

臨床研究支援センター

センター長 敷 島 敬 悟

教 授：敷島 敬悟	眼科学
教 授：西川 正子	医学生物統計学
准教授：保野 慎治	臨床疫学，循環器病，生活習慣病
准教授：千田 実	レギュラトリーサイエンス
講 師：高橋 翔	数理統計学，生物統計学

教育・研究概要

臨床研究支援センターは、2014年4月、本学における臨床研究の適切な実施と振興を図るために設置された。当センターは、プロトコル作成支援部門、統計解析部門、データマネジメント部門、実施支援部門、教育部門及び事務局の各機能を有する。2019年4月から当センター長は景山 茂教授から敷島敬悟教授に交代した。

臨床研究支援に関する相談は2014年9月より開始し、2019年4月から2020年3月までの相談は81課題（新規の支援申込みは40課題）であった。新規支援申込みの相談内容の内訳は、研究計画の立案23課題、プロトコル作成及び統計解析方法19課題、割付表作成・薬剤割付4課題、解析方法の相談20課題、解析実施5課題、論文作成1課題、公的研究費申請書作成相談10課題、特定臨床研究5課題であった。支援継続課題については、プロトコル作成及び統計解析方法2課題、割付表作成・薬剤割付1課題、解析方法の相談9課題、解析実施7課題、論文作成7課題、公的研究費申請書作成相談2課題であった。結果として、採択された論文は4報、公的資金採択課題は2課題であった。

当センターは、学内の臨床研究に関するリテラシーを向上させるために2014年より薬物治療学研究部と協力して「臨床試験セミナー」を開催していたが、2019年4月以降は当センターが「臨床試験セミナー」を開催している。本年度は2019年12月に、「臨床研究入門」（臨床薬理学講座 志賀 剛氏）を、2020年1月に、「PMDAにおける医薬品等の承認審査と相談」（独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第五部 平田雅一氏）を開催した。また、学内の臨床研究に関する生物統計学の適切な応用と普及を図るために2015年度より開始した「明

日から活かせる生物統計学 教育研修プログラム」を廃止し、今年度からは大学院共通カリキュラムの選択科目に「臨床試験方法論」（9コマ・1単位）を開講した。本講義は公開講座とし、大学院生のみならず教職員も参加可能とした。

従来の「疫学研究に関する倫理指針」と「臨床研究に関する倫理指針」が統合され、2015年4月より「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が施行された。また、2018年4月より「臨床研究法」が施行され、本学においても2018年11月に認定臨床研究審査委員会を設置した。臨床研究法に則って研究を実施するために必要な研究計画書、同意説明文書、モニタリングの手順書等の雛形を作成し、審査申請書類と合わせセンターのホームページに掲載している。本年度は、倫理委員会申請システムを臨床研究法に対応した申請システムに改修した。さらに、臨床研究法下を実施される研究については、病院長による適正な実施の確認が必要であるため、病院長から指名された臨床研究コーディネーター（clinical research coordinator: CRC）が確認調査を行うなど、適正な研究の遂行に寄与している。

倫理委員会は2014年4月より第1倫理委員会と第2倫理委員会に改組され、事務局は学事課から当センターに移管された。事務局の専門性を高めるために事務局機能の一部を外部委託した。又、2014年11月に倫理委員会申請システムが導入された。研究者に、審査資料の作成のための、研究計画書、同意説明文書の雛形、倫理指針を盛り込んだ作成マニュアルや、他の研究機関との業務委託契約、覚書等のサンプルを提供し、研究目的・方法に応じて過不足なく審査資料が整えられるようにしている。

当センターと従来から設置されている附属病院臨床試験センターは合同ミーティングを隔週開催して一体的運営に努めている。これに伴い治験センターのCRCは、当センターを2015年2月より兼務している。

2018年に慈恵大学の4病院（附属病院、葛飾医療センター、第三病院、柏病院）において、災害時対策の一環として「SS-MIX（Standardized Structured Medical record Information eXchange）2標

準化ストレージ」が導入され、電子カルテから診療データを抽出可能となった。当センターでは、臨床研究へ利活用することを目的に、各診療科と連携しSS-MIX2を基盤とした疾患レジストリシステムの構築を進めている。

研究は、当センターの性質上、様々な臨床研究に参加している。糖尿病・代謝・内分泌内科との共同研究では、昨年度2型糖尿病患者のHbA1c、血圧、BMI、脂質等には概年リズムがあることを明らかにしたので、今年度は、ガイドラインの治療目標値の達成率にも概年リズムがあると予想し、Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (JDDM)に登録された2年間で12回以上の測定値がある4,678名の患者データの解析を行った。HbA1cの目標値は7%以下がいいのか、8%以下でいいのか、現在、国内外の学会で活発に議論されている。本研究では両方の目標値を検討した。HbA1c、血圧(<130/80mmHg)、LDL コレステロール(<100mg/dl)のいずれの達成率も夏に高く冬に低くなるという季節変動が見られた。特に拡張期血圧(SBP)では夏冬の差が大きかった。夏季、冬季、それぞれの達成率の低下と関連が見られる患者背景などを探索し、年齢65才以上やBMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ とSBP、罹病期間10年以上とHbA1c(<7%)それぞれの達成率低下との関連性を認めた。インスリン使用とSU剤使用は3つの指標全部の低下と関連していた。AMED研究費による研究関連として、腎臓・高血圧内科との共同研究では、後方視的に収集された全国的なIgA腎症患者1,065名のデータ解析を3通りの観点から行い、いずれの解析結果も、腎生検後1年以内の治療法として、扁桃腺摘出手術は、従来治療法の併用方法によらず腎生存率を改善する可能性があることを示した。また内視鏡医学講座とのAMED研究費による共同研究では、大腸内視鏡における内視鏡診断支援(AI)プログラムの精度検証試験(RCT)のプロトコルを作成し、CRB審査通過後、試験が開始され、全被験者のエントリーが終了した。解析プログラム作成に着手している。

「点検・評価」

1. 2014年4月の当センターの設置後、倫理指針の改訂さらには臨床研究法が施行されたことから、引き続きスタッフ及び支援内容を充実していく必要がある。特に、データの信頼性確保に関する基盤整備が急務である。

2. 臨床研究の支援組織は大学組織としての「臨床研究支援センター」と附属病院組織としての「治験センター」の両者が存在する。将来的には両センターを1つの組織として設けることが望ましい。当面、両センターの運営は一体化して行っている。

3. 2019年度の臨床研究支援相談は81課題あり、本学の臨床研究のレベル向上に寄与した。

4. 2015年度から臨床研究を積極的に行っている講座を中心に、臨床研究連絡委員を選出してもらっている。昨今の臨床研究を取り巻く環境の変化は大きく、各講座において臨床研究についてより指導的な役割を果たして頂けるよう、臨床研究連絡委員の在り方について見直しが必要である。

5. 教職員に対する臨床研究に関する教育の場として、大学院共通カリキュラムの選択科目に「臨床試験方法論」を開講するとともに「臨床試験セミナー」を定期的に開催しているが、当センターの存在や役割が学内に十分には理解されていない面もあり、更に積極的な働きかけが必要と思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sakamoto M, Matsutani D, Minato S, Tsujimoto Y, Kayama Y, Takeda N, Ichikawa S, Horiuchi R, Utsunomiya K, Nishikawa M. Seasonal variations in the achievement of guideline targets for HbA_{1c}, blood pressure, and cholesterol among patients with type 2 diabetes: a nationwide population-based study (ABC Study: JDDM49). *Diabetes Care* 2019; 42(5): 816-23.
- 2) Hirano K, Matsuzaki K, Yasuda T, Nishikawa M, Yasuda Y, Koike K, Maruyama S, Yokoo T, Matsuo S, Kawamura T, Suzuki Y. Association between tonsillectomy and outcomes in patients with immunoglobulin A nephropathy. *JAMA Network Open* 2019; 2(5): e194772.
- 3) Kamba S, Kobayashi M, Koizumi A, Ono S, Hara Y, Shimamoto N, Matsui H, Furuhashi H, Ohya TR, Tamai N, Nishikawa M, Nakajima K, Sumiyama K. Intra-abdominal pressure during endoscopic full-thickness resection comparing manual and automatic control insufflation: a block-randomized porcine study. *Surg Endosc* 2020; 34(4): 1625-33.
- 4) Ueda R, Nishizaki Y, Homma Y, Sanada S, Otsuka T, Yasuno S, Matsuyama K, Yanagisawa N, Nagao M, Fujibayashi K, Nojiri S, Seo Y, Yamada N, Devos P, Daida H. Importance of quality assessment in clinical research in Japan. *Front Pharmacol* 2019; 10: 1228.
- 5) Fujita M, Nagashima K, Takahashi S, Hata A. In-

equality within a community at the neighborhood level and the incidence of mood disorders in Japan : a multilevel analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2019 ; 54(9) : 1125-31.

- 6) Koshizaka M, Ishikawa K, Ishibashi R, Maezawa Y, Sakamoto K, Uchida D, Nakamura S, Yamaga M, Yokoh H, Kobayashi A, Onishi S, Kobayashi K, Ogino J, Hashimoto N, Tokuyama H, Shimada F, Ohara E, Ishikawa T, Shoji M, Ide S, Ide K, Baba Y, Hattori A, Kitamoto T, Horikoshi T, Shimofusa R, Takahashi S, Nagashima K, Sato Y, Takemoto M, Newby LK, Yokote K, PRIME-V study group. Comparing the effects of ipragliflozin versus metformin on visceral fat reduction and metabolic dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin : a prospective, multicentre, open-label, blinded-end-point, randomised controlled study (PRIME-V study). *Diabetes Obes Metab* 2019 ; 21(8) : 1990-5.
- 7) Fujita M, Nagashima K, Takahashi S, Suzuki K, Fujisawa T, Hata A. Handheld flow meter improves COPD detectability regardless of using a conventional questionnaire : a split-sample validation study. *Respirology* 2020 ; 25(2) : 191-7.
- 8) Suichi T, Misawa S, Takahashi S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Amino H, Tsuneyama A, Suzuki Y, Nakamura K, Sato Y, Kuwabara S. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of POEMS syndrome in Japanese nationwide survey. *Neurology* 2019 ; 93(10) : e975-83.
- 9) Sasaki T, Tsuboi N, Okabayashi Y, Haruhara K, Kanzaki G, Koike K, Kobayashi A, Yamamoto I, Takahashi S, Ninomiya T, Shimizu A, Rule A, Bertram J, Yokoo T. Estimation of nephron number in living humans by combining unenhanced computed tomography with biopsy-based stereology. *Sci Rep* 2019 ; 9(1) : 14400.
- 10) 榎本駿平, 西川哲夫, 西川正子. 生存時間解析における Greenwood 式標準誤差推定の性能評価 : 無増悪生存率の各時点ごとの区間推定. 武蔵野大学数理工学センター紀要 2020 ; 5 : 1-26.

IV. 著 書

- 1) 西川正子. カプラン・マイヤー法 : 生存時間解析の基本手法 (統計学 One Point 12). 東京 : 共立出版, 2019.