

プロジェクト=アカデミアにおける早期臨床試験の推進

国内最多の臨床薬理学専門医師を擁する大分大学を中心に、臨床薬理専門スタッフを擁する大学(大分大、昭和大、愛媛大、浜松医大、聖マリアンナ医大、北里大学東病院が、グローバル早期臨床試験を日本で推進するための基盤整備を行う。具体的には上記施設が中心となる臨床試験ネットワーク(LIFENET)を形成して、グローバル早期臨床試験の推進のための臨床試験実施・支援体制を拡充整備しながら、高度な知識と技能を備えた臨床試験スタッフを養成するフェロシップ制度を設ける。

<p>研究計画1</p> <p>インフラ及び臨床研究支援体制の拡充整備</p> <p>早期臨床試験施設創設 国際規格のデータマネジメント グローバル試験に対応したIRB体制</p> <p>臨床薬理専門6施設が グローバル早期臨床試験に対応</p>	<p>研究計画2</p> <p>フェロシップ制度の開発</p> <p>Advanced Investigator・CRC・ Project manager の養成</p> <p>日本・アジアでの臨床試験分野に おけるAdvanced staffを養成</p>
--	--

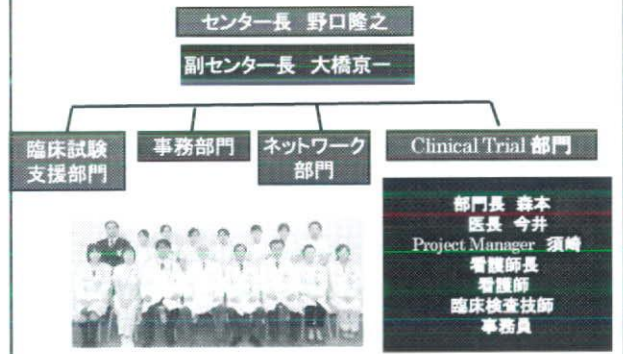
アカデミアにおけるプロジェクトの問題点

- 1) これまで大学では、臨床試験や治験・研究などを厳密な意味で「Project」と見なしておらず、比較的マルチに対応できるキーパーソン(アカデミアスタッフ)のもと行っていた
- 2) もともとアカデミアスタッフ(医師)は、日常3大業務(診療・教育・研究)のほかのExtraworkが生じても、献身的に仕事を遂行しようとする性質がある(例:臨床科における医局長など)
- 3) 大学病院の中で治験は「第4の業務」的存在であり、日常業務が優先されることにより進捗が遅れたり特定の人材(マルチに対応できるスタッフ)に負荷が集中する傾向がある。(業務の属人化と継承困難性)

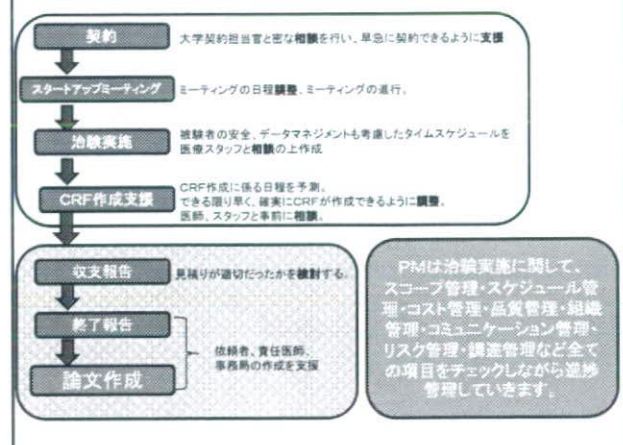
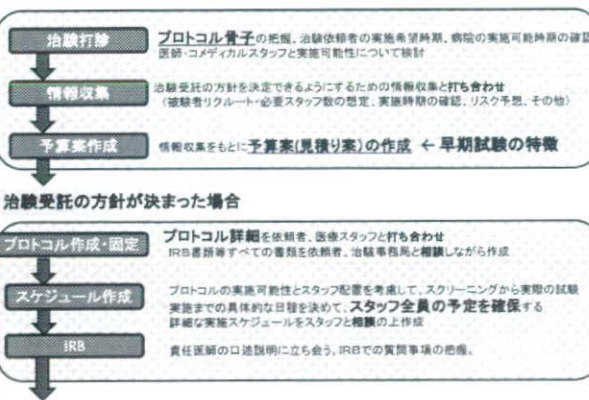
御清聴、ありがとうございました。
このたびの話題

1. 大分大学でプロジェクトマネジメントの導入が必要となった背景
2. 大分大学病院クリニカルトライアルユニット(CTU)でのPMの実際
3. アカデミアにおけるPMの課題と展望

General Clinical Research Center: GCRC 組織図



大分大学CTU(早期臨床試験施設)におけるPMの業務



大分大学CTUのPMの役割

治験責任医師の指揮のもと、

(1) 治験受託前段階での予算案(見積り案)作成

責任医師・診療科教授が受託可否を決定できるように英文でのドラフト段階のプロトコルから、未確定要素を考慮した予算案を作成。

(早期試験のプロトコルや治験薬概要書を理解する能力、GCPの把握も必要。)

(2) 治験実施スタッフのスケジュール管理と進捗管理

イントラネットやガントチャートを利用した管理。大学病院スタッフは、医師に限らずみんなそれぞれの専門職集団。多忙な日常業務の合間に打ち合わせ等を行うと思えばスケジュール管理、全体の進捗把握をする人が必要。

(3) 治験に関連する文書の草案作成、備品・物品購入の手続き

大学事務(11gxl)な組織で人事異動多いと各部門(日常業務が優先)のキーパーソン(ステークホルダー)との日頃からのコミュニケーション、早い段階からの情報提供、打ち合わせが重要。

御清聴、ありがとうございます。このたびはご協力ありがとうございました。



企業では当たり前となっているイントラネットでのスケジュールですが、大学教授を含めてすべてのCTUスタッフのスケジュールを把握できるようになったのは画期的と自画自賛しております……

これも忙しい医師の合間を縫って打ち合わせをするための一つの方法。医師とコメディカルとの打ち合わせを調整するのは医師のスケジュールを把握してなければなりません。

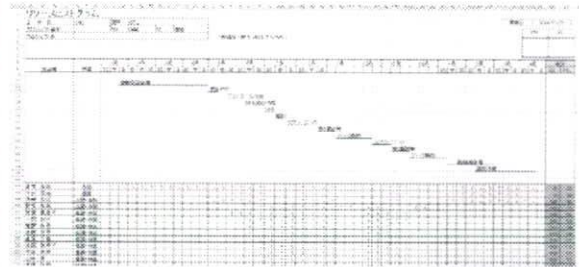
予定を入力していないと、PMからメールが届きます……

ある臨床薬理試験の工程管理(1)



CTUスタッフは、企画・事務チーム(PM・薬剤師+事務職)、医師チーム、看護師チーム、に分かれて治験の誘致・見積もり段階から全ての作業を分担していきます。特に医師は大学病院での勤務、大学以外での勤務、医学部教員としての教育も担っており、進捗管理は重要となります。

ある臨床薬理試験(企業治験)の工程管理(2)



早期臨床試験は、後期臨床試験と比較して、業務が短期間に集中して負荷されがちです。

これを全体の業務量を把握して役割分担し、プロジェクトリーダー(責任医師)の指揮の下、チームが円滑に動くようにするのがPMの役目です。

PMを導入したCTUの実績と今後の予定

2008年

5月 クリニカルトライアルユニット開設

6月 自主臨床試験のPI/PD試験

8月-9月 若年健康被験者対象の向精神薬治験を実施、終了。



2009年

○健康被験者対象の臨床薬理試験受託予定。

○患者対象の臨床薬理試験(第I相試験)受託予定。

○中高年健康被験者対象の第I相試験予定。

御清聴、ありがとうございます。このたびはご協力ありがとうございました。

1. 大分大学でプロジェクトマネジメントの導入が必要となった背景

2. 大分大学病院クリニカルトライアルユニット(CTU)でのPMの実際

3. アカデミアにおけるPMの今後の課題と展望



アカデミアにおけるPMの今後の課題

(1) 教育の体系化をどう構築するか？

アカデミアにおける臨床試験のPMは試行段階であり、今後の養成に関してはOJTの教育のみならず教育を体系化していくことが必要。

(2) PMをどの職種から、どう養成するか？

(3) PMに不可欠なコミュニケーション能力の教育は？

先端研究を理解できる実力と、気軽にダウンポジションが取れる包容力を持った人材が適任だが、その教育は可能か？

アカデミアにおけるPMの展望

PMを配置することによって早期臨床試験の実施がさらに円滑に進むことが予想される。すでにPMの導入を行っている製薬会社やCROと連携して、アカデミアにおけるPMを定着させ、早急に教育体系を確立する必要がある。

プロジェクトリーダー
責任医師



PMはキャッチャー？（フィールドの現場監督）



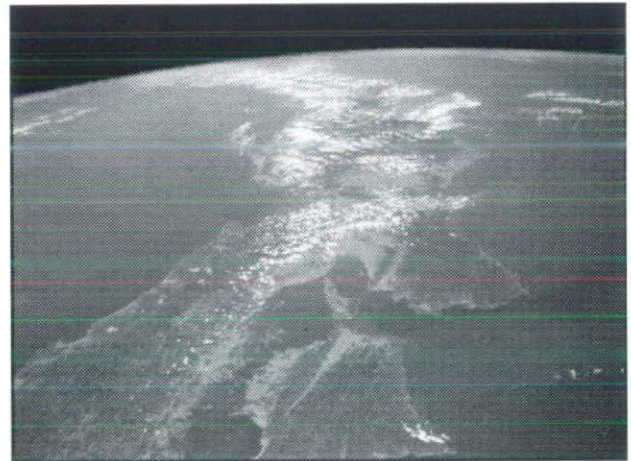
マナーズ 鎌倉監督 (大分県 明豊高校)

J-CLIPNET Global Clinical Trials of Phase I study for Rheumatic patients. ~ on going study ~



Multicenter trials in J-CLIPNET

Oct	2008	: Principle investigator's meeting
Nov-Dec	2008	: IRB.
Dec	2008	: Clinical Trials until 3 rd quarters in 2009



国際共同総務委員会 in Tokyo 開業集会
「臨床試験におけるプロジェクトマネジメントセミナー」

プロジェクト・マネジメント の基本的手法

・本資料はセミナーでの理解のために配布するものです。引用、転写を希望される方は、事前に発表者までご連絡ください。
・本資料はサニー・ハーカー氏(2005)「世界一わかりやすいプロジェクト・マネジメント」の経路法に基いたるものとなっております。

2008年2月8日
村田 京子

By Keiko MURATA

国際共同総務委員会 in Tokyo 開業集会
「臨床試験におけるプロジェクトマネジメントセミナー」

プロジェクトとは

- モノやサービスを含む、ある成果を創造するために実施される有期の作業

- 時間、資源、目標によって制約される

By Keiko MURATA

国際共同総務委員会 in Tokyo 開業集会
「臨床試験におけるプロジェクトマネジメントセミナー」

プロジェクト成功の12の黄金律

1. 成果物について合意を得る
2. 最良のチームを育てる
3. しっかりしたプロジェクト計画書を作り、更新を怠らない
4. 本当に必要な資源を判断する
5. 現実的なスケジュールを作る
6. できる以上のことはやらない
7. 常にヒトを大切に
8. 正式な支援を取り付け、継続して確認する
9. 変更を躊躇しない
10. 現状を周知する
11. 新しいことに挑戦する
12. リーダーとなる

By Keiko MURATA

国際共同総務委員会 in Tokyo 開業集会
「臨床試験におけるプロジェクトマネジメントセミナー」

プロジェクトの4フェーズ

By Keiko MURATA

国際共同総務委員会 in Tokyo 開業集会
「臨床試験におけるプロジェクトマネジメントセミナー」

プロジェクト定義フェーズ

1. ステークホルダーを特定して、役割を決めます
2. プロジェクト・チームのメンバーを選びます
3. プロジェクトの目標を設定します
4. リスクと制約条件を把握します

By Keiko MURATA

国際共同総務委員会 in Tokyo 開業集会
「臨床試験におけるプロジェクトマネジメントセミナー」

プロジェクト目標

- プロジェクト目標の6つの基準

→達成の責任も測定できる

By Keiko MURATA

国際共同治験推進会議 in Tokyo 関東集會
「臨床試験におけるプロジェクトマネジメントセミナー」

目標設定の方法

- 目標設定のステップ

プロジェクト目標をあるだけリストに書き出す

リストを見直し、そのプロジェクトに直接関連しないものは取り除く

プロジェクトの1つのステップにはあたるが、最終目標にはあたらないものは取り除く

リストを再検討する

By Keiko MURATA

国際共同治験推進会議 in Tokyo 関東集會
「臨床試験におけるプロジェクトマネジメントセミナー」

リスク・マネジメントの方法

- リスク・マネジメントのステップ

リスクを洗い出す (洗い出す)

特定したリスクの発生確率とその影響を分析する

リスクの深刻度や緊急性を判断する。

対応策が必要な重大リスクを決める

リスク対応策を文書化し、プロジェクト計画書の中などでスポンサーの承認を取り付ける

By Keiko MURATA

国際共同治験推進会議 in Tokyo 関東集會
「臨床試験におけるプロジェクトマネジメントセミナー」

制約条件とリスク

- 「制約条件」はリスクとは異なり、事前に分かる
- 制約条件
 - 予算
 - スケジュール
 - 要員
 - 現実
 - 施設や装置

By Keiko MURATA

国際共同治験推進会議 in Tokyo 関東集會
「臨床試験におけるプロジェクトマネジメントセミナー」

プロジェクト計画フェーズ

- プロジェクトの作業を洗い出します
- 作業の順序を明らかにします
- スケジュールを作成します
- ヒト・モノ・カネの運用方法を決めます

By Keiko MURATA

国際共同治験推進会議 in Tokyo 関東集會
「臨床試験におけるプロジェクトマネジメントセミナー」

WBS (ワーク・ブレイクダウン・ストラクチャー)

By Keiko MURATA

国際共同治験推進会議 in Tokyo 関東集會
「臨床試験におけるプロジェクトマネジメントセミナー」

WBSの作り方

プロジェクトをワーク・パッケージにまで分解し、定義する。

すべてのワーク・パッケージを統合して、開始から終了までの流れを作る。

ワーク・パッケージを書式にする。

ワーク・パッケージの完了=プロジェクト目標の達成であることを確認する。

By Keiko MURATA

国際共同協働推進会議 in Tokyo 開催集会
「臨床試験におけるプロジェクトマネジメントセミナー」

ネットワーク図

By Keiko MURATA

国際共同協働推進会議 in Tokyo 開催集会
「臨床試験におけるプロジェクトマネジメントセミナー」

ネットワーク図の作り方

By Keiko MURATA

国際共同協働推進会議 in Tokyo 開催集会
「臨床試験におけるプロジェクトマネジメントセミナー」

スケジュールの作り方

By Keiko MURATA

国際共同協働推進会議 in Tokyo 開催集会
「臨床試験におけるプロジェクトマネジメントセミナー」

・ガントチャート

タスク/イベント	期間	担当者	2004年	2005年
タスクAの開始	15日	山田	■	
タスクBの開始 (タスクAの完了後)	15日	青木		■
タスクCの開始 (タスクAの完了後)	15日	山田	■	
タスクDの開始 (タスクCの完了後)	5日	佐藤		■
タスクEの開始 (タスクDの完了後)	5日	青木		■
タスクFの開始 (タスクEの完了後)	5日	佐藤		■
タスクGの開始 (タスクFの完了後)	10日	青木		■
タスクHの開始 (タスクGの完了後)	5日	佐藤		■
タスクIの開始 (タスクHの完了後)	15日	山田		■
タスクJの開始 (タスクIの完了後)	5日	佐藤		■
タスクKの開始 (タスクJの完了後)	15日	青木		■

By Keiko MURATA

国際共同協働推進会議 in Tokyo 開催集会
「臨床試験におけるプロジェクトマネジメントセミナー」

予算の作成

- 直接コストと間接コスト
- 予算の見積もり方法
 - ボトムアップ法、トップダウン法など

By Keiko MURATA

国際共同協働推進会議 in Tokyo 開催集会
「臨床試験におけるプロジェクトマネジメントセミナー」

チーム形成

- 適当なスキルを持った人材を確保する
- 気持ちよく働くために
 - 仕事がその人に合っている
 - 仕事を過度に行わなくてもよい
 - 成功により達成感を得られる

By W・H・オーティン

★ “人” はモノではない。気持ち1つで成果は大きく変わります。

By Keiko MURATA

国際共同研修委員会 in Tokyo 開講集会
「臨床試験におけるプロジェクトマネジメントセミナー」

モノの確保

- モノ
 - 装置・機械、設備、原材料、情報、技術
- 必要なモノの特定
 - まずは、すでに現有する資源でプロジェクトに投入可能なものはないかをチェック
 - 「内製・外注分析」
 - 社内で制作するのと外部から調達するのはどちらが有利かを検討する

By Keiko MURATA

国際共同研修委員会 in Tokyo 開講集会
「臨床試験におけるプロジェクトマネジメントセミナー」

計画をまとめる・計画の承認

- これまでの成果物をまとめて計画書にする

1. プロジェクトの要約	7. 資源（ヒト・モノ）
2. プロジェクト目標	8. 予算
3. 前提条件とリスク	9. プロジェクトの組織
4. マイルストーン	10. 実行指針
5. WBS	11. 評価基準
6. ネットワーク図	12. 連絡先と情報入手先
	13. プロジェクトの承認
- 完成したらプロジェクトメンバーの中核メンバーに見てもらい、完成度を高めます
- 承認をもらったなら、いよいよ実行フェーズです

By Keiko MURATA

国際共同研修委員会 in Tokyo 開講集会
「臨床試験におけるプロジェクトマネジメントセミナー」

重要な用語

- マイルストーン
- 責任分担表
- プロジェクト・スコープ
- SOW
- WBS
- ガントチャート
- 見積もり
 - 楽観的の見積もり、現実的の見積もり、悲観的の見積もり
- クリティカル・パス
- フロート、スラック
- 資源割当てに関する契約形態
 - 一定額契約、実費償還契約、タイム・アンド・マテリアル契約

By Keiko MURATA

国際共同研修委員会 in Tokyo 開講集会
「臨床試験におけるプロジェクトマネジメントセミナー」

参考資料・URL

- サニー・ヘーカー他（2005）『世界一わかりやすいプロジェクト・マネジメント』 経営法苑。
- プロジェクト・マネジメント・インスティテュート（2005）『プロジェクトマネジメント知識体系ガイド第3版』 プロジェクト・マネジメント・インスティテュート。
- キム・ヘルドマン（2006）『PM2教科書プロジェクト・マネジメント・プロフェッショナル』 翔泳社。
- 日本プロジェクトマネジメント協会（2007）『新版 P2M プロジェクト&プログラムマネジメント標準ガイドブック』 日本能率協会マネジメント 出版情報事業。
- 「CompTIA Project+用語集」 CompTIA Japan (http://www.comptia.jp/pdf/Project_Plus_glossary_20080327.pdf) 2009年1月29日アクセス。

By Keiko MURATA

国際共同研修委員会 in Tokyo 開講集会
「臨床試験におけるプロジェクトマネジメントセミナー」

ご清聴ありがとうございました。

By Keiko MURATA

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：臨床研究基盤整備推進研究事業）
分担研究報告書

データマネジメント、有害事象報告など早期臨床試験実施支援体制の整備・
J-CLIPNET共通のデータマネジメントシステムの構築研究

分担研究者 野口 隆之 大分大学医学部附属病院副病院長
武山 正治 大分大学医学部附属病院薬剤部 教授
須崎 友紀 大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター 助教

研究要旨：早期臨床試験実施するに当たって必要な体制を整備し、J-CLIPNET共通のデータマネジメントシステムであるPromasys[®]を早期臨床試験で利用していくことを目的とした。大分大学医学部附属病院では、早期臨床試験を実施可能な体制が整った。大分大学では、Promasys[®]の早期臨床試験での利用ができる体制が整い、J-CLIPNET内で利用できるように体制構築を行っている。

A. 研究目的

早期臨床試験実施するに当たって必要な体制を整備する。また、データマネジメントに関してはJ-CLIPNET共通のデータマネジメントシステムであるPromasys[®]を早期臨床試験で利用していくことを目的とする。

B. 研究方法

1) 大分大学医学部附属病院は早期臨床試験実施体制を整備した総合臨床研究センターを平成20年5月に開設した。2) 早期臨床試験実施可能なクリニカルトリアルユニット担当者を対象として勉強会を実施した。3) 大分大学医学部附属病院 総合臨床研究センターを活動状況を周知するため、GRCRニュースレターを創刊した。4) 臨床研究推進のために、総合臨床研究センター主催の公開セミナーを開催した。5) 大分大学内でデータマネジメントシステム（Promasys[®]）の利用環境を整えた。6) 治験依頼者との情報共有に関して、大分大学

ではクリニカルエフォート[®]を導入した。

C. 研究結果

1) 早期臨床試験実施支援体制の整備

総合臨床研究センター・クリニカルトリアルユニットにおける早期臨床試験の実施

平成19年度に大分大学医学部附属病院内に早期臨床試験実施施設であるクリニカルトリアルユニットを有する総合臨床研究センターを設置し、平成20年5月に開設式を執り行った。医師4名（うち臨床薬理学会指導医・認定医3名）、薬剤師1名、看護師8名、検査技師1名及び事務担当者1名がクリニカルトリアルユニットにおいて早期臨床試験に従事する。大学病院内に早期臨床試験専用施設が設置されたことは被験者の安全を確保する上で重要であった。健康状態の急変が認められた場合、院内救急コール（ハリーコール）の利用、必要により院内ICUへの搬送等、迅速な救急対応を確保す

ることができる。また、各診療科と連携して健康被験者対象の試験のみならず、患者対象の臨床試験も実施することが可能な体制を整えた。すでに5件の薬物動態試験（治験を含む）を行っている。また、平成21年度は数件の第1相試験を行う予定である。

2) 早期臨床試験実施可能な施設（クリニカルトライアルユニット）担当者の教育

クリニカルトライアルユニット担当の医師、薬剤師、看護師、臨床検査技師、事務員が共通の認識を持って試験に当たれるよう、毎週1回勉強会を開催した。また、グローバル試験にも対応できるよう、看護師、臨床検査技師、事務員を対象とした英語及び英会話の勉強会を行った。平成21年度、FDAなど外国規制当局からの監査にも対応可能な英訳SOPを備えた国内外との共同試験実施に即応できる一元化された事務局の設置が課題である。

3) GCR Cニュースレターの創刊

大分大学医学部附属病院は、平成20年4月にこれまでの臨床研究支援体制を一元化し、総合臨床研究センターを設立した。これまでの機能にさらに生物統計の専門家も迎え、さらに充実した支援体制となった。総合臨床研究センターの活動を周知し、臨床試験に関する最新情報を提供するため、平成21年2月にニュースレターを創刊した。年4回を目標に発行していく予定である。

4) 臨床研究推進公開セミナーの開催

大分県内に臨床研究を推進していくため、臨床研究推進公開セミナーを5回開催した。総合臨床研究センターの各部門の先生方より、総合臨床研究センターの概要、支援体制等の説明とともに、臨床研究に従事している先生方に講演をお願いした。平成21年度は、臨床研究倫理指針の改正等もあり、総合臨床研究センターとして、臨床研究への支援も充

実させていく必要がある。

5) 大分大学内でデータマネジメントシステム（Promasys[®]）の利用

昭和大学病院臨床試験支援センターのF. L. Arnold氏より実際の臨床研究のプロトコルからPromasys[®]のプロトコル作成・管理、データエントリーの講習を受けた。また、治験での運用においてはPromasys[®]のダブルエントリー機能を有効利用していくこととした。

平成21年2月25日、26日にかけて昭和大学病院臨床試験支援センターのF. L. Arnold氏を講師として迎え、昭和大学、北里大学、大分大学のPromasys[®]担当者が集まってスタートアップセミナーを開催し、Promasys[®]のプロトコル作成・管理、データエントリーの講習、およびアクセス権限の設定等の説明を受けた。また、J-CLIPNET内でのPromasys[®]の活用方法についてディスカッションを行った。大分大学では、現在進行中の企業治験で、昭和大学と同様のPromasys[®]で作成したフォーマットをワークシートとして利用できないか検討中である。さらに、大分大学医学部附属病院総合臨床研究センタースタッフも、Promasys[®]の説明を受け、臨床研究を含めたPromasys[®]の活用を検討している。

さらに2009年3月6日、韓国仁済大学釜山白病院 クリニカルトライアルセンターにおいて、日韓共同研究の打ち合わせを行った。この際、日韓で共通のデータマネジメントシステムとして導入しているPromasys[®]を利用していくことについてディスカッションを行った。

6) 治験依頼者との情報共有システムの構築

平成20年度、大分大学医学部附属病院では、治験依頼者との情報共有システムの構築を目的としてソフトバンクテレコムのカ

リニカルエフォートを導入した。クリニカルエフォートは治験依頼者、実施施設双方での治験情報の交換ができるため、情報共有が容易になると考えられる。今年度は、システムを利用するに当たって病院内スタッフのトレーニングを行い、実際の運用にあたって内部体制を整えた。平成21年度から治験依頼者との情報共有を開始する予定である。

D. 考察

大分大学医学部附属病院では、早期臨床試験を実施可能な体制が整った。J-CLIPNET共通のデータマネジメントシステムである Promasys[®]は大分大学医学部附属病院では平成20年度、早期臨床試験（治験）で利用できる環境が整った。

E. 結論

平成19年度に大分大学医学部附属病院で設立した総合臨床研究センターは、平成20年度において早期臨床試験から臨床研究まで幅広い支援を行うことができた。平成21年度は、総合臨床研究センターの機能をさらに充実し、国内外からの共同試験実施に対応できるように機能補強と、J-CLIPNET内での Promasys[®]の統一したデータマネジメント体制の確立と、Promasys[®]を利用した日韓共同の臨床研究を行うことを目標とする。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 菅野泰子、小西佳代、阿部美貴子、佐藤 砂織、佐藤京子、後藤視英子、山中恵、倉原千春、中釜英恵、野原有希、須崎友紀、今井浩光、森本卓哉、大橋京一、野口隆之、大分大学医学部附属病院総合臨床研究センタークリニカルトリアルユニット (CTU) 開設に当たって～その1 他部門との協力体制～、第8回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2008 in 金沢 (石川、2008, 10)

2) 阿部美貴子、小西佳代、菅野泰子、佐藤砂織、佐藤京子、後藤視英子、山中恵、倉原千春、中釜英恵、野原有希、須崎友紀、今井浩光、森本卓哉、大橋京一、野口隆之、大分大学医学部附属病院総合臨床研究センタークリニカルトリアルユニット (CTU) 開設に当たって～その2 CRC育成の取り組み～第8回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2008 in 金沢 (石川、2008, 10)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

GCRRC

General Clinical Research Center

大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター
ニュースレター

News Letter

創刊号

平成21年2月27日
発行

大分大学医学部附属病院
総合臨床研究センター

〒879-5593 大分県由布市狭間町医大ヶ丘1-1
TEL: 097-586-5952(直通) 097-549-4411(病院代表) FAX: 097-549-6044 E-mail: gcrcc-oita@med.oita-u.ac.jp
URL: http://www.med.oita-u.ac.jp/gcrcc-oita/

総合臨床研究センター設立にあたって
(General Clinical Research Center: GCRRC)

日本国内の治験の海外流出による空洞化問題は経済面からのみでなく倫理的観点からも問題となり、第Ⅰ相からⅢ相までの臨床試験や日本でなければ提供できない質の高い成果が求められ、厚生労働省・文部科学省の治験活性化5ヵ年計画が立案されました。

厚生労働省治験中核病院が日本全国で10箇所指定を受けましたが、大分大学医学部は関東・関西以外で唯一の指定であり、その成果が日本全体の治験事業に影響を及ぼすため、大分大学として全学的な取り組みが必要となりました。治験中核病院に必要とされる機能は質の高い治験と人材育成が要求されるため早期臨床試験病棟クリニカル・トライアル・ユニット (CTU) の開設、国内・国際共同試験を支援し、FDAなど外国規制当局からの監査にも対応可能である施設が必須であり、2008年4月、附属病院の臨床研究体制を一元化したGCRRCを設置しました。GCRRCはクリニカルトライアル部門、臨床試験支援部門、ネットワーク部門、事務部門より構成されます。

早期臨床試験を行うにあたり、倫理面では被験者の安全性への配慮が必要で、2006年3月、ロンドンの第Ⅰ相試験で実薬を投与された被験者6人全員にサイトカインストームによる急性多臓器障害が発症したTGN1412事件レベルの重篤な有害事象に救急対処できるようにCTU内に気管挿管用備品、除細動器を常備し、ユニットが大学病院内にあるため、院内施設を利用し院内救急コール、院内集中治療部への移送システムを構築しました。

総合臨床研究センターの設置により大分大学附属病院が臨床試験・臨床研究に一元化した対応が国際的にも可能になるため、本センターが日本国内と東アジアにおける臨床試験・臨床研究の拠点のひとつに発展することを目標としています。



総合臨床研究センター
センター長
野口隆之

平成20年4月より、大分大学医学部附属病院において治験を含む臨床試験の支援・実践を一元化するために総合臨床研究センターが開設されました。この経緯をご説明いたしますと、大分大学医学部附属病院では新GCPが施行後まもなく、全国に先駆け臨床研究コーディネーター (CRC) が臨床薬理センターに配置され、治験を含む臨床研究の推進に取り組んできました。また、豊の国臨床試験ネットワーク (豊ネット) を立ち上げ、現在では県内の64医療機関が参加し、大分県の医療の向上に寄与しています。また、平成19年度に厚生労働省より治験中核病院に選定され、地域は勿論のこと、全国の医療機関を支援する体制が求められることになりました。このため、本附属病院をあげて、治験を含む臨床試験の活性化に寄与するために、総合臨床研究センターを開設することになりました。この総合臨床研究センター内に全国の国立大学病院で初めて病棟内に臨床試験専用病床を有するクリニカルトライアルユニットが創設され、専任のスタッフが配置されました。臨床試験に限られた医療関係者で行う時代は既に過ぎ去っており、病院全体で取り組む体制が強く求められています。このニュースレターを通して、総合臨床研究センターの活動を知っていただくのと、現在国を挙げて臨床研究の活性化に取り組んでいますので、臨床試験に関する最新の情報を皆様にお伝えする目的で創刊することになりました。是非、皆様のご協力とご支援を宜しくお願いいたします。



総合臨床研究センター
副センター長
大橋京一

ニュースレターの創刊にあたって

総合臨床
研究センター

センター長

副センター長

クリニカルトリアル部門
CTU

臨床試験支援部門

治験事務局

治験管理室

治験事務局

治験管理室

CRC業務

データ
マネージメント業務

治験事務局

治験管理室

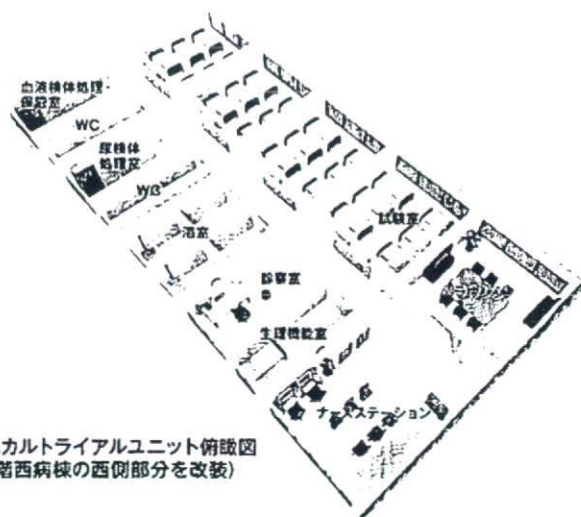
部門紹介

クリニカルトリアル部門

部門長：森本 卓哉

TEL：097-586-5646 FAX：097-586-5524 E-mail：gcrc-ctu@med.olta-u.ac.jp

大分大学医学部附属病院総合臨床研究センタークリニカルトリアルユニット（Clinical Trial Unit：CTU）は、平成20年6月に開設されました。日本の治験や臨床試験が進まない理由として、欧米や韓国などでインフラ整備が進んでいる大学などのアカデミアの臨床試験施設、特に入院して臨床試験を行うことができる施設が日本にほとんどないことが挙げられます。背景として、医薬品開発に精通した臨床薬理の専門家をはじめ、試験実施に際して被験者の管理・ケアや検体採取（採血や採尿）を専門的に行うスタッフ、さらに試験に参加していただくボランティアを確保する仕組みと設備を備えることは、一般の大学病院では非常に困難ということがあります。大分大学のCTUは国立大学病院病棟内で初めて設置された施設であり、同時に最大24名の入院試験を行うことができる機能を備えています。スタッフは部門長森本卓哉・医長 今井浩光（臨床薬理の専門医）、プロジェクトマネージャー 須崎友紀（薬剤師・医学博士）、看護師長 阿部美貴子（認定CRC）、看護師 佐藤京子、菅野泰子、後藤視英子、山中恵、中签英恵、臨床検査技師 佐藤砂織、事務 野原有希より構成されています。

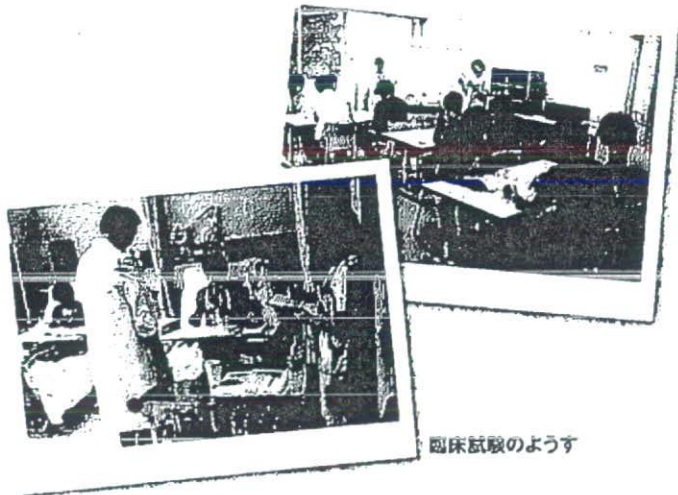


クリニカルトリアルユニット俯瞰図
（1階西病棟の西側部分を改装）



CTU管理棟

CTUで行っている臨床試験は、新しい薬を調べる際に重要な方法であり、薬を投与してから細かく時間を追って採血をして、血液中の薬物濃度の変化を調べることで、薬が体に吸収されてから排泄されるまでの「体内動態」を知ることができます。CTUでは臨床薬理の専門医が行う健康被験者対象と、臨床科の専門医が行う患者対象の臨床薬理試験を、院内各部署のご協力のもとに実施しております。おかげさまで現在、多くの製薬企業から第Ⅰ相試験などの早期臨床試験や大型プロジェクトの臨床試験の実施施設としての打診を頂き、試験実施も順調に進んでいます。



臨床試験のようす

臨床試験支援部門

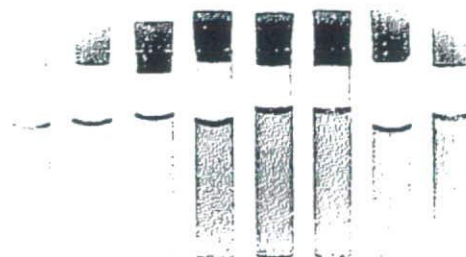
部門長：小手川 勤
TEL：097-586-6114 FAX：097-586-6117 E-mail：soyaku@med.oita-u.ac.jp

当部門は、治験および自主臨床研究に関して、CRC業務、データマネジメント業務、生物統計業務を担当しています。部門長として小手川勤、専任のCRC (Clinical Research Coordinator) として倉成正恵、森美由紀、武田幸恵が在籍しています。また、昨年4月より大山哲司が生物統計業務を担当しています。生物統計業務に関しては、本学医学部医学情報科学教授の江島伸興先生にもご協力いただいております。現在のところ、ほとんどの業務は治験に関するものであり、試験の受託から終了に至るまで、患者、医師、依頼者のコーディネート・支援を行います。主に第ⅡからⅢ相試験の支援の他、市販後臨床試験の支援を行います。

さて、近年の傾向として、治験に多くの開業医の先生方が参加するようになりました。第Ⅲ相試験など後期の治験の多くは、開業医の先生方を支援する治験施設支援機関 (site management organization : SMO) を中心としたネットワークが受託、実施しています。その一方で、大学病院への治験は高度な安全性管理が必要とされる前期試験 (患者対象の第Ⅰ相、前期第Ⅱ相など) や、希少疾患領域の治験、侵襲性の大きい治験、薬物動態試験など、難しい治験の依頼が増えてきています。このような治験は、単独の診療科では実施困難な場合もあります。従って、従来の治験以上に院内各部署、各診療科のコーディネートが必要になります。このため、当部門のスタッフが院内各部署に様々な協力をお願いすることも増えてきました。治験を円滑に進めていくために最も重要なことは、治験のためのチーム作りです。チームを構成する患者、依頼者、担当医師だけでなく、検査部、放射線部、病棟スタッフ、地域連携室、治験事務局、医事課など、様々な組織、人員がうまく連携できるような支援・コーディネートが必須となります。当院職員の方々の、今後も変わらぬご協力を頂ければ幸いです。

また、本年4月より新「臨床研究の倫理指針」(厚生労働省) が施行されます。これは、研究者が自主的に行う臨床研究を対象としたものです。臨床研究におけるインフォームド Consent、健康被害への補償、利益相反への対処、個人情報管理などについて、組織 (病院) の長、研究者、IRB (Institutional Review Board : 施設内審査委員会) などの責務が明確化され、さらに研究者やIRB委員への教育についても義務化される内容となっています。現在、多くの大学病院がこの指針への対応で大変苦労しており、かなり困難な課題もあるのが現状です。そのような状況ですが、当部門では、研究者の方々が円滑に臨床研究を行えるように、指針に沿った支援体制づくりを進めています。この新「臨床研究の倫理指針」については、本年3月に説明会を行いますので、臨床研究を行う各診療科の先生方は是非ご参加くださいますようお願いいたします。

さて、各診療科の先生をはじめ院内スタッフの方々にとっては創薬オフィスという名前がなじみあると思います。創薬オフィスは、CRCが業務を行うスペースですが、治験や臨床研究のことで疑問やご不明の点等ありましたらご遠慮なく気軽にお立ち寄りいただければ幸いです。また、自主臨床研究の生物統計業務についても、試験デザインや統計解析などをお手伝いできるようにしたいと考えておりますので、この点についてもお気軽にお問い合わせいただければ幸いです。これからもどうぞよろしく願い申し上げます。



事務部門

部門長：伊東 弘樹

TEL：097-586-6110 FAX：097-586-6119 E-mail：chiken@med.oita-u.ac.jp

治験事務部門は、総合臨床研究センターの部門の一つであり、部門長、治験管理主任、担当薬剤師および事務職員4名で運営しています。当院で実施する治験、製造販売後臨床試験および自主臨床研究に関する事務手続き、治験薬管理、臨床研究審査委員会（IRB）の運営を行っており、IRBでは、他医療機関で実施される治験等の審査も行っています。

治験事務手続きにおいては、治験が円滑に実施できるように、製薬会社と病院間の治験契約や経費に関わるマネジメントを行っています。さらに、事前ミーティングならびにスタートアップミーティングにも出席し、迅速に治験が実施できるように支援しております。治験薬管理においては、治験薬管理責任者である薬剤部長を中心に、治験薬

の管理、調剤、患者さんへの服薬指導を行っています。当院では、治験薬の処方もオーダーリングシステムを利用しているため、併用禁止薬や併用制限薬をあらかじめ登録しておくことにより、コンピュータ上でチェックできるシステムとなっています。安全で適正な治験を実施するために、薬の専門家の立場から医療チームの一員として支援しています。IRBにおいては、倫理性・科学性の面について、医学・薬学の専門家のみならず、非専門家委員により、適切に審査を行っております。

さらに、薬事法やGCP等の法規制改正に応じて手順書の整備も行っており、質の高い治験等が実施されるよう取り組んでおります。治験等の申請・事務手続きでご不明な点は、治験事務部門にご相談下さい。

ネットワーク部門

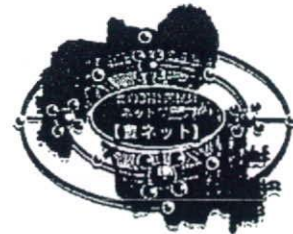
部門長：森本 卓哉

TEL：097-586-5747 FAX：097-586-5524 E-mail：toyo-net@med.oita-u.ac.jp

ネットワーク部門では、大分大学医学部附属病院が平成18年度文部科学省大学病院治験推進事業並びに日本医師会地域治験推進ネットワーク研究事業より公的資金を受け、県内の医療機関と連携した「豊の国臨床試験ネットワーク（豊ネット）」の事務局としての活動を行っています。このネットワークは大分県の医療機関における治験や臨床試験を推進することを目的として、これまでに7つのネットワー

ク治験を実施しているほか、各病院の実務担当者（医師、CRC、治験事務局など）を対象とした「豊ネット実務担当者会議」「豊ネットIRB連絡協議会」「臨床試験推進セミナー」「市民講演会」を定期的で開催して、参加施設担当者同士の親睦や教育（web上のe-learningの実施を含む）を同時に行っています。

豊の国臨床試験ネットワーク（豊ネット）



豊ネット幹事会施設

大分大学医学部附属病院
国立病院機構 別府医療センター
国立病院機構 大分医療センター
大分医師会立アルメイダ病院
中村病院創薬センター
大分岡病院創薬センター
府内耳鼻咽喉科
内科阿部医院
三洋骨研おかもと内科
大分郡市医師会

参加医療機関 63施設（2008.10.10現在）

明野中央病院、阿部循環器クリニック、安東循環器内科、井上循環器内科クリニック、臼杵市医師会立コスモス病院、臼杵循環器内科、オアシス外科、オアシス第一病院、オアシス第二病院、大分丘の上病院、大分岡病院、大分協和病院、大分県立病院、大分こども病院、大分市医師会立アルメイダ病院、大分循環器病院、大分東部病院、大直病院、大塚内科リウマチ科クリニック、織部消化器科、織部病院、織部リウマチ科内科クリニック、垣迫クリニック、川崎整形外科病院、清瀬病院、健康保険南海病院、厚生連鶴見病院、国立病院機構大分医療センター、国立病院機構別府医療センター、ごとうジェイ呼吸器アレルギークリニック、小深田消化器病院、佐伯中央病院、さとう消化器・大腸肛門クリニック、三洋骨研おかもと内科、庄の原クリニック、仁医会病院、天心堂へつぎ病院、内科阿部医院、中浦循環器クリニック、中尾循環器科内科クリニック、中津胃腸病院、中津市民病院、長門記念病院、永富脳神経外科病院、中村病院（別府市）、菜の花クリニック、西田厚徳病院、西田病院、西別府病院、畑病院、濱田クリニック、藤野循環器内科医院、府内耳鼻咽喉科、古国府クリニック、別府中央病院、帆秋病院、松本内科循環器クリニック、みえ記念病院、宮崎医院、山下循環器内科、山本病院、湯布院厚生年金病院、米満内科医院

治験中核病院事業

臨床研究推進公開セミナー

今年度より、本院では「総合臨床研究センター」を設立し、治験を含む臨床研究をこれまでより一層推進することとなりました。新しい「臨床研究に関する倫理指針」が作られ、以前にもまして、倫理的・科学的な臨床研究の実施が求められています。治験を含む臨床研究に携わる方々に理解を深めていただき、医療の質の向上につながるより良い医薬品開発への貢献を目指します。

今年度はセミナーを5回行います。奮ってご参加ください。

第1回セミナー

時間：2008年9月30日 18:00-19:20

場所：研究棟1階会議室

18:00-18:20 「総合臨床研究センターの役割」

18:20-19:20 「臨床試験における生物統計-標本抽出と統計モデル-」
(情報科学教授 江島 伸興)

ご質問等ございましたら、お気軽にお問い合わせください。

お問い合わせ先：大分大学医学部附属病院
総合臨床研究センター（臨床薬理学）
097-586-5952（須崎・松本）



1. 統計的研究の型

1.1. 調査研究 survey, cross-sectional study

調査研究では被験者は因子、処置、結果等が同時に1回だけ観測され、複数の観測項目の観測を行っても、原因と結果（因果）の関係は分析できない。成人男性の患者群で喫煙の有無と慢性気管支炎の有無についての調査をした場合に、その研究からは喫煙が気管支炎の原因であるとの結論は引き出せない。調査データから言えることは属性間の関連性だけである。高い流行の疾病や暴露因子に関する研究などに適している。

1.2. 実験 experiment

実験研究では因子水準を設定し、その水準を実験単位に暴露させ、そして一定の時間後に結果を観測する。実験単位はヒト、動物、および細胞組織などである。因子に2水準を仮定する場合は処置(treatment)と対照(control)が通常考えられる。プラセボ、または標準薬（処置）が対照群に割り付けられ、新治療法との比較検討を行う。このとき、処置水準に従って、結果が異なると判断されれば処置と結果の間に因果関係が結論付けられる。実験で条件や因子の水準を複数設定して、物質に関する種々の計測や人に対する観察が行われる場合も考えられる。実験研究は人工的に作られる現象の観測と解析である。

1.3. 臨床試験 clinical trial

研究対象は患者であり、毒性(toxicity)および効果(efficacy)の実験研究を行う。この際に(i)参加者から実験に参加するための同意、(ii)患者の基準や(iii)処置の修正および試験の早期終了に関する環境または条件の検討が必要になり、試験は複雑な研究になる。また、患者は個々に処置を受けるので、十分な例数確保には長い年月と他施設による試験の実施が伴う。結果評価に当たっては、患者と患者に関わる専門家や評価者に患者に割り付けられた因子水準を知らせずに試験を行う二重盲検法(double-blind trial)がとられる。この方法が必ずしも可能でない場合もある。試験は第1相(phase)から4相までがある。

第1相： 少数の健常志願者に対する安全性の検討

第2相： 少数の患者に対する安全性と有効性の検討

第3相： 多くの患者に対する標準薬と新薬との比較検討

第4相： 市販後の副作用と有効性の追跡調査（6年後に再審査）

1.4. 前向き研究 prospective study

この研究では観測時間に対して、反復測定がなされる。通常は人工的な介入(treatment)は行われず、コホート研究は同一母集団に対して、反復して標本が取られ、パネル研究では同一の標本について反復測定される。パネル研究では同一の被験者や個体が対象とな

るので、経時的な観測で被験者が出来るだけ脱落しないような配慮が必要になる。実際の解析では脱落した被験者のデータを除いて解析されるが、脱落数があまりに多い場合の統計解析は不可能である。

1.5. ケース・コントロール研究 case-control study

ケース（患者）を最初に収集し、可能なリスク因子に対して時間を遡って、記録を調査する。稀な疾患（ガンなど）の場合には、通常の標本抽出を行えば、標本中にほとんど患者がいなかったり、または希薄であるために、解析が巧く行えない。献血データなどの大規模なものがあれば良いが、一般には解析に適する患者数を通常の標本抽出で得ることは難しい。従って、先に患者を抽出して、その共変量または因子情報を解析することで、リスク因子の分析を行うが、リスク要因を断定できない。

2. 単純無作為標本抽出

母集団内の個体が同一の確率で抽出され、かつ各個体の抽出が他の個体の抽出に影響を与えないとき、単純無作為標本抽出という。統計学ではこの標本抽出が基本である。下に典型的な標本抽出法を示すが、単純無作為抽出は(2)の場合である。

(1) 非復元抽出

N 個の集合の中から異なる n 個を無作為に（抽選で）抽出するか、または無作為に 1 個抽出する試行を n 回反復するときに、抽出したものは元に戻さずに標本を抽出する。

(2) 復元抽出

N 個の集合の中から無作為に（抽選で）1 個抽出する試行を n 回反復することで、標本を n 個抽出する。各試行後に抽出したものは元に戻すことにする。

3. 推定

母集団における母数（パラメータ）は平均 μ 、分散 σ^2 、標準偏差 σ 、相関係数 γ などの総称で、母集団分布から計算される数値である。これらは標本から推定されるが、推定値は母数と一致しない。標本平均は母平均の推定値（量）で、

$$\bar{X} \neq \mu$$

である。推定値の推定精度は \bar{X} の標準偏差(Standard Deviation, SD)、つまり標準誤差(Standard Error, SE)で表現する。

(1) 標本数 n を増やすと、SE は小さくなる。

$$SE = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

(2) μ の 95%信頼区間は次のようになる。

$$\bar{X} \pm 1.96SE$$

円周率 π の推定実験を行う。一辺が2の正方形内から無作為に点を n 個抽出し、そのうち内接する半径1の円に入る点の個数 n_0 の相対度数の4倍、すなわち $\frac{4n_0}{n}$ で円周率を推定する。

図1の実験で推定値3.15 (SE=0.0818)を得る。このことから95%信頼区間は 3.15 ± 0.160 、すなわち(2.99,3.31)となる。図2はこの実験を10回反復した結果である。推定値は標本抽出を行う度に変動する様子が示されている。

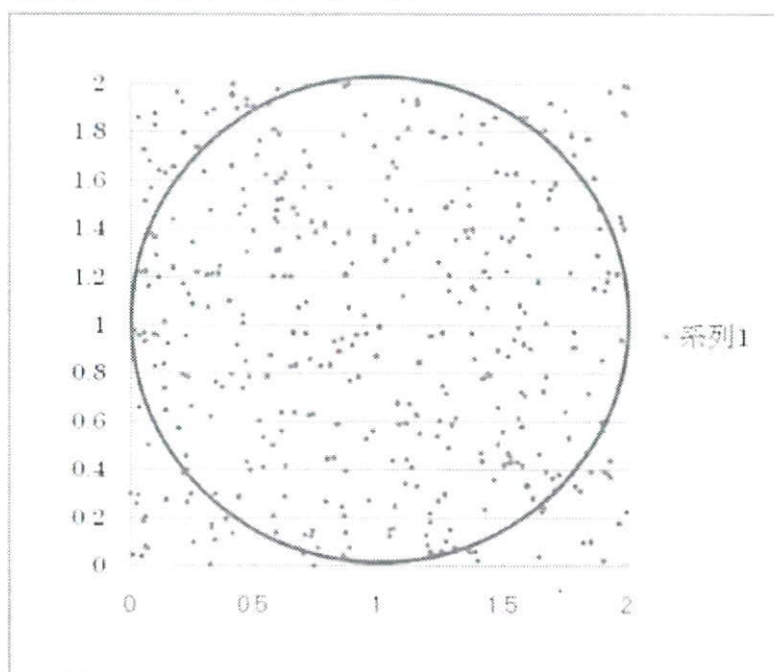


図1 $n=400$ の場合の実験

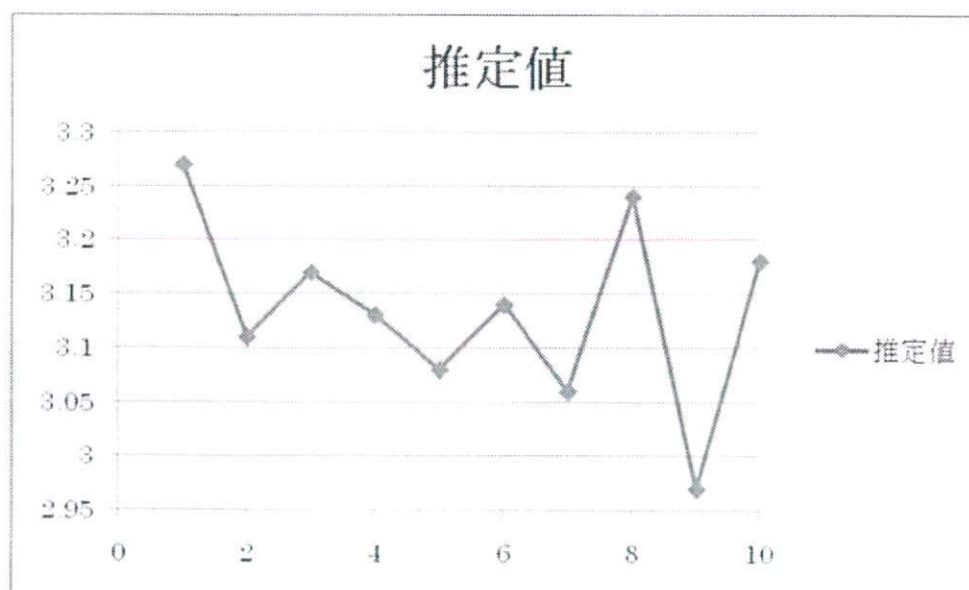


図2 $n=400$ の実験を10回反復した結果

4. 検定

検定の考え方

(帰無) 仮説 H_0 と対立仮説 H_1 を立てて、標本から二者択一の判断をする方法

検定での過誤

第一種の過誤 仮説が真の場合に、仮説を棄却する過誤

第二種の過誤 対立仮説が真の場合に、対立仮説を棄却する (仮説を採択する) 過誤

検定では有意水準 (第一種の過誤) を固定して行い。標本数は第二種の過誤を小さくすることに関連する (検出力)。

問題 1 高血圧患者 20 人を無作為に二群に分け、処置群には薬剤 A を、また対照群にはプラセボを一定期間投与して、次の拡張期血圧データを得た。

処置群(A): 98.0, 98.5, 100.2, 103.0, 98.5, 107.8, 80.2, 81.5, 90.6, 91.2;

対照群(P): 105.2, 91.8, 102.9, 108.5, 113.2, 91.5, 92.6, 95.9, 103.4, 104.6 (mmHg)

このデータから、この 2 群での平均値に差があるかどうかの検定を行う。次の問いに答えよ。

- (1) 帰無仮説 H_0 と対立仮説 H_1 を答えよ。
- (2) (1)の仮説を有意水準 0.05 で検定せよ。

5. 実験計画法

実験では人工的に設定した因子 (要因) 水準に対して、一定の時間の後に反応や結果を観測し、因果関係の検証を行う。実験を行う場合の 3 原則は

- (1) 無作為化の原則
- (2) 反復の原則
- (3) 局所管理の原則

である。3 節の問題では患者 20 名を実験に先立って、無作為に二群に分ける (割り付ける) ことが必要で、これが無作為化の一つである。さらに、20 人の測定の順序および複数の測定者も無作為に割り付ける。これらの割り付けでは患者や測定者には割り付けの因子水準を知らせないことも必要である (二重盲検法)。 (2) では 1 つの因子水準で複数の観測を行うことであり、3 節の問題ではそれぞれの水準で 10 回の反復となる。 (3) では実験ブロック内での管理と実験順序の無作為化を行う。例えば、一日にできる実験が機材や実験結果を得るまでの時間の関係から限定される場合がある。このような場合に実験を単調に行えば、その実験システムから結果に偏りが生じる。いま、一日に 3 回しか実験できない場合を考える。因子水準を $A_i (i=1,2,3)$ とするとき、各実験日にはこれらの水準を無作為に実験中に割り付けなければならない (表)。この場合のブロックは実験日を意味し、このような実験

を乱塊法(randomized Block Design)という。ブロックとしては、測定者、装置および試験田等が考えられる。

表 2. 処理の割付

	処理順序		
1 日目	A ₂	A ₁	A ₃
2 日目	A ₁	A ₃	A ₂
3 日目	A ₂	A ₃	A ₁

因子 A と B に対して複数の水準で実験をするときは、それぞれの因子の組み合わせに対して、複数回実験を準備し、行う全ての実験を無作為順序で行う場合を二元配置実験（要因実験）という。単に観測結果が二元分割表の形に整理しても二元配置実験とはならず、統計的な取り扱いは異なる。

問題 2 下の表は public health nurses によって患者の家庭訪問をしたときの滞在時間のデータである (Daniel (1999), PP. 348-353)。因子 A と B はそれぞれ患者のタイプと看護師の年齢を示している。この実験が 2 元配置実験になる条件を考える。

表 3. 看護師による患者訪問時間（単位：分）

Factor X ₁ (Type of patient)	Factor X ₂ (nurses age group, years old)			
	1 (20-29)	2 (30-39)	3 (40-49)	4 (≥50)
1. Cardiac	20 25 22	25 30 29	24 28 24	28 31 26
	27 21	28 30	5 30	29 32
2. Cancer	30 45 30	30 29 31	39 42 36	40 45 50
	35 36	30 30	42 40	45 60
3. Cerebral Vascular Accident	31 30 40	32 35 30	41 45 40	42 50 40
	35 30	40 30	40 35	55 45
4. Tuberculosis	20 21 20	23 25 28	24 25 30	29 30 28
	20 19	30 31	26 23	27 30

実験計画法のタイプとしては、(i) 要因実験、(ii) 直交表解析、(iii) 乱塊法、(iv) ラテン方格法、グレコラテン方格法、(v) 分割法などがある。上の例のように全ての因子と水準に対して、実験単位（被験者あるいは参加する患者）を複数配置できる場合は要因実験が行えるが、被験者の数や実験施設に制限がある場合には、その他の計画法を用いる必要がある。