
小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する IDEC-C2B8 の臨床第Ⅱ相試験	小児期発症の難治性ネフローゼ症候群患者を対象としたリツキシマブ投与(375mg/m <sup>2</sup> /回を1週間間隔で4回投与)の有効性及び安全性検証のためのプラセボ対照多施設並行群間比較試験。医師主導治験。	プロトコル統計部分作成・修正 症例報告データ集計及び症例数設計 機構相談参加	日本臨床研究支援ユニット
小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレノール持続吸入療法の臨床研究立案	「小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレノール持続吸入療法の検討:サルブタモール持続吸入療法を対照とした多施設共同二重盲検ランダム化比較試験」実施に向け実施可能性を検討し、プロトコル作成及び実施準備を行う	プロトコル統計部分作成	日本臨床研究支援ユニット
小児喘息評価尺度 Modified pulmonary index の信頼性研究	エンドポイントの候補である modified pulmonary index の評価者間及び評価者内一致性を評価する	研究計画立案 プロトコル統計部分作成	日本臨床研究支援ユニット
再発小児固形腫瘍に対するトポテカンとイホスファミド併用療法(TI療法)の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	トポテカンとイホスファミドの用量設定を Continuous Reassessment Method(CRM)によって行い、推奨用量・最大耐用量決定後、推奨用量における有効性の評価を Simon の 2stage design によって行う	プロトコル統計部分作成 症例数設計 CRM 計画 (dose limiting toxicity(DLT)推定・割付表作成)作成	成育医療臨床研究センター
胎児 1 重症胎児胸水に対する胎児胸腔-羊水腔シャント術臨床的使用確認試験	重症胎児胸水に対して、胸腔-羊水腔シャントチューブを留置することによる、水腫症の改善、胎児の肺低形成予防、妊娠期間の延長に対する有効性および留置術施行時の安全性について検討する。	プロトコル統計部分作成 症例数設計	成育医療臨床研究センター
胎児 2 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固	胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術の本邦での実行可能性を検討する。探索的に	プロトコル統計部分作成、解析 計画立案、データ解析、 研究報告書作成	日本臨床研究支援ユ

術を施行した双胎間輸血症候群の予後調査	予後因子、予測因子の検討および重症度を有効性の短期指標とした場合の有用性についての検討も行う。		ニット
胎児3 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニア(CDH)の予後調査 (CDH 治療指針の作成及び治療の適応基準の作成)	過去5年間に CDH と診断され出生後治療介入を受けた児の現状把握のための調査研究。カルテ情報を収集し、リスク因子、予後予測因子の検討、様々な治療介入の実行可能性を retrospective に評価する。	研究計画デザイン立案、 プロトコル作成、CRF 作成	日本臨床研究支援ユニット
胎児4 胎児不整脈に対する薬物療法の臨床試験	未定	研究打ち合わせ参加	未定

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）  
分担研究報告書

小児臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究  
（主任研究者 中村秀文 国立成育医療センター治験管理室長）

データマネジメント・セントラルモニタリング体制整備

分担研究者 飯島一誠 国立成育医療センター腎臓科医長  
研究協力者 河本 博 国立成育医療センター臨床研究センター

研究要旨

本分担研究の目的は、国立成育医療センター（NCCHD）において、研究所と病院が連携した臨床研究体制を確立し日本の小児臨床研究のリーダーシップを取る環境整備の一環として、データマネジメント・セントラルモニタリング体制を整備することである。(1) データマネジメント部門のインフラストラクチャー構築と(2) 専任データマネージャーの雇用・育成、が具体的課題である。(1) に関して、データクレンジングと統計解析が可能な汎用言語の（SAS®）及び臨床試験データ管理システム（DEMAND®）を導入、運用可能な状況にした。(2) に関して、データマネージャー（DM）人材育成対象者計3名を雇用し、当初計画に沿った研修を行った。また、平成19年度4月からは、国立がんセンター がん予防・検診研究センター（現：がん対策情報センター）情報研究部がん臨床情報研究室（JCOG データセンター）で臨床試験方法論開発を研究テーマにリサーチレジデントを修了した医師を雇用した。このような体制整備のもとに、厚生労働科学研究：医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究：科学的根拠に基づく胎児治療法の臨床応用に関する研究 重症胎児胸水に対する胸腔一羊水腔シヤント術臨床使用確認試験（研究代表者 左合治彦）および厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）再発小児固形腫瘍に対するトポテカン（T）とイホスファミド（I）併用療法（TI 療法）の第 I/II 相臨床試験（研究代表者 牧本敦）のプロトコールおよびCRF 作成支援等の on the job トレーニングを行った。今年度末よりこれらの試験のデータマネジメントを実施する予定である。

A. 研究目的

日本の小児領域の臨床研究は、研究方法論、エビデンスに基づく医療（EBM: Evidence-based Medicine）の導入が遅れており、特に臨床試験に求められる要

件を満たすことのできる研究組織は、現在でもごくわずかしかない。そのため、国立成育医療センター（NCCHD）に、日本の小児治験・臨床研究のリーダーシップをとることを期待する声は大きい。こ



れまでも NCCHD は国内の小児を対象とした治験・臨床試験に関与してきたが、ナショナルセンターとして組織的に十分な臨床研究支援を行ってきたとはいえない。

本分担研究対象はデータマネジメントおよびモニタリングであるが、これは試験管理の主業務であることから臨床研究支援の中核といえる。

本研究の目的は、国立成育医療センターにおいて、研究所と病院が連携した臨床研究体制を確立し日本の小児臨床研究のリーダーシップを取る環境整備の一環として、NCCHD に小児対象の治験・臨床試験に特化したデータマネジメント・セントラルモニタリング体制を整備することにある。

## B. 研究方法

NCCHD のデータマネジメント・セントラルモニタリング体制を整備するために、①将来的な大規模データセンターの骨格となるデータマネジメント部門のインフラストラクチャー構築、②専任データマネージャー (DM) の雇用・育成を実行課題として設定し実行した。

### ①インフラストラクチャー構築

NCCHD に新たに設置される臨床研究センター内にデータマネジメント部門としてのインフラストラクチャーの構築を行った。本年度は臨床試験データ管理が可能なシステム (CDMS: Clinical Data Management System) の導入・確立を目標とした。

②専任データマネージャー (DM) の雇用・育成

3名の専任 DM を公募・雇用・研修を目指した。

修得項目はプロトコルレビュー、データ入力、データクリーニングとクエリの発行、データ抽出と帳票の作成、データ固定、モニタリングレポートの作成、CRF 設計、データ入力マニュアル作成、入力手順書の作成、データマネジメント計画書の作成、データベース (DB) メンテナンス、DB 仕様書の作成とした。

修得項目後半は過去データベースデザイナーとされた職種の領域もしくは DM との共同作業でなされるもので、日本で研究者主導臨床試験を早くから確立した日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) のデータセンターではチーフ・データマネージャーとされる職種の職域となる。本分担研究では、初歩的なデータマネジメント業務 (ジュニア・データマネージャー業務)、通常のデータマネジメント業務 (シニア・データマネージャー業務)、チーフ・データマネジメント業務に分けて研修を行い、それぞれの人材育成対象者の能力に応じたトレーニングを、委託先と連携して行う。

本年度は、委託先における初歩的データマネジメントのオンザジョブトレーニング、及び NCCHD での新規臨床試験及び進行中の臨床試験の検討会への参加、の枠組みの中で具体的な研修内容を設定することとした。

## C. 結果

①データセンターとしてのインフラストラクチャー構築

国立成育医療センター病院 12 階に新

設された臨床研究センターに、すでに購入済みの2台のサーバーに加え、新規に3台の高速端末を設置、高速端末にアプリケーションとして統計ソフトを導入することで統計解析が可能な環境を構築した。統計ソフトは、他のデータセンターでの採用状況、生物統計家が使用しやすいものなども加味し、コンピューター言語としても使用可能なSAS社SAS®release9.1.3を採用した。CDMSの選定は、廉価であること、リレーショナルデータベースとして使用可能であるが、できるだけ管理・設計が容易に行えるものであることを優先した。(株)電助システムズのCDMS(DEMAND®)はSAS®をコンピューター言語として使用し、擬似的にリレーショナルデータベースとして使用可能であり、解析に資するデータセット作成にも優れることから採用を決定し、高速端末に導入を行った。

現在、このようなCDMSの動作確認を行い、すぐにでもデータマネージメントを開始できる状況にある。

②専任データマネージャー(DM)の雇用・育成

DM人材育成対象者計3名を採用した。うち1名(長谷川)は、すでに日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)でデータマネージャーとしての経験を持ち、シニア・データマネージャーとして採用した。

データマネージメント未経験の2名に関しては、採用後直ちにNPO法人日本臨床研究支援ユニットのデータセンターでオンザジョブトレーニングを開始した。具体的には、1)「低出生体重児の無呼吸発作に対するドキサプラムの安全性・有効性

に対する研究」の臨床試験プロトコル作成会議に参加、CRFのPDF化作成作業・EDCマニュアル作成作業に関与、2)前立腺癌2次検診票の入力作業、3)N-SAS-B S-02(乳癌補助療法研究グループの臨床試験の一つ)の目視チェック・データクリーニング作業補助、4)N-SAS-B S-04の臨床検査データの入力作業、等を行った。

NCCHDでの研修として、1)臨床研究センターの週2回の勉強会に参加、2)また、国立成育医療センターの医師が主任研究者あるいは分担研究者となっている厚生労働科学研究：医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究：科学的根拠に基づく胎児治療法の臨床応用に関する研究重症胎児胸水に対する胸腔一羊水腔シャント術臨床使用確認試験(研究代表者 左合治彦)および厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)再発小児固形腫瘍に対するトボテカン(T)とイホスファミド(I)併用療法(TI療法)の第I/II相臨床試験(研究代表者 牧本敦)のプロトコルおよびCRF作成支援等のon the jobトレーニングを行った。なお、平成19年4月より、国立がんセンター がん予防・検診研究センター(現：がん対策情報センター)情報研究部がん臨床情報研究室(JCOGデータセンター)で臨床試験方法論開発を研究テーマにリサーチレジデントを修了した河本医師が赴任し、特に2)の研修に関してDM人材育成対象者の指導を行ったことを申し添える。

#### D. 考察

本年度は予定通り3名のDMを採用

し、研修を開始することができた。また、国立がんセンター がん予防・検診研究センター（現：がん対策情報センター）情報研究部がん臨床情報研究室（JCOG データセンター）で臨床試験方法論開発を研究テーマにリサーチレジデントを修了した河本医師が赴任し、臨床研究センターで臨床試験開発・管理に従事するとともにデータマネージャーの指導も行い、研修内容としてはほぼ目標を達成できたと考える。

残念ながら、河本医師は平成 20 年 2 月末をもって退職し、データマネージャー 1 名も退職予定である。また、分担研究者である飯島自身も平成 20 年度より異動する。一方、平成 20 年度からは、現在、国立名古屋病院 臨床研究センター、瀧本哲也医師が、国立成育医療センター研究所に異動する予定であり、今後は、瀧本医師のアドバイスを受けながらデータマネジメントが行われる予定である。また、新規 DM 候補者を平成 20 年度に雇用・育成する予定である。

NCCHD は、日本の成育医療における臨床研究の発展のため、「新たな治験活性化 5 ヶ年計画（案）」での小児臨床研究の中核施設となり、長期的な臨床試験支援体制整備を考えていく必要がある。本分担研究では、小児に特化したデータマネジメント・セントラルモニタリング体制を整備することを目標とする。今後、整備した体制を長期的に維持・発展させていくことが NCCHD の担う責務と本研究班設立の本来の目的を同時に満足するソリューションと考える。

## E. 結論

平成 19 年度は、

1) データクリーニングと統計解析が可能な汎用言語の (SAS®) 及び臨床試験データ管理システム (DEMAND®) を導入、運用可能な状況にした。

2) DM 人材育成対象者 3 名を採用し、多くの外部研修とオンザジョブトレーニング、NCCHD での研修を行った。

今年度末あるいは来年度早々から、二つの臨床試験（厚生労働科学研究）のデータマネジメントを開始する予定であり、今後、当初の目標にそったデータマネジメント業務及び DM 人材育成を本格的に行い、インフラストラクチャーの構築が進むものと考えている。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 知的所有権の出現登録状況

なし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 飯島一誠 (五十嵐隆, 石井正浩, 滝田順子, 平岩幹男, 水口雅, 横田俊平, 横谷進, 渡辺とよ子編). ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する治療法は何か最も推奨されるのか? 2007-2008 EBM 小児疾患の治療 409-412, 中外医学社, 2007

2. Nozu K, Inagaki T, Fu XJ, Nozu Y, Kaito H, Kanda K, Sekine T, Igarashi T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Molecular analysis of

- digenic inheritance in Bartter syndrome with sensorineural deafness. *J Med Genet*, in press
3. Ishikura K., Ikeda M., Hattori S., Yoshikawa N., Sasaki S., Iijima K., Nakanishi K., Yata N., Honda M. for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Effective and safe treatment of cyclosporine in nephrotic children: a prospective randomized multicenter trial. *Kidney Int*, in press
  4. Iijima K, Kamioka I, Nozu K. Management of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Clin Exp Nephrol*. 12:16-19, 2008
  5. Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, Iijima K. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 23:481-485, 2008
  6. Yata N, Nakanishi K, Shima Y, Togawa H, Obana M, Sako M, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Improved Renal Survival in Japanese Children with IgA Nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2008 Jan 26; [Epub ahead of print]
  7. Yoshikawa N, Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Iijima K, Honda M, for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy: A pilot study. *Pediatr Nephrol* 2008 Jan 26; [Epub ahead of print]
  8. Nakamura T, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N, Moriya Y, Yamamori M, Kako A, Matsuo M, Sakurai A, Okamura N, Ishikawa T, Okumura K, Sakaeda T. Association of cumulative cyclosporine dose with its irreversible nephrotoxicity in Japanese patients with pediatric-onset autoimmune diseases. *Biol Pharm Bull* 30:2371-2375, 2007
  9. Kitamura A, Tsukaguchi H, Hiramoto R, Shono A, Doi T, Kagami S, Iijima K. A familial childhood-onset relapsing nephrotic syndrome. *Kidney Int* 71:946-951, 2007
  10. Kosaki R, Fujimaru R, Samejima H, Yamada H, Izumi K, Iijima K, Kosaki K. Wide phenotypic variations within a family with SALL1 mutations: Isolated external ear abnormalities to Goldenhar syndrome. *Am J Med Genet A* 143:1087-1090, 2007
  11. Kamioka I, M.D., Nozu K, Fujita T, Kaito H, Tanaka R, Yoshiya K, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M. Prognosis and pathological characteristics of 5 children with non-Shiga toxin mediated HUS. *Pediatr. Int* 49:190-201, 2007
  12. Kaito H, Nozu K, Fu XJ, Kanda K,

Krol RP, Suminaga R, Ishida A, Iijima K, Matsuo M. Detection of a transcript abnormality in mRNA of the SLC12A3 gene extracted from urinary sediment cells of a patient with Gitelman's syndrome. *Pediatr Res* 61:502-505, 2007

13. Nozu K, Fu XJ, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kaito H, Kanda K, Krol RP, Miyashita R, Kamitsuji H, Kanda S, Hayashi Y, Satomura K, Shimizu N, Iijima K, Matsuo M. Molecular analysis of patients with type III Bartter syndrome: picking up large heterozygous deletions with semiquantitative PCR. *Pediatr Res* 62:364-369, 2007

14. Sekine T, Nozu K, Iyengar R, Fu XJ, Matsuo M, Tanaka R, Iijima K, Matsui E, Harita Y, Inatomi J, Igarashi T. OCRL1 mutations in patients with Dent disease phenotype in Japan. *Pediatr Nephrol* 22:975-980, 2007

## 2. 学会発表

1. Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Iijima K, Honda M, Yoshikawa N. Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy: A pilot study. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007

2. Krol R, Nozu K, Kanda K, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kamei K,

Iijima K, Matsuo M. Identification of 6 novel mutations in the COL4A5 gene of Japanese Patients with X-linked Alport syndrome. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007

3. Kanda K, Nozu K, Kaito H, Krol R, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Transient elevation of plasma antidiuretic hormone level after kidney biopsy associated with iatrogenic hyponatremia or postoperative nausea and vomit. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007

4. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M, for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. A 2-year, Prospective, Randomized, Multicenter Trial of Moderate-dose Cyclosporine in Children with Frequently Relapsing Nephrotic Syndrome. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007

5. Nozu K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Kaito H, Kanda K, Krol R, Satomura K, Shimizu N, Iijima K, Matsuo M. Molecular analysis of 5 Japanese Patients with Type III Bartter Syndrome. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology

Association, 2007

6. Kamei K, Iijima K, Honda M, Nakanishi K, Yoshikawa N. Long term prognosis of severe childhood IgA nephropathy after combined therapy. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007

7. Nakayama M, Teramachi M, Kasahara K, Kamei K, Suzuki T, Matsuoka K, Nakagawa A, Iijima K. Rituximab therapy for focal segmental glomerulosclerosis. The 14th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2007

8. Kaito H, Nozu K, Kanda K, Nakanishi K, Yoshiya K, Iijima K, Yoshikawa N, Matsuo M. Genetic Backgrounds in Patients with Exercise-Induced Acute Renal Failure. American Society of Nephrology 2007 Annual Meeting, 2007

9. Nakayama M, Kamei K, Matsuoka K, Nakagawa A, Iijima K. Rituximab Therapy for Refractory Focal Segmental Glomerulosclerosis. American Society of Nephrology 2007 Annual Meeting, 2007

10. Nakanishi K, Ishikura K, Hataya H, Ikeda M, Iijima K, Honda M, Yoshikawa N. The Japanese

Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy: A pilot study. American Society of Nephrology 2007 Annual Meeting, 2007

11. Kamei K, Iijima K, Honda M, Nakanishi K, Yoshikawa N. Long term prognosis of severe childhood IgA nephropathy after combined therapy. American Society of Nephrology 2007 Annual Meeting, 2007

12. Nozu K, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Molecular Analysis of Digenic Inheritance in Type IV Bartter Syndrome Phenotype. American Society of Nephrology 2007 Annual Meeting, 2007

13. Iijima, K. Cyclosporine Treatment for Frequent-relapsing Nephrotic Syndrome. 5th Japan-Korea Pediatric Nephrology Seminar, 2007

14. 飯島一誠. シンポジウム「Evidenceとなる臨床研究をおこなうために」厚生労働科学研究小児疾患臨床研究事業「小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究(H17-小児-002)」. 第42回日本小児腎臓病学会学術集会, 2007

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）  
分担研究報告書

小児科領域における臨床試験支援体制整備に関する研究

分担研究者 清水裕子 国立成育医療センター病院 看護部 副看護師長  
治験管理室 治験リサーチナース

研究要旨

小児領域における適切な臨床試験支援体制を検討した。昨年度から引き続きの臨床試験に対し支援を継続する一方、新たに多くの臨床研究を支援するために、研究者に支援希望調査を行い、今後の方針を検討した。また支援希望が多い項目について問題点を明らかにし、それに向けて改善策を検討した。

また、支援を行うための人材育成を開始した。現在あるCRC教育プログラムを用い、各自の進捗を確認しながら、担当する試験を助言を受けながら支援することができた。また教育プログラムを使用したことでプログラム自体の問題点も明らかとなった。今後内容を検討する必要がある。

当院は中核医療機関であり、今年度決定した他の拠点医療機関等との連携も重要である。連携を強化することで、臨床試験のスピードアップや質の向上等、検討していく必要がある。

A. 研究目的

本研究では、小児科領域における適切な臨床試験支援体制を検討し、病院内・院外も含め支援体制を整備する。

B. 研究方法

臨床試験支援に必要な人材の教育については、現在あるCRCの教育プログラムを用いて行い、評価する。

病院内の臨床研究支援体制整備については、病院全体として支援の範囲・方法について、研究者の意見を聞きながら検討し、体制を確立する。

拠点医療機関等と連携した臨床研究体制整備については、ミーティングやメーリングリストを活用し、問題点の把握・それに対する支援を行っていく。

（倫理面への配慮）

院内臨床研究支援体制整備のため、研究者自身に支援希望調査を行う際、今後の個々の研究支援調整のため記名はしてもらったが、調査内容の公開時には研究内容や研究者が明らかにならないよう配慮した。

C. 研究結果

1) 臨床試験支援に必要な人材の育成

臨床試験支援のため、CRCとして平成19年4月より2名、7月より1名採用し、当院のCRC教育プログラムに従い、教育を開始した。人材育成対象者には、はじめに自分の理解度をチェックリスト（資料1）の項目に沿って4段階で自己評価してもらい、日々の業務の中で学んだことを記入し、評価がどう変化していくか記録してもらった。1週間毎に評価を行うことで、翌週の目標設定ができた。また指導者が評価を一覧表で見られるようにし、指導が不足している項目を確認しやすいようにした。

約1年が経過し、担当する試験の準備から実施・報告書作成まで経験者の助言をもとに行うことができた。

また小児の試験を多く経験することで、小児の臨床試験に対する支援の特殊性も学ぶことができた。

2) 病院内の臨床研究支援体制整備

昨年度から数件の臨床試験について、同

意説明文書・アセント文書作成や実施手順の検討、症例報告書作成、データセンターとの連絡調整等実施してきた。現在の支援内容については個々の研究者からは評価を得ているが、支援の内容が同一でないため、支援方法については評価できていない。

また今後多くの臨床研究を支援していくためには、一定の基準が必要と考え、まず、研究者に支援を希望する内容について意見を収集した（資料2）。研究により希望する内容は、研究計画段階での関与・倫理委員会申請時の支援・実施上のノウハウの提供、データ入力、報告書作成等様々であった（資料3）。

研究計画書作成への支援については、成育医療臨床研究センターの勉強会の時間に臨床研究計画検討会を行い、その中で研究計画を検討できるよう、体制を整え院内に周知したところである（資料4）。

また倫理委員会事務局の体制についても強化を望む声が多く、倫理委員会委員や倫理委員会事務局の意見を聞き、体制を把握し、問題点を抽出した。

### 3) 拠点医療機関等と連携した臨床研究体制整備

当院と同様に小児領域の治験を行う施設とは、以前から年1回のミーティングをもち、その後もメール等で情報交換等行っており、本年度はメーリングリストを作成し、その中で意見交換を行っている。また今年度は特に、拠点医療機関が選定され、特にその医療機関の実務者とミーティングを持ち、意見交換を行った。

第1回目は、CRC等特に実務を担当するメンバーにて、現在の体制について現状を報告し合い、拠点医療機関が果たすべき役割を実施するための体制のあり方や今後の課題を抽出し、それに対し、中核医療機関が支援できる内容について意見を交換した（資料5）。第2回目は、CRCに加え、各施設で重要な役割を果たすことが望まれる医師や事務部門の担当者、また製薬協の小児部会メンバーも交え、第1回目からの進捗報告や今後の課題、小児科領域で臨床試験の基盤を作っていくためにできること、また製薬企業が望むことについて意見交換した（資料6）。

## D. 考察

### 1) 臨床試験支援に必要な人材の育成

人材の育成については、各々理解度が異なったこと、また複数人の教育を並行して行う必要があったことから、進捗については個人で1週間ごとに評価をしてもらい、次週以降の課題を挙げてもらうようにした。そうすることで、理解度に合わせた教育を行うことができた。また教育の進捗を教育する側・される側ともに共通の認識を持つことができた。

使用した教育プログラムは、今回初めて複数のCRC採用者に使用したが、実際に使用してみて、内容が一般的であり、小児の臨床試験に対応するには専門的な内容を盛り込む必要があることが明らかになった。たとえば、小児のケアに必要な技術の習得、成長発達に伴うケア、一般的な社会資源など、多くの知識や技術の習得についても教育する必要があった。今後このプログラムで育成されたCRCの意見をふまえてプログラムを見なおすことで、小児臨床試験を支援するCRCとしてよりよい教育プログラムの作成を行う必要がある。また当院だけでなく、拠点医療機関を含め他の医療機関とも教育プログラムを共有することで、小児臨床試験全体のCRCのレベルアップを図ることが可能であると思われる。

### 2) 病院内の臨床研究支援体制整備

病院内では多くの臨床研究が行われており、支援を求める声も多い。しかし、マンパワーにも限界があるため、国立成育医療センターとしてエビデンスを確立するために必要だと思われる臨床研究については、優先して支援していこうと考えている。今回多くの臨床研究をどう支援するか考え、研究者の意見を聞いたことで、今後の関わりについて、CRCだけでなく成育臨床研究センター全体で検討を行うことができた。

個々の支援希望は多岐に渡っているため、まず全体の体制を整えることで、多くの臨床試験の支援希望をカバーできるような体制を整備していこうと考えている。

### 3) 拠点医療機関等と連携した治験体制整備

拠点医療機関を含め、他の医療機関とミーティングを持ち、実際の問題点や今後の課題を検討することで、各施設が果たすべき役割を認識することができた。それをもとに今後は各施設で支援体制を整備することが求められる。



一方、小児臨床研究の推進のために、CRC自身が検討していくことができる内容があると考えている。同意説明文書・アセント文書の作成支援は研究者に望まれる内容のひとつであるが、その内容について他施設で共通のフォーマットを検討することで、臨床試験をスムーズに行うことができると考えている。それ以外にも他施設で検討可能な内容について、メーリングリスト内や、実際にミーティングを持ち検討して行く予定である。

#### E. 結論

1) 臨床試験支援に必要な人材の育成、2) 病院内の臨床研究支援体制整備、3) 拠点医療機関と連携した治験体制整備について検討した。

小児領域でよい医薬品の開発が必要なことは公然のことであるが、なかなか増加しないのが現状である。それよりもむしろ、小児専門病院に求められているのは、質の高い臨床試験を行いエビデンスを確立することかもしれない。そのためには、日本の臨床研究支援体制の整備が急がれる。

国立成育医療センターが中核医療機関として臨床研究支援体制を整備しそのノウハウを他施設に提供することで、日本全体で質の高い臨床研究を行う体制を整備する必要がある。

## CRC教育スケジュール

Name (

/ ~ /  
(第 週)

項目	内容	コメント( / )	コメント( / )	コメント( / )	コメント( / )	コメント( / )	チェック
1.オリエンテーション	1) 治験管理室員の紹介 2) 院内関連部門への紹介						
2.国立成育医療センターの体制	1) 国立成育医療センターにおける治験について 2) 外来診察の流れ 3) カルテ (診療録) について						
3.治験実施体制	3-1治験管理室の組織						
3-2治験管理室業務手順	1) 受託研究取扱規程 2) 治験審査委員会業務手順書 3) 治験等に係る業務手順書						
3-3治験管理室の支援業務	1) 契約手順・経費支出に関する業務 2) 特定療養費・保険請求業務 3) 交通費等負担軽減措置の業務 4) 必須文書の保管管理業務 5) 診療録等保管業務 6) 画像診断等の複写依頼業務						
3-4事務同業務	1) 治験開始前の業務 2) 治験開始後の業務 3) 治験終了後の業務 4) 治験の進捗状況の把握 5) 有害事象発生時の対応、連絡調整 6) 施設からの有害事象報告の把握 7) 補償について 8) 文書の保管						
3-5治験審査委員会 (IFB)	1) IRB開催準備 2) 事前読み合わせ 3) IRB開催 4) IRB終了後の事務業務						

項目	内容	コメント( / )	コメント( / )	コメント( / )	コメント( / )	チェック
4.CRC業務の実態	1) 治験薬概要書の読み方					
4-1ヒアリング	2) 治験実施計画書の読み方					
	3) その他					
4-2スタートアップ ミーティング	1) 依頼者との打ち合せ					
	2) 治験管理室内 (CRC) の打ち 合わせ					
	3) 関連部署との打ち合わせ					
	・検査部					
	・病棟への説明					
4-3スクリーニング	1) 選択・除外基準の確認					
	2) 併用禁止薬のチェック					
4-4インフォームド コンセント (IC)	1) 同意説明文書作成					
	2) アセント文書作成					
	3) ICの補助業務の実際					
	4) アセントの実際					
4-5被験者の登録業務	4-5被験者の登録業務					
4-6被験者からの相談に 対応する業務	1) 一般患者からの相談					
	2) 被験者からの相談					
4-7被験者への対応	1) 問診、全身状態の観察等につ いて					
	2) 臨床検査等の流れについて					
4-8検査スケジュール 管理	1) プロトコル遵守のための工夫					
4-9有事務務の チェック報告	1) 臨床検査値異常値の対応					
	2) 有事務発生時の対応、連絡、 調整					
	3) 他施設からの有事務報告の把 握					
	4) 補償について					
4-10薬剤管理	1) 服薬指導					
	2) コンプライアンス確認					
	3) 併用禁止薬子チェック					

項目	内容	コメント( / )	コメント( / )	コメント( / )	コメント( / )	コメント( / )	チェック
4-11院内関連部署との 連絡・調整	1) 責任・分担医師との連絡・調整 2) 他部門(薬剤、看護、臨床検査、事務部(など))						
4-12治験依頼者との 連絡・調整	4-12治験依頼者との連絡・調整						
4-13業務記録	1) カルテ記載 2) 被験者対応記録・来院スケジュール						
4-14症例報告書 作成支援	1) 症例報告書作成の実施 2) データマネージメント						
4-15モニタリング	1) 原資料との整合性チェック 2) モニタリング・監査時の対応						
4-16文書の保管	1) 同意文書 2) 他、原資料						
5.治験薬管理	1) 治験薬搬入までの準備 ・依頼者との打ち合わせ ・治験薬管理関連資料の作成 2) 治験薬搬入・受入 3) 治験薬の調剤 4) 治験薬回収 5) 治験薬の入・出庫、在庫管理 6) 治験終了時の処理						