

201110004B

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21年度～23年度 総合研究報告書

研究代表者 松井 陽

平成24(2012)年 4月

目 次

I. 総合研究報告

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) 臨床研究計画・実施の支援体制の強化

(資料4) 小児医薬品・医療機器開発の入り口から出口までを支援

(資料5) データマネジメント体制の整備

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 43

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 47

中核病院としての小児治験・臨床研究体制の整備

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。

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。平成 22 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
藤本 純一郎	国立成育医療研究センター
横谷 進	国立成育医療研究センター
千葉 敏雄	国立成育医療研究センター
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
瀧本 哲也	国立成育医療研究センター
栗山 猛	国立成育医療研究センター
(H21-H22)	
佐古 まゆみ	国立成育医療研究センター
(H23)	
小村 誠	国立成育医療研究センター

萩島 美奈子	国立成育医療研究センター
土田 尚	国立成育医療研究センター
坂本 なほ子	国立成育医療研究センター
(H21)	

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（資料1）。具体的に以下の担当で作業を進める。

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

初年度においては，研究所の坂本が「疫学研究を中心とした臨床研究デザインの指導」を担当した。

（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

平成22年4月の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「臨床研究センター」が設置された。その後各室は，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，平成22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。

関係学会の開発要望を踏まえた開発企業への開発の働きかけを行い，データパッケージの検討，治験立案から参加し，平成21年度より3小児拠点医療機関とともに参加した薬物動態試験は無事に終了し，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，韓国に対して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。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施設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

専門家等の意見も踏まえて，4施設で取り組んできたアセント文書については，4施設共通のひな型（フォーマット）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 21 年度は、他施設・他団体における臨床研究支援状況の情報収集を行い、また「臨床研究に関する倫理指針」の改正を踏まえ、平成 22 年度の独立法人化に備えて、小児治験・臨床研究審査・管理体制整備の準備を行った。平成 21 年度から作成準備を行い、平成 22 年度に「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)」を完成した。平成 23 年度は、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。平成 23 年度末にはセンター内に検討ワーキンググループが設立され、平成 24 年度の臨床試験の監査実施を目指し、具体的な臨床試験の監査実施体制を提案し、検討を進めている。

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た。特に、内容を簡潔にし、必要なものに限って厚生労働省への報告書式の記載を求める形とした。平成 22 年度には、その内容を確定し、周知した。平成 23 年度にはさらに、その周知方法を検討した。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

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についてはその進捗チェックを進捗表を

用いて行った。計画段階から検討を要するものについては医師と協力し、研究費申請から支援し、また、喘息領域の試験では、院内の実施体制整備から各部署での説明会開催、データセンターとの連絡など、実施に向けて幅広く支援を行った。平成 22 年度の独立法人後は臨床研究センターとして、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することにより、院内への定期的な支援のアナウンスを継続した。さらに平成 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。

3 年間の臨床研究計画立案及び実施支援件数と、支援の概要を資料 3 に示した。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。支援内容は資料 3 に示したように、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および多施設臨床試験の経験を生かし、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）の医師主導治験や、その他の多施設臨床試験に、立案・準備から参加した。医師主導治験2件4プロトコルについては調整業務・調整業務支援を継続し、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、平成23年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。

また平成23年度は、さらに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。開発の入り口から出口までの支援の流れについて、資料4に概略を示した。

(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、多くの臨床試験、研究実態調査について支援を行った。また、医師とチームで、臨床研究計画検討会にて、介入研究（医師主導治験の計画を含む）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、また観察研究についても、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）も平成22年度に実施した。また、研究協力者の生物統計家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。

この研究協力者は、平成22年度までの業績が評価されたこともあり、平成23年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、平成

23年度は、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。

平成23年度は、委託先の生物統計家による生物統計学セミナー3回を実施した。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

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。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あ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

組織横断的な臨床研究支援を、バーチャルな組織で開始したが、さらに平成22年4月1日に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た。本研究班の研究分担者には臨床研究推進室、医療機器開発室、治験推進室の3部門から参加した。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。臨床研究の支援には、藤本センター長、横谷部長を中心に、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。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に対応している。平成 23 年度には、組織構成は変化なく増員もされていないが、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。

(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

臨床研究教育は、横谷、土田、中川が中心となり、藤本、中村に加えて、研究分担者の多くも参加した形で行われた。若手医師の個別教育については、横谷・中川が中心となって関わった。すでに臨床の基礎を修得したものが、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・研修を平成 21 年度に開始した。平成 22 年度にはトレーニングに 4 人のフェローが参加した。うち、1 人は常勤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。平成 23 年度には、これらフェローのうち 2 名が常勤（任期付き常勤 1 名、正期常勤 1 名）採用となり、生物統計家は外部の大学の常勤となった。臨床研究教育プログラムの、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平成 23 年度に具体化を図った。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・初級編は平成 22 年度までに実践しつつ開発し、平成 23 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投稿等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。

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。本研究班の先行研究及び「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」研究班（研究代表者：中川雅生）の成果を活用・評価し、その結果を踏まえて、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）」を平成 21 年度には 1 回、また平成 22 年度と 23 年度には各 2 回開催した。平成 23 年度には、大阪府立母子保健総合医療センターとの共催で大阪において実施する試みも行った。またこれとは別に、センター内職員を対象に毎年、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。

外部研究分担者である中川が平成 21 年度に実施した、滋賀医大における臨床研究に対する医師を中心とした意識調査によると、「健康被害に対する補償」や「研究者の教育」についての認知度が 50% 以下であった。また、臨床研究の事前登録の必要性について知っていたのも 35% にとどまっていた。また、臨床研究支援体制の充実を期待する医療スタッフが多数いることも明らかとなった。平成 22 年度に滋賀医科大学病院臨床研究開発センターの臨床実習で実際に治験の被験者対応を見学し、同意説明のロールプレイを体験した医学科 5 年生に実習に対する感想を求め、それを基に臨床研究の流れがより具体的に理解できる臨床実習プログラムが作成された。平成 23 年度の医学生にはこの臨床実習プログラムで実習を行い、終了後に配布したアンケートに回答を求め、これによりプログラムの評価を行った。医師をはじめとする臨床研究従事者が臨床研究を実施するにあたり、必要なものとしてあげられたのは、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（CRC）等の支援者や実施手順の相談ができる体制で、不足しているものとして研究者自身及び研究協力者の教育があげられた。平成 22 年度の臨床実習に対し、医学生から CRC の存在の重要性や臨床研究に対する知識の必要性を述べた感想が得られたが、現在の講義数では臨床研究を理解するには不十分で 5 年生の臨床実習においてそれを補うことが必要との回答が多かった。そこで平成 23 年度には、治験の被験者対応の見学、治験における医師の役割の講義、実際のプロトコルの読み方、そして同意取得のためのロールプレイを組み込んだプログラムで実習を行なったところ、多くの医学生がセンターでの実習は必要（86.8%）で役立つと思う（78.9%）と回答した。また、臨床研究の知識は診断学や治療学と同様に重要（84.2%）という回答も多かった。学生の時期に臨床研究に携わってみたいと回答した学生は 48.7% あった。

(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

研究分担者の瀧本が中心となり、作業を進めている。平成 21 年度には、日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）の 2 つの臨床試験についてデータ管理を実施した。また JNBSG の新規臨床研究 2 件について、研究計画書および CRF を作成し、登録を開始した。さらに、日本脳腫瘍コンソーシアム（JPBTC）の 2 つの臨床試験の症例登録を開始した。国立成育医療研究センター内の 3 つの研究については、研究計画書作成支援およびデータ管理（あるいは登録体制整備）を行った。なお、センター内生体肝移植データ集計は本年度のみで終了（他の 2 つは継続）した。

以上、平成 21 年度は、小児がんの研究グループと共同で 5 つ、センター内で 3 つの臨床試験、臨床研究の支援を行った。

また平成 21 年度には、手順の見直しもを行い、「多施設臨床研究支援部門における標準業務手順書」の中で、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」の項を修正した。

平成 22 年度には、JNBSG で新たに 4 つの研究について、登録を開始した。また国立成育医療研究センター内の新たな 3 つの研究について、登録体制整備やデータ管理を開始した（なお、小児肝移植多施設データベース構築については次年度からは希少疾患多施設研究でカウントする）。小児の希少疾患 3 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を行った（この 3 つについては本年度のみで終了）。以上のように、平成 22 年度には、小児がんの研究グループと共同で合計 9、センター内で 5 つの臨床試験や臨床研究についての登録体制整備やデータ管理、および 3 つの小児非腫瘍性希少疾患全国調査の集計を行った。

平成 23 年度には、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。資料 5 に、本研究において体制を整備し実施したデータマネジメントの概要を示した。

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。平成23年度から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、終了した2治験については確実に承認申請までの作業を進め、また新規治験へも積極的な取り組みを進め、そのノウハウを蓄積し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続けたい。

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、直接欧米に対してもアピールしていく必要がある。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実施している。

(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

平成23年度には、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み体制がほぼ準備されたが、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、「臨床試験の監査に係る標準業務手順書」を確定し、早急にセンター内での合意を得て、介入試験に対する監査を実施したい。

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ている。

有害事象報告書については、手順を整備しても、なかなか報告件数が増えていない。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。

有害事象報告が適切になされているかについても監査を実施し、その結果を踏まえて組織全体へ周知していけば、より徹底されるものと思われる。

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

臨床研究計画検討会では、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。相談件数も増加しており、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ている。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

平成23年4月には、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、臨床試験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の機器使用承認 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。

厚労省による「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」では、小児用医療機器の評価も始まっており、これらの機器が早期に開発されるために、治験実施インフラの強化も必要となろう。実際に、関連して医師主導治験プロトコルの検討も開始されている。関係学会とも連携して、ニーズの把握及び、治験実施可能施設との連携、医師主導治験の立案・準備等を進めていく予定である。

(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。今後さらなる体制整備のために働きかけを続けていきたい。

(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継続して実施した。毎年好評だが、物足りない、という辛口の感想も聞かれている。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、応用編等の差別化や、興味に応じたモジュール化が必要と考えられる。

GRIPにおいても医薬品開発・小児薬理学・臨床試験・薬剤疫学・レギュラトリーサイエンス等、小児医薬品開発に関連した教育をモジュールに分けて開発する作業が進んでおり、今後これらも活用していくことを検討したい。

本年度は新たな試みとして治験拠点病院との協働として大阪で臨床研究セミナーを実施した。拠点病院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。本研究による中核・拠点病院ネットワーク構築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。さらに継続していきたい。

(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

臨床試験においてデータマネ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。平成23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。これらの活動により、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を整備するという本研究目的は達成できたものと考えている。今後の体制維持のためにさらに人員恒常的確保に取り組みたい。

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。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が今後の課題である。研究終了後もさらなる体制整備に取り組んでいきたい。

F. 研究危険情報

特になし

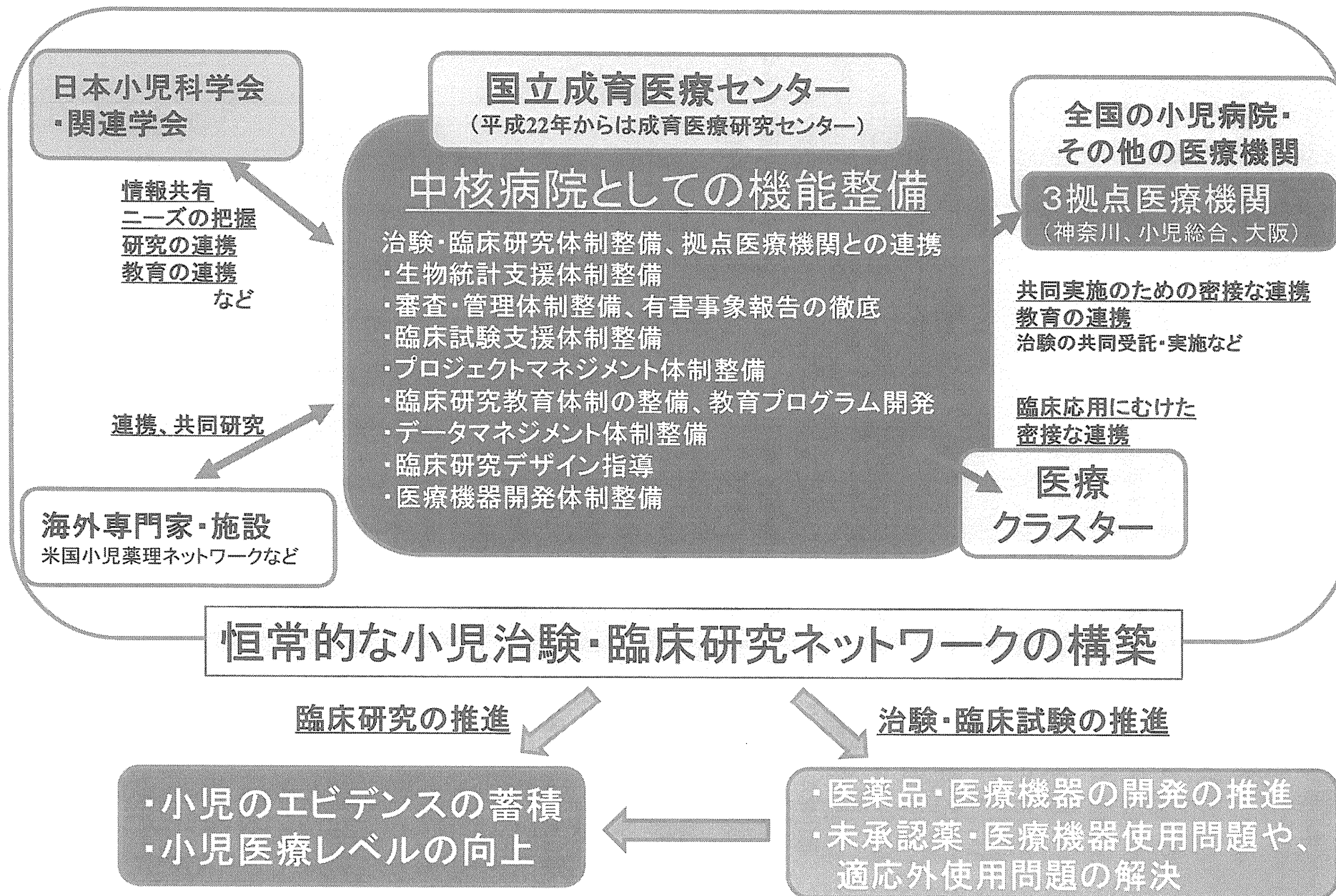
G. 研究発表

1. 論文発表等

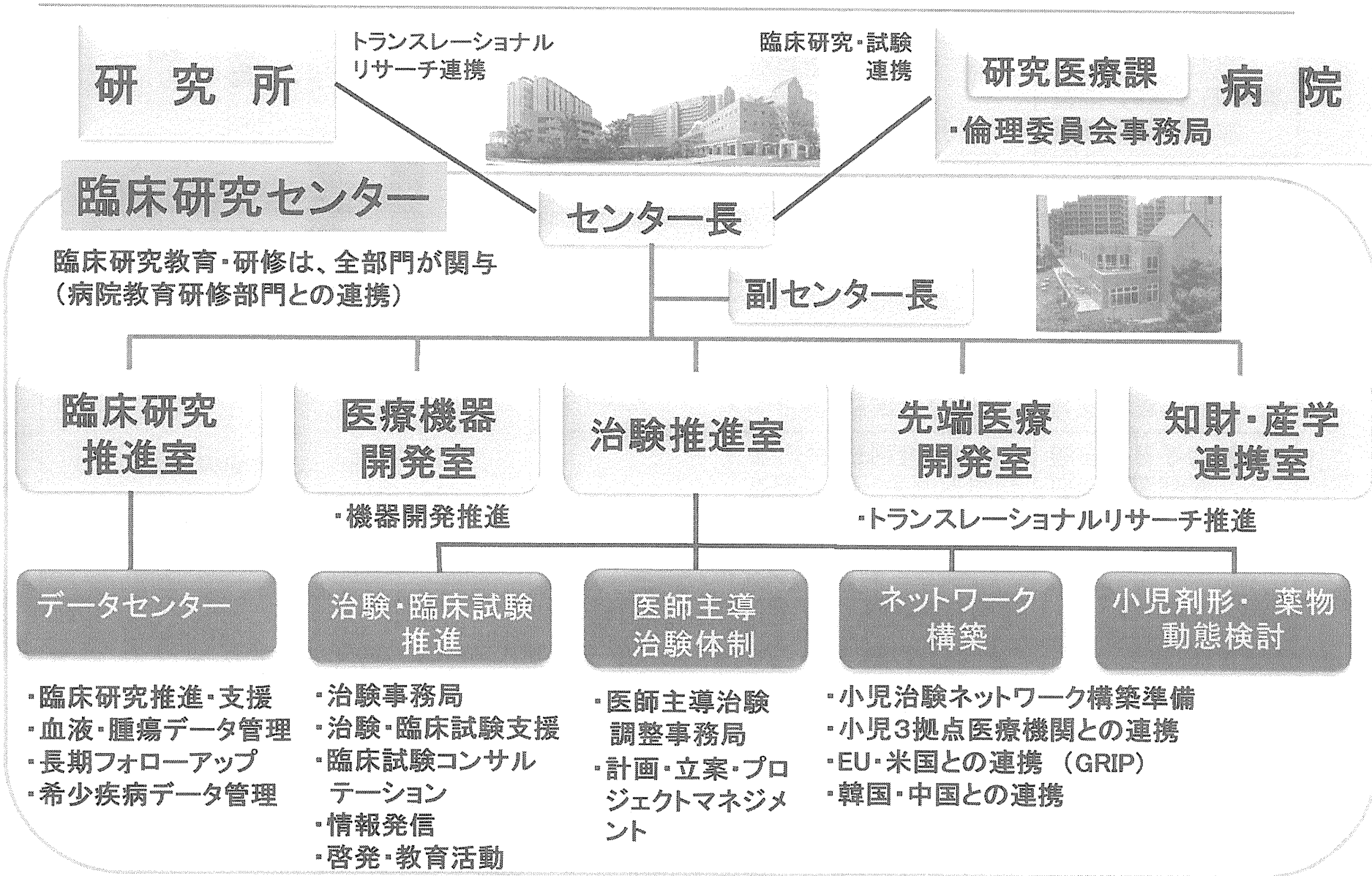
研究代表者としては、該当なし

中核病院としての小児治験・臨床研究体制の整備

資料1

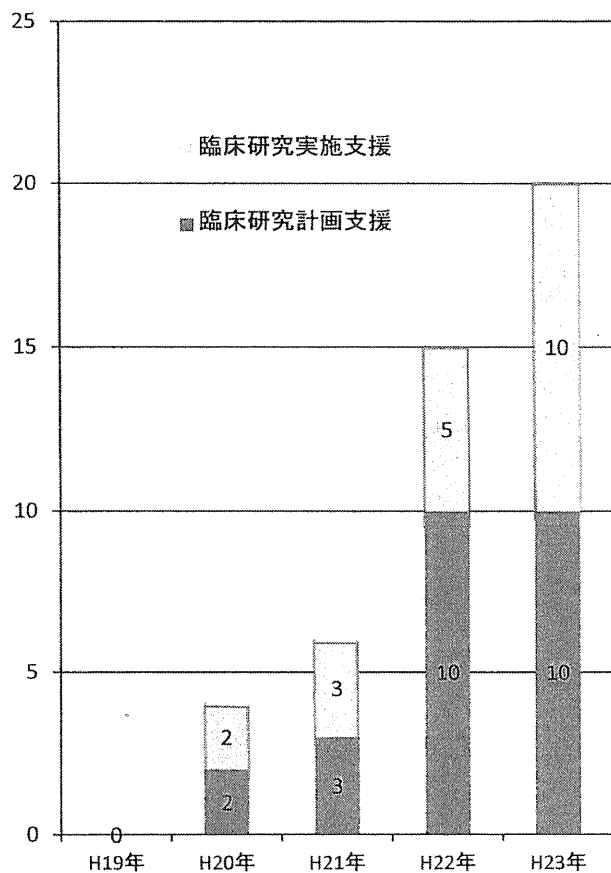


臨床研究センターを中心とした「中核病院機能」



臨床研究計画・実施の支援体制の強化

【支援数の年次推移】



【臨床研究計画支援内容(H23年)】

研究デザイン	研究者	支援内容
介入研究 (6件)	救急診療科 耳鼻科(2件) 産科 腎臓・リウマチ膠原病科 消化器・肝臓科	計画立案 実施計画書作成 説明・同意文書作成 血中濃度評価 倫理委員会申請
観察研究 (4件)	消化器・肝臓科(2件) 分子内分泌研究部 放射線診療部	計画立案 実施計画書作成 説明・同意文書作成

【CRCによる臨床研究実施支援内容(H23年)】

研究デザイン	研究者	支援内容
介入研究 (10件)	胎児診療科(2件) アレルギー科 成育遺伝研究部 腎臓・リウマチ膠原病科 (6件)	実施計画書作成 説明・同意文書作成 症例報告書作成 他部署間の調整 被験者対応 資料準備

小児医薬品・医療機器開発の 入口から出口までを支援

ニーズの
把握

開発アド
バイス

治験実施
支援

承認申請
等支援

関連学会との連携

- ✓ ニーズ把握・集約
- ✓ 開発要請ストラテジー
についてのアドバイス
- ✓ 厚生労働省の検討会
議への要望提出支援
(医薬品・医療機器)
- ✓ 企業との共同研究・開
発アドバイス

企業へのアドバイス

- ✓ 開発ストラテジー
- ✓ 実施可能性
- ✓ 拠点医療機関との
ニーズの検討
- ✓ プロトコル作成
- ✓ 規制当局対応

医師主導治験アドバイス

- ✓ プロトコル骨子
- ✓ 実施体制
- ✓ 研究費申請
- ✓ 調整業務内容

小児3拠点医療機関

- ✓ 実施可能性調査
- ✓ 症例数調査
- ✓ アセント文書作成
- ✓ 進捗アドバイス
- ✓ 逸脱等の対応検討
- ✓ 体制整備アドバイス

医師主導治験アドバイス

- ✓ 逸脱対応
- ✓ 諸手続き
- ✓ 委員会業務 など

企業へのアドバイス

- ✓ 試験結果評価
- ✓ 用量設定
- ✓ 申請・規制当局対応
- ✓ 製造販売後調査

医師主導治験アドバイス

- ✓ 症例検討会
- ✓ 総括報告書作成
- ✓ 企業連携
- ✓ 規制当局対応

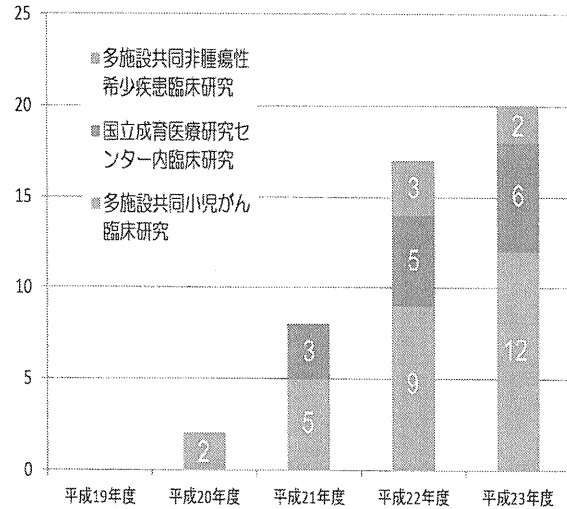
関連学会との連携

- ✓ 製造販売後調査協力
- ✓ 適正使用

- 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

データマネジメント体制の整備

【データマネジメント実施件数】

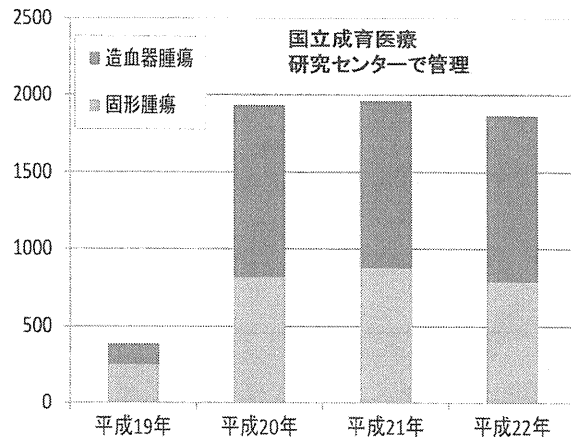


【データマネジメント実施内容 (H23年)】

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 of 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) 高リスク群神経芽腫新規遅延局所療法
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 横紋筋肉腫低リスクA群患者に対する短期間VAC1.2療法の有効性および安全性の評価 第Ⅱ相臨床試験
- 11) 横紋筋肉腫低リスクB群患者に対する短期間VAC2.2/VA療法の有効性および安全性の評価 第Ⅱ相臨床試験
- 12) 横紋筋肉腫中間リスク群に対するiVAC療法の有効性および安全性に関する多施設共同研究

【新規小児がん登録症例数】



国立成育医療研究センター内臨床研究

- 1) 先天代謝異常症に対する肝細胞移植治療に関する臨床研究
- 2) 慢性肉芽腫症に対する遺伝子治療臨床研究
- 3) アトピー性皮膚炎の再発予防の検討研究
- 4) スキンケアによる乳児湿疹・アトピー性皮膚炎予防に関する研究
- 5) 喘息個別対応プラン (action plan) の効果についての研究
- 6) 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) 小児肝移植データベース
- 2) 慢性肉芽腫症に合併する腸炎

松井班活動・参加記録

(外部研修、グラウンドラウンド、会議、視察等の概略(敬称略))

◆外部研修 ★グラウンドラウンド・松井班主催(共催含む) ●会議、視察見学等

◇フェロー(臨床教育の一環)が参加した研修等

2009年

4月 ● 生物統計体制整備に関する打ち合わせ

期間: 2009/4/16

参加: 大橋靖雄、中村秀文、斉藤真梨

詳細: 生物統計体制整備に関する検討

場所: スタットコム株式会社

◇ 日本臨床研究支援ユニットへの研修4月OJT

期間: 2009/4/23、24、27、28

参加: 上原恵子

詳細: CDH研修

場所: 日本臨床研究支援ユニット

◇ JSKDC04班会議

期間: 2009/4/25

参加: 斉藤真梨

主催: 和歌山県立医科大学小児科小児疾患研究班

詳細: JSKDC04班会議出席、生物統計フェローとしての情報収集

場所: 神戸大学医学部 神緑会館 多目的ホール

5月 ◇ 日本臨床研究支援ユニットへの研修5月OJT

期間: 2009/5/8、11、12、20、21、26、27

参加: 上原恵子

詳細: CDH研修

場所: 日本臨床研究支援ユニット

◇ SAS Trainingセミナー「SASによるグラフ出力」

期間: 2009/5/28~29

参加: 斉藤真梨

主催: SAS Institute Japan(株)

詳細: グラフテキスト、プロット、チャートの作成やODSを利用したHTMLファイル、ポストスクリプト、PCLファイルの作成、ANNOTATE機能、グラフの管理機能などのグラフィック機能の習得

場所: SAS Institute Japan

◆ 第3回DIAアジア新薬開発カンファレンス

期間: 2009/5/28~29

参加: 土田尚、矢作尚久

主催: DRUG INFORMATION ASSOCIATION

詳細: 1)アジア諸国の疫学調査とマーケットニーズ 2)ケーススタディ:アジアにおける臨床試験(戦略とオペレーション) 3)アジア各国の規制当局に聞く

場所: タワーホール船堀

6月 ◇ 日本臨床研究支援ユニットへの研修6月OJT

期間: 2009/6/3

参加: 上原恵子

詳細: CDH研修

場所: 日本臨床研究支援ユニット

◇ 第11回臨床薬理試験研究会

期間: 2009/6/6

参加: 今留謙一、小嶋純、米子真記

主催: 臨床薬理試験研究会

詳細: パネルディスカッション I『医薬品の早期臨床開発における効率化及び高確度化のツール』 II『小児臨床薬理試験の現状と課題』 III『ANTCliPhの活動状況』他

場所: 北里大学 薬学部 コンベンションホール

★ 臨床研究協力及び支援の体制整備と医療の質の向上についての検討会・グラントラウト

期間: 2009/6/8~9

参加: 松井陽、中村秀文、横谷進、正木英一、前川貴伸、矢作尚久、佐古まゆみ、斉藤真梨、他

主催: 国立成育医療センター治験管理室・総合診療部

詳細: セッション1) アジア・発展途上国における臨床研究協力体制のあり方について~細川真一先生を講師として招聘(国立国際医療センター) セッション2) 環境コホート研究をすすめるための臨床研究基盤について(グラントラウト)「医療の質をあげるには? 周産期医療と政策の現場から」~森臨太郎先生講演(大阪府立母子保健総合医療センター) セッション3) 成育医療センターでの臨床研究基盤・データベース構築について セッション4) 臨床研究のあり方についてのディスカッション セッション5) 慢性疾患患者の診療の質向上のための臨床研究体制の在り方

場所: 国立成育医療センター内 会議室他

◆ 平成21年度CRC養成研修

期間: 2009/6/8~19(10日間)

参加: 徳久美奈子

主催: 社団法人日本看護協会看護教育研究センター

詳細: 1日目) CRCの概念・定義と看護職のあり方、新医薬品の承認審査制度と薬事法、ICH-GCP、GCP、医薬品の開発と臨床試験 2日目) 薬理作用と薬物動態の基礎、試験計画法と統計解析手法 3日目) 薬物治療の要点、治験実施計画書(プロトコル)・説明同意文書の読み方と症例報告書の書き方 4日目) ~他

場所: 昭和大学病院

◇ 平成21年度治験・臨床研究コーディネーター 初任者研修

期間: 2009/6/16~19

参加: 高橋仁美

主催: 独立行政法人国立病院機構本部

詳細: 研修目的: 治験の国際化にも対応し得る質の高い治験を迅速かつ効率的に推進することができる治験コーディネーターの育成を図る

場所: 国立病院機構本部1階講堂

◇ ESDPPP Chamonix 2009

期間: 2009/6/17~19

参加: 矢作尚久

主催: European Society for Developmental Perinatal&Paediatric Pharmacology

詳細: シンポジウム: Challenges in immunization, Medicines for adolescents reproductive health, Modeling and simulation for paediatric drug development, Medicines in pregnancy, Challenges of drug therapy for children throughout the world, Pharmaco-epidemiology to evaluate paediatric drugs, 他

場所: Congress Centre LE MAJESTIC Chamonix, France

◆ 平成21年度CRC養成研修・実習

期間: 2009/6/22~26(5日間)

参加: 徳久美奈子

主催: 社団法人日本看護協会看護教育研究センター

詳細: 実習内容 1) 実習オリエンテーション 2) 実習施設の概要 3) 実習施設における治験実施体制について 4) 関係個所の見学 5) 記録・分書類の管理、保存について 6) CRC業務の実際 7) 質疑応答 他

場所: 日本大学医学部附属板橋病院

● **第17回関信地区国立病院等治験連絡会**

期間: 2009/6/26

参加: 中村秀文、栗山猛、高橋仁美、他

主催: 関信地区国立病院等治験連絡会

詳細: シンポジウム「治験管理室およびCRCの臨床研究への関わり」

場所: 国立病院機構本部講堂

● **第5回治験実務者会議及び特別セミナー**

期間: 2009/6/26

参加: 中村秀文、栗山猛、高橋仁美、他

主催: 関信地区国立病院等治験連絡会

金額: 参加費; 無料

詳細: 治験実務者会議: ディスカッション「治験実施にあたっての問題点等」「治験実務者会議の今後の検討事項」、講演: 「改正GCP対応状況について」「最近の薬事行政について」

場所: 国立病院機構本部講堂

◆ **第8回医学研究のための倫理に関する国際研修コース**

期間: 2009/6/29~7/1

参加: 土田尚

主催: 長崎大学医学研究倫理研究会

詳細: 研究倫理の基本原則、インフォームド・コンセント、リスク・ベネフィット評価、既存資料の利用、国際共同研究における倫理、子供を対象とする研究の倫理、コミュニティを対象とする研究の倫理、プラセボ対照試験の倫理、研究と治療の区別、倫理審査委員会の構成や機能等について

場所: 長崎大学医学部ポンペ会館(坂本キャンパス)

7月 ◇ **臨床研究・臨床への橋渡し研究連携群シンポジウム「我が国の臨床研究・臨床への橋渡し研究の推進に向けた取り組みと展望」**

期間: 2009/7/1

参加: 佐古まゆみ、斉藤真梨、今留謙一

主催: 内閣府

詳細: 講演「臨床研究・臨床への橋渡し研究連携群の活動について」、基調講演「臨床研究～その多様性とわが国の課題～」 「臨床研究推進のための人材育成と環境整備の問題点と解決策」、パネルディスカッション「臨床研究の推進に向けた臨床研究者・研究従事者の人材育成の在り方」【講演】「臨床研究者の人材育成に向けた取り組み」

場所: 富士ソフト・アキバプラザ5階 アキバホール

★ **臨床研究倫理指針に関する研修会(下段参照: 9/30にも行われた)**

期間: 2009/7/3

参加: 松井陽、横谷進、瀧本哲也、小村誠、佐古まゆみ、他院内多数

詳細: 講師: 掛江直子先生(成育政策科学研究部成育保健政策科学研究室長) 内容: 臨床研究の倫理指針に関する説明

場所: 研究所2階セミナールーム

★ **臨床研究倫理指針に関する研修会**

期間: 2009/9/30

参加: 院内多数

詳細: 講師: 掛江直子先生(成育政策科学研究部成育保健政策科学研究室長) 内容: 臨床研究の倫理指針に関する説明

場所: 研究所2階セミナールーム

◇ 第49回薬事エキスパート研修会

期間: 2009/7/7

参加: 佐古まゆみ

主催: 財団法人日本公定書協会

詳細: 重篤副作用疾患別対応マニュアル「急性腎不全」について、「間質性腎炎(尿細管間質性腎炎)」について

場所: 長井記念館

◇ SAS Trainingセミナー「プログラミング2: データ加工テクニック」

期間: 2009/7/13~15

参加: 斉藤真梨

主催: SAS Institute Japan(株)

詳細: SAS Institute Japanプログラミング2: データ加工テクニック Ver9.2対応

場所: SAS Institute Japan

◇ The 5th CDISC Japan Interchange

期間: 2009/7/14~17

参加: 矢作尚久

主催: Clinical Data Interchange Standards Consortium

詳細: カンファレンス: CDISC設立者Rebecca Kush氏他、Rhonda Facile氏、Chris Tolk氏によるCDASHプロジェクトおよびアメリカ、ヨーロッパおよび中国での活動状況、CDISCの最新動向について トレーニング: Adam、Healticare Link他

場所: あいおい損保新宿ホール(カンファレンス)、都市センターホテル(トレーニング)

● 第4回治験中核病院・拠点医療機関等協議会

期間: 2009/7/16

参加: 松井陽、中村秀文、佐古まゆみ

主催: 厚生労働省医政局研究開発振興課

詳細: 1) 第1部「新たな治験活性化5カ年計画」の進捗等について 2) 第2部「治験・臨床研究基盤整備状況中間報告会、ポスターディスカッション等 3) その他

場所: (財)がん研究振興財団 国際研究交流会館3階国際会議場

◇ EDCセミナー2009

期間: 2009/7/17

参加: 矢作尚久

主催: 日本病院薬剤師会 臨床試験対策委員会

詳細: 海外視察の報告(1)(2)、CDISC入門、CRO and CRC point of view、Current Topics of CDISC、症例報告書の電子化

場所: 慶応義塾大学薬学部芝共立キャンパス

◇ 新薬開発プロジェクトリーダー育成コース【中・上級編】

期間: 2009/7/23~24

参加: 矢作尚久、佐古まゆみ、今留謙一、斉藤真梨

主催: 財団法人日本科学技術連盟

詳細: プロジェクトリーダーの役割と必要性、医薬品開発のプロジェクト管理、最近の指示事項の分析、臨床研究のデザイン、開発戦略書の作成方法

場所: 日本科学技術連盟

◇ SAS Trainingセミナー「SASマクロ言語1: 必須要素」

期間: 2009/7/27~28

参加: 斉藤真梨

主催: SAS Institute Japan(株)

詳細: SAS Institute Japan「SASマクロ言語1: 必須要素」 Ver9.2対応

場所: 六本木ヒルズ森タワー11階