

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 年度分担研究報告書

生物統計支援体制の整備に関する研究

研究分担者 大橋 靖雄 東京大学生物統計学教授
人材育成対象者 斉藤 真梨 国立成育医療センター治験管理室
(生物統計家)

研究要旨：

中核病院としての小児治験・臨床研究体制の整備のために、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。臨床試験については、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。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。

A. 研究目的

中核病院としての小児治験・臨床研究体制の整備のために、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、新生児領域等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の関わる多施設臨床試験の生物統計支援を実施し、その体制整備の方法を検討し、研究代表者・研究分担者に対して、整備に対するアドバイス、指導を行う。また人材育成対象者に対して生物統計のアドバイスをを行う。これら作業を通して体制整備実現の支援を行う。

C. 研究結果

多施設臨床研究実施支援・体制整備

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。また、平成21年6月5日に開催された全体班会議では、我が国のアカデミアにおける生物統計家採用の最新状況を紹介した。1)他のナショナルセンター・大学では臨床疫学専門家・生物統計家の常勤採用が進んでいること、2)これに伴い上級統計家が不足しており、早期に人材育成対象者を常勤採用しないと上級統計家の確保が難しくなること、3)新しいデザインの統計手法の開拓が急速に進んでおりその対応に生物統計家が複数必要であること（例えばMDアンダーソンには70名近くの生物統計家が在籍している）などを紹介し、研究代表者・研究分担者に対して、生物統計家の常勤雇用体制を早期に進めることを強く推奨した。国立成育医療センター研究所に

は、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・教育にも関わっているが、生物統計家の常勤化のめどは現時点ではたっていない。

より広い教育としては、平成21年12月18日に国立成育医療センター研究所セミナールームで開催した成育臨床研究セミナー基礎編では、臨床研究と生物統計学・医療統計学について内外の若手医師等に講義を行った。このセミナーは土田研究分担者を中心に開催されたものであるが、今後定例化される予定と聞いている。

人材育成・育成したスタッフによる教育

平成21年度に人材育成対象者である生物統計家1名の関わった臨床研究の主な作業の一覧表を添付した。人材育成対象者は、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、内外の研究者に対する、統計相談に対応し、一部研究ではCRFやDBの設計も行った。さらにこの生物統計家は、拠点医療機関である清瀬小児病院に対して、統計講義をシリーズで行い、成育医療センター内でも統計講義を行った。

さらに、今年度は近年海外で提案・実施されている解析手法やデザインについて、文献から情報収集を行った上で、実試験・解析に対して適用した。またCDISC標準の概要について文献情報を収集し、セミナー受講により理解を深めた。

人材育成対象者である生物統計家は、他の人材育成対象の若手医師に対する生物統計指導・教育も行った。また、国立成育医療センター内のスタッフを対象とする「臨床研究計画検討会」において、医師とチームで、臨床研究の立案や統計相談に対応している。今年度、対応した研究は、6件であり、そのうち外科の1件は、背景情報を

踏まえた研究骨子作成から平成22年度の厚生労働科学研究の申請の支援まで7回の検討会を開催した。

D. 考察

多施設臨床研究実施支援・体制整備

数々の臨床研究を進めるにあたり、小児領域や妊娠女性を対象とする様々な問題に直面し、国際的に通用する有効性指標の選択、有害事象項目およびそのGradingの作成などにも関与した。これらの経験は蓄積し今後の臨床研究に役立つものである。

試験運営支援・データ管理の多くはNPO法人J-CRSU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しており、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。前述のようにMDアンダーソンには70名近くの生物統計家が在籍しているし、他のナショナルセンターや大学でも常勤化が進んでいる。生物統計家の常勤雇用の必要性については、今年度の新規申請の際の評価結果にも指摘されており、国立成育医療センターが中核病院として我が国の小児治療・臨床試験を牽引していくためにも、生物統計家の早急な常勤雇用が必要であると考えられる。平成22年4月の独立法人化後に、可能な限り早急に検討すべきであろう。

人材育成について・育成したスタッフによる教育

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リサーチクエスションの立て方や、それを現実的かつ可能な限り最適に検討するための試験デザインについて考察する機会を多く得た。さらに生物統計専門家と臨床研究者、両者と協議できる環境にあったことで、実際のニーズに基づく統計的方法論を意欲的に学習できた。また、研究の準備段階からかかわることで各疾患領域、薬剤、治療技術に合わせた開発プロセスが必要であることをOJTにて認識で

きた。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かった。今後関与する試験の終了が見込まれていることから、近いうちに解析・解析報告書作成にも関与する予定である。また新しい臨床試験・臨床研究に積極的に関わることにより、より多くの知識と経験を身につけ、成果を出していくことができると期待している。来年度は、今年度学んだ新しい解析手法について、さらにその拡張可能性についても検討を進める予定である。

今年度は CDISC 標準の概要についても学んだ。CDISC のような国際的標準化は、病院をベースとした臨床研究組織での活用も今後進むと考えられ、標準的なデータ構造を意識したデータベース作成も今後重要であると考えられる。

E. 結論

多施設臨床研究支援については、先行研究に引き続き継続して実施した。人材育成対象の生物統計家は最終解析計画立案、プログラム作成、割り付け用量レベルの逐次決定、試験デザイン設計、症例数設計、中間解析計画書作成、検査基準値曲線作成等を行い、プロトコル作成、研究計画立案にも参画した。国立成育医療センター内の研究者の臨床研究計画支援も進めている。

臨床研究の支援体制は整備されつつあるものの、生物統計家は未だに非常勤であ

る。平成 22 年 4 月の独立法人化後には、生物統計家の常勤雇用を是非進めるべきである。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 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
- ・ 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 Biometrics* 2007;28 (Special Issue 1):S75-S86.
- ・ 谷口隆司、伊藤陽一、大橋靖雄：他施設共同臨床試験における施設間差を考慮にいたした症例集積期間再推定。 *計量生物学* 2007; 28 (2) :91-100.
- ・ 大橋靖雄：治療エビデンスをいかに評価するか。 *最新医学* 2008;63 (2) : 45-62.
- ・ 田中俊一、大橋靖雄：臨床試験専攻専門職大学院の必要性－臨床試験関連業務従事者のアンケート調査の結果を踏まえて。 *医学のあゆみ* 2008;224 (7) : 552-555.
- ・ 大橋靖雄：大規模臨床試験の意義。 *日本臨牀* 2008;66 (増刊号 8) :9-25.

(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

プロジェクト名	領域	具体的作業内容
ステロイド抵抗性小児ネフローゼ症候群を対象とした CYA+PSL 併用療法と MP+CYA+PSL 併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験(02)	小児腎	最終解析計画立案
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(03)	小児腎	最終解析計画立案 プログラム作成
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	小児がん	割付用量レベルの逐次決定 中間解析、解析報告
再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療としての VNR-CPA 対 TMZ-VP16 ランダム化第 II 相試験	小児がん	試験デザイン設計 症例数設計
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輸血症候群の予後調査	周産期	論文作成中(2~3 本)
出生前診断された先天性横隔膜ヘルニア (CDH)の予後調査	周産期・外科	論文作成(2~3 本)
重症胎児胸水に対する胎児胸腔一羊水腔シャント術臨床的使用確認試験	周産期	中間解析計画書作成
血流異常を伴う一絨毛膜二羊膜双胎羊水量不均衡(AFD)症例に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術(FLP)のランダム化比較試験	周産期	プロトコル作成 デザイン設計 症例数設計
###国における###検査基準値作成	新生児	基準値曲線作成、 次期研究計画アドバイス
###ロックの有効性の検討 (研究費申請中)	外科、感染症	研究計画立案

※) 研究費申請中・公表されていない準備中等のプロジェクト名は一部マスキングを施している。

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

（臨床研究に対する医師の意識調査）

分担研究者 中川雅生 滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター准教授

研究要旨

2008年7月31日に「臨床研究に関する倫理指針」が改正され2009年4月1日より施行されたのを受け、医師がこの改正の内容をどの程度理解しているかについて調査した。また、医師が臨床研究を実施するにあたり、何が不足し、何が必要と感じているかについても調査した。

滋賀医科大学医学部附属病院の各診療科及び診療センターに所属する職員に、「臨床研究に関する倫理指針」の改正に関する質問と、臨床研究を実施するにあたり不足、あるいは必要と感じているものについて尋ねた調査用紙を配布し、2009年5月1日から31日の1か月間に無記名で回答を依頼した。

医師166名、歯科医師1名を含む170名から回答が得られた。今回の「臨床研究に関する倫理指針」の改正点である健康被害に対する補償と研究者の教育について「知っていた」というのは各々85名（50%）、78名（46%）であった。もう一つの大きな改正点である研究計画の事前登録の必要性について知っていたのは60名（35%）であった。臨床研究を実施するにあたり、必要なもの（不足するもの）として生物統計家、データマネージャー、臨床研究コーディネーター等の支援者や実施手順の相談ができる体制、さらには研究者自身及び研究協力者の教育があげられていた。実質的な面でのサポートとして、プロトコル作成から論文投稿にいたるデータマネジメントと同時に、補償や安全性確保を含めた倫理的なアドバイスが求められており、医師自身が知識を持ち合わせていない領域を補うため、臨床研究支援部門の充実が望まれていることが改めて認識された。平成21年12月18日に国立成育医療センターで開催された成育臨床研究セミナーに参加した医師28名を含む研究者58名を対象とした調査でも、臨床研究を実施するうえで必要とされる基本的な知識を習得することが教育セミナー参加への大きな動機付けとなっていることが明らかになり、同様の傾向が示された。また、小児の分野でも臨床研究は必要、臨床研究を進めるための教育は必要と考える者が各々54名（93.1%）あり、臨床研究の重要性と実施に向けた教育プログラムの必要性が認識されていると思われた。

今後、小児の領域に限らず、臨床研究の推進のためには、臨床研究支援部門の人材及び体制の充実とともに、医師の臨床研究に対する理解と意識を深めるための教育プログラムの作成が不可欠であると考えられた。

研究協力者 板谷由紀子（滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター）

A. 研究目的

2008年7月31日に「臨床研究に関する倫理指針」が改正され2009年4月1日より

施行された。これを受け、医療従事者がこの改正の内容をどの程度理解しているかを明らかにする目的で調査を行った。また、医師が臨床研究を実施するにあたり、何が不足し、何を必要と感じているかについても調査を実施した。

B. 研究方法

今回の「臨床研究に関する倫理指針」の改正において、最も重要な変更点と考えられる「健康被害に対する補償」、「臨床研究計画の事前登録」、「研究者等の教育」の3項目について具体的に改正の内容を提示し、知っていたかどうかを調査した（添付資料の質問1-3）。

また、臨床研究を実施するにあたり、医師が必要である（不足している）と感じているものを明らかにするため、添付資料4-7の調査を行なった。

この調査の実施においては、滋賀医科大学医学部附属病院の各診療科及び診療センターに所属し臨床研究に従事する可能性のある職員（研修医や臨床研究のために雇用された医師以外の職員も含む。平成21年5月1日時点での常勤、非常勤を含めた医師数は507名、歯科医師数は23名）に上記の質問を記載した調査用紙を配布し、2009年5月1日から31日の1か月間に無記名で回答を依頼した。調査用紙は、研究協力者が各診療科及び診療センターを巡回して回収された。

C. 結果

1. 調査用紙の回収数と職種

医師166名、歯科医師1名、臨床検査技師1名、栄養士1名、無記入1名の170名から回答が得られた。170名の経験年数は以下のとおりであった。

1～5年	36(名)	21%
6～10年	36	21%
11～15年	38	22%
16～20年	17	10%
21～25年	25	15%
25年以上	17	10%
不明	1	1%

2. 回答の結果

1) 健康被害に対する補償

医薬品または医療機器を用いた介入を伴う研究を実施する場合には、被験者に生じた健康被害の補償のための保険その他の必要な措置を講じて、研究計画書に記載し、被験者に対し説明をおこなわなければならない。

知っていた	85名	50%
知らなかった	85名	50%

2) 臨床研究計画の事前登録

侵襲性を伴う介入研究の場合は、公開されたデータベース（国立大学附属病院長会議:UMIN、財団法人日本医薬情報センター:JAPIC、社団法人日本医師会:JMACCTが設置したものに限る。）にあらかじめ研究内容を登録しなければならない。

知っていた	60名	35%
知らなかった	110名	65%

3) 研究者等の教育

臨床研究の実施に先立ち、臨床研究に関する倫理その他実施に必要な知識について

の講習、教育を受けなければならない。

知っていた	78名	46%
知らなかった	92名	54%

4) 臨床研究を実施するにあたり、研究チームに必要なもの(不足しているもの)はなんですか？(複数回答可)

プロジェクトマネジメン ト	72(名)	42%
生物統計家	91	54%
データマネージャー	87	51%
臨床研究コーディネータ ー	95	56%
その他	0	0%

5) 臨床研究支援体制で必要なもの(不足しているもの)はなんですか？(複数回答可)

臨床研究実施手続き手 順等の相談窓口	96(名)	56%
重篤な有害事象発生時 の体制	77	45%
研究者、研究協力者へ の教育プログラムの企 画、実施	83	49%
指針・通知等の情報	53	31%
その他	2	1%

その他の回答

- ・指導
- ・臨床研究をやったことがないのでわからない

6) 臨床研究を実施するにあたって、必要と思われるものはどれですか？(複数回答可)

プロトコル作成時の 骨子に関するアドバ イス	102(名)	60%
プロトコル作成時、 論文投稿時における 統計学的アドバイス	115	68%
規制・当局対応アド バイス	80	47%
倫理的(患者権利の 保護、安全性確保、 補償)アドバイス	84	49%
ファイナンスに関す るアドバイス	68	40%
その他	0	0%

7) ぜひ出席したい講習会のテーマはどれですか？(複数回答可)

補償	61(名)	36%
利益相反	42	25%
統計	120	71%
倫理	37	22%
指針・法規制	60	35%
その他	2	1%

その他の回答

- ・この様な会に出なくても良い体制
- ・できれば講習会は出たくない

D. 考察

今回の調査は、臨床研究に関する倫理指針が改正されたのを受け、実際に臨床研究に従事する臨床医が臨床研究を実施するにあたり必要とされる規則や方法をどの程度意識しているか、さらにどういった点に問題意識を抱いているかを明らかにし、臨床

研究を活性化するうえで取り組むべき課題を明確にすることを意図して行なわれた。

回答者 170 名のうち医師、歯科医師が 167 名 (98.2%) を占め、他の 3 名は実際に臨床研究の支援にあたるため診療科に雇用された人材であった。回答者を経験年数別にみると、若干少ない世代が多かったが、これは当該医療機関の臨床医の構成比率にほぼ一致していた。

今回の「臨床研究に関する倫理指針」の改正において、研究者にとって大きな負担となりうる項目は健康被害に対する補償と研究者の教育と予測されたが、この改正点を知っていたというのは、各々 85 名 (50%)、78 名 (46%) に留まった。さらに、もう一つの大きな改正点である研究計画の事前登録の必要性について知っていたのは 60 名 (35%) のみであった。この調査に回答した医師は回答しなかった医師に比べ臨床研究に高い関心を抱いている者が多いと推測され、それゆえ回答にバイアスがかかっている可能性を考慮すると、この比率よりさらに多くの臨床医は臨床研究を実施するうえで必要とされる基本的な規則について認識していないことが伺われる。実際にそれ以後の質問の回答において、臨床研究を実施するにあたり必要なものとして、生物統計家、データマネージャー、臨床研究コーディネーター等の支援者や実施手順の相談ができる体制、さらには研究者自身及び研究協力者の教育をあげていた。これらの結果から、多くの医師は臨床研究を実施するうえでの最低限の知識の必要性と実質的な面でのサポートが不可欠と考えていることが明らかになった。

実質的な面でのサポートとして、プロトコル作成から論文投稿にいたるデータマネジメントと同時に、補償や安全性確保を含

めた倫理的なアドバイスが求められており、医師自身が知識を持ち合わせていない領域を補うため臨床研究支援部門の充実が望まれていることも改めて認識される結果であった。

平成 21 年度のこの厚生労働科学研究の一環として、同様の調査が小児の臨床研究に従事する者を対象に実施された(本報告書参照)。平成 21 年 12 月 18 日に国立成育医療センターで開催された成育臨床研究セミナーに参加した医師 28 名を含む研究者 58 名を対象とした調査で、セミナーに参加した理由として、「臨床研究における基礎事項を体系的に学びたい」、「臨床研究についての概要を理解するため」、「研究の方法や論文の読み方のヒントを少しでも得るため」、「研究をしてみたいがやり方や統計の方法がわからない」、「臨床研究の基礎について学びたかった」、「統計学について勉強したかった」という回答が多かった。臨床研究を実施するうえで必要とされる基本的な知識を習得することが教育セミナー参加への動機付けとなっていることが示された結果といえよう。また、臨床研究は必要と考えるか、臨床研究を進めていくための教育は必要と考えるか、という質問に対し、いずれも 54 名 (93.1%) が必要と回答したことから、小児の分野でも臨床研究の重要性と具体的な実施に向けた教育プログラムの必要性が認識されていることを裏付けていると思われる。興味深いことには、小児領域の臨床研究に特化した教育は必要かという質問に対し、必要と回答したのは 44 名 (75.9%) であり、小児特有の教育に限定せず、より一般的な臨床研究教育が必要と考えられていた。

医師が大きな困難を感じずに臨床研究を実施するためには、先行研究でも明らかに

なった¹⁾ -³⁾ ように、医学教育において、統計学をはじめとする実用的な教育に加え、補償や規則を含めた倫理的な知識を習得するための教育が不可欠であると思われた。

E. 結論

臨床研究を実施するにあたり、医師の臨床研究に対する基本的な知識が十分でなく医師自身は困難を感じていることが明らかになった。今後、小児の領域に限らず、一般的な臨床研究の推進のためには、臨床研究支援部門の人材育成を含む体制の充実とともに、医師の臨床研究に対する理解と意識を深めるための教育プログラムの作成が不可欠であると考えられた。

F. 参考論文

1) 中川雅生、小児の臨床研究に精通した医師及び治験コーディネーター育成に向けた教育プログラム作成のための取り組み、厚生労働省科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備研究「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」(主任研究者：中川雅生)、平成1年度総括・

分担研究報告書、pp91-155

2) 土田 尚、国内小児科領域での臨床研究に関する意識調査から量る国内臨床研究教育の現状と米国での臨床研究教育、厚生労働省科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備研究「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」(主任研究者：中川雅生)、平成18年度総括・分担研究報告書、pp193-212

3) 中川雅生、厚生労働省科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業：臨床研究基盤整備研究「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」(主任研究者：中川雅生)、平成18年度～20年度総合研究報告書

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

「中核病院としての小児治験・臨床研究体制の整備」
(主任研究者 松井 陽 国立成育医療センター院長)

データマネジメント・セントラルマネジメント体制整備

分担研究者	瀧本 哲也	国立成育医療センター研究所 RI 管理室長
研究協力者	田中 久子	国立成育医療センター臨床研究センター臨床研究フェロー
	上原 恵子	国立成育医療センター臨床研究センター臨床研究フェロー
	三野 素子	国立成育医療センター臨床研究センターデータマネージャー
	川元有紀子	国立成育医療センター臨床研究センターデータマネージャー
	岡本 彩子	国立成育医療センター臨床研究センターデータマネージャー
	長原 恵子	国立成育医療センター臨床研究センターデータマネージャー

研究要旨

本分担研究の目的は、先行研究をふまえて、国立成育医療センター内のデータセンターにおいて小児がんの臨床試験・臨床研究のデータ管理を実施し、その経験をもとに最終的には小児領域のさまざまな疾患分野の多施設共同臨床研究に対応できる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。今年度は、昨年度から継続して行っている日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）の2つの臨床試験のデータ管理を行うとともに、新たに JNBSG 臨床試験不参加の神経芽腫患者を対象とする観察研究、および日本脳腫瘍コンソーシアム（JPBTC）が実施する2つの臨床試験についてのデータセンター業務も開始した。これと並行して、データセンター内の標準業務手順書の内容を改訂した。

このように、小児がんの研究グループと共同で臨床試験や臨床研究を行い、その実務から得られた経験に基づいて、小児におけるデータセンター業務手順を確立していく作業を行うことは効率的であると考えられる。また、小児がん以外にも対象疾患を広げていくために、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。

A. 研究目的

国立成育医療センターで小児領域での全国規模の臨床研究の支援を行うことはナショナルセンターの使命であり、大きな意義をもつと考えられる。これまで、「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)において、国立成育医療センター研究所内にデータセンターを整備し、公的助成を受けた小児がんの研究グループと共同で、臨床

試験および臨床研究の計画段階からの支援、およびデータ管理を行う体制を整備してきた。

本分担研究では、これまでに整備した臨床試験のデータセンターとしての機能を一層充実させるべく、臨床試験や臨床研究支援の件数を増やすとともに、データセンター内での業務手順に関する文書化もすすめていく。また、最終目標である小児領域のさまざまな疾患分野に対応できるデータマネジメント・セントラルモニタリング体制の整備にむけて、小児がん以外の疾患の臨床研究にも対象を広げていくことを目的とする。

B. 研究方法

平成 20 年度から継続している日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) 主催の臨床試験のデータ管理業務を継続するとともに、新しい臨床研究の支援を行う。また、新たに日本脳腫瘍コンソーシアム (JPBTC) とも連携して、臨床試験のデータ管理を行う。

データセンターの内部文書 (標準業務手順書 (SOP) 等) については、平成 20 年度に作成したデータマネジメント標準業務手順書の内容を、実際のデータ管理業務をふまえて一部改訂する。

また、国立成育医療センター内の小児がん以外の疾患の研究者と連携して、データ管理の実務を開始する。

(倫理面への配慮)

登録業務を担当する者には、個人情報の取扱いにかかわる教育 (院内・院外の講習会など) への参加を義務づけている。また、臨床試験実施計画書の施設倫理委員会で

の承認確認を徹底し、未承認の施設からの症例登録は受理しない。臨床試験のデータマネジメントにおいて、臨床データは外部のネットワークに接続しないコンピュータとデータベースサーバーからなるイントラネットで管理している。登録患者の同定には、登録時に発行される登録番号を用い、氏名など個人が特定できる情報が参加施設からデータセンターへ知らされることはない。

この他の面についても、国立成育医療センターの個人情報取り扱いの規準、および平成 20 年度に作成した患者情報保護に関するポリシーをみたした形での情報管理を行っている。

C. 研究結果

1. JNBSG の臨床試験のデータ管理

JNBSG は日本全国の 129 施設が参加する神経芽腫の研究組織である。JNBSG が行っている「高リスク神経芽腫に対する標準的集学的治療の後期第Ⅱ相臨床試験」(以下、高リスク臨床試験; 研究代表者 熊谷昌明)、および「進行神経芽腫に対し原発巣切除術を含む局所療法を大量化学療法に遅延させて行う治療計画の早期第Ⅱ相臨床試験」(以下、遅延療法臨床試験; 研究代表者 麦島秀雄) の 2 つの臨床試験について、昨年度からひき続いてデータ管理を行った。

両者ともに登録予定症例数に到達し、送付された Case Report Form (CRF) についてはデータベースへの入力も完了した。現在は、登録症例についての定期的な転帰調査、および未回収の CRF、Correction Log Form (CLF) の督促が中心となっている。

特に、高リスク臨床試験については、CRFの約13%、CLFの約10%が未提出であり、督促を行うとともに、JNBSG当局と連携して対処している。遅延療法臨床試験については、全てのCRFを回収し、最終解析の準備を行っている。

2. JNBSGの新規臨床研究支援

JNBSGでは、平成21年度より、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を行う臨床研究（「臨床試験不参加の神経芽腫患者の中央診断および臨床情報集積と腫瘍検体保存に関する研究」）および再発神経芽腫症例の観察研究（「再発進行神経芽腫の予後に関する臨床的要因を検討する後方視的調査研究」）を企画した。両者ともに、データセンターで研究計画書およびCRFを作成し、前者については平成21年6月より登録を開始した。

このほか、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。

3. JPBTCの臨床研究支援

JPBTCは日本全国の54施設が参加する小児脳腫瘍の研究組織である。データセンターでは、JPBTCが小児の頭蓋内胚細胞性腫瘍を対象として行う2つの臨床試験（「頭蓋内ジャーミノーマ（低/中間リスク胚細胞腫瘍）に対する化学療法プロトコル」、「頭蓋内非ジャーミノーマ胚細胞腫瘍（高リスク胚細胞腫）に対する強化化学療法プロトコル」について、新たにデータ管理を行うこととなった。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。

4. データセンターのSOPの改訂

データセンターでは「多施設臨床研究支援部門における標準業務手順書」を作成して、業務手順の標準化に努めている。内容は、データセンターの業務内容の定義、データマネジメント業務手順、附則などからなり、臨床試験開始前のプロトコル・CRF作成、症例登録、データクリーニングや入力、定期モニタリング、研究者とのデータレビュー、解析準備などの項を含んでいる。このうち、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」の項を書き直した。国立成育医療センターでデータセンター業務を行う小児がん関連の臨床試験については、研究実施主体にかかわらず、今後はこれに基づいた同一の記載とするよう求めていく。

現時点ではまだ最終統計解析が完了する段階に達した研究はないので、SOPについては今後もひき続いて改訂作業が必要である。

5. 小児がん以外の疾患の臨床研究支援

国立成育医療センター内の研究者と協力し、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（移植外科 笠原群生医長と共同）、およびNEMO異常症等による腸炎実態調査（成育遺伝研究部 小野寺雅史部長と共同）を開始した。生体肝移植症例については、通算100例（男児44例、女児56例）までの詳細な臨床デ

ータをデータベースに入力し、解析した。NEMO 異常症については、全国の医療施設にアンケート調査を行い、症例の有無と二次調査への協力の可否について把握したところである。

D. 考察

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と考えられる。特に小児がんは全がん種を含めても日本全国で年間 2500 例を超えない希少疾患であり、このような疾患を対象とし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ためには、このような全国規模の体制整備は不可欠である。

このうえで、具体的なプロジェクトを進めていくためには、学会や公的研究費による疾患研究グループとの共同作業を行うことが現実的かつ効率的であると思われる。この観点から、現在行っている神経芽腫（JNBSG）と小児脳腫瘍（JPBTC）についての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く予定である。また、患者に対する治療介入を伴う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と考えている。

一方、データセンターの業務は多岐にわたる。個人情報保護はもちろん、望ましい CRF の形式を定めたり、少ない人数でエラーなく、かつ効率的にデータ管理を行うためには、データセンター内部での統一した業務手順の確立が重要である。このため先行研究ではデータセンターの内部文書として SOP を作成したが、さまざまな小児疾

患研究グループとの連携や、臨床試験以外の臨床研究支援を経験するなかで、現実的な対応が要求されることが多くなっている。現在まだ定見があるとは言えない小児における特殊性も考慮したうえで、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と考えている。

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と考えているが、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は重要である。この意味で、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ことは有意義であり、今後はさらに対象を広げていきたいと考えている。

E. 結論

小児がんの研究グループと連携して、臨床試験や臨床研究を支援するデータセンター活動は順調に進展している。これらの作業から得られる経験をふまえて、小児におけるデータセンター業務手順を確立していく必要がある。また、小児がんでのノウハウを利用して、小児領域のさまざまな疾患分野にも対応できるデータマネジメント・セントラルモニタリング体制の整備を今後も進めていく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・瀧本哲也.「臨床試験におけるデータセンターの役割」五十嵐 隆（総編集）,菊地陽（専門編集） 小児科臨床ピクシス 10 小児白血病診療, p172-175,中山書店, 東

京, 2009.

2. 学会発表等

・瀧本 哲也：臨床研究（臨床試験不参加症例研究）および臨床試験の実施手順.

第3回JNBSG総会, 平成21年6月13日, 東京.

・瀧本 哲也：臨床研究および臨床試験の実施手順, 第8回小児脳腫瘍治療研究会.

平成21年7月25日, 大阪.

・瀧本 哲也：データセンターからの連絡事項 -臨床試験不参加症例研究とJNBSG登録について-, 第4回JNBSG総会, 平成21年9月26日, 東京.

・瀧本 哲也：データセンターからの連絡事項 -IRB未承認施設のJNBSG登録と中央診断締切りについて-, 第5回JNBSG総会, 平成22年1月31日, 東京.

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

疫学研究を中心とした臨床研究デザインの指導

分担研究者 坂本なほ子 国立成育医療センター研究所 成育社会医学部成育疫学研究室長

研究要旨

臨床研究の質の向上には、よい研究デザインが不可欠である。医学教育の中で疫学を一度は学習しているものの、通常の臨床現場で疫学知識や技術が必要となることは少なく、卒業後、時間の経過とともに記憶は減少する。本研究班では、小児領域の臨床研究をデザインする上で必要な疫学知識を研究実施医師に対して提供するとともに、個々の相談に対応し、その過程で個別に必要な知識と技術の提供を行った。

A. 研究目的

小児領域の臨床研究をデザインする上で必要な疫学知識と技術を研究実施医師へ提供する。

B. 研究方法

本研究班の人材育成対象でない医師の相談に対応し、研究仮説の立て方、先行研究の収集および社会的意義の示し方、対象者の選定・基準の設定の仕方、変数の選択、検定の選択、サンプル数の算定などの技術と考え方を伝えた。

C. 研究結果

国立成育医療センターの多くの診療部は、電子カルテから独立した形で部門システムを構築して保有している。そのような部門システムでは、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も増加しつつある。データの二次利用による研究であっても、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。しかしながら、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。特に、「研究仮説」や「検定仮説」を立てる

ことが難しいようであった。

D. 考察

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、というものだろう。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。しかしながら、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、明らかとなった。

今年度や昨年度の経験から次のことが推測される。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。

この他に、研究の根本が理解されていないと思われる相談があった。多くの変数を投入して解析を実施したら「有意な」結果が得られた。そこで、これ

が答えとなるような疑問を設定したい、という内容であった。二次データを利用するのであっても研究である限り、有意水準を前もって設定しておくように、仮説を設定してから解析を実施しなくてはならない。

今後、ますますデータの二次利用による研究は増加することが予想される。二次利用研究は、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る。しかし、その反面、そもそも他の研究のために収集されたデータであるため、実施を計画している研究の目的を達成するには対象者数が不十分である可能性が大きい。また、データが収集されたプロセスも不明なため、データの質が不適切である可能性も大きい。

とはいえ、一度収集すればよいデータを、複数の研究のために複数回収集することによる被験者（保護者も含めて）のデメリットや、必ずしも常に大規模な研究が実施できるほど研究費が獲得できるわけではないこと等を考慮すると、小児領域の臨床研究を進めていく上で、データの二次利用による研究は推進されるものと考える。

国立成育医療センターでは、小児領域における様々な専門分野の研究が実施される。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、増やさねばならないだろう。

E. 結論

研究デザインや検定手法、必要サンプル数の算定については疫学者や生物統計家が支援することが可能である。しかしながら、リサーチクエストや研究仮説についての支援には限界がある。専門家が最低限、「リサーチクエストや研究仮説を立てられるようになる」ために、この認識の普及

と方法の普及活動を行っていく必要があるだろう。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

臨床試験審査・管理体制の整備

分担研究者 栗山 猛 国立成育医療センター 治験管理主任

研究要旨

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。

共同研究者

中村 秀文（国立成育医療センター・治験管理室長）

A. 研究目的

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、主任研究者：中村秀文）及び本研究活動を通して、臨床試験の実施体制整備をより推進するための一つの方策として、臨床試験に対する内部的な監査を実施し、被験者の安全性確保、適正なインフォームド・コンセント取得の有無などについて検証する仕組みを構築していく。

また、治験中核病院として、拠点医療機関などとの連携を図り、臨床試験の審査・管理体制の基盤強化を図る。

B. 研究方法

先行研究にて整備した臨床試験監査の手順書である「国立成育医療センターにおける臨床試験の監査に係る標準業務手順書」（平成19年12月10日施行）に則り、昨年度に実施した臨床試験の監査（監査対象臨床試験：「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（主任研究者：伊藤裕司）」『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：臨床試験推進研究事業』）での経験を踏まえ、当該手順書の見直し作業を着手し、改訂するとともに、昨今の臨床試験実施環境の変革について、他施設・他団体での取り組みに関する情報を収集し、より効率的に監査が実施できる仕組みを整備する。

（倫理面への配慮）

小児を対象とすることから倫理面への配慮は慎重を期する必要がある。小児治験では理解可能な年齢以上

の患児にはアセントを利用して説明を行っている。臨床試験においても、被験者が未成年の場合には代諾者からインフォームド・コンセントを取得するとともに被験者の理解を得なければならないとされていることから、治験と同様に充分配慮した形で臨床試験が実施されていたか確認した。

C. 研究結果

1. 監査手順書の見直し

「国立成育医療センターにおける臨床試験の監査に係る標準業務手順書（平成19年12月施行）」（以下、「旧規程」という）について、以下の点を主な修正事項として見直し作業を行った。

a. 監査の実施

旧規程では、「成育医療臨床研究センターが倫理委員会の要請に応じて監査を実施する」と規定していたが、成育医療臨床研究センターは、当センターの正式な設置規定に基づいた組織でなく、かつ改正された臨床研究に関する倫理指針に照らして（倫理委員会は、実施されている、又は終了した臨床研究について、その適正性及び信頼性を確保するための調査を行うことができる：第3章（10））、倫理委員会が主体となって監査を実施することとした。監査に係わる事務手続きを履行する部署として倫理委員会事務局が設置されている運営局政策医療企画課にすべきであると考えたが、当該課の業務量が多いことと独立法人化後に組織の見直しで担当課が変わる可能性があることから、決定は来年度に先送りされた。今年度は、監査そのものを総長の指示で試行的に行うこととした。

監査担当者の指名を誰が行うかについても、倫理委員会事務局長が選定し、総長により指名され

るべきとの案を作成したが、平成22年4月の独立法人化後に決定される。

b. 監査項目

旧規程では、監査項目として(1)施設に対する調査項目のうち、「試験に関する情報の周知方法；①」、

(2)各症例に対する調査項目のうち「有害事象発現の有無および転記；②」、「データの信頼性；③」などについて規定していたが、より実現可能な調査項目にすることを目的として、①と③については削除し、②については、全ての有害事象の確認をすることは困難であることから「試験実施計画書からの重大な逸脱等」と改訂した。

c. 監査の総合評価

旧規程では、以下の(1)から(5)の5段階に区分して評価することになっていたが、この評価方法では判定が困難なことになることもあると想定されることから、簡便に評価可能なこと、並びに当該臨床試験に与える影響を考慮して、AからCの3段階評価とした。

<旧規程での総合評価>

- (1) 問題なし
- (2) 許容範囲：少数の記載ミス等
- (3) 許容範囲であるが改善を要する：有効性や安全性評価には影響はないと考えられるが、改善を要すると判断した場合
- (4) 重大な問題あり、改善を要する：有効性や安全性評価に影響のある大きな問題などがあった場合
- (5) 極めて重大な問題あり：同意取得の不備、被験者への倫理的配慮の欠落、捏造、隠蔽などの虚偽報告等

<改訂後の総合評価>

- A：問題なし
- B：試験全体の評価には影響ないが、注意を要する（軽微な逸脱等はあるが、有効性・安全性評価には影響ないと考えられる）
- C：試験全体の評価に影響があり、改善を要する（重大な逸脱等があり、有効性・安全性評価に影響を及ぼす可能性があると考えられる）

d. 監査実施の流れ

研究者への周知を図ることを目的として、監査担当者の指名、監査報告書の流れについて流れ図を作成した。

上記a～dを主な変更、追加箇所として、標準業務手順書の改訂案（別添1）は作製したが、事務部門の了解が得られなかったことより、平成22年4月の独立行政法人化を踏まえて、確定のための作業を進めることとなった。

2. 他施設、他団体の情報収集

関東近隣の国立大学病院間で治験・臨床試験ネット

ワークを構築している「大学病院アライアンス」事務局が設置されている東京大学医学部附属病院臨床試験部（H21. 7. 31）、当センターと同様に中核病院である千葉大学医学部附属病院臨床試験部（H21. 10. 9）、中央IRB機能を設置している独立行政法人国立病院機構本部（H21. 11. 25）に治験を含めた臨床試験の実施・支援体制について情報収集した。

東京大学医学部附属病院においては、臨床試験支援のために様々な取り組みはされていたが、臨床試験の監査までは実施されていなかった。千葉大学医学部附属病院においても、臨床試験に対する監査は実施されていなかったが、臨床研究拠点整備のために、自主臨床試験事前審査、院内への情報発信、臨床試験支援など多岐にわたり活動していた。

両大学病院において、臨床試験の内部監査までは実施されていなかったが、臨床試験の計画段階からの支援・関与、実施体制整備、ネットワーク構築など機能的かつ効果的に取り組んでいた。

独立行政法人国立病院機構本部においては、中央IRBを設置して運営していたが、臨床試験の監査は同様に機構本部としては実施していなかった。

D. 考察

先行研究により「国立成育医療センターにおける臨床試験の監査に係る標準業務手順書」を整備し、昨年度に実施した監査での経験を踏まえて、当該規程の改定作業に着手したが、独立行政法人化への移行等もあることから、手順書改訂についての合意には至らなかった。しかし、臨床試験の監査実績及び監査担当者の養成を図ることも目的として、臨床研究機関の長である総長に了承を得たうえで、試行的に監査を実施予定である。

情報収集した医療機関（東京大学医学部附属病院、千葉大学医学部附属病院、独立行政法人国立病院機構本部）では、臨床試験の監査自体は実施されていなかったが、臨床試験の推進に向けて専門部署を設置し、臨床試験の審査・管理の体制を確実に構築していた。当センターも平成22年4月に独立行政法人化となり、その組織体系も大きく改変される可能性もあるが、臨床研究の倫理指針に適合した臨床試験の実施並びに信頼性確保の観点から臨床試験監査を実施し、検証・評価することが不可欠であると考えられる。

次年度においては、独立行政法人化後における臨床試験の監査実施体制を早急に整備するとともに

に、数試験程度の臨床試験に対する監査を実施する。

また、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ろう。監査担当者についても経験を蓄積し、より効率的な監査が実施できるようにすることが必要であると考えます。

E. 結論

臨床研究の倫理指針改訂も拍車となり、医療機関では臨床試験への支援体制の整備に向けた活動を活発化させている。当センターにおいても、臨床研究の審査・管理体制の整備を目標として、先行研究により整備した監査の手順書に則り昨年度、監査を実施した経験を踏まえて、手順書等の改訂作業に着手した。しかし、独立行政法人化移行への準備などにより改訂した手順書は確定されなかったため、今年度は“試行的”に実施した。

当センターは、平成22年4月より独立行政法人国立成育医療研究センターとして新たに発足することとなるが、「高度専門医療に関する研究等を行う独立行政法人に関する法律」により、「成育疾患に係る医療に関し、調査、研究及び技術の開発並びにこれらの業務に密接に関連する医療の提供、技術者の研修等を行う」とされ、研究開発が最も重要な業務とされている。当該研究開発については、特に治験を含む臨床研究が念頭に置かれており、臨床研究の推進が法律により明文化されているなかで、臨床試験の体制整備の強化は急務な課題となる。この命題を達成するためにも臨床試験監査を恒常的に実施することにより、監査結果を通して臨床試験の“質”を向上させることが必要である。

また、恒常的に監査を実施することで、研究者に対して監査を認知させることも必要となる。このような取り組みを更に推進し、小児領域での治験も含む臨床試験の体制整備の先駆者として情報発信することも進めていきたい。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 栗山 猛：子どもで治験が必要な理由と小児治験の実施体制整備の現状. 小児科臨床. 2009; 62:1623-1629.

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

様式1 (政策医療企画課長長→総長)

整理番号	
区分	臨床試験

平成(西暦) 年 月 日

内部監査実施者選定書

国立成育医療センター
総長 殿

政策医療企画課長
氏名：

印

以下の臨床試験について、下記の者を監査担当者に選定します。

記

試験(研究)課題名	
試験責任医師(所属)	
倫理審査委員会承認日	平成(西暦) 年 月 日

* 次の者を当該臨床試験の監査担当者に選定します。

氏名	所属	職名
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____