

小児治験ネットワークの中核病院としての体制整備

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」

中村 秀文¹⁾、藤本 純一郎¹⁾、横谷 進¹⁾、千葉 敏雄¹⁾、大橋 靖雄²⁾、中川 雅生³⁾、瀧本 哲也¹⁾、

坂本 なほ子¹⁾、栗山 猛¹⁾、小村 誠¹⁾、徳久美奈子¹⁾、土田 尚¹⁾、松井 陽¹⁾

国立成育医療センター¹⁾、東京大学大学院・医学系研究科²⁾、滋賀医科大学治験管理センター³⁾

本体制整備の目的

小児治験・臨床試験の特徴・問題点

- 発達による変化があり、成人の評価指標を使えないことも多く、**方法論の検討やノウハウの蓄積**が必要
- 希少疾病では、特に症例数確保が困難で、**多施設の連携**が必須
- 症例数の多い小児病院等の**インフラ整備**が不十分
- 医師が極めて多忙で**支援体制**がないと治験実施は難しい
- 社会的弱者である小児を対象としており、**特別な倫理的配慮**が必要
- 企業が治験実施に消極的で、**適応外使用**が多い

本体制整備の目的

- 上記の特徴・問題点に重点的に対応するべく、図1の概念図に示したように、学会、企業、全国の小児病院、製薬協等と連携し、専門の人材を育成し、国際的に通用する小児治験・臨床研究ネットワークを構築するための、中核機能を国立成育医療センターに整備する。

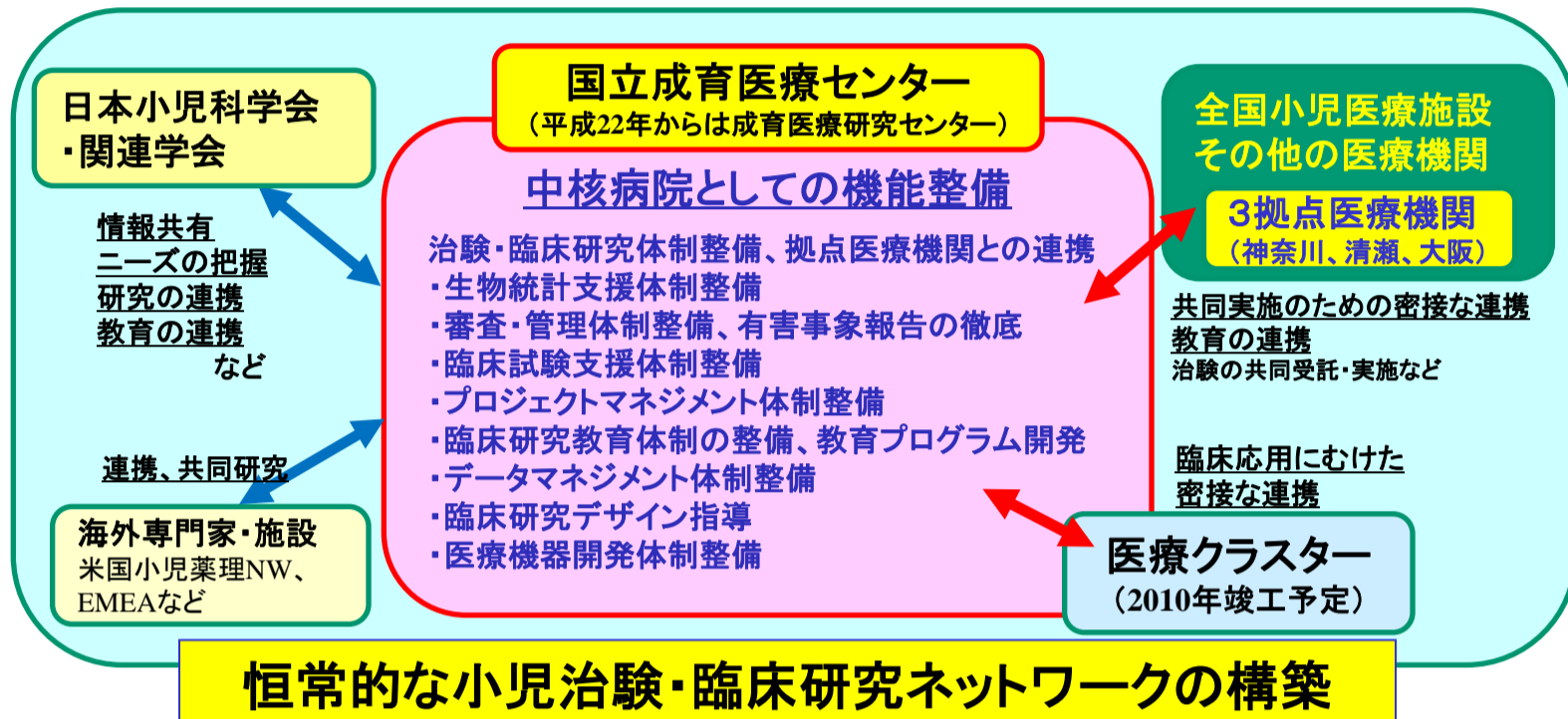


図1. 中核病院としての小児治験・臨床研究体制整備の概念図

整備状況の変化、改善点、課題点

1) 治験の実績

終了した治験の、課題数、症例数、実施率(図2)、には増加傾向はなかった。特に実施率は、特定の治験で低かった。実施が困難な治験が増えてはいるが、実施率向上のために、無理な症例数の契約をしない、さらに近医との連携をすすめる、等を検討したい。新規治験件数(図3)でみれば平成20年度には11件と増加しており、平成21年度も7月16日の時点で3件(うち2件は医師主導治験)の契約が行われている。また、ワクチン、腎臓、膠原病、神経など、これまで経験のなかった/少なかった領域での治験が開始されており、より幅広い領域の治験に対応できる体制が整備されつつある。

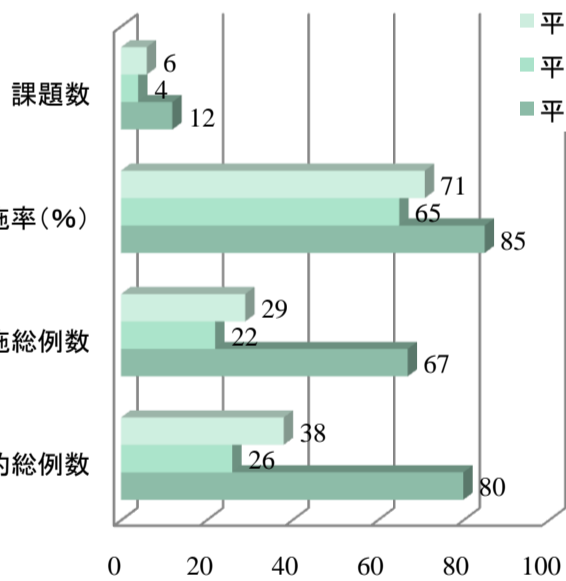


図2. 終了した治験の実績

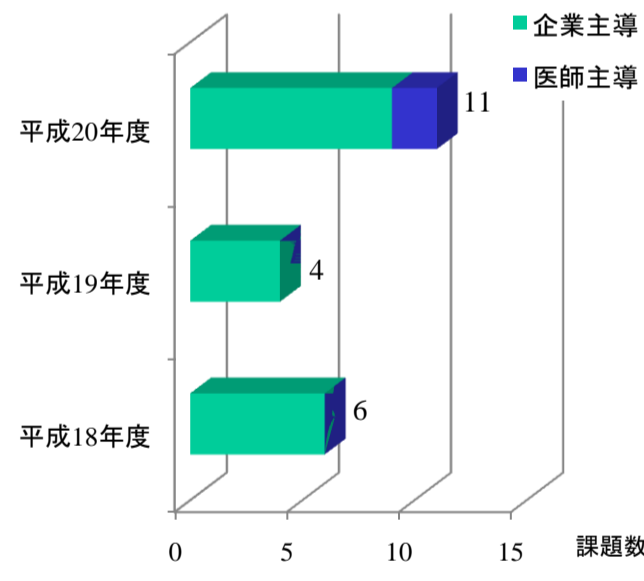


図3. 新規治験件数

2) 医師主導治験への積極的参加・遠隔調整業務の実施

審査経験者3名・実地調査経験者1名・企業経験者3名のノウハウと、過去の経験(調整業務1件、実施3件)を生かし、新たに腎臓領域(2課題)および神経・遺伝疾患領域(2課題)の医師主導治験に、立案・準備から参加している。主任研究者が他施設にいる治験について、専任者を配置して遠隔で調整業務の実施/支援を行い、経験を蓄積している(表1)。

表1. 実施中/実施経験のある、主な治験調整医師・事務局業務

時期	項目	詳細
計画段階	研究計画の立案・検討	臨床データパッケージの明確化 臨床研究計画への情報提供(非臨床データ、文献等の調査) 治験相談対応
	プロトコル等の検討・作成*	プロトコル、概要書、GRF、同意説明書(案)作成(補助を含む) SOP確認・作成
	実施体制の構築	人員・研究費の工面(補助を含む) CROの選定、業務委託(補助を含む) 効果安全性評価委員会等の設置
	IRB対応	提出資料準備(各医療機関への配信含む)* 治験届作成補助(各医療機関からの情報収集等)、提出* 試験の公開データベースへの登録*
実施準備段階	被験者入手・管理等*	被験者の製造、輸送に関する調整および関連資料の入手・作成
	安全性情報対応	安全性情報の収集・評価(補助を含む) 当局報告対応(報告書作成、提出)
	モニタリング対応	モニタリング部門のサポート、チェック
実施段階	医療機関対応	各種疑義事項の対応 試験に関する要望調査、フィードバック
	データクリーニング・解析	症例検討(データ取扱い決定・固定)(補助を含む)
終了段階	総括報告書 記録の保存*	作成(補助を含む)

*は期間中、必要に応じて随時実施。

3) 諸手続きのスピード

平成19年4月より新規申請締め切り日をIRB27日前から20日前に短縮し、また契約までの期間も短縮した(図4)。さらに、1) 依頼窓口を治験管理室に一本化、2) ヒアリングは医師・事務局などを集めて1回で行う、3) 統一書式に変更し、原則として郵送で受付、4) 可能な文書は原則として医療機関で作製、等の対応を行い、依頼者の負担軽減を図っている。

	プロトコル数	依頼～IRB開催(日数)	IRB～契約(日数)
平成19年4月以前	16	平均値:25.8 中央値:27	平均値:25.0 中央値:13
平成19年4月以降	13	平均値:21.8 中央値:21	平均値:10.2 中央値:11

図4. 依頼からIRB開催、契約までの期間の短縮状況

4) ネットワーク機能の強化・情報提供

3小児拠点医療施設(大阪、神奈川、清瀬)とネットワークを構築し、困難とされる薬物動態試験1件等の共同実施を平成20年度から進めている。連携強化のために、会議/ウェブ会議で、1) 体制整備の進捗・連携の意見交換、2) 治験の円滑な進捗のための意見交換、等を進めている。医師主導治験では、主任研究者の在籍する神戸大学・久留米大学の関係者と、ウェブ会議等で、調整業務の進捗確認と情報交換を定期的に行っている。今後は治験の共同説明会等にもウェブ会議を活用する予定である。さらに3拠点医療機関を含む全国の小児医療施設との連携も強化し、29施設の治験データベースを作成し、企業の依頼に応じ、施設推薦のための症例数調査(2件)やプロトコル骨子についての意見聴取(1件)を成育を窓口として実施している(図5)。必要に応じて専門学会とも連携している。この拡大小児治験ネットワークを、平成21年5月にEMAに国際治験窓口として登録し、英文教科書 Pediatric Drug Development でも紹介した。地域的にも、ワクチン等の治験で、開業医からの紹介体制を作るなど、連携強化を進めている。

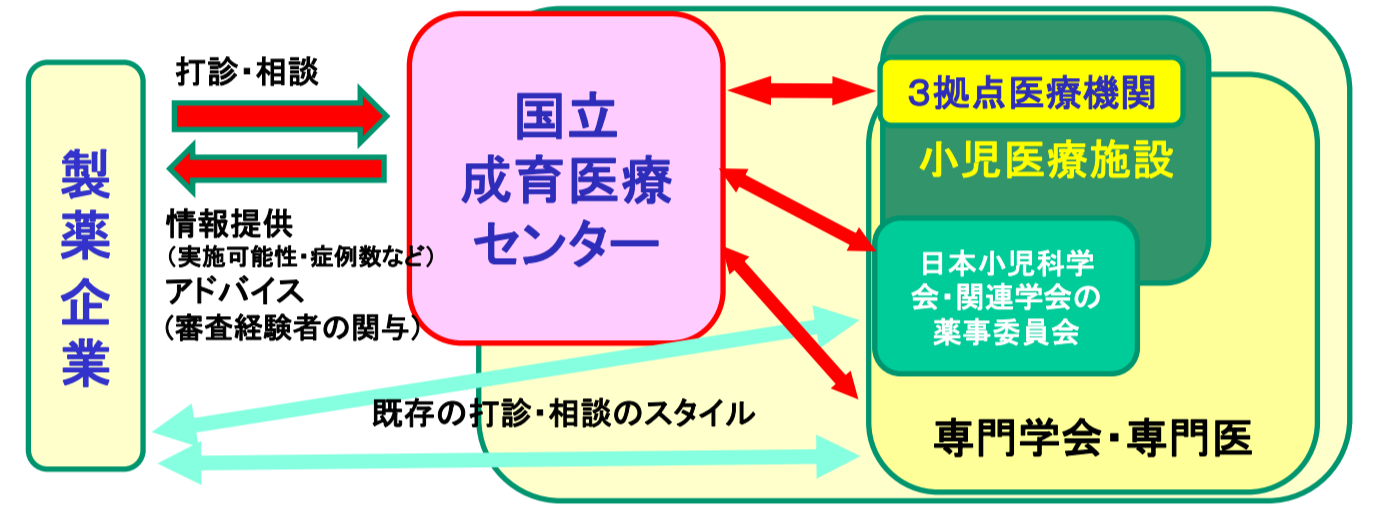


図5. 成育を窓口とした拡大小児治験ネットワークのイメージ

5) 臨床研究の実績・支援

介入試験数増加がみられたが、アウトカム研究数が減少した(図6)。支援体制整備は徐々に進んでおり(図7)、データセンターも活動を拡大している(表2)。人材の育成も進んでおり(表3)、平成21年度より定員化が始まった。プロトコル作成支援については「臨床研究計画検討会」で検討し、若手医師1名を主担当に、倫理審査承認まで支援を行う体制を整備した。また特に、添付文書・ガイドラインの改訂を目指す、品質管理(セントラルデータマネジメント)を伴う多施設臨床試験については、立案から実施までの支援と内外の研究者へのコンサルテーションを進めている。

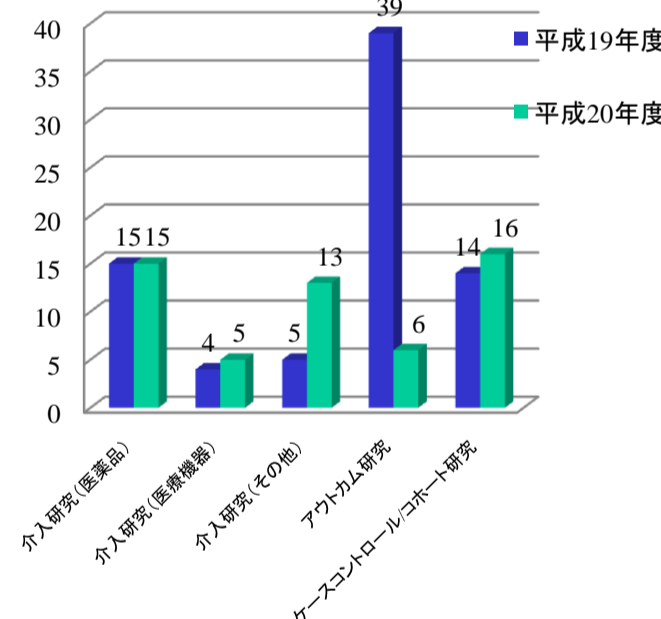


図6. 臨床研究実績(承認件数)

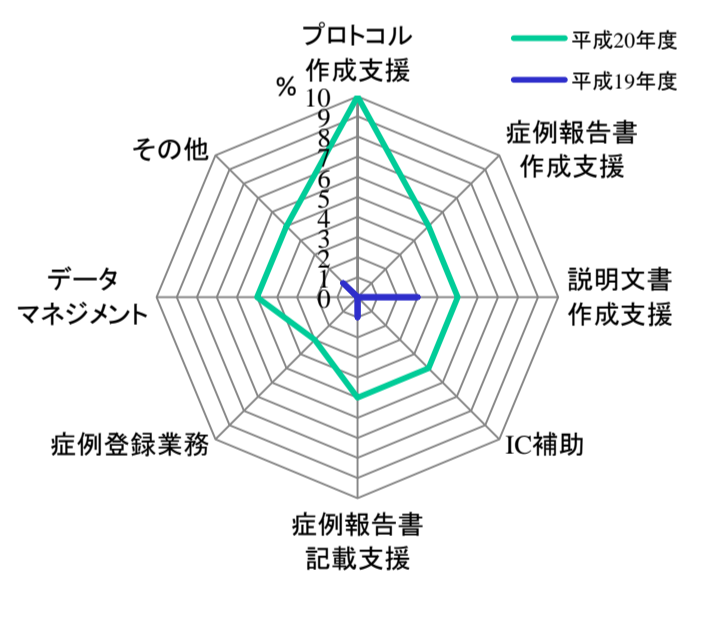


図7. 臨床研究への支援人材の関与

表2. データセンターの作業

1. 多施設共同臨床試験データセンター整備
小児固形腫瘍を中心に2件開始、8件準備中
2. 小児固形がん共同研究体制整備
1) 登録・中央診断システムの共通化
2) 共同データベースセンター(アウトカム研究)
3) 余剰検体保存と利用手順の共通化
4) 長期フォローアップ体制への協力
3. 小児固形がん全数登録整備
4. 非腫瘍性疾患のデータ管理、研究支援

表3. 本体制整備で雇用している人材

医師	3名(1名募集中)
CRC	2名(1名募集中)
DM	3名
生物統計	1名
薬事担当	1名
薬理担当	1名

6. 治験・臨床試験のIT化

電子カルテで、治験支援システムを活用した入力支援を行っている。EDCにも問題なく対応している。さらに、次世代型の電子カルテ入力・情報収集システムの実用化も試験的に検討中である。

7. 臨床研究教育プログラム

平成20年度からは、疫学研究などの立案指導の体制を強化した。また、学会と連携したプログラムとすることも念頭に、講義9コマの臨床研究教育プログラムを、平成21年度に試験的に実施する。施設内および3小児拠点医療機関、その他の小児医療施設等への教育・啓発も継続する。

今後の重点的作業

- さらなる体制整備作業と人材育成の継続: 独立法人化以降、正式組織として「臨床研究センター」の発足をめざす
- 治験、臨床研究の実績の向上、ネットワーク体制と窓口機能強化
- 英文での紹介資料の作成、海外への宣伝活動、英文ホームページの整備等、国際化対応を進める
- 精神神経センター等とも連携した、希少疾病領域のノウハウの蓄積
- 欧米で成果が認められている、企業へのインセンティブや義務化など、類似の小児治験推進策の策定に向け、関係者への働きかけを継続