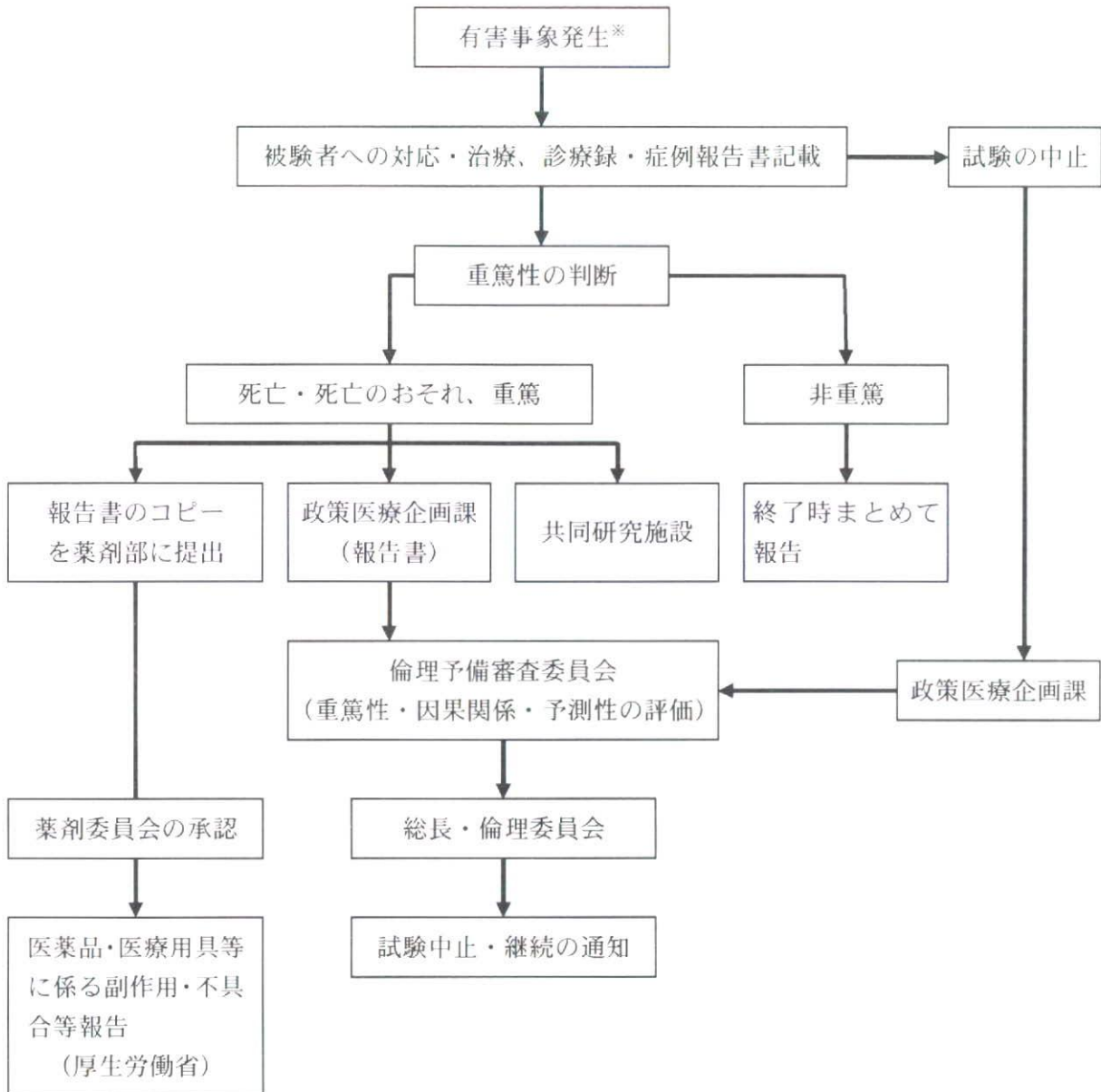


臨床試験に係る有害事象発生時の対応フロー



※報告すべき有害事象

- 1) 重篤な有害事象
- 2) 試験薬等の使用中止に至る有害事象
- 3) 試験実施計画書に報告義務が課せられている有害事象
- 4) 試験責任医師等が医学的に報告の必要ありと判断した有害事象

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

小児領域における臨床試験支援体制を検討し、支援を実施した。研究者と実施上の問題点を検討し、適切に実施するための方策を提案した。CRCが支援することで、質の向上を図ることができたと考える。今後より多くの試験に関わっていける体制を整備する必要がある。また外部監査により、病院全体で臨床研究を行う体制の問題点が明らかになった。倫理委員会と協力し体制を整備する必要がある。

拠点病院と連携した臨床研究体制整備について検討した。テレビ会議やメーリングリストを活用し、情報共有や問題点の検討を行った。また治験共同受託に向け、治験計画段階から治験実施可能性や実施可能症例数調査を行い、治験依頼者に情報提供した。

中核医療機関として、小児分野で臨床研究実施体制を整備することで、臨床研究推進につながると考えている。

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

病院内の臨床研究支援体制整備については、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、支援件数を拡大する。

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。

小児臨床試験の支援における均質化について、拠点医療機関と協力し、統一したアセント文書を検討する。

他施設の治験実施体制調査と実施希望調査を実施し、それをもとに、個別の治験について実施可能症例数調査を行い、その情報を治験依頼者に提供する。

（倫理面への配慮）

多施設へ治験実施可能症例数調査を行う

際、その施設のみ情報が明らかにならないよう配慮し、担当者のみと個別に連絡を取り合った。依頼者への情報提供時にも、各施設に確認し、担当者の連絡先を提供した。

C. 研究結果

1) 病院内の臨床研究支援体制整備

昨年度研究者を対象に実施した支援を希望する内容の調査結果をもとに、特定の試験から支援を実施した。実施した支援の多くは、多施設共同試験（介入試験）で、実施部分での運用に関する助言と支援が主な内容であった。症例数が多すぎることから、マンパワーの問題もあり、実際の症例に関与することは出来なかった。

その他の試験では、院内の実施体制整備からスタートアップミーティングでの説明、データセンターとの連絡、他施設への情報提供、被験者対応、症例報告書作成、監査対応まで実施できたものもあった。

臨床研究センター全体では、臨床研究計画検討会を実施しているが、CRCがその窓口となっている。研究者からCRCに支援要

請が来た研究の中には、計画段階から検討が必要なものもあり、CRCが橋渡しとなり臨床研究検討会で検討する流れをつくりつつある。(資料1)

2) 拠点医療機関等と連携した臨床研究体制整備

小児領域の治験を行う施設とは、学会で集まる機会に年1回のミーティングを持ち、施設での問題点の共有や、取り組んでいる内容等、意見交換を行った。それ以外でもメーリングリストを活用し、意見交換をおこなうなど、積極的に交流を図った。

特に当院と拠点医療施設3施設(大阪府立母子保健総合医療センター、神奈川県立こども医療センター、東京都立清瀬小児病院)、合計4施設で、薬物動態試験を実施したこともあり、薬物動態試験の同一の同意説明文書・アセント文書を検討した。「第8回CRCと臨床試験のあり方を考える会議 in 金沢」で発表)また、薬物動態試験での被験者のインセンティブについても情報交換を行った。症例登録が進まない状況になった際は、テレビ会議を開催し、症例登録をすすめるための工夫や症例登録があった施設から登録可能と考えられる診療科・疾患等の情報を提供した。

治験共同受託体制の整備については、小児医療施設協議会を中心に行った治験実施希望調査結果を基に、計画段階の2治験に該当する分野の治験を希望した施設に当院から連絡をとり、実施可能症例数とプロトコルの実施可能性について簡単な調査を行った。その結果を治験依頼者に提供した。(資料2)

D. 考察

1) 病院内の臨床研究支援体制整備

支援を希望する臨床試験について、まずは少数の試験から研究者と相談し、支援内容を検討した。研究者が支援を希望する内容は、治験と同様の被験者対応の部分であったが、マンパワーの問題もあり困難であった。実際に試験の運用を研究者と相談してみると、計画段階では運用まで検討されていない試験が多く、被験者対応以外にも試験の進行上問題があると思われた。匿名化した情報を収集したり、他の実施施設により明確な情報を伝達する方法を提案することにより、試験がスムーズに進行したと考える。試験毎に現在のマンパワーでも可

能な支援内容を検討し、支援することで、少しでも質の高い臨床試験を実施することが可能であると考ええる。

また別の試験では、医師主導治験に近い形で実施できたものもあった。臨床試験に不慣れな医師と協力して、重篤な有害事象報告や試験実施状況報告に対応するなど、院内の倫理委員会の規定に沿って実施することができた。倫理委員会で規定されていても、倫理委員会からは承認された試験に対してその後働きかけがないこともあり、重篤な有害事象報告等の報告があまりされていない現状がある。また、監査に対応した試験では、必要な保管文書が管理されていない現状があった(資料3)。今後も多くの試験に関わることで、院内の規定に沿った試験の実施が必要である。また倫理委員会事務局と協力し、体制を整備する必要がある。

CRCが窓口となっている臨床研究計画検討会については、実際にはCRCに支援を希望された試験でも、計画段階のものは臨床研究計画検討会で検討していく流れを作ることで、より質の高い計画が立案できると考える。

2) 拠点医療機関等と連携した臨床研究体制整備

小児領域の治験実施施設と問題点を共有し、意見交換を行うことで、お互いの施設の状況や今後の目標を認識することが出来た。また、同一の同意説明文書・アセント文書を検討することで、お互いの考え方に対する問題点を見いだすことができた。今後はその文書を用い、治験を実施した上で、内容の妥当性について評価する必要がある。また、完成した文書を今後他の施設にも公開することで、日本全体で、小児治験の質の向上を図ることができると考える。

治験共同受託体制の整備については、当院が中心となり、2試験について情報提供を開始したところである。治験の計画段階で各施設に調査をすることで、実施可能性について現場の意見を聞き、計画に反映することができるという意見が依頼者から聞こえてきている。この体制を効果的に用いることで、依頼者にとっても小児治験が実施しやすくすることを期待している。

E. 結論

1) 病院内の臨床研究支援体制整備、2) 拠点医療機関等と連携した臨床研究体制整備について検討した。

質の高い臨床試験を行うには、計画段階で運用を視野に入れた検討が必要である。そのためには、研究者のみでなく、臨床研究センターのメンバーでチームを組んで関わっていく体制を作る必要がある。また病院全体でも倫理委員会と協力し、適切な時期に適切な対応を取るためにチェック体制を整備する必要がある。

実施が難しいと考えられている小児臨床試験でこの体制が整備でき、そのノウハウを他施設とも共有できれば、小児の臨床試験の推進につながると考える。

F. 研究発表

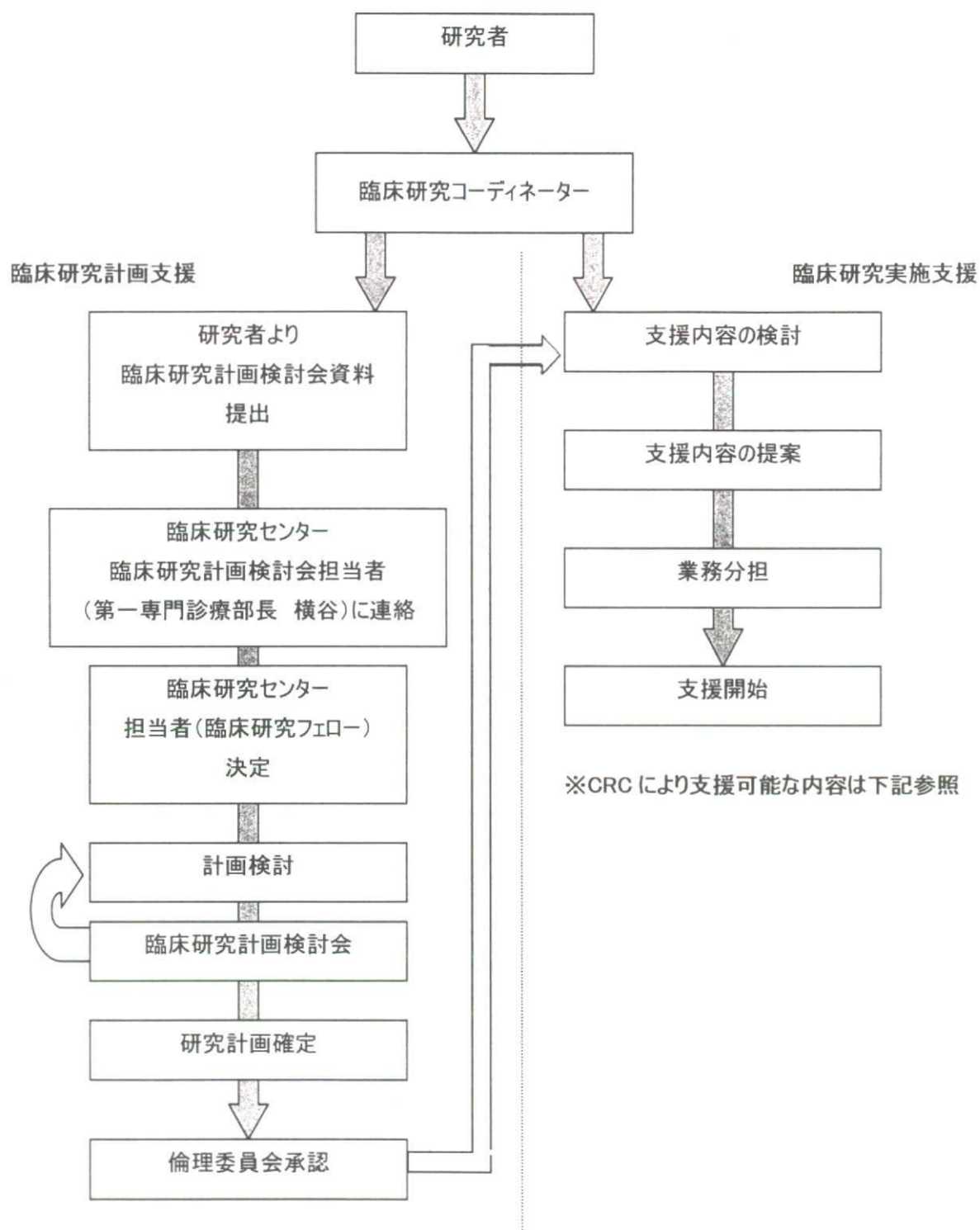
1) 学会発表

(1) 清水裕子、塩田志乃恵(国立病院機構相模原病院)、福川則子(国立病院機構横浜医療センター)、玉浦明美、山岸美奈子(国立精神・神経センター)、青山こずえ、山口正和(国立病院機構東京医療センター)、川崎敏克(国立国際医療センター戸山病院)、新藤学(国立病院機構東京病院)：治験実務者会議を開催して～関東信越地区国立病院等CRCの現状と治験実務者会議のあり方の検討～、第8回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2008 in 金沢、2008.10.11

(2) 宮前由里恵、清水裕子・渡部静(国立成育医療センター)、山崎美智子(大阪府立母子保健総合医療センター)、林良子・石渡裕子(神奈川県立こども医療センター)、吉田陽子(東京都立清瀬小児病院)：小児治験における同意説明文書、アセント文書統一フォームの検討、第8回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2008 in 金沢、2008.10.11

(3) 清水裕子、相良眞一、栗山猛、中村秀文(国立成育医療センター)、本村恭一(株式会社富士通アドバンストエンジニアリング)：電子カルテにおける治験運用上の問題点の検討とシステムの改善、第62回 国立病院総合医学会、東京、2008.11.21

臨床研究支援体制



CRC が実施可能な支援内容

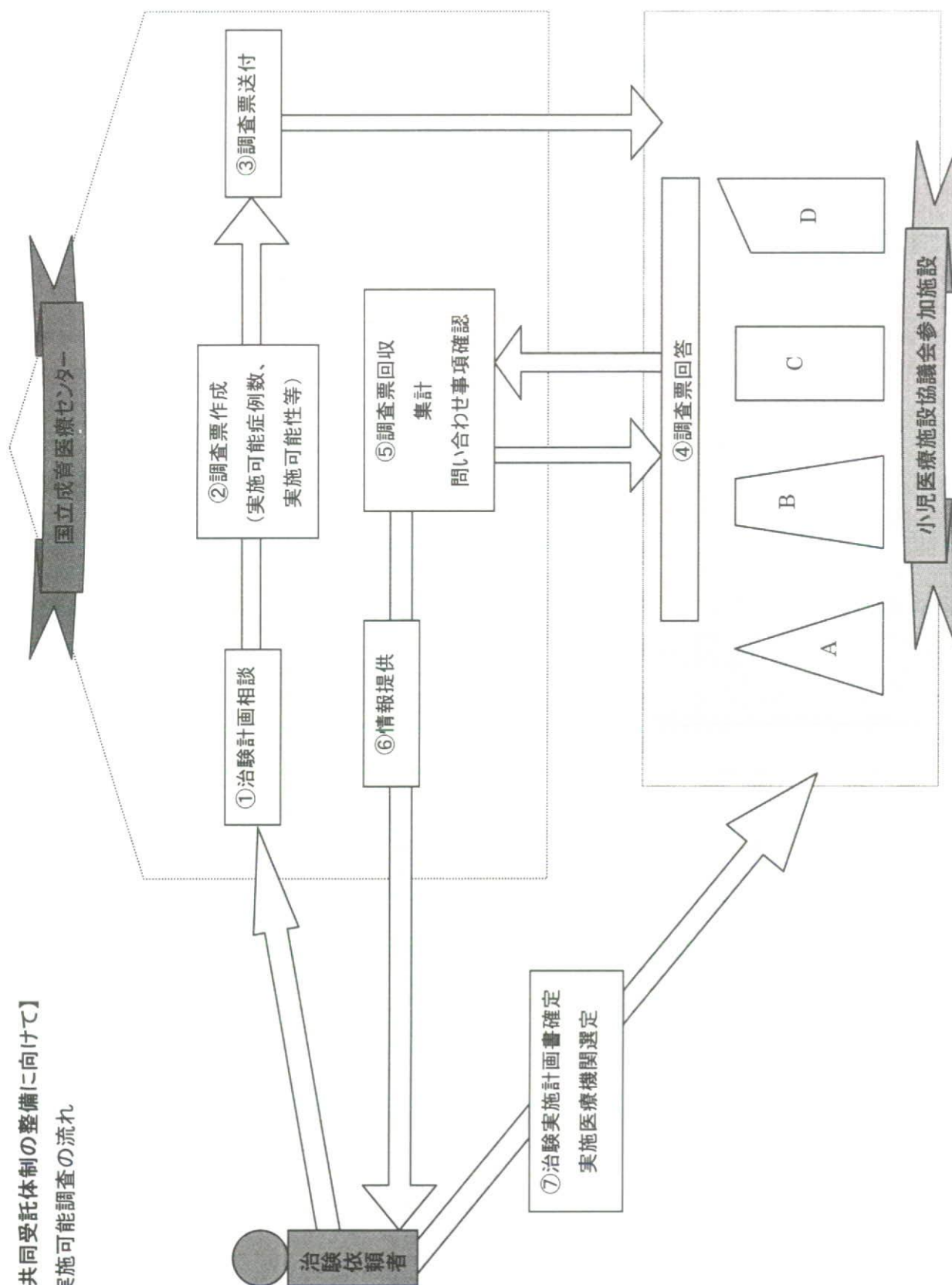
＜当院での実施に関する項目＞

- * 被験者リクルート（患者リストからの検索）
- * 被験者スクリーニング（選択・除外基準の確認）
- * 被験者スケジュール管理（治験管理システムにて）
- * 観察日毎のマニュアル・チェックリスト作成・ファイル作成
- * 資料保管方法検討
- * 症例報告書作成
- * データセンターとの連絡・調整
- * 重篤な有害事象発生時の対応（報告書作成、研究事務局・倫理委員会への報告）
- * 他部門との調整（臨床検査・放射線・医事・会計等）

＜研究事務局に関する項目＞他施設共同研究で主任研究者・研究事務局に関する項目

- * 研究参加施設との連絡
- * 診療時のマニュアル・チェックリストの提供
- * 書類管理
- * 重篤な有害事象発生時の対応（報告書作成、他施設への連絡等）

【治験共同受託体制の整備に向けて】
治験実施可能調査の流れ



臨床試験 外部監査受託の際の問題点

臨床試験課題名：新生児・小児における鎮静薬使用のエビデンスの確立

特にミダゾラムの用法・用量、有効性、安全性の評価

試験責任医師名：新生児科 伊藤裕司

監査受け入れ日：西暦 2009年 3月 10日

[施設全体]

- 受け入れ窓口が明確でない。
 - 倫理委員会で承認されている試験の外部監査受け入れについては、倫理委員会事務局である政策医療企画課が窓口と思われるが、明確な規約がなく、手続きや必要書類の準備が困難であった。
 - CRCが支援している試験であったため、被験者情報を把握できていたが、CRCが関与していない試験の場合は準備に協力することは困難である。
 - ◇ 同意書原本の準備等
 - ◇ 電子カルテ閲覧権限の申請

[研究者側]

- 同意は文書で取得されている（と研究者が言っている）被験者の同意書（原本・コピーとも）が不明であった。カルテにも同意を取得された記録がなく、同意取得した形跡がどこにもない。
- 医師の署名がない同意書が保管されていた（3名分）。
- 説明した項目にチェックするタイプの同意書のチェックがもれていた。（倫理委員会申請資料の基本フォームがチェックタイプになっている）

*主に新生児対象の試験であったため、症例報告書に必要な情報が被験者本人のカルテになく、母親のカルテにある場合がある。試験として行った場合には、母のカルテの情報も使用する旨、同意書になくてもよいか。（その際は父親だけでなく母親自身の署名も必要になるか）

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）
分担研究報告書

プロジェクトマネジメント体制の整備 3.

分担研究者 土田 尚 国立成育医療センター総合診療部医師

研究要旨

なぜ、臨床試験にはプロジェクトマネジメント（project management: PM）が重要であるとされるのか。それは、医療（診断と治療）が進歩していく理由のひとつに、確かな医薬品や医療機器の存在というものがあって、臨床試験のみがそれら医薬品や医療機器について信頼できる有効性や安全性を導き出す唯一の手段であるとする考え方（evidence-based medicine: EBM）が導入され、いまやそれが日本でも確実に根付いていて、またそれは正しいとされているからである。さらに言えば、臨床試験を適正に円滑に推進するためには、ある意味、その臨床試験を管理していくという、プロジェクトマネジメントの考え方が必須であるとされる状況があるからである。

小児領域の、特に医薬品などの治療手段を前向きに介入・制御して行われる研究、すなわち臨床試験では、対象・年齢が新生児、乳児、幼児、小児、思春期と幅広く、剤形の対応や薬物動態等、年齢によるきめ細かな配慮が必要となる。その上、まだ自分で意思決定のできないこどもへの、家族を含んだ同意というもの、そもそも、有効性のエンドポイント設定の方法論的議論が必要な事項ですら発展途上にある。小児領域にはこのような固有の特殊性が存在するものの、よりよい診断と治療のためには、質の高い臨床試験を（国内）多施設共同で実施することが不可欠となっている。

初年度は自らが、医師主導治験の治験調整医師として経験した業務内容について、プロジェクトマネジメントの観点から振り返り、考察した。

次年度は、臨床試験を主体的に走らせている施設などで臨床試験のプロジェクトマネジメントがどのように考えられ、行われているかを中心に調べ、実際に国立成育医療センター成育臨床研究センターが関わりを持った臨床試験での業務内容についても考察した。さらに、概念としてのクリティカルパス（critical path）や総合的品質マネジメント（total quality management: TQM）などの考え方から臨床試験プロジェクトマネジメントに生かせるものはないかなどの検討も加えた。

本年度は、1) 小児領域の臨床試験のシステムティックなプロジェクトマネジメントの各論について、医師主導治験治験調整医師業務、及び近年成長がめまぐるしいとされる医薬品の臨床開発業務（臨床試験）の開発業務受託機関（contract research organization: CRO）へのアウトソーシングという手法なども参考に考察し（国立成育医療センターが外へアウトソーシングするという事ではない）、2) 国立成育医療センターの立場から考える小児領域臨床試験のプロジェクトマネジメントのあり方（総論）についても検討した。

最後に、同じ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である「小児の臨床研究推進に必要な人材育成と環境整備のための教育プログラム作成に関する研究」（主任研究者：中川雅生・分担研究者：土田 尚・大森 崇）と協賛し、国立成育医療センターで「医療統計学セミナー」を開催したので、その報告も追記した。

A. 研究目的

なぜ、臨床試験にはプロジェクトマネジメント (project management: PM) が重要であるとされるのか。

それは、医療 (診断と治療) が進歩していく理由のひとつに、確かな医薬品や医療機器の存在というものがあって、臨床試験のみがそれら医薬品や医療機器について信頼できる有効性や安全性を導き出す唯一の手段である¹⁾ とする evidence-based medicine (EBM)²⁾ という考え方が導入され、いまやそれが日本でも根付いていて、またそれは正しいとされているからである。さらに言えば、臨床試験を適正に円滑に推進するためには、ある意味、その臨床試験を管理していくという、プロジェクトマネジメントの考え方が必須であるとされる状況があるからである。

本分担研究は、小児領域の臨床研究 (特に臨床試験) 推進のためのプロジェクトマネジメントをシステムティックに行う・行えるための方法、さらに国立成育医療センターとして小児領域の臨床試験のプロジェクトマネジメントを執り行うことの意味を確認することを目的としている。

初年度は、医師主導治験の治験調整医師として経験した業務内容について、プロジェクトマネジメントの観点から振り返った。

次年度は、臨床試験を走らせている施設で臨床試験のプロジェクトマネジメントがどのように考えられ、行われているかを中心に調べ、実際に国立成育医療センター成育臨床研究センターが関わりを持った臨床試験での業務内容について、プロジェクトマネジメントの観点から振り返り、考察した。さらに産業界から医療界へ取入れられたクリティカルパス (critical path) や総合的質マネジメント (total quality management: TQM) などの考え方から臨床試験プロジェクトマネジメントに応用できるものは

ないかなどを検討した。

本年度は、過去2年間の考察を踏まえ、小児領域の臨床試験のシステムティックなプロジェクトマネジメントの総論・各論について、医師主導治験の治験調整医師として執り行った、あるいは執り行う業務、及び近年成長がめまぐるしいとされる医薬品の臨床開発業務 (臨床試験) の開発業務受託機関 (contract research organization: CRO) へのアウトソーシングという手法なども参考に考察し、国立成育医療センターというナショナルセンターの立場から考える小児領域の臨床試験のプロジェクトマネジメントのあり方について検討することを目的としたことを目的とした。

B. 研究方法

検討にあたっては、1) 小児領域の臨床試験のシステムティックなプロジェクトマネジメントについて、この時点で一旦まとめるために、臨床試験を主体的に走らせている国内施設で臨床試験のプロジェクトマネジメントがどのように考えられ、行われているか等について、昨年と同様の施設を訪問し意見交換することや臨床開発モニター (clinical research associate: CRA) を対象とした大学院の講義を受けること、その他種々の文献やインターネット検索した結果なども加えて検討を行った。国立成育医療センター成育臨床研究センターに所属する医師が治験調整医師として携わっている、小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法医師主導治験などを中心にそれらの業務内容についてもプロジェクトマネジメントとして振り返り、昨年度考案・作成した、臨床試験の流れーチェックリストを見直し、システムティックなプロジェクトマネジメントという観点から検討・考察した。これには、近年成長がめまぐるしいとされている医薬品などの臨床

開発業務（臨床試験）の開発業務受託機関（clinical research organization: CRO）へのアウトソーシングという手法も参考とした。

2) では、国立成育医療センターというナショナルセンターの立場から考える小児領域の臨床試験プロジェクトマネジメントのあり方について、あらためて検討・考察した。

3) では、小児領域の各種臨床試験へのプロジェクトマネジメント参画として、特に小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法医師主導治験の治験調整医師としての経験をまとめた。

なお、国立成育医療センター成育医療臨床研究センターでの多施設臨床試験支援体制の構築の観点からは、昨年同様、プロジェクトマネジメント・スタディディベロップメント、データセンターやオペレーションセンター業務が併存し、それぞれに十分な連携も必要とされる場所であるが、本研究ではプロジェクトマネジメント・スタディディベロップメントを中心に検討・考察することとした

4) 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である「小児の臨床研究推進に必要な人材育成と環境整備のための教育プログラム作成に関する研究」（主任研究者：中川雅生・分担研究者：土田 尚・大森 崇）と協賛し、国立成育医療センターで「医療統計学セミナー」を開催したので、その報告も追記した。（中川班の研究報告書の一部を抜粋してここに示した。）

C. 研究結果

1) 小児領域の臨床試験のシステムティックなプロジェクトマネジメント

1. 北里研究所臨床薬理研究所臨床試験コーディネーティング部門訪問（2008年11月20日と12月24日）

日本の政策のひとつとして、医薬品や医療機器開発推進に対する期待は高い。昨年も示したとおり、これは Lancet でも報告されている³⁾。このような動きと相まって、国内医療施設や大学などアカデミアでも、本研究のような臨床試験体制の整備が進んでいる。

昨年と同様、臨床試験プロジェクトマネジメントの検討・考察のための資料として、かねてより定評のある、北里研究所臨床薬理研究所臨床試験コーディネーティング部門（北里研究所臨床薬理研究所所長：竹内正弘先生・青谷恵利子先生）を訪問し意見交換の場を得（2008年11月20日と12月24日）、他に国際医療福祉大学大学院の主催する乃木坂スクール「創薬育薬医療概論（CRAのための実践講座）」（2008年9月から12月までの全12回）を受講した。

北里研究所臨床薬理研究所臨床試験コーディネーティング部門（The Kitasato Clinical Trial Coordinating Center: 北里 CTCC）について、以下個人的な理解を示す。ここではコーディネーティング室を中心に考え、昨年度及び本年度の訪問により得られたものに筆者の考えも加味し、記載することとした。

北里 CTCC は臨床試験をトータルコーディネーティングできる組織を目指すということで、スタディコーディネータ（Study Coordinator: SC）として、主に多施設共同臨床試験のセントラルの立場（米国では施設臨床研究コーディネータ（施設 clinical research coordinator：施設 CRC）に相当）で臨床試験全体のプロジェクトマネジメント（総合的にサポートすること）を実施していた。実際には、治験以外の臨床試験、医師主導治験と国際共同治験の3つが中心となっており、これは科学的意義と社会的貢献の2つの理由によるものということであった。北里 CTCC 関係者らは、業務を円滑に進める上で

両者を切り分けることはできないという立場を取ってはいるものの、組織的には臨床研究のプロジェクトマネジメントを中心に行うコーディネーティング室と臨床データの管理を中心に行うデータマネジメント室に分けていた。これは、国立成育医療センター成育医療臨床研究センターでも、プロジェクトマネジメント・スタディディベロップメント、データセンターやオペレーションセンター業務が併存していることと同じ理由によるものと考えられた。

北里 CTCC の構成メンバーは、スタディコーディネータ 8 名（うち品質管理 (quality control: QC) 担当 1 名。SC は元臨床試験コーディネータ (clinical research coordinator: CRC)、看護師 3 名、薬剤 2 名を含む)、データマネージャー 7 名、システムエンジニア 2 名、医学生物統計家 2 名（+北里大学臨床統計部門と連携）と秘書 1 名であった。

北里 CTCC の業務内容については、昨年度の報告書を参照していただきたい。基本的には、昨年度、本分担研究で医師主導治験での治験調整医師の経験を元に考案・作成した、臨床試験の流れ－チェックリストの内容に似る。

北里 CTCC では、「営利を追求することなく臨床研究の効率化をはかることにより、リーズナブルな対価で質の高い臨床研究が実施されるための支援業務を提供することを目的としている」⁴⁾ という高い理念の下、数名の専門職スタディコーディネータと専門職データマネージャーを中心に複数の臨床試験（グローバル試験を含む）のマネジメントを実施していることが理解できた。

なお、係る費用の収支については明らかにされなかったものの、収入としては、厚生労働科学研究費を受けてなされる研究や日本医師会治験促進センターからの研究費を受けてなされる研究など、公的研究費によるものも少な

らず実施されているようであった。支出では、厚生労働科学研究費や他の受託研究費を受ける場合にも、その費用の多くが人件費として使用され、次がシステム費用ということのようであった。公的研究費が製薬企業の開発にかかる費用に比して少ないことは言うまでもないことであろうが、これはまさに高い理念の下、それら研究が行われているということの証明であって、ここからも利益ということには繋がりにくいのではないかと容易に想像された。

2. 国際医療福祉大学大学院の主催する乃木坂スクール「創薬育薬医療概論（CRA のための実践講座）」(2008 年 9 月から 12 月までの全 12 回)

当講座の案内には、「創薬育薬を担う関係スタッフ、特に製薬企業・CRO 等において治験（臨床試験を含む）関連業務に従事する者（特にモニター: CRA）、モニタリングを受ける医療機関の関係者（特に CRO）のために必要な実務遂行上の知識と実際について学び、理解できる」、また「実際業務上で遭遇する種々の課題・問題点への対策等に加え今後の展望等について知ることができる講座である」とあった。この中で、臨床試験のプロジェクトマネジメントについて考えるために、塩野義製薬臨床開発部感染症部門長小居秀紀先生による「アウトソーシングの現状と利用の留意点－これからのモニター業務の実際と期待－」が参考になった。

理解のために、1) の 2. の講義に使用されたスライドを少し改変してお示しする。(図 1.)

図 1. で下線を引いたところ、即ち「臨床データパッケージ（戦略立案のみならず、計画立案も含む）」、「安全性情報ハンドリング（の臨床的判断）」や「承認申請に係る部分（最終的な症例検討も含む）」は、臨床試験に詳しい医師が中心となって、当該臨床試験に関係する（臨床

専門医も関与すべきである。個人的には、真に医師が中心に関わる業務を整理したいと考えているが、これは小児領域の臨床試験自体を促進させたいからである。現時点ではまだ、特に臨床試験に詳しい小児科医というリソースには限りがあり、臨床も担っている。ましてや一般に、世の製薬企業でさえも、「限られた研究開発費の中、多くの開発案件の実行が、最終目的である新薬上市に繋がるのが製薬企業の存在価値そのものである」あるいは、「新薬の候補化合物がどの領域へどの時期にステージアップしてくるのかについて不確実性が高いことから、社内リソースだけで適切な時期に適切な人数を配置することが困難になってきている」ことを考えているのであるとすれば、一医療機関で執り行う臨床試験プロジェクトマネジメントについて、たとえそれが多施設共同の臨床試験であったとしても、効率面から考えれば、その他の業務は医師でなくとも、専門の教育を受けた CRA が行う方がむしろよいであろう。これら CRA が担った方がよいと思われる部分の業務については、その業務内容が臨床試験の種類によって極端に変わるものではないことから、鍛えられた彼らであれば、複数の小児領域の臨床試験を同時に取り扱うことが可能であると思われ、それらによって蓄積されていく小児領域での知見というものも積算されていく貴重な財産であるので、これら CRA は臨床研究センター内に設置すべきである。

講義の中で、欧米では CRO と治験施設支援機関 (site management organization: SMO) の区別が明確とがなっていないが、いわゆる臨床研究センターもこれと同様、CRO と SMO の両面性を持つものであるとの説明もあった。

2) 国立成育医療センターの立場から考える小児領域臨床試験のプロジェクトマネジメント

のあり方について

1. 国立成育医療センター成育医療臨床研究センターで、臨床試験プロジェクトマネジメントをどのように考え、行ったらよいかー

①

参考までに、臨床試験が適正に円滑に進行できるよう、常に試験全体を俯瞰しつつ、振り返り、多施設それぞれの施設に対しても目配せしながら、適時に適確な指示出しができることが要求される臨床試験プロジェクトマネジメントについて、その計画段階、実施段階、終了段階それぞれの大まかな作業やそれぞれに関わる人々の様子を浮かべつつ、昨年度考案・検討した臨床試験の流れと、臨床試験の実施の基準 (good clinical practice: GCP) で定められた医師主導治験での手続きを示した標準業務手順書 (standard operating procedure: SOP) を中心にそれぞれの時期にやるべきことを抜き出したチェックリストに、前項でお示しした臨床試験に詳しい医師やその臨床試験に係る専門医が関与すべきである業務と思われることを下線で強調したものの一部改変バージョンを再掲 (略語とやや濃い語句 (③COIの確認、⑯臨床試験の登録) を新たに追加した) する。(図 2.)

2. 国立成育医療センター成育医療臨床研究センターで、臨床試験プロジェクトマネジメントをどのように考え、行ったらよいかー

②

例えば、どの臨床試験に対しても、ある一定レベルの高い質が保証されていることはとても重要であるが、そのためには適正な臨床試験を円滑に推進することが大切で、そこに臨床試験のプロジェクトマネジメントの必要性がある。おそらくは、GCP に沿った標準化が重要ということになる。

一昨年度の報告書にも記したが、医師主導治験で、自ら治験を実施するものが治験調整医師又は治験調整委員会に委託できるのは、GCPでも、一の治験実施計画書に基づき、複数の実施医療機関において、共同で治験を実施する場合には当該実施医療機関における、当該治験実施計画書の解釈、その他の治験の細目について、調整する業務ということになっている。

公開されている社団法人日本医師会治験促進センターの医師主導治験調整委員会業務の手順書⁵⁾によれば、

- (1) 厚生労働大臣への治験計画届書等の届出
- (2) 副作用情報等の取扱いに関する実施医療機関間の調整
 - ① 他の実施医療機関の治験責任医師への副作用情報の通知に関する業務
 - ② 厚生労働大臣への副作用等報告に関する業務
- (3) 治験実施計画書等の作成等に関する実施医療機関間の調整
 - ① 治験実施計画書等(治験実施計画書、症例報告書の見本、説明文書及び同意文書、治験薬概要書、その他治験実施計画書に準ずる書類を含む)の作成等
 - ② 治験中に生じた治験実施計画書等の解釈上の疑義の調整
- (4) 治験期間中に起こった事態への対応に関する実施医療機関間の調整
- (5) 問題症例の取扱い、症例データの取扱いに関する実施医療機関間の調整
- (6) 治験薬の品質確保及び治験薬の管理に係る調整
- (7) 開発業務受託機関(CRO)等への業務委託に係る調整

- ① モニタリング
- ② 監査
- ③ 総括報告書(案)の作成
- ④ データマネジメント
- ⑤ 統計解析
- ⑥ その他の業務
- (8) 治験の進行に係る調整
- (9) 記録の保存等に係る調整
- (10) 治験の中止に係る調整
- (11) その他必要な治験業務に係る調整

これらを見ても、GCPに沿った標準化の上で、1)の2.で示した、「臨床データパッケージ(戦略立案のみならず、計画立案も含む)」、「安全性情報ハンドリング(の臨床的判断)」や「承認申請に係る部分(最終的な症例検討も含む)」以外のプロジェクトマネジメント業務は、SMOという要素も保ちつつ、専門の教育を受けたCRAが行っていくことができ、むしろその方が経験も蓄積でき、結果的に質の高いものを得ることができると言えよう。

現時点での小児領域の臨床試験のプロジェクトマネジメントは、臨床試験に詳しい小児科医というリソースには限りがあるために、彼らが臨床試験に関係する専門医と協力し、その中で専門医を教育しながら、他の主にCRAが執り行うプロジェクトマネジメント業務にも目配せしながら、「臨床データパッケージ(戦略立案のみならず、計画立案も含む)」、「安全性情報ハンドリング(の臨床的判断)」や「承認申請に係る部分(最終的な症例検討も含む)」部分の業務を中心に行っていくスタイルというのが実効的であるのではないか。

国立成育医療センターが独立法人化する際には、ある程度の採算性というものを考えなければならぬと思う。しかしながら、国立成育医療センターは小児領域を中心とした、日本唯一のナショナルセンターであるのであるか

ら、人材育成を担うところ、つまり教育機関でもあることも忘れてはならない。費用対効果の探求は大切であるが、こと教育に関して言えば、少ない投資で多くの報酬を得るということを第一義に置くことは必ずしも正しくはない。教育機関は、原理的に、方法論での標準化を図りつつ、適正な臨床試験を円滑に実施することそのものに意味があるのである。1) の1.でもお示ししたが、アカデミアの要素を持っている機関では、厚生労働科学研究費や他の受託研究費などの公的研究費を受けて行う研究というものも少なくとも、国立成育医療センターの性質やこれまでの経験などを併せ考えれば、これらから利益をのぞむことができにくいことは自明

の理であった。但し、今のところは社会的貢献という名の下にこれら研究は地道に実施されているとは思いますが、厚生労働科研であっても、単年度単位ではなく5年間通しであるとか、業務を明確にした上で人件費に配分し易いようにするなどの方法、研究費の総額はそれ程変わらなくても、臨床試験を進めていくのに運用が少しでもし易い方向にシフトしていく必要性、もっと言うとゆくゆくは、国際競争をも考慮すれば、例えばスーパー特区の発想の充実などに代表されるような方策で、教育の要素を除いたところについては、バランスシートを少しでもその医療機関にとって改善させる方向に持って行く方法は必ずあると思われる。

図1. 臨床試験の流れとアウトソーシング

(国際医療福祉大学乃木坂スクール：#8 創薬育薬医療概論

CRAのための実践講座 第7回小居秀紀先生資料より改変)

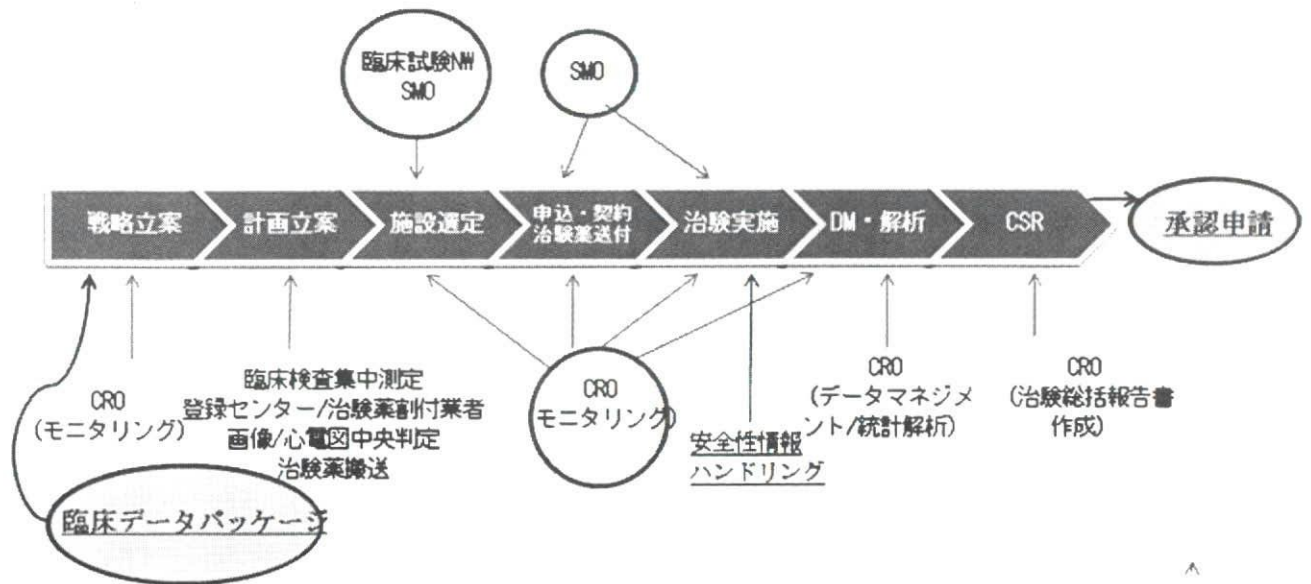
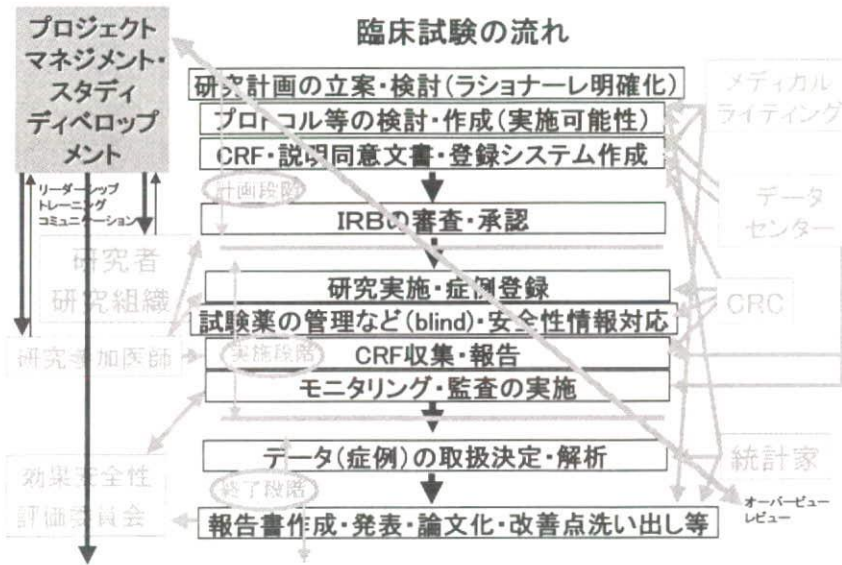


図2. 臨床試験の流れーチェックリスト



【計画段階 A】

- ① 研究のラショナルレ(臨床データパッケージ)
- ② 人と研究費の工面
- ③ COI の確認
- ④ SOP の確認
- ⑤ プロトコルの作成
- ⑥ CRF の作成
- ⑦ 同意説明文書の作成
- ⑧ 被験薬概要書の作成
- ⑨ 登録システムの作成
- ⑩ 当該臨床試験に特化した SOP について各施設に確認
- ⑪ 業務の委託
- ⑫ 被験者に対する補償措置
- ⑬ 実施医療機関の長への文書の事前提出
- ⑭ IRB の準備・審査・承認
- ⑮ 臨床試験実施の合意
- ⑯ 臨床試験の登録
- ⑰ 臨床試験計画の届け出

【実施段階 B】

- ① 被験薬の入手・管理・品質確保
- ② 症例登録
- ③ 効果安全性評価委員会
- ④ 安全性情報等の収集・報告(特に臨床的判断)
- ⑤ CRF 収集・報告
- ⑥ モニタリング(各実施医療機関に対して)
- ⑦ 監査(各実施医療機関、製薬企業や CRO などに対して→臨床試験のシステム(体制)と個々の臨床試験に対して)

【終了段階 C】

- ① 臨床試験の終了手続き
- ② データの取扱い決定・確定・解析(特に症例検討)
- ③ 総括報告書(承認申請関連)
- ④ 記録の保存の確認
- ⑤ 発表
- ⑥ 改善点の洗い出し

【略語】

COI: conflict of interest (利益相反)・SOP: standard operating procedure (標準業務手順書)・CRF: case report form (症例報告書)・IRB: institutional review board (治験審査委員会)・CRO: contract research organization (医薬品開発業務受託機関)

3) 各種臨床試験へのプロジェクトマネジメントとしての参画

国立成育医療センター成育医療臨床研究センターのメンバーが関わっている各種臨床試験について、プロジェクトマネジメントの側面から概説する。

1. 小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法医師主導治験

昨年度にも報告したように、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臨床試験には、研究開始段階の研究費獲得段階より On-the-Job Training (OJT) 的なプロジェクトマネジメントとしての関わりを持つことができています。

2004年以降、複数の免疫抑制薬投与下でも頻回再発型やステロイド依存性のままでステロイド薬から離脱できない本疾患に本剤を投与するというような症例報告がなされるようになったが、海外での適応や有効性及び安全性を明らかにするための臨床試験もなかったことから、2007年に入り、国立成育医療センター腎臓科（現神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野こども発育学部門）の飯島一誠先生を主任研究者とする研究班が発足し、承認申請を目的とした、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群でステロイド感受性を有するものの、頻回再発型やステロイド依存性となり、既存の治療では寛解を維持できずにステロイド薬から離脱できないものを対象とした臨床試験を社団法人日本医師会治験促進センターの研究費を受け、計画・実施することとなった。この医師主導治験について、国立成育医療センター成育臨床研究センターメンバーとして、私と佐古先生が治験調整医師となっている。

2007年11月、医薬品医療機器総合機構の対面助言を受けた結果、多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験及び薬物動態試

験として実施することとなったが、私たち治験調整医師が作成したそれまでのプロトコルを本格的に見直すことをはじめ、同意説明文書、さらに標準業務手順書 (Standard Operating Procedures: SOP) までも作成することになった。

(2.で展開した理論で言えば、少なくとも SOP に関しては、治験調整医師としてその内容を理解している必要はあるが、作成は専門の教育・訓練を受けた CRA が行うのが適当であり、最も実効的であるということになる。)

結局、2008年8月、治験届けを行った。2009年3月13日現在、多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験及び薬物動態試験はいずれも実施中である。なお、副作用情報関連では、幸いにも、当該医師主導治験内で起こったもので協議を必要としたものはなく、外国情報から得られた情報で当局報告をしたものが5報(2009年3月13日時点)となっている。

2. 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

昨年度にも報告したように、厚生労働科学研究費補助金（臨床応用基盤研究事業）（主任研究者：東京慈恵会医科大学附属病院小児科勝沼俊雄）には、主任研究者のご厚意により、国立成育医療センター成育医療臨床研究センターとしてご協力させていただいているところである。

小児気管支喘息重症発作に対する *l*-イソプロテレノール持続吸入療法の *RS*-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を計画（2009年3月13日現在、*l*-イソプロテレノール、*R*-サルブタモール、*S*-サルブタモールを測定対象化合物として、

薬物血中濃度測定はほぼ詰めたというところである)し、プロトコルの作成をしていくと同時に、その前段階の評価者間・評価者内の信頼性に関する試験を計画し、現在実施しているところである。

ここにも多くプロジェクトマネジメント的要素が含まれている。

3. ミトコンドリア病の病型 (Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis Stroke、MELAS) の L-アルギニン (静注・経口)

日本医師会治験推進センターによる治験推進研究事業 (主任研究者: 古賀靖敏) (旧)「発作寛解期 MELAS 患者を対象とした L-アルギニン経口製剤とプラセボとの多施設共同、ランダム化、二重盲検並行群間比較試験」と「急性期 MELAS 患者を対象とした L-アルギニン静注製剤とプラセボとの多施設共同、ランダム化、二重盲検並行群間比較試験」は諸般の事情により、「急性期 MELAS 患者を対象とした L-アルギニン静注製剤の多施設共同オープン試験」と「発作寛解期 MELAS 患者を対象とした L-アルギニン経口製剤の多施設共同オープン試験」に変更され、現在静注試験については実施中であると聞いている。

この医師主導治験では、計画立案から委託先との調整、スムーズな連携のために、国立成育医療センター成育臨床研究センターの一部スタッフが、プロトコル作成と CRF 作成のディスカッションに参画し、他の臨床試験の経験等からアドバイスを発行っており、現在は治験調整医師及び治験調整事務局を担っている。2009 年 3 月 13 日時点で、L-アルギニン静注製剤の多施設共同オープン試験は既に実施中、L-アルギニン経口製剤の多施設共同オープン試験については、およそ 1 ヶ月前に治験届を提出しているところと聞いている。

4. 小児腎移植のミコフェノール酸モフェチル (Mycophenolate Mofetil、MMF)

厚生労働科学研究費補助金 (医療技術実用化総合研究事業: 臨床試験推進研究)「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」(主任研究者: 飯島一誠)について。

ここでは、国内小児領域で、その有効性及び安全性を確認するための GCP を意識した、臨床試験が要求されている、小児腎移植で適応外使用されている MMF のラショナルレを踏まえたプロトコル作成、CRF 作成と同意文書作成の施設間の意見調整等について、国立成育医療センター成育医療臨床研究センタースタッフがプロジェクトマネジメントとしてのアドバイス調整を行った。

登録は 2007 年 1 月から 2009 年 1 月の 2 年間で、第 1 人目のエントリーは 2007 年 2 月に行われ、2009 年 3 月 13 日現在、25 例がエントリーされている。(最近の国内治療成績を考慮し、実際には期待以上の検出力が期待できることから、目標患者数設定は 50 名程⁶⁾とされたものの、実際にはそれには及ばなかった。)現在、臨床試験を終了しまとめの段階に入っている。

5. その他

昨年度にも報告したように、自主臨床試験である、初発小児特発性ネフローゼ症候群患者を対象としたプレドニゾロン国際法 (2 ヶ月投与) と長期投与法 (6 ヶ月投与) の有効性と安全性の多施設共同オープンランダム化比較試験 (研究代表者: 吉川徳茂) では、プロトコル作成 (プロトコルでの評価法決定、症例数設定などを含む)、CRF 作成と同意文書作成や施設選定のアドバイスについて、国立成育医療センター成育

医療臨床研究センター一部スタッフが主任研究者にプロジェクトマネジメント的アドバイスを行った。現在、実施中であると聞いている。

頻回再発型小児ネフローゼ症候群患者を対象としたシクロスポリン投与2時間後血中濃度値（低値調整群と高値調整群）のオープンランダム化比較試験、新生児・小児の鎮静を対象としたミダゾラムの有効性・安全性の確認及び薬物動態試験などにも、引き続き臨床研究センタースタッフが関与している。

6. 本年度実際に関わりを持ったプロジェクトから考えたプロジェクトマネジメントに対する総括

医師主導治験をはじめとして、その他の臨床試験のいずれもが、ICH-GCP レベルに近い、質の高いものを目指しつつ、国内多施設共同で予定あるいは既に実施されている。昨年度に引き続き、それらのいくつかの臨床試験に対しては、国立成育医療センター成育医療臨床研究センターがプロジェクトマネジメント業務的に関わりを持った。

ラショナルレを明確化し、その試験の位置付けをきちんと研究者間で認識・共有していくことは、臨床試験を適正に、また円滑に推進するために重要である。この中で、常に試験全体を俯瞰しつつ、振り返り検討しながら、方向性をとりまとめ、適時に適確な指示を出し、研究参加医師、データマネージャー、CRC や医学生物学統計家との作業を横断的に調整するプロジェクトマネジメントの考え方が大きな意味を持つことは確かである。

しかしながら、現時点での小児領域の臨床試験のプロジェクトマネジメントは、臨床試験に詳しい小児科医というリソースが限られているために、彼らが臨床試験に関係する（臨床）

専門医と協力し、その中で（臨床）専門医を教育しながら、他の主に CRA が執り行うプロジェクトマネジメント業務にも目配せしながら、「臨床データパッケージ（戦略立案のみならず、計画立案も含む）」、「安全性情報ハンドリング（の臨床的判断）」や「承認申請に係る部分（最終的な症例検討も含む）」部分の業務を中心に行っていくことが実効的であると考えられる。

この他のプロジェクトマネジメント業務と考えているある部分（「臨床データパッケージ（戦略立案のみならず、計画立案も含む）」、「安全性情報ハンドリング（の臨床的判断）」や「承認申請に係る部分（最終的な症例検討も含む）」以外のプロジェクトマネジメント業務）については、業務内容が臨床試験の種類によって極端に変わるものではないという効率面から言っても、その専門の教育や訓練を受けた CRA が SMO の知識も持ちつつ行う方がよいところが多い。CRA である彼らは、複数の小児領域の臨床試験を同時に取り扱うだけの能力が十分にあり、そこから蓄積されていく小児領域での知見（方法論）というものも将来的な財産になるものと考えられる。

4) 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である「小児の臨床研究推進に必要な人材育成と環境整備のための教育プログラム作成に関する研究」（主任研究者：中川雅生・分担研究者：土田 尚・大森 崇）との協賛

本研究班と同様に、小児領域での臨床研究を推進していくための厚生労働科学研究班（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である「小児の臨床研究推進に必要な人材育成と環境整備のための教育プログラム作成に関する研究」（主任研究者：中川雅生・分担研究者：土田 尚・大森 崇））と協賛する形で、

国立成育医療センターで「医療統計学セミナー」を実施した。

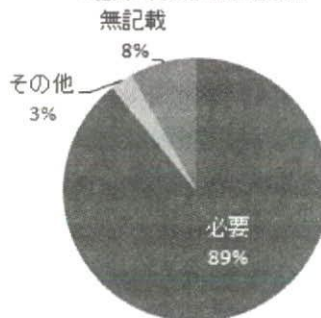
国立成育医療センターの医師、特に総合診療部レジデント(基本的には初期研修期間2年を終え、後期研修期間となる時期からの3年間。即ち、医師になって3年目以降)を対象に、本年度8月に、中川班分担研究者である大森崇先生が滋賀医科大学医学生に対して行ったと同内容で医療統計学セミナー講師をお願いし、医療統計学セミナーを2009年1月25日(日曜日)に実施した。

参加者は総合診療部レジデントにとどまらず、専門診療部、研究所や医事課職員にまで及んだ。午前午後ともにプログラム全体を終了できた出席者は39名で、その他にセミナースタッフが5名いた。午前中は「ランダム化比較試験」、「2グループ間の平均値を比較する」、「信頼区間を報告しよう」及び「何人の対象者が必要か? サンプルサイズ的设计」の講義であった。午後は「模擬研究をおこなってみよう」ということで、3~4名の全10グループに分かれて、JMP7を使用した実習となった。

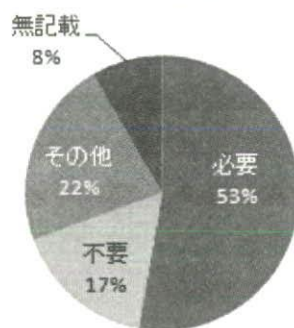
最後に医療統計学セミナー及び小児領域の臨床研究について尋ねたアンケートを行った。参加者36名から回答が得られた。アンケート結果等について、抜粋して以下に示す。

臨床研究の必要性については必要としたものが88.9%(32/36名)であった。小児領域の臨床研究に特化したところの教育について必要としたものは半数以上で、小児領域での臨床研究には成人領域とは違った配慮が必要であるかどうかについては必要としたものは72.2%(26/36名)に及んだ。

臨床研究の必要性



小児領域での臨床研究教育の必要性



参加者内訳

