

201118004A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松井 陽

平成24(2012)年 4月

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	
資料1 中核病院としての小児治験・臨床研究体制の整備	
資料2 臨床研究センターを中心とした「中核病院機能」	
資料3 小児医薬品・医療機器開発の入り口から出口までを支援	
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 -----	13
中村 秀文	
2. 臨床研究支援体制の総括 -----	19
藤本 純一郎	
3. 施設内の臨床研究教育・支援体制の整備 -----	27
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 -----	39
千葉 敏雄	
5. 生物統計支援体制の整備に関する研究 -----	43
大橋 靖雄	
6. 医学生の臨床研究に対する意識調査からみた教育プログラムのあり方（第2報） --	47
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 -----	57
瀧本 哲也	
8. 臨床試験審査・管理体制の整備 -----	65
佐古 まゆみ	
9. 有害事象報告体制の確立 -----	71
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 -----	83
荻島 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	
11. 臨床研究教育体制の整備、臨床研究教育プログラム開発 -----	91
土田 尚	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	99

追加資料 1	: 外部研修・概略	-----	103
追加資料 2	: 臨床研究セミナー 基礎編	-----	111
追加資料 3	: 生物統計セミナー	-----	183

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 23 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。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行った。平成 23 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、他の取り組みも着実に成果を上げている。昨年度から、ネットワーク運営規約作成・中央事務局機能の整備も開始したが、さらに平成 22 年度末から、この整備をより本格的かつ永続的なものとするために、厚生労働省による「特定領域治験等連携基盤整備事業」により、「日本小児総合医療施設協議会」を活用した小児治験ネットワークの整備が開始された。一部整備が遅れている点、特に生物統計家、データマネージャーの増員や教育体制整備等については、研究終了後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

佐古 まゆみ	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（資料 1）．

- (1) 治験・臨床試験体制整備，拠点医療機関の連携（中村，佐古，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（佐古，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）
 - (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

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，資料 2 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職員会議を行い，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．

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

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，東京都立小児総合医療センターのみならず，日本小児総合医療施設協議会参加施設との連携強化を進め，昨年度からは，ネットワーク運営規約作成・中央事務局機能の整備も開始した．さらに平成 22 年度末から，この整備をより本格的かつ永続的なものとするために，厚生労働省による「特定領域治験等連携基盤整備事業」により，「日本小児総合医療施設協議会」を活用した小児治験ネットワークの整備が開始された．アセント文書については，4 施設共通のひな型を作成し，公開準備中である．

- (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

平成 22 年度に作成した「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）」に則り，平成 23 年度は，公的研究費を獲得している介入試験について，臨床研究センターが中心的役割を担って監査を実施することを目標に検討を進めた．倫理審査委員会への働きかけを引き続き行う一方，当センター内企画戦略室会議で臨床試験の監査実施の必要性を訴え，臨床研究センター，病院，研究所が連携して，臨床試験の監査実施体制に取り組むことが了承された．本年度末に当センター内にワーキンググループ（WG）が設立され，平成 24 年度の臨床試験の監査実施を目指し，臨床試験の監査実施体制を提案・検討を進めた．

有害事象報告については，周知方法をさらに検討した．倫理委員会に提出する際に用いる申請時チェック表（以下「チェック表」）は，研究者全員が提出しなければならないため，チェック表にある研究計画書の項に，重篤な有害事象発生時の対応と報告に関する項目を追加すること，また，倫理審査申請の手順書にも重篤な有害事象発生時の対応と報告に関する内容を盛り込み，研究計画書等の記載内容を例示することを提案し，平成 24 年度より実施されることとなった．

- (3) 臨床試験支援体制整備

平成 22 年度に改訂した臨床研究計画検討会の案内・臨床研究計画検討会申請書（記載例付き）、臨床試験実施支援についての案内を用いて、院内への定期的な支援のアナウンスを行った。また平成 24 年 2 月からは、院内職員向けポータルサイトに、臨床研究センターのサイトを開設し、これら書類を掲載し、研究者が常時閲覧できるようにした。

平成 23 年度の臨床研究計画検討会への新規依頼件数は 10 件（介入研究 6 件、観察研究 4 件）であった。当センターの倫理審査委員会に承認された研究課題数は 3 件であった。その支援内容は、平成 22 年度に引き続き、研究計画立案・実施計画書作成・説明文書作成・アセント文書作成・倫理委員会申請と多岐に渡っていた。平成 22 年度に作成した臨床研究支援進捗表を活用し、詳細な支援内容と実施状況について班会議等で情報を共有した。治験推進室 CRC は、臨床研究計画検討会の周知と申請受け付けなどの窓口業務に加え、検討会に参加して CRC の立場から研究者に助言し、説明文書作成・アセント文書作成に関与するなど、臨床研究計画検討会に積極的に関与した。

平成 23 年度の治験推進室 CRC による臨床試験の実施支援件数は 10 件で、平成 22 年度の 5 件から倍増した。その主な支援内容は、試験開始後の被験者のケア・スケジュール管理、症例報告書の作成、他部署間の調整、資料準備などであった。遺伝子治療という高度な臨床試験に関しては、計画段階から支援を行い、実施に向けて調整を行った。

CRC のスキルアップについては、各 CRC が外部研修に参加するなどして自己研鑽に努めている。また、フィードバックの場として、CRC による研修報告会を開催し、情報交換を行うとともに、知識の共有に努めた。

(4) プロジェクトマネジメント体制の整備

過去の医師主導治験の経験を生かし、小児腎臓領域（2 プロトコル）および小児神経・遺伝疾患領域（2 プロトコル）の医師主導治験に、立案・準備から参加しているが、これらを平成 23 年度には終了し、L-アルギニンについては、12 月 10 日に症例

検討会を終え、総括報告書の作成準備に入っている。また今年度は、2 医師主導治験の計画立案に参画し、他施設・他研究者への医師主導治験の立案・準備についてのアドバイスも行った。小児腎臓領域の多施設臨床試験 6 本についても、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。また小児喘息の臨床試験実施等についても、研究代表者や調整事務局へのアドバイスを行った。開発の入り口から出口までの支援の流れについて、資料 3 に概略を示した。

(5) 生物統計支援体制の整備

研究協力者の齊藤は、昨年度までの業績が評価されたこともあり、4 月より横浜市立大学大学院の助手として採用された。このため、今年度は、主に専門性の高い指導は外部の生物統計家に委託して行う体制をとった。

また、研究分担者の佐古と中村を中心に、他のフェロー医師や CRC が参加し、臨床研究計画検討会で、リサーチクエスチョンを持つ臨床家に対する支援を継続した。今年度は、介入研究 6 件について計画立案、実施計画書作成、症例報告書作成、倫理委員会申請等の支援を行った。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を行った。

委託先の生物統計家による生物統計学セミナー 3 回を委託により実施した。方法論についての講義を行ったのち、実際の論文内容についてその注意点や解釈の仕方等についての解説が行われた。また、一部の研究者に対して、統計手法等の指導も行った。

(6) 医療機器開発体制の整備

広範な調査の結果、1) わが国の医療機器産業は高い開発技術力を有しながらも、いわば制度的不備もあり危機的状況にある、2) 海外とわが国の比較検討で、医療機器の審査期間は、欧米ではわが国の半分ないしそれ以下である、3) この状況に鑑み、わが国でも法的・制度的改善による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始めてはいるが、現状はいまだ決して満足すべき状況では

ないこと、4)特に、医療機器審査期間短縮を目指す行政・民間の試みは、審査の出口に対する手当てが中心であり、全審査過程の入り口に当たる部分への考慮は不十分であること、などが明らかになった。

(7) 臨床研究支援体制整備

臨床研究センターは平成 23 年度の組織構成は変化なく増員もされていない。本研究班で育成した人材の確保やプロモーションについては、一部は任期付非常勤職員としてセンター雇用され、一部は大学の正規職員として採用された。本研究班の研究分担者は臨床研究推進室、医療機器開発室、治験推進室の3部門が参加した。本研究に参加していない先端医療開発室および知財・産学連携室も臨床研究の、特に“出口（成果）”の部分を担当する部門として活動した。先端医療開発室は、生体肝移植時の余剰組織によるヒト肝細胞移植の臨床試験において移植用細胞の調整と保管等の実務を担当したが、本研究の分担者である瀧本と藤本は研究計画立案の部分で協力した。

(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

毎年、6～7月に若手新人（職種を問わず）を対象とした研究倫理セミナーを、同一内容で2回開催している。これまでの研修の蓄積を生かして、臨床研究教育プログラムを作成し、実践に移す事に貢献した。基本構造は Basic Course と Advanced Course の2部構成であり、平成 22 年度に提案した骨格をもとに具体化を図った。Advanced Course は臨床研究を志す人々（具体的には、臨床研究フェロー）を対象にしたもので、入門編から上級編までの各段階からなる。入門編・初級編は昨年度までに実践しつつ開発し、本年度は中級編のプログラムの内容開発を指向したが実践を反映した開発までには至らなかった。オン・ザ・ジョブ・トレーニングの一環として、センター内の医師からの申請に応じて、フェローが中心になって研究計画立案にかかわる支援を本年度も継続して行った。若手フェローの教育に先輩フェローが担当する

というシステムが比較的良好に機能した。その結果、学会発表ならびに英文論文2編投稿の成果に結びついた。先輩フェローは、後輩の教育担当、複数の臨床研究計画立案ならびに上述した研修プログラム開発に高い能力を発揮した。

科学性、倫理性と信頼性を軸に、昨年度の反省等を踏まえ、さらに講義順も考慮し、本年度の臨床研究セミナープログラムを変更しセンター内で実施した。毎年大変好評を博しており、67名の参加者を得た（センター内57名、センター外10名）。また、本年度の新たな取り組みとして、治験拠点医療機関である大阪府立母子保健総合医療センターと協働で、大阪千里ライフサイエンスセンター・サイエンスホールにて、2012年2月4日（土）に臨床研究セミナーが開催された。

(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

新たに日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）の3つの臨床試験について、データ管理を開始した。また、国立成育医療研究センター内の新たな2つの研究のデータ管理を実施した。小児肝移植多施設データベースについては、国内8施設とともに前向き症例登録を開始する段階まで体制を構築し平成 23 年症例を試験入力した。また小児の希少疾患調査として、慢性肉芽腫症（CGD）に合併する腸炎についてのアンケート調査の集計を実施した。これらと、継続して実施しているものを合わせて、平成 23 年度には小児がんの研究グループと共同で合計 12、センター内で6の臨床試験や臨床研究、および2の小児非腫瘍性疾患多施設共同研究について登録体制整備やデータ管理を行った。

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て行っている。「新たな治験活性化5ヵ年計画」の中間見直しによる平成23年度のマイルストーンについては、概ね達成できており、CRC等の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は継続的な連携を進めてきたが、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。今後は厚生労働省の事業として、小児治験ネットワークの整備が行われることとなった。

医師主導治験については、そのノウハウを他施設と共有したい。小児治験のノウハウがない製薬企業も多いことから、医師主導治験を行う研究者のみならず製薬企業に対するアドバイスも進めていきたい。

GRIPではアジアとの連携のHUBとして機能することも求められており、隣国である韓国や中国を含めたアジアとの連携も重要となる。また外資系製薬企業に日本の小児治験体制が強化されていることを解ってもらうためにも、直接欧米の本部にアピールし、今後さらに活動を続けていく必要がある。そのために、英語で対応できる、事務局員等の配置を来年度から開始する予定であり、また既存のCRCメンバーも英語学習を開始している。

(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

センター内にWGが設立され、臨床研究センターが中心となり、病院、研究所と連携して臨床試験の監査実施体制に取り組む体制が整備されたが、公的研究費を獲得している介入試験に対する監査を実施するまでには至っていない。平成24年度には、WGにおいて「臨床試験の監査に係る標準業務手順書」を決議し、早急にセンター内での合意を得て、公的研究費を獲得している介入試験に対する監査を実施すべきである。さらに、研究者に対しても監査の必要性について説明会を開く等情報発信して、

研究者の理解と協力を得る活動も必要であると考ええる。

有害事象報告書については、本年度は、昨年度の研究で改定したSOP及び報告書が研究者に認知され、適切に運用されるために、SOP及び報告書の内容を周知する方法について検討した。単にイントラネット等で広報するのでは研究者全員に周知できるとは限らないため、より適切な方法を検討した結果、研究者全員が提出を義務づけられているチェック表に、有害事象が発生した際の報告体制などの項目を追加するとともに、倫理審査申請の手順書にも重篤な有害事象発生時の対応と報告に関する内容を盛り込むことで、より適切かつ効率的に周知することが可能になると考えた。

また、別の分担研究である「臨床試験審査・管理体制の整備」とも協力して周知していけば、より適切な臨床研究の実施体制が整備できるものと期待される。

臨床研究を適切に進めていくためには、重篤な有害事象に関する情報を速やかに収集し、適正に対処することが患者の安全を確保する観点から重要なことである。今後も、重篤な有害事象が適切かつ迅速に報告されるよう、SOP及び報告書を適宜見直していくとともに、適切に運用されるように継続して周知徹底していきたい。

(3) 臨床試験支援体制整備

平成23年度の臨床研究計画検討会への新規依頼件数は10件（介入研究6件、観察研究4件）と前年度と同数であった。前年度に引き続き、研究計画立案段階から支援を要するものがほとんどで、1つの研究について、臨床研究計画検討会を複数回開催するものが多かった。臨床研究計画検討会の当センター内での認知度が上昇してきていること、研究者は研究計画立案の早い段階から支援を求めていることを反映していると考えられる。

CRCが臨床研究計画検討会の窓口となることで、臨床研究関連の相談や問い合わせが増え、それらに対応していくことにより、院内の臨床試験への理解を徐々に深めることができていると考える。CRC

が計画初期段階から参画することは重要であり、臨床試験の質を高めることに貢献できると考える。

(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。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。これらの経験・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に、具体的方法などについてもアドバイスのできる体制を強化していきたい。

(5) 生物統計支援体制の整備

今年度から、育成した生物統計家が、他大学で採用されるという成果があった一方、国立成育医療研究センター内での指導については、医師が中心になって行い、専門的な統計指導については、外部委託するという形を取らざるを得なかった。委託にて行った生物統計セミナーには多くの参加者が参加し、好評であった。臨床研究計画検討会での支援も継続的に実施しており、このような地道な作業を通して臨床研究経験者が増えることで、臨床研究がより取り組みやすいものになることを期待したい。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。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

医療機器の開発については、わが国で特に立ち遅れた分野である。調査の結果、臨床研究の立案とそのため機器使用承認 IDE の体制、治験申請、承認申請などの段階でいまだ大きな壁が存在することが明らかになった。その理由ひとつとして、治験申請ないし承認申請は、基本的には機器開発の研究者自身ではなく、それを将来、製品化・市場化する企業の意思に委ねられており、企業と研究開発者との橋渡しをするシステム、特に費用負担や特許ラ

イセンスの問題などの解決に関するシステム、が、実質的にわが国には存在しないことが挙げられる。その課題を克服することが重要であると考えられる。

(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である。平成23年度は臨床研究センターが開設されて2年目に当たり、その機能が徐々に発揮されるようになってきた。特に、臨床研究センターに所属する職員のうち大半が本研究班で活動するなど、本研究班が臨床研究センターの活動を支えてきたことは大きな成果である。増員は達成されなかったが、センター内における本研究班の活動は確実に認識が高まってきており、現場からの支援要請が増加してきている。

(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

教育・研究については若手医師ならびに臨床研究を指向する医師、に対するカリキュラムが完成し、一部では実践を通じた改良が実現している。このようなカリキュラムを実行してゆくためには専任の、あるいはそれに近い医師・研究者の確保が必要であるが、未解決な課題として残った。

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は昨年度に引き続き実施した。毎年好評だが、物足りない、という辛口の感想も聞かれた。参加者のレベルが広いため、すべての階層の聴衆者を満足させる企画は大変難しい。基本的に基礎編と銘打っているが、今後は、基礎編、応用編等の差別化が必要と考えられる。

本年度は新たな試みとして治験拠点医療機関との協働として大阪で臨床研究セミナーを実施した。拠点医療機関が主体的であったため、極めて順調に準備並びに実施が可能であった意義は大きい。本研究で推進してきた中核・拠点病院ネットワーク推進による成果のひとつとして位置付けることができると考える。新人を対象として実施している毎年春の研究倫理セミナーも大変好評で完全に定着して

いる。

(9) データマネージメント・セントラルマネージメント体制整備

臨床試験においてデータマネージメントは重要である。小児がんのうち、神経芽腫、脳腫瘍、横紋筋肉腫等といったいわゆる固形腫瘍の臨床研究におけるデータ管理部門として、国立成育医療研究センター・臨床研究センターが認知されており、毎年、データ管理の新規依頼が増えている。本年度はまた、小児がん以外の難治性成育疾患の臨床研究データ管理施設として活動の幅が広がった。データマネージメントは受動的な情報の受領とデータクリーニングのみではなく、能動的に情報を取りにゆくという粘り強い根気と相手施設から気持ちよく情報を引き出すための信頼関係構築が重要であり、そのような意味でもデータ管理施設としての信頼を得つつある。

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 23 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、他の取り組みも着実に成果を上げている。一部整備が遅れている点、特に生物統計家、データマネージャー等の増員等についても達成に向けて今後も取り組みを続ける。研究終了後もさらなる体制整備に取り組む予定である。

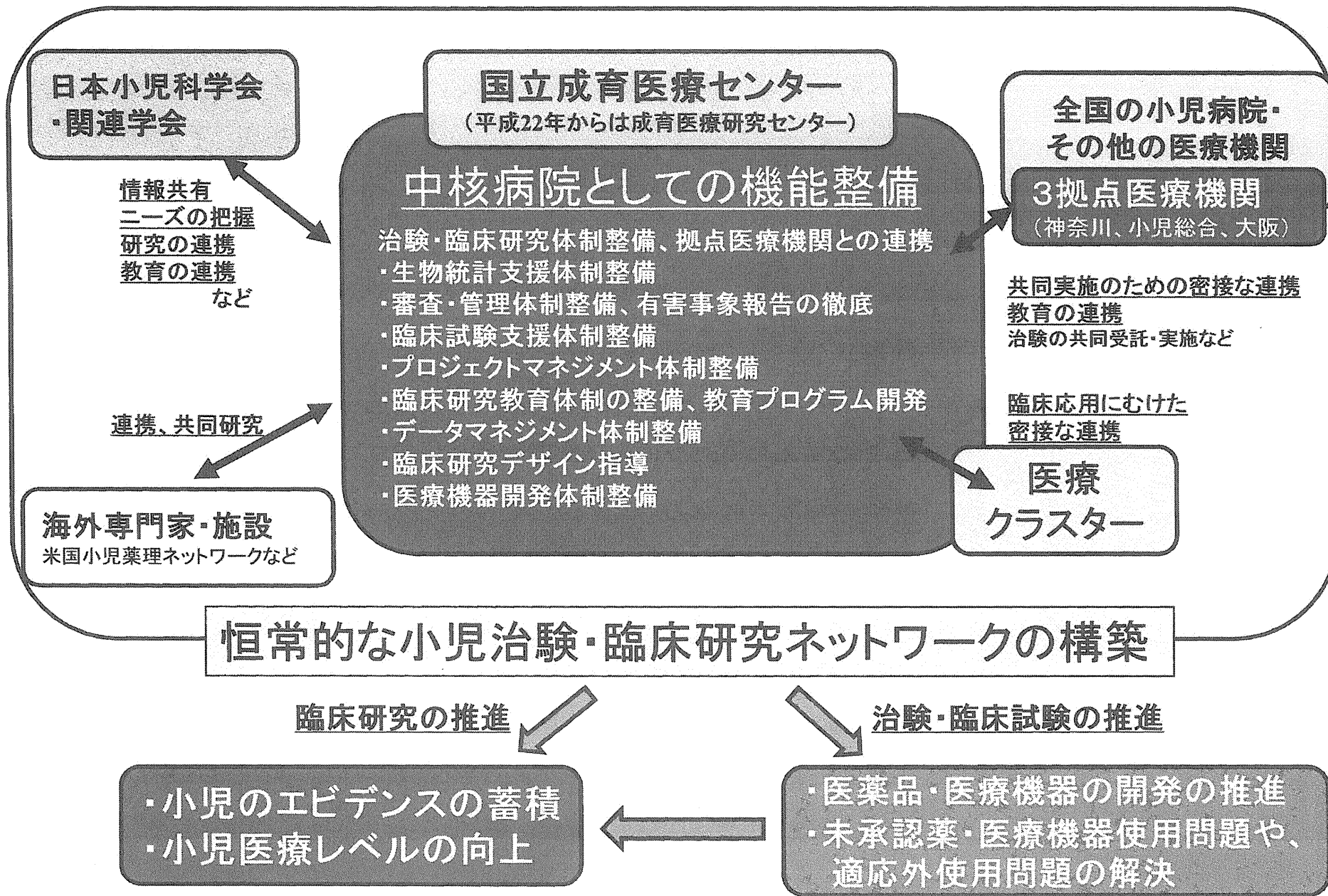
F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

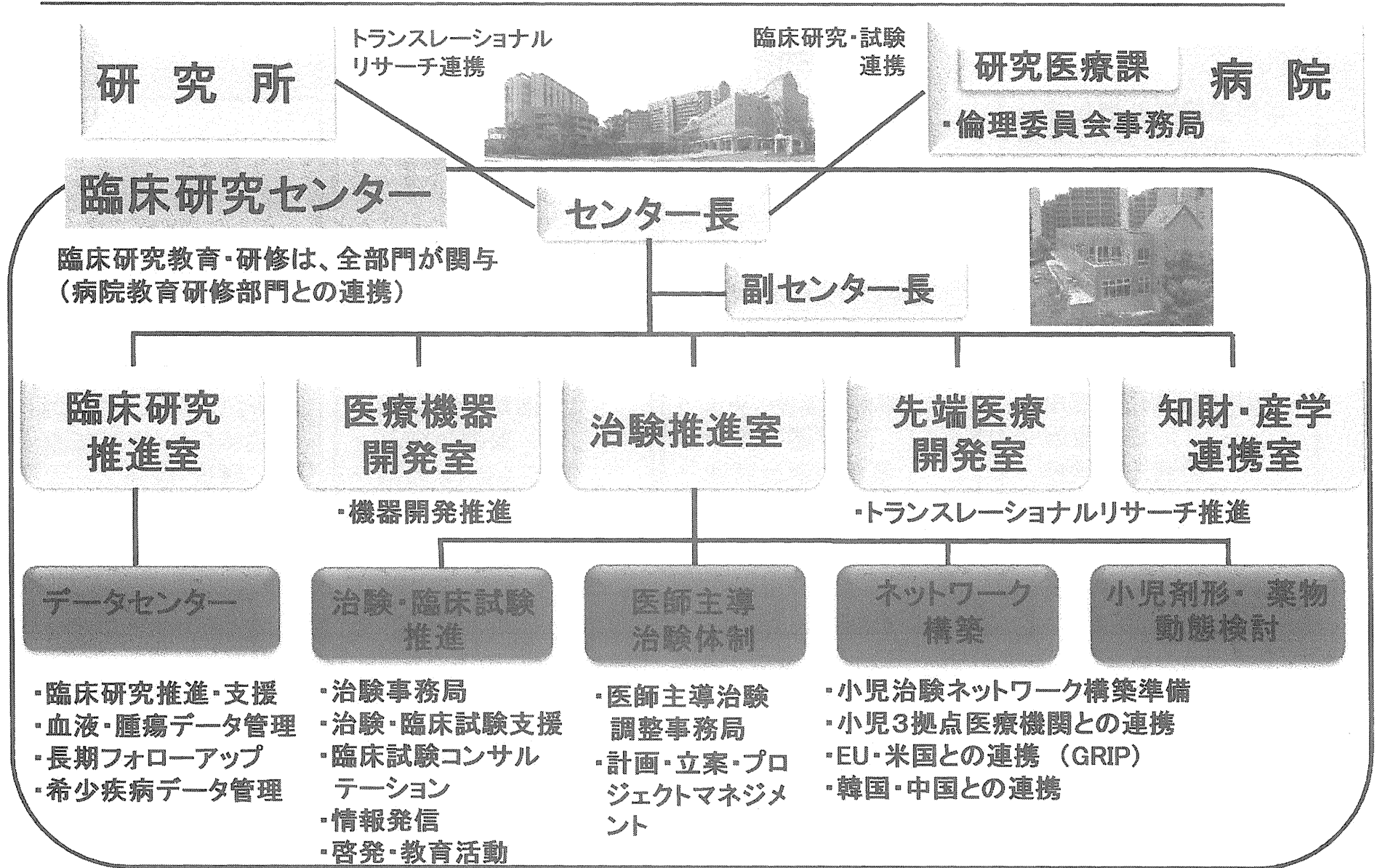
1. 論文発表等

該当なし

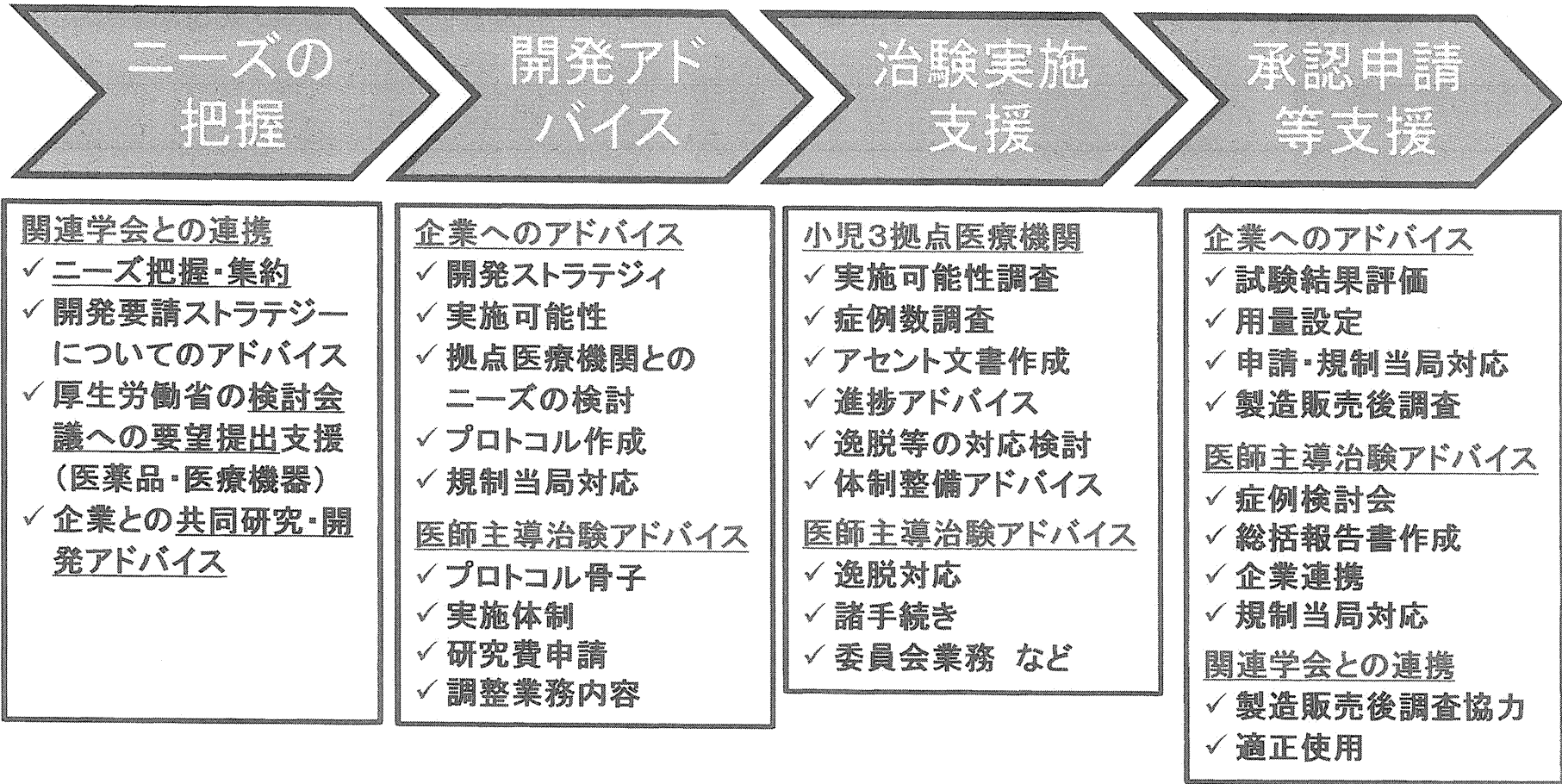


臨床研究センターを中心とした「中核病院機能」

資料2



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
- 企業・研究者へのコンサルテーション実施
- 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

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 国立成育医療研究センター 中村秀文
臨床研究センター治験推進室
研究協力者 同上 佐古 まゆみ，萩島 美奈子，
野村 智実，宮前 由里恵，渡辺 静，
高橋 仁美，武井 順平

研究要旨

3 小児拠点医療機関等との連携を進めてきたが，この活動は「小児治験ネットワーク」の構築作業として厚生労働省の事業に引き継がれた。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継続した。特に医師主導治験については終了し総括報告書の作成準備が開始された。欧州の研究グループである GRIP にも参画し，国際共同研究の枠組み作りを進めており，またアジアや欧米への情報発信を進めた。「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いる。本研究による採用であった非常勤もしくは派遣職員の CRC については平成 23 年度末までに常勤（定員もしくは任期付き）となることが決定した。生物統計家の常勤雇用等さらなる課題について，本研究終了後も取り組む予定である。

A. 研究目的

拠点医療機関の 3 小児医療施設等と連携を進め，小児治験の連携体制の構築準備を進める。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行い，平成 23 年度までに，常勤スタッフを中心としたマネジメント体制を構築する。これらの作業を含め，研究班全体の活動の中の特に治験・臨床試験の推進・支援について総括を行い，また研究代表者の総括補佐を行う。

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，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，他の研究者に対するアドバイス等に活用した。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

拠点医療機関や海外との連携

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、東京都立小児総合医療センターのみならず、日本小児総合医療施設協議会参加施設との連携強化を進め、昨年度からは、ネットワーク運営規約作成・中央事務局機能の整備も開始した。さらに平成22年度末から、この整備をより本格的かつ永続的なものとするために、厚生労働省による「特定領域治験等連携基盤整備事業」により、「日本小児総合医療施設協議会」を活用した小児治験ネットワークの整備が開始された。

将来的に中核病院としての、また小児治験ネットワークとしての活動を活用・維持するためには、小児治験数の増加が必要であり、特に国際共同治験数の増加が必要である。これまで国際共同治験の経験がなく、その開始が課題であったが、平成23年度には、国際共同治験2件が開始された。

また海外に対する情報発信としては、4月に Asia Regulatory Conference において、日本を含むアジアにおける治験体制についての発表を行い、また12月には日本臨床薬理学会の日本・韓国・米国の臨床薬理学会合同で開催されたカンファレンスの中で小児医薬品開発関連のシンポジウムを企画し、情報発信、意見交換を行った。また海外連携については、EUの研究費による欧米主要23機関が参画した研究グループである Global Research in Pediatrics (GRIP) に、平成23年よりアジアから唯一の研究分担者として参加しており、特に以下について継続した活動に参加している。

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. 小児臨床試験の新しい手法の開発
4. 小児剤形検討
5. 新生児における医薬品開発
6. 普及とネットワーク化
・製薬企業とも連携

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2名のノウハウと、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・準備から参加しているが、主任研究者が他施設（久留米大学、神戸大学）に在籍するこれらの治験について、遠隔での調整業務の実施/支援を継続し、平成23年度には終了し、L-アルギニンについては、12月10日に症例検討会を終え、総括報告書の作成準備に入っている。

今年度は、2医師主導治験の計画立案に参画し、他施設・他研究者への医師主導治験の立案・準備についてのアドバイスも行った。

また、小児腎領域の多施設臨床試験6本についても、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。また小児喘息の臨床試験実施等についても、研究代表者や調整事務局へのアドバイスを行った。

治験・臨床試験体制整備総括

平成23年度の治験・臨床試験体制整備は、臨床研究センター治験推進室及び臨床研究推進室のメンバーが中心となり、大橋研究分担者のアドバイスを受けつつ行った。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ヵ年計画を念頭に進められた。昨年度までの研究分担者である栗山治験主任および今年度の研究分担者の佐古を中心に作業を進め、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、さらに平成 22 年 4 月からは独立行政法人国立成育医療研究センターの臨床研究センターの治験推進室として、再編された。そして、本研究による採用であった非常勤もしくは派遣職員の CRC は平成 23 年度末までにすべて常勤（定員もしくは任期付き）となることが決定した。5 名の CRC のうち 1 名が IRB 事務局担当、1 名が治験調整業務担当を兼ねている。

D. 考察

拠点医療機関や海外との連携

3 小児拠点医療機関とは継続的な連携を進めてきたが、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。今後は厚生労働省の事業として、小児治験ネットワークの整備が、本研究終了後も継続して行われる。

医師主導治験における久留米大学・神戸大学との連携は、その企画・実施・調整のノウハウを他施設に伝える上でも有意義であったが、さらに今年度後半には症例検討会や総括報告書作成の作業も開始され、そのノウハウも共有していきたい。小児治験のノウハウがない製薬企業も多いことから、今回の経験を生かして、医師主導治験を行う研究者のみならず製薬企業に対するアドバイスも進めていきたい。

海外に対しても、日本の小児治験体制の紹介を開始し、EU の研究グループに参加した。GRIP ではアジアとの連携の HUB として機能することも求められており、隣国である韓国や中国を含めたアジアとの連携も重要となる。また外資系製薬企業に日本の小児治験体制が強化されていることを解っても

らうためにも、直接欧米の本部にアピールする必要がある。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、事務局員等の整備を来年度から開始する予定であり、また既存の CRC メンバーも英語学習を開始している。

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。これらの経験・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に、具体的方法などについてもアドバイスを進めていきたい。マンパワーと人件費の確保についての方策の検討、働きかけも引き続き行う。

治験・臨床試験体制整備総括

CRC については、非常勤職員の常勤化が年度末までに完了する。小児科領域の医薬品・医療機器開発と臨床試験を進めるために、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。

海外との連携については、来年度も GRIP 等の活動を含めて引き続き行い、また韓国・中国を中心にアジアの国々の研究者とも話し合いを進め、近い将来の国際共同試験の実施に向けて、さらに議論を深めたいと願っている。その皮切りに、まずは 4 月にワシントン DC で開催される World Pediatric Drugs Congress において日本とアジアの治験体制について紹介する予定である。

E. 結論

3 小児拠点医療施設等との連携を進め、中核としての体制を準備してきたが、この活動は「小児治験ネットワーク」の構築作業として厚生労働省の事業に引き継がれた。欧州の研究グループである GRIP

ジメントを継続している。新たな治験活性化5ヵ年計画の中間見直しによる、「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いる。

平成23年度中にCRC5名全員の常勤化が決定しており、来年度に向けてさらなる体制整備が期待される。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表等

- ・ MMori, HKawashima, HNakamura, MNakagawa, SKusuda, TSaji, HTsutsumi, SYokota, S Itoh. Nationwide survey of severe respiratory syncytial virus infection in children who do not meet indications for palivizumab in Japan. J Infect Chemother., 2011, Apr; 17 (2) : Page 254-63.
- ・ KHoppu, GAnabwani, FGarcia-Bournissen, MGazarian, GLKearns, HNakamura, RGPeterson, SSri Ranganathan, SNde Wildt. The status of paediatric medicines initiatives around the world-what has happened and what has not?. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68:1-10
- ・ 中村秀文：薬物投与の基本的考え方。小児科学改訂第10版 編集 五十嵐 隆, 2011, Page1067-1080, 文光堂, 東京
- ・ 飯島一誠, 佐古まゆみ, 木村利美, 服部元史, 亀井宏一, 野津寛大, 宍戸清一郎, 相川厚, 森田研, 後藤芳充, 和田尚弘, 大塚泰史, 長田道夫, 斉藤真梨, 本田雅敬, 土田尚, 中村秀文, :小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの多施設共同オープンラベル臨床試験ー有効性・安全性, 薬物動態の評価ー。日本小児腎臓病学会雑誌。第24巻第1号, 2011年4月, Page36-46
- ・ 中村秀文：小児薬物療法治療薬におけるアンメット・メディカル・ニーズ。医薬ジャーナル2011年8月号, Page63-66, 医薬ジャーナル社, 東京
- 2. 学会発表等
 - ・ H. Nakamura : Participation in Asia in Global Pediatric Programs , Including Cultural Barriers to Conduct Pediatric Clinical Trials. Asia Regulatory Conference : Asia' s Role in Global Drug Development. April 27 . 2011 . Seoul
 - ・ 中村秀文：小児を用いた研究における倫理的問題：実践の立場から。第10回医学研究のための倫理に関する国際研修コース。2011年7月8日。長崎
 - ・ 中村秀文：ユーザビリティと創薬。日本薬剤学会第36回製剤セミナー。2011年7月20日。静岡
 - ・ 中村秀文：小児用薬の臨床試験とその問題点～感染症治療薬を中心に～。第4回抗感染症薬開発フォーラム。2011年10月22日。東京

厚生労働科学研究費補助金（臨床研究基盤整備推進研究）

平成 23 年度分担研究報告書

臨床研究支援体制の総括

研究分担者 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長

研究要旨 臨床研究の支援に係る体制整備についての研究成果を総括した。臨床研究センターが設置されて 2 年目となり、センター内外で認知度が上がったと言える。本研究班における臨床研究の支援体制については、教育・研修システム、データマネジメントならびに医療機器開発の各システム作りに成果が得られた。教育・研修システムについては、新人を対象とした研究倫理セミナー、施設内外の医師、コメディカルならびに研究者を対象とした臨床研究セミナーはすでに定着した。今年度はこの活動を治験拠点医療機関にも広げ研究活動の幅が広がった。一方で、セミナー内容が物足りないという意見も出されてきており、幅広い層を対象とした研修会の難しさを浮き彫りにするとともに、より高度な研修を望む声が出てきたという意味で、本研究成果の現れと認識し、今後の活動に生かす方向性が見えた。若手医師らを対象とした教育・研修プログラムについてカリキュラムを昨年度作成し本年度はその一部を実行に移すことができた。データマネジメントについては、小児がんの多施設共同臨床試験のみならず他の小児難治性希少疾患臨床研究における中央データマネジメント施設としての評価が定まり、依頼数が着実に増加している。医療機器開発については広範な調査を行い、課題を明確にした。

A. 研究目的

国立成育医療センターのみならず全国的に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、施設内外の研究者に啓発するための仕組みを構築することも目的とする。

なお、この研究報告は、本研究班における臨床研究支援を担当する分担研究を総括したものを含む。

B. 研究方法

1. 臨床研究センター全体での臨床研究推進

独立行政法人化と同時に平成 22 年 4 月 1

日に設置した臨床研究センター全体として臨床研究を推進する体制について引き続き検討し、また、研究者らを支援した。

2. 教育・研修システム構築

1) センター内教育・研修システム

新人を対象とした研究倫理セミナー開催、臨床研究の担い手となる若手フェローを対象とした教育プログラムの作成と実践、センター内研究者からの要望に基づく研究デザイン・計画書作成相談へのフェローの積極的参加、等を行った。また、先輩フェローが若手フェローを指導するという研修スタイルを継続して試行した。

2) 治験拠点医療機関との協働による臨床