

200916010A

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

中核病院としての小児治験・臨床研究体制の整備

(H21-臨研(機関)-一般-004)

平成21年度 総括・分担研究報告書

平成22(2010)年 4月

主任研究者 松井 陽

# 目 次

## I. 総括研究報告

- 中核病院としての小児治験・臨床研究体制の整備 ----- 1  
松井 陽  
図1 中核病院としての小児治験・臨床研究体制整備の概念図  
別添 平成21年度 治験・臨床研究体制整備進捗報告(中核病院)

## II. 分担研究報告

1. 拠点医療機関との連携、プロジェクトマネジメント体制整備と  
治験・臨床試験体制整備総括、-----21  
中村 秀文  
図1 成育を窓口とした小児治験ネットワークのイメージ  
図2 日本小児総合医療施設協議会との連携の模式図  
図3 積極的に実施したいと考えている領域(複数回答)  
表1 実施中/実施経験のある、主な治験調整医師・事務局業務  
表2 先行研究で作成した、臨床試験の作業チェックリスト
2. 臨床研究支援体制の総括 -----35  
藤本 純一郎
3. 施設内の臨床研究教育体制の整備 -----41  
横谷 進  
資料1 臨床研究センター参加記録  
資料2 臨床研究センター関係他研究班における参加記録
4. 医療機器開発体制の整備 -----65  
千葉 敏雄
5. 生物統計支援体制の整備に関する研究 -----69  
大橋 靖雄  
資料 平成21年度に人材育成対象者である生物統計家の関わった主な臨床研究の作業一覧
6. 大学病院の立場からの臨床研究教育プログラムの考案、実施、検証 -----75  
中川 雅生
7. データマネジメント・セントラルマネジメント体制整備 -----83  
瀧本 哲也
8. 疫学研究を中心とした臨床研究デザインの指導 -----91  
坂本 なほ子
9. 臨床試験審査・管理体制の整備 -----95  
栗山 猛  
様式1. 内部監査実施者選定書  
様式2. 内部監査実施者指名書  
様式3. 臨床試験監査チェックリスト  
様式4. 監査結果報告書  
様式5. 秘密保持契約書  
様式6. 臨床試験監査実施申込書  
(別添1) 臨床試験の監査に係る標準業務手順書(修正案)H21.7

10. 有害事象報告体制の確立	-----121
小村 誠	
別添1 臨床試験における有害事象の報告及び評価に係る標準業務手順書	
別添2 臨床試験における有害事象の報告及び評価に係る標準業務手順書(改定案)	
別添3 重篤な有害事象に関する報告書	
別添4 重篤な有害事象に関する報告書(案)	
11. 臨床試験支援体制整備	-----141
荻島 美奈子	
資料1 臨床研究支援体制	
資料2 臨床研究計画支援進捗表	
12. 小児科臨床研究教育プログラム開発	-----149
土田 尚	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----159
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----163
(追加資料1) 外部研修・視察・会議等詳細	
(追加資料2) 成育臨床研究セミナー基礎編	

## 総括研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（医療技術実用化総合事業）  
平成 21 年度総括研究報告書

中核病院としての小児治験・臨床研究体制の整備  
（全体総括と体制整備指）

研究代表者 国立成育医療センター病院長 松井 陽

研究要旨

中核病院として小児治験・臨床研究体制の整備を行い、恒常的なネットワークを構築することを目的として、拠点医療機関や全国の小児病院との連携の下に、下記の項目に取り組んだ。

具体的には、治験の体制整備を中村が補佐、また臨床研究体制構築を藤本が補佐し、(1)治験・臨床試験体制整備、拠点医療機関の連携、(2) プロジェクトマネジメント体制の整備、(3) 臨床研究教育体制の整備、臨床研究教育プログラム開発、(4) 医療機器開発体制の整備、(5) 生物統計支援体制の整備、(6) 臨床試験審査・管理体制の整備、有害事象報告体制の徹底と運用、(7) 臨床試験支援体制整備、(8) データマネジメント・セントラルマネジメント体制整備、(9) 疫学研究を中心とした臨床研究デザインの指導を行った。今年度、一部常勤スタッフの増員も実施され、中核病院に対して設定されている平成 21 年度の体制整備のマイルストーンについても、概ね一定レベルまで達成できた。一部整備が遅れている点についても平成 22 年度の独立法人化後早期に達成可能な範囲である。研究終了後の体制の恒常的な維持に向けて、まだ多くの課題が残されているが、独立法人化後には、臨床研究に重点を置いた体制をとるとされており、さらなる体制整備に取り組む予定である。

研究分担者

中村 秀文	国立成育医療センター病院
藤本 純一郎	国立成育医療センター研究所
横谷 進	国立成育医療センター病院
千葉 敏雄	国立成育医療センター病院
大橋 靖雄	東京大学大学院医学系研究科
中川 雅生	滋賀医科大学医学部小児科
瀧本 哲也	国立成育医療センター研究所
坂本 なほ子	国立成育医療センター研究所
栗山 猛	国立成育医療センター病院
小村 誠	国立成育医療センター病院
徳久 美奈子	国立成育医療センター病院
土田 尚	国立成育医療センター病院

A. 研究目的

拠点医療機関や全国の小児病院と連携し、中核病院として小児治験・臨床研究体制の整備を行い、恒常的なネットワークを構築する。

B. 研究方法

治験の体制整備を中村が補佐、また臨床研究体制構築を藤本が補佐し、各研究分担者がそれぞれの分担課題に取り組むことにより、小児治験・臨床研究体制の整備を行う。具体的に以下の担当について作業を進める。

- (1) 治験・臨床試験体制整備、拠点医療機関の連携（中村、栗山、荻島）
- (2) プロジェクトマネジメント体制の整備（中村、土田）
- (3) 臨床研究教育体制の整備、臨床研究教育プログラム開発（横谷、中川、土田）

- (4) 医療機器開発体制の整備（千葉）
- (5) 生物統計支援体制の整備（大橋）
- (6) 臨床試験審査・管理体制の整備，有害事象報告体制の徹底と運用（栗山，小村）
- (7) 臨床試験支援体制整備（荻島）
- (8) データマネジメント・セントラルマネジメント体制整備（瀧本）
- (9) 疫学研究を中心とした臨床研究デザインの指導（坂本）

（倫理面への配慮）

臨床研究の実施・支援については，関連倫理指針を順守し，また医師主導治験・治験については「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する法令」等を遵守して体制を整備した。

### C. 研究結果

申請の際に提示した，中核病院としての小児治験・臨床研究体制整備の概念図を図 1. に示す。国立成育医療センターに内部組織として立ち上げた「成育医療臨床研究センター」では，整備目標を達成するために，施設内にいる研究分担者からなる会議を運営委員会と称して月例化し，進捗状況報告，仮題検討，短期計画の検討などを行った。また「臨床研究倫理」に係る研修会や若手研究者を対象とした「成育臨床研究セミナー基礎編」等の実施支援も行い，研究分担者間の活動のコーディネーションを行った。さらに藤本は研究所副所長の立場から，病院・研究所関連形の推進を図るために，研究所内での病院との連携の具体例について調査もした。

「新たな治験活性化 5 ヶ年計画」の「中間見直しに関する検討会」での検討内容は研究分担者・研究協力者と共有され，平成 22 年 4 月の独立法人化後にむけた体制整備準備に活用された。厚生労働省に提出した「平成 21 年度 治験・臨床研究体制整備進捗報告（中核病院）」（研究代表者報告書の別添資料 1）にあるとおり，平成 21 年度の体制整備のマイルストーンについては，概ね一定レベルまで達成しており，一部整備が遅れている点についても平成 22 年度の独立法人化後早期に達成可能な範囲である。

以下，活動の内容を簡潔に記す。

#### (1) 治験・臨床試験体制整備，拠点医療機関の連携

3 小児拠点医療機関を含む，日本小児総合医療施設協議会加盟施設との連携を進め，ネットワーク代表施設として治験体制データを集約し，製薬企業の希望に応じて，症例数等の情報提示を概ね一週間以内に製薬企業に行う体制を整備した。この小児治験ネットワークを活用して海外との連携・国際共同研究を進めるために，欧米・アジアの臨床研究関係者とも意見交換・情報交換を進めた。また 3 小児拠点医療機関とは採血点の多い薬物動態試験（治験）を共同実施した。この治験については，計画・立案から承認申請後のアドバイスまで積極的に関与した。ワクチン治験では，開業医からの紹介体制や，産科退院の際に，児を対象とした治験の説明の体制を作り，また新型インフルエンザワクチンについては企業の依頼日から 60 例の登録・初回投与終了までを 26 日で達成するなど，効率的な治験実施の体制を整備した。平成 22 年度に向けて，計画・立案から申請後のアドバイスまで開発企業に出来る体制の整備も，徐々に進めている。人員については，平成 21 年 10 月に医師 1 名，看護師 1 名，薬剤師 1.5 名が増員され，研究終了後の体制維持の足がかりが出来た。

また他施設との連携にはウェブ会議を活用し，アセント文書の検討，症例登録スピードを上げるための工夫についての意見・情報交換，医師主導治験調整業務の打ち合わせなどに効果を発揮した。今後は治験の共同説明会等にもウェブ会議を活用したいと考えている。

#### (2) プロジェクトマネジメント体制の整備

立案・実施・解析からその後の対応までを管理・調整するプロジェクトマネジメントを 2 プロジェクト（4 プロトコル）の医師主導治験や，多施設臨床試験を中心に実施した。臨床試験 2 試験で症例検討会の支援を行い，解析の終了と論文化が進められ，また確実に製薬企業の適応拡大のためのデータとしても活用されるよう，アドバイス・連携を行った。具体的に行ったプロジェクトマネジメント作業の

内容と、これまでに経験を蓄積したプロジェクトマネジメント・医師主導調整業務の内容については、中村研究分担者の報告書を参照されたい。

### (3) 臨床研究教育体制の整備、臨床研究教育プログラム開発

横谷、土田、中川が中心となり、藤本、中川に加えて、研究分担者の多くも参加した形で行われた。若手医師の教育については、横谷と中川が中心となって関わり、すでに臨床の基礎を修得したものが、優れた臨床研究の担い手、および、指導者となることができるように、2-3年間の教育・研修を試行した。そのプログラムに2009年度に3人のフェロー（人材育成対象者）医師が参加した。すべてのフェローが3-4年目となったため、実践的な臨床研究への参画を果たせるように、実際の臨床試験・医師主導治験に参加するオンザジョブトレーニング（OJT）と、臨床研究計画支援に、生物統計家のフェローと共に指導者として関わる機会を多く取り入れた。それらを通して、フェローは臨床研究の普及・指導の担い手として成長することができた。

臨床研究の推進のために、施設内の医師からの申請に答えて研究計画立案に関わる支援を行った。2009年4月以降は5件の支援の申請があり、それらに対してフェローが中心となって研究計画検討を行い、必要に応じて繰り返し、レベルの高い臨床研究になるよう議論を進めた。

教育についての検討は土田と中川が中心となって行った。本研究班の先行研究及び「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」研究班（研究代表者：中川雅生）の成果を活用・評価し、その結果を踏まえて、若手研究者等を対象とした「成育臨床研究セミナー（基礎編）」を2009年12月18日に開催し、内外から80名超の参加者を得た。その他にも、外部講師の招聘によるグランドラウンド形式の講義が2回行われたほか、施設内倫理委員会と連携し、臨床研究を実施するにあたっての倫理的配慮に係る研修会も3回行われた。

外部研究分担者である中川による、滋賀医大における臨床研究に対する医師を中心とした意識調査によると、「健康被害に対する補償」や「研究者の教育」についての認知度が50%以下であった。また、臨床研究の事前登録の必要性について知っていたのも35%にとどまっていた。また、臨床研究支援体制の充実を期待する医療スタッフが多いことも明らかとなった。国立成育医療センターで行われた「成育臨床研究セミナー（基礎編）」への参加者に対する調査でも、参加者の多くが、臨床研究を実施する上で必要とされる基本的な知識を取得することを望んでいることが明らかとなった。

### (4) 医療機器開発体制の整備

研究分担者の千葉の調査により、医薬品と同様に医療機器についても海外との開発ラグが大きい。わが国でも法的・制度的改善（臨床研究、治験、薬事法など）により、審査期間の短縮を目指す努力が行政・民間の双方から行われるようになってきていることが明らかになった。しかしながら、医療機器の承認申請（および、治験申請、臨床研究の立案とそのための機器使用承認IDEの体制など）の段階で、大きな壁がいまだ存在しているとのことである。千葉は以下を提言している。

1. 行政以外の視点からも、医療現場のニーズと個々の企業の有する技術のマッチングを図るための情報集積システムを確立すること。
2. 現場での機器試用から得られた改良点などを常にフィードバックできる（承認ないし治験申請後の段階においても）サイクルを開いておくこと。
3. これら1,2の点を効率的に支援する専門のコーディネーターをおくこと

### (5) 生物統計支援体制の整備

先行研究で育成した生物統計家・若手医師による、統計支援、指導、プロトコル作成支援の体制の強化を進めた。進行中の小児腎臓病領域の臨床試験4試験（うち2試験は医師主導治験）及び、MELAS医師主導治験2試験を中心に統計支援を実施した。人材育成対象者である生物統計家は、小児腎臓病、



小児固形腫瘍、胎児治療、外科、新生児等の領域での作業を主に行い、最終解析計画立案、最終解析計画書作成、最終解析、主解析報告書作成、中間解析計画書作成、中間解析、試験デザイン、症例数設計、検査基準値曲線作成、プロトコル作成、研究計画立案、研究結果の論文化に参画した。また、医師とチームで、主に国立成育医療センター内の研究者に対する臨床研究計画検討も支援した。

#### (6) 臨床試験審査・管理体制の整備、有害事象報告体制の徹底と運用

臨床試験においても治験に準じた品質保証を履行していくことが被験者の安全と研究の質を担保する意味からも重要である。今年度は、先行研究により実施した臨床試験監査の経験を踏まえ、監査実施手順の検証及び手順書の改訂作業を行い、平成22年4月の独立法人化後に備えた。また、「臨床研究に関する倫理指針」の改正を踏まえ、他団体・他施設における臨床研究の支援状況についても情報収集し、独立法人化後の本格的な小児治験・臨床研究審査・管理体制整備のための準備を行った。

有害事象報告については、平成20年7月に臨床研究に関する倫理指針が改正されたことに伴い、「臨床試験における有害事象の報告及び評価に係る標準業務手順書」を見直した。また、有害事象が速やかに報告できるよう「重篤な有害事象に関する報告書」の内容についても見直した。特に、内容を簡潔にし、必要なものに限って厚生労働省への報告書式の記載を求める形とした。

#### (7) 臨床試験支援体制整備

臨床試験支援は、治験管理室のCRCが中心になって行った。研究分担者の荻島は、臨床研究計画検討会及び臨床研究実施支援についての案内を定期的に施設内に配信し、臨床研究計画検討会についてはその進捗チェックを進捗表を用いて行った。平成21年度に実施支援の要望があった研究は5試験であった。計画段階から検討を要するものについてはフェロー医師と協力し、研究費申請を支援し、また、喘息領域の試験では、院内の実施体制整備から各部署での説明会開催、データセンターとの連絡など、

実施に向けて幅広く支援を行った。その他2試験で、重篤な有害事象報告や終了申請の手続きなど、倫理委員会への報告に関わる事務的な処理についてもCRCが支援を行った。

3拠点医療機関を含む、他の小児治験実施施設とは、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。また、小児治験拠点医療機関3施設との合計4施設で定期的にミーティングやTV会議を開き、積極的に交流を図り、連携を深めている。

統一アセント文書の検討では、4施設で共同して作成したアセント文書を依頼者へ提供し、またその内容についてのアンケートを作成し、調査を実施中である。他の企業主導治験においても必要に応じて、アセント文書の作成を引き受けている。現在は統一アセント文書の見直し・改訂作業に着手している。

日本小児総合医療施設協議会施設とのネットワーク構築についても、その実務作業の多くをCRCが行った。

#### (8) データマネジメント・セントラルマネジメント体制整備

研究分担者の瀧本が中心となり、作業を進めている。神経芽腫の2つの臨床試験について、昨年度から引き続きデータ管理を行った。データベースへの入力も完了し、転帰調査、および未回収のCRF、Correction Log Form (CLF)の督促を進めており、終了次第、最終解析が行われる。

また、臨床試験に参加しない神経芽腫症例の中央診断、および臨床経過のフォローアップや、再発神経芽腫症例の観察研究を企画し、データセンターで研究計画書およびCRFを作成した。さらに神経芽腫の3つのリスク(低、中間、高)についての新規の臨床試験の研究計画書の作成支援およびCRF作成を現在行っている。小児脳腫瘍領域では、新たに2つの臨床試験について、新たにデータ管理を開始し、平成21年7月25日にキックオフミーティングを行い、症例登録を開始している。

手順の見直しも行き、「多施設臨床研究支援部門における標準業務手順書」の中で、実際の経験に基



づいて「臨床試験実施計画書においてデータセンターが担当して作成する章」「CLF の様式」「定期モニタリング手順」の項を修正した。

小児がん以外の疾患の臨床研究支援も徐々に開始しており、国立成育医療センターで実施された生体肝移植症例のデータベース作成、および NEMO 異常症等による腸炎実態調査を開始した。

#### (9) 疫学研究を中心とした臨床研究デザインの指導

研究分担者の坂本が主に作業を行った。電子カルテから独立した形で部門システムに専門的なデータが詳細に蓄積されており、そのデータを利用した二次利用研究についての相談が増加しつつある。本来であれば、通常の研究計画と同じ手順で研究を進めるべきであるが、研究経験が少ない医師が実施する場合、「仮説→妥当なデータセット作成→解析」という手順で進めることが困難であることが分かった。「研究仮説」や「検定仮説」を立てることが困難なようであり、専門家の立場からアドバイスが行われた。

#### D. 考察

「新たな治験活性化 5 ヶ年計画」の中間見直しによる平成 22 年度のマイルストーンについてはほぼ達成できており、一部スタッフの常勤化（正規職員採用）も達成することが出来た。研究終了後の体制の恒常的な維持に向けて、まだ多くの課題が残されており、今後さらなる整備を続けていかねばならない。

##### (1) 治験・臨床試験体制整備、拠点医療機関の連携

日本小児総合医療施設協議会との連携については独立法人化後の理事長予定者である加藤総長も極めて前向きであり、独立法人化後に連携体制が加速することが期待される。今後はさらに、1) 中央 IRB 設置とその効率的運用の可能性、2) 手続き・契約などの一括窓口としての対応の可能性、3) 共同 HP やパンフレットの作成、等についても検討を進める。欧米やアジアに対しても連携のための働きかけを開始していることから、英語のパンフレット

作成や HP 作成について、また英語で対応できる、事務局員、薬事担当者等の配置も、必要に応じて検討していく必要がある。

##### (2) プロジェクトマネジメント体制の整備

プロジェクトマネジメント機能は中核病院に必須な機能であり、経験・ノウハウの蓄積がその強化には重要である。医師主導治験の計画・立案・実施・調整から終了後の総括報告書作成、企業の申請後の詳細なアドバイスまでについて、手厚く管理・調整を行う機能の多くは、治験や臨床試験に共通して必要な重要な機能である。施設外の小児科医からも、治験や臨床試験の具体的方法や支援の可能性等についての問い合わせも受けるようになっており、さらに体制を強化していきたいと考えている。このような作業が出来る医師は一部の医師・薬剤師に限られており、また中心となって研究を進める研究者の理解度に応じて支援の内容も変わってくるため、その作業もまだシステマティックにはなっていない。さらに検討を進めたい。

また独立法人化後は、作業に対する対価も明確にした上で、予算の確保等に努める必要がある。国立成育医療センターにおいて、今後プロジェクトマネジメントや臨床研究支援の体制整備を進めるにあたって、どのように採算性を確保することができるか、十分に検討していかねばならない。来年度は各種作業・支援のポイント表作成も検討していきたい。

##### (3) 臨床研究教育体制の整備、臨床研究教育プログラム開発

臨床研究については、3 年目以降のフェローが主体的に活動することにより成果を上げたが、効果的で持続可能な教育体制の確立のためには、より多くの現場で使用できるカリキュラムを確立すること、経験年数の異なったフェローが各「学年」に複数人所属するような、人的に強化された組織を作り上げることが、今後の発展のために求められる。平成 22 年度には新たに一名のフェロー医師が研修をスタートすることになっており、そのトレーニングを通して、より具体的なカリキュラムを検討していける

と考えている。

教育については、今年度は基礎的な教育を重点に考えると同時に、「臨床研究計画検討会」等でのOJTも進めた。来年度はさらに、教育の在り方を検討し、e-learning等も活用し、よりシステムティックな教育体制の検討、対外的な教育体制の検討等も進めていけると考えている。

#### (4) 医療機器開発体制の整備

小児では、胎児治療に限らず、多くの医療機器が現場の工夫により小児用にサイズを変える・転用されるなどして使われている。機器自体の研究開発とともに、今回の構想達成のための方策の検討が進めたい。

#### (5) 生物統計支援体制の整備

人材育成対象者の生物統計家は臨床家との協議を通じて様々な経験を積むことが出来ている。しかし、支援している臨床試験の多くが未だに終了していないことから、試験の準備・計画立案と初歩的な研究デザインについての関与が多く、今後終了する試験についてさらに、解析・解析報告書作成にも関与する。試験運営支援・データ管理の多くはNPO法人日本臨床研究支援ユニットあるいは国立成育医療センターで行ったため、データベース構築やデータ管理、解析データの確認などを体系的に把握できており、小児の研究に汎用性のある体制が確立されつつある。

しかしながら体制整備としてみると、臨床試験統計家は未だ常勤雇用されていない。全国的にも上級生物統計家の確保が難しくなっており、また新しい統計デザインの開拓なども進んでおり、複数の生物統計家の常駐が中核病院としての機能には必須であると考えられる。平成22年4月の独立法人化後には、可能な限り速やかに、生物統計家の常勤化を進めるべきである。

#### (6) 臨床試験審査・管理体制の整備、有害事象報告体制の徹底と運用

監査実施手順の検証及び手順書の改訂作業を行い、本来は実際の監査作業を進める予定であったが、独立法人化後に詳細を検討すべきであるという、事

務部門からの意見が強く、今年度は案として終了する。多施設臨床試験では外部監査は既に実施されているし、新しい臨床研究に関する倫理指針では、臨床研究機関の長が自施設で行われている臨床研究の適正な実施の確保のための措置を講じなければならず、また自己点検をすることが明記されている。そのための重要な方策として内部監査の実施が必須である。

有害事象報告については、臨床研究を実施しているすべての医師が適切に報告できているかの現状把握は、監査件数が少ないために十分に出来ない。より現場医師の負担を減らすために、まずは内容を最低限の内容に修正した。今後さらに周知を徹底し、監査による品質管理も進めていきたい。独立法人化後には、臨床試験を実施する上で必要不可欠である各種の事務的手続き、倫理指針に則した試験計画支援、倫理審査委員会の機能強化など事務局の役割も重要であり、体制強化も必要である。

#### (7) 臨床試験支援体制整備

限られたマンパワーで臨床研究の支援を行っていることから、まだ施設の臨床研究全体を支援できる体制とはほどとおい。また、依頼された研究計画検討についても、依頼者側の都合で班会議の直前に依頼を受けたため十分な検討が不可能な案件や、相談を受けてアドバイスをしたもののそれが反映されずに倫理審査に提出された案件等もあり、現在では相談内容によって支援の仕方・程度を加減するようにしている。一方、重点的な支援が必要なものについてはフェロー医師等が倫理審査委員会に同席する等、より手厚い支援の実施を開始した。

CRCが実施に介入している試験では、臨床試験に対する医師の意識改革がなされてきており、医師と協力して臨床試験の質の向上を目指している。また、重篤な有害事象報告や終了報告申請に対応するなど、院内の倫理委員会の規定に沿って試験を実施することができている。実施の面においてCRCが支援を行うことにより、臨床試験の質を向上させることができることは明らかであり、今後より多くの試験の実施支援が行えるよう体制を整備したい。

他の拠点医療機関や小児医療施設等の CRC とは、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体制が出来ている。統一アセント文書の検討についても、さらに広く専門家などの意見を求め、アンケートの回答結果と合わせて、CRC を中心に検討・改訂を進めていく。

#### (8) データマネジメント・セントラルマネジメント体制整備

先行研究で進めてきたデータセンター整備は、多施設共同の臨床試験・臨床研究支援の拠点として大きな意義を持つ。小児がんのような希少疾患について本邦における実態を把握したり、臨床試験を実施したりする体制は不可欠である。本研究の目的は体制整備であり、具体的なプロジェクトを進めていくために、個々の学会や公的研究費による疾患研究グループと共同作業を進めている。現在行っている臨床試験支援を今後も継続していくとともに、新たな研究グループとの提携も視野に入れていきたい。また、臨床試験だけでなく、より多くの症例を対象とする観察研究の支援も重要である。手順については、まだ経験していない作業もあることから、これらの経験も踏まえつつ、今後も断続的な改訂を続け、最終的な形態に完成させたい。

小児がんは希少疾患におけるひとつのモデルとなり得るが、国立成育医療センターの性格上、対象を小児がん以外にも広げていくことが重要である。本年度に生体肝移植および NEMO 異常症を対象とした臨床研究支援にも着手したが、今後さらに対象を広げていきたい。

#### (9) 疫学研究を中心とした臨床研究デザインの指導

本来の研究のステップでは、最初にリサーチクエスション（目的）があり、それに関連する文献を検索し、答えが見つからなかった場合に、その疑問に対する答えを導くための研究をデザインし、実施、解析を行い答えを得る、というものである。基本的には、1つの疑問に対して、1つの研究をデザイン

し実施するが、既存のデータを二次的に利用する場合、このステップを踏み外しがちになること、研究デザインを作成することが難しくなることが明らかになった。

既存データを利用する場合、目の前に様々なデータが存在し情報過多になり、経験の少ない医師の場合は疑問点を整理できず、1つに集約できなくなる。結論からいえば、それぞれの疑問に対して、いくつかの研究に分けて、研究をデザインすることで解消されるため、その教育を行っていく必要がある。

二次利用研究は、研究の目的にかなう対象者数が不十分であったり、データの質が不適切である可能性もある。しかし、経済的であり、幅広いデータを利用することが可能であるという長所があり、特に大規模研究を実施するための preliminary な情報収集に有用と考える。

研究デザインの相談は、ある程度、その分野での知識が備わっていないと対応できない。したがって、単独で自分の研究をデザインできる研究実施医師を育成するとともに、相談に対応できる人材が様々な分野で必要であり、今後、増員が不可欠である。

#### E. 結論

研究分担者と協力し、また拠点医療機関や全国の小児病院と連携し、中核病院として小児治験・臨床研究体制の整備をすすめた。平成 21 年度の体制整備のマイルストーンについては、概ね一定レベルまで達成しており、一部整備が遅れている点についても平成 22 年度の独立法人化後早期に達成可能な範囲である。研究終了後の体制の恒常的な維持に向けて、まだ多くの課題が残されているが、独立法人化後には、臨床研究に重点を置いてさらなる体制整備に取り組む予定である。

#### F. 研究危険情報

特になし

## G 研究発表

### 1. 論文発表等

- ・ 乾あやの、位田 忍、須磨崎亮、長田郁夫、虫明  
聡太郎、藤澤知雄、松井 陽：「本邦における小児  
期の劇症肝不全」日本腹部救急医学会雑誌  
2009,29(4):583-89

- ・ Akira Matsui, Overview of the Etiology of  
Biliary Atresia. In Matsui A (ed): Biliary Atresia  
pp10-12. Kodansha Shuppan Service Center,  
Tokyo, 2009

### 2. 学会発表等

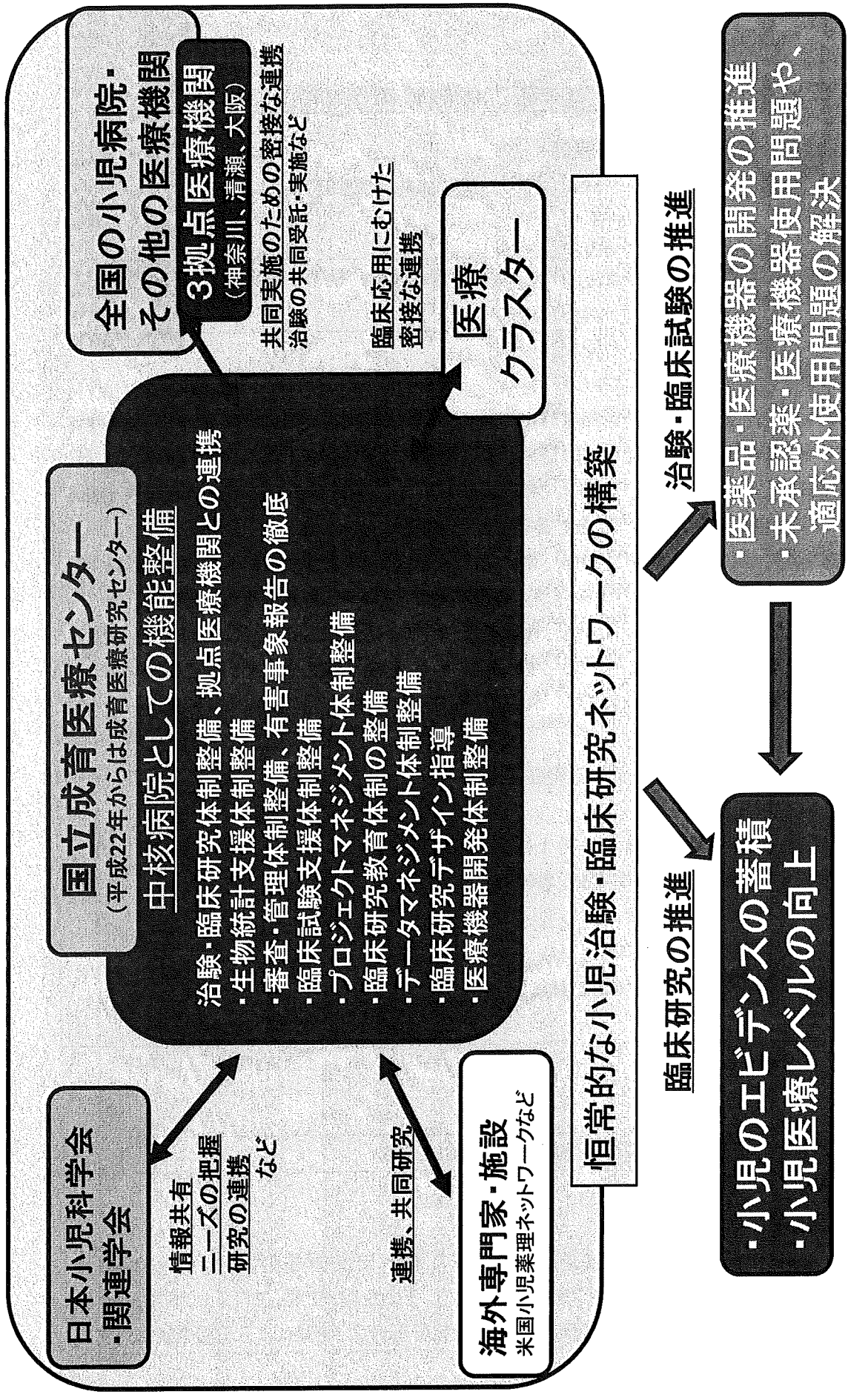


図1. 中核病院としての小児治験・臨床研究体制整備の概念図

## 平成 21 年度 治験・臨床研究体制整備進捗報告(中核病院)

### 1. マイルストーンに基づく進捗評価

以下の各項について、該当する□に✓の上、具体的内容等を記載してください。

#### <人材>

治験に限らず臨床研究も支援する CRC や、経験を積み教育的役割を担う CRC 等を雇用している。

#### ■整備済み

##### <具体的整備内容>

医師から希望のあった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、被験者スクリーニング、スケジュール管理、CRF 記入、関係部署との調整、有害事象発生時の対応など、治験に準じた支援を行っている。しかし、CRC の数が少なく、治験への対応でほぼ手一杯であるため、すべての臨床試験・臨床研究を支援できる状況にはなっていない。

非常勤で認定 CRC1名を採用しており、常勤 CRC とともに、毎週 CRC ミーティングを開催して、経験の若い CRC の指導を行っている。また、外部研修なども活用した教育も進めている。

以下に記したように増員が進んでおり、体制強化中である。さらに、平成22年4月の独立法人化以降は研究開発に力点を置くことになっていることから、さらにCRCの配備、教育体制の強化、臨床研究支援体制強化が期待される。

##### <参考>

実働 CRC 人数(平成 21 年 3 月 1 日現在)

・常勤:2名(看護師2名)

\*その他1名の常勤枠を確保(4月1日に1名増員予定)

・非常勤(派遣も含む):2名(薬剤師、看護師)

未整備または整備途中

<現状・整備が遅れている原因・今後の対策>

#### <機能>

医師主導治験の企画運営、調整等の事務局機能を有している。

#### ■整備済み

##### <具体的整備内容>

当センターでは、小児科領域における医師主導治験の実施・支援・調整の体制が国内で最も充実しており、常勤及び非常勤のスタッフを配置している。その企画・立案、プロジェクトマネジメント、実施、実施支援、終了後の症例検討会実施、総括報告書作成、企業による承認申請に対する

アドバイス、承認申請後の企業アドバイスまでの、すべての経験を有し、その経験を蓄積して、他施設の調整医師・実施医師に対してのアドバイスも行っている。現在は、中枢神経領域におけるL-アルギニン医師主導治験(2試験)の遠隔での治験調整事務局業務を専任者を配置して実施しており、また小児腎臓領域におけるリツキシマブ医師主導治験(2試験)の治験調整事務局の支援も遠隔で実施中である。さらに、現在検討されている小児科領域の複数の医師主導治験についても、その立案や体制の立ち上げからアドバイスを行っている。しかし、これらの業務は専門的スキルを有する少数の医師等に依存しており、期待される多数の医師主導治験を速度を持って推進できる状況にはない。〈参考〉

医師主導治験調整事務局の実績(3件、5試験)

- ・クエン酸フェンタニル:承認済み
- ・L-アルギニン:治験実施中
- ・リツキシマブ:治験実施中

□未整備または整備途中

〈現状・整備が遅れている原因・今後の対策〉

治験・臨床研究実施支援体制を活用し、拠点医療機関等と共同して治験・臨床研究を計画し、実施している。

■整備済み

〈具体的整備内容〉

拠点医療機関 3 施設（東京都立清瀬小児病院、神奈川県立こども医療センター、地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立母子保健総合医療センター）と連携し、体制整備についての意見交換を継続的に行い、必要に応じてアドバイスしている。また共同で、本邦では実施が困難とされている8回採血を伴う単回投与後の小児薬物動態試験を実施した。この企業治験については、計画・立案から参画し、さらに承認申請後の医薬品医療機器総合機構相談への対応、用量設定についてのアドバイスまで行った。

さらに平成20年度末からは、この3施設を含む日本小児医療施設協議会参加施設（全国の主要小児病院）全体の治験実施体制や受け入れ可能領域などのデータベースを作成し、平成21年1月以降4件の治験課題について迅速に参加施設の治験実施可能性調査・症例数調査等を行い、企業へ情報提供を行った（平成22年3月時点では原則として1週間以内に回答可能）。特にてんかん重積を対象とする1治験については、企業が低年齢を対象とする治験の実施をほぼ諦めていたが、実施可能であるという情報を提示したことにより、最低年齢2歳までの小児治験が可能となった。今後書式の統一や共同IRB設置などについても検討を進める予定である。

また、遠隔で医師主導治験の調整業務支援を2件行っているが、拠点医療機関である久留米大学の医師主導治験調整医師や、神戸大学の医師主導治験事務局スタッフとは、メー



ル、テレビ会議、会議で連携をとっており、立案から実施までを共同で行っている。

平成20年度からはテレビ会議システムを導入し、これら施設との連携・情報共有をより緊密に行うことが出来るようになった。その他、「インフォームド・アセント」フォームの統一化に向けた取り組みもこれら拠点医療機関などと始めており、その成果の公表に向けて準備を進めている。

未整備または整備途中

<現状・整備が遅れている原因・今後の対策>

中核病院及び連携する拠点医療機関のスタッフを対象として、多忙な医療職が履修しやすい利便性の高い効果的な研修プログラム、各種専門研修コースを作成・提供している(既存の e-learning システムや研修プログラム等と積極的活用も期待される)。

■整備済み

<具体的整備内容>

平成21年12月18日に「成育臨床研究セミナー(9:00~16:50)基礎編」を主催し、当センター職員並びに拠点医療機関のスタッフも含み、幅広く参加できる研修プログラムを提供した。

今後、同セミナーを含めた各種セミナーの内容をセンターHPに掲載するとともに、e-learning による履修も計画中である。また、ICRweb 等外部の e-learning についても情報提供し、履修を推奨している。

なお、当センターの独立行政法人化に伴って改修予定のセンターHP、センター内イントラネットにコンテンツを作成予定である。

未整備または整備途中

<現状・整備が遅れている原因・今後の対策>

<患者対応>

患者と医療従事者とのコミュニケーションを助け、治験・臨床研究に関する情報提供が可能な「患者向け相談窓口機能」を有している。

■整備済み

<具体的整備内容>

治験に参加した被験者についての「患者向け相談窓口機能」は治験管理室がその役割を担っている。治験管理室は容易に患者が訪問できるエリアにあり、CRC が被験者(患児及び保護者)の不安や不信感の軽減に務めている。平成19年度から、治験患者専用夜間休日緊急連絡窓口を開設し(CRC が専用の携帯電話を所有)、夜間・休日における緊急時にも迅速に対応できるよう

にしている。なお、治験に参加している被験者には治験参加中に専用診察券を発行し、医療従事者が視覚的に治験参加被験者であることが分かるようにしており、また電子カルテ上から容易に、緊急対応の内容、担当医師・CRCなどが分かるようになっている。

独立行政法人化に伴って改修予定のセンターHPでは、外部からの情報入手がより行いやすいように構成・コンテンツも変更予定であり、現在準備中である。

未整備または整備途中

<現状・整備が遅れている原因・今後の対策>

連携する医療機関において、重篤な有害事象が発生した被験者の診療を受け入れる機能を有している。

整備済み

<具体的整備内容>

近隣の治験実施医療機関からの求めに応じ、治験実施についてのIRB審議も当センターで行い、重篤な有害事象が発生した場合の被験者の緊急時受入れ施設として機能した経験を有している。当該依頼があった場合には、当センターで実施している治験と同様に、あらかじめ電子カルテに医療機関の連絡先、担当医師への緊急連絡先を掲載し周知するなど、救急診療時にも対応する体制を整えている。

未整備または整備途中

<現状・整備が遅れている原因・今後の対策>

治験・臨床研究に参加した被験者に対して、希望時には当該治験・臨床研究の結果が提供されることを説明文書等により周知している。

整備済み

<具体的整備内容>

未整備または整備途中

<現状・整備が遅れている原因・今後の対策>

治験に参加した被験者には、治験薬のその後の結果(承認取得、上市されたかなど)、遺伝子検査結果(該当する場合)、盲検試験のキーオープン結果(該当する場合)など情報提供しているが、説明文書に当該事項についてルーチンでは記載していないため、今後、説明文書への記載方法について検討し、対応する。

臨床試験・臨床研究についても周知が徹底していないため、今後整備を進めていく予定である。

<事務・IRB等>

専門部門を持ち、「4. (2)医療機関の治験契約に係る窓口機能の一層の強化と効率化への課題」に掲げる、窓口の一元化、治験関係書式の統一化等が図られている。

■整備済み

<具体的整備内容>

治験に係る事務手続きについては、治験管理室にて窓口の一元化を図っている。また、治験関係書式については、「治験の依頼等に係る統一書式(平成19年12月21日付医政研発第1221002号 厚生労働省医政局研究開発振興課長通知)」の通知を受けて、治験に係る標準業務手順書を迅速に改訂し、平成20年4月より統一書式を導入している。

未整備または整備途中

<現状・整備が遅れている原因・今後の対策>

IRB等の審査の質的向上と透明化を図るため、IRB等の委員への教育を定期的(1回/年程度)に行い、IRB等の設置や審査委員・議事概要(個人情報、企業秘密等の秘密保持契約に抵触するものを除く。)を積極的かつ速やかに公開している。

整備済み

<具体的整備内容・公開場所(URL等も含む)>

■未整備または整備途中

<現状・整備が遅れている原因・今後の対策>

平成21年度に一回、倫理委員会委員を対象として臨床研究に係る倫理指針の改訂に係る研修会を行ったが、定例化には至っていない。IRB委員への教育については、臨床試験の倫理的配慮、補償・賠償に関する法的観点などの教育を実施したが、スケジュールや内容などを明文化・体系化していないため、平成22年度中に整備する予定である。

IRBの委員名簿、議事概要(治験依頼者の了解後)については、センターHPで速やかに公開している。

患者や治験依頼者向けに院内の治験実施体制や契約手続に必要な書類、治験・臨床研究の実績、領域・疾患別患者数等の情報(個人情報、企業秘密等の秘密保持契約に抵触するものを除く。)を積極的に更新しかつ公開している。

整備済み

<具体的整備内容・公開場所(URL等も含む)>

<p><b>■未整備または整備途中</b></p> <p>&lt;現状・整備が遅れている原因・今後の対策&gt;</p> <p>治験に必要な提出書類(資料)、提出時期等については、センターHP に掲載しているが、実績、領域・疾患別患者数等の情報については、公開していない。</p> <p>今後、独立行政法人化に伴って改修予定のセンターHP に、当該情報についても積極的に掲載する予定である。</p>
<p>治験依頼者と医療機関の適正な役割分担の観点から、医療機関における業務範囲を明確にし、治験依頼者に対して公開している。</p>
<p><b>■整備済み</b></p> <p>&lt;具体的整備内容・公開場所(URL 等も含む)&gt;</p> <p>センターHPにて治験申請に係る手順、必要書類などを現在も掲載し、治験依頼者提供資料、当センターでの準備資料について明確にしている。なお、独立行政法人化に伴って改修予定のセンターHP にて更に利便性を向上させる計画である。</p> <p>公開場所 URL &lt;<a href="http://www.ncchd.go.jp/hospital/section/clinical-trial/irai.html">http://www.ncchd.go.jp/hospital/section/clinical-trial/irai.html</a>&gt;</p> <p>* 独立行政法人化後は、URL も含め変更予定</p> <p><input type="checkbox"/>未整備または整備途中</p> <p>&lt;現状・整備が遅れている原因・今後の対策&gt;</p>
<p>EDC や英語の症例報告書にも対応できる。</p>
<p><b>■整備済み</b></p> <p>&lt;具体的整備内容&gt;</p> <p>病院情報システムとは別にしたインターネット専用回線を治験管理室に敷設し、病院情報システムのセキュリティポリシーと関わることなくEDCに対応することが可能である。また、英語の症例報告書についても対応しており、必要に応じて英語に堪能な医師が指導できる体制をとっている。さらに常勤及び非常勤の全 CRC は、国際共同治験のための英語講座のウェブ上での聴講を平成 22 年 3 月に開始している。</p> <p><input type="checkbox"/>未整備または整備途中</p> <p>&lt;現状・整備が遅れている原因・今後の対策&gt;</p>
<p>契約治験数、個々の治験の契約症例数を増加させる具体的な取組みを行うと共に、終了時の実施率は特段の事情がない限り 80% 以上に達している。</p>
<p><input type="checkbox"/>整備済み</p> <p>&lt;具体的整備内容&gt;</p>

■未整備または整備途中

<現状・整備が遅れている原因・今後の対策>

残念ながら現状では、終了時の実施率が 80%以上に達していない治験もある。これには1)契約時に無理な症例数・無理な治験期間等での契約が行われているものがある、2)適応外使用が一般的に行われていると、新たに治験として実施することに極めて大きな困難を伴う、3)希少疾患では契約症例数が3例以下のものが多く100%を達成しないと80%を切ってしまう、等が理由としてあげられる。

現在、無理な症例数・症例期間での契約を行わず、適切な症例数設定・治験期間設定を行い、明らかに無理な治験は受託しない取り組みを開始している。また、個々の治験の実施症例数と登録スピードを増加させる取り組みとして、電子カルテより当該治験に登録可能と推定される症例数について情報収集するシステムを構築し、試行中である。さらに、症例登録がおもわしくない治験については、開始後 2-3 カ月をめぐり対応策を検討しそれを実施する、等の試みも開始している。独立法人化後はより強いインセンティブを治験実施医師に付与するなどの取り組みについても検討されている。

治験の申請から症例登録までの手続きの効率化を図り、特段の事情のない限り所要期間目標\*を達成するための対策がとられている。

\*添付資料 3 中核病院・拠点医療機関へ求める機能 2 ページ 参照

■整備済み

<具体的整備内容>

平成 19 年度より新規治験申請締切日を IRB 開催の 28 日前から 21 日前までと 1 週間短縮し、IRB から契約締結までの期間についても治験の迅速性を鑑み柔軟に対応している。また、契約から治験薬搬入までの期間については、治験依頼者の都合に合わせて搬入している。

平成 18 年度～20 年度の新規治験(3 年間の中央値の平均)

- ・申請～IRB開催(40 日以内)・・・25 日 (通常は 21 日)<sup>1)</sup>
- ・IRB～契約日(20 日以内)・・・17 日 (IRB 開催は第 3 木曜、翌月の 1 日に契約)<sup>2)</sup>
- ・治験薬搬入～FPI(80 日以内)・32 日
- ・申請～FPI(160 日以内)・・・110 日

付記:

- 1) 申請～IRB 開催期間については、治験の緊急性も勘案し柔軟に対応している。小児アセント文書や小児に対する倫理的配慮に対する独自の検討や、小児科の視点からの科学性の確認等を行うために、やや長めに期間をとっている。
- 2) 平成 22 年 4 月の独立法人化後は、IRB～契約日までの時間はさらに短縮される予定である。

□未整備または整備途中