

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
教授：西川 正子	医学生物統計学
特任准教授：保野 慎治	臨床疫学，循環器病，生活習慣病
特任准教授：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、プロトコール作成支援部門、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。

臨床研究支援に関する相談は2014年9月より開始し、2018年4月から2019年3月までの相談は64課題であった。相談内容の内訳は、研究計画の立案16課題、プロトコール作成及び統計解析方法25課題、割付表作成・薬剤割付4課題、解析方法の相談24課題、解析実施7課題、論文作成10課題、論文査読対応（追加の解析を含む）の相談5課題、AMED及び文部科学省研究費申請書作成相談10課題、特定臨床研究への移行対応5課題であった。

相談を依頼した学内の部署と課題数は、内視鏡医学講座10課題、耳鼻咽喉科学講座5課題、生化学講座、糖尿病・代謝・内分泌内科は各4課題、腎臓・高血圧内科、泌尿器科学講座は各3課題、腫瘍・血液内科、外科学講座、消化器外科、整形外科科学講座、麻酔科学講座、脳神経外科学講座、リハビリテーション医学講座、柏病院消化器・肝臓内科は各2課題、神経内科、呼吸器内科、精神医学講座、小児科学講座、放射線医学講座、心臓外科学講座、上部消化管外科、乳腺・内分泌外科、産婦人科学講座、救急医学講座、病理部、遺伝子治療研究部、再生医学研究部、葛飾医療センター消化器・肝臓内科、葛飾医療センター外科、第三病院小児科、第三病院放射線部、第三病院外科、柏病院外科は各1課題であった。

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2014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2018年10月に、「循環器疾患のビッグデータとClinical Innovation Network (CIN)」(国立循環器病研究センター循環器病統合情報センター長 宮本恵宏氏)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「明日から活かせる生物統計学 教育研修プログラム」を開始した。毎年、基礎編2回、応用編2回の4回シリーズとして企画し、本年度は基礎編2回を2018年6月(臨床研究支援センター 景山 茂、西川正子)および2018年10月(臨床研究支援センター 景山 茂、西川正子、高橋 翔)に、応用編1回(臨床研究支援センター 西川正子、高橋 翔)を2019年3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、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、本学においても認定臨床研究審査委員会を設置した。倫理指針もしくは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、センターのホームページに掲載している。モニタリングについては、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うなど、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治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。

慈恵大学の4病院（本院、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」を用いた電子カルテから診療データを抽出システムが構築された。当センターでは、臨床研究へ利活用することを目的に、各診療科と連携し本システムを基盤とした疾患レジストリー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では、HbA1c、血圧、BMI、脂質等の薬力学変数には概年リズムがあることを明らかにした。また、2型糖尿病患者の薬物治療定常状態における周年リズムを加味した母集団薬力学 (PD) モデルの開発を行った。すなわち、測定月を考慮したHbA1cの変動や絶対値を評価することがリスク予測の精度を向上させると考えられるが、日常診療では、HbA1cを毎月測定するのは医療費的に難しい。スパースに採取されたデータでHbA1cなどの経時的プロフィールを推測できるように、PDモデリングの考え方を応用し、リアルワールドでの条件下でHbA1c、血圧の経時的プロフィールのモデル構築と解析プログラムの作成を行った。

【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。

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っている。

3. 2018年度の臨床研究支援相談は64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、臨床研究連絡委員会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

活かせる生物統計学 教育研修プログラム」に優先的な案内をしている。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. 「明日から活かせる生物統計学 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) Kuwabara J¹, Kuwahara K (Shinsyu Univ), Kuwabara Y¹, Yasuno S, Nakagawa Y¹, Ueshima K¹, Kimura T¹(¹ Kyoto Univ). Cross-sectional study of the association between day-to-day home blood pressure variability and visceral fat area measured using the dual impedance method. PLoS One 2018; 13(11): e0206945.
- 2) Liu J¹, Yasuno S, Oba K (Univ Tokyo), Konda M¹, Ichihara C¹, Kitao H¹, Kuwabara Y¹, Ueshima K¹(¹ Kyoto Univ). Long-term effects of antihypertensive therapy on cardiovascular events and new-onset diabetes mellitus in high-risk hypertensive patients in Japan. J Hypertens 2018; 36(9): 1921-8.
- 3) Nakao YM¹, Miyamoto Y¹, Ueshima K², Nakao K¹, Nakai M¹, Nishimura K¹, Yasuno S, Hosoda K¹, Ogawa Y (Kyushu Univ), Itoh H (Keio Univ), Ogawa H¹, Kangawa K¹(¹ Natl Cardiovascular Ctr), Nakao K²(² Kyoto Univ). Effectiveness of nationwide screening and lifestyle intervention for abdominal obesity and cardiometabolic risks in Japan: the metabolic syndrome and comprehensive lifestyle intervention study on nationwide database in Japan (MetS ACTION-J study). PLoS One 2018; 13(1): e0190862.
- 4) Koda M¹(²), Hanaoka H²), Sato T²), Fujii Y²), Hanawa M²), Takahashi S, Furuya T²), Ijima Y²), Saito J²), Kitamura M²), Ohtori S²)(² Chiba Univ), Matsumoto Y¹), Abe T¹), Watanabe K³), Hirano T³), Ohashi M³), Shoji H³), Mizouchi T³), Takahashi I³)(³ Niigata Univ), Kawahara N⁴), Kawaguchi M⁴), Orita Y⁴), Sasamoto T⁴), Yoshioka M⁴), Fujii M⁴), Yonezawa K⁴), Soma D⁴)(⁴ Kanazawa Med Univ), Taneichi H⁵), Takeuchi D⁵), Inami S⁵), Moridaira H⁵), Ueda H⁵), Asano F⁵), Shibao Y⁵)(⁵ Dokkyo Med Univ), Aita I⁶), Takeuchi Y⁶)(⁶ Tsukuba Med Ctr),

- Mimura M⁷⁾, Shimbo J⁷⁾, Someya Y⁷⁾, Ikenoue S⁷⁾, Sameda H⁷⁾, Takase K⁷⁾(⁷ Funabashi Municipal Med Ctr), Ikeda Y⁸⁾, Nakajima F⁸⁾, Hashimoto M⁸⁾, Ozawa T⁸⁾(⁸ Chiba Rosai Hosp), Hasue F⁹⁾, Fujiyoshi T⁹⁾, Kamiya K⁹⁾(⁹ Kimitsu Chuo Hosp), Watanabe M¹⁰⁾, Katoh H¹⁰⁾(¹⁰ Tokai Univ), Matsuyama Y¹¹⁾, Yamamoto Y¹¹⁾, Togawa D¹¹⁾, Hasegawa T¹¹⁾, Kobayashi S¹¹⁾, Yoshida G¹¹⁾, Oe S¹¹⁾, Banno T¹¹⁾, Arima H¹¹⁾(¹¹ Hamamatsu Univ Sch Med), Akeda K¹²⁾, Kawamoto E¹²⁾, Imai H¹²⁾, Sakakibara T¹²⁾, Sudo A¹²⁾(¹² Mie Univ), Ito Y¹³⁾, Kikuchi T¹³⁾, Osaki S¹³⁾(¹³ Kobe Red Cross Hosp), Tanaka N¹⁴⁾, Nakanishi K¹⁴⁾, Kamei N¹⁴⁾, Kotaka S¹⁴⁾(¹⁴ Hiroshima Univ), Baba H¹⁵⁾, Okudaira T¹⁵⁾, Konishi H¹⁵⁾, Yamaguchi T¹⁵⁾(¹⁵ Nagasaki Rosai Hosp), Ito K¹⁶⁾, Katayama Y¹⁶⁾, Matsumoto T¹⁶⁾, Matsumoto T¹⁶⁾, Idota M¹⁶⁾(¹⁶ Chubu Rosai Hosp), Kanno H¹⁷⁾, Aizawa T¹⁷⁾, Hashimoto K¹⁷⁾, Eto T¹⁷⁾, Sugaya T¹⁷⁾, Matsuda M¹⁷⁾(¹⁷ Tohoku Univ), Fushimi K¹⁸⁾, Nozawa S¹⁸⁾, Iwai C¹⁸⁾(¹⁸ Gifu Univ), Taguchi T¹⁹⁾, Kanchiku T¹⁹⁾, Suzuki H¹⁹⁾, Nishida N¹⁹⁾, Funaba M¹⁹⁾(¹⁹ Yamaguchi Univ), Yamazaki M¹⁾(¹ Univ Tsukuba). Study protocol for the G-SPiRiT trial: a randomized placebo-controlled, double-blinded phase III trial of granulocyte colony-stimulating factor-mediated neuroprotection for acute spinal cord injury. *BMJ Open* 2018; 8 (5) : e019083.
- 5) Fujita M¹⁾, Sugiyama M²⁾, Sato Y¹⁾, Nagashima K¹⁾, Takahashi S, Mizokami M²⁾(² Natl Ctr Global Health Med), Hata A¹⁾(¹ Chiba Univ). Hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the National Database of Japan. *J Viral Hepat* 2018; 25(11) : 1312-20.
- 6) Sato Y¹⁾, Akagi R¹⁾, Akatsu Y (Toho Univ), Matsuura Y¹⁾, Takahashi S, Yamaguchi S¹⁾, Enomoto T¹⁾, Nakagawa R¹⁾, Hoshi H¹⁾, Sasaki T¹⁾, Kimura S¹⁾, Ogawa Y¹⁾, Sadamasu A¹⁾, Ohtori S¹⁾, Sasho T¹⁾(¹ Chiba Univ). The effect of femoral bone tunnel configuration on tendon-bone healing in an anterior cruciate ligament reconstruction. *Bone Joint Res* 2018; 7 (5) : 327-35.
- 7) Fujita M¹⁾, Sato Y¹⁾, Nagashima K¹⁾, Takahashi S, Hata A¹⁾(¹ Chiba Univ). Medical costs attributable to overweight and obesity in Japanese individuals. *Obes Res Clin Pract* 2018; 12(5) : 479-84.
- 8) Goda K, Fujisaki J¹⁾, Ishihara R²⁾, Takeuchi M (Nagaoka Red Cross Hosp), Takahashi A³⁾, Takaki Y (Ashiya Central Hosp), Hirasawa D (Sendai Kousei Hosp), Momma K⁴⁾, Amano Y (New Tokyo Hosp), Yagi K⁵⁾, Furuhashi H, Shimizu T¹⁾(¹ Japanese Foundation Cancer Res, Cancer Inst Hosp), Kanetsaka T²⁾(² Int Cancer Inst), Hashimoto S⁵⁾(⁵ Niigata Univ), Ono Y (Fukuoka Univ), Yamagata T (Sendai City Med Ctr), Fujiwara J⁴⁾(⁴ Tokyo Metropolitan Cancer Infectious Disease Ctr Komagome Hosp), Azumi T (Int Univ Health Welfare), Nishikawa M, Watanabe G (Niigata Cancer Ctr Hosp), Ohkura Y (Pathology Cytology Ctr), Oyama T³⁾(³ Saku Central Hosp Advanced Care Ctr). Newly developed magnifying endoscopic classification of the Japan Esophageal Society to identify superficial Barrett's esophagus-related neoplasms. *Esophagus* 2018; 15(3) : 153-9.
- 9) 福島東浩, 澁谷有香, 小林秀嗣, 西川正子, 庄司和広. 術後の抜管に要する時間への影響因子 麻酔薬の種類か麻酔科医の熟練度か. *日臨麻会誌* 2019; 39(1) : 1-8.

III. 学会発表

- 1) Otaga M (Natl Inst Public Health), Nishikawa M, Tsutsui T (Hyogo Pref Univ). (Poster) Analysis of cause-specific hazards for discharge of hospitalized patients in acute phase hospitals in Japan using intensity of nursing care needs indexes as time-dependent variables. *IBC 2018 (X X IX International Biometric Conference)*. Barcelona, July.
- 2) Nishikawa M, Sakamoto M, Matsutani D. (Poster) Population pharmacodynamics modeling for circannual rhythms of HbA1c, Blood pressure, Lipid parameters, Body weight and BMI in type2 diabetic patients in steady state on drug treatment. *IBC 2018 (X X IX International Biometric Conference)*. Barcelona, July.
- 3) Nemoto A (Teikyo Univ), Nishikawa M. (Poster) Determining sample size for testing a specific hypothesis in population pharmacokinetic analysis when using Bayesian approach with prior information. *IBC 2018 (X X IX International Biometric Conference)*. Barcelona, July.
- 4) 坂本昌也, 西川正子, 松谷大輔, 宇都宮一典. (口頭) 日本人2型糖尿病患者におけるHbA1c, 血圧, 脂質, 体重の概年リズムの関係に関する検討. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京, 5月.
- 5) 西川正子, 坂本昌也, 松谷大輔. (口頭) 2型糖尿病患者の薬物治療定常状態における周年リズムを加味した母集団薬力学モデルの開発-HbA1cと血圧を薬力学変数として-. 日本計算機統計学会第32回シンポジウム. 彦根, 11月.

IV. 著 書

- 1) 平川晃弘¹⁾, 五所正彦²⁾監訳, 安藤英一 (アステラス・アムジェン・バイオフーマ), 五所正彦²⁾, 佐藤泰憲 (慶應義塾大), 高橋 翔, 竹内久朗 (大日本住友製薬), 長島健悟³⁾, 中水流嘉臣⁴⁾, 野間久史³⁾ (³ 統計数理研究所), 平川晃弘¹⁾ (¹ 東京大), 藤井陽介⁴⁾, 松岡伸篤⁴⁾ (⁴ ファイザー), 松永信人 (協和発酵キリン), 丸尾和司²⁾ (² 筑波大), 山田雅之 (キッセイ薬品工業) 翻訳. 臨床試験のためのアダプティブデザイン. 東京: 朝倉書店, 2018.
- 2) 西川正子. 第 I 部: 医学研究における統計的方法: 基本から発展まで 7. 計数データの解析 7.7. カッパ係数 9. 生存時間解析 9.7. 区間打ち切りデータの解析, 9.8. 競合リスク, 9.9. 有害事象の経時的発現状況の推測. 丹後俊郎 (医学統計学研究センター), 松井茂之 (名古屋大) 編. 医学統計学ハンドブック. 新版. 東京: 朝倉書店, 2018. p.158-61, 207-16.