

Duke Clinical Research Institute (DCRI)

- An academic research organization (ARO)
- Institute of Duke University
- 180 faculty
- 1200 operational personnel
 - All functions of a medium sized CRO

Mission

To develop and share knowledge to improve the care of patients around the world through innovative clinical research

Duke Clinical Research Institute
From Thought Leadership to Clinical Practice

Academic Leadership in ARISTOTLE

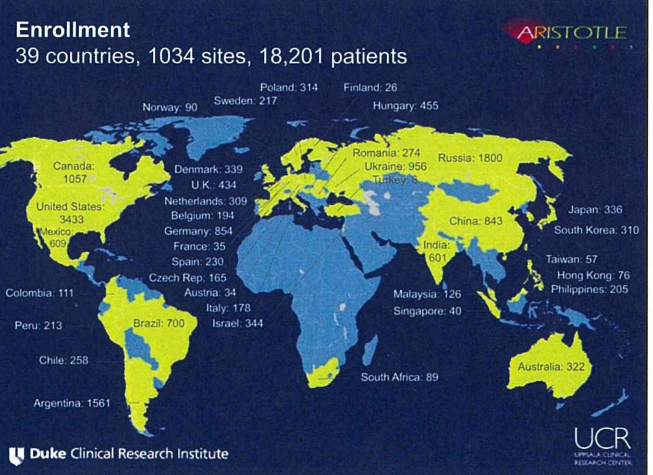
- Collaborative partner with sponsor
 - Work with sponsor not for sponsor
- Academic leadership for the trial
 - Lead executive and steering committee
 - Represent all investigators
- Develop protocol and eCRF (with sponsor)
 - Clinical and clinical trial expertise
- Participate in training/investigators meetings
- Ensure key elements of quality are followed
- Collaborative interaction with regulatory authorities
- Independent analysis and publication of results
 - Secondary manuscripts

Duke Clinical Research Institute
From Thought Leadership to Clinical Practice

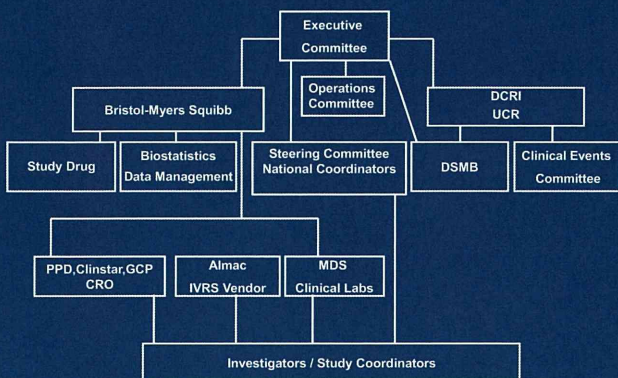
Key Elements of Quality

- Were the right patients enrolled in the trial
- Did patients get properly assigned study drug
- Did patients stay on study drug
- Were all patients followed for all endpoints
- Were major safety events appropriately captured
- Were there any major GCP violations

Duke Clinical Research Institute
From Thought Leadership to Clinical Practice



ARISTOTLE Trial Organization



Duke Clinical Research Institute
From Thought Leadership to Clinical Practice

DCRI ARISTOTLE Team

- Chris Granger*, John Alexander**, Renato Lopes+, Sana Al-khatib+
- Project leader and assistant
- Faculty and masters level statisticians
- CEC coordinators and physician CEC reviewers
- Meeting planning group
- Publications coordinator

*Executive Committee

+Clinical Events Committee

Duke Clinical Research Institute
From Thought Leadership to Clinical Practice

Country Teams

Sponsor

National Coordinator
 ■ Investigators

CRO

Duke Clinical Research Institute
 From Thought Leadership to Clinical Practice

National Coordinators

- Assist in the identification of clinical sites
- Provide regional advice on protocol & scientific issues
- Assist in organization of local investigators meetings
- Maintain contact with clinical centers
- Provide local scientific support – AE/SAE, IVRS randomization problems, resolving queries
- Provide medical support in difficult cases requiring clinical advice or unblinding
- Provide scientific support related to IRB/EC and MoH submissions
- Assist in writing / editing regional newsletters
- Participate in publication and dissemination of results

Duke Clinical Research Institute
 From Thought Leadership to Clinical Practice

Baseline Characteristics

Characteristic	Apixaban (n=9120)	Warfarin (n=9081)
Age, years, median (25 th , 75 th %ile)	70 (63, 76)	70 (63, 76)
Women, %	35	35
Region, %		
North America	25	25
Latin America	19	19
Europe	40	40
Asia/Pacific	16	16
Warfarin naïve, %	43	43
CHADS ₂ score, mean (+/- SD)	2.1 (+/- 1.1)	2.1 (+/- 1.1)
1, %	34	34
2, %	36	36
3, %	30	30

Duke Clinical Research Institute

UCR
 UPPSALA CLINICAL RESEARCH CENTER

Trial Metrics

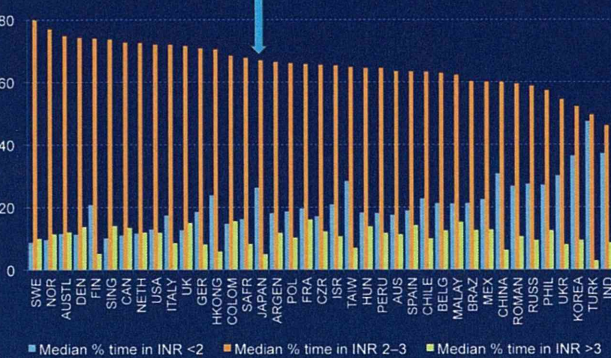
- Patients enrolled from December 2006 to April 2010
- Median duration of follow-up 1.8 years
- Drug discontinuation in 25.3% of apixaban and 27.5% of warfarin patients (p=0.001)
- Vital status at the end of the trial was missing in 380 (2.1%) patients
 - Withdrawal of consent in 199 patients
 - Loss to follow-up in 69 patients
- Median (and mean) times in therapeutic INR range among warfarin- treated patients were 66.0 (and 62.2)%.

*Rosendaal FR et al. Thromb Haemostasis 1993;69:236-39.

Duke Clinical Research Institute

UCR
 UPPSALA CLINICAL RESEARCH CENTER

Median of Patient TTR Across Countries

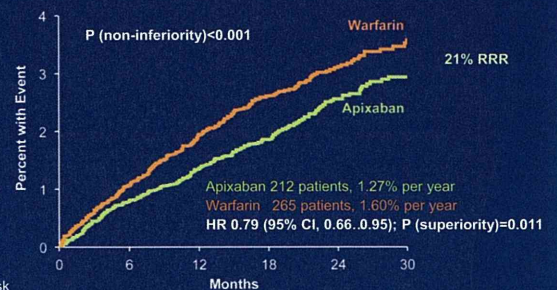


Duke Clinical Research Institute

UCR
 UPPSALA CLINICAL RESEARCH CENTER

Primary Outcome

Stroke (ischemic or hemorrhagic) or systemic embolism



No. at Risk	0	6	12	18	24	30
Apixaban	9120	8726	8440	6051	3464	1754
Warfarin	9081	8620	8301	5972	3405	1768

Duke Clinical Research Institute

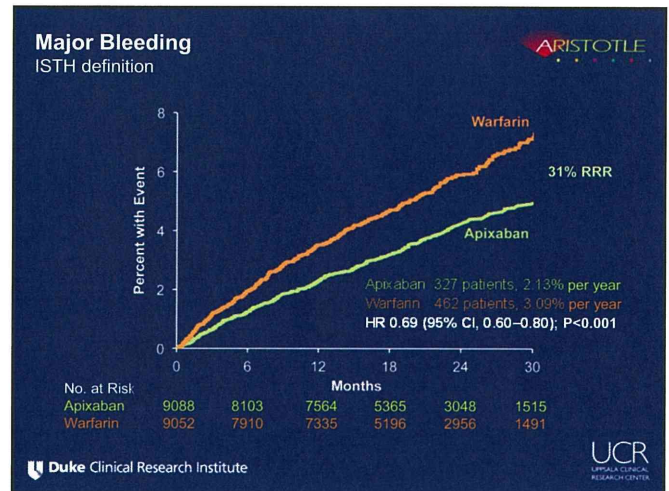
UCR
 UPPSALA CLINICAL RESEARCH CENTER

Efficacy Outcomes

Outcome	Apixaban (N=9120) Event Rate (%/yr)	Warfarin (N=9081) Event Rate (%/yr)	HR (95% CI)	P Value
Stroke or systemic embolism*	1.27	1.60	0.79 (0.66, 0.95)	0.011
Stroke	1.19	1.51	0.79 (0.65, 0.95)	0.012
Ischemic or uncertain	0.97	1.05	0.92 (0.74, 1.13)	0.42
Hemorrhagic	0.24	0.47	0.51 (0.35, 0.75)	<0.001
Systemic embolism (SE)	0.09	0.10	0.87 (0.44, 1.75)	0.70
All-cause death*	3.52	3.94	0.89 (0.80, 0.998)	0.047
Stroke, SE, or all-cause death	4.49	5.04	0.89 (0.81, 0.98)	0.019
Myocardial infarction	0.53	0.61	0.88 (0.66, 1.17)	0.37

* Part of sequential testing sequence preserving the overall type I error

Duke Clinical Research Institute UCR UPPSALA CLINICAL RESEARCH CENTER



Bleeding Outcomes

Outcome	Apixaban (N=9088) Event Rate (%/yr)	Warfarin (N=9052) Event Rate (%/yr)	HR (95% CI)	P Value
Primary safety outcome: ISTH major bleeding*	2.13	3.09	0.69 (0.60, 0.80)	<0.001
Intracranial	0.33	0.80	0.42 (0.30, 0.58)	<0.001
Gastrointestinal	0.76	0.86	0.89 (0.70, 1.15)	0.37
Major or clinically relevant non-major bleeding	4.07	6.01	0.68 (0.61, 0.75)	<0.001
GUSTO severe bleeding	0.52	1.13	0.46 (0.35, 0.60)	<0.001
TIMI major bleeding	0.96	1.69	0.57 (0.46, 0.70)	<0.001
Any bleeding	18.1	25.8	0.71 (0.68, 0.75)	<0.001

* Part of sequential testing sequence preserving the overall type I error

Duke Clinical Research Institute UCR UPPSALA CLINICAL RESEARCH CENTER

Compared with warfarin, apixaban (over 1.8 years) prevented

- 6 Strokes
 - 4 hemorrhagic
 - 2 ischemic/uncertain type
- 15 Major bleeds
- 8 Deaths

per 1000 patients treated.

Duke Clinical Research Institute UCR UPPSALA CLINICAL RESEARCH CENTER

Summary

Treatment with apixaban as compared to warfarin in patients with AF and at least one additional risk factor for stroke:

- Reduces stroke and systemic embolism by 21% (p=0.01)
- Reduces major bleeding by 31% (p<0.001)
- Reduces mortality by 11% (p=0.047)

with consistent effects across all major subgroups and with fewer study drug discontinuations on apixaban than on warfarin, consistent with good tolerability.

Duke Clinical Research Institute UCR UPPSALA CLINICAL RESEARCH CENTER

Conclusion

In patients with atrial fibrillation, apixaban is superior to warfarin at preventing stroke or systemic embolism, causes less bleeding, and results in lower mortality.

Duke Clinical Research Institute UCR UPPSALA CLINICAL RESEARCH CENTER

THANKS to all investigators and patients



Executive Committee - Christopher B. Granger (co-chair), Lars Wallentin (co-chair), John H. Alexander, Jack Ansell, Rafael Diaz, J. Donald Easton, Bernard Gerach, Michael Hanna, John Horowitz, Elaine Hylek, John J.V. McMurray, Puneet Mohan, Freek Verheugt

Steering Committee - Argentina: Rafael Diaz, Cecilia Bahit; Australia: Phil Aylward, John Amerena; Austria: Kurt Huber; Belgium: Jozef Bartunek; Brazil: Alvaro Avezum; Canada: Justin Ezekowitz, Paul Dorian; Chile: Fernando Lanas; China: Liu Lisheng, Jun Zhu; Colombia: Daniel Isaza; Czech Republic: Petr Jansky; Denmark: Steen Husted; Finland: Veli Pekka Hartiala; France: Philippe Gabriel Sieg; Germany: Stefan Hohnloser; Hungary: Matyas Koltai; India: Prem Pais; Israel: Basil S. Lewis; Italy: Raffaele De Caterina; **Japan: Shinya Goto**; Mexico: Antonio G. Hermosillo; Netherlands: Antonio M.W. Alings; Norway: Dan Atar; Peru: Luis Segura; Poland: Witold Ruzyllo; Romania: Dragoș Vineanu; Russia: Sergei Varshavsky, S. Golitsyn; South Korea: Byung-Hee Oh; South Africa: Patrick Commerford; Spain: Jose Luis Lopez-Sendon; Sweden: Martin Rosenqvist; Turkey: Ceylan Erol; United Kingdom: John J.V. McMurray; Ukraine: Alex Parkhomenko; United States: Greg Flaker, David Garcia

Data Monitoring Committee - Marc A. Pfeffer (chair), Hans-Christoph Diener, Aldo Pietro Maggioni, Stuart

Pocock, Jean-Lucien Rouleau, George Wyse

Duke Clinical Research Institute (DCRI): Lisa Hatch, Missy Banks, Allison Handler, Hongqiu Yang, Jyotsna Garg

PPD: Keven Griffith, Andrew Burr, Tony Dremiszov, Joan Vidal, Sherri Hinton

Bristol-Myers Squibb: Lorraine Rossi, Fred Friedorek, Sunil Nepal, Robert Croop, Anne Delvaux, Susan Mullin, Natalie Arotsky, Eva Nemeth, Margarida Geraldes, Arnaud Bastien, Robert Wolf

Pfizer: Hubert Pouleur, Neville Jackson, Rogelio Braceras

Clinical Events Committee - John H. Alexander (chair), Sana Al-Khalib (co-chair), Renato D. Lopes (CEC principal investigator), Claes Held, Elaine Hylek, Cheryl Bushnell, Andreas Terent, Sergio Leonardi, Sumeet Subherwal, Zubin Eapen, John Vavalle, Ali Zomorodi, Bradley Kolis, Jeffrey Berger, Jennifer Vargara, Dipen Parikh, Shams Zia, Greg Stashenko, Carlo Lombardi, Robin Matthews, Emi Hagstrom, Axel Akerblom, Christoph Varenhorst, Shala Ghaderi Bernisson, Anna Stenborg, Erik Lundstrom, Helio Guimaraes, Un Flato, Salete Naof, Pedro Barros, Leandro Echenique, Patricia Rodrigues, Luciana Armaganjian, Antonio Carlos Lopes, Alvaro Aibrech

Duke Clinical Research Institute



The full article is now available online at www.nejm.org



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.H.S., John J.V. McMurray, M.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., M.P.H., Michael Hanna, M.D., Hussein R. Al-Khalid, Ph.D., Jack Ansell, M.D., Dan Atar, M.D., Alvaro Avezum, M.D., Ph.D., M. Cecilia Bahit, M.D., Rafael Diaz, M.D., J. Donald Easton, M.D., Justin A. Ezekowitz, M.B., B.Ch., M.Sc., Greg Flaker, M.D., David Garcia, M.D., Margarida Geraldes, Ph.D., Bernard J. Geruch, M.D., Sergey Golitsyn, M.D., Ph.D., Shinya Goto, M.D., Antonio G. Hermosillo, M.D., Stefan H. Hohnloser, M.D., John Horowitz, M.D., Puneet Mohan, M.D., Ph.D., Petr Jansky, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Jose Luis Lopez-Sendon, M.D., Prem Pais, M.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Freek W.A. Verheugt, M.D., Jun Zhu, M.D., and Lars Wallentin, M.D., Ph.D., for the ARISTOTLE Committees and Investigators*

Duke Clinical Research Institute



Conclusions

- Clinical research on new drugs is too important to leave to pharmaceutical industry and CROs.
- Physician Investigators have a responsibility to get involved
 - Participating in clinical research education
 - Providing academic leadership for clinical trials
 - Improving clinical trial research methods
 - Enrolling our patients
- Collaboration is key

Duke Clinical Research Institute
From Thought Leadership to Clinical Practice

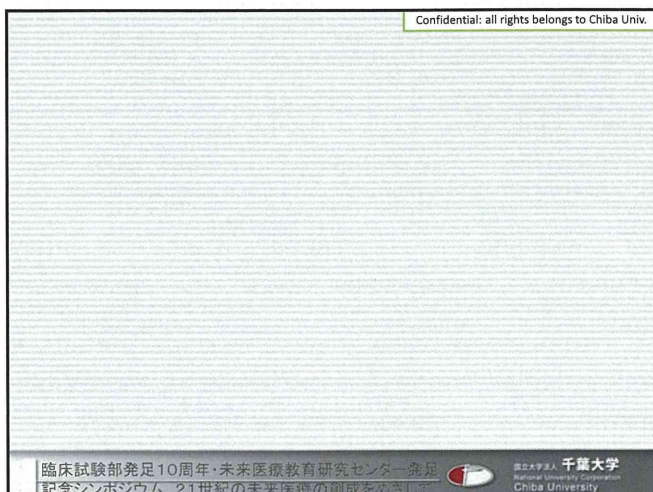
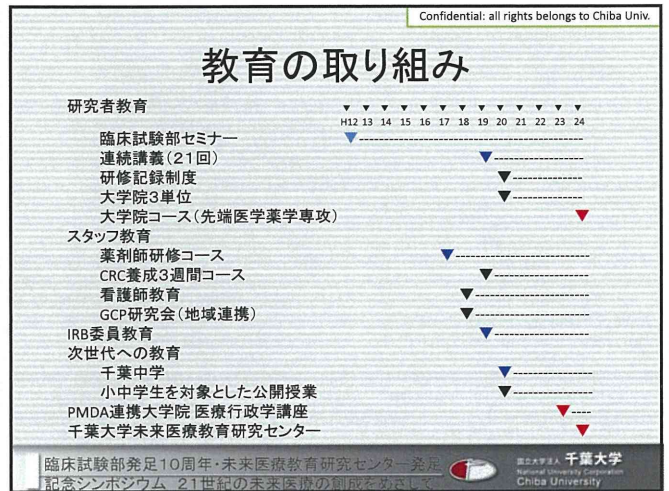
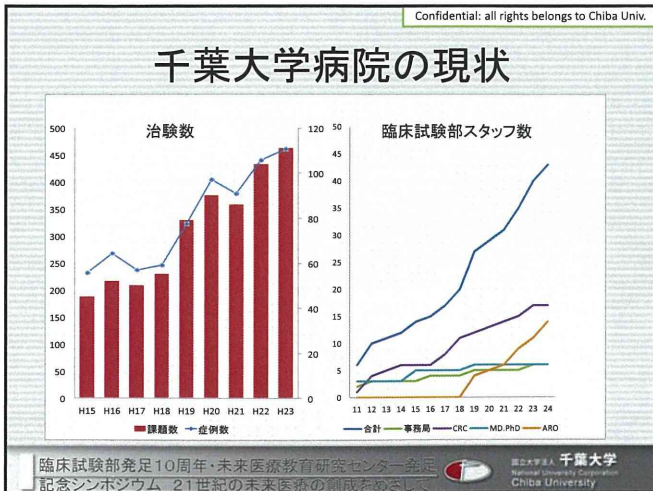
Chiba University

Thank You!

John H. Alexander, MD, MHS
Associate Professor of Medicine
Duke Medicine



Duke Clinical Research Institute
From Thought Leadership to Clinical Practice



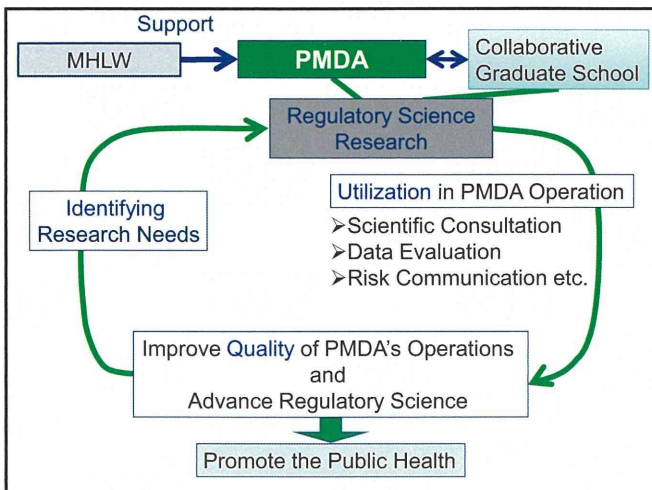
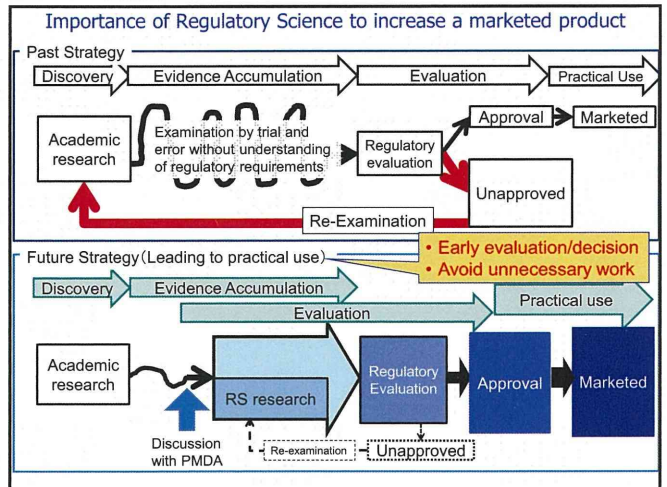
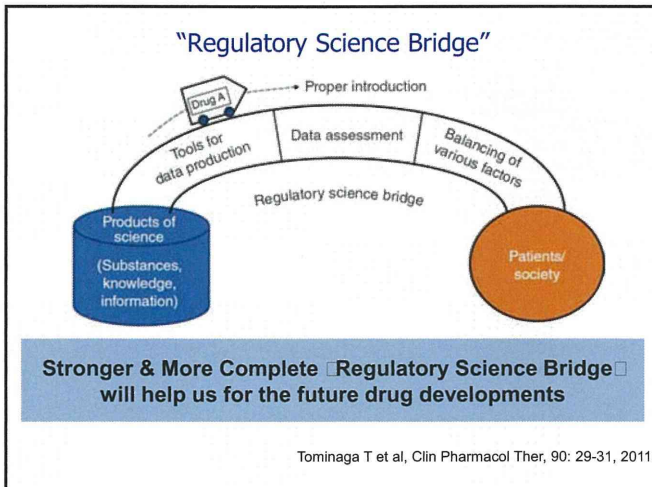
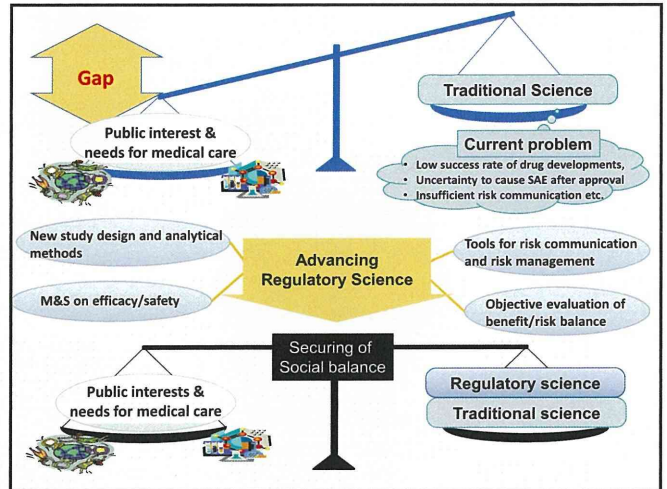


"Regulatory Science Bridge" and "SMART" Global Concept

Yoshiaki Uyama, Ph.D.
Pharmaceuticals & Medical Devices Agency (PMDA)
Visiting Professor, Graduate School of Advanced
Clinical Science, Chiba University
Visiting Professor, Graduate School of Medicine, Nagoya University

Pharmaceuticals & Medical Devices Agency

Chiba University March 10th 2012



- SMART Global -
- Sharing data/experiences/knowledge globally
 - Managing projects/issues globally
 - Advancing regulatory science globally
 - Respect for other idea/views globally
 - Transparent process at global level
- WORKING TOGETHER FOR PATIENTS**

薬学研究院におけるトランスレーショナルリサーチの取り組み

大学院薬学研究院 教授 齊藤和季

- トランスレーショナルリサーチに向けた基礎研究からの医薬品のシーズ開発
- 創薬研究者と高度職業人(薬剤師)の人材育成

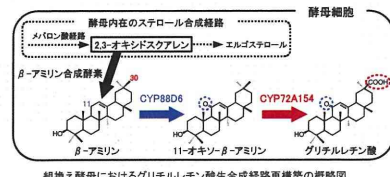
最近6年間の知的財産権(特許)の登録・出願状況(2004年~2009年)

- 物理化学系 14件
(質量分析計スプレーチャンバー、人工血液、微粒子製剤、除放射性製剤、放射性標識薬剤、など)
- 有機化学系 44件
(光学活性誘導体の製造方法、不斉カップリング方法、ビスグアニジン型化合物、コルヒチン誘導体、オピオイド性鎮痛剤、など)
- 生物化学および薬理系 16件
(トリテルペン酸化酵素およびコードする遺伝子、細胞への核酸導入方法、脳卒中・無症候脳梗塞の診断方法、トランスポーター活性を欠失した腎臓培養細胞株、など)

レアプラント生薬「甘草」の医薬成分を合成する酵素遺伝子を発見 — 生合成酵素遺伝子を導入した酵母でグリチルレチン酸の生産に成功 —

- 生薬「甘草(カンゾウ)」の主活性甘味成分であるグリチルレチン生合成の酵素遺伝子を発見
- グリチルレチンの生合成中間体であり薬理活性のグリチルレチン酸の酵母での生産に成功
- カンゾウの選抜育種や栽培条件の最適化に有用、組換え酵母や植物を用いた医薬成分の工業生産への応用が期待、野生カンゾウの乱獲防止、生態環境系の保全にも役立つ

生薬として用いられる甘草根



組換え酵母におけるグリチルレチン酸生合成経路再構築の概略図

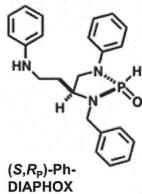
2011年11月29日プレスリリース
日本経済新聞社2011年度「技術トレンド調査」で第6位、バイオ分野では第1位
2012年3月13日プレスリリース
「若い豆」の原因遺伝子解明

(株)常盤植物化学研究所のグリチルレチン供給というビジネス側からのニーズに基づく10年以上のトランスレーショナル研究の成果(理化学研究所、かずさDNA研究所、阪大などの共同研究)

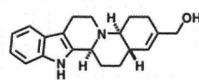
不斉有機合成試薬の市販化

DIAPHOX (Chiral-Diaminophosphine Oxide Ligand)

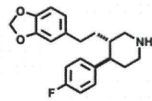
- 2級リンオキシドの5価-3価間の互変異性化を利用したキラル配位子。安価なアスパラギン酸から容易に合成可能。空気、水に対し安定。
- キラルアミン素子、不斉4級炭素を高エナンチオ選択的に合成可能。
- 特開 2005-232139
- 和光純薬工業より市販化



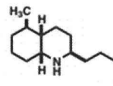
有機合成への応用例



タンプトリン(抗がん活性)



パロキセチン(抗うつ薬)



2-epi-cis-195A(Na⁺チャネル阻害)

トランスレーショナルリサーチにおける人材育成の取り組み

- 薬科学科(4年制コース:40名)
「生命を科学し、薬を創造する」
- 薬学科(6年制コース:40名)
「医療を担う薬剤師になる」



卒業生の進路 平成22年度

学部	進学	会社(ほとんどは研究、開発職)	病院・薬局	官庁 その他
薬科学科(41名)	95.1	(千葉大院 37名、他大院 2名)		4.9
修士大学院(77名)	16.9	59.7	13.0	7.8 2.6

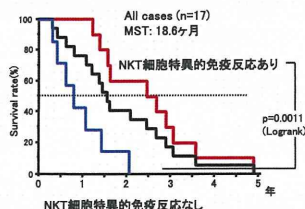
- 文部科学省「若手研究者養成事業」
- 「情報集積型医療創薬を担う若手研究者の育成」(平成17~18年度)
- 「世界規模の治験・臨床研究を担う医療人育成」(平成19~21年度)
- 文部科学省「計算要求特別教育研究経費」
- 「For SPECT」新規アロパブの開発による医薬イノベーションの創出(平成20~24年度)
- 寄付講座「国際臨床開発・規制科学」黒川達夫 客員教授(平成22年度~)

NKT細胞を用いた免疫細胞治療のトランスレーショナルリサーチ

千葉大学大学院医学研究院 免疫細胞医学
本橋 新一郎

肺癌に対するNKT細胞免疫治療

- マウスでの治療モデル(前臨床試験, 1997 Scienceなど)
- 細胞調製室整備と臨床試験部の試験実施支援
- 臨床試験実施(5件, 2001年〜)
→ POCとエビデンスの集積(安全性の確認、免疫パラメーター検出、生存期間延長)
- 2011年高度医療評価会議での承認(2012年高度医療臨床試験の開始)
→ 標準治療化への第一歩を踏み出した



高度医療「NKT細胞を用いた免疫療法」

高度医療評価制度(第2項先進医療、第3項高度医療)

- 薬事法未承認の先進的な医療技術(自費)
- 保険診療との併用可
- 科学的に評価可能なデータの迅速な収集
- 先進的な医療を早く受けたいという患者のニーズに対応(社会への還元)

高度医療研究計画サマリー

目的: 切除不能進行期および再発非小細胞肺癌の二次治療としての有効性を探索

適格基準: 進行・再発非小細胞肺癌で抗癌剤による一次治療終了後

20~75歳、PS 0 or 1、末梢血NKT細胞が検出可能

治療法: αGalCer/パルスDCの静脈内投与(計4回)

主要評価項目: 全生存期間

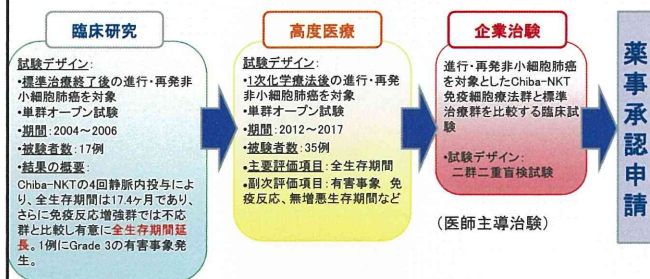
目標症例数: 35例

後治療の制限は無し

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬: αガラクトシルセラミド/パルス樹状細胞 (Chiba-NKT)

高度医療での適応疾患: 切除不能進行期または再発非小細胞肺癌



臨床研究実施計画書

糖尿病患者を対象とした多施設共同前向きコホート研究

—国際共同試験に向けて—

○研究代表者： 横手幸太郎

所属：千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学

住所：〒260-0856 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

TEL：043-226-2092

FAX：043-226-2095

○緊急連絡先

所属：千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学

住所：〒260-0856 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

TEL：043-226-2092

FAX：043-226-2095

○臨床試験実施予定期間 承認日～2014年12月31日

○作成日

2011年 9 月 1 日 計画書案 第1.0版

2012年 月 日 改訂 第1.1版

<概要>	3
1. 試験の背景	4
2. 試験の目的と必要性.....	5
3. 対象患者	5
4. 被験者に説明し同意を得る方法.....	5
5. 試験の方法	5
6. 症例報告書	6
7. 観察および検査項目	6
8. 評価項目	8
9. 実施計画書からの逸脱の報告	9
10. 試験の終了、中止、中断.....	10
11. 試験実施期間	10
12. データの集計および統計解析方法	10
13. 目標症例数および設定根拠.....	11
14. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮ならびに個人情報保護.....	11
15. 患者の費用負担	12
16. 健康被害の補償および保険への加入	12
17. 疫学指針への対応	12
18. データベース情報の管理・研究結果の公表および研究組織（別紙1）.....	12
19. 研究資金および利益相反.....	12
20. 実施計画書等の変更	12
21. 参考資料・文献リスト	13

<概要>

本研究は糖尿病患者を対象とした前向き研究であり、その目的は特定の曝露や危険因子とその後発生した疾病との関連性を観察することである。近年糖尿病の治療は血糖コントロールに加え、そのアウトカム即ち長期治療に伴い発生するさまざまなイベントの評価、治療が重要とされている。このような治療上のアウトカムを評価し、さらに新たな仮説を打ち立て、臨床研究を実施するために、前向き研究、データベースの構築は不可欠であり、これによって新たな治療法の創出も可能と考えられる。

また、データベースの活用は被験者の適格症例の検索、抽出に有用であり、症例登録の促進に寄与することも考えられる。より積極的な研究への参画は、国際共同試験においてアドバンテージとなり、わが国における新薬または新しい治療法の開発に貢献することが期待される。

本研究は当院ならびに関連病院で実施された臨床試験に参画し、本臨床研究に再度同意が得られた患者、および通院中、入院中の糖尿病患者の内、本研究に対して同意が得られた患者を対象とした、3年間の前向きコホート研究である。本研究により、当院ならびに関連病院における糖尿病患者の治療状況、合併症について調査し、糖尿病に関する有用な情報を収集することとする。このデータベース作成の経験を基に、今後、他の疾患に関してもデータベースの作成を行い、国際共同試験への当院を中心とした参加を推進させることも目的の一つである。

〈研究課題〉

糖尿病患者を対象とした多施設共同前向きコホート研究—国際共同試験に向けて—

1. 試験の背景

厚生労働書によると平成 19 年の国民健康・栄養調査の結果では、糖尿病が強く疑われる人と「予備軍」である糖尿病の可能性を否定できない人を合わせて 2210 万人と推計されている。世界的にも糖尿病患者は増大傾向であり、特にアジア地域においては急激な増加が懸念されている。

また、糖尿病に起因して発症する合併症は患者の QOL を著しく低下させると同時に社会面からも大きな問題となっている。糖尿病は大血管障害のリスク因子でもあり、脳卒中や冠動脈疾患をいずれも数倍増加させることが知られている。糖尿病による高血糖が長く続けば、網膜、腎、神経障害を代表とする糖尿病に特有な慢性合併症である最小血管障害が出現する危険性も増大する。これら合併症の危険因子には、高血圧や脂質異常症などの他の疾患や、喫煙、肥満などの患者背景も大きく関与している。

糖尿病における治療法も日々変化を遂げる今日、これらの背景因子も包括して糖尿病患者を長期に追跡し、実態を明らかにすることは糖尿病の治療法を向上させる上で非常に重要である。

本研究において、長期治療に伴い発生するさまざまなイベント、治療上のアウトカムを評価する。また得られた情報をデータベースに登録し、新たな仮説を打ち立て、臨床研究を実施するために活用する。これによって新たな治療法の創出も可能と考えられる。

国際共同臨床試験の実施は新薬や新しい治療法の開発には欠かせないものであるが、本邦以外のアジア諸外国において行われることが多く、日本で実施困難な状況が続いてきた。その理由として、国際共同臨床試験は数万例規模の被験者を対象として米国・欧州を中心に実施されており、施設当たり多くの参加人数が可能な施設のみが参加できること、臨床試験開始と同時に被験者登録が迅速に実施される施設のみがコーディネーティングセンターとして試験参加が許されること、などが考えられる。今回データベース構築により、より積極的な研究への参画が促進され、わが国における新薬または新しい治療法の開発に貢献することも期待されている。

本邦では、CoDiC® (Computerized Diabetes Care)²⁾ という糖尿病臨床データ集積用ソフトがあり、多施設共同研究が行われている。また、JDCP study という 1 万例を対象とするデータベース構築を意図した大規模前向き研究も他施設で実施されており、こうした既存のシステムや研究との連携も検討している。

このデータベース作成の経験を基に、今後、他の疾患に関するデータベースの作成も行い、国際共同試験への当院を中心とした参加を推進させることも目的としている。

2. 試験の目的と必要性

本研究は当院ならびに関連病院で実施された臨床研究に参画し、本臨床研究に再度同意が得られた患者、および通院中、入院中の糖尿病患者の内、本研究に対して同意が得られた患者を対象とした、3年間の前向き研究である。本研究により、当院ならびに関連病院における糖尿病患者の合併症、治療について調査し、糖尿病に関する有用な情報を収集する。またこれらにより、国際共同研究へのより積極的参加が期待され、わが国における新薬または新しい治療法の開発に貢献するためにも必要であると考えられる。

3. 対象患者

(1) 対象症例

- 1) 当院ならびに関連病院で実施された、先行臨床試験に参画した糖尿病患者
- 2) 当院ならびに関連病院で加療中の20歳以上の糖尿病患者

(2) 選択基準

- 1) 1型および2型糖尿病患者
- 2) 20歳以上の患者
- 3) 説明文書にて試験内容を理解し、試験参加について文書による同意が得られた患者

(3) 除外基準

- 1) 試験担当医師が不適当と判断した患者

[設定根拠] 対象を糖尿病患者とする観察研究であるため

4. 被験者に説明し同意を得る方法

各施設の倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を患者さんに渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者さんの自由意思による同意を文書で得る。

患者さんの同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者さんの同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに患者さんに情報提供し、試験等に参加するか否かについて患者さんの意思を予め確認するとともに、事前に倫理委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、患者さんの再同意を得る。

5. 試験の方法

(1) 試験の種類・デザイン

非対照、非ランダム化、非盲検、観察研究、前向き研究 (historically prospective study)

「8. 評価項目」に示す主要評価項目 (Primary endpoint) および副次的評価項目 (Secondary endpoint) に関する前向きコホート研究を行う。

(2) 被験者の参加予定期間

被験者の参加予定期間を3年間とする。

6. 症例報告書

試験担当医師は、症例報告書を研究事務局に送付する。研究事務局は各施設からのデータを入力し、集計解析を行う。

7. 観察および検査項目

(下線部は可能な限り収集する項目とする)

(1) 当院ならびに関連病院で実施された、先行臨床試験で得られたデータ

(2) 患者基本情報 (登録時 ただし、先行臨床試験で得られたデータが6ヶ月以内であれば使用可)

- ① 生年月
- ② 性別
- ③ データ採取日
- ④ 先行臨床試験参加の有無およびその試験における被験者登録番号
- ⑤ 糖尿病推定発症年月
- ⑥ 糖尿病病型
- ⑦ 合併症 (糖尿病性壊疽、糖尿病網膜症、尿中アルブミン症、顕性腎症、糖尿病神経障害、脳血管系疾患、虚血性心疾患、閉塞性動脈硬化症(ASO))
既往歴(高血圧、脂質異常症、心房細動、歯周病、高尿酸血症、5年以内の悪性新生物、認知機能障害)
- ⑧ 糖尿病家族歴
- ⑨ 飲酒
- ⑩ 喫煙
- ⑪ 身長
- ⑫ 患者への説明と研究への参加受諾の可否
(患者氏名および患者 ID 情報は匿名化を行い対応する)
- ⑬ 既往最大体重

⑭ 既往最大体重時年齢

(3) 追跡情報

A)~G) は登録時および1年に1回取得する。(下線部は可能な限り収集する項目とする。)

A) 身体所見

- ① 体重
- ② ウエスト周囲長
- ③ 脈拍
- ④ 血圧

B) 血液検査 (※印は空腹時または食後の時間を記載する)

- ① 血糖※
- ② HbA1c (国際標準値に変換)
- ③ 血清クレアチニン
- ④ 血清アルブミン
- ⑤ LDL-コレステロール
- ⑥ HDL-コレステロール
- ⑦ トリグリセリド※
- ⑧ 一般血液検査 (赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット)
- ⑨ 血液生化学検査 { BUN, UA, AST(GOT), ALT(GPT), ALP, γGTP, Na, K, 高感度 CRP, リポタンパク分画(Disk 電気で泳動),総コレステロール,酸化 LDL, LPL (リポタンパクリパーゼ)、RLP コレステロール、グルカゴン、グリコアルブミン、C-ペプチド }

- C) 腎症指標
- ① 尿蛋白（定性）
 - ② 尿アルブミン/クレアチニン比（随時尿）（1期・2期のみ記入）
 - ③ 尿タンパク/クレアチニン比（随時尿）（3期・4期のみ記入）
- D) 心電図所見
- E) 網膜症指標
- ① 眼科医所見および実施年月日
 - i. 眼底所見
 - ii. 眼科的処置
- F) 神経障害指標
- ① 日本糖尿病対策推進会議 足チェックシート問診票
 - ② アキレス腱反射
 - ③ 振動覚
 - ④ CV_{R-R}
- G) 糖尿病治療情報
- ① 糖尿病治療薬
 - ② SMBG（Self Monitoring Blood Glucose）
 - ③ 降圧薬
 - ④ 抗高脂血症薬
 - ⑤ 抗血小板薬

期間	登録時 ^{※1}	1年後 ^{※2}	2年後 ^{※2}	3年後 ^{※2}
同意	●			
患者基本情報	●			
身体所見	●	●	●	●
血液検査	●	●	●	●
腎症指標	●	●	●	●
心電図所見	●	●	●	●
網膜症指標	●	●	●	●
神経障害指標	●	●	●	●
糖尿病治療情報	●	●	●	●
評価項目の観察	← ● →			

※1 先行の臨床試験で得られたデータが6ヶ月以内であれば使用可とする。

※2 ±3ヶ月の測定は可とする。

8. 評価項目

(1) 主要評価項目 (Primary endpoint)

大血管障害発症率
脳梗塞・脳出血
急性心筋梗塞、狭心症、心不全、心血管再建術
ASO、下肢切断
総死亡

(2) 副次的評価項目 (Secondary endpoint)

細小血管障害発症率
腎症：2期 アルブミン尿の出現(尿中アルブミン/クレアチニン比 30mg/gCr 以上)、
3期 顕性蛋白尿の出現(尿中アルブミン/クレアチニン比 300mg/gCr 以上)、
4期 腎不全
5期 透析導入
網膜症：新生血管の発生(単純性網膜症から増殖性網膜症への増悪)
失明(光覚弁なし)
光凝固、硝子体手術
神経障害：糖尿病性神経障害、潰瘍あるいは壊疽の出現
悪性新生物
認知機能障害(HDS-RやMMSEなどの標準的な認知機能検査で有意な低下がみとめられたもの、あるいはICD-10やDSM-IVなどの標準的な診断基準にて認知症と診断されたもの)

[設定根拠]

糖尿病の合併症として多く報告されている臨床症状であるため

9. 実施計画書からの逸脱の報告

試験責任医師または試験分担医師は、研究代表者の事前の合意および倫理委員会の事前の審査に基づく医学部長の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。

試験責任医師または試験分担医師は、被験者の緊急の危険を回避するため等のやむを得ない理由により、研究代表者との事前の合意および倫理委員会の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、試験責任医師または試験分担医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、研究代表者および倫理委員会に提出し、研究代表者、倫理委員会および医学部長の承認を得るものとする。

試験責任医師または試験分担医師は、試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録し、試験責任医師は、医療機関で定めた所定の様式により医学部長および試験の代表者に報告しなければならない。試験責任医師は、これらの写しを保存しなければならない。

定められた測定値および追跡情報を取得出来なかった場合は逸脱とするが、*印の情報が取得出来なかった場合は逸脱としない。

10. 試験の終了、中止、中断

(1) 試験の終了

各施設での試験の終了時には、試験責任医師は、速やかに試験終了報告書を医学部長に提出する。多施設において実施する場合は、研究代表者にも終了報告書を提出する。

(2) 試験の中止、中断

試験責任医師は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。

- 1) 被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき。
- 2) 予定期間に達する前に、目標症例数が達成されたとき。
- 3) 倫理委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

倫理委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、試験を中止する。

多施設で行う場合は、研究代表者あるいは研究計画書で規定する委員会等で、上記の事項を検討し、試験の継続の可否を検討する。

試験の中止または中断を決定した時は、速やかに医学部長にその理由とともに文書で報告する。

11. 試験実施期間

2011年承認後から2014年12月31日

12. データの集計および統計解析方法

データの収集は千葉大学医学部附属病院及び関連病院にて行う。

被験者の識別は実施医療機関名、被験者識別番号により行われる。すべての情報の提示および公表においては、適用される規制に従って被験者が特定されないよう、暗号化または削除等の適切な措置を講じる。

中止、脱落した症例については、中止、脱落時点までのデータをデータベースに入力する。

統計解析方法

統計解析はデータベースリリース後に行う。特に断りのない限り、信頼区間の算出時は信頼水準を両側 95%とする。

大血管障害、細小血管障害などの各事象をイベントとし、無イベント生存期間を主要評価項目とする。生命表または Kaplan-Meier 法を用いて累積生存率を推定する。適切な時点ごとに、症例数、死亡またはイベント数、脱落症例数を示す。Kaplan-Meier 法を用いた場合、生存曲線のグラフを示す。無イベント生存期間中央値および 95% 信頼区間を算出する。

追跡項目について分布および要約統計量を調査年度ごとに算出する。連続変数については要約統計量(平均値、標準偏差、95%信頼区間、最小値、最大値、第一四分位点、第三四分位点、中央値、症例数)を算出する。名義変数および順序変数については、各カテゴリ毎に頻度、割合、割合の 95%信頼区間を算出する。

13. 目標症例数および設定根拠

当院の申請目標症例数 2000 例

試験全体：参加施設数 37 施設、目標症例数 7000 例

当院および関連病院通院中の患者数から推定

14. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮ならびに個人情報保護

(1) 人権への配慮（プライバシーの保護）

試験実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮すること。病院外に提出する症例報告書等では、被験者識別コード等を用いて行う。

試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含めないようにする。試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータを使用しない。

被験者の検体等を病院外に出して測定等を行う場合には、匿名化を行う。

(2) 安全性・不利益への配慮

有害事象発生時の対処方法：速やかに適切な診察と処置を行う

(3) 個人情報保護

あらかじめ被験者の同意を得ないで、同意説明文書で特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、個人情報を取り扱わない。

15. 患者の費用負担

本研究は、通常の診療の範囲内であり、通常の保険診療によって実施される。本研究に参加したことで被験者に新たな追加の費用負担は生じない。

16. 健康被害の補償および保険への加入

(1) 健康被害の補償

本試験は介入試験ではないため、補償保険の対象としない。健康被害が発生した場合は、責任医師または分担医師はその回復に努め適切な医療を提供するものとする。

(2) 賠償保険への加入

賠償責任に備え、試験責任医師および試験分担医師は賠償責任保険に加入する。

17. 疫学指針への対応

本研究は「ヘルシンキ宣言」(2008年修正)及び「疫学研究に関する倫理指針」(平成20年12月1日一部改正)を遵守する。

試験の進行中に試験実施計画書や同意説明文書の変更の必要性が生じた場合には、あらかじめ倫理委員会の承認を必要とする。試験分担医師は、試験責任医師の承認を得ることなく、試験実施計画書からの逸脱または変更を行わない。ただし、試験分担医師は、被験者の緊急の危険を回避するなど、医療上やむを得ない事情のために、試験責任医師の承認なしに試験実施計画書からの逸脱を行うことができる。この際、試験分担医師は、試験実施計画書から逸脱した行為をすべて記録し、その理由などを説明した記録を作成し保存する。

18. データベース情報の管理・研究結果の公表および研究組織 (別紙1)

(1) 研究組織

(2) データベース情報の管理

(3) 研究結果の公表

19. 研究資金および利益相反

本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しない。また、研究の実施が被験者の権利・利益を損ねることはない。

20. 実施計画書等の変更