

(薬剤部及び厚生労働省への報告)

第7条 試験責任医師等は、第4条第3項の規定により、重篤な有害事象に関する報告書(様式1)を提出した場合には、その写しを薬剤部に提出するものとする。また、国内で承認されている医薬品・医療機器による重篤な有害事象の場合は、「院内で発生した医薬品・医療機器の副作用及び不具合の報告にかかる規定」に則り、所定の報告様式(医薬品安全性情報報告書又は医療機器安全性情報報告書)を作成し、薬剤部に提出しなければならない。

2 薬剤部は、前項の報告を受けた場合には、「院内で発生した医薬品・医療機器の副作用及び不具合の報告にかかる規定」に則り、手続きを履行するものとする。

3 試験責任医師等は、倫理指針に規定された「予期しない重篤な有害事象及び不具合等」に該当する場合には、予期しない重篤な有害事象報告を厚生労働大臣宛に提出する等、倫理指針に定められた措置を講じなければならない。

## 附 則

(本手順書の遵守)

第9条 試験責任医師等は本手順書を遵守しなければならない。なお、本手順書に規定がなく、個々の試験実施計画書に規定されているものについては、この限りではない。

(改廃)

第10条 本手順書の改廃は、委員会の意見を参考にしてセンター執行役員会議を経て総長がこれを行う。

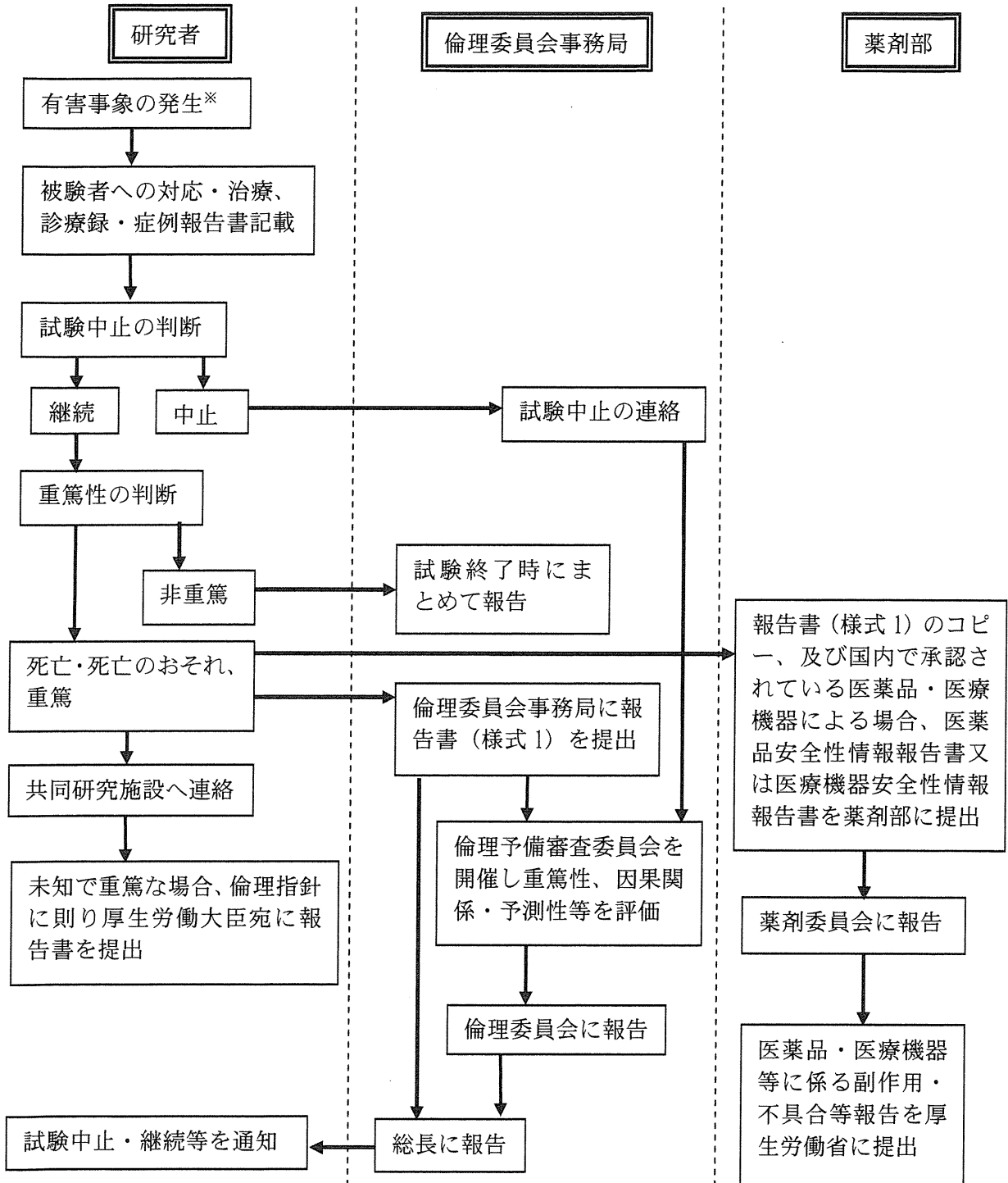
(施行期日)

第11条 この規定は平成19年10月1日から施行する。

2 この規定は平成22年4月1日から改定施行する。

以上

臨床試験に係る有害事象発生時の対応実務フロー



※報告すべき有害事象

- 1) 重篤な有害事象
- 2) 試験薬等の使用中止に至る有害事象
- 3) 試験実施計画書に報告義務が課せられている有害事象
- 4) 試験責任医師等が医学的に報告の必要ありと判断した有害事象

様式1 (試験 (研究) 責任医師→総長、倫理委員会、共同臨床研究機関)

受付番号	
区分	臨床試験

平成 (西暦) 年 月 日

### 重篤な有害事象に関する報告書

独立行政法人  
国立成育医療研究センター  
総長 殿

倫理委員会  
委員長 殿

共同臨床研究機関  
研究責任者 殿

試験 (研究) 責任医師  
所 属：  
職 名：  
申 請 者： 印

下記臨床試験において重篤と判断される有害事象を認めたので報告します。

記

試験 (研究) 課題名	
介入治療・診断・被験薬等	
臨床研究登録ID*	
発 生 機 関	<input type="checkbox"/> 自施設 <input type="checkbox"/> 他の共同臨床研究機関 (機関名： ) <input type="checkbox"/> 論文報告等 ( )

\*あらかじめ登録した臨床研究計画データベースより付与された登録ID等、臨床研究を特定するための固有な番号を記載する。当該臨床研究に係る報告は、関係する全ての研究期間において同じ番号を用いること。

**有害事象発現者の情報** (被験者本人の場合)

有害事象発現者の区分： <input type="checkbox"/> 被験者	患者略名：	性別： <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	身長：          cm	体重：          kg
	生年月日：      年    月    日			

**有害事象発現者の情報** (胎児/出生児の場合。患者略名は被験者 (親) の略名 (イニシャル))

有害事象発現者の区分： <input type="checkbox"/> 胎児 <input type="checkbox"/> 出生児	患者略名：	性別： <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	身長：          cm	体重：          kg
	生年月日：      年    月    日 (在胎週数 週)			

**重篤な有害事象**

有害事象名(診断名) / 被験薬等に対する予測の可能性*	発現日 (年/月/日)	重篤と判断した理由 (複数選択可)	有害事象の転帰 転帰日(年/月/日)	因果関係
予測可能性 (□既知 □未知)	/ /	<input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 死亡のおそれ <input type="checkbox"/> 入院又は入院期間の延長 <input type="checkbox"/> 障害 <input type="checkbox"/> 障害のおそれ <input type="checkbox"/> 上記に準じて重篤 <input type="checkbox"/> 先天異常	( / / ) <input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 後遺症あり (症状: ) <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 関連あり <input type="checkbox"/> おそらく関連あり <input type="checkbox"/> 関連あるかもしれない <input type="checkbox"/> 関連なし
予測可能性 (□既知 □未知)	/ /	<input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 死亡のおそれ <input type="checkbox"/> 入院又は入院期間の延長 <input type="checkbox"/> 障害 <input type="checkbox"/> 障害のおそれ <input type="checkbox"/> 上記に準じて重篤 <input type="checkbox"/> 先天異常	( / / ) <input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 後遺症あり (症状: ) <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 不明	<input type="checkbox"/> 関連あり <input type="checkbox"/> おそらく関連あり <input type="checkbox"/> 関連あるかもしれない <input type="checkbox"/> 関連なし

\* : 被験薬等の概要書(添付文書)等の記載に基づいて予測の可能性を判断する。

**経過** (有害事象発現までの経過、有害事象に対する処置、転帰及び関連情報を含む症例の概要を記載する。)

年月日	内容

**コメント** (試験薬等との因果関係の判断根拠、有害事象の診断、重篤性、投与薬剤間の相互作用等について記載する。)


## 臨床試験支援体制整備

分担研究者 荻島美奈子 国立成育医療研究センター病院 看護部 副看護師長  
治験推進室 臨床研究コーディネーター

### 研究要旨

臨床研究センター全体の活動として、臨床研究計画検討会及び治験推進室CRCによる臨床試験実施支援を行っている。研究者は、研究計画立案段階などの早い時期から支援を求めており、計画立案段階からCRCが積極的に関与することで、臨床試験の質の向上に貢献できると考える。引き続き、院内の臨床試験支援体制を整備していくとともに、臨床研究センターの機能を高めていく必要がある。

小児拠点医療機関3施設と連携して数年にわたりアセント文書の検討に取り組んできたが、統一フォーム改訂作業を終了し、平成23年度内に各施設のHPに一般公開できるところまで達した。次年度以降も小児CRCの会などさまざまな活動を通して、小児治験拠点医療機関をはじめとする他施設との連携を深め、小児領域の治験・臨床試験全体の推進に貢献していく。

### 共同研究者

宮前由里恵（国立成育医療研究センター・臨床研究コーディネーター）

### A. 研究目的

本研究では、院内における臨床試験の支援体制整備について検討を行い、支援体制の強化を図ることを目的とする。

また、小児治験中核病院として、他の小児治験拠点医療機関と連携し、小児治験の質の向上と、小児領域の臨床試験全体の推進を図っていく。

### B. 研究方法

#### 1) 院内の臨床試験支援体制整備

平成22年4月に新たに立ち上がった臨床研究センター全体の活動として、現在実施している臨床研究計画検討会及び治験推進室CRCによる臨床試験実施支援の案内を行い、活動の周知と支援の実施を行っていく。これまでの経験を踏まえて、臨床試験の実施支援の内容について検討し、研究者のニーズに合ったより有益な支援を実施していく。

#### 2) 拠点医療機関と連携した小児治験の質の向上

### と小児領域の臨床試験全体の推進

小児治験拠点医療機関3施設（大阪府立母子保健総合医療センター、神奈川県立こども医療センター、東京都立小児総合医療センター）のCRCと連携してアセント文書の検討を進める。今年度は、アセント文書統一フォームの改訂を行い、一般公開することを目指す。また、改訂作業の一つとして、拠点医療機関と共同で研究発表を行ない、活動を周知していく。

さらに、ミーティングやメール、TV会議などを活用し、小児領域の臨床試験に関する現状・問題点の把握を行い、それに対する支援や推進策を検討していく。

また、本年度は、当センターの治験パンフレット（保護者用・患児用）を改訂し、小児治験の啓発に活用する。

（倫理面への配慮）

小児を対象とする臨床試験では、倫理面への配慮が不可欠である。患児の年齢や理解能力にあわせて、アセント文書を作成し、説明を行うことが求められる。

### C. 研究結果

#### 1) 院内の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(資料1、2)。

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。

## 2) 拠点医療機関と連携した小児治験の質の向上と小児領域の臨床試験全体の推進

小児治験拠点医療機関3施設のCRCと共に、アセント文書統一フォームの改訂作業を終了した。分担研究者は、これまでの改訂作業についての活動をまとめ、「第11回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2011 in岡山」にて発表した。他施設からアセント文書統一フォームの提供依頼を受け、統一フォームPDF版の提供を行う、アセント文書作成について相談に応じるなどの活動を行った。アセント文書統一フォームは、平成23年度中に当センターと小児治験拠点医療機関3施設のHPに公開する予定である。

また小児治験拠点医療機関3施設とは定期的にミーティングやTV会議などで「小児治験中核・拠点医療機関会議」を開き、積極的に交流を図り、連携を深めている。

今年で6回目となる小児CRCの会を主催し、小児領域の治験を行う施設と小児治験の実施状況や啓発活動について、意見交換・情報共有を行った。今年度は小児治験ネットワーク加盟施設にも参加を呼び掛け、12施設から27名のCRCが参加した。

さらに本年度は、当センターの治験パンフレット(保護者用・患児用)を改訂し、第8回治験中核病院・治験拠点病院等協議会で提示したところ、他施設から問い合わせや提供依頼を受けた。

## D. 考察

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・知識を高めることに貢献できたと考える。またCRCは、研究計画書を深く読み込み、実施現場の視点で臨床研究を見ることができると、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。

## 2) 拠点医療機関と連携した小児治験の質の向上と小児領域の臨床試験全体の推進

アセント文書統一フォームの改訂作業を終了し、平成23年度中に当センターと小児治験拠点医療機関3施設のHPに公開できるところまで達した。定期的に学会で発表してきたことで、他施設や依頼者からもアセント文書統一フォームに関心が寄せられており、HPに公開することで、小児治験の質の向上に大きく寄与できると考える。

また、多くの施設が抱えている小児治験・小

児領域の臨床試験の問題点を解決していくには、全施設一体として取り組まねばならない問題もある。アセント文書統一フォームや治験パンフレット（保護者用・患児用）などを他施設に情報発信していくことは、小児専門施設である当センターの責務であると考えます。

#### E. 結論

##### 1) 院内の臨床試験支援体制整備

研究者は、研究計画立案段階などの早い時期から支援を求めており、計画立案段階からCRCが積極的に関与することで、臨床試験の質の向上に貢献できると考える。引き続き、院内の臨床試験支援体制を整備していくとともに、臨床研究センターの機能を高めていく必要がある。

##### 2) 拠点医療機関と連携した小児治験の質の向上と小児領域の臨床試験全体の推進

小児拠点医療機関3施設と連携して数年にわたりアセント文書の検討に取り組んできたが、統一フォーム改訂作業を終了し、平成23年度内に各施設のHPに一般公開できるところまで達した。アセント文書統一フォームの公開後は、他施設や依頼者にアンケート調査を行うなど意見を取り入れ、より完成度の高いものにしていく予定である。

次年度以降も小児CRCの会などさまざまな活動を通して、小児治験拠点医療機関をはじめとする他施設との連携を深め、小児領域の治験・臨床試験全体の推進に貢献していく。

#### 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

(1) 荻島美奈子、宮前由里恵・山崎美智子・宮部祐子・吉田陽子・友常雅子・三浦恵美子・井阪久美子：アセント文書統一フォームの改訂・公開に向けた取り組み，第11回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2011 in岡山，2011. 9. 24、25

#### 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

特になし

研究者各位

国立成育医療研究センター  
臨床研究センター長  
藤本 純一郎

臨床研究計画検討会（○・○月分検討課題募集）

臨床研究センターでは、臨床研究の体制整備への取り組みと関連業務の強化の一環として、臨床研究計画検討会（以下、検討会）を実施しております。検討会では、研究計画（研究方法、研究デザイン、研究計画書の作成）、研究の実用化について意見交換をいたします。検討会を研究・開発実施に向けてのより良い方策を検討する場としてご活用頂き、当センターの臨床研究の推進に貢献したいと考えております。

なお、今回は○・○月分として課題を募集いたします。

記

- 実施日時： 第2月曜日 18時～19時  
※ 基本的に第2月曜日といたしますが、スタッフの調整、暦との調整により変更有り。また、ご希望により日程は適宜調整いたします。
- 参加予定者： 臨床研究センタースタッフ  
(必要に応じて、生物統計家・疫学専門家も出席いたします。)
- 検討方法： 研究者に研究概要を20分程度で説明して頂いた後、臨床研究センタースタッフ等と研究計画について検討いたします。  
(説明方法は研究者の皆様にお任せいたします。)

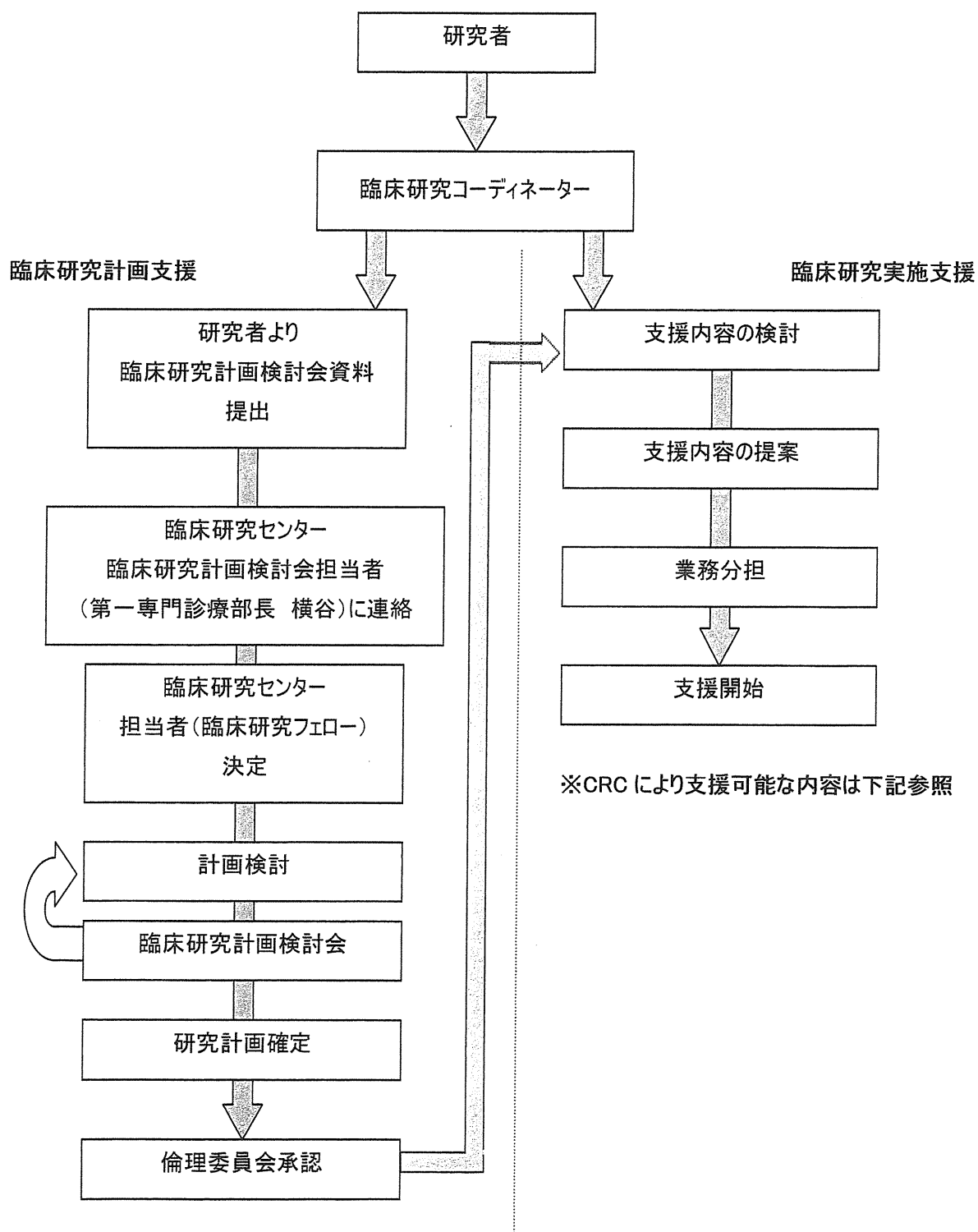
\* 臨床研究計画検討会を希望される研究者は、本メールに添付しております募集フォームに必要事項を記入していただき、臨床研究センターまでお送りください。  
内容を確認させていただき、追って実施日時等ご連絡いたします。

\* ICR 臨床研究入門 E-learning 臨床研究入門初級編 (<http://www.icrweb.jp/icr/>) を確認のうえ、募集フォームを作成して頂きますよう、お願いいたします。

以上



## 臨床研究支援体制



### CRC が実施可能な支援内容

#### ＜当院での実施に関する項目＞

- \* 被験者リクルート（患者リストからの検索）
- \* 被験者スクリーニング（選択・除外基準の確認）
- \* 被験者スケジュール管理（治験管理システムにて）
- \* 観察日毎のマニュアル・チェックリスト作成・ファイル作成
- \* 資料保管方法検討
- \* 症例報告書作成
- \* データセンターとの連絡・調整
- \* 重篤な有害事象発生時の対応（報告書作成、研究事務局・倫理委員会への報告）
- \* 他部門との調整（臨床検査・放射線・医事・会計等）

#### ＜研究事務局に関する項目＞他施設共同研究で主任研究者・研究事務局に関する項目

- \* 研究参加施設との連絡
- \* 診療時のマニュアル・チェックリストの提供
- \* 書類管理
- \* 重篤な有害事象発生時の対応（報告書作成、他施設への連絡等）

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）

分担研究報告書

## 臨床研究教育体制の整備、臨床研究教育プログラム開発

分担研究者 土田 尚 国立成育医療研究センター 病院 総合診療部 医師

### 研究要旨

臨床研究の目的は、医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病の原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上にある。最善であると認められた方法であっても、その有効性、効率性、利便性及び質に関する臨床研究を通じて、絶えず再検証されなければならない、と臨床研究に関する倫理指針に謳われている。

特に小児領域の臨床研究を進めるためには、その特異性も含め、臨床研究の基本として知っておくべき事項について、予めよく理解している必要がある。本研究では、研究者の裾野を広げる意味で、臨床研究啓発教育プログラム・パッケージ・モデル開発について検討した。本年度はその集大成として、一昨年度、昨年度に引き続き、臨床研究セミナー（基礎編）を国立成育医療研究センター（2011年12月17日（土）・国立成育医療研究センター研究所2階セミナールーム）と大阪府立母子保健総合医療センターと協働（2012年2月4日（土）・大阪千里ライフサイエンスセンター。成育開催とは別プログラム）で開催した。

また、evidence-based medicine（EBM）の考え方が浸透していく中で、その先には小児領域の医薬品開発推進という究極の目標も存在する。昨年度に引き続き、欧州医薬品庁（European Medicines Agency: EMA）で進められている Paediatric Regulation の5年間の振り返りのフォーラムに参加し、小児領域の医薬品医療機器開発推進の方策を中心に俯瞰するという視点に立って、国立成育医療研究センターの立場（特に教育）から考える小児領域臨床試験（特に医薬品開発のための臨床試験）推進のあり方について検討した。

### A. 研究目的

#### 1) 臨床研究教育

臨床研究の目的は、医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病の原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上にある。最善であると認められた方法であって

も、その有効性、効率性、利便性及び質に関する臨床研究を通じて、絶えず再検証されなければならないと臨床研究に関する倫理指針にも謳われている。

特に小児領域の臨床研究を進めるには、その特異性も含め、基本として知っておくべき事項

について、予め正しい理解があることが大前提である。

職業倫理（医師のプロフェッショナルリズム）に根差す小児領域の臨床研究・臨床試験に特化した啓発教育、特に核となるべき若い世代の小児科臨床医をはじめとした小児医療従事者に向けた、包括的・標準的な教育プログラム・パッケージ・モデルを開発・実施すれば、小児科臨床医や小児医療従事者の間でリサーチマインドを共有し、臨床研究・臨床試験を推進、引いては、小児領域の医薬品医療機器開発・標準的治療法の確立を促進することになり、結果、小児医療の進歩も期待できようと思えるに至った。小児領域臨床研究者の裾野を広げることに繋がる、臨床研究の基本として知っておくべき事項をよりよく理解するための教育プログラムについて検討することを目的とし、一昨年度、昨年度に引き続き、さらに改善を加え、本年度も国立成育医療研究センターで1日の臨床研究セミナーを計画・実施した。本年度は、治験拠点病院である大阪府立母子保健総合医療センター（国立成育医療研究センターは治験中核病院である）と協働で計画・実施することも目的とした。

## 2)臨床試験推進教育

EBMの考え方が浸透していく中で、その先には小児領域の医薬品医療機器開発推進という究極の目標があることに気づく。特に固有の特殊性の存在する小児領域でのよりよい診断と治療のための、質の高い臨床試験の多施設共同での実施に向けて、海外の方策を中心に俯瞰するという立場でものを見る、考える姿勢は、ナショナルセンターとしての国立成育医療研究センターの義務（特に教育の視点から）であるとも考えた。

昨年度と同様、EMAで進められている

Paediatric Regulationの5年間の振り返りのフォーラム（Joint DIA/EFGCP/EMA Paediatric Forum: The paediatric regulation in its 5th year; Transition from toddler to school age）に参加し、小児領域の臨床試験の推進のあり方について検討することを目的とした。

## B. 研究方法

### 1) 臨床研究教育

- 臨床研究教育プログラム策定
- 治験拠点病院との協働

昨年度報告済みであるが、再度簡単に説明しておく。今回、臨床研究教育プログラム作成のために、本研究班の前進である厚生労働科学研究班（厚生労働科学研究費補助金 臨床研究基盤整備推進研究事業である「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、分担研究者：土田 尚）<sup>1)</sup>と小児領域での臨床研究を推進していくための厚生労働科学研究班（厚生労働科学研究費補助金 臨床研究基盤整備推進研究事業である「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」（主任研究者：中川雅生・分担研究者：土田 尚・大森 崇）<sup>2)</sup>の2つの研究班が協働し、2009年1月25日（日）国立成育医療センターで開催された「医療統計学セミナー」の際、実施された意識調査結果を活用し、一昨年度、昨年度に引き続き2011年12月17日（土）に、国立成育医療研究センターで臨床研究セミナーを計画・実施した。

本年度プログラムは、臨床研究の土台に科学性、倫理性と信頼性が存在していることを前提に、昨年度の臨床研究セミナーでの反省等も踏まえ、一部マイナーな変更を加えたものの、基本的には昨年度のそれを踏襲する形としたいと考えた。

また、本年度新たな試みとして、治験拠点病院である、大阪府立母子保健総合医療センターと協働で、2012年2月4日（土）に臨床研究セミナーを計画・実施した。

## 2) 臨床試験推進教育

### ● Joint DIA/EFGCP/EMA Paediatric Forum: The paediatric regulation in its 5th year: Transition from toddler to school age

#### ● 小児領域の医薬品開発－臨床試験推進

欧州連合（European Union: EU）の規制当局であるEMAが中心となり、小児領域医薬品開発法制化5年間での結果・課題について、アカデミア、製薬企業や患者団体等各ステークホルダーも集う、小児領域の医薬品開発推進のための拡大会議に参加し、ナショナルセンターとしての国立成育医療研究センターの義務としての臨床試験推進教育という観点からも考察したいと考えた。

## C. 研究結果

### 1) 臨床研究教育

#### ● 臨床研究教育プログラム策定

#### ● 治験拠点病院との協働

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（前半に臨床研究総論、本研究班の研究課題である小児治験を意識し、臨床試験の要所、特に小児領域の特徴などを押え、後半は実際の臨床研究の話や、聴講者には臨床医が多いことも鑑み、臨床と研究倫理についても考える）し、本年度の臨床研究セミナープログラムは、

9:50～10:00 開会のことば

10:00～10:30 1. リサーチクエスションの育て方

10:30～11:30 2. 医学生物統計や臨床研究デザインの概念

11:30～12:00 3. 小児領域の医薬品・医療機器開発概論

12:00～12:30 4. 小児臨床薬理学概論

12:30～13:30 お昼休み

13:30～14:00 5. 臨床研究論文の読み方

14:00～14:30 6. 小児がんに関する臨床研究の実際

14:30～15:00 7. 医師の職業倫理、研究倫理、Informed Consent

15:00～15:10 講評、閉会のことば

とした。参加者は67名（院内57名、院外10名）であった。

当日の各講師による講義用スライドは後の資料集に載せた。（別資料参照）

なお、本年度は、治験拠点病院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）に開催することも計画した。

大阪でのプログラムは、

13:00～13:10 開催の挨拶

13:10～14:00 1. まずはリアルな臨床研究「NICU ネットワークの構築とデータベース」の話聞いてみよう！

14:00～14:35 2. リサーチクエスションとはどのように育てたらよいのか聞いてみよう！

14:35～14:50 休憩

14:50～15:50 3. 臨床研究デザインはどのように考えるのか聞いてみよう！

15:50～16:35 4. 臨床研究論文はどのように読むのか聞いてみよう！

16:35～17:20 5. 研究倫理の話聞いてみよう！  
とした。

## 2) 臨床試験推進教育

- Joint DIA/EFGCP/EMA Paediatric Forum: The paediatric regulation in its 5th year: Transition from toddler to school age

- 小児領域の医薬品開発－臨床試験推進

この会議は、EMA が中心になり、小児領域医薬品開発法制化5年間での結果について、アカデミア、製薬企業や患者団体等各ステークホルダーも集う、小児領域の医薬品開発推進のための拡大会議としての位置付けであり、2011年9月26・27日の2日間にわたり、EMA の入る同じビル内の会議場を借り切って行われた。プログラムは、

2010年9月26日 (Monday) :

- Session 1: Welcome Note
  - Keynote 1: Enpr-EMA
  - Keynote 2: Industry
  - Introduction to Breakout Sessions
- Session 2: Breakout Sessions
  - Collaboration between Industry and Network
  - Paediatric Ethics Committees- Practical aspects of consents and assents
  - Standard Assent by German Ethics Committees
  - Informed Consents from Infants and Children
  - Recruitment Issues and Answers to Challenges
- Session 3: Paediatric Issues in Product Development
  - Guidelines, Standard PIPs, Output on Expert Meetings at EMA/PDCO- Support offered by authorities
  - Industry Experience- Case studies in answer to the EMA presentation

2010年9月27日 (Tuesday) :

- Report from the breakout sessions
- Report from the Legislative Renewal in the U.S.
- Session 4: Cooperative Studies
  - Paediatric Hematology
  - Industry Experiences
- Session 5: Oxford Debate
- Comment from the Clinical Development Side on Standard PIPs in Allergology
- Session 6: Paediatric Investigation Plan (PIP): Operational Aspects
  - Lifecycle of a PIP (Industry)
  - EMA Experience with Annual Reports on Deferred Measures
  - Interaction of PDCO and Scientific Advice

というものであった。

さらに、Paediatric Regulation の遂行 (EU の Paediatric Regulation に則り、小児委員会 (Paediatric Committee: PDCO。原則非公開であるが、一昨年度、昨年度とオブザーバ参加する機会を得た) が小児医薬品等開発のための計画案 (Paediatric Investigation Plan: PIP) 等について議論する) のために、欧州でも、EMA 主導で、小児臨床研究ネットワーク (先に記した Enpr-EMA) が 2011 年に稼動することとなった。

EMA 内では、数年かけて、2 回の Delphi Survey (2009 年 2 月以降)、3 回の “Paediatric Network Recognition Criteria Quality Standards for Self-assessment 等に関する two-day Workshop を経て、現在、ネットワークとして充分機能すると評価された Category 1 には 18 施設が認定されている。

今後、規制当局である EMA が (ある程度) 主体となる形で、EU の小児領域の治験・臨床試験がシステムティックにハンドリングされていくことになるのではないかと思う。

医薬品等開発－臨床試験推進の観点から言

例えば、日本では、医療上の必要性の高い未承認薬適応外薬検討会議が開かれているところであり、小児での臨床試験を計画・実施する機会も増えていくとは感じている。今後、小児の治験等を担う日本の中核病院として国立成育医療研究センターにも、小児領域の医薬品開発等を（有効性と安全性の評価について、計画段階から承認申請、承認後の扱いまで含めて）全体として見るという視点が一層必要になってくると思う。そのためには医薬品医療機器開発に関する教育や臨床試験推進教育も益々必要になってくる。

実際、小児治験ネットワーク事業等の活動がはじめられているとも聞いており、臨床試験推進に向けた今後の発展的な活動が期待される。

#### D. 考察

及び

#### E. 結論

##### 1) 臨床研究教育

数年かけて国立成育医療研究センター内外で開催してきた臨床研究セミナー（基礎編）を計画・実施した経験からは、

・臨床研究に興味を持ってもらうこと、臨床研究を計画・実施するために予め知っておくべき事項を知ってもらうこと（基本的には、科学性、倫理性と信頼性）、即ち研究者の裾野を広げることはできたと考える。（もちろん、このところを今後継続していくことも必要）

・次の段階として、臨床研究デザインの講義などの提供も必要であろうが、まずは、On the Job Training 的に臨床研究計画・実施についても可能な範囲でのサポートはすることであろう。今回、その糸口もつかむことができたと考える

・医学論文の読み方についても、あとは論文数をこなすこと、抄読会などの開催が現実的であろう（もちろん今後継続することも必要）

・研究倫理は、研究倫理そのものの考え方として、あるいは臨床倫理との対比の中で、その存在を認識することができたと考える（継続要）

・医学生物統計についても、本研究班の活動として、別途、講義が開催されている（継続要）

以上は、臨床研究の総論ともいえるべきポイントであるが、出席者数やアンケート粗結果推移からは、本研究内での目標達成も当初期待に近いものとなったのではないかと考える。

小児領域での臨床研究計画・実施に対する現場のニーズは、年を追う毎に高まり、臨床研究教育方法論としてのセミナー形式はそれなりに受け入れられている。しかしながら、質の高い臨床研究の計画・実施そのものはまだ充分とは言えない。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、専門家集団であるところの日本小児科学会がこれを率先し、小児科専門医たるべき素養のひとつとして臨床研究を考えること（総論の充実）は、その裾野を広げることにもなるし、現場のニーズにも答えることになる）はその解決策のひとつの方法となろう。

医薬品医療機器開発に関する部分は、臨床研究に包括されるものではあるが、一般的な臨床研究とは別立てで考えた方がよいのではないか。（後の、2）の臨床試験推進教育の項参照）

既にある程度、制度・形式の決まっている臨床試験や治験体制を小児領域でもきちんと整備することは、この領域の臨床研究全体の推進に繋がると想像される。具体的には、小児領域の臨床試験や治験に特化した教育セミナー（CRC や DM を含む小児医療従事者すべてを対象）を計画・実施し精進することや実際に医薬品医療機器開発のための臨床試験や治験に纏わる相談等に積極的に関わっていくこと、つ

まり本研究の施策に叶う部分の強化ということになる。

この2点がより一層重要であり、課題であると考えたことについては、ここ数年その思いに変わりはない。

## 2) 臨床試験推進教育

臨床研究の先にある、小児領域の医薬品医療機器開発関連（レギュラトリーサイエンスを含む）については、まだまだ小児領域では現場での興味、理解される文化が充分醸成されていないと考える。本研究班が、治験中核病院としての小児治験・臨床研究体制の整備を目的としている以上は、やはり日常臨床にあっても、このあたりの教育の、より一層の強化が必須であると思われ、そのためには、ナショナルセンターである国立成育医療研究センターのようところが、本格的、継続的に（国内）小児領域の医薬品医療機器開発に関する事項を専門に扱うという意識の下活動していかなければならない。

その意味では、臨床研究教育の先には小児領域の医薬品開発推進という究極の目標があることは確かであるが、医薬品開発にはレギュラトリーサイエンスという専門的かつ特別な考えが含まれることになるために、一般的な小児科臨床医にはファミリアな事項という訳でもなく、臨床研究の中でも別枠で捉えた方がよいであろう。ナショナルセンターであるならば、日本の規制当局ともやり取りすることを視野に入れた、小児領域のそのような内容に特化した部署があってもよいのではないかとも思う。

日本でも、今後、欧米のような、アカデミア、規制当局、製薬企業や患者代表の各ステークホルダーがひとつのテーブルについて医薬品開発について議論するというスタンスについては増えてくるであろうと思える。（日本では特

に小児領域では、アカデミア、規制当局と製薬企業の3社が集うという図式は時にあると思うが、そこにさらに患者代表も加わるというパターンは、これまで比較的馴染みの少なかったものであろう）

臨床試験に直接関係する4者がこのような形を取ることは、私にはお互いを教育しあうと捉えられたが、より意味のある臨床試験が計画・実施しやすくなるという点で、新しい臨床試験教育に繋がる要素が含まれているのではないか。

EMAでは、Paediatric Regulationによる小児医薬品開発（Paediatric Investigation Planの検討）についてのPDCOでの議論が進んだこともあって、小児領域臨床研究ネットワークを取りまとめるにかかっている。小児領域臨床研究ネットワークは、臨床試験ひとつひとつのハンドリングということではなく、全体として見て、その領域の臨床試験のシステムティックな推進そのものである。

これまでも幾度となく記してきたが、個人的には、教育は費用対効果の探求を第一義に置くことは必ずしも正しくなく、原理的に、方法論での標準化を図りつつ、適正で質の高い臨床試験/臨床研究を円滑に実施できていることでそれらを検証（教育効果を確認）していくことに意味があると思える。

臨床研究は小児医療の進歩には不可欠である。すべての小児科臨床医、もちろん小児科研究医も、をはじめとした小児医療に携わるすべてのものが臨床研究教育を受ける必要がある。臨床研究の概要を知るための教育プログラムは、凡そ、科学性、倫理性と信頼性を学べる内容となっていることが望ましい。さらに小児固有の特殊性を認識できる内容も含まれているべきである。



特に、小児科医に広く臨床研究教育を施すということであれば、日本小児科学会の専門医取得の requirement に臨床研究教育を受けることを入れることがひとつの方法となる。

医薬品医療機器開発には、レギュラトリーサイエンスという専門的かつ特別な知識が必要である。特に小児領域でのレギュラトリーサイエンスに精通した人材はとても限られている。ナショナルセンターである国立成育医療センターであれば、限られた資財を有効活用すべきである。

さらに、小児領域ではこの年齢での不要な臨床試験を避ける意味からも、国内規制当局の担当部署とやり取りをすることはもちろん、海外との情報や意見の密な交換が必須であり、EUの小児臨床研究ネットワーク整備のための会議やPDCOへのオブザーバ参加、今回出席したような海外規制当局も絡むような種々フォーラムをはじめとする国際協力も欠かせないし、国内患者代表といったステークホルダーの臨床試験に関する会合などへの参加も、お互い教育しあうと捉えられるものであるならば、あってよいものとする。

こどもの未来に向かって私たちがやるべきことはとても多い。

#### F. 健康危険情報

該当する情報はない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文等発表

- 1) 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－有効性・安全性、薬物動態の評価－日児腎誌 2011; 24(1): 37-46.

- 2) 土田 尚 未承認薬・適応外薬の使用をめぐる課題 公衆衛生 2011; 75(2):94-98.
- 3) 土田 尚 医薬品の適応外使用・医薬品の保険適用 小児科診療 2011; 74(5): 733-736.
- 4) 土田 尚 診療ガイドラインと小児薬用量 月刊薬事 2012; 54(2): 235-238.
- 5) 土田 尚 小児の臨床試験実施について臨床現場から思うこと 日本小児臨床薬理学会雑誌 in press

##### 2. 学会等発表

- 1) シンポジウム: 土田 尚 「小児の臨床試験実施にあたって」 講演「小児の臨床試験実施について臨床現場から思うこと」第38回日本小児臨床薬理学会 2011年11月4日 ピアザ淡海 (滋賀県立県民交流センター) (大津)
- 2) 講演: 土田 尚 「小児用医薬品開発のあり方を探る 小児医薬品開発推進のための小児治験ネットワークの構築」 講演「欧州の小児臨床試験に対する取り組み」第110回薬事エキスパート研修会 2011年12月8日 日本薬学会 長井記念ホール (東京)
- 3) 講演: 土田 尚 「平成23年度治験および臨床研究倫理審査委員に関する研修」 講演「審議のポイント (科学的審査の視点から)」平成23年度治験および臨床研究倫理審査委員に関する研修 2011年12月8~9日 国立病院機構本部1階講堂 (東京)
- 4) 講演: 土田 尚 臨床試験研修セミナー 講演「小児領域の医薬品開発をめぐる」2011年12月19日 徳島大学
- 5) 講演: 土田 尚 第40回JAPIC 医薬情報講座 医療の安全対策と医薬品情報 講演「小児領域の医薬品開発をめぐる」2012

年3月9日予定 ドイツ文化会館(東京)(予定)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当する事実・予定はない。

#### 参考文献

1) 厚生労働科学研究費補助金 臨床研究基盤整備推進研究事業「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、分担研究者：土田 尚)  
平成18～20年度研究報告書

2) 厚生労働科学研究費補助金 臨床研究基盤整備推進研究事業「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」(主任研究者：中川雅生・分担研究者：土田 尚・大森 崇)  
平成18～20年度研究報告書

## 研究成果の刊行に関する一覧表

