

<現状・整備が遅れている原因・今後の対策>

2. 体制整備の障害について(全般的事項)

体制整備全般について、障害となっている事項を記載してください。

(何に困っているのか、どうすれば(どうしてもらえば)体制整備が進むのか等について、原因が明確になるように記載してください。)

1. 治験審査委員会事務局と倫理審査委員会事務局が独立して機能しており、ハーモナイズした対応が困難なことがある。

(対応案)：両事務局の連携を進める。独立法人化後に体制の見直しが必要と考えられる。

2. 通常の薬剤部や看護部の人事異動の中で CRC の異動が行われており、経験の蓄積が難しいことがある。

(対応策)：臨床研究支援の専門職としての位置づけを明確にし、キャリアパスを含めた検討を進める必要がある。

3. さまざまな臨床研究が実施されているが、そのすべてを支援するにはマンパワーがまったく不足している。またノウハウを持ったスタッフ数も不十分である。

(対応案)：独立法人化後に、目指すべき臨床研究体制の在り方についてのグランドビジョンが作成され、それに基づいてしかるべき体制整備が計画的に行われることが期待される。

4. 小児医薬品開発のための製薬企業へのインセンティブが不十分なために、小児治験自体の数が増えない。自施設の治験数を増やそうとしても、全体数が増えないと困難である

(対応案)：小児治験推進のためのより強い方策が求められる。例えば、今年度に開始された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討対象を、「海外で承認された医薬品」だけでなく、「成人で開発中の医薬品」、「海外で小児開発が進んでいる医薬品」にし、遅滞なく開発を行う企業に対してより強いインセンティブを与えるような枠組みの検討が必要。

分担研究報告

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

研究分担者	国立成育医療センター	中村秀文
研究協力者	同上	栗山 猛，荻島 美奈子，土田 尚， 佐古 まゆみ，米子 真記，小嶋 純 矢作 尚久，風見 葉子，小村 誠 渡辺 静，宮前 由里恵，高橋 仁美

研究要旨

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。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。今後さらにネットワークの機能強化を進め，国内外へ情報発信を図る。また立案・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。治験・臨床試験体制整備については，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。しかし中核病院に全国から期待される機能を考えるとさらなる体制整備が必須であり，平成 22 年 4 月の独立法人化後にセンター全体をあげての重点的な取り組みが行われることが期待される。欧米やアジア諸国の関係者との連携も進めており，今後さらに具体的な国際共同研究の実施に向けて働きかけを進めていく予定である。

A 研究目的

拠点医療機関の 3 小児医療施設，日本小児総合医療施設協議会施設等と連携を進め小児治験ネットワークを構築する。また医師主導治験・臨床試験の立案・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体制の整備を医師主導治験調整業務や多施設臨床試験を中心にを行い，平成 23 年度までには，常勤スタッフを中心としたマネジメントシステムを構築する。これら作業に加えて，他の研究分担研究者の治験・臨床試験体制整備の総括を行う。

B 研究方法

拠点医療機関との連携については，日本製薬工業協会臨床評価部会小児治験対応チームなどからのアドバイスを受け，研究協力者や他施設の CRC 等と連携し，日本小児医療施設協議会総会，テレビ会議，メールや小児 CRC の会（年 1-2 回の小児 CRC の会合）等を活用して進めた。プロジェクトマネジメントは，医師主導治験を中心にその他の臨床試験についても適宜作業を進めながら，その具体的内容の整理を進めた。またその内容を新たな試験・治験の支援に活用した。さらに，研究代表者を補佐し，治験・臨床試験体制整備の

総括を行った。

(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

拠点医療機関等との連携

拠点医療機関に選定されている、神奈川県立こども医療センター、大阪府立母子保健総合医療センター、東京都立清瀬小児病院（平成 22 年 3 月より東京都立小児総合医療センター）とともに、これまで小児では極めて困難とされてきたフル PK（8 点採血）の薬物動態治験 1 件に参画した。この小児消化器領域の I/II 相試験については、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への相談にも同席し、用量設定などについてのアドバイスまで行った。治験自体については、当初症例登録が進まなかったため、残念ながら治験期間は 6 カ月の予定が 12 カ月へ延長されたが、8 回の採血を伴う単回投与試験という困難な治験にもかかわらず、平成 21 年 9 月には無事に終了し、当センターの実施率は契約症例数 6 症例で 100%であった。当初登録が進まなかったために、開始して 3 カ月の時点で、3 小児拠点医療施設の治験事務局・CRC とのウェブ会議を開催し、1) 体制整備・連携についての意見交換、2) 治験の円滑な進捗のための意見交換、3) 症例登録が進んでいる施設から遅れている施設へのアドバイス等を行い、その後は登録スピードの増加が認められた。

3 小児拠点医療機関のみならず、日本小児総合医療施設協議会参加施設との連携も強化し、平成 20 年度末には参加 29 施設に対して、治験受託希望領域、実施体制（CRC の在籍状況、SMO 支援の有無など）、過去の治験実績、医療機関のアピールポイント等の調査を行った。成育を窓口とした小児治験ネットワークのイメージを図 1 に、日本小児総合医療施設協議会との連携の模式図を図 2（平成 21 年 11 月時点）に、また領域ごとの治験受託希望施設数を図 3 に示す。この

データを活用し、実際の企業治験について、平成 21 年 1 月以降、4 件の治験課題について実施可能性調査・症例数調査等を行った。調査した施設数は延べ 52 施設で、実施可能と回答のあった施設数は延べ 32 施設であった。当初は回答の収集にやや時間がかかったが、報告書作成を行っている平成 22 年 2 月時点では、製薬企業の依頼から 1 週間以内に調査を終了する体制が整備されている。

すでに施設選定の終わった 2 試験については、以下のような成果であった。

(1) 静注抗てんかん薬の治験

調査対象施設数 11 のうち、実施可能と回答した施設数は 10 であり、そのうち 5 施設が企業より実施施設に選定された。この治験については、企業がもともと低年齢の小児での治験は実施不可能と判断し消極的であったが、この調査で実際には実施可能であることを提示した結果、2 歳以上で治験を実施することが決定された。全 13 施設で行われた治験であったが、この 5 施設で全体 46 症例中 16 例の登録が行われた。数的にはずば抜けて多くないものの、低年齢層の痙攣重積の症例等、当初実施が難しいと考えられた患者層を多く登録できたことから、依頼企業からも高い評価を受けた。

(2) 経口抗てんかん薬の治験

この治験は、治験依頼者からの要望により、同成分の成人治験を実施した施設を対象として調査を行った。6 施設に対して調査し、回答施設数は 5 であった。実施可能と回答した 3 施設のうち、企業が選定したのは 2 施設であった。この治験は平成 22 年 3 月に開始予定である。

これらの成果を、平成 21 年 11 月 5 日・6 日に開催された、第 56 回日本小児総合医療施設協議会の薬剤部長会と総会において、全施設の幹部（病院長、薬剤部長、看護部長、事務部門長）に対して紹介した。さらに、次年度も引き続き、企業からの情報収集と、治験実施可能性調査を進めるとともに、開始された治験の進捗状況把握や進捗の遅れた施設との作戦会議等も精力的に行い、ネットワークを強化していく予定である旨を報告し、今後の活動への協力依頼を行った。

また、さらなるネットワーク機能強化を検討するべく、以下についての検討を開始した。

- 中央 IRB の設置とその効率的運用
- 手続き・契約などの迅速化・集約化
- 共同のホームページ・パンフレット等作成

平成 22 年 4 月の独立法人化後に本格的な作業を進めるために、今年度は、北里大学臨床薬理研究所、大学病院アライアンス（東京大学）、国立病院機構本部、千葉大学等への視察を実施し、情報収集・対応準備を行った。

この整備中の小児治験ネットワークを、平成 21 年 5 月に EMEA に国際治験対応可能なネットワークとして申請し、執筆した英文教科書 Pediatric Drug Development でも紹介した。平成 21 年 9 月 2 日～9 月 4 日にイタリアのジアンニ・ベンジ薬理研究基金主催で開催された、希少疾病及び先端治療についての先進トレーニングコース(内容的には、欧米の規制当局・政府機関、企業、学会関係者等による国際会議)でも、この小児治験ネットワークを紹介した。さらにこの期間中に行われた打ち合わせの結果を踏まえて、EU・米国の専門家と共同で小児医薬品研究連携の EU 研究費 (FP7-Health-2010 : International Paediatric Initiative)の申請に参加することとしたが(2009 年 11 月)、その際にも、この小児治験ネットワークの窓口であることを明示した形で、申請に参加した。

平成 21 年 11 月 17 日から 22 日には、ヘルシンキ大学中央病院の Kalle Hoppu 先生を迎えて、小児科領域の臨床試験の方法論や体制整備のありかたと、小児臨床試験と医薬品開発における欧州及び世界(特にアジア)との連携についての意見交換を行った。特に、かがわ国際会議場において開催された日本小児薬理学会年会では、ソウルヨンセイ大の Min Soo Park 準教授、北京大学第一病院の Li Wang 教授及び全国の小児臨床試験関係者も交えて、アジアネットワークの構築について検討・意見交換を行った。この作業はさらに来年度以降に継続して行う。

プロジェクトマネジメント体制整備

規制当局の審査経験者 3 名・実地調査経験者 1 名と企業の開発経験者 3 名(2 名は非常勤)のノウハウと、

過去の医師主導治験の経験(調整業務 1 件、実施 3 件)を生かし、小児腎臓領域(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：2 プロトコル)および小児神経・遺伝疾患領域(ミトコンドリア病の病型 [Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis Stroke, MELAS]の L-アルギニン：2 プロトコル)の医師主導治験に、立案・準備から参加し、主任研究者が他施設に在籍するこれらの治験について、遠隔で調整業務の実施/支援を行っている。主任研究者の在籍する神戸大学・久留米大学(拠点医療機関施設)の関係者と、ウェブ会議等も活用して、調整業務の進捗確認と情報交換も定期的に行い、緊密な連携をとっている。小児腎臓領域における調整業務については平成 21 年 10 月に人材育成対象者から正職員に採用となった佐古が調整医師業務を中心的に行っており、土田も支援した。小児神経・遺伝疾患領域の調整業務は、風見、米子、栗山、中村が共同で行った。うち風見は医師主導治験専任の非常勤職員である。実施中/実施経験のある、主な治験調整医師・事務局業務を表 1 に、また先行研究「小児臨床研究実施・支援・審査体制整備についての研究」(H18-H21, 主任研究者：中村秀文)において、土田研究分担者が作成した、臨床試験の流れチェックリストを表 2 に示した。

今年度医師主導治験に関して行ったプロジェクトマネジメントの具体的内容としては、安全性情報の収集・評価補助、当局報告対応(報告書案作成、提出)、モニタリング部門のサポート・報告書チェック、逸脱等の把握、各種疑義事項の対応、試験に関する要望調査・フィードバック等であった。2 領域のプロジェクトともに、全体会議を開催し(リツキシマブ：平成 22 年 1 月 24 日・神戸大学、L-アルギニン：平成 22 年 2 月 13 日・成育医療センター)、進行上の留意点や、プロトコル改訂の可否などについての検討、実施上の問題点についての説明、疑義対応等を行った。

また、小児腎領域 5 本、アレルギー領域 1 本、新生児領域 1 本の臨床試験についても、プロジェクトマネジメントを実施し、安全性情報の収集・評価補助、モニタリング部門のサポート・報告書チェック、逸脱等

の把握、各種疑義事項への対応等を行った。終了した試験については症例検討会準備・支援を行い、小児腎移植のミコフェノール酸モフェチル臨床試験については、平成 22 年 2 月 5 日の症例検討会の準備から進行までを行い、現在結果の解析中である。評価がまとまり次第、製薬企業による適応拡大の際の参考資料として提示予定である。先行研究で立案・実施支援の支援を行った、新生児領域の鎮静に対するミダゾラムの臨床試験についても平成 21 年 6 月の症例検討会を支援し、その後にデータ固定し、ポピュレーション薬物動態解析結果が製薬企業の適応拡大のための参考データとして提供された。

国立成育医療センタースタッフの関係する平成 22 年度の厚生労働科学研究の新規申請の準備にも、小児神経領域、小児外科・感染症領域、周産期領域、小児腎領域の臨床試験（計画もしくは実施）の申請準備に参画した。特に、小児腎領域の申請については、佐古が 2 プロトコルの作成を中心となって行い、申請書及び 2 次ヒアリングの準備作業にも中村とともに全面的に参画した。

治験・臨床試験体制整備総括

国立成育医療センター病院の平成 21 年度の治験・臨床試験体制整備は、治験管理室のメンバーが中心となって行った。それぞれの研究分担者の活動内容については分担報告書に詳細に記載されているため、ここでは割愛する。

治験実施体制整備としては、新たな治験活性化 5 ヶ年計画を念頭に進められた。研究分担者である栗山治験主任がその「中間見直しに関する検討会」の「治験の効率化等に関するワーキンググループ」メンバーとして具体的検討に参画し、また親委員会での検討内容を迅速に研究分担者・研究協力者に周知し、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し、出来高払い制の導入準備（平成 22 年度より実施することが決定）なども行った。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。

小児で特に困難とされる薬物動態試験については、前述の小児拠点医療機関と共同で行った消化器領域の治験以外に、痙攣重積を対象とした抗てんかん剤の救急設定の治験でも初回投与後 6 回の採血を行う薬物動態試験の実施体制を整えた。この試験については選択基準を満たす患者（実際に痙攣重積を起こして救急に来院する患者）がいなかったために実施症例がなかったが、2 例の症例より事前同意を取得することが出来た。今回登録がなかったことから、次回はより多くの症例で事前同意を取っておくことなど、今後類似の状況があった場合にどう対応するかについての検討を、事後に行い、今後に生かすこととした。

ワクチンの治験では、開業医からの紹介体制や、産科退院の際の治験説明の体制を作るなど、連携強化が進んだ。また新型インフルエンザワクチンについてはその緊急性を鑑み、臨時 IRB を開催して対応し、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、ニーズに応じた迅速な治験実施を進めることが出来た。

平成 14 年 3 月の開設以来、治験管理室は、室長 1 名（医師）、治験主任 1 名（薬剤師）、副看護師長 1 名の体制で、残りのスタッフはすべて非常勤であったために雇用が安定しなかった。しかし平成 21 年 10 月より、新たに医師 1 名、薬剤師 1.5 名（1 名は半日薬剤部勤務）、看護師 1 名が定員として増員され、これにより治験・臨床試験の支援、医師主導治験やその他臨床試験のプロジェクトマネジメント、小児医薬品に必須な小児用剤形検討と薬物動態検討の体制等が強化された。さらに平成 22 年 4 月には独立行政法人国立成育医療研究センターとなり、より臨床研究を重視した体制になるとされている。

国際的には、平成 21 年 9 月 20-22 日に NICHD/FDA 主催による Ethical and Regulatory Issues in Global Pediatric Trials に関する国際会議に招聘された際に、世界の臨床試験専門家、規制当局担当者、臨床研究倫理専門家と、グローバルな連携・枠組み作りについての意見交換を行い、連携・情報共有について

の働きかけを行った。さらに、平成 21 年 12 月にソウルで開催された韓国臨床薬理学会・米国臨床薬理学会合同の学術集會に招聘された際にも、韓国・米国の関係者と小児 PK/PD 試験実施 Consortium (国際共同試験実施共同体) 立ち上げについての具体的検討を行った。

平成 22 年度開始予定の治験のうち 2 件については、人材育成対象者の若手医師/薬剤師と常勤医師でチームを作り、製薬企業へアドバイスをしており、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を徐々に進めている。

D. 考察

拠点医療機関等との連携

3 小児拠点医療機関や久留米大学病院とは、前述のように個別のプロジェクトでの連携を行った。久留米大学・神戸大学との連携は、医師主導治験の企画・実施・調整のノウハウを他施設に伝える上でも意義があると考えている。また 3 小児拠点医療機関とは、薬物動態試験の共同実施やその他の連携を進め、体制強化へのアドバイスも行っている。

製薬企業に求められている症例数の早期獲得を考える際にはより大規模なネットワークを考える必要があることから、さらに日本小児総合医療施設協議会との連携を進めた。年一回開催される総会では、これまでも小児治験推進についての議論を進めてきたが、昨年度からはより具体的な連携のための話し合いを開始した。平成 21 年度におこなった、4 件の製薬企業の症例数調査では、一定の成果を上げているものと評価している。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、大学病院アライアンスや国立病院機構の取り組みも参考に、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たい。独立法人化後、整備がある程度進み次第、製薬企業に対する小児治験ネットワークの説明会等も開催し、その

知名度の向上を図りたいと考えている。

海外に対しても、日本の小児病院のネットワークとしての紹介を開始、EU の研究費の申請にも参画した。また、アジアとの連携についても話し合いを開始しており、英語のパンフレット作成や HP 作成についても検討が必要である。海外に向けての情報発信、国際会議などでのアピールにより、一部外資製薬企業の開発本部からの問い合わせなども受け始めており、今後さらに活動を続けていく必要がある。そのためには、英語で対応できる、事務局員、薬事担当者等も今後必要になろう。

ウェブ会議の活用により、他施設との連携が容易になったといえる。対面での会議はより詳細な対応が可能であるが、全国から集まる負担も大きく、頻回に開催することはできない。一方、ウェブ会議を併用すれば、対面での会議を頻回に開催せずに済み、特に小グループの打ち合わせなどでは、十分なコミュニケーションが可能である。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。

プロジェクトマネジメント体制整備

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と考えている。かつて初めて医師主導治験に関わった際には、日本医師会治験促進センターにすらノウハウはなく、クエン酸フェンタニルの医師主導治験を進めながら、製薬企業や関係団体と頻回に打ち合わせ・相談をし、個々の手続き・作業を整理し、ノウハウを蓄積していった。現在ではさらにその経験・ノウハウを蓄積してきており、新たに医師主導治験や多施設臨床試験の実施を考える小児科医から、そ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られるようになった。可能な限り、他施設の医師が企画する医師主導治験、臨床試験の支援も行っていきたいと考えている。マンパワーと人件費の確保の問題はクリアせねばならないが、この努力が結果として我が国全

体における成育領域の臨床試験の質の向上に寄与することになると信じている。

プロジェクトマネジメントの作業内容は、一般臨床家には分かりにくく、どのような作業にどの程度の労力が発生するかが分かりづらい。先行研究でもチェックリストを作成したが、単にやるべき作業を確実にチェックして行うのみならず、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。現状では、医師主導治験の調整業務にかかる作業時間を考えると、非常勤職員の人件費はカバーできているものの、常勤職員の作業すべてまでは研究費ではカバーできていない。医師主導治験を実施すればするほど、施設の持ち出しになる状況では、今後医師主導治験は実施されなくなると危惧される。どの程度の作業量が発生するかを明確にし、情報発信したうえで、研究費の在り方の見直しなどを働きかけていく必要もあろう。他施設や CRO における各種支援作業の価格設定についても情報収集を進めているが、公的研究費による臨床試験の支援では、実際に企業治験で請求されるよりはるかに安い価格設定でプロジェクトマネジメントやその他の支援が行われているケースが多い。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なければならない。

治験・臨床試験体制整備総括

薬物動態試験については、今年度の2治験のみならず医師主導の臨床試験においても、小児腎移植のミコフェノール酸モフェチル臨床試験等で、実施しており、医師の抵抗感もかなり減ってきたと感じている。かつて、日本製薬工業協会の臨床評価部会より、日本で小児治験が実施できない理由の一つとして、薬物動態試験の実施できる施設が少ない点が指摘されていたが、小児薬物動態試験の実施可能施設は徐々に増加しており、近い将来には薬理遺伝学的評価も同時に行うことが出来るようになるだろう。

今年度は設立以来初めて治験管理室スタッフの定員増員があり、来年度は独立法人化により、さらに臨床研究体制が強化されることが期待されてい

る。小児科領域の医薬品・医療機器開発を進めるために、薬事担当、生物統計家なども含めて、さらなる正規スタッフの増員が必要不可欠であると考えている。さらに我々は、製薬企業における前臨床試験や薬物動態測定・製剤評価の経験のあるスタッフも非常勤で採用しており、小児に特化した医薬品開発アドバイスを製薬企業に対して出来る体制の整備を目指している。この様なスタッフを定員化しノウハウを蓄積していけば、将来的に基礎研究で見つかったシーズを臨床応用していく際にも有用であろう。

海外との連携についても、来年度もすでに、5月の米国での会議への参加、9月の中国・韓国の関係者との打ち合わせ、等の予定が決まっており、近い将来の国際共同研究の実施に向けて、さらに議論を深めたいと願っている。

今年度は、「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」の試行的導入が決定し、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」も始動し、今後多くの小児領域の未承認薬・適応外薬について、適応拡大の作業が開始すると考えられる。願わくは、この追い風の中でより迅速かつ効率的な治験・臨床試験実施体制が構築できればと願っている。

E 結論

3 小児拠点医療施設を含む、日本小児医療施設協議会加盟施設との連携を進め、ネットワークとして症例数等の情報提示を製薬企業に提示する体制を整備し、また3拠点医療機関とは薬物動態試験を共同実施した。今後さらにネットワークの機能強化を進め、国内外へ情報発信を図る予定である。

医師主導治験2プロジェクト(4プロトコル)を含む臨床試験のプロジェクトマネジメントを実施した。新たな治験活性化5ヵ年計画の中間見直しによる、「中核病院における体制整備のマイルストーン」については概ね達成できておると自己診断しており、整備が遅れている点についても来年度早期に達成可能と判断している。

平成21年10月に医師、看護師、薬剤師が増員されたが、さらなる体制の整備が必須であり、平成22年4

月の独立法人化後に重点的な取り組みが行われることを期待している。欧米やアジア諸国の関係者との連携も進めており、今後さらに具体的な国際共同研究の実施に向けての働きかけを進めていく予定である。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表等

- ・ 中村秀文：小児麻酔の新たな視点-成長と発達を視野に。薬物動態と薬理学。日本臨床麻酔学会誌 29(7):789-796, 2009.
- ・ 中村秀文：小児医薬品適正使用と治験。序にかえて。小児科臨床 62(7)1613-1614,2009.
- ・ 中村秀文：小児の薬の使い方-用量の基本的な考え方。In：頻用薬・常用薬 上手に使っていますか？日常診療でよく使う薬の使い方とそのポイント（伊藤澄信編）日本医事新報社。pp 280-282, 2009

2. 学会発表等

- ・ 中村秀文：小児臨床薬理試験の現況・必要性。第11回臨床薬理試験研究会パネルディスカッションII「小児臨床薬理試験の現状と課題」, 東京。2009年6月6日。
- ・ H. Nakamura: Research on children or vulnerable populations. International Course on Research Ethics. Nagasaki. June 30, 2009.
- ・ H. Nakamura: Current situation and critical points for paediatric research in Japan. II Foresight Training Course “Advanced

Therapies and Orphan Drugs” Pavia, Italy. September 4, 2009.

- ・ 中村秀文：小児医薬品開発の現状・問題点と将来展望 -臨床の立場から-。第5回医薬品評価フォーラム。東京。2009年9月18日。
- ・ H. Nakamura: Current status in Japan and the possibility in Asian networking. International and Asian Networking in Pediatric Pharmacology and Drug Development. 36th Congress of the Japan Society of Developmental Pharmacology and Therapeutics. Kagawa. September 21, 2009
- ・ H. Nakamura: International Efforts to Improve Pediatric Pharmacology and Medicines for Children. Symposium 3 Pediatric Clinical Pharmacology. Joint Conference of KSCPT - ASCPT 2009 “Personalized Health Care for Global Community”. Seoul, Korea. December 2, 2009
- ・ 宮前由里恵, 荻島美奈子, 栗山猛, 横田真澄益美, 渡部静, 高橋仁美, 中村秀文：小児臨床試験におけるインフォームド・アセント文書の検討。第10回日本臨床薬理学会年会。横浜。2009年12月5日。
- ・ 中村秀文：小児臨床薬理学概論。成育臨床研究セミナー（基礎編）。東京。2009年12月18日。
- ・ 中村秀文：小児医薬品開発の現状 - 最新情報・連携と今後の展望 -。関信地区国立病院等治験連絡会。東京。2010年1月22日

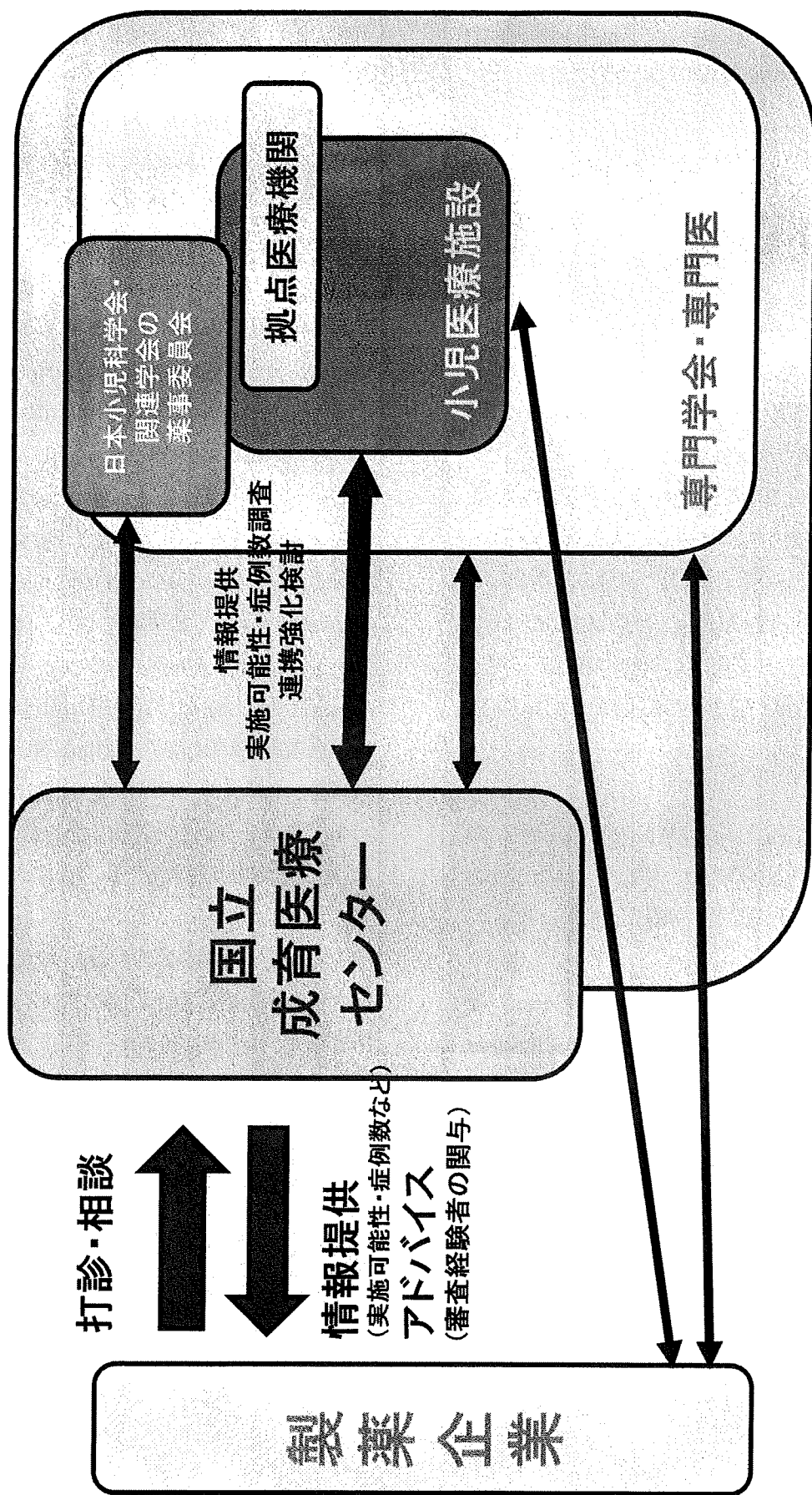


図1. 成育を窓口とした小児治療ネットワークのイメージ

小児医療施設の治験基礎データ(平成20年度調査実施)

治験の実施・支援体制

- IRB開催頻度、CRCの数、過去3年間の受託内容 など
- 治験の実施可能領域や、受託希望領域
- 中核病院としての成育医療センターへの要望

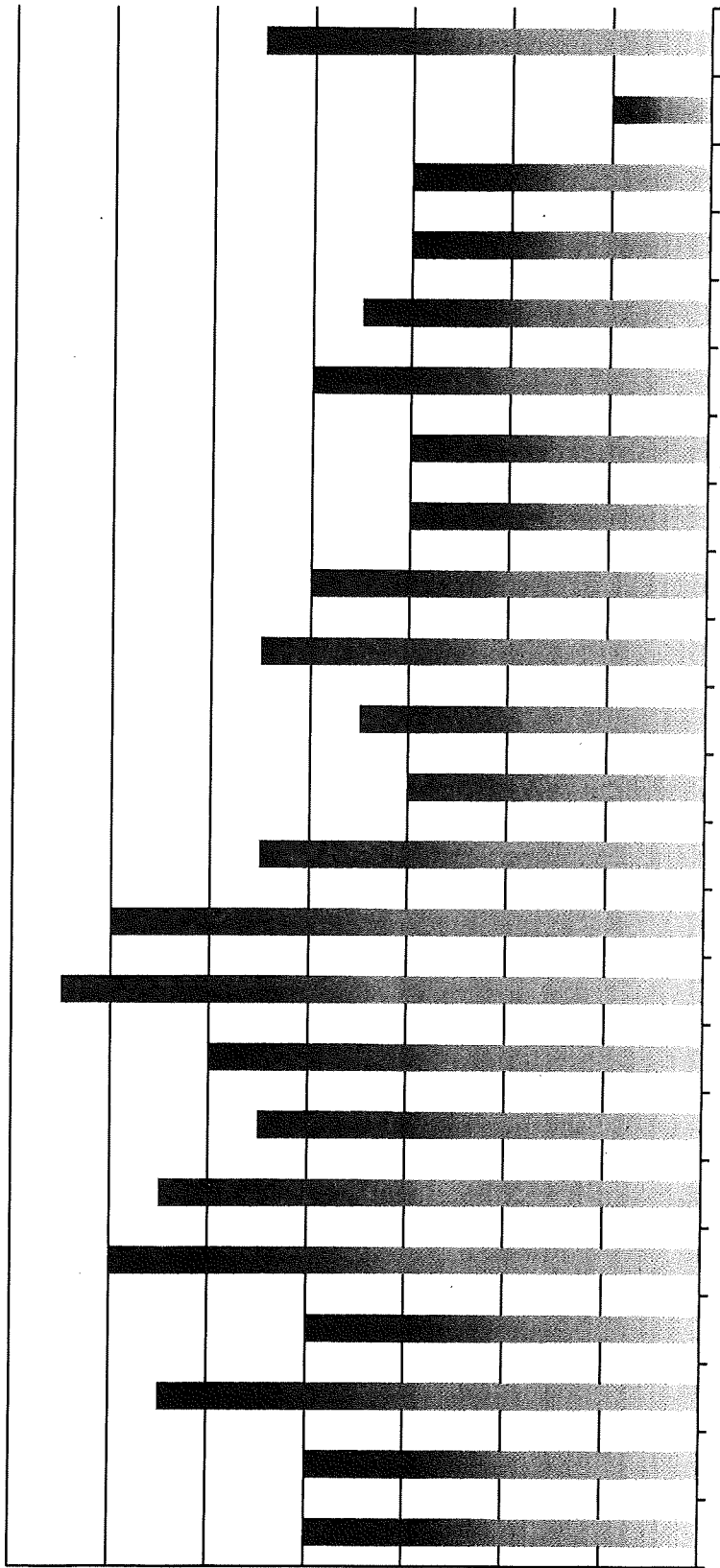
製薬企業に、治験候補施設
として提示、二次調査の実施
協力など

新たな治験活性化5カ年計画
を踏まえた、実施体制改善案
の提示(平成20年度総会)

小児医療施設の治験数増加

小児医療施設全体の治験・
臨床試験体制強化

図2: 日本小児総合医療施設協議会との連携の模式図



領域

図3: 積極的に実施したいと考えている領域(複数回答)
平成20年度調査結果

時期	項目	詳細
計画段階	研究計画の立案・検討	臨床データパッケージの明確化 臨床研究計画への情報提供(非臨床データ、文献等の調査) 治験相談対応
	プロトコル等の検討・作成*	プロトコル、概要書、CRF、同意説明文書(案)作成(補助を含む) SOP確認・作成
	実施体制の構築	人員・研究費の工面(補助を含む) CROの選定、業務委託(補助を含む) 効果安全性評価委員会等の設置
	IRB対応	提出資料準備(各医療機関への配信含む)*
実施準備段階	試験の届出等	治験届作成補助(各医療機関からの情報収集等)、提出* 試験の公開データベースへの登録*
	被験者入手・管理等*	被験者の製造、輸送に関する調整および関連資料の入手・作成
	安全性情報対応	安全性情報の収集・評価(補助を含む) 当局報告対応(報告書作成、提出)
	モニタリング対応	モニタリング部門のサポート、チェック
実施段階	医療機関対応	各種懸念事項の対応
	データクリーニング・解析	試験に関する要望調査、フィードバック
	総括報告書	症例検討(データ取扱い決定・固定)(補助を含む) 作成(補助を含む)
	記録の保存*	

*は期間中、必要に応じて随時実施。

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

【計画段階】	【実施段階】	【終了段階】
<input type="checkbox"/> ① 研究のラシヨナレ(臨床データパッケージ) <input type="checkbox"/> ② 人と研究費の工面 <input type="checkbox"/> ③ COIの確認 <input type="checkbox"/> ④ SOPの確認 <input type="checkbox"/> ⑤ プロトコルの作成 <input type="checkbox"/> ⑥ CRFの作成 <input type="checkbox"/> ⑦ 同意説明文書の作成 <input type="checkbox"/> ⑧ 試験薬概要書の作成 <input type="checkbox"/> ⑨ 登録システムの作成 <input type="checkbox"/> ⑩ 当該臨床試験に特化したSOPについて各施設に確認 <input type="checkbox"/> ⑪ 業務の委託 <input type="checkbox"/> ⑫ 被験者に対する補償措置 <input type="checkbox"/> ⑬ 実施医療機関の長への文書の事前提出 <input type="checkbox"/> ⑭ IRBの準備・審査・承認 <input type="checkbox"/> ⑮ 臨床試験実施の合意 <input type="checkbox"/> ⑯ 臨床試験の登録 <input type="checkbox"/> ⑰ 臨床試験計画の届け出	<input type="checkbox"/> ① 被験薬の入手・管理・品質確保 <input type="checkbox"/> ② 症例登録 <input type="checkbox"/> ③ 効果安全性評価委員会の収集・報告 <input type="checkbox"/> ④ 安全性情報等の収集・報告(特に臨床的判断) <input type="checkbox"/> ⑤ CRF収集・報告 <input type="checkbox"/> ⑥ モニタリング(各実施医療機関に対して) <input type="checkbox"/> 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)	<input type="checkbox"/> ① 臨床試験の終了手続き <input type="checkbox"/> ② データの取扱い決定・固定・解析(特に症例検討) <input type="checkbox"/> ③ 総括報告書(承認申請関連) <input type="checkbox"/> ④ 記録の保存の確認 <input type="checkbox"/> ⑤ 発表 <input type="checkbox"/> ⑥ 改善点の洗い出し

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

臨床研究支援体制の総括

分担研究者 藤本純一郎 国立成育医療センター研究所副所長

研究要旨

国立成育医療センターにおいて臨床研究を円滑に推進するための環境整備を目的とした。昨年度までに、厚生労働科学研究費補助金を受け、成育医療臨床研究センター（以下、臨床研究センター）を国立成育医療センターの内部組織として立ち上げ臨床研究に係る活動を展開してきた。本年度は、上記の臨床研究センターを基盤として、小児における臨床研究推進の中核病院としての機能が十分に発揮できるようさらなる体制整備を目指し、以下の活動を行った。①本研究班に属する施設内研究分担者による会議を運営委員会と称して月例化し、進捗状況報告、課題検討、短期計画等を検討した。②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を3回行った。また、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）」の開催を支援した。③臨床研究の倫理指針改定にあわせて有害事象報告手順書の改訂作業を臨床研究センターが中心として行ったが、倫理委員会と連携し、倫理委員会での検討を行い、承認を得た。④厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業で本年度に採択された研究班（いわゆる難病班）の中で当施設が研究代表者を務める班への支援の在り方を検討し、情報管理についての作業を一部受け入れることとした。⑤病院・研究所間連携の推進を図るために研究所内で病院と連携している具体例の調査を行った。

A. 研究目的

国立成育医療センターにおいて臨床研究を円滑に推進するための環境整備を行うことを目的とした。また、臨床研究の意義を、研究者を含む職員に啓発するための仕組みを構築することも目的とする。

B. 研究方法

1) 臨床研究センターの運営

臨床研究センターは成育医療臨床研究センター設置規定（平成 18 年 4 月 24 日施行、平成 19 年 11 月 5 日改定施行）ならびに成育医療臨床研究センター運営細則（平成 19 年 11 月 5 日施行）によって設置されている。藤本は臨床研究センター長として指名されており、運営委員会の議長も務めている。

2) 倫理委員会との連携

臨床研究の倫理指針に定められた要件を満た

すための各種作業を倫理委員会と連携しながら進めた。

（倫理面への配慮）

臨床研究センターが関与する研究のうち、ヒトを対象とした研究については、施設が定めた倫理審査規定に従い、倫理委員会の承認を得て研究を実施した。

C. 研究結果

1) 運営委員会の開催

月例を原則として運営委員会を開催している。3年前にスタートして以来、平成 22 年 1 月に第 28 回開催となった。①前回の議事録案確認と承認、②活動報告、③活動計画、等について論議している。

2) 倫理研修会の開催

以下の日程で、臨床研究に係る倫理研修会を開

催した。

【第1回】

平成21年4月8日(水) 17:30-19:00

内容：臨床研究に関する倫理指針（改訂）について

講師：厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室・後澤乃扶子治験推進指導官

成育臨床研究セミナー

【第2回】

平成21年7月3日(金) 18:00-19:00

内容：臨床研究の倫理指針に関する説明

講師：成育政策科学研究部成育保健政策科学研究室長・掛江直子

【第3回】

平成21年9月30日(水) 18:00-19:00

内容：臨床研究の倫理指針に関する説明

講師：成育政策科学研究部成育保健政策科学研究室長・掛江直子

上記以外に、研究班の活動として「成育臨床研究セミナー（基礎編）」を開催したが、その開催に向けて研究所内を始め当施設全体への広報を支援した。

3) 研究倫理指針にあわせた諸規定の整備

臨床研究倫理指針が改訂されたことを受け、有害事象報告手順書の見直しを行い、倫理委員会での承認を得た。

4) 研究班活動への支援

厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業で本年度、多数の研究班が採択された。国立成育医療センターの職員が研究代表者を務める班も数多いが、多くの研究班では患者の実態把握を計画していることが判明した。そこで、実態調査で収集された情報の蓄積と整理、分析を臨床研究センターの作業と位置付け、研究班と連携した。平成21年度はひとつの班との間でモデル的に連携を開始した。

5) 病院・研究所連携調査

病院と研究所の間では、かなりの数の共同研究等の連携が進んでいるにも関わらず、集約して公表されていないため、実態が見えにくいという面がある。そこで、研究所側で把握できる連携を職員から報告してもらいリストとして整備しつつある。現在、集計中であるが、年間1,000件の患者検体の分析をしているケースや、定期的な研究打合せを行っていることなどが明確になりつつある。

D. 考察

国立成育医療センターにおける臨床研究推進の基盤となる成育医療臨床研究センターを数年前に設立したが、平成21年度もこの内部組織を活用して研究を推進した。

当施設における臨床研究推進においては研究者の資質向上が重要である。特に介入を伴う臨床研究の実施にあたっては倫理指針の内容を十分に理解することが必要である。折しも、臨床研究の倫理指針が改訂されたこともあり、改訂のポイントならびに倫理的配慮に係る研修会をシリーズで3回実施した。本研究では、臨床研究に関するeラーニング研修システムの構築を計画しているが、それらとも連携しながら、当施設における研究者の資質の底上げを図りたいと考えている。

研究の倫理指針に沿った形で種々の規定等を整備することは重要である。臨床研究センターは従来から、倫理委員会ならびにその事務局と連携しながら規定等の整備を行ってきたが、本年度は有害事象報告の手順書見直しを実施することができた。今後も必要に応じて規定等の整備を進める。

当センターでは臨床研究を含めヒトに関する多数の研究が実施されている。それらは倫理審査を経て実施されている訳だが、実態把握は困難である。また、未だ研究計画段階で萌芽的な場合もある。これらの活動を収集し、公開することは当センターの活動実態の把握のみならず、新たな研究提案や展開にとっても重要である。本年度、病院と研究者間の連携の実態について研究所側か

ら調査を実施し、相当多数の具体的な活動内容リストの作成を試みた。現在それらを整理中だが、今後、当センターにおける臨床研究を含めた各種研究の推進に役立てたい。

E. 結論

- 1) 成育医療臨床研究センターを基盤として臨床研究の推進を図りつつある。
- 2) 臨床研究の倫理指針に関する研修会を3回実施した。
- 3) 改訂された臨床研究倫理指針に従い、有害事象報告の手順を改訂し、倫理委員会の承認を得た。
- 4) 病院・研究所間の連携の実態調査を行った。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

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）
平成 21 年度分担研究報告書

施設内の臨床研究教育体制の整備

分担研究者 横谷 進 国立成育医療センター第一専門診療部長

研究要旨 質の高い臨床研究が日常的に行われるようになるためには、持続可能な形で若手に対する教育体制が整備されていなければならない。本研究では、すでに臨床の基礎を修得した若手医師が、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。

このように、2009年度については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。

A. 研究目的

有効、かつ、実現可能な教育プログラムを開発して臨床研究教育体制の整備を行う。平成21年度は、若手研究者が臨床研究に必要な知識をさらに深め、各種の臨床研究・臨床試験に関わりながら、センター内の臨床研究計画支援に携わることを通して指導者としての能力を獲得することを目指す。

（クローズドの会を含む）に参加する機会を与える。

3. 臨床研究の普及のための活動への指導者としての参加

院内の医療従事者からのリサーチ・クエストを、価値のある臨床研究にまで高めるために、フェローが研究計画作成に指導者として関わる。

B. 研究方法

1. フェローへの個別指導

各フェローは、個々にさまざまなプロジェクトに自主的に取り組み、それを適切な指導者（分担研究者）がマンツーマンで指導して、教育の効果が高められるようにする。

2. 各種の講習への主体的参加

臨床研究に関わるさまざまな講習会・研究会

C. 研究結果

1. フェローへの個別指導

フェローは、それぞれ独自の臨床研究や医師主導治験等を自主的に担当した。それに対して、分担研究者が以下の分担で関わり、毎月2-4回の定期的な指導を行った。

前川貴伸（医師）：中村秀文

矢作尚久（医師）：中村秀文

齊藤真梨（生物統計家）：大橋靖雄

佐古まゆみ（医師）：中村秀文

フェローの中で、前川貴伸は、イソプロテノールの持続吸入療法について臨床試験のプロトコルの完成（20年度厚労科研、臨床応用基盤研究事業）に引き続いて、喘息発作重症度評価のための教材作成と、喘息発作スコアリングに関する信頼性研究を多施設共同で推進した。また、総合診療部内では、若手医師に対して臨床研究の指導を講義と個別指導により行った。具体的には、電子カルテのサーバ内に、Clinical Research Bankを作成して日常的な疑問をリサーチ・クエスチョンに高める過程を指導した。また、ラオス母子保健病院との連携による、身体発達の標準値等のためのコホート研究に従事した。

矢作尚久は、約10種の研究プロジェクトの研究立案等に関わり、自らは、電子カルテ等の電子情報から定量可能な臨床情報を検出し、集積して、目的にかなうデータベースを構築して、順次分析を開始した。新たな方法によるデータベースの構築は、センターにおける臨床研究・臨床研修システムの改善に大きな原動力になるものと期待される。

齊藤真梨は、大橋の指導のもと医師主導の治験・臨床試験等の約10プロジェクトに関わって、計画立案とその助言、データ・クリーニング、分析実施を行った。腎疾患、気管支喘息、小児固形腫瘍、胎児治療が主な領域であった。また、JMP 7.0を用いた統計解析講義をシリーズで担当して、院内外の若手の教育にあたった。

佐古まゆみは、小児腎疾患関連等の約10種類の医師主導治験・臨床試験に主体的に関わり、計画立案、データ・マネジメント、モニタリングに至るまでの作業を全面的に担った。また平成21年10月より治験管理室医師として正規採用となり、本格的に指導に関わる立場となった。

これらの各フェローの教育研修の進捗状況は、約2か月ごとに開催されたフェロー・ミーティングで発表して、情報を共有した。

3. 各種の講習への主体的参加

センターの内外で行われた種々の講習会、研究会・検討会に多くの参加の機会を与え、実際に各フェローはその多くに参加した。

2009年度の主なものを挙げると次のとおりである。

5/28-29	SAS Graph
5/28-29	第3回DIAアジア新薬開発カンファレンス
6/16-20	ESDPPP Chamonix 2009
6/30-7/22	第7回医学研究のための倫理に関する国際研修コース
7/1	臨床研究・臨床への橋渡し研究
7/7	第49回薬事エキスパート研修会
7/13-15	SASプログラミング2：データ加工テクニック
7/17	EDCセミナー2009 電子的症例報告書(e-CRF)についての最新の動向を知る
7/23-24, 8/24-25, 9/14-15	新薬開発プロジェクト リーダー育成コース
7/27-28	SAS マクロ言語1：必須要素
7/30-31	SAS User 総会
8/2	第5回臨床研究審査を考える会
8/19	第4回PubMed実践セミナー
8/22-23	四国地区治験推進連絡協議会
9/24～ (全12回)	乃木坂スクール#11 創業と育業のための臨床試験前線と展望
10/9-12	ESPR 2009 (50th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Research)
11/11, 25	国立がんセンターICR 中級コース
11/30	SAS9.2 SAS/STAT 拡張点
12/1	臨床試験データの統計解析結果に関するバリデーション-SAS プログラミングにおける留意点
12/3-5	第30回臨床薬理学会年会
12/10	UMIN CDISC 標準データ収集サービス説明会2009
12/16	生物統計研究会
12/18-19	臨床試験方法論アドバンストコース
1/22	第1回日本臨床試験研究会学術集会
1/23	臨床研究生物統計研究会
1/25-27	SAS レポートライティング1：プロシージャとODSの使用
2/6	医学統計学セミナー

4. 臨床研究の普及のための活動へのフェローの指導者としての参加

臨床研究の推進を目的として、センター内の医師からの申請に応じて研究計画立案にか

かわる支援をおこなった。2008年9月より募集を開始したが、2009年4月以降で計5件が申請された。それらに対しては、フェローが中心になって研究計画検討会を繰り返し開催して、レベルの高い臨床研究になるように議論を行った。

また、センター内外の若手臨床医を主な対象として、2009年12月18日に全日にわたる講習会（成育臨床研究セミナー基礎編）を開催して、臨床研究の基本的な知識・考え方の普及を図った。

D. 考察

2009年度は、フェローがすべて3年目以降の経験者となり、臨床研究の知識は高いレベルに達した。そのため、各自の問題意識に基づいて自らの研究の推進を図り、また、初心者に対して臨床研究を教育する立場で活動することができた。そこにまで達したのは、自らの盛んな意欲とともに、同僚・分担研究者との議論を通じてレベルアップが図られたことが大きな理由であったと考えられる。さらに、国内外で催された新しい数々の知識吸収の場に参加できたことや、各種の医師主導治験・臨床試験等におけるOJT (on the job training) が非常に有効であったと考えられる。このように、臨床研究を担う人材を育成するという目的は、かなり達成されたと考えられる。

今後に残された問題点は次の通りである。

1. カリキュラムの作成が完了していない。すでに互いに経験を重ねてきたことから、内容は確立してきた。今後は、持続的に供給できる教育のしくみ、および、教材の整備をさらに進めてゆくべきである。
2. 指導体制からみると、ほとんどの分担研究者が併任であることが、さらなる発展を困難にしている。フェローを教育し、臨床医に幅広く臨床研究を十分に根付かせるためには多くの教育者が専任となり、それに加えて多数の教育担当者が併任で加わる体制が強く望まれる。また、フェローも、2-3年間の教育期間において、違う「学年」に複数者在籍することが教育研修の効率を高める上で重要である。

3. フェローとして教育を受けて、教育者としても踏み出そうとしている人材に対して、その経験が強力なキャリアパスとして機能し、彼らが能力を十二分に発揮できる場が与えられることが、臨床研究の持続的な発展のために必須である。

E. 結論

国際的な臨床研究のレベルが高まるなかで、我が国においてもレベルの高い臨床研究を日常的なものとするためには、若手への教育が極めて重要である。本研究では、それを目的としたプログラムにフェローが参加し、成果を上げてきた。

しかし、効果的で持続可能な、より大規模な教育体制の確立のためには、さらにカリキュラムを整備し、組織を強化し、フェローが活躍できる道筋を積極的に用意することが求められている。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kamei K, Ito S, Nozu K, Fujinaga S, Nakayama M, Sako M, Saito M, Yoneko M, Iijima K.: Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24(7): 1321-8
- 2) Isojima T, Yokoya S, Ito J, Horikawa R, Tanaka T: New reference growth charts for Japanese girls with Turner syndrome. *Pediatr Int* 2009; 51(5): 709-14

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

とくになし