

【目的】

本研究は、心筋梗塞既往を有する日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者において、血液サンプルで動脈硬化、冠動脈疾患に関するバイオマーカー測定を行い積極的脂質低下・降圧療法とバイオマーカーの関連、心血管イベントとバイオマーカーの関連を目的とした、「日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的脂質低下・降圧療法と標準治療を比較するランダム化比較試験」の付随的研究である。

【方法】

- 1) 対象患者：「日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的脂質低下・降圧療法と標準治療を比較するランダム化比較試験」の対象患者のうちこの付随的研究に同意を得られた患者
- 2) 検体採取方法（一般的臨床検査と同時に採取する）
採血量 約10mL（1回あたり）
- 3) 検査項目：
特殊血液検査：NT-proBNP、高感度CRP、高分子アディポネクチン、RLP-C、MDA-LDL、AIM、RAGE
- 4) 採血スケジュール
症例登録時・試験開始6月後、1年後の3回行う。
- 5) 検査体制
佐賀大学医学部 循環器内科が行う。一部の項目は外部に測定を委託する。
- 6) 採集した検体の取り扱いについて
この研究のために集められた検体は医学的研究に利用されることを目的とし、採取した検体は匿名化した上で、外部の臨床検査機関あるいは佐賀大学医学部循環器内科にて測定し、測定済み検体について患者の同意の下で佐賀大学医学部循環器内科にて責任もって保管、研究終了後に廃棄する。また、保存に関して患者の同意が得られないときは、測定後速やかに廃棄する。
- 7) スケジュール

時期	症例登録	6ヵ月後	1年後	1年半後	2年後	2年半後	3年後
特殊血液検査	○	●	●				

○印は試験開始前に行う測定、●印は試験開始後に行う測定

- 8) 本付随的研究に関する問い合わせ先

佐賀大学医学部 循環器内科 教授 野出 孝一

〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島5丁目1-1

TEL : 0952-34-2364 FAX:0952-34-2089

患者さまへ

日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的脂質低下・降圧療法と標準治療のランダム化比較試験
バイオマーカーに関する付随的研究
血液中バイオマーカー測定のための追加の血液サンプル採取についてのお願い

1. 付随的研究（追加の検査）の目的

今回、「日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的脂質低下・降圧療法と標準治療を比較するランダム化比較試験」に参加することの同意をいただきました。この試験に追加する研究としてわれわれは下記のようなバイオマーカー（薬の効果を評価や病気の様子を評価するための血液中のタンパク質など）測定を計画しています。これらは通常の検査に比べ、感度良く、より詳細に病気の経過、薬剤の効果や安全性を検討できると考えられます。しかし、新しい項目のため、まだ保険で実施することはできません。担当の先生と試験に参加された患者さまのご判断をあおぎ、ご了解を得た場合に限り追加の血液サンプルをいただいて実施することと致しました。通常の検査の際 10ml 多く採血させていただければ検査は可能です。

特殊血液検査（NT-proBNP、高感度 CRP、高分子アディポネクチン、RLP-C、MDA-LDL、AIM、RAGE）

2. 付随的研究の方法

採血を登録時、6ヵ月後、1年後の3回行います。1回あたり約10mlの血液で検査が可能です。以上の採血検査は、健康保険は適応されませんが、費用は担当施設の研究費で賄うので、患者さまに費用は一切かかりません。通常の検査の際、10ml 多く採血させていただきます。

詳しい検査の説明については、担当の先生にお聞き下さい。

3. この研究（追加の検査）への同意と撤回は自由です。研究に参加しなくても不利益は受けません。また、参加した場合でもプライバシーは保護されます。

この試験で集めた患者さまの特殊血液検査の検体は個人情報保護のもと臨床検査機関（株式会社 エスアールエル等）で測定します。測定した検体は、佐賀大学医学部循環器内科で研究終了後まであなたのお名前を匿名化し厳重に保管いたします。検体は将来、再検査やその他の検査の為に、二次利用する可能性があります。保管および二次利用に協力いただけない場合は速やかに廃棄いたしますので、担当医師にその旨をお伝えいただくとともに、同意書の所定の欄にも記載下さい。この研究への参加への同意を撤回した場合、検体は廃棄いたします。

検体保管管理責任者：野出孝一 佐賀大学医学部附属病院循環器内科教授

バイオマーカーに関する付随的研究に関する同意文書

試験題目：日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的脂質低下・降圧療法と標準治療のランダム化比較試験 バイオマーカーに関する付随的研究

私は、この研究に参加するにあたり、次の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解しましたので、下記付随的研究に参加することに同意します。

1. 付随的研究の目的
2. 付随的研究の方法
3. 参加への同意と撤回は自由であること。
4. プライバシーは保護されること。
5. あらたな費用負担は生じないこと

◆検体の保管並びに二次利用について

(①同意します・②同意しません、速やかに廃棄して下さい。) いずれかに○印

(本人)

同意年月日：_____年 月 日

住 所：_____

氏名(署名)：_____ 印

(本人が同意できない状態にある場合)

同意年月日：_____年 月 日

法定代理人(患者さまとの続柄)：_____

住 所：_____

氏名(署名)：_____ 印

(担当医師)

説明年月日：_____年 月 日

診療科：_____

担当医師名(身分：_____)：_____

添付資料 5

観察開始時血圧と心血管イベントに関する解析

日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的脂質低下・降圧療法の妥当性を問う観察研究

血圧レベルとイベント発症

背景

- 欧米のエビデンスは、CHD患者における積極的血圧・脂質低下療法が予後を改善する事を示している
JACC 2006; 48: 438
Lancet 2003; 362: 1527
- DM合併CHD患者の増加は、日本人でも積極的なリスク管理の必要性を示している
- 過去の日本人における臨床試験では、MIや死亡における明確なリスク低下を証明できていない
Lancet 2007; 369: 1431
Hypertension 2008; 51: 393

本研究の目的

日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者において積極的脂質低下・降圧療法の妥当性を問うランダム化臨床試験・および観察研究を実施し適切な薬物治療の確立を目指す

対象者

- 患者選択基準
20歳以上の2型糖尿病で、冠動脈疾患を有するもの
冠動脈疾患の定義は
1)冠動脈造影検査で有意狭窄病変が確認されているもの
2)急性冠症候群の既往
3)PCIやCABG実施の既往
- 除外基準
悪性新生物に罹患している患者

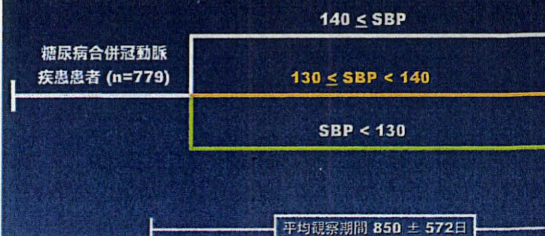
研究デザイン

- 今回の解析結果は、観察開始時の血圧レベルとイベント発症の関連に関する解析を行った

積極降圧群: SBP < 130
血圧コントロール群: 130 ≤ SBP < 140
血圧不良群: 140 ≤ SBP

研究デザイン

- 前向き観察研究



主要評価項目

1. 総死亡
2. 急性心筋梗塞
3. 脳卒中

脳梗塞, 脳出血, くも膜下出血

研究協力施設

琉球大学医学部附属病院
ちばなクリニック
大道中央病院
豊見城中央病院
南部医療センター
沖縄赤十字病院
南部徳洲会病院
牧港中央病院
与那原中央病院

大阪市立総合病院
佐賀大学
自治医科大学大宮病院
島根大学
広島赤十字原爆病院
広島大学
徳島大学
済生会二日市病院
大阪掖済会病院

平成22年12月現在登録状況

施設名	登録症例数
豊見城中央病院	300
沖縄赤十字病院	87
琉球大学病院	87
南部医療センター	128
与那原中央病院	82
ちばなクリニック	509
大道中央病院	216
南部徳洲会病院	130
大阪市立総合病院	192
自治医科大学病院	824
総登録症例数 2,555件	

対象者背景

	SBP < 130 n=265	130 ≤ SBP < 140 n=143	140 ≤ SBP n=328
男性 - %	69	71	59
年齢 - 歳	66.1 (10.5)	67.6 (9.0)	67.7 (10.0)
既往症 - %			
糖尿病	100	100	100
高血圧	68	75	100
脂質	51	62	58
高脂血症	91	87	87
喫煙歴	29	22	20
脳卒中	14	20	19
心筋梗塞	39	25	21
PCIの既往	39	27	23
CABG	8	6	6

身体所見・心血管リスク・生活習慣

	SBP < 130	130 ≤ SBP < 140	140 ≤ SBP
血圧 - mmHg			
収縮期血圧	116 (10)	134 (3)	155 (13)
拡張期血圧	67 (10)	74 (10)	81 (13)
心拍数 - bpm	75 (13)	77 (13)	79 (14)
Body mass index	25.3 (3.6)	26.0 (3.6)	26.3 (4.3)
脂質 - mg/dl			
総コレステロール	181 (41)	187 (39)	197 (47)
HDLコレステロール	44 (12)	45 (11)	48 (17)
LDLコレステロール	107 (33)	112 (36)	115 (44)
中性脂肪	167 (112)	159 (93)	193 (154)
HbA1c - %	7.2 (1.6)	7.0 (1.3)	7.1 (1.5)
左室駆出率 - %	59 (14)	61 (14)	64 (12)

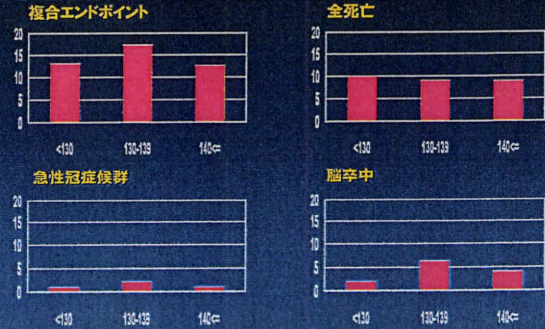
内服薬

	SBP < 130	130 ≤ SBP < 140	140 ≤ SBP
カルシウム拮抗薬 - %	36	45	60
ARB - %	32	38	48
β遮断薬 - %	30	16	28
ACE阻害薬 - %	30	29	22
利尿薬 - %	30	19	29
α遮断薬 - %	1	3	4
スタチン - %	63	59	55
アスピリン - %	93	86	85
亜硝酸薬 - %	32	30	25

イベント発症数

1. 複合エンドポイント 111症例
2. 総死亡 77症例
3. 急性心筋梗塞 10症例
4. 脳卒中 28症例

観察開始時の収縮期血圧とイベント発症頻度



COX解析の結果

Variables	ハザード比	(95%信頼区間)	p
血圧カテゴリー			
SBP < 130	0.69	0.31 - 1.56	NS
130 < SBP < 140	1.000	Reference	
140 < SBP	0.86	0.59 - 1.28	NS
年齢, 1圧毎	1.00	0.97 - 1.03	NS
性 vs 女性	1.03	0.52 - 2.14	NS
喫煙	1.09	0.48 - 2.29	NS
肥満	0.53	0.29 - 0.97	0.041
左心機能 vs EF ≥ 50%	4.28	2.25 - 7.99	<0.0001
LDLコレステロール, 1mg/dl毎	1.01	0.99 - 1.01	NS
スタチン	0.53	0.29 - 0.98	0.042
脳卒中	2.17	1.06 - 4.25	0.035
心筋梗塞	0.85	0.41 - 1.70	NS
HbA1c, 1%毎	0.81	0.54 - 1.00	NS

Summary

1. 観察開始時の血圧レベルは、糖尿病合併冠動脈疾患患者のイベント発症と関連を認めなかった
2. 脳卒中の既往・心機能の低下は有意にイベント発症の増加と関連していた
3. スタチンの使用は、イベント発症抑制と関連していた

II. 分担研究報告書

日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者において積極的脂質低下・
降圧療法の妥当性を問うランダム化臨床試験および観察研究に
おける研究支援

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者において積極的脂質低下・降圧療法の
妥当性を問うランダム化臨床試験および観察研究における研究支援

仲田清剛、新崎修、大屋祐輔、島田健永、野出孝一、
植田育子、植田真一郎 田邊里美（研究協力者）

琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学

研究要旨 本邦における冠動脈疾患患者における積極的脂質低下
および降圧治療の妥当性を評価するために糖尿病合併冠動脈疾患
の前向きコホート研究および心筋梗塞既往を持つ糖尿病合併冠動
脈疾患患者において積極的治療と標準的治療を比較するランダム
化比較試験(RCT)において臨床研究コーディネーターによる精度
の高いデータ収集とフォローアップ研究支援体制を構築した。

A. 研究目的

省令 GCP が適用されない医師主導型研究ではランダム化比較試験にせよ、観察試験研究にせよ自律的なデータの信頼性の担保が必要とされる。医師主導型といいつつ実は企業の seeding trial でしかない研究も多いが、真の中立的な試験においてはスタッフを雇用するのに十分な研究費が得られないことも多い。本研究でも雇用できる臨床研究コーディネーター（CRC）の数は限られており、その支援スタッフでどのように信頼性のあるデータを効率よく収集するかが課題であった。本研究では CRC による支援体制計画と実施状況を報告し、考察を加えた。

本研究は「日本人糖尿病合併冠動脈疾患

患者における積極的脂質低下、降圧に関する観察研究」と「日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的脂質低下、降圧に関するランダム化比較試験」からなり、前者においても半年おきに血圧、LDL コレステロール値、心血管イベント(死亡、心筋梗塞、脳卒中)を記録し、それらを時間依存性変数として解析を行うため、通常のコホート研究よりも研究支援の必要性が高い。後者はランダム化比較試験としての支援が必要であるが、薬剤ではなく、治療方針の割り付けに関する被験者への説明と同意や開始後のアドヒアランスのチェック、オープン試験であるが故のイベント報告の難しさなど課題も多い。

B. 研究方法

B.1. 日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的脂質低下、降圧に関する観察研究

20歳以上の2型糖尿病で、冠動脈疾患を持つ患者8000名を対象とした。冠動脈疾患の定義は1)2005年1月以降に冠動脈造影検査で冠動脈に有意狭窄(AHA分類で75%以上の狭窄病変)が確認されている患者 2)急性冠症候群の既往 3)PCIやCABG実施の既往である。悪性腫瘍に罹患している患者は対象としない。研究デザインは前向きコホート研究で日常の診療を超えた検査、薬物、非薬物の介入は行わない。施設の倫理委員会へ申請し、承認をうけるが、研究の内容から患者個々の同意は必要としないと判断している。登録期間は2年、観察期間5年である。主要評価項目は死亡、心筋梗塞、脳卒中とするが、臨床試験と同様にイベント評価委員会による判定とする。

患者登録はまず分担研究施設の2006年以降の心臓カテーテル検査レポートをデータベース化し、あるいはデータベース化されたレポートにアクセスし、糖尿病合併冠動脈疾患患者を選択した。その後診療録にアクセスして登録基準に合致するかをCRCが確認して、必要な情報(冠動脈造影の結果、既往歴、患者背景、使用薬剤、危険因子管理状況など)を得た。データマネジャーとの共同作業でベースラインデータベースを構築した。その後半年毎の血圧や脂質、血糖値、イベント発生状況を施設訪問により記録した。登

録時に記録する情報はデータ記載日・年齢・性・身長・体重・血圧・心拍数・既往歴(糖尿病歴・高血圧・高脂血症・心筋梗塞・冠動脈バイパス術・冠動脈インターベンション・その他)・生活習慣(喫煙)・心エコー図所見(EF)・空腹時あるいは随時血糖・HbA1c・総コレステロール・HDLコレステロール・LDLコレステロール・中性脂肪・クレアチニン・尿タンパク定性・冠動脈造影所見・内服薬情報(抗血小板薬・高脂血症治療薬・DM治療薬・降圧薬、抗狭心症薬)であり、経過観察時(6ヶ月おき)にはデータ記載日・体重・血圧・心拍数・空腹時あるいは随時血糖・HbA1c・総コレステロール・HDLコレステロール・LDLコレステロール・中性脂肪・クレアチニン・スタチン服用の有無・イベント発症日・イベント内容である。

B.2. 日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的脂質低下、降圧に関するランダム化比較試験

本研究は観察研究で登録した患者のうち急性冠症候群の既往を有する患者を対象として、積極的治療(LDLコレステロール70-85 mg/dl、収縮期血圧120mmHgを目標)と標準治療(ガイドライン推奨値を目標)群にランダムに割り付け、死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症を一次複合エンドポイントとして3年間の観察を行う。

CRCによる支援としては観察研究で登録した患者から、ランダム化比較試験の選

択基準に合致し、除外基準に抵触しない患者を選択すること (pre screening)、この患者に関して、主治医に登録可能であることを知らせ、さらに詳細な、最新の情報に基づいて登録を検討してもらうことである。主治医が登録可能と判断すれば、外来日に待機し、主治医の説明の後、別室で詳細な説明を行い、同意を取得する。その後半年おきに検査の依頼、イベント発症時には報告書の作成を行う。(添付資料 5)

C. 結果と進捗

C.1. 日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的脂質低下、降圧に関する観察研究

現在約 4000 名の患者を登録し、血圧や脂質の記録、イベント発生状況の記録、転帰の記録などフォローアップを施設訪問により実施している。

C.2. 日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的脂質低下、降圧に関するランダム化比較試験

プロトコルが数回改訂された後、WEB による登録割り付けシステムが完成し患者登録が開始された。登録にあたっては CRC が主任研究者と共に分担研究施設に出向き、医師に登録手順について説明を行った。

D. 考察

D.1. 日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的脂質低下、降圧に関する観察研究

今回分担研究施設の負担を軽減するため

に、心臓カテーテル検査のデータベースから、CRC が診療録にアクセスしながら適合する患者を選択する方法をとった。臨床研究において最も重要な点は入り口すなわち対象となる患者を明確に定義し、選択することであるが、今回、この部分を施設に任せることになりがちな観察研究においても CRC の支援を行うことによって正確な患者登録が可能になったと考えられる。またイベントや検査値の報告も従来のコホート研究は施設がアンケート等に答える形か、自発的な報告書を要求されることが多かったが、本研究では臨床試験に近い形でフォローアップを実施しており、データ管理の精度は従来のコホート研究よりも高いと考えられる。コホート研究は内的妥当性の点でランダム化比較試験に劣ると考えられているが、ランダム化ができないことによる交絡因子の残存に加え、データ収集が施設任せになり、データの精度が落ちることも一つの原因である。本研究のような手法はコホート研究の欠点を補うものであり、今後の Comparative effectiveness research 実施に活かせるものである。

D.2. 日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的脂質低下、降圧に関するランダム化比較試験

本邦ではこのような医師主導型臨床試験では省令 GCP の遵守が義務づけられてはならず、研究者は自発的、自律的に患者の安全性を確保し、データの信頼性を高

める必要がある。CRCによるデータベース
に基づいた pre screening の実施、主治
医との連携、十分な時間をとっての同意
説明、その後のフォローアップ、イベン
ト報告はこの目的に適うものである。も
ちろん本研究でも設置されているような
第三者機関（独立データモニタリング委
員会）や施設の倫理委員会への報告に関
しても主治医のみにその責を負わせるの
ではなく、CRCと共同作業をおこなうこと
で負担は減り、試験の透明性が確保でき
る。

E. 結論

CRCによる支援によりコホート研究およ
び医師主導型臨床試験において結果の信
頼性を高めることができる。支援により
従来の前者の欠点を補うことが可能であ
り、GCP遵守を義務づけられていない後者
の質を高める。また厚生労働省の臨床研
究に関する倫理指針を遵守する上でも
CRC支援は必須である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G.1. 論文発表

なし

G.2. 学会発表

なし

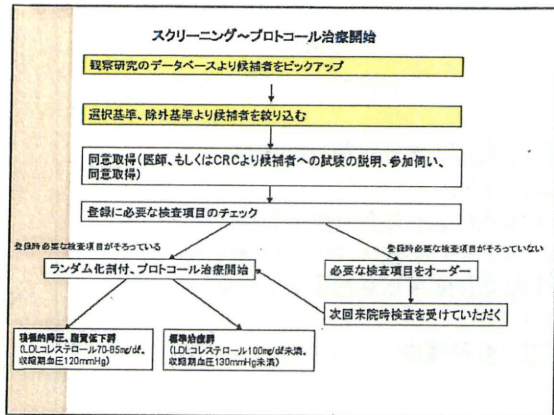
H. 知的所有権の取得状況

添付資料 6

研究支援 ランダム化比較試験

日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における
積極的脂質低下・降圧療法と標準治療の
ランダム化比較試験

琉球大学医学部
臨床薬理学講座CRC

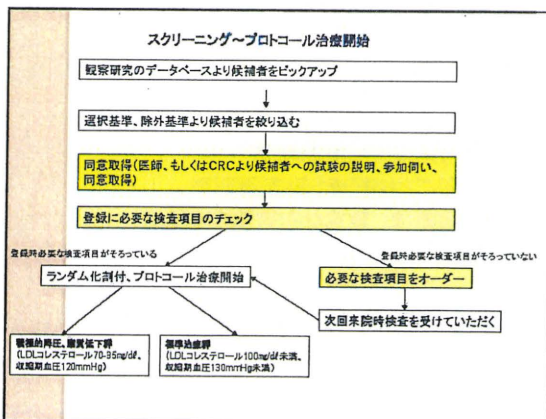


選択基準

- ①心筋梗塞の既往がある
 - ②2型糖尿病を合併している
 - ③20歳以上
 - ④-1. 同意取得前、あるいは登録前1年間の血圧が、外来収縮期血圧130mmHg以上
※血圧は2回以上130mmHg以上を呈するものとする
 - ④-2. 同意取得前、あるいは登録前1年間のLDLコレステロールが、100mg/dl以上
- ④の1か2、いずれかを満たす

除外基準

- ①活動性の悪性腫瘍に罹患している患者(無病期間3年未満)
 - ②慢性腎不全により維持透析中の患者
 - ③スタチン系薬剤が禁忌
 - ④心筋梗塞、脳卒中、急性冠症候群とみなされる不安定狭心症発症3ヶ月以内
 - ⑤妊娠あるいは授乳中
 - ⑥その他主治医が積極的脂質低下、降圧が適切でないと判断した患者、試験参加が不可能と考えた患者
- *心不全、腎機能に関しては基準を設けず、主治医の判断により適否を決定する。



観察・検査・評価項目及び実施時期

	基 礎 値	六 ヶ 月 後	一 年 後	一 年 半 後	二 年 後	二 年 半 後	三 年 後
身長	*						
体重	*	*	*	*	*	*	*
血圧	*	*	*	*	*	*	*
脈拍	*	*	*	*	*	*	*
西医学 (糖尿病も含む)	*						
生化学検査	*						
心電図	*						
心エコー図	*						
生化学検査	*						
クレアチニン	*						*
尿タンパク	*	*			*		*
F-Ga	*	*	*	*	*	*	*
HDL-C	*	*	*	*	*	*	*
TG	*	*	*	*	*	*	*
LDL-C	*	*	*	*	*	*	*
Na	*	*	*	*	*	*	*
カリウム	*	*	*	*	*	*	*
HbA1c	*	*	*	*	*	*	*
血尿	*	*	*	*	*	*	*

登録に必要な検査項目

CRCがチェックし、検査オーダー依頼する

- 登録または同意取得前1年以内
TC、TG、HDL、(LDL)
- 登録または同意取得前半以内
Cr、尿たんぱく定性、血糖(随時血糖可)、HbA1C
- 登録または同意取得前後半年以内
心エコー
- 喫煙歴の確認(吸う、吸わない、やめた)

同意取得

登録対象となりうる患者様に対し、同意取得を行う

医師より研究についての説明

↓

CRCからより詳しい説明

↓

同意取得

スクリーニング～プロトコル治療開始

観察研究のデータベースより候補者をピックアップ

選択基準、除外基準より候補者を絞り込む

同意取得(医師、もしくはCRCより候補者への試験の説明、参加同意、同意取得)

登録に必要な検査項目のチェック

登録に必要な検査項目がそろっている

ランダム化割付、プロトコル治療開始

積極的群
(LDLコレステロール70-85mg/dl、
収縮期血圧120mmHg未満)

標準治療群
(LDLコレステロール100mg/dl未満、
収縮期血圧130mmHg未満)

登録に必要な検査項目がそろっていない

必要な検査項目をオーダー

次回来院時検査を受けていただく

登録

同意取得後、データセンターにて登録

↓

ランダム化割付

割付結果を報告(電子カルテに記載)

↓

プロトコル治療の開始

- ・標準治療群
- ・積極的治療群

割付治療

- 標準治療群(ガイドライン治療)
収縮期血圧 130mmHg未満
LDLコレステロール 100mg/dl未満
- 積極的治療群
収縮期血圧 120mmHg未満
LDLコレステロール 70～85mg/dl

* 使用薬剤の制限なし(承認用量内)

研究期間

- プロトコル治療 3年間
割付に沿った治療継続
半年ごとに検査、調査票記載
有害事象、重篤な有害事象の確認
イベントの確認
- プロトコル終了後の観察期間 7年間
合計10年間

プロトコル治療の中止

- 患者本人のプロトコル治療中止希望
- 患者本人の同意撤回
- 有害事象やイベント発生により、主治医が割付られた治療プロトコルの遵守が困難、不適切と判断した場合
- その他主治医の判断でプロトコル治療の中止を必要とする場合

* 患者本人の同意撤回以外は観察は継続

安全性の評価(報告の対象となるもの)

● 重篤な有害事象

- ・治療のための入院、または入院期間の延長が必要
- ・死亡、または死亡につながる恐れのあるもの
- ・障害、または障害につながる恐れのあるもの

● 重要な有害事象

1. 横紋筋融解症 ミオパシーの症状に加え、血中、尿中のミオグロビン上昇、急性腎不全など(通常入院を要するため、重篤な有害事象として取り扱われる)
2. ミオパシー 広範な筋肉痛、筋肉の圧痛などの症状とCPKの上昇(正常の5倍以上)
3. 肝機能障害 AST、ALTの著しい上昇(正常の3倍以上)
4. 失神
5. 低血圧(収縮期血圧90mmHg以下)および起立時の非回転性めまい
6. 腎機能低下 eGFR <30ml/min/1.73m²
7. 低または高カリウム血清カリウム値が3.2 mmol/L未満または6.0 mmol/L以上

イベント

- 急性心筋梗塞
- 不安定狭心症
- 脳卒中
(脳梗塞、脳出血、くも膜下出血)
- 死亡

事務局連絡先

電話：098-895-1195

FAX：098-895-1447

琉球大学医学部 臨床薬理学講座

事務局 小波津睦代

添付資料 7

発表論文

未来の臨床試験

大規模ランダム化比較試験の限界と克服

植田 真一郎

総説

未来の臨床研究 大規模ランダム化比較試験の限界と克服

植田 真一郎*

真のアウトカムを評価する大規模ランダム化 臨床試験の意義

A. ランダム化の必要性

臨床研究の目的は暴露因子や介入とアウトカムの間の因果関係の有無を評価することであるが、両者に関連する交絡因子とその混入の結果生じるバイアスを除去する必要がある。交絡因子の除去のためのいくつかの研究デザインや統計解析の手法が存在するがランダム化割り付けは最も有用な手法のひとつである。観察研究においても補正や propensity score の使用などで交絡因子を除去することは可能であるが、未知の因子については対処できない。例としてホルモン補充療法はかつて1990年代に大規模な看護師を対象としたコホート研究によって心筋梗塞のリスクを減少させると報告された¹⁾。しかし後にランダム化比較試験 (Randomised controlled trial: RCT) を実施するとプラセブ群よりもむしろ心筋梗塞のリスクは高いと逆の結果になった²⁾。この理由については色々議論されているが、

ホルモン補充療法を受けるという患者側の因子(健康に関心が高い, 学歴, 経済状況), 医師の患者選択(より健康な対象者に投与)などが交絡因子として働いたと考えられる。後述するようにRCTには種々の問題はあるが, ある治療介入の妥当性を検証するには必要な研究デザインであることは異論を待たない。

B. 大規模であることの必要性

「大規模」とは十分な検出力をもつ症例数を意味する。確立した疾患の治療介入がない時代においては有効性を証明することは比較的容易であり, 必要症例数も少ない。高血圧のはじめてのRCTであるVA研究ではわずか一群70人程度の症例数で降圧治療の有効性を証明できた³⁾。しかし治療の必要性が認識され, 治療薬の開発, 使用が進むにつれ, ある治療法がこれまでの治療法と比較して優れていることを示すことは困難になってくる。またそのような状況では単独の薬剤がある疾患のリスクを劇的に減少させることも考えにくい。例えば表1に示すように循環器領域で十分なエビデンス

表1 臨床試験で報告された, 循環器薬の死亡リスク低下

	疾患	患者数	相対リスク低下	絶対リスク低下
アスピリン	心筋梗塞	18,773	23%	2.4%
β 遮断薬		28,970	18%	1.8%
ACE阻害薬		101,000	13%	1.3%
アスピリン	2次予防	54,360	15%	1.2%
β 遮断薬		20,312	21%	2.1%
スタチン		17,617	23%	2.7%
ACE阻害薬	心不全	7,105	23%	6.1%
β 遮断薬		12,385	26%	4.0%
スピロノラクトン		1,663	30%	11%

*琉球大学大学院医学研究科臨床薬理学

スを持つとしてガイドラインに掲載されるような薬剤でもリスク減少はプラセボとの比較においてせいぜい20%前後である。つまり良くても20%程度の差を両群とも少なくともこれまでの標準的な治療を行った上で、検出しなければならないので、多くの症例数を必要とすることになる。

C. 真のアウトカムの評価する必要性

通常治験では代用のエンドポイントを用いて薬効を評価する。降圧薬なら血圧、高脂血症薬はLDL コレステロール、抗不整脈薬であれば不整脈の消失が薬効とされる。しかし診療におけるこれらの薬剤を用いた治療の目的は脳卒中、心筋梗塞、心筋梗塞後の不整脈死亡のリスク減少である。治験ではあくまで代用のアウトカムの改善が真のアウトカムを改善させるという前提で評価されている。この前提が必ずしも正しくない場合があり、したがって市販された後、真のアウトカムへの効果を評価する臨床試験が必要とされる。実際CAST試験では心筋梗塞後の不整脈に対して有効な抗不整脈薬とプラセボを、死亡をアウトカムとして比較したが、むしろ抗不整脈薬は死亡リスクを高めるという結果になった⁴⁾。また生物学的な理論はかならずしも現実の診療にあてはまらない。レニン-アンジオテンシン系は動脈硬化性疾患の発症、進展に関与しているとされ、事実基礎的な生命科学研究による実験的エビデンスは多い。この理論に基づいてACE阻害薬とアンジオテンシンII受容体拮抗薬の併用によるこの系のより厳格な抑制が動脈硬化性疾患をもつ患者の予後を改善させる、という仮説を検証するためのRCTが実施された。しかしACE阻害薬単独の治療と比べ予後は改善されず、むしろ安全性の問題が生じることが判明した⁵⁾。これらの事例は治療法の妥当性に関しては理論や代用アウトカムでは不十分でかならず真のアウトカムで評価しなければならないことを示唆している。

ランダム化比較試験による治療法の妥当性検証の限界

A. 患者や疾患の多様性への対処が不可能

RCTはあくまで確率論的な、集団でのリスクを比較する。つまり均一な集団としてのリスクを評価する研究手法である。しかし患者背景も疾患そ

のものも多様であり、そこには対処していない。どちらかという臨床試験の決定論的な実際の診療において個々の患者へ結果を適用することは必ずしも容易ではない。年齢、合併症、性別などのサブグループ解析は可能であるが、これはあくまで逆に治療効果の(背景の多様性を超えた)一貫性を証明するものであり、多様性の克服はできない。

B. 外的妥当性の問題

ランダム化比較試験は患者を選択しており、現実世界の診療での患者と異なるという議論がある。これが「選択バイアス」となるという意見もあるが、これには筆者は賛同しない。選択バイアスとはむしろ効きそうな患者に薬剤を投与するなど、対象者と薬剤の間に交絡因子が存在することにより発生するバイアスと考える。このバイアスはランダム化割り付けでは発生しない。ランダム化比較試験、特に新薬の薬効の評価が適応拡大のための臨床試験では生物学的ノイズを減らして薬効を明確に証明するため、また安全性を確保するため、患者の選択が行われる。除外の対象となるのは合併症を有する患者、多剤併用患者、高齢者、女性などである。しかし現実世界の診療の現場ではこのような患者が多い。試験の適合基準を満たし、除外基準に抵触しなくても、ランダム化の前に試験薬を(多くは少量)投与し、副作用が出現するようなら除外する、あるいはあまりにアドヒアランスの悪い患者は除外するなどの方法も用いられることがある。このような理由で、一部のランダム化比較試験は効果(効能)や安全性を過大評価しており、実際の診療ではかならずしも同じ結果が得られない、すなわち外的妥当性の問題が指摘されている。

C. 時間軸の問題(図1)

動脈硬化性疾患の場合、服薬する期間は少なく見積もっても10年以上になる。しかし多くのこの領域の臨床試験期間は3年または5年であり、長期間にわたる介入の妥当性を評価しにくい。短期間で評価するためにはエンドポイントとなる心血管イベント(心筋梗塞や脳卒中)を多く発生するハイリスク患者を対象とするか、重篤でない、客観性に乏しいエンドポイント(狭心症での入院)を組み合わせた複合エンドポイントを使用せざるを得ず、低リスクの患者での疑問の解決にはならず、結果の信頼性も落ちることになる。