

## 臨床研究支援センター

センター長 景山 茂

特命教授：景山 茂 臨床薬理学，糖尿病，  
高血圧，レギュラト  
リーサイエンス  
特任准教授：西川 正子 医学生物統計学

### 教育・研究概要

当センターは、平成26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。

臨床研究支援センターは、プロトコール作成支援部門、統計解析部門、モニタリング部門、実施支援部門、教育部門及び事務局の各機能を有する。

臨床研究支援に関する相談は平成26年9月より開始し、平成27年3月までに19課題であった。相談内容の内訳は、プロトコール作成及び統計解析方法（研究の目的とデザイン、試験の位置づけ、対照群の設定、割付けの方法、主要評価項目および設定根拠の書き方、バイアスが入らないような実施手順、評価条件や基準の明確化、データ収集方法、中止基準、統計解析方法、解析対象集団、欠測値の取り扱い方、目標被験者数、被験者数設定根拠の書き方、試験期間の見積もり方法、など）8課題、割付表作成1課題、統計解析実施10課題であった。

相談を依頼した学内の部署と課題数は、麻酔科5課題、糖尿病・代謝・内分泌内科2課題、脳神経外科、心臓外科、IT戦略室、肝胆膵外科、腫瘍・血液内科、内視鏡科、精神科は各1課題、及び看護修士学生5課題であった。

総合医科学研究センター薬物治療学研究部は、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平成26年2月より「臨床試験セミナー」を開催している。4月以降は同研究部と当センターが協力して引き続き「臨床試験セミナー」を開催している。本年度は、4月に「生存時間解析」（国立保健医療科学院 西川正子）、7月に「医学研究における利益相反」（弁護士・東京大学 児玉安司）、8月に「臨床試験の misconduct を防ぐための方策」（シミック株式会社 鈴木徳昭）、平成27年1月に「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針～疫学研究・臨床研究倫理指針の改正～」(厚生労働省 吉岡恭子)

を開催した。

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、平成27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、ここでは侵襲を伴う介入研究に対してはモニタリングが義務付けられ、又、必要に応じて監査も行うよう指示されている。これに対応するために「臨床研究の信頼性確保のための講義」を4回シリーズとして企画し、講師をシミック株式会社の鈴木徳昭氏に依頼して、第1回（平成27年2月16日）「臨床研究における倫理と被験者保護」、第2回（平成27年3月30日）「臨床研究の信頼性と信頼性を確保するために必要な方法論」を開催した。

倫理委員会は平成26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、平成26年11月に倫理委員会申請システムが導入された。当センターと従来から設置されている附属病院治験センターは一体化することが望ましいが、場所がそれぞれ大学2号館と外來棟に分かれているため、合同ミーティングを毎月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臨床研究コーディネーター（clinical research coordinator: CRC）は、当センターを平成27年2月より兼務している。

研究は、おもに生存時間解析の方法について行った。脳梗塞による死亡と脳出血による死亡など、複数のイベントタイプのうちいずれか先に起こる1つのイベントタイプしか観測できないような場合、統計的にはこれらを競合リスクと呼んでいる。競合リスクが存在するときの帰帰モデルとして、イベントタイプごとのCox比例ハザードモデルを対照とし、Lunn-McNeilの方法（ある仮定のもとで1つのモデルにより複数のイベントタイプでの各危険因子のハザード比のイベントタイプ間での差の推定・検定が可能）の性能についてシミュレーションにより性能を検討した。

生存時間解析において、癌領域の無増悪生存時間（PFS）のように、イベント発現時間が区間打ち切りデータ（例えば、増悪）と正確な時間（例えば、死

亡)が混在するデータ(部分的区間打ち切りデータ)として与えられる場合も多い。今回、臨床試験でよく見られるような状況を設定したシミュレーション(被験者数200例)により、部分的区間打ち切りデータに対する回帰モデル解析法として多く用いられている ad hoc な方法(観察打ち切り区間に対してある1つの時点(例えば、観察打ち切り区間の右端、中点など)をあたかもその時点にイベントが起こったかのように扱いCox比例ハザードモデルをあてはめる方法)を対照とし、Rのパッケージで最近利用可能になったIntCox(区間打ち切りデータ用の回帰モデル解析法)の性能を評価した。

### 「点検・評価」

1. 当センターは平成26年4月に設置されたばかりで、今後更にスタッフ及び支援内容を充実していく必要がある。

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。両者を一体化するに足る十分な場所が現在無いが、外来棟竣工の折には学内の適切な場所に両センターを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う方針である。

3. プロトコール作成の段階から当センターで関与した臨床研究のいくつかは共同研究として進行予定である。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Ooba N<sup>1)</sup>, Sato T (Tokyo Univ of Science), Wakana A (MSD), Orii T (NTT Medical Center Tokyo), Kitamura M, Kokan A (Eli Lilly Japan), Kurata H, Shimodozono Y (Kagoshima Univ), Matsui K (Showa Univ), Yoshida H, Yamaguchi T (Tohoku Univ), Kageyama S, Kubota K<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Univ of Tokyo). A prospective stratified case-cohort study on statins and multiple adverse events in Japan. PLoS One 2014; 9(5): e96919.
- 2) Kadokura T<sup>1)</sup>, Akiyama N<sup>1)</sup>, Kashiwagi A (Shiga Univ of Medical Science), Utsuno A<sup>1)</sup>, Kazuta K<sup>1)</sup>, Yoshida S<sup>1)</sup>, Nagase I<sup>1)</sup> (<sup>1</sup>Astellas Pharma), Smulders R (Astellas Pharma Global Development Europe), Kageyama S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Res Clin

Pract 2014; 106(1): p.50-6.

### II. 総説

- 1) 景山 茂. 【医師主導臨床試験への提言～今、何が求められているのか～】医師主導臨床試験の目的と信頼性確保のあり方. 医薬ジャーナル 2015; 51(1): 51-5.

### III. 学会発表

- 1) 長尾知美(大日本住友製薬), 河盛隆造(順天堂大), 加来浩平(川崎医科大学), 花房俊昭(大阪医科大学), 景山 茂, 堀田 饒(中部ろうさい病院). 速効型インスリン分泌促進薬レバグリニドのDPP-4阻害薬併用における臨床試験成績. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪, 5月. [糖尿病 2014; 57(Suppl.1): S-163]
- 2) Matsuba J (Teikyo Univ of Science), Nishikawa M, Yokoyama T (National Institute of Public Health). The analysis of multiple events in cohort study. 27th International Biometric Conference (IBC 2014). Florence, July.
- 3) Nishikawa M, Mizukami H (Sanofi), Morikawa T (Kurume Univ (formerly)), Yokoyama T (National Institute of Public Health). Remedy for 'IntCox' in partly interval-censored survival data. 35th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics (ISCB 2014). Vienna, Aug.
- 4) 西川正子. (パネルディスカッション: 社会を変革する数理工学) データサイエンティストの養成と医学統計解析の実際. 臨海副都心産官学連携シンポジウム: 2020年, そして未来へ-社会を変革する数理工学. 東京, 11月.
- 5) 西川正子, 森川敏彦(元久留米大), 水上英也(サノフィー), 横山徹爾(国立保健医療科学院). 部分区間打ち切りデータに対する 'IntCox' の適用の問題について. 日本計算機統計学会第28回シンポジウム. 恩納村, 11月.

### V. その他

- 1) 筒井孝子(兵庫県立大), 東野定律(静岡県立大), 西川正子. 全国の入院医療患者における医療処置および療養上の世話の提供実態-入院基本料タイプ別, 入院日数別看護必要度の分析- 厚生労働科学研究費補助金(政策科学総合研究事業(政策科学推進研究事業)): 平成26年度総括・分担研究報告書: 入院患者の看護必要度と看護職員配置に関する研究 2015; 32-40.
- 2) 久保田潔(元東京大, 現NPO日本医薬品安全性研究ユニット), 青木事成(中外製薬), 漆原尚巳<sup>1)</sup>, 鍵村達夫(臨床研究情報センター), 景山 茂, 小出大

介（東京大）、古閑 晃（日本イーライリリー）、佐藤 嗣道（東京理科大）、中村敏明（福井大）、中島 研（成育医療センター）、畑中直也（メルクセローノ）、平河 武（日本ベーリンガーインゲルハイム）、宮川 功（武田薬品工業）、望月真弓<sup>1)</sup>（<sup>1</sup>慶應義塾大）。「日本における適正な安全性監視計画作成のためのタスクフォース」報告書 よりよい医薬品安全性監視計画作成とチェックリスト. 薬剤疫 2014；19(1)：57-72.

3) 景山 茂. Keynote View 臨床試験の今後のあり方. 臨床研究適正評価教育機構編. 脳・心・腎血管疾患クリニック・トライアル Annual Overview 2014. 東京：ライフサイエンス出版, 2014. p.6-8.

4) 景山 茂. 【小児科領域の適応外使用 適切な薬物治療を行うためのポイント】知っておきたい適応外使用 Q&A (Q1) 医薬品の適応外使用って何？どのような適応外使用があるの？ 薬局 2015；66(2)：211-4.