

# つくば臨床医学研究開発機構（T-CReDO）中央管理ユニットの紹介

## — 研究事務局の視点から —

小野瀬恵里子、田畑美奈子

筑波大学医学医療系技術室

〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

### 概要

つくば臨床医学研究開発機構（Tsukuba Clinical Research & Development Organization, T-CReDO）中央管理ユニットでは、筑波大学医学医療系及び附属病院において実施される医師主導臨床試験、医師主導治験等の実施を各方面から支援しています。今回、臨床研究と T-CReDO に関する簡単な説明と、多施設共同臨床試験の支援実施内容を筆者らが担当する業務を中心にして紹介し、展望を述べます。

**キーワード：** T-CReDO、研究事務局、多施設共同臨床試験

### 1. 臨床研究および治験、臨床試験とは

医学の進歩のためには人を対象とする臨床研究を実施し、医薬品や医療機器の安全性と効果・治療方法などの科学的根拠（Evidence-Based Medicine：EBM）を検証していく必要があります。臨床研究の中でも、何らかの介入を行い、医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、患者の生活の質の向上などを目的として実施する研究が臨床試験です（図 1 参照）。臨床試験は、臨床研究の中でも人を対象として、ある特定の医学的条件に合致する将来の患者に対して最適な治療法を明らかにするために実施する計画的実験です。治験は、臨床試験の中でも医薬品の製造（輸入）承認または承認事項の一部変更を申請するために実施するものです。医師主導治験と企業主導治験があります。臨床研究中は、被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上に対する配慮が、科学的および社会的利益よりも優先されます。ニュルンベルク綱領、ヘルシンキ宣言、ベルモントレポートなどをはじめ、数々の倫理指針が出されています。わが国内で治験を実施する際には、「医薬品の臨床試験の実施の基準：Good Clinical Practice（GCP）省令」、臨床試験を実施する際には「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従うことが求められています。<sup>[1]</sup>

実施には、研究者によるリサーチクエスションの確立と実施体制として、「GCP 省令」や「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」などの関係法令、試験デザインやプロトコルの作成、各種委員会の設置、研究資金の確保、研究協力施設の選定、被験者のリクルート、モニタリング、データマネジメント、生物統計学、記録の保管、監査などの専門知識と技術支援が求められています。

### 2. 日本の臨床研究の現状

医療の質の向上に資する臨床研究は医学系研究の中でも重要な研究領域ですが、わが国では基礎研究と比較して重要視されて来ませんでした。2008 年から 2011 年までの 4 年間における主要論文への掲載数で評価した国際比較によると基礎研究は世界第 4 位ですが、臨床研究は第 25 位であり、日本の臨床研究には非常に大きな課題があります。<sup>[2]</sup>

そこで、文部科学省、厚生労働省において臨床研究を推進することの重要性が認識されると共に臨床研究活性化の取り組みが進み、全国の主要医療機関・大学において臨床研究の基盤である支援体制が整備されつつあります。



図 1. 臨床研究とは

### 3. つくば臨床医学研究開発機構（T-CReDO）の組織について

T-CReDO は、医学医療系と附属病院が協同し、主に企業主導治験を支援してきた附属病院の旧臨床研究推進・支援センターと主に医師主導臨床試験や医師主導治験を支援してきた医学医療系の旧次世代医療研究開発・教育統合（Critical Path Research and Education Integrated Leading, CREIL）センターを統合再編して平成 27 年 6 月 1 日に設立されました。医療技術に関する研究成果の育成と臨床開発等実用化に向けた支援、臨床試験等の実施の支援、医療技術の開発を目指す若手研究者の育成や臨床研究に関わる研究者の生涯教育・研修の実施などを、本学の他学系を含む研究組織及び筑波研究学園都市を中心とする国立研究開発法人・製薬会社の研究所などと協同して取り組んでいます。以下に T-CReDO の組織図を示します（図 2）。

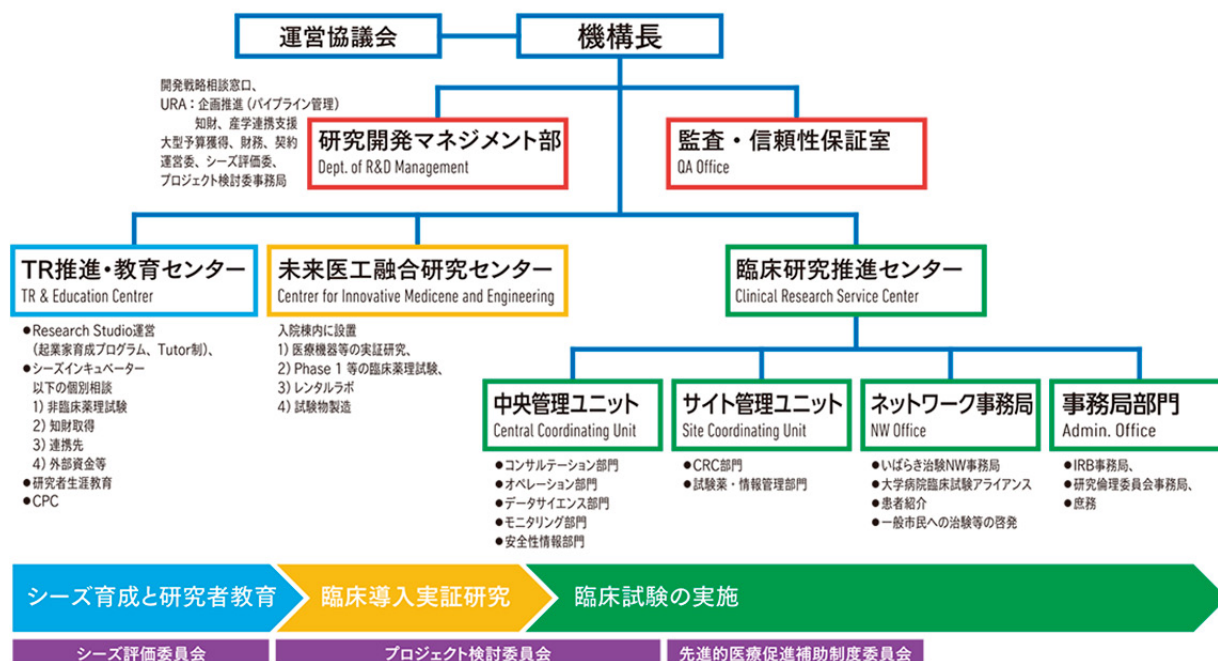


図 2. T-CReDO 組織図

## 4. 中央管理ユニットの部門紹介と業務内容について

中央管理ユニットでは他の部門と連携しながら、主に医学医療系の教員を研究責任者として実施する全国規模の多施設共同試験から単施設の臨床試験および医師主導治験まで多様な試験を運営・管理し、弾力的に支援しています。中には、他施設の医師を研究責任者とする多施設共同試験の運営・管理のみを支援するプロジェクトもあります。

中央管理ユニットには、製薬企業などでの研究開発経験者、データ解析専門家である生物統計家、治験コーディネーター（CRC）、理学療法士など、臨床研究の経験が豊富で多様なバックグラウンドを持つ教員 4 名と職員 11 名が在籍しており、お互いに尊重しあい、業務を分担・連携して、プロジェクトの計画から管理、高品質なデータ収集と解析を実施し、旧 CREIL 時代から数えると 80 以上のプロジェクトを支援しています。<sup>[3]</sup>

### 4.1 コンサルテーション部門

コンサルテーション部門では、研究実施計画を立てる段階において、診療上の疑問であるクリニカルクエスチョンをより具体化・明確化したリサーチクエスチョンに構築するための助言などをします。研究プロジェクトの開発および薬事戦略、臨床研究のプロトコル作成などに関するコンサルテーションを行います。

### 4.2 オペレーション部門

プロジェクトマネージャーを中心として、プロジェクトの進捗管理、施設対応支援、委託研究契約・資金管理など、プロジェクトの運営に関する業務を支援します。各プロジェクトの研究事務局は、事務的な実務を担当しています。

### 4.3 生物統計部門

プロジェクトの統計解析および、統計家の視点からのプロトコル作成を支援します。生物統計解析に関する相談を受け、研究デザインやサンプルサイズ的设计、評価項目の選定などを助言します。

### 4.4 データマネジメント部門

プロジェクトのプロトコル作成、電子症例報告書（EDC:Electronic Data Capture）の開発、データマネジメントやデータの保管、解析用データセットの作成などを支援します。また、データ管理に関する相談を受けています。

### 4.5 モニタリング部門

支援プロジェクトの品質管理と保証のためにモニタリングを実施し、プロトコルからの逸脱・不正が無いかを確認し、逸脱・不正が見つかった場合は改善を要求します。また、モニタリング方法に関する相談を受けています。

### 4.6 安全情報部門

支援プロジェクトの安全性情報管理を行います。研究期間中に発生した、重篤な有害事象の報告の管理や報告書の保管をします。

## 5. 多施設共同臨床試験とは

大規模な臨床試験は数多くの患者を対象として、多施設共同で同一プロトコルに基づいて実施されます。単施設で実施する臨床試験と異なり、研究責任者はプロトコルを作成後、先ず研究参加施設を広くリクルートする必要があります。全国から、その試験に該当する患者が集まると予想される医療機関の医師に対して研究計画の説明をし、研究への参加協力を

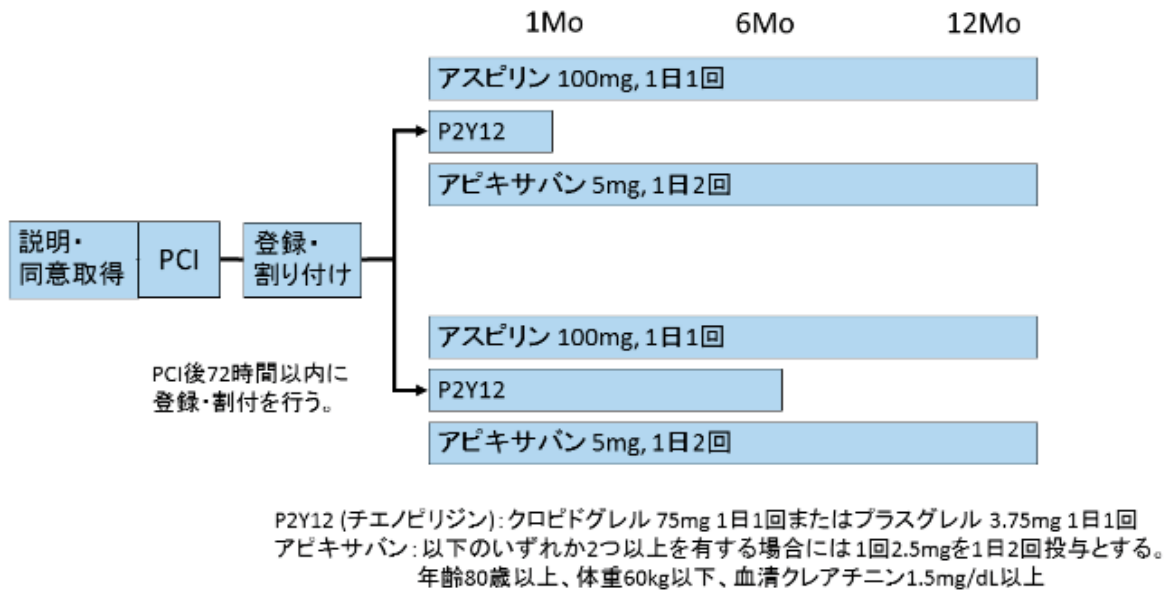


図 3. SAFE-A 研究デザイン

依頼します。

全国の医療機関と同一プロトコルで実施することで生じる雑多な研究事務局業務も、T-CReDO 中央管理ユニットにおいて支援しています。

## 6. SAFE-A 研究事務局の業務内容

研究事務局の業務内容を「心房細動を合併する冠動脈疾患症例に対するアピキサパン併用下 DAPT 投与期間に関する医師主導臨床研究 (SAFE-A)」というプロジェクト支援を例に紹介します。

### 6.1 SAFE-A study について

SAFE-A study の研究代表施設は本学の循環器内科、研究資金提供者は外資系の製薬会社、全国から合計 72 施設の医療機関が参加しています。目標症例数は 600 例、研究期間はおよそ 30 カ月、研究デザインは多施設前向き無作為化オープンラベル比較試験の大規模医師主導型多施設共同臨床試験です。既存薬の組み合わせにより安全で有効な治療法を見出すことを目的としています。

心房細動 (AF) を合併している患者の冠動脈の血行を再建するために冠動脈の狭窄部位を拡張する術法である経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 後の治療は、抗血小板薬 [アスピリン+ (クロピドグレル or プラスグレル)] の 2 剤併用療法 (DAPT) + 経口抗凝固薬の 3 剤併用療法を、6 カ月間実施することが推奨されています。しかしこの推奨は、出血リスクと虚血性イベント発生の抑制とのバランスを適切に反映しているのか、アピキサパンという新規経口抗凝固薬を使用した場合、DAPT 期間を 1 カ月に短縮した方が、出血リスクを抑え、心筋梗塞、

脳卒中、全身塞栓症の発生を抑制するなど安全で、有効性を保てるのではないかとこの研究デザインが作成されました。年齢、性別、病気のタイプやこれまでの治療歴などをもとに決められた参加基準に沿った患者に対して、研究の内容を説明し、文書による同意を得られた患者のみが被験者となります。研究者は PCI 治療後、1 年間、通常の外来診察・治療に加えて指定された服薬状況の確認、血液検査所見、有害事象、出血性合併症などの評価項目を観察・記録し EDC に入力します。研究期間中あるいは終了後、被験者に副作用などの健康被害が起こった場合は速やかに診察と治療が受けられます。また、安全確保のために研究者の判断で研究を中止したり、被験者の意思で研究参加への同意を撤回することが可能です。<sup>[4]</sup>

研究事務局の業務は研究代表者の指示のもと、プロジェクトの進捗と研究費の管理を中心に支援します。図 3 に SAFE-A study の研究デザインを、図 4 に研究開始までに研究事務局が実施する主な支援業務を示します。

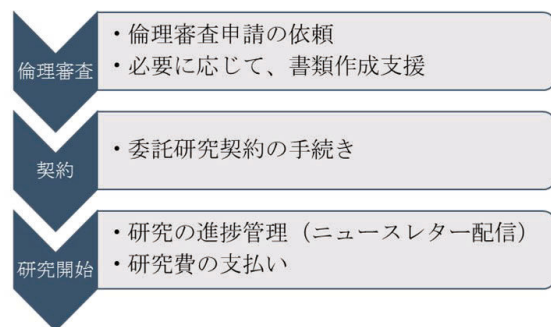


図 4. 研究開始までの主な事務局業務

	研究施設	倫理審査用資料送付	←に対する反応	倫理委員会承認連絡	倫理審査結果通知書の受領	契約手続開始	契約書合意	説明文書同意書受領	EDCアカウント登録完了	研究資料送付	登録開始
1	A病院	2015/9/7		2016/3/16	2016/3/24	2016/3/18	2016/3/22	2016/3/24	2016/4/25	2016/3/24	
2	B病院	2015/9/7	2015/10/5	2015/10/5	2015/10/9	2015/10/6	2015/10/14	2015/10/19	2015/11/30	2015/11/20	2016/2/19
3	C病院	2015/9/7		2015/9/18	2015/9/29	2015/9/24	2015/10/1	2015/10/22	2016/1/13	2015/11/20	
4	D病院	2015/9/7	2015/9/9	2016/2/26		2016/2/29		2016/10/14			
5	E病院	2015/9/7			2015/10/23	2015/10/23	2016/1/27	2015/10/23	2016/3/30	2016/3/29	2016/6/29
6	F病院	2015/9/7			2015/11/9	2015/11/9	2015/11/20	2015/11/27	2015/12/11	2015/12/3	2016/4/6
7	G病院	2015/9/7		2016/3/29	2016/4/15	2016/3/29	2016/4/4	2016/4/15	2016/4/18	2016/4/18	2016/7/12
8	H病院	2015/9/7			2015/11/24	2015/11/24	2015/11/25	2015/11/25	2015/12/11	2015/11/27	2016/7/14
9	I病院	2015/9/7	2015/12/3	2016/3/17	2016/3/28	2016/3/18	2016/3/28	2016/4/13	2016/4/5	2016/4/14	2016/8/9
10	J病院	2015/9/7		2015/11/6	2015/11/12	2015/11/12	2015/11/12	2015/11/12	2015/11/30	2015/11/20	2016/5/26
11	K病院	2015/9/7			2016/1/5	2015/12/17	2015/12/17	2016/1/18	2016/1/26	2016/1/20	2016/10/28
12	L病院	2015/9/7	2015/9/15		2015/10/8	2015/10/13	2015/10/14	2015/10/9	2015/11/25	2015/11/20	2016/5/27
13	M病院	2015/9/7			2016/1/12	2015/12/11	2015/12/18	2016/1/12	2016/1/20	2016/1/13	2016/4/5
14	N病院	2015/9/7	2015/10/23		2015/11/25	2015/11/25	2015/12/1	2015/12/8	2016/1/13	2015/12/10	
15	O病院	2015/9/7		2016/3/7	2016/3/9	2016/3/1	2016/3/7	2016/3/18	2016/4/6	2016/3/18	2016/5/18
16	P病院	2015/9/7	2015/10/30		2015/12/25	2015/12/25	2016/1/4	2015/12/28	2016/1/26	2016/1/7	
17	Q病院	2015/9/7	2015/10/2	2015/10/2	2015/10/13	2015/10/5	2015/10/13	2015/10/23	2015/11/30	2015/11/20	2016/4/13
18	R病院	2015/9/7		2015/10/7	2015/10/14	2015/10/14	2015/10/19	2015/10/20	2015/11/30	2015/11/20	2016/10/11
19	S病院	2015/9/7	2015/9/10		2015/11/25	2015/11/25	2015/11/26	2015/11/25	2015/12/14	2015/11/27	2016/1/7
20	T病院	2015/9/7		2015/11/10	2015/11/12	2015/11/12	2015/11/24	2015/11/12	2015/12/24	2015/11/27	2016/9/20

図5. SAFE-A study進捗管理票

## 6.2 キックオフミーティング・研究会の開催支援

多施設共同臨床試験においては、開始時期に合わせてプロジェクトの概要や目的、日程、研究費、管理方法などを周知し、プロジェクトの成功を導くために協力体制を強化し、参加施設を支援するためにキックオフミーティングを開催します。研究者が集まりやすい学会学術集会などを利用して「関連会議」という枠組みの中で開催されます。研究開始後も、進捗の中間報告や研究開始後に生じる問題点や質疑に答えるため研究会の実施を支援します。研究参加施設の研究者に、開催のお知らせ、出欠の確認、当日の機器の予約、軽食の手配、配布資料の準備等を支援しました。

## 6.3 研究参加施設の倫理審査申請の依頼

研究開始前に研究参加施設は、先ずそれぞれの医療機関内に設置されている「倫理審査委員会」において、研究実施の可否について倫理的・科学的観点から審査を受ける必要があります。筑波大学附属病院における倫理審査の承認を受けた後、研究参加施設の研究責任者に対して、倫理審査申請に必要なプロトコル、患者説明文同意書・同意撤回書の見本、本学の倫理審査承認書の写し、臨床研究保険証書の写しなどの資料を送付し、申請手続きの実施を依頼します。提出書類作成が膨大、煩雑であるため、研究施設によって手続きが進まない場合や支援の依頼があった場合は提出書類作成の支援をしました。

## 6.4 委託研究契約締結について

本学と研究資金を供与する製薬会社との間で共同研究契約を締結します。参加施設に対しては、それぞれ倫理審査承認後、本学との間で委託研究契約締結の手続きを進めます。研究経費の支払い方法、機密保持・個人情報の取り扱い、重篤な有害事象の発生、健康被害の補償と賠償、研究成果の帰属と公表、

記録等の保持、損害賠償などの内容を記載した、委託研究契約書（案）を参加施設の契約担当部門に提示し、双方において契約内容に合意を得るまで交渉します。T-CReDO 研究開発マネジメント部と連携を取り、本学の分任契約担当役を附属病院長として交渉を進めました。

## 6.5 症例ファイルについて

症例ファイルとは、研究に使用する資料や書類等を1つのファイルに綴じ込んだものです。ファイルの構成は、研究実施計画書、研究デザイン・スケジュールの図、有害事象報告フロー図と報告書の書式及び報告書（例）、薬剤添付文書、SAFE-A study Q&A 集、EDC システム操作説明書・EDC 入力上の注意、スクリーニング名簿、患者説明文書・同意書、スクリーニングシート、ワークシート、同意撤回書などです。

## 6.6 研究進捗管理と促進について

72 施設の医療機関が同じプロトコルで研究するとなると、施設毎の進捗度には大きな差が出てきます。そこで、施設毎の研究の進捗管理を徹底し、プロジェクトに遅れが出ない様に、遅れが見られる施設には、電話やメールで連絡を取り、必要な施設には適した時期に最適な支援を実施していくことが重要です。図5に進捗管理票の一部を示します。

## 6.7 研究参加施設への連絡（ニュースレター配信など）

研究参加施設の研究者と研究協力者に対して、定期的にニュースレターを作成し、配信しました。主な目的は、研究の促進と品質の確保です。内容は、研究の進捗状況の報告や安全性情報、研究実施上の注意事項等を中心とした構成としています。他施設の進捗状況を知るとは、研究者にとっては良い刺激となり、モチベーションアップにつながると期待しています。モニタリング部門と連携し、研究の品

質の確保のため、ある施設で起こったプロトコル逸脱例などをいち早く全施設で共有し、同様の逸脱が起こることを未然に防ぐことを目的とし、ニュースレターに掲載しています。研究の進捗の節目には、研究代表者からの挨拶等を不定期に配信しています。

## 6.8 研究の安全性の確保について

有害事象とは、試験薬などの投与を受けた患者・被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事を指し、試験薬・試験機器との因果関係は問いません。中でも、重篤な有害事象とは、①死亡・死に至るもの、②治療のための入院または入院期間の延長、③永続的または顕著な障害・障害の恐れ、④先天異常を来たすもの、⑤その他医学的に重要な状態と判断されるものであり、研究参加施設から重篤な有害事象の発生報告が挙げられた場合、プロトコルに応じた対処を指導・支援します。また、発生した重篤な有害事象を定期的に効果安全性評価委員会へ報告し、「研究継続の是非」の検討を依頼し、全研究参加施設に対しても重篤な有害事象報告をメールにて配信し共有しました。

## 6.9 研究費の管理について

本学とスポンサーである製薬会社との間で、共同研究契約書を締結し、研究費の供与を受けています。多施設共同臨床試験の研究参加施設と本学との間で、子契約となる委託研究契約書を締結します。これら、2種の契約書の内容に基づいて附属病院総務部企画管理課と連携し、研究費の管理を実施します。研究費は、マイルストーン支払（研究の進捗の節目ごとに請求）と請求書に応じた支払い（契約書に記載された特化した用途に限る）の2つに分かれています。研究費の請求時期に資料を整え、T-CReDO 研究マネジメント部と連携し請求手続きを実施します。研究参加施設に対しては、研究の進捗に応じて、半年ごとに各医療機関に研究費の支払いの手続きを実施します。

## 7. 工夫したことについて

研究事務局の業務において、患者登録数の伸び悩み（研究の遅延）への対処が最も大きな課題です。研究開始の準備が整っているにも拘らず、研究が進まない医療機関に対して、アンケートを実施し、研究の実施が遅れている原因を調査しました。主な理由として、「該当する症例がない」「診療業務、他の研究などが多忙」「研究支援者がいない」が挙がりました。医療機関の1つの診療科、研究医師において、複数の臨床試験、治験に参加しているケースも多く、研究者は、診療・教育という業務があり多忙である中で、本プロジェクトに対するモチベーションを高く保ってもらふ工夫が必要です。ニュースレターを毎週1回定期的に配信し、常にプロジェクトを意識してもらえように、また研究がスムーズに進むように、提案・お願いをしました。その中で、ニュースレターに「返信」する形で、問い合わせや

支援の依頼を受け、こまめな連絡が研究者の支援に繋がることを実感しました。また研究者は多忙なので、電話連絡をすることを躊躇してしまうことがありますが、電話での対話が「問題解決につながる。」ことを多く経験しました。

新たな研究参加施設のリクルートと研究の支援のために、研究者が参集する学術集会において、SAFE-A study ブースを設置し、ポスターを掲示し、興味がある様子の研究者に研究概要の説明と資料配布を実施しました。

## 8. 今後の課題と展望について

SAFE-A 研究事務局では研究参加施設の倫理審査申請における提出書類作成の支援を実施しました。本来は自施設で対応すべき業務ですが、医療機関毎の研究者の臨床試験の経験と実績は様々であり、多忙を極める医師による研究のスムーズな進捗のためにやむを得ない支援だと考えました。そのためにも、研究事務局の業務を遂行する上で、必要な知識とスキルの習得などに精進する必要があります。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、「GCP 省令」など各種省令や法令は、改訂され続けるものであり、常に改訂点を業務遂行においてアウトプットしていくことが求められます。筆者らは、職歴として臨床研究に関わる業務の経験が浅いので、まずは、中央管理ユニット内のスタッフに信頼されるように、また遅滞なくスピーディーな業務を遂行できるように、さらなる専門的な知識などを身につけることが重要であると考えています。

また、T-CReDO の今後の課題として、筑波大学内で開催する臨床研究の実施に関する研修の充実と機会の拡充がなされて、研究者の育成が強化されることも急務と感じています。また、医師はEBMに基づいた医療を実施する立場であると同時に、EBMを構築していく立場でもあるので、医学類のカリキュラムにおいても、臨床研究に関して系統的に学ぶ機会があることが必要ではないかと感じています。

T-CReDO 中央管理ユニットに対する全国の大学・医療機関、製薬会社など第三者から信頼を得ることも重要な課題です。常に第三者からの評価と臨床研究に関わることへの責任感を肝に銘じて業務を遂行する必要があります。T-CReDO が第三者から高評価を得て信頼される組織となることで、本学で実施する臨床研究に対する研究資金の提供やT-CReDO への支援依頼が増加することが期待されます。研究事務局の業務は、他施設との関わりが非常に多い部署です。異なるプロジェクトにおいて、再度お世話になる医療機関も多く、職員間の信頼関係を築くことの重要性を感じています。ただし、臨床研究を取り巻く研究者、患者、研究資金提供者、T-CReDO など関係者の立場は様々ですが、最も大事な「臨床研究は患者のために実施している。」ことだけは忘れてはならないと考えます。

## 9. 謝辞

本報告書を執筆するに当たり、T-CReDO 中央管理ユニットの橋本幸一先生、藤江敬子先生を始めとして中央管理ユニットの職員の方々には貴重なご指導・ご意見を賜りました。この場を借りまして深く感謝申し上げます。

## 参考文献

- [1] JSCTR 認定 GCP パスポート®教本
- [2] 医薬産業政策研究所 辰巳邦彦「主要基礎・臨床医学論文掲載数も国際比較」政策研ニュース No.35(2012年3月)
- [3] 筑波大学つくば臨床医学研究開発機構 HP;  
<http://www.s.hosp.tsukuba.ac.jp/t-credo/kikou/soshiki.htm>
- [4] Hoshi T, et al. Rationale and design of the SAFE-A study: SAFety and Effectiveness trial of Apixaban use in association with dual antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *J Cardiol* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.06.007>

# The introduction of Central Coordinatory Unit, T-CReDO (Tsukuba Clinical Research & Development Organization), University of Tsukuba. A role of study coordinatory center

Eriko Onose, Minako Tabata

Technical Service Office for Medical Science , University of Tsukuba,  
1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki, 305-8575 Japan