

添付資料 5

日本循環器学会シンポジウム

**日本循環器学会
COI 開示**

筆頭発表者名: 植田真一郎

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

Intensive lipid & Blood Pressure Lowering and Cardiovascular Outcome in CAD patients with Type 2 Diabetes
Design and Rationale of RCT ON REGISTRY

第76回日本循環器学会 シンポジウム11
日本独自の臨床試験のあり方と評価
琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学
植田真一郎

国立大学法人
琉球大学

これまでの日本の心血管臨床試験から学んだこと
検出力とエンドポイント、アウトカム評価の精度の問題

WOSCOPS

WOSCOPSなど
従来の臨床試験
(ニ重盲検)

心筋梗塞 (致死性、
非致死性)
Critical & Major

7.5%
(これを研究結果
とされている)

MEGA

MEGA study
(オープン)

致死性心筋梗塞による
死亡率の減少が認め
られなかった

1.4% (一次エンド
ポイントに含めて
はなし)

JIKEI HEART STUDY

心筋梗塞
致死性心筋梗塞
非致死性心筋梗塞
心不全
脳卒中

| エンドポイント | 治療群 (%) | 1000人年 | 対照群 (%) | 1000人年 |
|---------|---------|--------|---------|--------|
| 心筋梗塞 | 17.1 | 2.8 | 18.2 | 4.4 |
| 致死性心筋梗塞 | 19.1 | 4.4 | 19.5 | 12.3 |
| 心不全 | 18.1 | 4.4 | 18.2 | 8.3 |
| 脳卒中 | 18.1 | 4.4 | 18.2 | 4.3 |
| 心臓死亡 | 18.1 | 4.4 | 18.2 | 5.1 |

「研究結果」に書かれています。

動脈硬化性疾患領域で単独の薬が予後を劇的に改善する可能性は少なく、薬剤の比較試験は困難 薬剤から治療法の比較へ

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% | |

日本の心血管臨床試験から学んだこと
研究デザイン RCTの呪縛、PROBEの目的外使用

新薬、未承認薬の薬効評価

診療の現場での治療法の効果評価

| | 薬の効性を評価 | 治療法の効果を評価 |
|---------|-------------------------|---------------------------------------|
| 目的 | 薬が効くかどうか? | 従来の治療法と比べて予後を改善するかどうか? |
| デザイン | ランダム化比較試験 | ランダム化比較試験が望ましいが観察研究でも可 |
| 規制 | 本来はGCP | GCPの全面的適用は困難であるが、安全性、予後の信頼性には十分な配慮が必要 |
| 除外、選別基準 | 厳しくすべき | 緩い |
| エンドポイント | 診療での指標となるバイオマーカー(例: 血圧) | 死亡、心筋梗塞、脳卒中など臨床的アウトカムとして重要で等しい指標のもの |
| 規模 | 比較的小規模も可 | 慢性疾患では大規模が望ましい |
| 例 | 新薬の試験、遺伝子検査 | 降圧剤と予後など |

この二つは研究デザイン、薬物検査の規制、研究実施形態など多くの点で異なる。これを混同してしまつたら多い

Figure. The pyramid of evidence.

日本の臨床研究の課題
市販後の安全性、有効性を評価する方法論は?

安全性速報

プラザナブカプセル75mg
プラザナブカプセル110mg による重篤な副作用について

副作用の発生率を比較し、以下の表に示すように、プラザナブカプセル75mgはプラザナブカプセル110mgよりも重篤な副作用の発生率が低いことが確認された。

副作用の発生率を比較し、以下の表に示すように、プラザナブカプセル75mgはプラザナブカプセル110mgよりも重篤な副作用の発生率が低いことが確認された。

- プラザナブカプセル75mgはプラザナブカプセル110mgよりも重篤な副作用の発生率が低いことが確認された。
- プラザナブカプセル75mgはプラザナブカプセル110mgよりも重篤な副作用の発生率が低いことが確認された。
- プラザナブカプセル75mgはプラザナブカプセル110mgよりも重篤な副作用の発生率が低いことが確認された。

試験での安全性はreal worldでの安全性をかならずしも反映していない

日本での医師主導型臨床研究実施における課題

- 研究実施、支援体制の問題 治験に比べると整備されていない。
- 治験以外の臨床研究を実施するための人材育成について方法論がない
- 信頼性を担保するための規制はなし モニタリング、監査など義務づけられていない。しかしGCPがすべての臨床試験に適用されたらそれはそれで問題
- 被験者保護 倫理指針

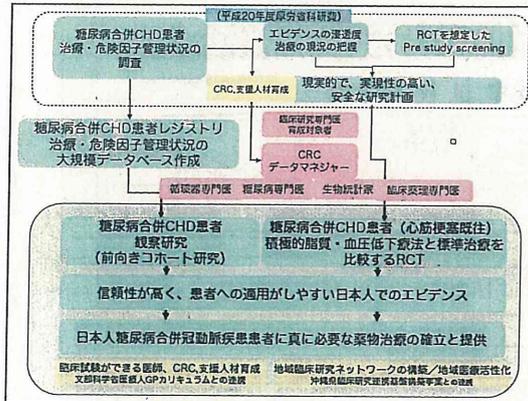
日本での医師主導型臨床研究評価と結果の適用における課題

- 臨床的疑問が直接反映された研究は少ない。
- 一見薬効(efficacy)評価型、でもデザインはPROBEなど効果(effectiveness)評価型、エンドポイントは客観性を欠くなど研究の目的と方法に一貫性がない
- 内的妥当性に関する議論 (ICH-GCPを適用しようとする意見) はあるものの、ロジカルなトレードオフによる実現性や外的妥当性に関する議論が少ない。

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

植田真一郎、野出孝一、島田建永、佐田政隆、東幸仁、百村伸一、石橋豊、安藤真一、門上俊明、新崎修、松島雅人、勝亦百合子、井上卓

平成21-23年度 厚生労働省科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業



身体所見、心血管リスクおよび生活習慣

| | COURAGE研究 内服治療群 (N=1138) | | H20年度調査 (N=508) | 今回 (N=522) |
|------------------------|--------------------------------|-----------|--------------------|---------------|
| | Baseline | 5 Yr | | |
| 血圧 - mmHg | | | | |
| 収縮期血圧 | 130±0.66 | 122±0.92 | 133±2.1 | 137±2.1 |
| 拡張期血圧 | 74±0.33 | 70±0.65 | 73±1.2 | 75±1.3 |
| SBP < 130 DBP < 80 - % | | | 38 | 30 |
| 脂質 - mg/dl | | | | |
| 総コレステロール | 177±1.41 | 140±1.64 | 184.0±35.1 | 190.6±44.3 |
| HDLコレステロール | 39±0.37 | 41±0.75 | 50.5±14.72 | 53.6±33.9 |
| LDLコレステロール | 102±1.22 | 72±1.21 | 106.8±29.8 | 114.4±39.3 |
| 中性脂肪 - mg/dl | 149±3.03 | 131±3.70 | 146.6±39.6 | 163.3±42.7 |
| HbA1c - % | 7.1±0.1 | 7.1±0.1 | 7.0±1.5 | 7.1±1.6 |
| Body mass Index | 28.9±0.17 | 29.5±0.31 | 24.6±3.4 | 25.9±4.4 |

米国と日本の冠動脈疾患患者における危険因子の管理状況 (日本は糖尿病合併)

| Medication | COURAGE Study USA Medical Therapy (N=1138) | | Japan 2008 | Registry 2010 |
|-------------|--|------|---------------|------------------|
| | Baseline | 5 Yr | | |
| ACE 阻害薬 - % | 60 | 62 | 18 | 26 |
| ARB - % | 5 | 16 | 48 | 46 |
| スタチン - % | 89 | 93 | 66 | 61 |
| 他の高脂血症薬 - % | 8 | 54 | 7 | 7 |
| アスピリン - % | 95 | 94 | 92 | 87 |
| β遮断薬 - % | 89 | 86 | 27 | 30 |
| Ca拮抗薬 - % | 43 | 52 | 45 | 49 |
| Nitrate - % | 72 | 57 | 29 | 32 |
| 利尿薬 - % | | | 23 | 29 |
| α遮断薬 - % | | | 2 | 3 |

沖縄県糖尿病合併冠動脈疾患患者レジストリにおける糖尿病薬の投与状況

| | 冠動脈疾患合併糖尿病 沖縄県糖尿病患者レジ ストリ(2005-2010) | ACCORD研究 標準治療 |
|--------------|--|------------------|
| HbA1c | 7.1% | 8.0→7.5% |
| インスリン | 16.8% | 35.7% |
| SU | 57.7% | 49.4% |
| メトホルミン | 16% | 86.9% |
| α グルコシダーゼ阻害薬 | 19% | 5.1% |
| グリダゾン | 17% | 58.3% |
| グリニド系 | 2.5% | 17.7% |
| インクレチン | 調査時点では未承認 | 4.9% |

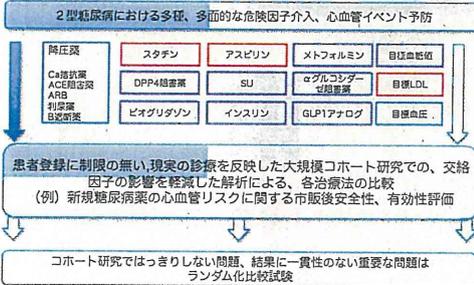
RCTにおける目標値設定
全対象者の血圧および脂質データ

| | SBP (mmHg) | DBP (mmHg) | LDL-C (mg/dl) |
|------|------------|------------|---------------|
| 最大値 | 220 | 136 | 349 |
| 4分位点 | 149 | 83 | 134 |
| 中央値 | 136 | 73 | 108 |
| 4分位点 | 122 | 66 | 91 |
| 最小値 | 80 | 40 | 29 |

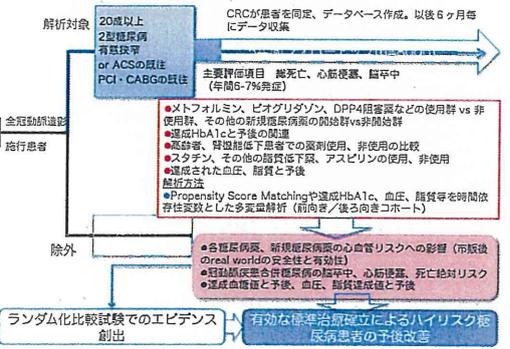
コホート研究とランダム化比較試験を並行
して走らせる意味
RCT on Registry

- コホート研究は
 - 実現性が高く（診療の範囲内であれば個々の同意が不要なし）、
 - 除外の対象となる患者が少ないこともあって外的妥当性（結果の一貫化可能性）が高い。
 - 特に市販後の安全性については現実の診療を反映している可能性
 - さまざまな解析が可能。
 - ランダム化比較試験実施のDBとして機能
 - しかし交絡因子を排除できない。
- ランダム化比較試験は
 - 明確な結果を得られるが1試験1仮説。
 - 外的妥当性は低い。
 - 手間がかかる。
- 二つの結果が一致すれば真実に近い事実

糖尿病合併冠動脈疾患では介入のバリエーションは無数にあり、探索的な仮説創出型研究としてもコホート研究での解析が必要である



さまざまな治療法をpropensity matchingなどで解析するコホート研究
Comparative Effectiveness Research



ランダム化比較試験
糖尿病合併ハイリスク冠動脈疾患患者における積極的脂質低下・降圧療法



一次エンドポイント 総死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症による入院の複合 (割り付けをマスクされた委員会が判定)

野出幸一、植田真一郎 厚労科研H21-23

Ⅲ. 班会議に関する資料

添付資料 6

開催日時:平成 22 年 3 月 5 日(金) 午前 7:00-8:30
場 所:国立京都国際会館 6F(Room663)

厚労科研GHD(仮称)研究班会議出席者一覧

日時:平成22年3月5日(金) 午前7:00-8:30
会場:国立京都国際会館 6F【Room663】

| | 氏名 | 所属 | |
|----|--------|--------------------------|------------|
| 1 | 植田 真一郎 | 琉球大学大学院医学研究科臨床薬理学講座 | 主任研究者 |
| 2 | 野出 孝一 | 佐賀大学医学部附属病院 循環器内科 | 研究分担者 |
| 3 | 安藤 真一 | 福岡県済生会二日市病院 循環器内科 | 〃 |
| 4 | 東 幸仁 | 広島大学大学院医学研究科 | 〃 |
| 5 | 佐田政隆 | 徳島大学大学院 | 〃 |
| 6 | 松島 雅人 | 東京慈恵会医科大学 | 〃 |
| 7 | 今西 政仁 | 大阪市立総合医療センター | 〃 |
| 8 | 新崎 修 | 医療法人友愛会豊見城中央病院 循環器内科 | 〃 |
| 9 | 新城 哲治 | 医療法人友愛会豊見城中央病院 循環器内科 | 〃 |
| 10 | 石橋 豊 | 島根大学医学部附属病院地域医療教育研修センター | 〃 |
| 11 | 香坂 俊 | 慶應義塾大学医学部 循環器内科 | 〃 |
| 12 | 安 隆則 | 琉球大学大学院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学 | 〃 |
| 13 | 井上 卓 | 琉球大学大学院医学研究科臨床薬理学講座 | 〃 |
| 14 | 村田 京子 | 琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学 | 〃 |
| 15 | 勝亦 百合子 | 琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学 | 〃 |
| 16 | 古賀真紀子 | 株式会社メディサイエンス | 研究協力者(CRC) |
| 17 | 植田 育子 | 琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学 | 〃 |
| 18 | 小林 真由美 | 琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学 | 〃 |
| 19 | 福原 千明 | 琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学 | 事務局スタッフ |
| 20 | 知念 佳代 | 琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学 | 〃 |
| 21 | 小波津 睦代 | 琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学 | 〃 |
| | | | 以上 21名 |

AGENDA

司会 : 佐賀大学 野出孝一、 琉球大学 植田真一郎

1. Introduction : 研究の経緯と概要、横断的データの報告
..... 植田真一郎
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・降圧に関する観
察研究について プロトコル説明 植田真一郎 井上卓
3. 観察研究のデータベース設計と解析 勝亦百合子
4. CRC によるデータ収集について 小林真由美
5. 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
ンダム化比較試験について プロトコル説明と議論
..... 野出孝一、植田真一郎
6. 研究協力施設募集について
7. 今後の予定
8. Closing remarks 野出孝一

対象者の背景

| | COURAGE研究 | | |
|---------------------|-------------------|-------------------|---------------|
| | 内服治療群 (N=1138) | 平成20年度 (N=508) | 今回 (N=622) |
| 男性 - % | 85 | 71 | 68 |
| 年齢 - 歳 | 61.8±9.7 | 67.8±10.2 | 68.0±4.4 |
| 既往歴 - % | | | |
| 糖尿病 | 35 | 100 | 100 |
| 高血圧 | 67 | 84 | 83 |
| 心不全 | 4 | No data | No data |
| 脳卒中 | 9 | 13 | 15 |
| 心筋梗塞 | 39 | 36 | 27 |
| PCIの既往 | 16 | 75 | 34 |
| CABG | 11 | 8 | 7 |
| 冠動脈造影所見 病変枝数 - % | | | |
| 1 | 30 | 42 | 33 |
| 2 | 39 | 34 | 29 |
| 3 | 31 | 24 | 26 |
| 左室収縮率 | 60.9±10.3 | 59±13 | 61±14 |

身体所見, 心血管リスクおよび生活習慣

| | COURAGE研究 | | | |
|----------------------------|-------------------|-----------|--------------------|---------------|
| | 内服治療群 (N=1138) | | H20年度調査 (N=508) | 今回 (N=622) |
| | Baseline | 5 Yr | | |
| 血圧 - mmHg | | | | |
| 収縮期血圧 | 130±0.66 | 122±0.92 | 133±21 | 137±21 |
| 拡張期血圧 | 74±0.33 | 70±0.65 | 73±12 | 75±13 |
| SBP < 130 and DBP < 80 - % | | | 38 | 30 |
| 心拍数 - bpm | | | 75±14 | 76±15 |
| 脂質 - mg/dl | | | | |
| 総コレステロール | 177±1.41 | 140±1.64 | 184.0±35.1 | 190.6±44.3 |
| HDLコレステロール | 39±0.37 | 41±0.75 | 50.5±14.2 | 53.6±33.9 |
| LDLコレステロール | 102±1.22 | 72±1.21 | 106.8±29.8 | 114.4±39.3 |
| 中性脂肪 - mg/dl | 149±3.03 | 131±4.70 | 146.6±90.6 | 163.3±127.1 |
| HbA1c - % | 7.1±0.1 | 7.1±0.1 | 7.0±1.5 | 7.1±1.6 |
| Body mass index | 28.9±0.17 | 29.5±0.31 | 24.6±3.4 | 25.9±4.4 |
| 生活習慣 | | | | |
| 喫煙 - % | 23 | 20 | 42 | 24 |

血圧および脂質の管理状況

| 血圧および脂質の管理状況 | H20年度調査 (N=508) | 今回 (N=622) |
|-------------------------|--------------------|---------------|
| SBP < 130 and DBP < 80 | 38 | 30 |
| LDL < 100 | | 39 |
| SBP < 130 and LDL < 100 | | 11 |
| SBP < 120 | | 17 |
| LDL < 85 -% | | 18 |
| SBP < 120 and LDL < 85 | | 3 |

内服薬

| Medication | COURAGE研究 | | | |
|---------------------|-----------------|------|--------------------|---------------|
| | 内服群 (N=1138) | | H20年度調査 (N=508) | 今回 (N=622) |
| | Baseline | 5 Yr | | |
| ACE阻害薬 - % | 60 | 62 | 18 | 26 |
| ARB - % | 5 | 16 | 48 | 46 |
| スタチン - % | 89 | 93 | 66 | 61 |
| Other antilipid - % | 8 | 54 | 7 | 7 |
| アスピリン - % | 95 | 94 | 92 | 87 |
| β遮断薬 - % | 89 | 86 | 27 | 30 |
| カルシウム拮抗薬 - % | 43 | 52 | 45 | 49 |
| 亜硝酸薬 - % | 72 | 57 | 29 | 32 |
| 利尿薬 - % | | | 23 | 29 |
| α遮断薬 - % | | | 2 | 3 |

全対象者の血圧および脂質データ

| | SBP (mmHg) | DBP (mmHg) | LDL-C (mg/dl) |
|------|------------|------------|---------------|
| 最大値 | 220 | 136 | 349 |
| 4分位点 | 149 | 83 | 134 |
| 中央値 | 136 | 73 | 108 |
| 4分位点 | 122 | 66 | 91 |
| 最小値 | 80 | 40 | 29 |

MIの既往による血圧および脂質データ

| | SBP (mmHg) | | DBP (mmHg) | | LDL-C (mg/dl) | |
|------|------------|-------|------------|-------|---------------|-------|
| | MI(-) | MI(+) | MI(-) | MI(+) | MI(-) | MI(+) |
| 最大値 | 220 | 182 | 136 | 111 | 349 | 252 |
| 4分位点 | 150 | 144 | 83 | 84 | 137 | 121 |
| 中央値 | 139 | 132 | 74 | 72 | 111 | 98 |
| 4分位点 | 126 | 120 | 67 | 64 | 93 | 86 |
| 最小値 | 80 | 88 | 48 | 40 | 29 | 41 |

添付資料 7

開催日時:平成 22 年 9 月 18 日(土) 午前 7:15-8:30
場 所:東京国際フォーラム ガラス棟 6F G605

厚労省 GHD 班会議出席一覧

開催日:H22年9月18日

会場:東京国際フォーラム

| | 氏名・所属 | | 氏名・所属 |
|----|----------------------------------|----|-----------------------------|
| 1 | 香坂俊先生 (慶応義塾大学) | 11 | 田口晴之先生 (大阪掖済会病院) |
| 2 | 植田育子先生 (慶応義塾大学) | 12 | 百村伸一先生 (自治医大さいたま医療センター) |
| 3 | 安藤真一先生 (済生会二日市病院) | 13 | 相澤直輝先生【大屋先生代理】 (琉大 第3内科) |
| 4 | 野間玄督先生【東先生代理】 (広島大学大学院) | 14 | 安隆則先生 (琉大第3内科) |
| 5 | 添木武先生【佐田先生代理】 (徳島大学大学院) | 15 | 勝亦百合子先生 (琉大衛生学・公衆衛生学) |
| 6 | 野出孝一先生(佐賀大学) | 16 | 植田真一郎先生 |
| 7 | 成子隆彦先生【今西先生代理】 (大阪市立総合医療センター) | 17 | 井上卓先生 |
| 8 | 石橋豊先生 (島根大学) | 18 | 村田京子先生 |
| 9 | 新崎修先生 (豊見城中央病院) | 19 | 佐々木麻衣 |
| 10 | 島田健永先生 (大阪市立病院) | 20 | (事務局スタッフ) 小波津睦代 |
| | | 21 | (事務局スタッフ) 福原千明 |

第2回 厚生労働科科学研究費補助金 班会議

「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」

1. 研究の概要 植田真一郎
2. 進捗状況(観察研究) 井上卓
3. ランダム化比較試験 プロトコル解説と進捗状況 野出孝一
4. ランダム化比較試験 解析計画 勝亦百合子
5. ランダム化比較試験 患者登録と研究支援について
..... 佐々木麻衣
6. 今後の予定 植田真一郎

日時:平成 22 年 9 月 18 日(土)

7:15 ~ 8:30

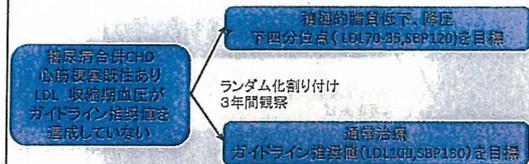
場所:東京国際フォーラム ガラス棟 6F G605

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

野出孝一、種田真一郎、佐藤政隆、井上昇男、真幸仁、百村伸一、島田達永、
石橋眞、安藤真一、新橋修、安藤剛、松島進人、榎本百合子、井上卓
りゅうきゅう臨床研究ネットワーク

平成21-23年度 厚生労働省科学研究員補助会
医療技術実用化総合研究事業

ランダム化比較試験 糖尿病合併ハイリスク冠動脈疾患患者における積極的脂 質低下・降圧療法



一次エンドポイント 総死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症による入院の複
合（割り付けをマスクされた委員会が判定）

症例数 年間心血管イベント発症数12%、積極的治療による相対リスク低下を
30%、登録期間1年、観察期間3年、検出力80%、 α 0.05、脱落率10%として必
要症例数一群400

研究の目的と仮説

- 心筋梗塞の既往を持つ糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的降圧、脂質低下療法と標準治療の比較を目的とする。
- 研究仮説は心筋梗塞の既往を持つ糖尿病合併冠動脈疾患患者においては収縮期血圧120mmHg、LDLコレステロール70-85mg/dlを目標とした治療はガイドラインに沿った標準治療と比較して、総死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症のリスクを下げる

対象患者

選択基準

- 心筋梗塞既往を有する、2型糖尿病を合併した20歳以上の冠動脈疾患患者のうち、同意取得前、あるいは登録前1年間の血圧またはLDLコレステロールが、ガイドライン目標値（外来収縮期血圧130mmHg未満、LDLコレステロール100mg/dl未満）を達成していないもの、血圧は2回以上130mmHg以上を呈するものとする。必要症例数1000例

選択基準の妥当性

- 選択基準はハイリスク冠動脈疾患患者を対象とするという観点から、心筋梗塞の既往がある糖尿病合併患者とした。また現行のガイドラインではこのような患者の場合、収縮期血圧130mmHg以上、LDLコレステロール100mg/dl以上はそれぞれ高血圧症、高コレステロール血症とみなされるため、降圧薬や高脂血症薬の投与は適応外とはならない。

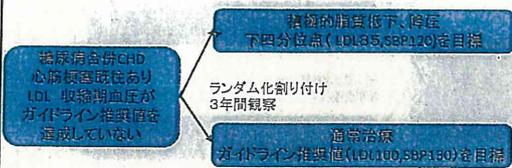
除外基準

- 活動性の悪性腫瘍に罹患している患者
- 慢性腎不全により維持透析中の患者
- スタチン系薬剤が禁忌
- 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
- 妊娠あるいは授乳中
- 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。スタチンの高用量を割り付けるような試験の場合、安全性を担保するためにクレアチニンの基準を設けることがあるが、本試験では積極的治療群においても必ずしも高用量スタチンの治療を義務づける訳ではなく、医師の判断に委ねる。やや腎機能が低下した患者はリスクが高く、安全性は重要であるが一方でこのような患者での治療方針に根拠を与えるような試験であるべきと考える。

研究デザイン

- 患者を積極的脂質低下 降圧療法群と標準治療群に割り付ける非盲検無作為化群間比較による多施設共同試験。
- 薬剤の比較ではなく、治療方針の比較であるため二重盲検化は困難であり、ランダム化は行なうがオープン試験とする。
- エンドポイントのエンドポイント判定は割付治療薬剤をマスクして独立した委員会が行なう。（PROBE法）
- 割付は年齢(65才以上、未満)、性別、ヘモグロビンA1c(7.0%以上、未満)、収縮期血圧(140mmHg以上、未満)、LDLコレステロール(120mg/dl以上、未満)eGFR(60ml/min以上、未満)、喫煙、非喫煙を層とした最小化法とする。WEBあるいはFAXを用いて実施する。

ランダム化比較試験
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



一次エンドポイント 総死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症による入院の複合（割り付けをマスクされた委員会が判定）
症例数 年間心血管イベント発症数12%、積極的治療による相対リスク低下を30%、登録期間1年、観察期間3年、検出力80%、α0.05、離脱率10%として必要症例数一群400

試験実施期間

- 登録期間は1年半を予定（2010年4月から2011年10月まで）
- ランダム化比較試験としてのプロトコール治療による介入および観察期間は3年を予定しているが、イベント発症数、中間解析の結果によっては延長または短縮となる可能性がある。プロトコール治療終了後さらに7年間の観察を行う。

治療プロトコール

積極的脂質低下・降圧群：

- LDLコレステロール70mg/dlから85mg/dl未満まで、収縮期血圧120mmHgを目標とする。用いる薬剤の制限、指定はないが、投与量は承認用量内とする。薬剤は腎機能、自覚症状等を観察しながら主治医が調節を行う。患者は収縮期血圧130mmHg以上であるため、まず130mmHgを目標とし、自覚症状や腎機能を観察しながら、家庭血圧なども参考とし次に120mmHgを目標とする。

標準治療群：

- 現行のガイドラインに沿ってLDLコレステロールを100mg/dl未満、収縮期血圧を130mmHg未満とする。

身体所見、心血管リスクおよび生活習慣

| COURAGE研究 | | | | |
|------------------------|----------------|-----------|-----------------|-------------|
| | 内服治療群 (N=1138) | | H20年度調査 (N=508) | 今回 (N=622) |
| | Baseline | 5 Yr | | |
| 血圧 - mmHg | | | | |
| 収縮期血圧 | 130±0.66 | 122±0.92 | 133±21 | 137±21 |
| 拡張期血圧 | 74±0.33 | 70±0.65 | 73±12 | 75±13 |
| SBP < 130 DBP < 80 - % | | | 38 | 30 |
| 脂質 - mg/dl | | | | |
| 総コレステロール | 177±1.41 | 140±1.64 | 184.0±35.1 | 190.6±44.3 |
| HDLコレステロール | 39±0.37 | 41±0.75 | 50.5±14.2 | 53.6±33.9 |
| LDLコレステロール | 102±1.22 | 72±1.21 | 106.8±29.8 | 114.4±39.3 |
| 中性脂肪 - mg/dl | 149±3.03 | 131±4.70 | 146.6±90.6 | 163.3±127.1 |
| HbA1c - % | 7.1±0.1 | 7.1±0.1 | 7.0±1.5 | 7.1±1.6 |
| Body mass index | 28.9±0.17 | 29.5±0.31 | 24.6±3.4 | 25.9±4.4 |

RCTにおける目標値設定
全対象者の血圧および脂質データ

| | SBP (mmHg) | DBP (mmHg) | LDL-C (mg/dl) |
|------|------------|------------|---------------|
| 最大値 | 220 | 136 | 349 |
| 4分位点 | 149 | 83 | 134 |
| 中央値 | 136 | 73 | 108 |
| 4分位点 | 122 | 66 | 91 |
| 最小値 | 80 | 40 | 29 |

RCTにおける目標値設定
MIの既往による血圧および脂質データ

| | SBP (mmHg) | | DBP (mmHg) | | LDL-C (mg/dl) | |
|------|------------|-------|------------|-------|---------------|-------|
| | MI(-) | MI(+) | MI(-) | MI(+) | MI(-) | MI(+) |
| 最大値 | 220 | 182 | 136 | 111 | 349 | 252 |
| 4分位点 | 150 | 144 | 83 | 84 | 137 | 121 |
| 中央値 | 139 | 132 | 74 | 72 | 111 | 98 |
| 4分位点 | 126 | 120 | 67 | 64 | 93 | 86 |
| 最小値 | 80 | 88 | 48 | 40 | 29 | 41 |

エンドポイント

一次エンドポイント

- 死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中(TIAを除く)、不安定狭心症の複合エンドポイント(ファーストイベントの複合とする)

二次エンドポイント

- 一次複合エンドポイントの各々の構成イベント
- 心血管死亡 心不全の新規発症、増悪による入院、
- 末期腎臓疾患 (移植、透析導入)
- 死亡以外のエンドポイントでは観察を継続する

エンドポイント診断基準

急性心筋梗塞:

- 典型的な胸痛発作時に以下の二項目を満たすもの
- ECG異常: 1mm以上のST部分の上昇, T波U波の異常, もしくは2誘導以上に新たな異常Q波が出現
- 血清学的異常: 心筋逸脱酵素が正常の2倍以上上昇, もしくはその他マーカー(トロポコンTなど)の上昇

不安定狭心症

- 心筋虚血由来の典型的な胸痛発作が認められ、症状のコントロールのために重症薬剤もしくは同等薬剤の静注を必要としかつ一週間に1回以上冠動脈造影上AHA90%以上の狭窄病変を有するもの、またはECGでのST低下または上昇を認められたもの(1mm以上)

脳卒中 (脳梗塞・脳出血・くも膜下出血)

- 脳梗塞: CTで低吸収域もしくはMRI_{T2}もしくは磁気強調画像で異常な高信号を示し、支配領域に一致した神経障害症状を有する症例
- 脳出血: CTおよびMRI T₁強調画像で、血腫による高吸収域を認め、支配領域に一致した神経障害症状を有する症例
- くも膜下出血 A. 突然発症の劇度の頭痛で、CおよびDを満たす
B. 非外傷性くも膜下出血の画像診断 (CT, MRI-T₂ またはFLAIR), または髄液による証拠が存在する。その他の臨床徴候を伴うことも伴わないこともある。
C. 頭痛が出血と同時に出現する
D. 頭痛は1か月以内に寛解する

安全性の評価

- 重篤な有害事象
- あらかじめ定められた重要な有害事象

報告の対象となる、特に重要な有害事象

- **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)
- **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)
- **肝機能障害** AST, ALTの著しい上昇(正常の3倍以上)
- **失神**
- **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**
- **腎機能低下** eGFR <30ml/min/1.73m²
- **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

プロトコール治療の中止

- 割付けられた治療法を中止し、その被験者の状態に最も適した治療法を担当医師の判断で自由に選択することであるが、経過観察は継続する。またIntention to treat解析とするためプロトコール治療中止後も割り付けられた治療群として解析する。
- 以下のいずれかに該当する場合、プロトコール治療の中止とする
 - 有害事象、エンドポイントとなる心血管イベントの発生により、主治医が割り付けられた治療プロトコールの遵守が困難、不適切と判断した場合
 - 被験者がプロトコール治療の中止を希望した場合
 - その他主治医の判断でプロトコール治療の中止が必要とした場合

健康被害補償

- 本試験に起因して、被験者に何らかの健康被害が生じた場合には、実施医療機関は治療その他必要な措置を講ずる。
- 本研究で使用する薬剤はすべて適応内使用となるため(高血圧、高脂血症患者が対象)、**副作用による健康被害が生じた場合、医薬品医療機器総合機構による医薬品副作用救済制度の対象となる。**
- また本研究との因果関係が否定できない健康被害1級および2級については**主任研究者が加入している保険からの補償の対象となる。**(全実施施設の患者について対象)

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

支援体制

CHD(仮称)RCTの読れ

倫理審査の中核～試験開始

倫理審査の申請(各施設または琉大)
琉球大学が中央倫理委員会として機能しているので、他
施設でも琉球大学での審査可能

各施設でCRC,研究分担者が説明会

試験開始

CHD(仮称)RCTの読れ
スクリーニング・プロトコル治療開始につづく

CHD(仮称)RCTの読れ

スクリーニング・プロトコル治療開始

患者レジストリ(観察研究のデータベース)より候補者をCRCが選び、主治医に適否について問い合わせ

外来診察前に打ち合わせ
(候補者について、登録時必要な検査項目がそろっていない場合オードについて)

診察時本試験に適合していれば先生より簡単に説明

CRCより同意補助説明、同意書にサインをいただく

登録時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

登録時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ドしていただく

次回来院時検査を受けていただく

観血的降圧、脂質低下群
(LDLコレステロール70-85mg/dl、
収縮期血圧120mmHg)

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

登録時必要な検査項目
①心電図
②心エコー
③採血(クレアチニン、LDLコレステロール、
HDLコレステロール、中性脂肪、血糖)
④尿検査(タンパク尿)

CHD(仮称)RCTの読れ

選択基準(患者レジストリから選択)

- 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未満
- ⑤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/d未満

※血圧は2回以上130mmHg以上を呈するものとする

CHD(仮称)RCTの読れ

除外基準(選択された患者について以下をチェック、あるいは主治医に適否について問い合わせ)

- ①活動性の悪性腫瘍に罹患している患者
- 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
- ⑦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。

CHD(仮称)RCTの読れ

スクリーニング・プロトコル治療開始

患者レジストリ(観察研究のデータベース)より候補者をCRCが選び、主治医に適否について問い合わせ

外来診察前に打ち合わせ
(候補者について、登録時必要な検査項目がそろっていない場合オードについて)

診察時本試験に適合していれば先生より簡単に説明

CRCより同意補助説明、同意書にサインをいただく

登録時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

登録時必要な検査項目がそろっていない

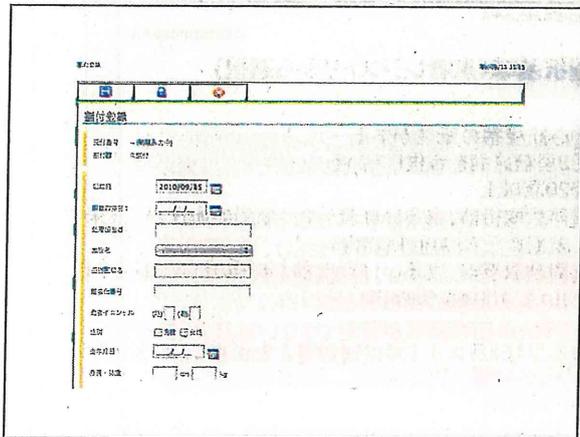
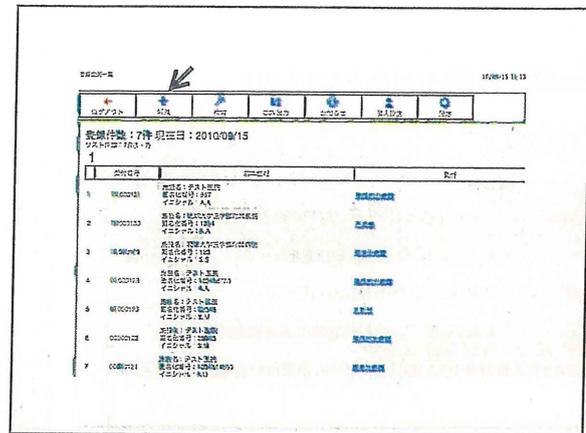
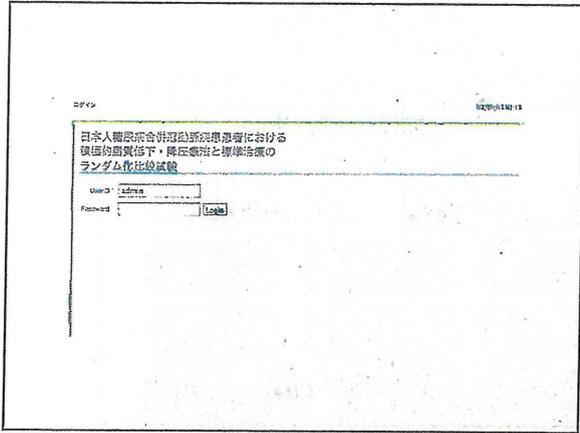
必要な検査項目をオードしていただく

次回来院時検査を受けていただく

観血的降圧、脂質低下群
(LDLコレステロール70-85mg/dl、
収縮期血圧120mmHg)

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

登録時必要な検査項目
①心電図
②心エコー
③採血(クレアチニン、LDLコレステロール、
HDLコレステロール、中性脂肪、血糖)
④尿検査(タンパク尿)



CHD(仮称)RCTの流れ

試験実施期間(観察期間10年)

プロトコール治療による介入および観察期間は3年で終了するが、プロトコール治療終了後の観察を7年間継続する

CHD(仮称)RCTの流れ

主要評価項目

死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症の複合エンドポイント

副次評価項目

死亡、致死性、非致死性心筋梗塞、致死性、非致死性脳卒中、心血管死亡、心不全の新規発生・増悪による入院、末期腎臓疾患

観察・検査・評価項目及び実施時期

CHD(仮称)RCTの流れ

| | 基線検査 | 六ヶ月後 | 一年後 | 二年後 | 三年後 | 四年後 | 五年後 | 六年後 | 七年後 |
|---------------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 身長 | ● | | | | | | | | |
| 体重 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 血圧 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 脈拍 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 既往歴 (観察済数も含む) | ● | | | | | | | | |
| 生活習慣 | ● | | | | | | | | |
| 心電図 | ● | | | | | | | | |
| 心臓超音波 | ● | | | | | | | | |
| 生化学検査 | ● | | | | | | | | |
| クレアチニン | ● | | ● | | ● | | | ● | |
| 尿タンパク | ● | | | | | | | | |
| T-Cho | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| LDL-C | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| HDL-C | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| LDL-C | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| HDL-C | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 血糖 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |

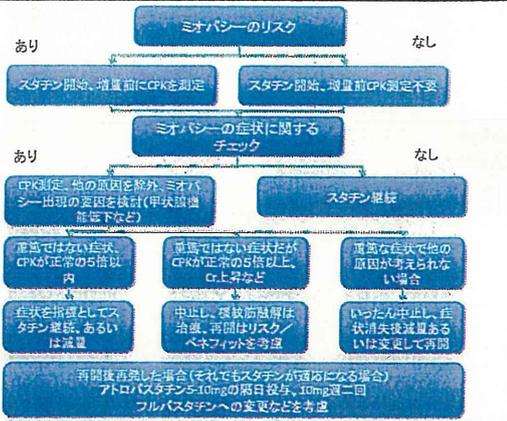
● 基線検査
○ 検査可能回数のみ

安全性の評価(報告の対象となるもの)

● 重篤な有害事象

● 重要な有害事象

1. **横紋筋溶解症** 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



スタチンミオパシーの危険因子

- ・ 年齢(80歳以上)
- ・ 高血圧、糖尿病
- ・ Low BMI
- ・ 腎疾患、肝臓疾患
- ・ GYP遺伝子変異
- ・ 併用薬(サイクロスポリン、ワーファリン、アゾール系、ペラパミル、マクロライドなど)
- ・ グレープフルーツジュース
- ・ 侵襲性の高い手術
- ・ 激しい運動

健康被害補償

- ・ 本試験に起因して、被験者に何らかの健康被害が生じた場合には、実施医療機関は治療その他必要な措置を講ずる。
- ・ 本研究で使用される薬剤はすべて適応内使用となるため(高血圧、高脂血症患者が対象)、**副作用による健康被害**が生じた場合、**医薬品医療機器総合機構による医薬品副作用救済制度**の対象となる。
- ・ また本研究との因果関係が否定できない**健康被害1級および2級**については**主任研究者が加入している保険からの補償**の対象となる。(全実施施設の患者について対象)