



# 「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<sup>1)</sup>、藤本 純一郎<sup>1)</sup>、横谷 進<sup>1)</sup>、千葉 敏雄<sup>1)</sup>、大橋 靖雄<sup>2)</sup>、中川 雅生<sup>3)</sup>、瀧本 哲也<sup>1)</sup>、佐古まゆみ<sup>1)</sup>、栗山 猛<sup>1)</sup>、小村 誠<sup>1)</sup>、荻島美奈子<sup>1)</sup>、土田 尚<sup>1)</sup>、宮前由里恵<sup>1)</sup>、松井 陽<sup>1)</sup>  
独立行政法人 国立成育医療研究センター<sup>1)</sup>、東京大学大学院 医学系研究科<sup>2)</sup>、滋賀医科大学医学部附属病院臨床研究開発センター<sup>3)</sup>



## 背景・目的・概要

### 【小児治験・臨床試験の特徴・問題点】

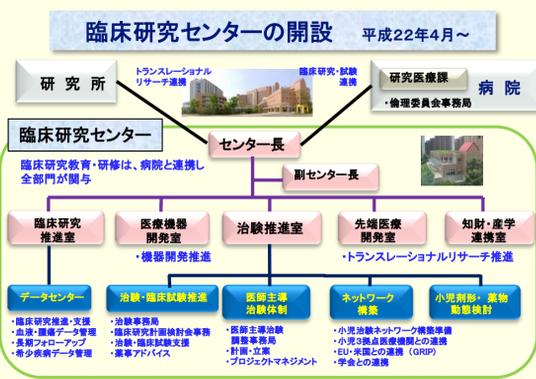
- ◆ 日本小児科学会薬事委員会をコアとした学会間の連携体制が整備されている
- ◆ 症例数確保が困難で、多施設連携が必須⇒全国小児病院と連携
- ◆ 特に希少疾病では、診断方法等の方法論の開発やノウハウの蓄積が必要
- ◆ 特別な倫理的配慮が必要
- ◆ 症例数の多い小児病院等のインフラ整備が進行中
- ◆ 適応外薬・未承認薬の使用頻度が高い

### 【目的】

「研究概要流れ図」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。



## 恒常的な体制の構築



## 治験・臨床研究基盤整備状況 ~必須項目を中心に~

### 【治験の実施状況】

- ◆ 治験数は漸増している。平成23年度は企業治験22件、製造販売後臨床試験2件、医師主導治験4件。
- ◆ 企業治験実施率は平成22年度95.9%、平成23年度91.1%と高い。
- ◆ CRCは平成18年度には常勤1名であったが、その後本研究費で採用したCRCについては、順次常勤化が進んでおり、平成24年度に全員常勤を目指す。
- ◆ 平成21年1月から、全国小児病院に対する、企業治験実施可能症例数調査を開始⇒平成23年度より「小児治験ネットワーク」として本格実施

### 【諸手続きにかかるスピード】

- ◆ 新規治験の手続きにかかるスピードは、5カ年計画の中間見直しで求められた目標値をクリアしている。平成22年度14治験の中央値は、申請からIRBまで21日、IRBから契約まで1日、契約から治験薬搬入まで16日、治験薬搬入から1例目登録まで20日で、申請から1例目まで87日(平均値134日)であった。

### 【算定方法の明瞭化・請求方法の検討】

- ◆ 平成22年度より、算定方法の明瞭化を図り、複数年度契約・出来高払い制を導入した。
- ◆ 新規治験の症例当たり契約額平均値は、平成22年度160万円、平成23年度147万円であった。

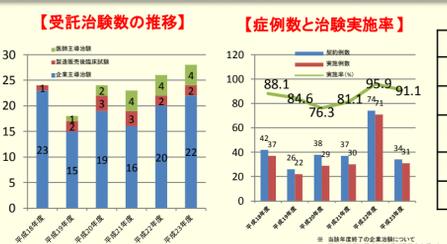
### 【医師主導治験のプロジェクトマネジメント】

- ◆ 医師主導治験の計画・立案・実施・調整・総括報告書作成から、企業の承認申請関係まで、CROと連携して包括的かつ主体的に支援できる体制にある。
- ◆ 平成22年度に常勤医師が1名増員となり、医師主導治験や大規模臨床試験などの計画・立案から調整までの支援体制が強化された。外部へのコンサルテーションも実施している。

### 【課題点と改善の取り組み】

- ◆ 治験支援部門としての体制強化は進んでいるが、打診があっても、症例数が足りない、医師が興味を示さない、等の理由で、治験実施に至らないケースも多い。そこで、治験数増加のための検討WGを組織横断的に立ち上げ、取り組みを開始する。

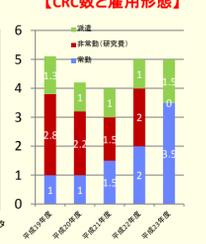
### 治験の実施状況・諸手続きにかかるスピード



### 【新規治験の諸手続きにかかる日数】(中央値)

年度	H18年度	H19年度	H20年度	H21年度	H22年度	H23年度
申請～IRB(最小-最大)	20 (27-31)	24 (13-34)	21 (20-23)	13 (6-20)	21 (20-23)	21 (21-24)
IRB～契約(最小-最大)	29 (7-46)	10 (8-13)	13 (4-18)	13 (4-18)	1 (1-21)	1 (1-27)
治験薬搬入～1例目登録(最小-最大)	56 (23-125)	16 (5-23)	23 (0-49)	1 (0-1)	1 (0-1)	13 (6-41)
申請～1例目登録(最小-最大)	139 (96-213)	109 (59-283)	87 (33-286)	173 (122-333)	87 (35-614)	67 (46-253)
新規企業治験数(件)	6	4	9	2	14	5

### 【CRC数と雇用形態】



### 【医師主導治験と国際共同治験の数】

年度	H18年度	H19年度	H20年度	H21年度	H22年度	H23年度
企業治験	23	15	19	16	20	22
医師主導治験	7	4	9	2	4	0
国際共同治験	2	0	2	0	0	2

### 【過去5年間の治験実施診療科】

- ◆ 内分泌・代謝科、アレルギー科
- ◆ 発達心理学、消化器・肝臓科、外科
- ◆ 移植外科、耳鼻咽喉科、放射線治療科
- ◆ 総合診療科、臨床検査部、腎臓・リウマチ・膠原病科、新生児科
- ◆ 感染症科、麻酔科、神経内科

### 【算定方法の明瞭化・実績に応じた請求】

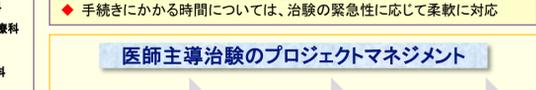
☆平成22年度より算定に応じた請求方法への移行  
☆契約月数に応じた請求

契約形態	単年度契約	複数年度契約
経費の納入方法	前納・返還なし	出来高払い(初期費用30%前納・返還なし)
被験者負担軽減費	前納・返還なし	3ヶ月毎に実費請求

### 【新規治験契約金額】

年度	平均	中央値
H22年度	160万円	157万円
H23年度	147万円	145万円

### 【医師主導治験のプロジェクトマネジメント】



### 【医師主導治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. 研究のラショナル (臨床予行評価)
2. 人と研究費の工夫
3. SOPの作成
4. プロトコルの作成
5. CRF・同意書・説明書等の作成
6. 被験者募集の体制
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. 被験者に対する情報提供
11. 規制当局対応 (治験相談等)
12. 実施医療機関長への文書提出
13. 試験の登録
14. IRBの準備・審査・承認
15. 試験実施の合意
16. 試験計画の提出

### 【臨床研究計画・実施の支援体制の強化】

- ◆ ケースコントロール研究が増加傾向にある。
- ◆ 臨床研究計画検討会による臨床研究支援件数、CRCによる実施支援件数は、着実に増加している。医師主導治験や高度医療を念頭に置いた支援が増えている。
- ◆ 安全性情報把握、内部監査等の体制整備も進行中である。

### 【データマネジメント】

- ◆ データマネジメント件数は着実に増加している。
- ◆ 平成20年に日本小児がん学会の新規がん登録管理を開始し、新規登録症例数は年間2000例弱に激増した。
- ◆ 小児がんのみならず、希少疾病や肝移植など対象が広がっている。

### 【課題点】

- ◆ 生物統計家やデータマネージャー等の常勤化が遅れている。来年度以降の定員化に取り組み中。

### 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) 分子内分生学部 放射線診療部	計画立案 実施計画書作成 説明・同意書作成

#### 【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)	治験診療科 (2件) アレルギー科 成育遺伝情報科 腎臓・リウマチ膠原病科 (6件)	実施計画書作成 説明・同意書作成 総括報告書作成 他部署間の調整 被験者対応 資料準備

### 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)】

- 1) 多施設共同小児がん臨床研究
- 2) 小児がん登録管理に関する臨床研究
- 3) 小児がん登録管理に関する臨床研究
- 4) 小児がん登録管理に関する臨床研究
- 5) 小児がん登録管理に関する臨床研究
- 6) 小児がん登録管理に関する臨床研究
- 7) 小児がん登録管理に関する臨床研究
- 8) 小児がん登録管理に関する臨床研究
- 9) 小児がん登録管理に関する臨床研究
- 10) 小児がん登録管理に関する臨床研究
- 11) 小児がん登録管理に関する臨床研究
- 12) 小児がん登録管理に関する臨床研究

### 【ネットワークとしての活動】

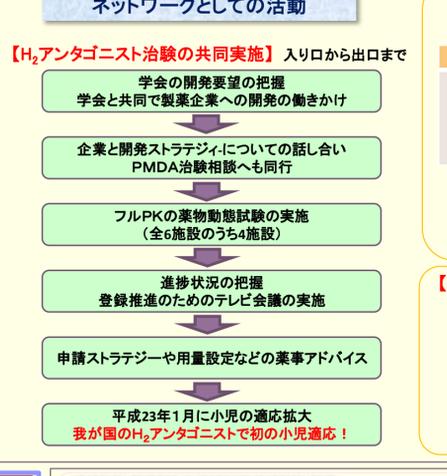
#### 【H2アンタゴニスト治験の共同実施】

- ◆ 拠点医療機関に選定された小児医療施設3機関と連携
  - ◆ 東京都立小児総合医療センター
  - ◆ 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
- ◆ H2アンタゴニストの薬物動態試験の共同実施(右図)
- ◆ 定期的な治験実施・支援体制についての情報・意見交換
- ◆ 体制整備についての助言
- ◆ テレビ会議も活用した、症例登録推進の意見交換
- ◆ アセント文書共通フォームの検討⇒公開(右図)
- ◆ 小児医療施設の治験実施可能性調査(右図)3拠点医療機関とともに、小児治験ネットワークの中心的メンバー施設としてネットワークを牽引

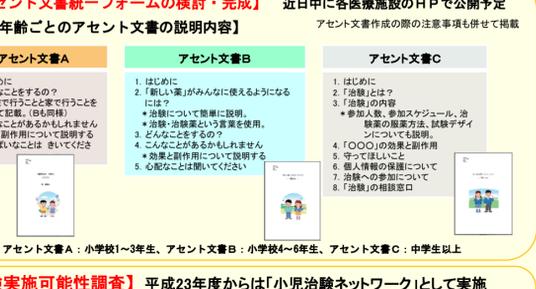
#### 【教育と啓発】

- ◆ IRB委員、若手医師等へ、継続的な教育・啓発を行うプログラムを作成し、実施した。
- ◆ 患者や家族への啓発のために、「看護の日イベント」として、治験の啓発を行った(右図)。
- ◆ 臨床研究センターホームページを新たに開設し、治験関係の情報公開機能を強化した。
- ◆ 院内に対して、定期的にニュースレターを発行した。

### ネットワークとしての活動



### 【アセント文書統一フォームの検討・完成】



### 【治験実施可能性調査】



## アピールポイント

### 小児・難病・周産期に特化した高度な研究機能

- ◆ 経験豊富な専門家集団による高い実施率
- ◆ ノウハウの蓄積 ⇒ コンサルテーションも可能
- ◆ 治験の入り口から出口までの支援が可能

### 開発の入り口から出口までの支援



### 【薬物動態試験(治験)1件、医師主導治験3件等々実績あり】

- ◆ 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」の要望提出、使用実態調査や選定薬の治験実施にも対応

### 教育・啓発と情報発信

#### 【IRB委員への教育】

IRB開催月	講義内容
H22年10月	GOPとIRBの義務
H23年1月	医薬品開発についての総論
H23年2月	治験基盤整備事業について
H23年4月	治験活性化計画について
H23年5月	平成22年度治験実施状況について
H23年6月	治験に係る規定について
H23年9月	GOPとIRBの義務
H23年10月	個人情報保護法について①
H23年11月	個人情報保護法について②

#### 【臨床研究教育プログラムの作成と実践】

形式	期間・回数	対象
①入門編	講義 全4回/年1回	レジデント
②初級編	講義+実践 全6回/年1回	レジデント
③基礎編	講義 終日/年2回	入門編/基礎編受講者
④応用編	実習+ディスカッション 全6回	初級編受講者
⑤応用編	ディスカッション 週5時間/連年	中級編受講者
⑥上級編	ディスカッション 未定	応用編受講者

#### 【臨床研究セミナー基礎編の開催】

開催年月日	開催場所	参加者数
H21年12月	国立成育医療研究センター	85名(全席満席)
H22年12月	国立成育医療研究センター	82名(院内6名、院外14名)
H23年2月	京都府立医科大学	95名
H23年12月	国立成育医療研究センター	67名(院内57名、院外10名)
H24年2月	千葉ライオンセンター	41名

#### 【生物統計講義】

年度	形式	対象
H24年2月	システマチックレビュー論文の読み方	
H24年2月	生存時間解析	
H24年2月	多変量解析(予後予測因子)	

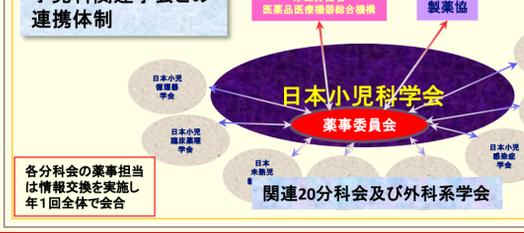
#### 【看護の日啓発活動】

- ◆ 平成22年～5月
- ◆ 家族や病院スタッフへの啓発
  - ◆ ポスター発表
  - ◆ 「治療の日」
  - ◆ 「治療の日」
  - ◆ 「治療の日」
- ◆ 遊びのコーナー
  - ◆ 子ども向けイラストと遊び道具の治験の流れを説明
- ◆ 治験説明パンフレット
  - ◆ 来院患者配付用の治験説明パンフレット改訂
  - ◆ こども用説明パンフレット
  - ◆ 従来用説明パンフレット
- ◆ 情報公開
  - ◆ ホームページを全面改定し、情報公開機能を強化
  - ◆ 平成23年度中に英語ページも作成
- ◆ ニュースレターの発行
  - ◆ 院内スタッフ向けに「治験推進ニュースレター」を発行(年3-4回)
  - ◆ 活動状況、用語の説明、治験実施状況等報告

### 全小児科関連学会との連携体制

- ◆ 日本小児科学会薬事委員会をコアとした連携体制
- ◆ 各専門領域の治験に対応可能
- ◆ 最適な専門家の紹介が可能
- ◆ 全国の小児病院や関連学会とのネットワークを強化中(「今後の展望」参照)

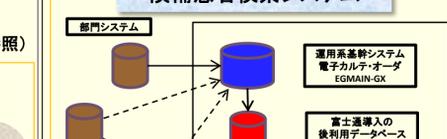
### 小児科関連学会との連携体制



### ITを活用した治験効率の向上

- ◆ 治験管理システムを活用した進捗管理を実施
- ◆ テンプレート入力で記載漏れを防止
- ◆ 電子的な治験薬・併用禁止薬チェック
- ◆ 候補患者検索システムの導入

#### 候補患者検索システム



#### 【臨床研究センター機能強化のための課題】

- ◆ 機能強化のための組織図の検討
- ◆ 生物統計家、データマネージャー、教育スタッフ等、支援スタッフの常勤化
- ◆ 臨床研究審査・支援体制の強化
- ◆ 小児医薬品情報収集機能の強化
- ◆ 等多岐にわたる

## 今後の展望・課題

### 【小児治験ネットワークの整備】

- ◆ 厚生労働省による「特定領域治験等連携基盤整備事業」(平成22年度～平成24年度)により、全国27小児医療施設(5400床以上)のネットワークを整備
- ◆ 単施設ではなく集合体(ネットワーク)として治験を受託し、治験・臨床試験の質及びスピードを向上
- ◆ 手順の統一化
- ◆ 施設情報一元管理
- ◆ 費用算定方法の統一化
- ◆ 中央IRB
- ◆ ITを活用した、治験候補症例調査 など

### 【臨床研究センター機能強化のための課題】

- ◆ 機能強化のための組織図の検討
- ◆ 生物統計家、データマネージャー、教育スタッフ等、支援スタッフの常勤化
- ◆ 臨床研究審査・支援体制の強化
- ◆ 小児医薬品情報収集機能の強化
- ◆ 等多岐にわたる