

臨床研究支援センター

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

特任教授：西川 正子 医学生物統計学

教育・研究概要

臨床研究支援センターは、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。

当センターは、プロトコル作成支援部門、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4月から平成28年3月までの相談は31課題であった。相談内容の内訳は、プロトコ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、対象の選定・募集方法、割付けの方法、主要評価項目および設定根拠の書き方、バイアスがい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、目標被験者数、被験者数設定根拠の書き方、など）25課題、知的財産の相談1課題、論文査読対応（追加の解析を含む）の相談3課題、開発戦略相談2課題であった。

相談を依頼した学内の部署と課題数は、内視鏡科5課題、麻酔科学講座4課題、糖尿病・代謝・内分泌内科、脳神経外科学講座、腫瘍・血液内科、消化器・肝臓内科は各2課題、整形外科科学講座、放射線医学講座、肝胆膵外科、精神医学講座、循環器内科、歯科、実験動物研究施設、小児科学講座、法医学講座、耳鼻咽喉科学講座は各1課題、及び看護修士学生4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。同年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、10月に「優越性試験と非劣性試験」（臨床研究支援センター 西川正子）、11月「同等性試験」（臨床検査医学講座 大西明弘、臨床研究支援センター 西川正子）、平成28年1月「IRBの成り立ちから見る臨床試験の光と影」（慶應義塾大

学薬学部教授、元厚生労働省大臣官房審議官（医薬担当） 黒川達夫）、2月「医学系研究倫理指針の補償措置に対応する臨床研究保険について」（保険代理店株式会社カイトー取締役臨床研究保険営業部長金子知之）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計るために今年度より「明日から生かせる生物統計学 教育研修プログラム」を開始した。基礎編2回、応用編2回の4回シリーズとして企画し、基礎編2回（臨床研究支援センター 景山 茂、西川正子）を7月に、応用編2回（臨床研究支援センター 西川正子）を11月に開催した。

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、倫理指針に則って、侵襲を伴う介入研究の場合に必要なモニタリングの手順書、計画書雛形を作成し、センターのホームページに掲載している。モニタリングの実施支援、あるいは必要に応じ臨床研究コーディネーター（clinical research coordinator：CRC）がモニターとして直接モニタリング業務を行い、適正な研究の遂行を支援している。

臨床試験を積極的に実施している講座を中心に、臨床研究連絡委員を選任し、試験の進捗やモニタリングの実施の確認、研究分担者等への教育プログラム参加の調整等、連絡委員を通じて各講座に通知し、周知を依頼している。

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。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治療センターは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、おもに競合リスク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。昨今、ICH統計ガイドライン補遺でとりあげられるような問題となっている。臨床試験において血糖値や血圧値などの経時的データが何らかの理由により完全には観測できない(欠測になる)場合の評価方法を、競合リスクが存在する場合の考え方を応用して検討した。「軽快・改善」というイベントを客観的に定義し、欠測になることを競合リスクとして取り扱う評価方法とデザインを優越性試験および非劣性試験それぞれの状況設定で検討した。

同一の個体で2つの異なる測定方法(Measure)で同じものを観測し結果の整合性を個体内変動係数で検討するような場合、観測されたデータは対応のあるデータとなるが、例えば、痛みをVASとPain Visionで観測する場合のように個体間変動がMeasure間で異なることも多い。このような、対応のあるデータで個体間変動がMeasure間で異なる場合の個体内変動係数の比較方法を検討し、提案した。

「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. 平成27年度の臨床研究支援相談は31課題あり、本学の臨床研究のレベル向上に寄与した。

4. 今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。委員には当センター主催の「明日から生かせる生物統計学 教育研修プログラム」に優先的な案内をしている。今後、臨床研究連絡委員が各講座において臨床研究について指導的な役割を果たすことが期待される。

5. 生物統計学教育研修プログラムや臨床試験セ

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) Kawamori R (Juntendo Univ), Kaku K (Kawasaki Med Sch), Hanafusa T (Osaka Med Coll), Ioriya K (Sumitomo Dainippon Pharma), Kageyama S, Hotta N (Chubu Rosai Hosp). Clinical study of repaglinide efficacy and safety in type 2 diabetes mellitus patients with blood glucose levels inadequately controlled by sitagliptin. J Diabetes Investig 2016; 7(2): 253-9.
- 2) Kiyomi F¹⁾, Nishikawa M, Yoshida Y¹⁾, Noda K¹⁾ (¹Fukuoka Univ). Comparison of intra-individual coefficients of variation on the paired sampling data when inter-individual variations are different between measures. BMC Res Notes 2016; 9: 115.

III. 学会発表

- 1) 景山 茂. (特別企画5: 臨床研究のあり方; 原点に戻る) 臨床研究に関する規制 (Regulations on Clinical Research). 第63回日本心臓病学会学術集会. 横浜, 9月. [日心臓病学会抄 2015; 63回: 445]
- 2) 景山 茂. (シンポジウム13: 市販後の高血圧臨床研究のスタディーデザイン) 高血圧臨床試験の歴史的経緯とデザインの変遷. 第38回日本高血圧学会総会. 松山, 10月. [日高血圧会プログラム・抄集 2015; 38回: 253]
- 3) Nishikawa M. Primary effectiveness analysis when longitudinal data may not be followed completely. ISCB 2015 (36th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics). Utrecht, Aug.
- 4) Nishikawa M, Kiyomi F (Fukuoka Univ), Tango T (Ctr Med Statistics). (Contributed session 3: Clinical trials) Primary effectiveness analysis in non-inferiority study when longitudinal data may be missing. EAR-BC 2015 (East Asia Regional Biometric Conference 2015). Fukuoka, Dec. [East Asia Regional Biometric Conference 2015 Program & Abstract 2015; 61]

V. その他

- 1) 景山 茂. トランスレーショナルリサーチ 我が国のトランスレーショナルリサーチの成果と支援組織の現状. あいみっく 2015; 36(2): 26-30.
- 2) 東野定律 (静岡県立大), 西川正子, 大野賀政昭 (国立保健医療科学院), 筒井孝子 (兵庫県立大). 一般急

性期病棟入院患者の在院日数および年齢階層，認知症の有無等の要因と「重症度，看護必要度」得点の関連性。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））：入院患者の看護必要度と看護職員配置に関する研究：平成 27 年度総括・分担研究報告書 2016：85-91.