

201614004A

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療・臨床研究体制の整備

(H21-臨研(機関)-一般-004)

平成22年度 総括・分担研究報告書

平成23(2011)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
別添1 中核病院としての小児治験・臨床研究体制の整備
別添2 中核病院・拠点医療機関等 治験・臨床研究基盤整備状況調査票

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-----51
中村 秀文
図1 医師主導治験のプロジェクトマネジメント業務
ーノウハウの蓄積と活用ー
図2 小児医薬品・医療機器開発の入口から出口までの支援
2. 臨床研究支援体制の総括 -----61
藤本 純一郎
3. 施設内の臨床研究教育・支援体制の整備 -----67
横谷 進
資料 松井班活動・参加記録
4. 医療機器開発体制の整備 -----81
千葉 敏雄
5. 生物統計支援体制の整備に関する研究 -----85
大橋 靖雄
6. 医学生 of 臨床研究に対する意識調査に基づいた臨床実習のあり方について -----91
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 -----101
瀧本 哲也
8. 臨床試験審査・管理体制の整備についての研究 -----107
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. 独立行政法人国立成育医療研究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(案)
9. 有害事象報告体制の確立 -----133
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 重篤な有害事象に関する報告書

10. 臨床試験支援体制整備 -----	145
萩島 美奈子	
資料1 臨床研究計画検討会 (○・○月分検討課題募集)	
資料2 臨床研究支援体制	
資料3 臨床研究支援進捗表	
11. 臨床研究教育及びプロジェクトマネジメント体制整備-----	155
土田 尚	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	163
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	167
刊行物・雑誌：横谷進『Clinical Pediatric Endocrinology』	
Proposal of New Auxological Standards for	
Japanese Girls with Turner Syndrome	
追加資料 ：外部研修・概略	

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 22 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揮）

研究代表者 国立成育医療研究センター病院長 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、拠点医療機関である小児医療施設等との連携の下に、下記の項目に取り組んだ。
具体的には、治験・臨床試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)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、(3)臨床試験支援体制整備、(4)プロジェクトマネジメント体制の整備、(5)生物統計支援体制の整備、(6)医療機器開発体制の整備、(7)臨床研究支援体制整備、(8)臨床研究教育体制の整備、臨床研究教育プログラム開発、(9) データマネジメント・セントラルマネジメント体制整備を進めた。今年度、独立法人化に伴い、正式組織として臨床研究センターが発足し、病院や研究所と連携して、臨床研究、医薬品・医療機器開発を進めることとなった。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 22 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。研究終了後の体制の恒常的な維持に向けて、まだ課題が残されているが、来年度も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	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
藤本 純一郎	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
横谷 進	国立成育医療研究センター病院
千葉 敏雄	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
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	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
栗山 猛	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
小村 誠	国立成育医療研究センター病院

荻島 美奈子	国立成育医療研究センター 臨床研究センター
土田 尚	国立成育医療研究センター病院

A. 研究目的

拠点医療機関等と連携し、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・臨床試験の体制整備を中村が補佐、また臨床研究支援体制整備を藤本が補佐し、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) 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)
- (3) 臨床試験支援体制整備 (荻島)
- (4) プロジェクトマネジメント体制の整備 (中村, 土田)
- (5) 生物統計支援体制の整備 (大橋)
- (6) 医療機器開発体制の整備 (千葉)
- (7) 臨床研究支援体制整備 (藤本, 横谷)
- (8) 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)
- (9) 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)

(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

本研究の中間評価の際に用いた発表資料(一部抜粋)を別添 1 に示す。このパワーポイント資料の 2 枚目に, 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示している。

独立法人化に伴い国立成育医療研究センターに正式組織として設置された「臨床研究センター」の各室は, 藤本センター長, 千葉副センター長の指揮の下, 病院, 研究所等とも連携して, 本体制整備を進め, 別添 1 のパワーポイント資料 4 枚目にあるように, 中核病院機能の作業分担を行った。

1-2 カ月おきに国立成育医療研究センター内の班員会議を行い, 進捗状況報告, 課題検討, 短期・中期計画の検討などを行い, 平成 23 年 2 月 15 日には全体班会議を行い, 平成 22 年度の研究内容についての報告と平成 23 年度の活動の確認を行った。「臨床研究倫理」に係る研修会や若手研究者を対象とした「臨床研究セミナー基礎編」等の実施支援も行った。

厚生労働省に提出した「平成 22 年度 治験・臨床

研究体制整備進捗報告(中核病院)」(別添 2) に, 体制整備の進捗状況が示されている。

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 小児拠点医療機関等との連携を進め, ネットワークとして機能するための機能整備の準備を進めた。平成 21 年度より 3 小児拠点医療機関より参加した薬物動態試験については, さらに製薬企業の承認申請, 薬物動態解析, 用量設定についてのアドバイスまでを行い, 平成 23 年 1 月に小児適応が取得された。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, 特に米国, 中国, 韓国では本研究における取り組みを含む我が国における小児医薬品開発の現状について紹介し, 日本のインフラ整備が急速に進んでいることをアピールした。医師主導治験及び臨床試験の計画・立案, 実施体制アドバイス, 実施支援, また医師主導治験や一部治験について, 申請後のアドバイスまで製薬企業に行うなど, ノウハウ・経験の蓄積を進め, さらにそれを新規のアドバイスに活用した。

他施設との連携には引き続き, 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。

(2) 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, 独立行政法人化後の組織改編を踏まえ, 先行研究により策定した臨床試験監査の手順書の改訂作業を行った。また, 小児領域における拠点医療機関での臨床試験支援体制についても情報収集し, 小児治験・臨床研究審査・管理体制についての連携活動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、その内容を確定した。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を行い、その内容を確定した。

(3) 臨床試験支援体制整備

臨床試験実施支援は、治験管理室のCRCが中心になって行った。また計画立案支援には医師と生物統計家がチームで、また解析アドバイスは生物統計家が行った。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の進捗については進捗表を用いてチェックを行った。平成22年度に臨床研究計画検討会への検討の要請があったのは10件(平成21年度は3件)で、そのうち6件は介入研究であった。支援要望内容は、計画立案、実施計画書・同意説明文書・症例報告書等の作成支援、倫理委員会申請補助など多岐にわたった。また検討会の実施には至らないまでの臨床研究関連の相談も多くあった。CRCが実施支援を行った臨床試験は3試験であった。この中には計画段階から支援を行ったものもあり、高度医療申請に向けた質の高い臨床試験も含まれている。

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「小児治験中核・拠点医療機関会議」を開き、積極的な連携を進めている。

統一アセント文書の検討では、昨年度までの検討と、他施設CRCから得たアンケート結果を踏まえ、さらに今年度は小児医療に関わる各分野の専門家に対してアンケート調査を行い、統一アセント文書の問題点を抽出し、第10回CRCと臨床試験のあり方を考える会議にて共同発表した。

(4) 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継続した。今後医師主導治験の実施を

考えている研究者や施設に対するアドバイスも行った。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。

(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。研究協力者である生物統計家は、臨床試験8件、研究実態調査8件についてについて支援などを行った。また、医師とチームで、臨床研究計画検討会にて、介入研究6件(うち1件は医師主導治験の計画)の計画立案、実施計画書作成、IC文書作成、症例報告書作成、倫理委員会申請等の支援に参加し、また観察研究4件について、計画立案や実施計画書作成の支援等を行った。臨床研究デザインの必須要素や基本的解析手法などを説明するセミナー(成育8回、都立小児総合5回)も実施した。また、研究協力者は調査研究を中心に英文原著論文12報、学会発表10件以上に貢献することができた。

(6) 医療機器開発体制の整備

現在のわが国における開発機器の審査過程の諸問題をとりあげ、その解析を行った。その結果以下の具体的な提言を行い、その実施・達成を目指すことが我々の今後の大きな方向であると考えられた。

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サイクルを常に開いておくこと。
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である。

(7) 臨床研究支援体制整備

平成22年4月1日に国立成育医療研究センター・臨床研究センターが組織として設置され、本研究班の活動を本格的に推進するための体制が整備され、また、施設内外の臨床研究を支援する基盤が整備された。臨床研究の支援には、藤本センター長、横谷部長を中心に、臨床研究センターの治験推進室

及び臨床研究推進室のメンバーが主に関与し、関連部門と連携して行われた。前述した臨床研究計画検討会での支援に加えて、それぞれのメンバーが個人的に相談を受けることも増えてきている。臨床研究セミナーも今年度は東京及び京都で開催することが出来、臨床研究デザインの必須要素や基本的解析手法などを説明するセミナーも国立成育医療研究センター及び東京都立小児総合医療センターで実施することが出来た。

(8) 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、横谷が中心となって関わった。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・研修プログラムを開発し、試行錯誤を含めて実施してきた。そのプログラムに平成22年度に4人のフェローが参加した。うち、1人はスタッフとなって活動した。他の2人のフェロー（医師1名、生物統計家1名）は、4・5年目となったため、実際の臨床試験・医師主導治験を主体的に担うオンザジョブトレーニング（OJT）や施設内の臨床研究計画支援における指導を行うとともに、教育プログラムの生成過程に、大きな寄与をした。残る1人の新しいフェローは、教育プログラムを受ける側として参加して多くを習得した。

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、前述のように10件の臨床研究について、臨床研究計画検討会という形で支援を行った。この検討会ではフェローが中心となって研究計画検討の支援を行い、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。平成21年度は小児領域臨床研究教育基本課程の位置付けにある、成育臨床研究セミナー（基礎編）を開催した（2009年12月18日・国立成育医療研究センター研究所2階セミナールーム）が、本年度

は昨年度の種々反省を踏まえ、臨床研究セミナー（基礎編）を国立成育医療研究センターと関西地区として京都府立医科大学図書館ホールで開催した。（2010年12月23日・国立成育医療研究センター研究所2階セミナールーム、2011年2月6日（日）・京都府立医科大学図書館ホール）。

医学生時代から教育カリキュラムに臨床研究に係る教育と実習を取り入れる試みが滋賀医科大学で開始されているが、本年度は、それらの教育や実習を受けた者を対象とした意識調査が行われた。医師になるにあたり臨床研究の知識が必要と回答した割合は98%、臨床研究は診断学や治療学と同等に重要と回答したものが80%程度ある一方で、ほとんどの者が卒後の臨床研究への参加を意識しているわけではないことも明らかになった。

(9) データマネジメント・セントラルマネジメント体制整備

国立成育医療研究センター臨床研究推進室のデータセンターで、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）と日本脳腫瘍コンソーシアム（JPBTC）の5件の臨床試験・臨床研究のデータ管理をひき続いて行うとともに、新たに3件の臨床研究のデータセンター業務も開始した。また、小児肝移植症例の登録データベース作成、肝細胞移植や遺伝子治療の研究計画書作成支援、小児の希少疾患について行われた全国規模のアンケート調査の集計（3件）、センター内臨床試験のデータ管理（2件）も行った。このように昨年度に比べてデータマネジメント件数は大きく増加した。

D. 考察

平成22年4月1日に国立成育医療研究センター・臨床研究センターが組織として設置され、本研究班の活動を本格的に推進するための体制が整備され、また、施設内外の臨床研究を支援する基盤が整備された。治験・臨床試験・臨床研究の支援には、藤本センター長、横谷部長を中心に、臨床研究センターの治験推進室及び臨床研究推進室のメンバーが主に関与し、病院・研究所の関係部署とも連携し

で行っている。「新たな治験活性化5ヵ年計画」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、添付資料2で解るように、ほぼ達成できており、一部スタッフの常勤化も進みつつあるが、今後さらなる体制整備を進める必要がある。

(1) 治験・臨床試験体制整備、拠点医療機関の連携

3小児拠点医療機関との連携を継続し、その成果が徐々につつある。実際に参画した薬物動態試験については、その計画・立案から、学会の先生方と協力して参画し、その進捗の調整も行い、さらに承認申請やその後の規制当局対応まで、入り口から出口までの対応を行うことが出来た。また医師主導治験の調整業務も継続した。これらの経験は、医師主導治験、臨床試験、企業治験すべての応用可能であり、今後その経験をさらに蓄積し、新たな試験実施に活用していかなければならない。欧米の研究者からは、アジアとの連携のHUBとして機能することも期待されており、隣国である韓国や中国を含めたアジアとの連携も今後ますます重要となる。今後、海外に向けての情報発信、国際会議などでのアピールもより強力に続けていく必要がある。

(2) 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

独立行政法人化後の組織改変を踏まえて、先行研究により整備した手順書を改訂した。また、有害事象報告書の内容を見直し、報告者の手間をなるべく省けるよう検討した。実際に報告された有害事象は0件である。監査の手順書の改訂については、決議にまでは至っていないことから、来年度は早急にセンター内での合意を得て、重篤な有害事象報告が適切に行われているか、適切な同意取得が実施されているかなどについての監査体制を整備する必要がある。また、拠点医療機関に対しても、本手順書等について情報発信すると同時に、必要に応じて当該医療機関を訪問したいと考えている。事務局の体制強化も必要であろうし、監査担当者の育成も重要な課題である。また、例えば「倫理申請時の提出書類及び記載事項チェック表」に、有害事象報告体制についての項目を設けるなど、よりきめの細かい対応

も検討したい。

(3) 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が、確実に支援数が増えている。昨年度と比べると、研究計画立案段階から支援を開始するものが増加し、医師および生物統計家と協力し、数度に渡り、臨床研究計画検討会を開催し、より詳細なアドバイスをを行うものが多かった。

研究計画立案の早い段階からの支援が求められていることが感じられる。他院からも臨床研究計画検討会への申請もあり、小児領域の臨床試験の支援を実施できる施設が少ないという現状が反映されているのかもしれない。臨床研究計画検討会での検討をしないまでも、その他にも臨床研究関連の相談や問い合わせを受けるようになっており、院内の臨床試験・臨床研究への理解・知識を高めることが貢献できたと考える。CRCの実施支援についても、研究計画段階や試験準備段階から支援を行うものが増加しており、計画初期段階からCRCが支援を行うことの有益性・重要性が認識されつつある。研究計画を深く読み込み、実践の場から試験を見ることが出来るCRCの視点は、計画初期段階から重要であり、支援に携わることによって、臨床試験の質を高めることができよう。

各分野の専門家に対するアンケート調査の結果より、現在の統一アセント文書の問題点が明らかとなったが、統一アセント文書の改訂作業を速やかに進めたい。他施設や依頼者からも統一アセント文書については関心が寄せられており、他施設でも一定レベルのアセント文書の使用・作成が行えるよう、統一アセント文書の公開に向けた作業を進めたい。

(4) 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。その概念・具体的作業例は添付資料2にも示されているが、この蓄積した経験・ノウハウを活用して、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に対するアドバイス

も進めており、来年度に向けてさらに1-2件の医師主導治験の計画立案・実施を進める予定である。

現時点では臨床試験や医師主導治験のプロジェクトマネジメントは、採算性がとれてない作業である。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。

(5) 生物統計支援体制の整備

研究協力者は先行研究および本研究を経て、臨床研究統計家として、解析計画の詰め、症例検討、中間・最終解析の実施、報告なども行った。そして、調査研究を中心に英文原著論文12報、学会発表10件以上に貢献することができた。このように多分野で共同研究者の臨床家とともに論文化に取り組んだことにより、臨床論文の構成、ディスカッションの書き方等について必要な知識も習得し、より臨床家の視点に立った、統計支援が出来るようになったと感じられる。

国立成育医療研究センターでは疫学研究者の常勤雇用は進んでいるが、臨床研究生物統計家の常勤ポジションはいまだ作られていない。上述のような成果が着実に出ていっている中、早急な常勤ポジション、専門部門の設立が必要であると考えられる。

(6) 医療機器開発体制の整備

医療機器開発についてはわが国は特に体制整備が遅れている。本年度の調査で、我が国における具体的課題が3つに整理された。来年度から、具体的に取り組む方向性が見えたと言える。今後研究協力者は、機器自体の研究開発とともに、これら課題の解決にさらに努める予定である。

(7) 臨床研究支援体制整備

臨床研究センターの設置は大きな進歩であり、本研究班の活動を推進するうえでも大変重要と考えられた。今後は、活動の質を担保しつつ範囲を拡大していきたい。教育・研究についても、進歩が大きかった。若手医師に対するカリキュラム案ができあがり、一部で試行実施がすでに始まっている。医師、コメディカル、研究者を対象とした臨床研究セミナー

も大変好評であり、医療関係者の中での意識の高まりを反映しているものと考えられ、今後も継続してゆく必要があると考えられた。これらの活動を担保するためには定員増が必要であると考えられる。

(8) 臨床研究教育体制の整備、臨床研究教育プログラム開発

平成22年度は4・5年目の経験がある医師・生物統計家が主体的に活動することにより成果を上げ、現時点で、効果的な教育プログラムを確立しつつあるが、プログラムの維持は人的資源に依存しているとも言える。持続可能であるためには、経験年数の異なったフェローが各「学年」に複数人所属し、フェローの「卒業生」等が常勤として働けるような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。

本年度国立成育医療研究センターで開催された臨床研究セミナー（基礎編）に関するアンケート結果からは、臨床研究に興味を持ってもらうという意味では、ある程度の目標達成はできていると思われた。しかし、小児領域の医薬品開発概論、小児臨床薬理学や研究倫理等に関心があったとした人数は少なく、今後これらについての教育・啓発のより一層の強化も必要であろう。

今後さらに、小児領域の臨床試験や治験に特化した教育セミナー（対象としてはCRCやDMも検討）の計画・実施を続けていく必要があると考えられる。また、日本小児科学会専門医のrequirementのひとつに臨床研究を入れること、上級者向けの臨床研究教育を行うことも考えていくべきであろう。実際に、日本小児科学会の研究活性化ワーキンググループでは、臨床研究を含めた研究教育についても議論・検討されている。

(9) データマネジメント・セントラルマネジメント体制整備

平成21年度までは、主に小児がん分野の多施設共同臨床試験を中心としたデータセンター整備を進めてきたが、これは他の小児疾患における臨床試験・臨床研究や長期フォローアップシステム構築のモデルとなる。昨年度から開始した神経芽腫

試験不参加症例研究や今年度の神経芽腫再発例の研究などの、介入を伴わない観察研究も、臨床試験の成績の解釈や、より再発の少ない治療法の開発に有用であると思われる。小児がん領域で得られた経験を他の疾患領域に広げていくことは、小児疾患のナショナルセンターの使命としても重要であるが、平成 22 年度は、小児肝移植データベース構築に着手し、先進的医療の臨床研究支援、および希少疾患のアンケート調査の集計作業に関わった。また、センター内で実施される臨床試験のサポートも開始した。以上のように、国立成育医療研究センター内外において、小児がん以外の疾患にも対象を広げ、臨床試験だけでなく、介入を伴わない臨床研究へもデータマネジメント体制を拡大することができ、より幅広い臨床研究の支援体制整備が進められたと考えている。

E. 結論

研究分担者と協力し、また拠点医療機関等と連携し、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 22 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達成に向けての作業を進める。研究終了後の体制の恒常的な維持に向けて、まだ課題が残されているが、引き続き、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

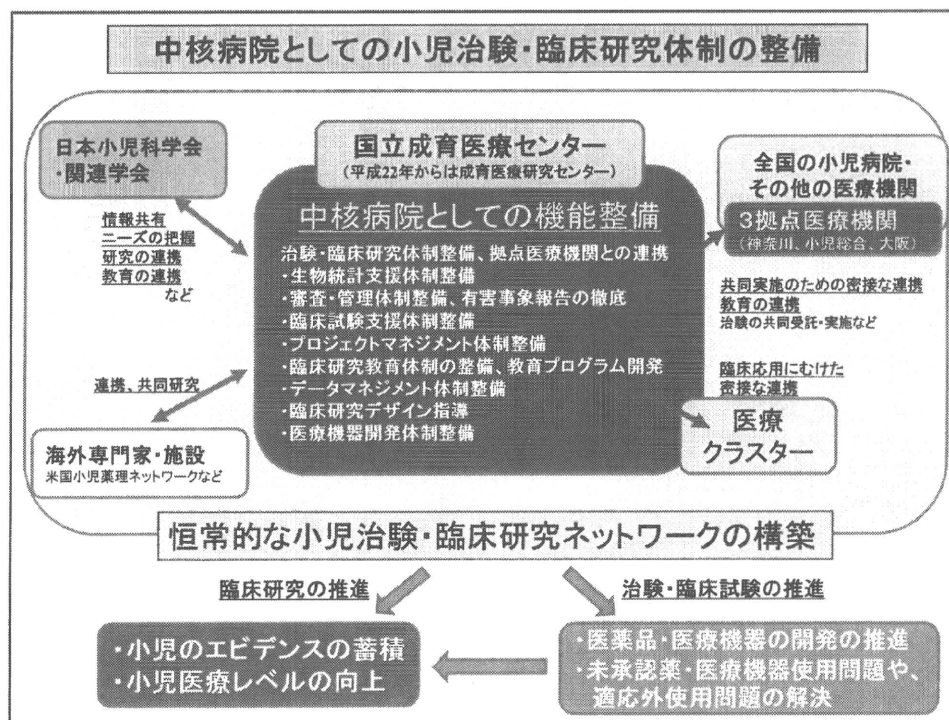
- ・ 松井 陽：「肝炎・肝硬変」 児玉浩子 玉井浩 清水俊明 編. 小児臨床栄養学, 診断と治療社, 2011:226-9

医療技術実用化総合研究事業
H21-臨研(機関)-一般-004

中核病院としての小児治験・ 臨床研究体制の整備

国立成育医療研究センター

研究代表者 病院長 松井 陽
 研究分担者 臨床研究センター 中村 秀文
 治験推進室長



国立成育医療研究センター

平成22年4月に独立法人化



研究所

病院

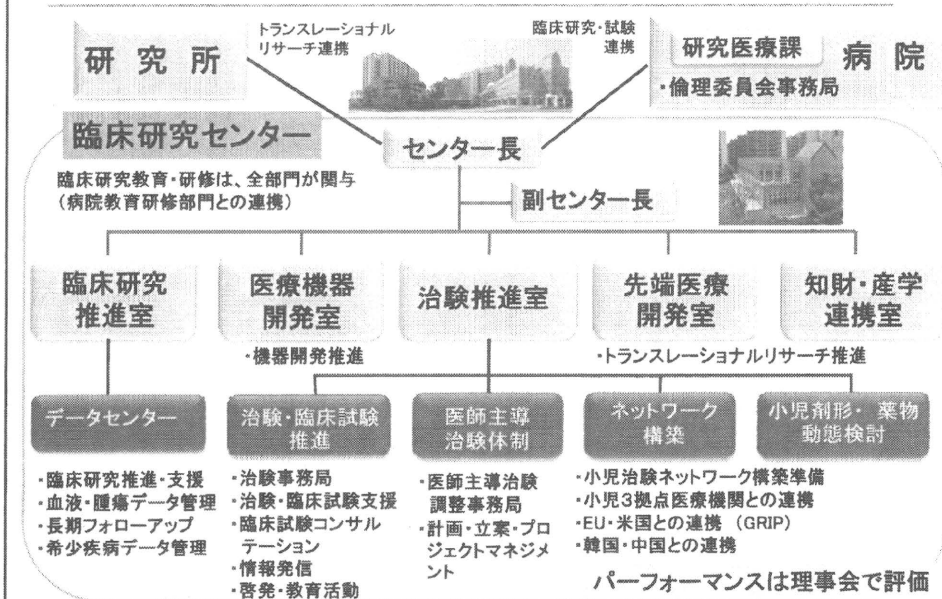
政策医療の牽引車として臨床研究を推進
臨床研究センターを平成22年4月開設

1F
臨床研究外来



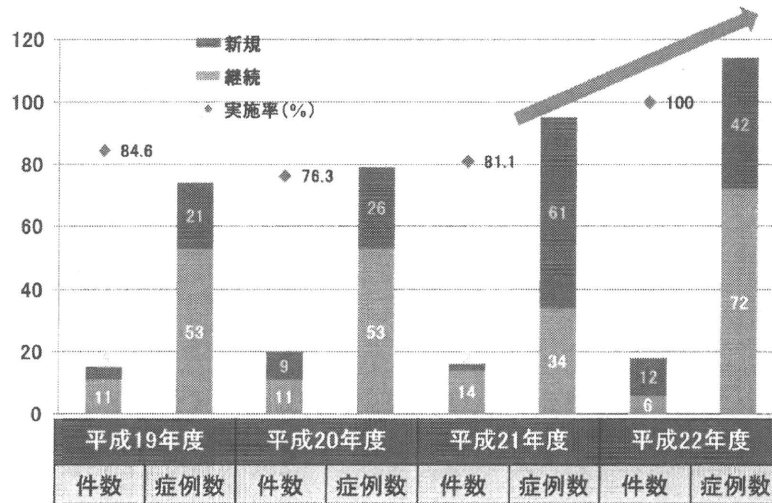
臨床研究センター棟

臨床研究センターを中心とした「中核病院機能」



企業主導治験の受託実績

— 一件数、症例数及び実施率 —



* 平成22年度については、12月31日 時点

医師主導治験のプロジェクトマネジメント業務

— ノウハウの蓄積と活用 —

計画
段階

- 研究計画の立案・検討
- 実施体制の構築

実施
段階

- 試験進捗管理
- 安全性情報対応

終了
段階

- 総括報告書作成
- 承認申請
- 論文発表

臨床試験を成功裏に完了し、目的を達成するための包括的管理

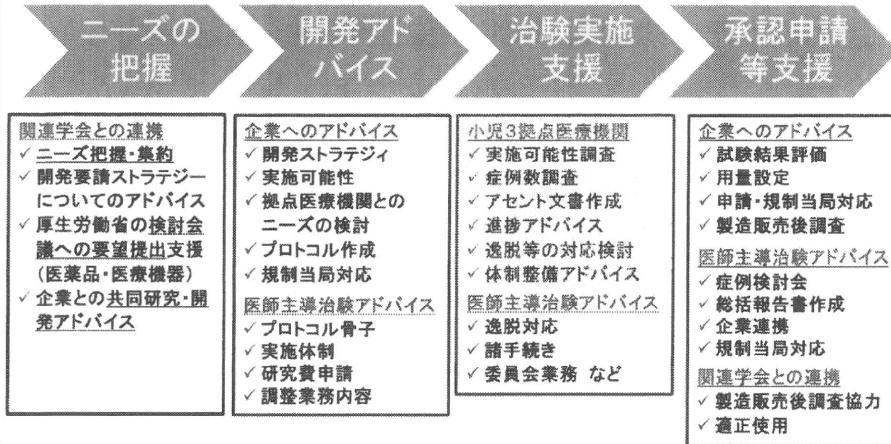
1. 研究のラッシュナール (臨床データパッケージ構築)
2. 人と研究費の工面
3. SOPの作成
4. プロトコルの作成
5. CRF・同意説明文書の作成
6. 被験者概要書の作成
7. 登録システムの作成
8. 当該試験のSOPの確認
9. 業務の委託(CROやSMO)
10. 被験者に対する補償措置
11. 規制当局対応(治験相談等)
12. 実施医療機関の長への文書提出
13. 試験の登録
14. IRBの準備・審査・承認
15. 試験実施の合意
16. 試験計画の届出

1. 被験者の入手・管理・品質確保
2. 症例登録
3. 効果安全性評価委員会設置
4. 安全性情報等の収集・評価
5. 規制当局対応(安全性情報報告)
6. CRF収集・報告
7. モニタリング対応
8. 監査対応

1. 試験の終了手続き
2. データの取扱い決定・固定・解析
3. 総括報告書
4. 記録の保存の確認
5. 規制当局対応(承認申請・申請後)
6. 論文発表
7. 改善点の洗い出し→次に生かす

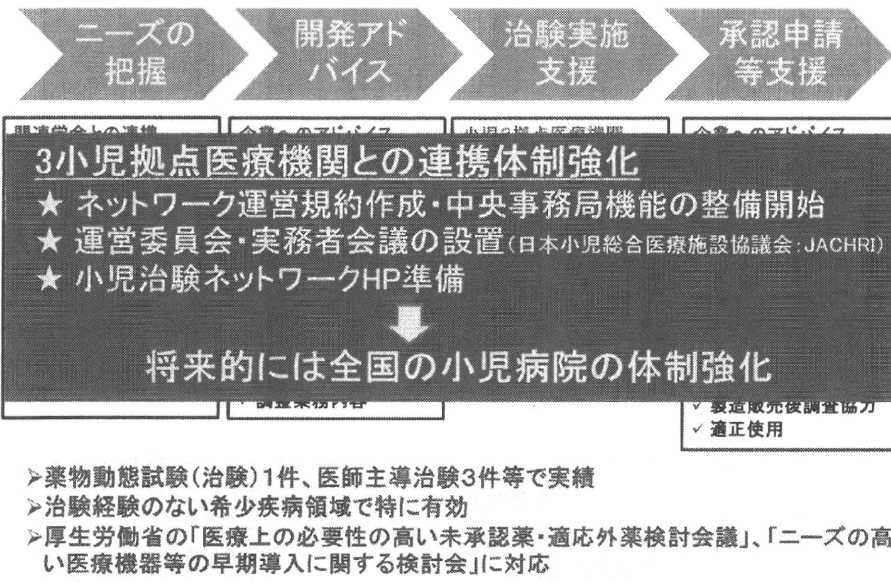
- ◆ 医師主導治験2課題・4プロトコルで調整業務中 (腎臓および神経領域)
- ◆ 新規医師主導治験を申請予定(平成23年2月)
- ◆ 審査経験者3名・実地調査経験者1名・企業経験者3名 (5名が常勤)
- ◆ 標準化・効率化の検討(治験推進研究事業 笠井班)

小児医薬品・医療機器開発の 入口から出口までを支援



- 薬物動態試験(治験)1件、医師主導治験3件等で実績
- 治験経験のない希少疾病領域で特に有効
- 厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」、「ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」に対応

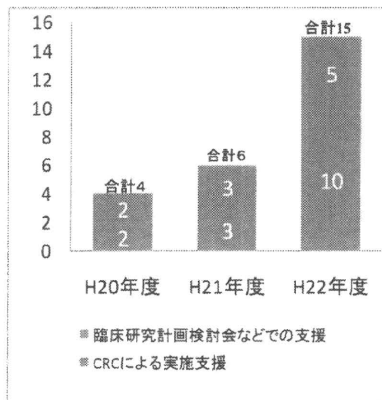
小児医薬品・医療機器開発の 入口から出口までを支援



- 薬物動態試験(治験)1件、医師主導治験3件等で実績
- 治験経験のない希少疾病領域で特に有効
- 厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」、「ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」に対応

臨床研究(試験)の推進・支援

<臨床研究・臨床試験支援実施数>



<支援の具体的な内容(H22年度)>

	研究デザイン	研究者	支援内容
臨床研究計画検討会等での支援内容	介入研究(6件) ※うち医師主導治験申請予定:1件	他院(1件) 外科(2件) アレルギー科(2件) 感染症科(1件)	計画立案 実施計画書作成 IC文書作成 症例報告書作成 倫理委員会申請
	観察研究(4件)	胎児診療科(1件) 眼科(1件) リハビリ科(1件) 消化器科(1件)	計画立案 実施計画書作成
【CRCI】による実施支援内容	介入研究(5件)	胎児診療科(3件) アレルギー科(1件) 遺伝子治療(1件)	計画立案 実施計画書作成 IC文書作成 症例報告書作成 倫理委員会申請 他部署間の調整 被験者対応 資料準備

3小児拠点医療機関(大阪、都立小児総合、神奈川)との連携

- ・アセント文書統一フォームの検討、支援体制の検討 など
- 情報発信
- ・ホームページ改訂作業、ニュースレター配布 など

データマネジメントを実施している臨床研究

【多施設共同小児がん臨床研究】

- 1) 進行神経芽腫遅延局所療法早期第Ⅱ相臨床試験
- 2) 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
- 3) 低リスク群神経芽腫標準治療観察研究
- 4) 中間リスク群神経芽腫第Ⅱ相臨床試験
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 頭蓋内ジャーミノーマ(低/中リスク)胚細胞腫瘍に対する化学療法
- 8) 頭蓋内非ジャーミノーマ(高リスク)胚細胞腫瘍に対する化学療法

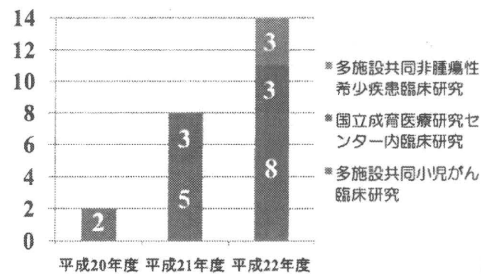
【国立成育医療研究センター内臨床研究】

- 1) 国立成育医療研究センターにおける小児生体肝移植に関する研究
- 2) 「アトピー性皮膚炎の再発予防の検討」研究
- 3) 「小児集中治療室における血流感染症の予防効果の検証」研究

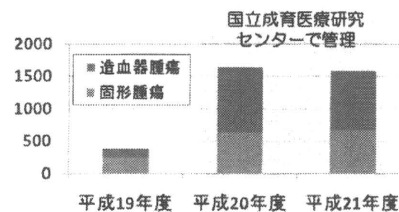
【多施設共同非腫瘍性希少疾患臨床研究】

- 1) NEMO異常症等による腸炎全国調査研究
- 2) Alagille症候群とその類縁疾患全国調査研究
- 3) 新生児・乳児の肝血管腫全国調査研究

データマネジメント実施件数



日本小児がん学会小児がん登録登録症例数



臨床研究教育体制の整備

カリキュラムに基づく教育プログラムの試行⇒恒常的プログラムへ

	Basic course	Advanced course
目的	考え方の普及 小児科全体の底上げ	コアとなる人材の育成
教育の手法	・講義 ・参加型トレーニング	・参加型トレーニング ・人材育成対象者(医師、 <u>統計家</u>)は教育に参画
平成22年度の成果	・ <u>成育臨床研究セミナー基礎編</u> を開催 ・2010年12月 東京 ・2011年2月 京都 日本小児科学会との連携も視野	・カリキュラム作成と試行 ・ <u>臨床研究デザインセミナー</u> の開催(1-2回/月)
<p>◆倫理指針講義、IRB委員講義も定期的に開催 ◆全CRCが治験コーディネーター向け英語研修修了</p>		

国際共同試験参加と方法論開発のために

- ★ 欧米21関連機関と連携した研究プロジェクトに参加(平成23年～)
(WHO、NICHD-NIH、EMA、パドバ大、リバプール大、エラスムス大、トロント小児病院 等)
GRIP: Global Research in Paediatrics
EU Framework Programme 7 Funding: Proposal No. 261060, 2011-2016

WORK PROGRAM

1. 小児臨床薬理・医薬品開発の国際共同トレーニングプログラム構築
2. 小児医薬品の製造販売後調査・疫学調査の共通インフラ構築
3. 小児研究の互換性(interoperability)を高めるための研究ツールの開発
4. 小児臨床試験の新しい手法の開発
5. 小児剤形検討
6. 新生児における医薬品開発
7. 普及とネットワーク化
・製薬企業とも連携
8. 科学的連携
9. 進捗管理

※: 国内主要施設・中国(北京大、復旦大など)・韓国(Yonsei大など)と連携

- ★ EMAに小児治験ネットワークとしての登録申請(平成22年)

事務局記入欄

--

【中核病院・拠点医療機関等

治験・臨床研究基盤整備状況調査票】

◎ 調査について

- ・ この調査は、平成 22 年度における中核病院・拠点医療機関等の治験や臨床研究の実態を把握し、中核病院・拠点医療機関等の活動状況の評価及び「新たな治験活性化5カ年計画」の見直しなどを検討するために行うものです。
- ・ この調査は、医薬品だけでなく、医療機器の治験・臨床研究も対象です。
- ・ 来年度以降も同様の調査を実施する予定としております。

◎ 回答方法について

- ・ それぞれの質問について、該当する数値を記入又はあてはまるものを選択して下さい。
- ・ 具体的にご記入いただく質問もあります。指定のスペース内でお答え下さい。
- ・ 特に指定がない場合は、平成 23 年 4 月時点についてご記入下さい。

本件担当：厚生労働省医政局研究開発振興課

文部科学省高等教育局医学教育課大学病院支援室

文部科学省研究振興局研究振興戦略官付

◎本調査についてご質問等がございましたら、以下までご連絡下さい

厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室

宮田・森下（03-5253-1111 内線 4165）

貴医療機関についておたずねします

問 1	設立形態について 該当するものひとつ 選択してください。	1. 国立大学附属病院 2. 私立大学（附属）病院 ④ 国立病院（ナショナルセンター） 5. 国立病院機構 6. 社会保険関係 8. その他（具体的に：	1-1. 公立大学附属病院 3. 公立病院 7. 医療法人・財団法人
問 2	病床数	医療法上の病床数 実運用の病床数	（ 460 ）床 （ 460 ）床

貴医療機関の治験実施体制についておたずねします

問 3. 訪問すべき部署について

問 3-1. 治験依頼者が治験の申請を相談する際に最初に訪問すべき窓口はどこですか。（〇はひとつだけ）

- ① 治験事務局（又は治験管理室等の治験管理部門）
2. 薬剤部（科）で対応
3. 事務部門で対応
4. それ以外で対応（部署：）

問 3-2. 治験の依頼から契約に至るまでに、治験依頼者が個別に訪問する必要がある部署はどこですか。（あてはまるものすべてに〇）

- ① 治験事務局（又は治験管理室等の治験管理部門）
② 治験責任医師
3. 治験分担医師
4. CRC
5. 臨床検査部門
6. 会計等契約担当部署
7. 薬剤部（科）
8. 医事課
9. その他（具体的に：）

問 3-3. 治験の契約から開始までに、治験責任・分担医師や治験管理部門の他に治験依頼者が個別に訪問する必要がある部署はどこですか。（あてはまるものすべてに〇）

0. 治験事務局（又は治験管理室等の治験管理部門）の訪問のみ
1. 臨床検査部門
③ 薬剤部（科）
4. 医事課
5. 病棟・外来等当該治験実施部署
2. 会計等契約担当部署
6. その他（具体的に：）

問 3-4. 治験の依頼に際して、受託可能な診療科及び治験責任医師を紹介する窓口はありますか。

いいえ

はい → 担当部署：(あてはまるものすべてに○)

- | | |
|--------------------------------|---|
| ①. 治験事務局（又は治験管理室等の治験管理部門）の訪問のみ | |
| 2. その他（具体的に： | ） |

問 4. 治験手続に関する書類の受付は、治験依頼者のモニター等が持参するのではなく、郵送で可としていますか。(○はひとつだけ)

- | |
|--------------------|
| ①. すべての書類の受付が郵送で可 |
| 2. 一部の書類（ ）以外は郵送で可 |
| 3. すべての書類で持参が必要 |

問 5. 貴医療機関の SOP に基づく通常の手順に従い運用した場合の、治験手続に要する最短期間と訪問回数についてお答え下さい。

	最短期間(日)	最低訪問回数(回)
① 申請書類提出～IRB 開催日	20	1
② IRB 承認日～契約締結日	7	0
③ 契約～治験薬搬入	1	1
④ 治験薬搬入～1 例目登録	1	1
⑤ 最終患者 SDV 終了～ 終了報告書提出	1	1

問 6. ヒアリングについて

問 6-1. 貴医療機関では、初回申請時の IRB の前に治験依頼者へのヒアリング（審査に備えた治験内容に関する説明）を求めていますか。

- | |
|--------------------------------------|
| ①. 1つの依頼に対して（ 1 ）回実施 1回当たり平均約（ 30 ）分 |
| 2. 実施していない |

問 6-2. 問 6-1 で 1. とお答えの場合、以下についてヒアリングの開催毎にお答えください。

1 回目：

平均的な所要時間（ 30 ）分

どなたがヒアリングに同席されていますか。