

2007年11月14日

臨床研究支援希望アンケート調査について

成育医療臨床研究センター長

成育医療臨床研究センターでは、臨床研究基盤整備推進研究事業の一環として、治験・臨床試験を中心とした臨床研究支援体制整備について取り組んでおります。

今後、皆様が行っている自主臨床研究にどのように関わることができるか検討するために、臨床研究支援について現在どのようなニーズがあるか調査したいと考えております。

「臨床研究支援希望アンケート調査表」に支援希望内容をご記載いただき、11月30日までに医局秘書コーナーと地下1階更衣室前廊下に設置しておりますポストか、またはメールでご提出いただきますようお願いいたします。

メールでの提出先：臨床研究センター 佐藤智子：[メールアドレス](#)

今回の調査結果を基に、今後の支援体制について検討したいと考えております。ご協力をお願いいたします。

本調査に関する問い合わせ先：臨床研究センター 清水裕子：[メールアドレス](#)

臨床研究支援希望アンケート調査表

2007年 月 日

研究者	科	氏名()	連絡先	PHS
研究課題名または 研究概要(漠然とし た内容でも可)				
研究デザイン	<input type="checkbox"/> コホート研究 <input type="checkbox"/> 横断研究 <input type="checkbox"/> ケースコントロール研究 <input type="checkbox"/> 介入試験(臨床試験) <input type="checkbox"/> その他()			
研究経費種別	<input type="checkbox"/> 厚生労働科学研究 <input type="checkbox"/> その他() <input type="checkbox"/> 来年度以降申請予定() <input type="checkbox"/> なし			
支援を希望する内 容 (チェックした項 目については、優先 順位をつけてくだ さい)	<input type="checkbox"/> 研究計画立案コンサルテーション(位) <input type="checkbox"/> 研究計画書作成(位) <input type="checkbox"/> 症例報告書作成(位) <input type="checkbox"/> 同意説明文書・アセント文書作成(位) <input type="checkbox"/> 倫理審査申請のための文書整備(位) <input type="checkbox"/> 研究の進捗管理(例:中央事務局との連絡・調整)(位) <input type="checkbox"/> 院内調整(臨床検査、生理検査、放射線等)(位) <input type="checkbox"/> 院内調整(被験者に係る費用について)(位) <input type="checkbox"/> 被験者への説明補助(位) <input type="checkbox"/> 被験者のスケジュール管理(位) <input type="checkbox"/> 症例報告書記入(位) <input type="checkbox"/> 有害事象報告支援(位) <input type="checkbox"/> その他() (位)			

その他ご意見やご希望がありましたらお願いします。

臨床研究支援希望調査まとめ

支援希望内容		
研究計画立案コンサルテーション		6
研究計画書作成		4
症例報告書作成		0
同意説明文書～		5
倫理審査申請～		7
研究の進捗管理		4
院内調整(臨床検査～)		6
院内調整(被験者～)		2
被験者への説明補助		3
被験者のスケジュール管理		4
症例報告書記入		3
有害事象報告支援		1
その他	会計など事務処理	1
	統計解析	1
	統計コンサルテーション	1
	院内医師間の調整	1
	データベースの登録	1

*上位3位までを集計しました。

ご意見他

臨床研究センターの仕組みが外部からはよくわかりません。どのようなことを誰がやっているか、また責任の所在など明確にしたいと思っています。

**科では左記の他にも他施設と共同研究を複数同時併行で行っています。治験と異なり、学会や医師主導の臨床研究は担当医の負担が大きくなります。治験用のテンプレートのような物を各研究毎に作成していただけたらとても助かるのですがいかがでしょうか？(自分でテンプレートビルダーを使って作成してSEに頼めばできるようですがマスターを作るのも慣れないと大変時間がかかります。)

いつもお世話になりありがとうございます。研究費を応募する時に必ず先方から臨床研究のプロフェッショナルをincludeして班を作れとの指令をいただきます。是非、中村先生のグループから一人職員になっていただきたいと思っています。

臨床研究に対する監査が始まる等、臨床研究を実施する環境がますます厳しくなって来つつあります。国立センターとしての役割を果たすために、制度の厳格化を上回る研究支援を強く望みます。どうぞよろしくお願ひいたします。

長期フォローアップの継続には、定期的な家族への連絡と患者・家族へのインセンティブ(例:交通費負担、診療費負担など)が必要だと思います。特に、インセンティブは、多くの研究機関で行なわれており、これを柔軟に施行しなければ、成育医療センターの研究はうまくいかないと思えます。むしろ交通費負担(および社会的に容認される程度の些少の謝礼など)は、行なわないことが奇異です。患者・家族の善意は最も重要ですが、それを建前として頼ってしまうと、長期フォローアップは必ず頓挫すると思います。このようなことが、検討対象になるかどうか

この「新規医療技術開発のあり方」は私がライフワークとして取り組もうとしている内容です。医学医療の歴史や、その他の科学技術の歴史、現状と対比して考察を進めています。いろいろな情報を知りたいので、造詣の深い方と意見交換をしたいと考えています。

包括的同意システムの構築と健常小児からの検体採取の倫理的問題の整理

書類作成に関するロジに関し、ご支援いただければ幸いです。再生医療——筋ジストロフィーに対する細胞移植(骨髄間質細胞、胎盤、月経血)——を実現したく思っております。しかし、国立精神神経センター等、パートナーとなる(ベッドを有している)医師を知らず、困難な状況です。小動物を利用した前臨床研究は終了していますが、イヌを利用した中動物を利用した前臨床研究は終了しております。私見ではありますが、現時点で臨床研究に進むべきであると考えております。

基礎研究を患者にフィードバックできるよう、努力したいと思っておりますので、よろしくお願ひいたします。

研究者各位

成育臨床研究センター長
藤本 純一郎

臨床研究計画検討会について

成育医療臨床研究センターでは、臨床研究基盤整備推進事業の一環として、臨床研究支援体制整備に取り組んでおります。

その中で、先日実施させていただきました臨床研究支援希望アンケート調査において、プロトコール作成段階での支援希望が多くありました。そこで臨床研究センターでは、研究者に研究内容をプレゼンテーションしていただき、意見交換する場を下記のように設けることとなりました。

記

実施日：第2・4金曜日 13時～（日程は適宜調整）

参加者：臨床研究センタースタッフ（可能であれば生物統計家・疫学専門家も出席）

方法：研究者に20分程度で研究概要をプレゼンテーションしていただき、内容について臨床研究センターのスタッフとディスカッションしていただきます。（プレゼンテーションの方法はお任せします）

*希望される研究者は、本メールに添付しておりますフォームに必要事項を記載していただき、臨床研究センターCRC 清水裕子：[メールアドレス](#)までお送りください。内容を確認させていただき、追って日程等ご連絡させていただきます。

以上

年 月 日

申請者名	所属 () 職名 ()	連絡先 PHS・内線 ()
研究概要		
研究課題名		
目的		
背景 研究計画に至る背景		
対象 選択基準・除外基準含む		
研究デザイン		
研究実施期間	年 月頃～ 年 月頃まで	
もっとも興味のある アウトカム		
その他興味のある アウトカム		
スケジュール 検査・観察項目および時期		
その他 ()		
特に相談したい事項		
* 臨床研究センター記載欄		
臨床研究計画検討会 予定日時	年 月 日 : ~	

* A 4 2枚程度でまとめていただくようお願いいたします。

2007/09/15

中核・拠点医療機関 実務レベル意見交換会

I. 目標の明確化と今年度の具体的目標の設定（施設ごとのプライオリティも決定する必要がある）

- 1 治験数の増加
 - 1) 総治験数
 - 2) 国際共同治験数
 - 3) 医師主導治験数
 - 4) 医療機器治験数
- 2 治験・臨床試験事務局・審査体制の整備
 - 1) 専任 CRC（認定取得を前提）、CRC 数の増加
 - 2) 専任事務
 - 3) 各種サービスの向上
 - 4) 手順の見直し・簡略化
 - 5) 審査体制整備（毎月 1 回を原則）
- 3 治験の迅速化
 - 1) 事務手続き・審査
 - (1) 依頼者窓口の一本化
 - (2) 依頼者訪問回数の減少（契約締結まで 5 回以下を目標）
 - (3) 依頼から治験開始までの時間短縮（契約まで 1 ヶ月、契約から開始まで 2 週以内）
 - 2) 治験そのものの迅速化
 - (1) 1 課題あたりの症例数増加（目標 10 症例以上）
 - (2) 実施率増加
 - (3) 被験者・患者紹介システムの導入？
- 4 治験経費削減
- 5 臨床試験数の増加
 - 1) 多施設臨床試験数
 - 2) 内部の小規模臨床試験の推進
- 6 臨床試験審査・管理体制の整備
 - 1) 審査委員会の体制整備
 - 2) 重篤な有害事象報告の徹底
 - 3) 進捗状況の定期的把握
- 7 研修・教育の啓発
 - 1) 医師・CRC・事務官・院内全体
- 8 治験・臨床試験実施者へのインセンティブの検討

II. 成育の役割の明確化

- 1 研修受け入れ
- 2 勉強会
- 3 各施設の立ち上げの短期実施支援
- 4 製薬協との意見交換会の実施
- 5 製薬企業への宣伝・キャンペーン・治験の共同受託？
- 6 成育という組織とその幹部に期待することは？
- 7 小児総合医療施設協議会での働きかけは？

中核病院・拠点医療機関との意見交換・連携のための会議

日時：平成 20 年 1 月 30 日 13 時～16 時

場所：国立成育医療センター 管理棟 4 階 会議室 41・42

議題

1. 小児医療施設における治験実施体制アンケート調査について
2. 各施設での取り組みについての紹介（各 5-7 分程度）と意見交換
3. 具体的体制整備についての製薬協小児チームとの意見交換
4. 治験の共同受託・医師主導治験への参画・薬物動態試験の共同実施について
5. 共通書式への対応
6. 長期目標及び平成 19 年度の残りの期間での目標設定
7. 成育医療センターへの希望、連携のための多施設への要望（研修会の開催など）
8. 次回開催について
9. その他

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
（H18－臨研（機関）－若手－003）
分担研究報告書

プロジェクトマネジメント体制の整備 2.

分担研究者 土田 尚 国立成育医療センター総合診療部医師

研究要旨

小児領域の臨床試験、特に医薬品などの治療手段を前向きに介入・制御して行われる研究では、対象・年齢が新生児、乳児、幼児、小児及び思春期と幅広く、同意、剤形の対応や薬物動態等、年齢によるきめ細かな配慮が必要となる。そのため、有効性のエンドポイント設定の議論が必要な事項も多く、その方法論は発展途上にある。小児領域にはこのような固有の特殊性が存在するものの、よりよい診断と治療のために、質の高い臨床試験を国内多施設共同で実施することが不可欠となっており、最近積極的に執り行われはじめている。これらを適正に、また円滑に推進するためには、プロジェクトマネジメント（Project Management: PM）が重要であるという観点から、昨年度は自らが、医師主導治験（新生児及び小児の全身麻酔の補助のクエン酸フェンタニル）の治験調整医師として経験した業務内容について、プロジェクトマネジメントの観点から振り返り、考察した。

本年度は、国内小児領域で質の高い臨床試験を適正に円滑に進行するよう応用できるために、臨床試験を主体的に走らせている施設などで臨床試験のプロジェクトマネジメントがどのように考えられ、行われているかを中心に調べ、実際に国立成育医療センター臨床研究センターが関わりを持った臨床試験での業務内容について、プロジェクトマネジメントの観点から振り返り、考察した。さらに産業界から医療界へ取入れられた概念としてのクリティカルパス（Critical Path）や総合的品質マネジメント（Total Quality Management: TQM）などの考え方から臨床試験プロジェクトマネジメントに生かせるものはないかなどの検討も加えた。

A. 研究目的

本分担研究では、小児領域の臨床研究（特に臨床試験）推進のためのプロジェクトマネジメント（Project Management: PM）をシステムティックに行えることを目的としている。

初年度は、医師主導治験の治験調整医師として経験した業務内容について、プロジェクトマネジメントの観点から振り返った。

本年度は国内小児領域で質の高い臨床試験を適正に円滑に進行するよう応用できるために、

実際臨床試験を走らせている施設で臨床試験のプロジェクトマネジメントがどのように考えられ、行われているかを中心に調べ、実際に国立成育医療センター臨床研究センターが関わりを持った臨床試験での業務内容について、プロジェクトマネジメントの観点から振り返り、考察した。さらに産業界から医療界へ取入れられたクリティカルパス（Critical Path）や総合的品質マネジメント（Total Quality Management: TQM）などの考え方から臨床試験プロジェクトマネジメ

ントに応用できるものはないかなどを検討することとした。

臨床試験のプロジェクトマネジメントは、その臨床試験の規模によって、多施設に向けた作業と一施設内での作業の2つに分けられるといった考え方があるかと思う。根本的には両者の考え方に大きな違いはないということになるだろうが、本研究では主に多施設に向けた作業にフォーカスした。

B. 研究方法

検討にあたっては、1) 臨床試験を主体的に走らせている国内施設で臨床試験のプロジェクトマネジメントがどのように考えられ、行われているか等について、訪問し意見交換することや講義を受けること、その他種々の文献やインターネット検索した結果等も加えて検討を行い、2) 実際に、本年度より国立成育医療センター臨床研究センターに所属する医師が治験調整医師として携わっている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などを中心にそれらの業務内容についてもプロジェクトマネジメントの観点から振り返り、考察した。さらに、3) 産業界から医療界へ取入れられた概念としてのクリティカルパスや TQM などの臨床試験のプロジェクトマネジメントへの応用についての検討も加えた。

なお、国立成育医療センター臨床研究センターでの多施設臨床試験支援体制の構築の観点からは、プロジェクトマネジメント・スタディベロップメント、データセンターやオペレーションセンター業務が併存し、それぞれに十分な連携も必要とされる場所であるが、本研究ではプロジェクトマネジメント・スタディベロップメントを中心に検討・考察することとした。

C. 研究結果

1) 臨床試験プロジェクトマネジメントがどのように考えられ、行われているか

1. 北里研究所臨床薬理研究所臨床試験コーディネーティング部門訪問(2007年8月1日)

2007年5月に閣議決定された、長期戦略指針「イノベーション25」¹⁾でも「革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略」^{2,3)}の政策推進が謳われている。これはLancetでも報告された⁴⁾。このような動きと相まって、国内医療施設や大学などアカデミアでも、本研究のような臨床試験体制の整備が進んでいる。

臨床試験プロジェクトマネジメントの検討・考察のための資料として、その中でもかねてより定評のある、北里研究所臨床薬理研究所臨床試験コーディネーティング部門(北里研究所臨床薬理研究所所長:竹内正弘先生)を訪問し意見交換の場を得(2007年8月)、国内初の臨床試験に関連するプロジェクトマネジメントの講義とされた、臨床試験方法論セミナーでの東京大学医学部附属病院臨床試験部荒川義弘先生による「臨床試験の実施計画とプロジェクトマネジメント」(2007年10月)を受講した。

北里研究所臨床薬理研究所臨床試験コーディネーティング部門(The Kitasato

Clinical Trial Coordinating Center: 北里 CTCC)について、以下個人的な理解を示す。ここではコーディネーティング室を中心に考え、筆者の考えも加味し、記載することとした。

北里 CTCC はスタディコーディネーター(Study Coordinator: SC)として過去の経験から予期される問題点に対する改善のためのアクションプランを踏まえた、主に多施設共同臨床試験のセントラルの立場(米国では施設臨床研究コーディネーター(施設 Clinical Research Coordinator: 施設 CRC)に相当)で臨床試験全

体のプロジェクトマネジメント（総合的にサポートすること）を実施している。北里 CTCC 関係者らは業務を円滑に進める上で両者を切り分けることはできないという立場を取りつつも、組織的には臨床研究のプロジェクトマネジメントを中心に行うコーディネーティング室と臨床データの管理を中心に行うデータマネジメント室に分かれている。これは、国立成育医療センター臨床研究センターでも、プロジェクトマネジメント・スタディディベロップメント、データセンターやオペレーションセンター業務が併存していることと同じ理由によるものと考えられた。

臨床試験に関わる業務は昨年度の本研究検討どおり、開始前（計画段階）、実施中（実施段階）と終了後（終了段階）の3段階で考えられている。併せ考えると以下のようなだろうか。

① 計画段階

- ・ プロジェクトの実施可能性・ゴール確認
- ・ 施設に対する必要なトレーニング（教育）の実施と適時情報コミュニケーション
- ・ プロトコル作成支援（特に医薬品の承認申請に係る場合には、状況により臨床データパッケージも考慮）
- ・ タイムスケジュール設定
- ・ 症例報告書（Case Report Form: CRF）作成
- ・ 同意説明文書作成
- ・ 参加施設要件調査確認
- ・ 必須文書（標準業務手順書（Standard Operating Procedures: SOP）含む）整備
- ・ 治験審査委員会（Institutional Review Board: IRB）準備

- ・ 統計解析計画支援

② 実施段階

- ・ 臨床試験実施の調整的リーダーシップ
- ・ 問題発生時の対応（適時情報コミュニケーションに含まれるかもしれない）
- ・ 施設に対する必要なトレーニング（教育）の実施と適時情報コミュニケーション
- ・ 登録推進
- ・ 治験薬管理
- ・ CRF の記載、回収促進
- ・ 安全性情報ハンドリング
- ・ 必須文書管理状況確認
- ・ モニタリング・監査の実施

③ 終了段階

- ・ ゴール評価
- ・ 今後改善すべき点の洗い出し
- ・ 施設に対する必要なトレーニング（教育）の実施と適時情報コミュニケーション
- ・ 最終的必須文書管理状況確認
- ・ データ取扱決定・解析
- ・ 総括報告書作成（特に医薬品の承認申請に係る場合には、状況により臨床データパッケージも考慮）

北里 CTCC では、「営利を追求することなく臨床研究の効率化をはかることにより、リーズナブルな対価で質の高い臨床研究が実施されるための支援業務を提供することを目的としている」⁵⁾ という高い理念の基、数名の専門職 SC と専門職データマネージャーを中心に複数の臨床試験（グローバル試験を含む）のマネジメントを実施していることが理解できた。

2. 臨床試験方法論セミナー（2007年10月12日）での「臨床試験の実実施計画とプロジェクトマネジメント」講義

講師は東京大学医学部附属病院臨床試験部荒川義弘先生であり、講義冒頭に語られたのは臨床試験のプロジェクトマネジメントについては、まだ体系化されておらず、教科書にもないということであった。

講義の重要な項目としては、

- ① 臨床試験におけるプロジェクトマネジメントの必要性
 - ② プロジェクトマネジメントとは？
 - ③ 薬事（法、規則、ガイドライン等）や指針の理解
 - ④ 全体の業務の流れ
 - ⑤ 実施体制の構築
 - ⑥ 手順書の作成
- が挙げられていた。

最適な医療の供給に必要なエビデンスの形成には、科学性、倫理性や信頼性において質の高いものが必要であり、そのための研究者養成と支援体制整備が必要ということであった。なお、品質管理（Quality Control: QC）と品質保証（Quality Assurance: QA）については、本研究の後段でも登場するので、臨床試験方法論の教科書として講義中にも示された著書⁹⁾より抜粋しておく。品質管理とは本来自らまたはグループ内で行うものであり、臨床試験のあらゆる段階において臨床試験に求められる品質を達成するために行う個々の実務的手段及び活動であり、品質保証システムの一環として行う。単に品質を確認することだけでなく、改善を行うこと、または求めることが重要である。（→モニタリング）一方、品質保証とは品質管理が正しく行われ、臨床試験の実施、データ収集、記録、報告が求められる基準を遵守していることを保証するために設定された体系的活動であ

る（→監査）などとなっている。

臨床試験におけるプロジェクトマネジメントは、多組織・多機関をまたぐプロジェクトチームであるが故に、実施可能性や効率性を見据えた上で、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonization: ICH）⁷⁾の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice: GCP）⁸⁾、即ち ICH-GCP を適用した標準化スタイルを導入し、皆がそれらを守ることににより品質確保・円滑な実施につながり、さらにはプロジェクトマネージャーには薬事行政の知識・ノウハウなども要求されるとしていた。

全体の業務の流れでは、やはり、医師主導治験を例に計画・実施・終了の3段階に分け、それぞれ業務と人材を列挙し、考慮すべき事項を詳細に述べておられた。

手順書の作成では、公開されている唯一の例として、昨年度本研究でも触れた、国立成育医療センターで治験調整業務を執り行った、新生児及び小児の全身麻酔の補助に対するクエン酸フェンタニル医師主導治験の研究報告書が挙げられていた。

3. 臨床試験プロジェクトマネジメントをどのように考え、行ったらよいか

まず、その臨床試験はどのような意味を持つのか、何を目的としているのか。ラショナルレを明確化し、その試験の位置付けをきちんと研究者間で認識・共有できることが重要であることは言うまでもない。これがないと臨床試験は進まない。

臨床試験プロジェクトマネジメントがどのように考えられ、行われているか、今回実際に、国内有数の医療機関を訪問・意見交換し、それらに所属する講師による講義を受けた。

それらからは、医師主導治験を含む、質の高い臨床試験を多施設共同で適正に円滑に進行できるように応用するための考え方、つまり臨床

試験プロジェクトマネジメントについての国内でのコンセンサスは形成されはじめていると言ってよいものと考えられた。

ここに個人的な経験に基づく考えを加え、図1に大まかな臨床試験の流れを作成した。

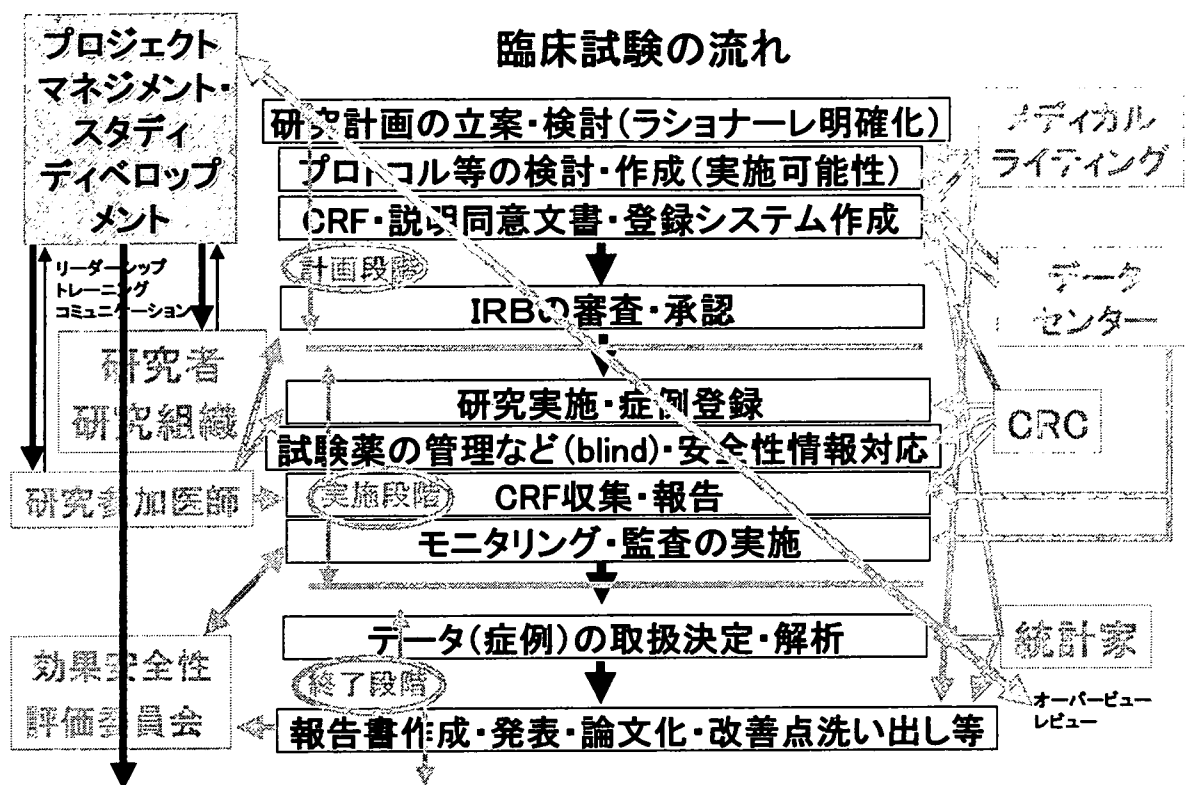


図 1. 臨床試験の流れ

この臨床試験の流れはさらに練られる必要があるが、計画段階、実施段階、終了段階それぞれの大きな作業がわかり、それぞれに関わる人々の様子が理解できることと思う。臨床試験プロジェクトマネジメントには多施設共同の場合それぞれの施設に対しても、試験が適正に円滑に進行できるように、常に試験全体を俯瞰しつつ、振り返り検討しながら、適時に適

確な指示出しができることが要求される。

今度は、この臨床試験の流れ図も参考に、GCPで定められた医師主導治験での手続きを示したSOPを中心にそれぞれの時期にやるべきことのチェックリストとして考えてみたい。なお、以下は医師主導治験のSOPを参考にしたために、臨床試験ではなく、あえて治験という表記で統一した。

【計画段階 A】

- ① 研究のラショナルレ
 - ・ ラショナルレは明確か (やる意味はあるか)
 - ・ 試験の位置付け (臨床データパッケージ含む) は明確か
- ② 人と費用の工面
 - ・ 研究費をどのように確保するのか
 - ・ 人をどのように確保するのか
- ③ SOP の確認
 - ・ 治験実施に必要な手続きと運営に関する手順が定められているか
- ④ プロトコルの作成
 - ・ 実施可能性はあるか (できるか)
 - ・ 臨床専門医・臨床薬理学専門家・医学生物統計家・データマネージャー・臨床試験経験者などによる検討が十分にできているか
 - ・ 読みやすいか・理解しやすいか
- ⑤ CRF の作成
 - ・ プロトコルに準拠しているか (齟齬がないか)
 - ・ データマネージャー・CRC などによる検討が十分にできているか
 - ・ 書きやすいか・理解しやすいか
 - ・ 後で評価しやすいか
- ⑥ 同意説明文書の作成
 - ・ 被験者保護に配慮しているか
 - ・ プロトコルに準拠しているか
 - ・ CRC などによる検討が十分にできているか
 - ・ 読みやすいか・理解しやすいか
- ⑦ 治験薬概要書の作成
 - ・ 製薬企業の協力が十分に得られているか
- ⑧ 登録システムの作成
 - ・ データマネージャーなどによる検討が十分にできているか
- ⑨ 当該治験に特化した SOP について各施設に確認
- ⑩ 業務の委託

- ・ 医薬品開発業務受託機関 (Contract Research Organization: CRO) や治験施設支援機関 (Site management Organization: SMO) などへ委託する業務の範囲が明確か

- ⑪ 被験者に対する補償措置
 - ・ 補償等についても配慮しているか
- ⑫ 実施医療機関の長への文書の事前提出
- ⑬ IRB の準備・審査・承認
 - ・ 文書が網羅されているか
 - ・ 必要な議論がなされているか
 - ・ 治験実施についての検討が十分にできているか
- ⑭ 治験実施の合意
- ⑮ 治験計画の届け出

【実施段階 B】

- ① 治験薬の入手・管理・品質確保
 - ・ 実施医療機関薬剤部の協力が十分に得られているか
- ② 症例登録
 - ・ 選定基準は守られているか
 - ・ 順調に進んでいるか
- ③ 効果安全性評価委員会
 - ・ 治験は継続してよいか
 - ・ プロトコルの変更は必要ないか
 - ・ 必要な議論がなされているか
- ④ 安全性情報等の収集・報告
 - ・ 安全性情報の収集が網羅的に、遅滞なく、十分にできているか
 - ・ 製薬企業からの情報収集も十分にできているか
 - ・ 治験は継続してよいか
 - ・ 実施医療機関の長や他施設に通知する必要があるかないか
 - ・ 厚生労働大臣に報告する必要があるかないか
- ⑤ CRF 収集・報告
- ⑥ モニタリング (各実施医療機関に対し

て)

- ・ 被験者保護に配慮しているか
- ・ 治験が GCP、プロトコルや SOP に遵守しているか
- ・ 報告されたデータ (CRF) と原資料などの治験関連記録と齟齬がないか

□ ⑦ 監査 (各実施医療機関、製薬企業や CRO などに対して→治験のシステム (体制) と個々の治験に対して)

- ・ 治験が GCP、プロトコルや SOP に遵守しているか
- ・ データなどがきちんと記録、解析、報告されているか
- ・ モニタリングと独立しているか

【終了段階 C】

- ① 治験の終了手続き
- ② データの取扱い決定・固定・解析
- ③ 総括報告書
 - ・ ガイドラインにそって作成されているか
 - ・ 承認申請を目的とした報告書となっているか

- ④ 記録の保存の確認
 - ・ 必要な文書が保存されているか
- ⑤ 発表
 - ・ 学会発表や論文が書けるか
- ⑥ 改善点の洗い出し
 - ・ 次回に生かすべき改善点はないか

さらに、計画段階 A のイメージを理解しやすくするために、個人的な経験に基づく考えも加え、実際の作業の重みを加えたネットワーク図⁹⁾として、以下図 2 に示してみた。なお、面積は作業時間の長短を、また作業の主軸は太線で示した。即ち、A①の研究のラショナルレを固めることが研究開始であり、A④のプロトコルの作成に最も時間がかかり、(プロトコルがある程度固まった段階で、)A⑤CRF や A⑥同意説明文書などの作成は同時にでき、A⑬IRB の準備・審査・承認を通した後、A⑮治験計画届けができるということを意味する。

要検討ではあるが、次ページには、実用化することも念頭に、先に示した臨床試験の流れとチェックリストを同時に掲載した。

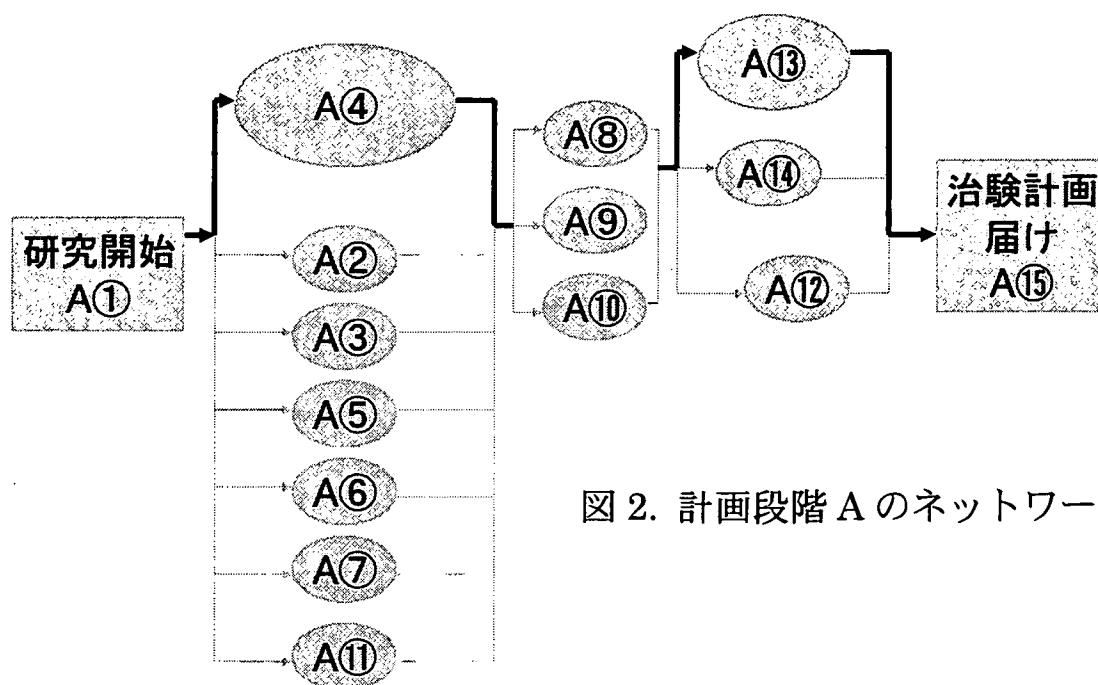
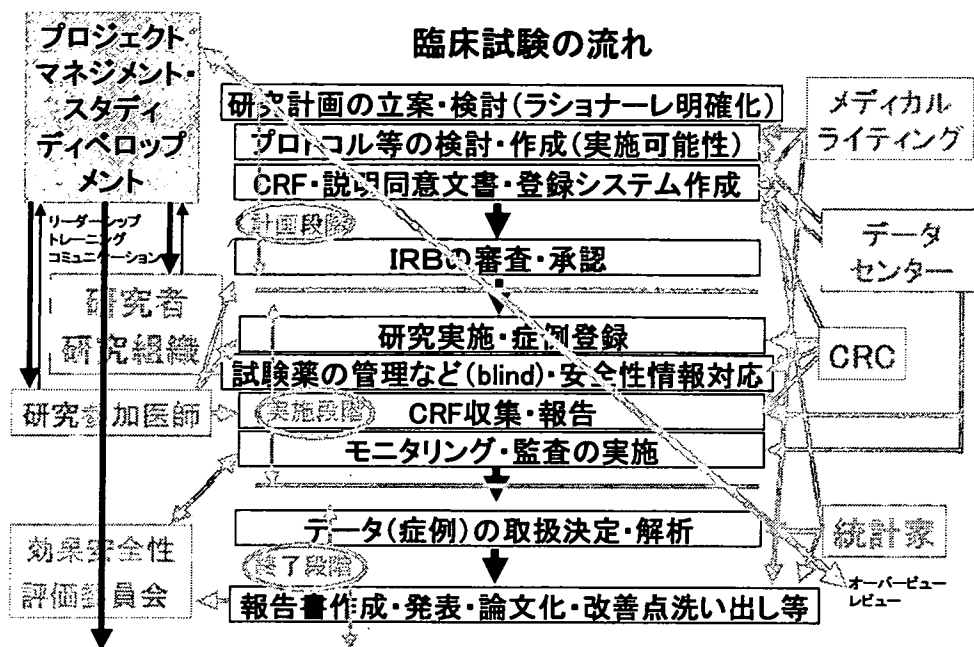


図 2. 計画段階 A のネットワーク図

臨床試験の流れ－チェックリスト



【計画段階 A】

- ①研究のラショナルレ
- ②人と研究費の工面
- ③SOP の確認
- ④プロトコルの作成
- ⑤CRF の作成
- ⑥同意説明文書の作成
- ⑦治験薬概要書の作成
- ⑧登録システムの作成
- ⑨当該治験に特化した SOP について各施設に確認
- ⑩業務の委託
- ⑪被験者に対する補償措置
- ⑫実施医療機関の長への文書の事前提出
- ⑬IRB の準備・審査・承認
- ⑭治験実施の合意
- ⑮治験計画の届け出

【実施段階 B】

- ①治験薬の入手・管理・品質確保
- ②症例登録
- ③効果安全性評価委員会
- ④安全性情報等の収集・報告
- ⑤CRF 収集・報告
- ⑥モニタリング(各実施医療機関に対して)
- ⑦監査(各実施医療機関、製薬企業や CRO などに対して → 治験のシステム(体制)と個々の治験に対して)

【終了段階 C】

- ①治験の終了手続き
- ②データの取扱い決定・固
- ③総括報告書
- ④記録の保存の確認
- ⑤発表
- ⑥改善点の洗い出し

2) 各種臨床試験へのプロジェクトマネジメントとしての参画

1. 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

小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法臨床試験には、研究開始段階より On-the-Job Training (OJT) 的なプロジェクトマネジメントとしての関わりを持つことができた。

2004年以降、複数の免疫抑制薬投与下でも頻回再発型やステロイド依存性のままでステロイド薬から離脱できない本疾患に本剤を投与したところ、ステロイド薬の減量や離脱、免疫抑制薬の減量や離脱が可能になった症例報告が散見されるようになった。症例報告がなされるのみで、海外での適応や有効性及び安全性を明らかにするための臨床試験もなかったことから、2007年に入り、国立成育医療センター腎臓科の飯島一誠医長を主任研究者とする研究班が発足し、承認申請を目的とした、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群でステロイド感受性を有するものの、頻回再発型やステロイド依存性となり、既存の治療では寛解を維持できずにステロイド薬から離脱できないものを対象とした臨床試験を計画・実施することとなった。

2007年7月、研究のラショナルレや実施可能性を含めたプロトコル概要などについて、社団法人日本医師会治験促進センター各委員会などの評価を受け、当センターより研究費などが支援される治験促進研究事業に選定されたことから、医師主導治験として実施できる可能性が開けた。

2007年11月、当初計画していた、多施設共同二重盲検ランダム化投与法間及び既存対照との比較試験のプロトコルで医薬品医療機器総合機構の対面助言を受けた結果、多施設共同

二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験及び薬物動態試験として実施することとなり、2008年3月現在、プロトコルの最終調整に入っている。つまり、1) の3 図2. 臨床試験プロジェクトマネジメント計画段階 A. で示したネットワーク図で言うと、A④の作業がほぼ終了し、A⑤、A⑥、A⑦、A③を整備しつつ、A②を待つ段階にある。

国立成育医療センターは、既に医師主導治験を経験しており（承認済み）、そのためのSOPもある程度揃えられている。今後は、（治験調整事務局としての）業務の委託、実施医療機関の採択などを経て、各実施医療機関でIRB通過後、治験届けを厚生労働大臣に提出し、実施段階に入ることとなる。

2. 小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレノール持続吸入療法の検討：サルブタモール持続吸入療法を対照とした多施設共同二重盲検ランダム化比較試験

厚生労働科学研究費補助金（臨床応用基盤研究事業）（主任研究者：東京慈恵会医科大学附属病院小児科勝沼俊雄）には、主任研究者のご厚意により、国立成育医療センター臨床研究センターとしてご協力させていただいているところである。

気管支喘息重症発作に対する治療として、海外ではサルブタモール、国内ではイソプロテレノールがそれぞれ使用され、ガイドラインに載っているものの、イソプロテレノール持続吸入療法の有効性及び安全性の評価は乏しく、臨床的位置付けも明確ではない。

今回、小児気管支喘息重症発作に対するイソプロテレノール持続吸入療法のRS-サルブタモール持続吸入療法を対照とした多施設共同二重盲検ランダム化比較試験を計画し、その前段階の評価者間・評価者内の信頼性に関する試

験も計画したところであり、ここには一部プロジェクトマネジメント的要素も含まれている。2008年3月現在、実施のための研究費を厚生労働省に申請中である。

3. ミトコンドリア病の病型 (Mitochondrial Encephalomyopathy Lactic Acidosis Stroke, MELAS) のL-アルギニン (静注・経口)

日本医師会治験推進センターによる治験推進研究事業 (主任研究者: 古賀靖敏) (旧)「発作寛解期 MELAS 患者を対象とした L-アルギニン経口製剤とプラセボとの多施設共同、ランダム化、二重盲検並行群間比較試験」と「急性期 MELAS 患者を対象とした L-アルギニン静注製剤とプラセボとの多施設共同、ランダム化、二重盲検並行群間比較試験」について。

当初はプラセボ対照ランダム化比較試験を予定していたが、症状の重篤性、進行性の早さなどの理由による実施可能性を考慮し、オープン試験で静注試験評価後、経口剤の試験に復帰することのできるプロトコルに変更されたと聞いている。

この医師主導治験では、計画立案から委託先との調整、スムーズな連携のために、臨床研究センターの一部スタッフが、プロトコル作成と CRF 作成のディスカッションに参画し、他の臨床試験の経験等からアドバイスをを行った。

プロジェクトは 2008 年 3 月現在、多施設共同試験に向けて、施設選定段階にある。

4. 小児腎移植のミコフェノール酸モフェチル (Mycophenolate Mofetil: MMF)

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: 臨床試験推進研究)「小児腎移植におけるミコフェノール酸モフェチルの有効性・安全性の確認、用法・用量の検討・確立に関する研究」(主任研究者: 飯島一誠)につ

いて。

この臨床試験では、国内小児領域で、その有効性及び安全性を確認するための質の高い臨床試験が要求されている、小腎移植で適応外使用されている MMF のラシヨナーレを踏まえたプロトコル作成、CRF 作成と同意文書作成の施設間の意見調整等について、プロジェクトマネジメントとしてのアドバイス調整を行った。

登録は 2007 年 1 月から 2009 年 1 月の 2 年間で予定され、第 1 人目のエントリーは 2007 年 2 月に行われ、2008 年 1 月末現在、23 例がエントリーされている。(なお、当初設定された目標患者数設定は 60 名であったが、最近の国内治療成績を考慮し、実際にはそれ以上の検出力が期待できることから、目標患者数設定は 50 名程となる¹⁰⁾、と後に変更された。)

5. その他

自主臨床試験である、初発小児特発性ネフローゼ症候群患者を対象としたプレドニゾロン国際法 (2 ヶ月投与) と長期投与法 (6 ヶ月投与) の有効性と安全性の多施設共同オープンランダム化比較試験 (研究代表者: 吉川徳茂) では、プロトコル作成 (プロトコルでの評価法決定、症例数設定などを含む)、CRF 作成と同意文書作成や施設選定のアドバイスについて、臨床研究センター一部スタッフが主任研究者にプロジェクトマネジメント的アドバイスをを行った。現在、症例登録中であると聞いている。

他に、頻回再発型小児ネフローゼ症候群患者を対象としたシクロスポリン投与 2 時間後血中濃度値 (低値調整群と高値調整群) のオープンランダム化比較試験、新生児・小児の鎮静を対象としたミダゾラムの有効性・安全性の確認及び薬物動態試験などにも臨床研究センタースタッフが関与している。

6. 本年度実際に関わりを持ったプロジェクトの総括

医師主導治験をはじめとして、その他の臨床試験のいずれもが、ICH-GCP レベルに近い、質の高いものを目指しつつ、国内多施設共同で予定あるいは既に実施されている。それらのいくつかの臨床試験に対しては、プロジェクトマネジメント業務的に関わった。

ラショナルレを明確化し、その試験の位置付けをきちんと研究者間で認識・共有していくことは、臨床試験を適正に、また円滑に推進するために重要である。この中で、常に試験全体を俯瞰しつつ、振り返り検討しながら、方向性をとりまとめ、適時に適確な指示を出し、研究参加医師、データマネージャー、CRC や医学生物学統計家との作業を横断的に調整するプロジェクトマネジメントの考え方が大きな意味を持つことになるのは自明であろう。

これらの積み重ねが、近い将来、(国内) 小児領域での貴重な臨床試験方法論そのものとなることであろう。

3) クリティカルパス (Critical Path) や総合的品質マネジメント (Total Quality Management: TQM) からみた臨床試験プロジェクトマネジメント

当初、産業界から医療界へ取入れられたクリティカルパスや TQM などの考え方から臨床試験プロジェクトマネジメントに応用できるものはないかと思案していたが、それぞれにビジネスである目標を達成するための業務を効果的に計画・実行・管理する上で必要なこととして存在するものであるので、臨床試験プロジェクトマネジメントにも、それに相応するクリティカルパスの応用はできるということになる。

クリティカルパスはプロジェクトマネジメ

ントの開始から終了までに最も長い時間を要する経路、またはその合計所要時間のこと⁸⁾、とされている。

1) の 3. で 臨床試験プロジェクトマネジメント計画段階 A. のネットワーク図を示したが、この太線がクリティカルパスであるということに他ならない。一般的にはプロジェクト全体の終了を早めたい場合にはクリティカルパスが短縮されればよい訳であり、プロジェクトの進捗管理で最も重視されるべきところはクリティカルパス上の作業ということになる。臨床試験の計画段階でクリティカルパス上最も重要となるのは、面積を最大としたプロトコル作成であるから、結局、ここを重点的に管理していくことが大切となる。プロトコル作成のために、臨床試験とは何であるのかをよく理解した上で、そこに何がどのように書かれているべきであるかも知り、臨むことができれば、クリティカルパスの重点管理もできていることになる。

日本での品質マネジメントの思想や方法論は長く総合的品質管理 (Total Quality Control: TQC) と呼ばれていた。¹⁰⁾ 1) の 2. でも示したが、もともと品質部門の仕事の QC をシステム化した新しい概念を TQC と名付けたという。日本の品質管理界では、全部門参加、質だけでなくコスト、質・納期、安全などあらゆる経営目標を品質管理の対象としてきたが、1995 年頃より、TQC を発展的に再構築した TQM と呼ぶ企業が増えた。TQM が目指すものは企業目的の達成への貢献であり、それは存在感のある組織の実現、組織の使命 (ミッション) の達成と適正利益の継続的確保であるという。¹¹⁾ TQM の根幹をなすものは、現在、医療の質のマネジメント (例えば、医療安全に関してなど) にも応用されている品質マネジメントシステム (Quality Management System: QMS) であるが、その 4 つ

の原則は計画 (Plan) し、実施 (Do) し、それがうまくいっているかチェック (Check) し、うまくいっていなければ処置 (Act) をとることであり、この考え方は臨床試験プロジェクトマネジメントにもそのまま役に立つと思われる。

このあたりは来年度も引き続き検討したい。

E. 結論

昨年度は、質の高い小児領域国内多施設共同臨床試験を適正に円滑に進めるために、自ら経験した医師主導治験の治験調整医師としての業務について、プロジェクトマネジメントの観点から振り返った。

本年度は、まず、臨床試験を主体的に走らせている国内施設で臨床試験のプロジェクトマネジメントがどのように考えられ、行われているかについて、北里 CTCC を訪問し意見交換を行い、東京大学医学部附属病院臨床試験部荒川義弘先生による臨床研究方法論セミナー「臨床試験の実施計画とプロジェクトマネジメント」の講義を受けた。

臨床試験のプロジェクトマネジメントは、臨床試験のラショナルレを明確化し、その試験の位置付けをしっかりと研究者間で認識・共有できることが前提となる。プロジェクトマネージャーは、特に承認申請することを目的としているのであれば、臨床データパッケージ全体と、全体像からみた、その臨床試験の位置付けを十分論理的に考える必要があるということである。

そして、個々の試験については常に試験全体を俯瞰しつつ、振り返り検討しながら、方向性をとりまとめ、適時に適確な指示を出し、研究参加医師、データマネージャー、CRC や医学生物学統計家との作業を横断的に調整できることが重要である。

これらの積み重ねが、近い将来、(国内) 小児領域で臨床医がよりよい診断と治療を行うための、貴重な臨床試験方法論そのものとなるに違いない。

クリティカルパスや TQM の考えにも臨床試験のプロジェクトマネジメントと関連付けて考えていくことのできる可能性が潜んでいるかもしれない。

小児領域の多施設共同臨床試験を適正に円滑に遂行していくためには、小児領域の特殊性をよく理解し、製薬企業の治験にも精通した人材や CRC などの協力も保証された、体系的なプロジェクトマネジメント体制が確立されている上に、それらの有意義な運用が重要であることがわかった。

次年度は、それぞれの臨床試験の計画段階・実施段階・終了段階までの円滑なプロジェクトマネジメントの実用に向けて検討したい。また、複数の臨床試験のプロジェクトを管理することを含めたシステムティックなプロジェクトマネジメントの考察を深めたい。さらに、クリティカルパスや TQM を臨床試験のプロジェクトマネジメントとして利用できるよう検討したい。

なお、本研究報告書の実際に関わったプロジェクトの資料作成にあたっては国立成育医療センター臨床研究センターの佐古まゆみ氏、米子真記氏の多大なるご協力をいただいた。

この場をおかりして心からの御礼を申し上げます。

F. 健康危険情報

該当する情報はない。

G. 研究発表

本研究結果に直接関係する研究発表等は行