

## イベント詳細調査票

登録番号

末梢動脈疾患【解離性大動脈瘤】

記載日 20\_\_年\_\_月\_\_日 担当医師名

施設名・診療科名

匿名化番号 患者イニシャル (姓) (名)

記載者氏名

イベントの分類  新規発症  増悪

発症年月日 20\_\_年\_\_月\_\_日

検査  エコー  CT  MRI  血管造影  その他

症状

胸痛  あり  なし  不明

背部痛  あり  なし  不明

四肢疼痛  あり  なし  不明

腹痛  あり  なし  不明

意識障害  あり  なし  不明

ショック  あり  なし  不明

検査日とともに解離所見について記載して下さい。また、発症前の状態および発症後の症状  
検査所見等の経過についてカルテから転載をお願いします。

## イベント詳細調査票

登録番号

## 末梢動脈疾患〔動脈硬化性末梢動脈閉塞症〕

記載日 20\_\_年\_\_月\_\_日 担当医師名

施設名・診療科名

匿名化番号  患者イニシャル  (性)  (名)

記載者氏名

診断名(基礎疾患)  閉塞性動脈硬化症  閉塞性血栓血管炎  その他

イベントの分類  新規発症  増悪

発症年月日 20\_\_年\_\_月\_\_日

検査  API  血管造影  エコー  サーモグラフィ  
 その他

症状

しびれ  あり  なし  不明

冷感  あり  なし  不明

間歇性跛行  あり  なし  不明

安静時疼痛  あり  なし  不明

所見

潰瘍形成  あり  なし  不明

壊疽  あり  なし  不明

血管雑音  あり  なし  不明

動脈拍動の減弱  あり  なし  不明

検査日とともにAPI値、画像所見等について記載して下さい。また、発症前の状態および発症後の症状、所見、検査値、使用薬剤等の経過につきカルテから転載をお願いします。

## 有害事象調査票

登録番号

記載日 20\_\_年\_\_月\_\_日 担当医師名 \_\_\_\_\_

施設名 \_\_\_\_\_

匿名化番号 \_\_\_\_\_ 患者イニシャル \_\_\_\_\_(姓) \_\_\_\_\_(名)

記載者氏名 \_\_\_\_\_

事象内容	発現時期	異常値	発現に起因すると考えられる薬剤・コメント
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	20 年 月 日		
1.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)	20 年 月 日		
3.肝機能障害 AST、ALTの著しい上昇(正常の3倍以上)	20 年 月 日		
4.失神	20 年 月 日		
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	20 年 月 日		
6.腎機能低下 eGFR <30ml/min/1.73m <sup>2</sup>	20 年 月 日		
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	20 年 月 日		

※臨床検査値異常変動が発現した場合、異常と判断された測定値(単位も含めて)を記入して下さい。  
※重篤な有害事象が認められた場合は、重篤な有害事象(CRF\_16)に内容を記載して下さい。

重篤な有害事象調査票  
(緊急有害事象)

登録番号

記載日 20\_\_年\_\_月\_\_日

担当医師名

施設名

匿名化番号

患者イニシャル

(姓)

(名)

記載者氏名

有害事象名

有害事象発現日

20\_\_年\_\_月\_\_日

処置

 経過観察のみ 外来における投薬または処置 入院または入院の延長(他院への入院を含む)

記載時の転帰

 回復(軽快を含む) 回復したが後遺症あり 未回復 死亡(20\_\_年\_\_月\_\_日)

発現に起因すると考えられる薬剤・コメント

## 【重篤な有害事象の定義】

以下に示すあらゆる好ましくない医学的事象で、割付治療との因果関係は問わない。

1. 死亡
2. 死亡につながる恐れのあるもの
3. 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの
4. 障害
5. 障害につながる恐れのあるもの
6. 1～5に準ずる重篤なもの

## 最終転帰確認票

登録番号

記載日 20\_\_年\_\_月\_\_日 担当医師名 施設名 匿名化番号  患者イニシャル  (姓)  (名)

調査日 20\_\_年\_\_月\_\_日

記載者氏名 \_\_\_\_\_

試験中に発現したイベント


(発現日: 20\_\_年\_\_月\_\_日)

(発現日: 20\_\_年\_\_月\_\_日)

(発現日: 20\_\_年\_\_月\_\_日)

(発現日: 20\_\_年\_\_月\_\_日)

(発現日: 20\_\_年\_\_月\_\_日)

現在の転帰

- 健在  
 死亡 20\_\_年\_\_月\_\_日  
 消息不明  
 転院 20\_\_年\_\_月\_\_日

転院先施設名 \_\_\_\_\_

特記事項

※患者さんが転院された場合でも、電話等により健在あるいは死亡の調査をお願いいたします。

## 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・  
降圧療法と標準治療のランダム化臨床試験

佐賀大学 野出 孝一

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」の付随的研究としてのバイオマーカー探索研究

野出孝一、植田真一郎、尾山純一（研究協力者）

佐賀大学医学部 循環器内科、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. 背景と研究目的

現在までに、心筋梗塞患者において十分な危険因子の是正が2次予防にとっては重要であることが明らかになっているが、では実際にどのレベルに調節することが最も望ましいのか？については、残念ながら日本人においてエビデンスは皆無である。現在心筋梗塞既往の糖尿病合併冠疾患患者を対象とした、積極的脂質低下・降圧治療群と標準治療群を比較するランダム比較試験が進行中であるが使用薬剤の制限は設けられていない。さらに、積極治療群において薬剤数が増えると服薬遵守率が低下し、予想の効果が得られない可能性も考えられる。現在、日本において、脂質管理及び血圧管理に最も用いられているアムロジピンとアトルバスタチンには配合剤が存在し、

このアムロジン・アトルバスタチン配合剤は脂質異常症を合併する高血圧患者において服薬遵守率を改善することが既に明らかになっている。以上より、積極治療群の一部を上記配合剤に固定し、高い服薬遵守率を保持した上でリポ蛋白、サイトカイン等のサロゲートマーカーを測定し、心血管イベントとの関連を分析することは意義があると考えられる。

本研究の目的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を対象とし、積極的脂質低下・降圧治療と標準治療の3年間の心血管イベントおよび死亡を比較する研究において、その心血管イベントに及ぼす影響をサロゲートマーカーの推移と共に標準治療群のそれらと比較検討することである。

時期	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3
特殊血液検査	○	●	●				
IMT・FMD	○		●		●		●

## B. 研究方法（詳細は添付資料3 付随研究研究計画書）

B.1. 対象 心筋梗塞既往を有し、2型糖尿病を合併した冠動脈疾患患者（SBP  $\geq$  130mmHg, LDL-C  $\geq$  100mg/mL）で、サロゲートマーカー測定に同意が得られた患者

B.2. 除外基準（現行試験と同じ）：  
悪性腫瘍、維持透析中、スタチンが禁忌、心血管イベント発症3ヵ月以内、妊娠中であるいは授乳中など

B.3. 目標症例数  
200例（各群100例）

B.4. 研究プロトコル  
同意を取得した患者を、現行試験と同じく積極治療群、標準治療群にランダム割り付けする。両群にはアムロジピン5mg・アトルバスタチン10mg配合剤を投与する。目標値はSBP < 120mmHg LDL < 85mg/dLとし、降圧目標未達例は上記配合剤を2錠に増量し、降圧目標達成例にはアトルバスタチン10mgを追加する。

両群共に、開始時、半年後、1年後の3時点でサロゲートマーカー測定用採血（採血量1回あたり約10mL）及び生理学的検査を行う。3年後まで心血管イベントの発症

の有無と時期を記録する。

## B.5. 検査項目

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

生理学的検査：頸動脈IMT値、FMD

## C. 結果

研究は現在症例を広く求めて登録を行なっているところで、結果に関しては今後の継続追跡調査及びデータ解析が終了後に発表する。

## D. 考察

現在日本において“心血管死”をプライマリーエンドポイントとする臨床研究は難しく、そのために日本人における十分なエビデンスを構築することが難しくなっている。事実、ハードエンドポイントを解析するために必要な症例数を確保した臨床研究は、欧米と比して極めて少なくその施行は困難を極める。その理由として、医療を巡る環境の違い、人種による発病率の違いなども挙げられるが必要とする研究参加者の確保が困難であることは最も妨げとなっている。この研究は今後の日本の2次予防のガイドラインと成る重要な事実を収集する研究であり、本研究から得られる知見に加え付随研究においてそれを担保するサロゲートマーカーを確立する事が出来れば、心血管死という今までのハードエンドポイントを解析するために必要な症例数が不要となることから、日本人におけるエビデンスの構築及び蓄積と同時にサロゲートマーカー



一の探索は、北米、欧州と比較しマーケットの小さい日本においては必須と考えられる。

#### E. 結論

ハードエンドポイントとしてアウトカムを評価する研究においてバイオマーカーとアウトカムとの関連を評価する研究は今後のバイオマーカーの臨床的妥当性の評価に資するものである。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### G.1. 論文発表

樋渡敦、野出孝一：バイオマーカー、カレントセラピー. 30(1):36-40, 2012

##### G.2. 学会発表

なし

#### H. 知的所有権の取得状況

なし

### 添付資料 3

#### バイオマーカーに関する付随的研究 研究計画書

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  
研究計画書

Version1.0 平成23年2月10日

Version1.1 平成23年6月3日

Version1.2 平成23年9月15日

Version1.3 平成23年11月16日

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、IMT, FMD 検査実施についてのお願い

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 12ml 多く採血させていただければ検査は可能です。

また、動脈硬化に関連した早期血管障害を反映する検査方法であります IMT, FMD 検査も一部施設にて実施いたします。こちらは通常の診療範囲内で行う検査です。

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）

内膜中膜複合体厚（IMT）の測定・・・一部の施設にて実施いたします。

血流依存性血管拡張反応検査（FMD）・・・一部の施設にて実施いたします。

2. 付随的研究の方法

採血を登録時、6 ヶ月後、1 年後の 3 回行います。1 回あたり約 12ml 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にて賄うので、患者さまに費用は一切かかりません。通常の検査の際、12ml 多く採血させていただきます。

また、IMT, FMD 検査を一部の施設にて登録時、1 年後、2 年後、3 年後の 4 回行います。IMT, FMD 検査は通常の診療の範囲内で行う医療行為です。治療にかかる費用は、患者さまが加入する健康保険が適応されることとなりますので、通常の診療時と同様にその一部は自己負担となります。

このため、この研究に参加することにより通常の診察費用と比べ、負担が増えることはありません。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）、佐賀大学医学部循環器内科で測定します。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測定後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。二次利用を行う場合は、倫理審査委員会での審査を受け、承認を得たうえで実施します。この研究への参加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：\_\_\_\_\_): \_\_\_\_\_

## 別紙1) IMT 測定手順マニュアル

### 測定条件

測定時間：午前・午後のいずれでも可能であるが、病院到着後最低30分経過後に測定開始

測定機器は原則、施設内で研究期間中同じ機種で実施する。

室温は原則23-26度とする。

飲食および服薬の制限はなしとする。

測定：仰臥位；心電図同期：原則R波にて同期するが、なしでも可

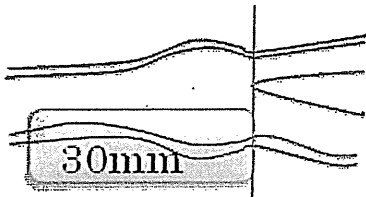
測定部位：左右の総頸動脈： 観察ビーム深度は3（4も可）cmとする。

### 測定方法

#### A：最大IMT

・総頸動脈洞—総頸動脈（頸動脈分岐部から3cm心臓側までの範囲）における最大IMT厚を計測する。

・プローベの角度を頭部矢状軸に対して原則左右90度とするが、測定部位にプラークを認めた場合にはプラークが最大となる角度で測定する。



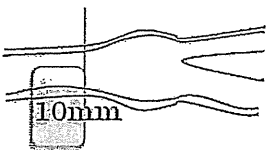
#### B：総頸動脈平均IMT

・頸動脈洞—総頸動脈移行部より概ね1cm心臓側の範囲での平均IMT厚を測定する。

オートレースでの平均値、もしくは約3mm間隔で3箇所平均値とする。

・プローベの角度を頭部矢状軸上最大IMT厚測定と同様にプローベの角度を頭部矢状軸に対して原則左右90度として

・プローベの角度を頭部矢状軸に対して原則左右90度とする。（プラークの有無問わず、角度補正は行わない。）



## 別紙2) FMD 測定手順マニュアル

### 1. 測定条件：

測定時間：午前中、病院到着後最低30分経過後に測定開始

条件：空腹、タバコ起床時より中止、水飲み可（コーヒー、紅茶、緑茶も禁止）

薬剤：朝のみ中止

来院後30分以上経過してから実施（15分は待合室での安静）

仰臥位にて最低5分の経過後に血圧（聴診、オシロメトリいずれでも可）最低一回測定および安静時血管径測定開始

測定機器は原則、UNEXEF（ユネクス社）を用いる。他の機種を用いる場合は施設内で研究期間中同じ機種で実施する。

### 2. チェックリスト

絶食

タバコ起床時より中止、

水飲み可（コーヒー、紅茶、緑茶も禁止）

薬剤：朝のみ中止

女性について現在、生理中は中止

チェックリスト条件を満たさない場合、可能であれば別日に再度実施

### 3. 測定方法

カフは前腕に装着

血管径は遠位側は内腔縁として近位側は intima-media と adventitia の境界とする。

（遠位端の IMT が鮮明でない症例は除外）

加圧は収縮期血圧 + 50 mmHg

加圧時間は5分間とする。

FMD 測定終了後記録画面をプリントアウトする。

### 4. NMD

TNG はニトロペン 1/4 錠 (0.75mg) の舌下服用（タブレットカッターで1錠を1/4に）

舌下後3分間記録（可能なら5分間）

原則、実施とするが、実施できない施設はFMDのみでも可。

### 5. 調査項目

測定開始時血圧、心拍数

FMD

安静時径、最大拡張径、最大拡張時間、  
測定可能な場合

カフ解放直後 15 秒血管径、Doppler での血流増加率

NMD

TNG服用前径、最大拡張径、最大拡張時間



## Ⅱ. 分担研究報告書 研究支援

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、オンサイトモ  
ニタリング、データマネージャーによるデータ管理と中央モニタリ  
ングを実施した。

#### 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。厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針では被験者保護に関しては十分な記載があるものの、結果の信頼性確保に関しては規制がない。厚生労働省は今後治験以外の臨床試験に関してICH-GCPを適用することを検討している。そうすると少なくとも標準治療を確立するための市販後ランダム化比較試験ではモニタリングや監査に対応できる体制が必要とされる可能性がある。しかしかといって未

承認薬の臨床試験である治験と同じ規制を適用させることも問題がある。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く、研究コーディネーター（CRC）の数も限られている。本研究を通して、将来の研究体制を見据え、被験者保護と信頼性確保を適切なレベルで行える研究支援体制を構築していくことが必要である。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。

#### B.1.1. CRCによるデータ収集

まず分担研究施設の2006年以降の心臓カテ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。データマネー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

イベント発症日・イベント内容である。

#### B.1.2. データマネジャー（ローカル）によるデータ管理

ファイルメーカー等で収集したベースラインデータはデータマネジャーによりクリーニングされ、本研究のデータベースとして保存される。その後フォローアップデータが逐次追加されるが同様にデータクリーニングの後保存される。

#### 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。

#### B.2.9. CRCによる研究支援体制

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し（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、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、同意を取得した。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った。（添付資料4）

#### B.2.10. モニタリングと監査

CRCが施設を訪問して行うオンサイトモニタリングとデータセンター（NPO 臨床評価研究所）が行うセントラルモニタリングを併用する。データ収集システムや安全性確保体制につき外部監査を受ける。

### 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5000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、