

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 26 日現在

機関番号：10101
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22700288
 研究課題名（和文） 臨床試験関連業種における統計的品質管理手法の導入に関する研究

研究課題名（英文） A study on the introduction of statistical quality control method in clinical trials related industries

研究代表者

伊藤 陽一 (Ito Yoichi)
 北海道大学・大学院医学研究科・准教授
 研究者番号：10334236

研究成果の概要（和文）：本研究では、治験や臨床研究の効率化を行うために、治験関連業種における統計的品質管理手法の教育プログラム開発を目的とした。某製薬企業において、教育を実施した。統計的品質管理手法による業務改善効果を確認するために、最終患者観察終了からデータベース固定までのデータマネジメントプロセスの改善研究を実施した。その結果、これまで約 40 日かかっていたプロセスを約 20 日に短縮できる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：In this study, in order to perform efficient clinical trials, we aimed educational program development of statistical quality control methods in the clinical trials related industries. In certain pharmaceutical companies, a developed educational program has done. In order to confirm the operational improving effect by statistical quality control techniques, a research on the data management process from the last patient out to the database locked was carried out. As a result, the process may be reduced to about 20 days from about 40 days.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011 年度	600,000	180,000	780,000
2012 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：生物統計学

科研費の分科・細目：情報学、統計科学

キーワード：臨床試験・データマネジメント・統計的品質管理・教育プログラム開発

1. 研究開始当初の背景

近年、治験や臨床研究の基盤となる CRC やモニター、データマネージャーなどの職種の重要性がますます認識されつつある。これらの職種における業務内容は自動化が難しい内容が多く、人海戦術的な作業によって、品質が維持されているのが現状である。特に治験では、必要以上の品質を確保しようと

う傾向があり、非常に高額な治験費用の一因となっていた。

製造業やサービス業などの他分野においては、Lean Six Sigma などの統計的品質管理手法が導入され、品質の向上と業務の効率化が図られているが、製薬関連業においては外資系の企業において取り組みが始まったばかりであった。

この統計的品質管理手法は、現場で業務を行っている者が取り組み、自らの業務の効率化を図るものであるため、統計的品質管理手法を導入するためには、教育プログラムの開発が大変重要となるが、製薬関連業においてどのような教育プログラムがよいかということとは明らかではない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、治験や臨床研究の効率化を行うために、他業種における統計的品質管理手法導入を参考に、治験や臨床研究の基盤となる業種における教育プログラムを開発することである。また、研究期間内に、開発した教育プログラムの効果を実際の現場に適用し、その効果についても検討を行うこととする。

3. 研究の方法

当初の研究計画としては、パートナー企業の社内研修の責任者を大学内に受け入れ、教育プログラムの共同開発を行い、パートナー企業における業務効率改善効果を定量的に評価する予定であった。

しかし、パートナー企業との契約が予想以上に難航し、実際に契約できたのは、研究期間の最終年度であった。時間的な問題から、教育プログラムそのものの効果を実証するのは困難になったため、研究計画を変更し、パートナー企業において導入的な教育を実施し、担当者による業務改善の実践研究を実施することとした。

【対象】ある企業のデータマネジメント部門、モニタリング部門、プランニング部門を対象に、最終症例の観察からデータベース固定までのプロセス解析およびプロセス改善の提案について検討した。Case Report Form (CRF) については、紙 CRF と電子 CRF (eCRF) の両方を対象として検討したが、本報では eCRF のみ提示する。

【方法】DMAIC(Define: 定義、Measure: 測定、Analyze: 分析、Improve: 改善、Control: 管理)の手順に従い、それぞれ以下の分析、検討を行った。なお、検討メンバーは、各部署より、経験値の高い担当者を選出した。

〈Define〉「最終症例の観察 (LPO) からデータベース固定 (DBL) までの期間短縮」

〈Measure〉業務フローについて、担当者の意見を収集し、「プロセスマップ」を作成した。各フローの期間については、各試験のデータの収集が困難であったため、想定される最小~最大を担当者の経験より設定した。これらをデータ化することで、「パレート図」を作成した。「パレート図」を用いて、どの項目に時間がかかっているか図示し、時間がかかっている要員を分析した (現状認識)。さらに、プロセスに関して「SIPOC」で整理を行い

「Fish Bone」で原因追究を行った。最終症例の観察からデータベース固定までの期間に影響する原因として抽出されたに要因を「Cause & Effect (C&E) Matrix」で重みづけを行った。

〈Analyze〉Fish Bone の頭に関して、「Why Why5 analysis: なぜなぜ分析」、「Result-Factor (R-F) analysis: 結果-要因分析」を行い、「C&E Matrix」を参照して「Pay Off Matrix」を作成し、成果に対する費用・期間のバランスを確認した。

〈Improve〉「Pay Off Matrix」より、改善を実施する案件を特定し、改善案を作成し、「一般化プロセス」とした。

〈Control〉改善プロセスを定着させるため、「手順書」を作成し、関連部署の担当者より、部署での説明会を実施した。効果の確認方法としては、改善プロセスに対して、期待総工数を計算した。解析には JMP Pro ver. 10.0.0 (SAS institute Inc.) を使用した。

4. 研究成果

〈Measure〉

LPO から DBL のイニシャルフローとなる「プロセスマップ」を図 1 に示す。なお、日数は各フローで想定される最小値~最大値である。

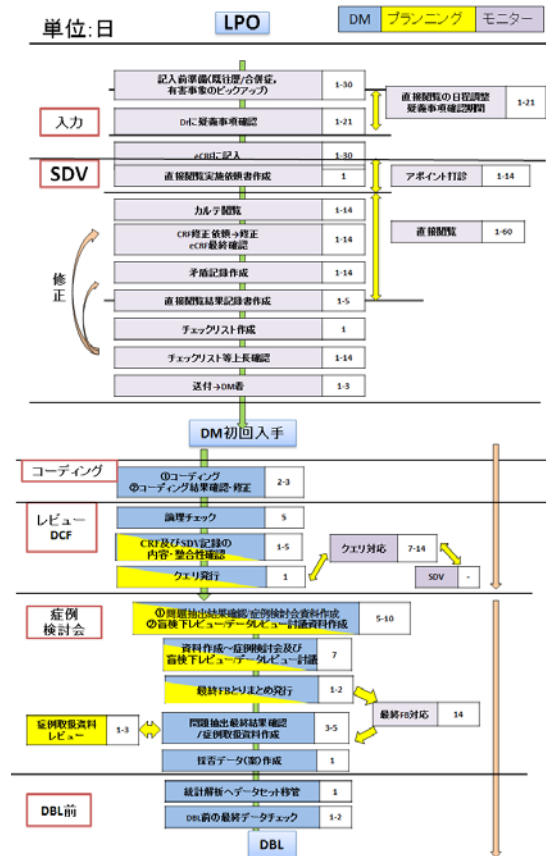


図1 eCRFにおけるLPOからDBLまでのイニシャルプロセスフロー

図1の各要因の最大日数を対象として、LPOからDMの初回入手、DMの初回入手からDBLに分けて、パレート図を作成した(図2)

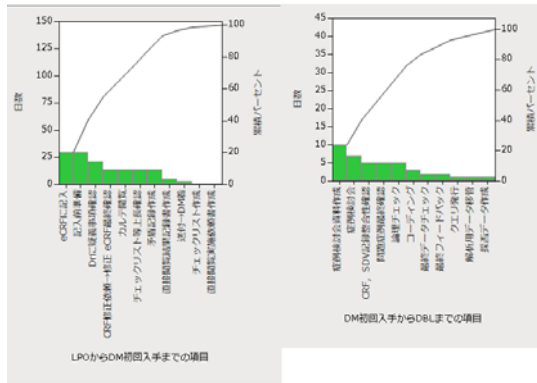


図2 LPOからDBLまでの項目に要する日数のパレート図

LPO から DM 初回入手の期間では、eCRF の入力、クリーニングに関する項目、DM 初回入手から DBL の期間では症例検討会に関する業務の日数が全体に占める割合が大きかった。そこで、eCRF の入力とクリーニングが課題であるため、これを特性として定義した Fish Bone を作成した(図3)

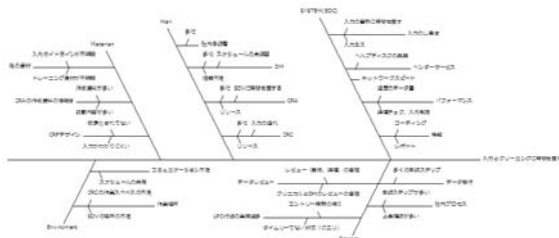


図3 eCRFの入力とクリーニングを特性としたFish Bone

Fish Bone を参考に特性とした入力とクリーニング時間に影響する結果を、データ入力完了期間の短縮、データの DM への移行期間の短縮、LPO 後の発行クエリー数の削減として、影響する要因に対して点数化を行い C&E Matrix としてまとめた。結果の一部を表1に示した。

表1 eCRFの入力とクリーニングに対するC&E Matrix

Output Index		Output1	Output2	Output3	
Importance		データ入力完了期間短縮	データのDM移行期間短縮	LPO後の発行クエリー数削減	
Score(1-10)		10	8	4	
Elig born	Input/Process Indications	Correlation of Input to Output			Total
Material	① CRFデザイン	9	9	3	174
Process	② 多くの社内ステップ	3	9	3	114
System (EDC System)	③ ネットワークスピード	3	9	0	102
Man (Site)	④ 入力の遅れ	9	0	0	90
Material	⑤ CRAの作成資料の煩雑さ	3	9	0	72
Man (CRA)	⑥ SDVの実施時間	0	9	0	72
Man (CRA)	⑦ リソース不足	3	9	0	54
System (EDC System)	⑧ ベンダーサービス	3	3	0	54
Process	⑨ データレビュー	0	0	9	36

スケールのルール:0-9点の幅で、偶数点は不可、可能な限り差をつける
0=相関なし、1=相関ほとんどなし、3=相関中程度、9=相関が強い

<Analyze>

つぎに、Fish Bone の特性に関して「Why Why5 analysis : なぜなぜ分析」、「R-Fanalysis : 結果-要因分析」を行った。なぜなぜ分析は C&E Matrix の output2 に関して実施したものを示した(図4)。R-F については、Fish Bone の特性とした eCRF の入力とクリーニングを対象とした(図5)

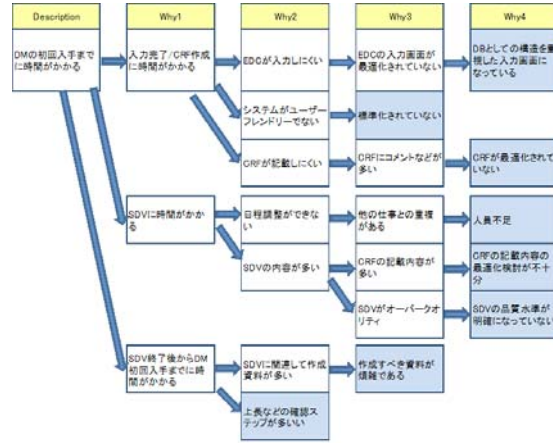


図4 Why Why5 analysis:なぜなぜ分析

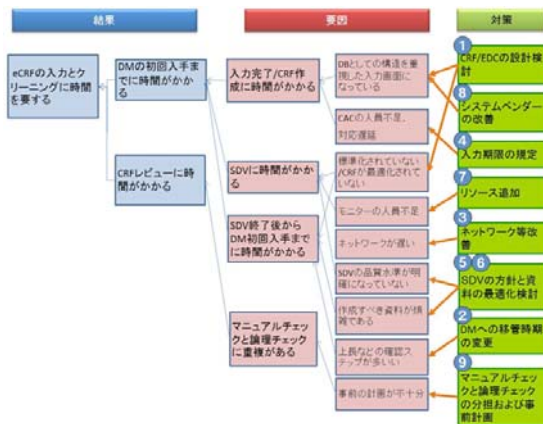


図5 eCRFの入力とクリーニングに対するR-F分析

図5のR-F分析による対策と表1の C&E Matrix より、eCRFの入力とクリーニングに対する対策案の優先順位を決定するため、Pay Off Matrixを作成した。結果を図6に示す。

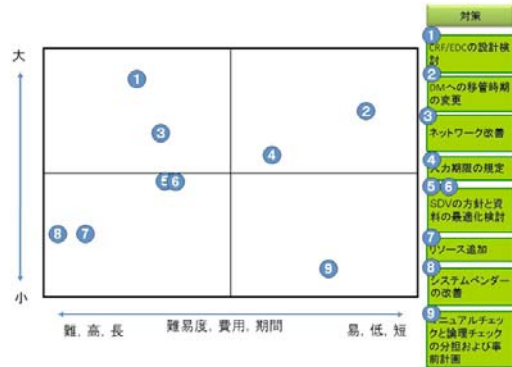


図6 eCRFの入力とクリーニングに対するPay Off Matrix

<Improve >

Pay Off Matrixより②、④、③に着手し、次に⑤、⑥、⑨を優先して検討することとした。ここで、②、④については、これまで直列で業務が進んでいた手順を可能限り並列に業務を進められるように、直接閲覧結果記録書などの資料の作成や、上長確認を待たずにDMの業務を開始するようにした。また、施設でのeCRFへの入力遅延を回避するため、手順書に入力期限を設定することとした(図7)。また、症例検討会についてもデータ集積後の開催から、症例の取り扱いを事前に規定し、データ集積後は、DM部門で採否を作成するのみとした(図8)。

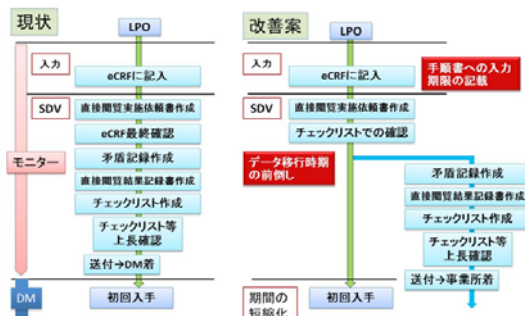


図7 LPOからDM初回入手までの手順の変更フロー

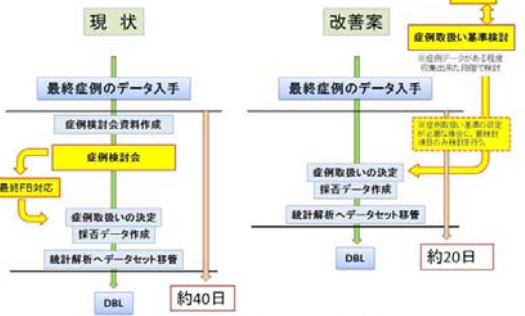


図8 DM初回入手からDBLまでの手順の変更フロー

図7、8で改善したフローに基づき、並列処理で最も時間を要する手順をクリティカルパスとして、LPOからDBLまでのクリティカルパスとなる項目の最大値の日数をパレート図に示した(図9)。

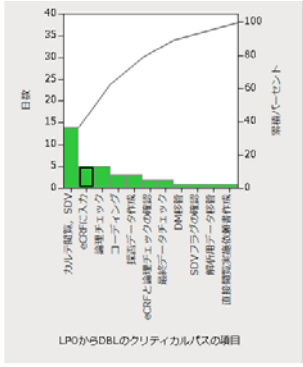


図9 改善フローのパレート図

③については、業務実施時に既存のノートPCと通信環境でのストレスがあるため、ネットワーク環境とハード面の改善ということでSDV専用のwifiとTablet端末を導入する対応を行った。

<Control >

改善プロセスを定着させるため、「手順書」を作成し、関連部署の担当者より、部署での説明会を実施したのちに、試験的に一部のフローのみいくつかの試験で実施した。eCRFを採用した約170例の第Ⅱ相試験では、症例検討会の手順の改定のみを行いLPOからDBLまで50日であった。

【考察】

今回の検討は、関連部署の担当者が参集し、検討チームとして手順の改善を検討した。本手順は、所謂Leanの無駄省きを考慮してDMAICの手順で実施した。シックスシグマの専門家は不在であったが、実務担当者が連携意識を持ち、手順の変更案を作成することが出来た。ただし、各要因の実際の経過時間を収集することが出来なかったため、時間については、担当者の経験則による最大値、最小値を仮定したことは、本研究の制約事項になるが、実質の運用手順の検討には大きな影響はなかったと考えている。各部署への説明や啓発は、検討チームの担当者が自分の部署に持ち帰り、説明することで比較的円滑に浸透することができたと推察する。次の対策候補である⑤⑥⑨については、作成フォーマットや手順を単純に改変するのは、極端な労力は要しないかもしれないが、その方針で実施するための各部署のスキルアップは必須であり、単純な手順の変更のみでは達成は難しい。また、改善したフローの中でも各担当者の能力が向上することで、関連部署の重複チェックなどを割愛することやSDV記録の記載内容の簡略化などを行うことで、日数の短縮化の可能性はある。今後は現状の手順の定着、改編とともに各担当者の意識改革や能力向上の実施する方針である。

【参考文献】

Komiyama O., Takita Y. Introduction: Quality management in clinical trials. Drug Information Association. The fifth multitrack workshop in Japan. Oct 15-16, 2008.
 眞木和俊, 図解リーンシックスシグマ, ダイヤモンド社, 2012, 10
 山田秀 他, TQM シックスシグマのエッセンス, 日科技連出版社, 2004, 12
 Austrian Standards Institute, Quantitative methods in process

improvement -- Six Sigma -- Part 1: DMAIC methodology (ISO 13053-1:2011) , Austrian Standards Institute Wien, 2012

Austrian Standards Institute, Quantitative methods in process improvement -- Six Sigma -- Part 2: Tools and techniques (ISO 13053-2:2011) , Austrian Standards Institute Wien, 2011

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 1 件)

伊藤陽一, 富金原悟. Lean Six Sigma によるデータマネジメントプロセス改善の検討. 日本臨床試験研究会 第 4 回学術集会総会 2013/2/7-8. 札幌

[その他]

ホームページ等

<http://biostat.med.hokudai.ac.jp/groups/d722f/wiki/6a7c9/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 陽一 (Ito Yoichi)

北海道大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：10334236

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：