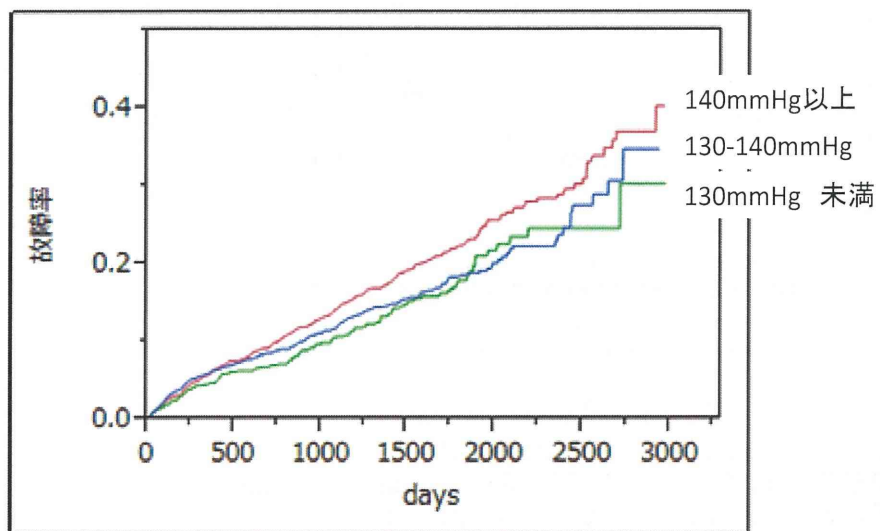


## 図 C.2.2.2. 血圧とアウトカム

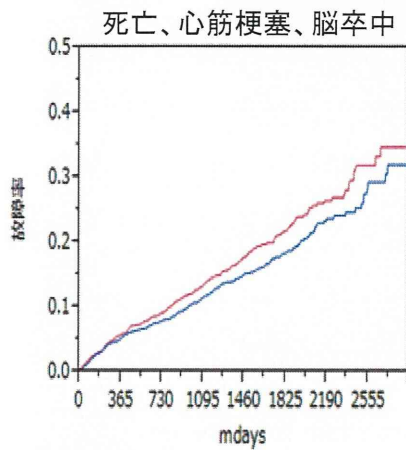


SBP3C3 vs SBP3C1

1.21 (1.02-1.45)

0.03

## 図 C.2.2.3. LDLとアウトカムの関連 100mg/dl 未満と予後



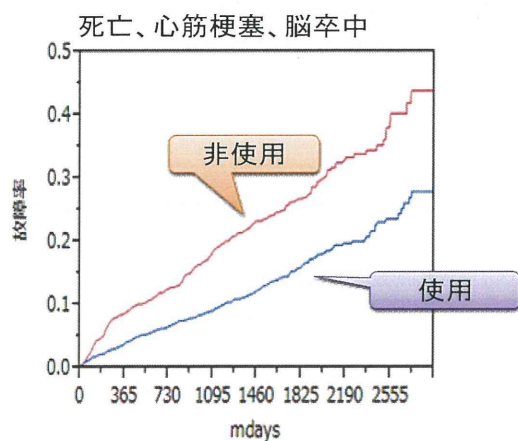
ベースライン LDL<100mg/dl n=1609 イベント268 (16.7%)

ベースライン LDL>=100mg/dl n=1888 イベント285 (15.1%)

単変量解析 HR (95%CI) 0.84 (0.71-0.99) Log Rank p= 0.045

多変量解析 HR (95%CI) 0.92 (0.75-1.14) Cox Proportional Hazard model p=0.5

## 図C.2.3.1. スタチン使用、非使用とアウトカム



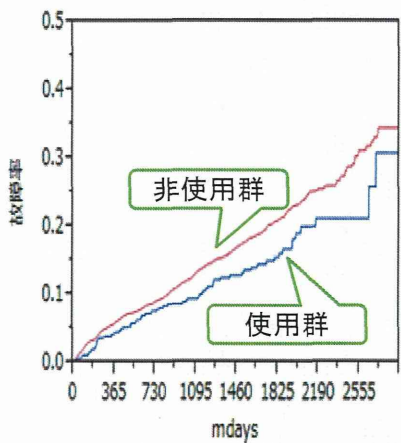
ハザード比 0.52  
95%CI (0.45-0.62)  
P=0.0029

ハザード比 0.72  
95%CI (0.58-0.89)  
P=0.003

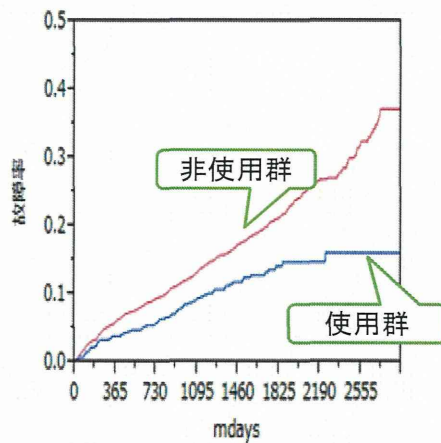
## 図C2.3.2.A

### 糖尿病薬とアウトカム

ベースラインのメトホルミンとピオグリタゾン 単変量解析  
メトホルミン 使用、非使用      ピオグリタゾン 使用、非使用



ハザード比 0.77  
95%CI (0.59-0.97)  
P=0.03



ハザード比 0.59  
95%CI (0.46-0.76)  
P<0.0001

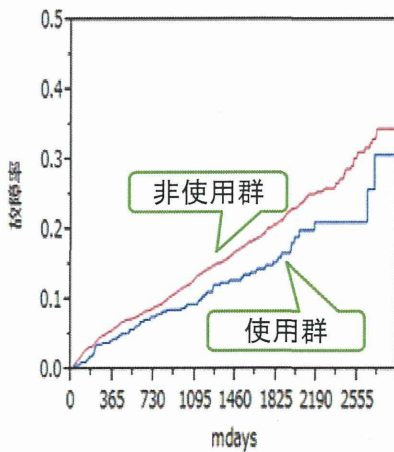
## 図C2.3.2.B

### 糖尿病薬とアウトカム

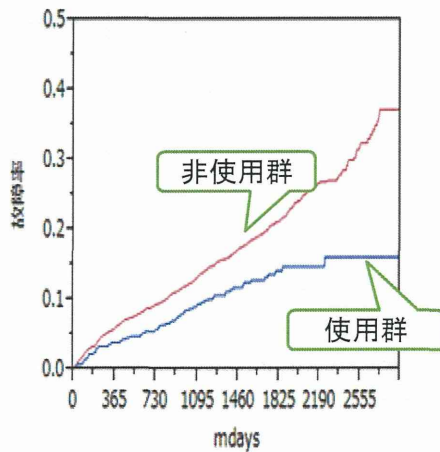
ベースラインのメトホルミンとピオグリタゾン 多変量解析

メトホルミン 使用、非使用

ピオグリタゾン 使用、非使用



ハザード比 0.86  
95%CI (0.62-1.18)  
P=0.4



ハザード比 0.53  
95%CI (0.35-0.75)  
P=0.0002

添付資料

## 糖尿病合併冠動脈疾患患者レジストリに基づいたコホート研究とランダム化比較試験 積極的脂質低下・降圧の妥当性

琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学 植田真一郎  
佐賀大学医学部 循環器内科 野出孝一

20<sup>th</sup> September 2013  
Symposium 2

Evidence for therapeutic strategy in diabetic patients with heart diseases

61<sup>st</sup> Annual Scientific Session of JCC, Kumamoto

## 糖尿病の危険因子介入評価の難しさ

2型糖尿病における多種、多面的な危険因子介入、心血管イベント予防

降圧薬	n-3 Fatty Acids	スタチン	アスピリン	メトホルミン	目標血糖値
Ca拮抗薬 ACE阻害薬 ARB 利尿薬 β遮断薬	腸溶性インスリン 分泌促進薬	DPP4阻害薬	SU	αグルコシダーゼ阻害薬	目標LDL
		ビオグリダゾン	インスリン	GLP1アナログ	目標血圧

2型糖尿病患者における心血管イベントを主要評価項目とした糖尿病病案についてのランダム化比較試験

臨床試験の名称	試験薬	症例数	開始月/年
ORIGIN	Insulin glargine	12,500	9/2003
TECOS	Sitagliptin	14,000	12/2008
ACE	Acarbose	7,500	2/2009
TIDE	Glidazone	16,000	中止
EXAMINE	Alogliptin	5,400	9/2009
CANVAS	Canagliflozin	4,500	11/2009
T-merge 8	Taspoglutide	2,000	中止
Ale Cardio	Aleglitazar	6,000	2/2010
SAVOR TIMI-53	Saxagliptin	16,500	4/2010
ELIXA	Lixisenatide	6,000	6/2010
EXSCEL	Exenatide	12,000	6/2010
CAROLINA	Liraglutin	6,000	10/2010
LEADER	Liraglutide	9,000	11/2010
OKINAWA CHD	積極的降圧、脂質低下	1,200	8/2011

<http://www.clinicaltrials.gov> より

## 方法

- 糖尿病合併冠動脈疾患患者レジストリ作成
  - 研究分担施設でCAG記録に基づいて糖尿病合併冠動脈疾患患者を連続登録
- 横断的解析とその結果に基づいたランダム化比較試験プロトコル作成
- コホート研究 血圧と脂質をtime dependent variable とした予備的解析
- ランダム化比較試験 RCT on Registry

## 横断的解析による危険因子管理状況の把握とランダム化比較試験研究計画作成

### 米国と日本の冠動脈疾患患者における危険因子の管理 (日本は糖尿病合併)

	COURAGE study USA		Japan	Registry
Medication	Medical Therapy (N=1138)		2008	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

糖尿病薬の使用頻度 ACCORD研究との比較

	ACCORD Standard Glucose Control HbA1c 7.5%	Japanese High risk DM registry HbA1c 7.2%
メトフォルミン	86.4	12.7
SU	67.6	35.9
グリコド	17.7	3
αGI	5.1	21.3
グリタゾン	57.5	14.7
インスリン	55.4	19.7
DPP4	4.9	0.2

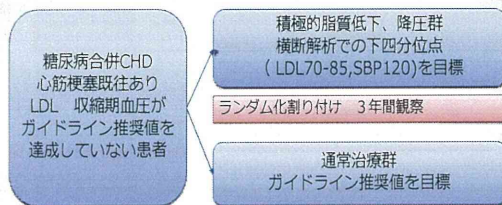
身体所見, 心血管リスクおよび生活習慣

	COURAGE研究 内服治療群 (N=1138)		H20年度調査 (N=508)	今回 (N=622)
	Baseline	5 Yr		
収縮期血圧	130±0.6 6	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
総コレステロール	177±1.4 1	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±1.2 2	72±1.21	106.8±29.8	114.4±39.3
中性脂肪 - mg/dl	149±3.0 3	131±4.70	146.6±90.6	163.3±127.1

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

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にて判定)

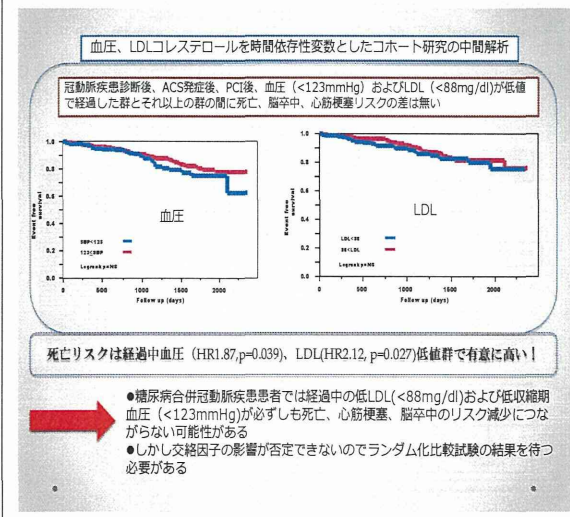
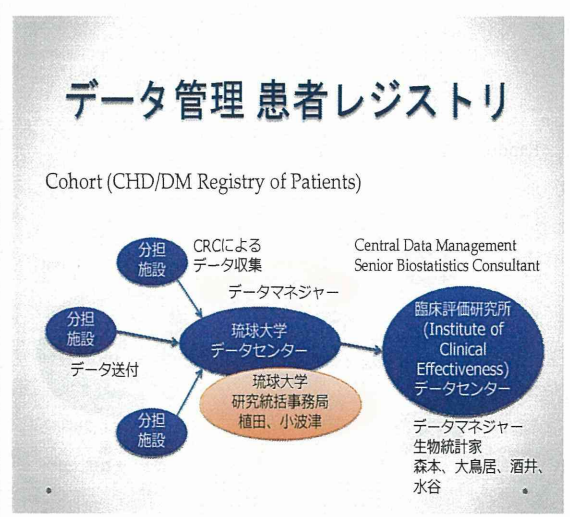
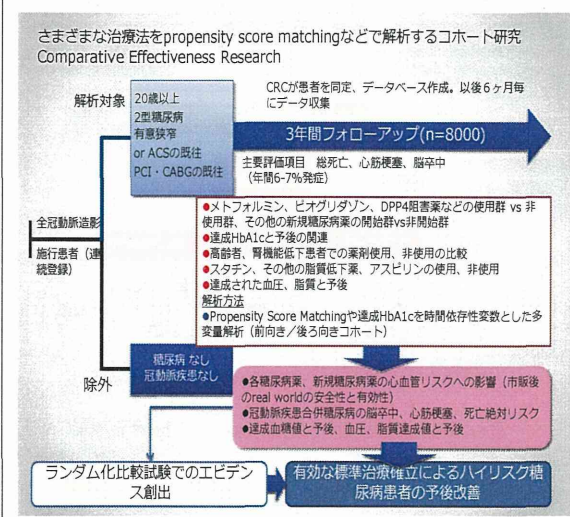
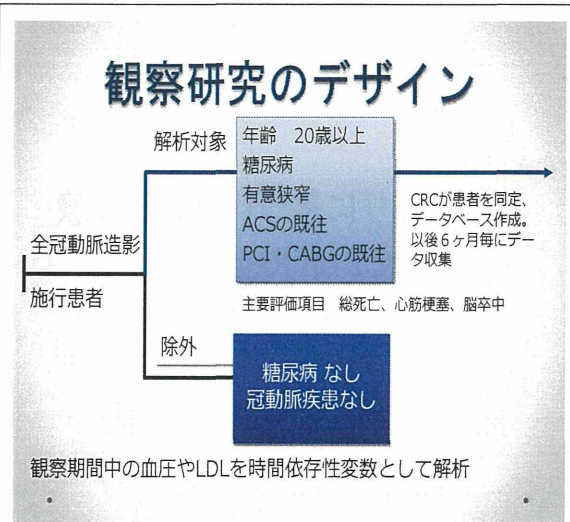
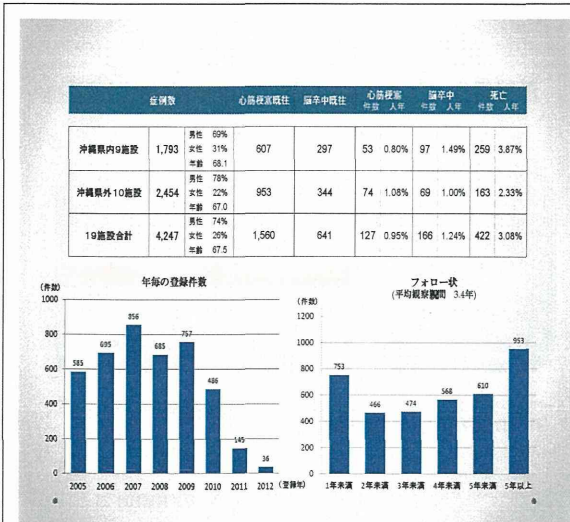
野出孝一、植田真一郎 厚労科研H21-23

コホート研究  
集団での絶対的リスク評価と血圧、脂質を時間依存性変数とした予備的解析

沖縄コホートでのイベント発症  
N=1793, 3.8年間

- 複合エンドポイント 409 件 (6.2% / year)
  - 総死亡 (3.9% / year) 259 症例
  - 急性心筋梗塞 (非致死性) 53 症例 (0.8% / year)
  - 脳卒中 (非致死性) 97 症例 (1.5% / year)



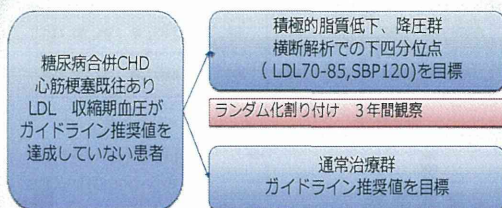


### Variableとの関連を比較評価する Comparative effectiveness research としての観察研究を行うには

- 恣意性のない連続登録が必要 (いわゆる3000例調査では無理) ランダム化比較試験でないことがreal world clinical practiceを保証するものではない。
- 独立したデータ管理と高度なスキルをもつ統計家 (医師が望ましい) との共同研究 交絡因子をどのように処理するか
- アウトカムについてのフォローアップと評価 人材育成も必要
- ある程度の規模

## レジストリに基づいた臨床試験 RCT on Registry

## 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

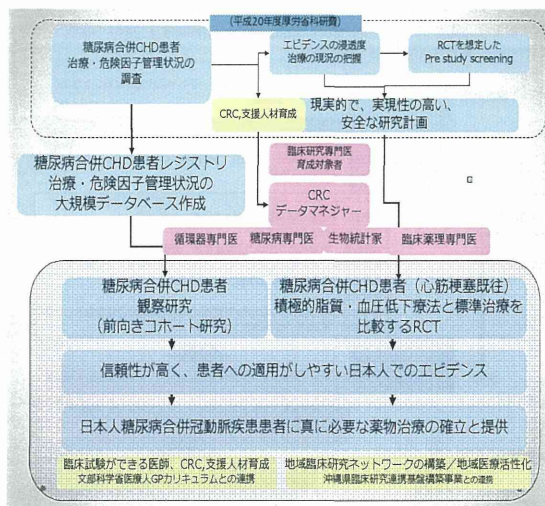
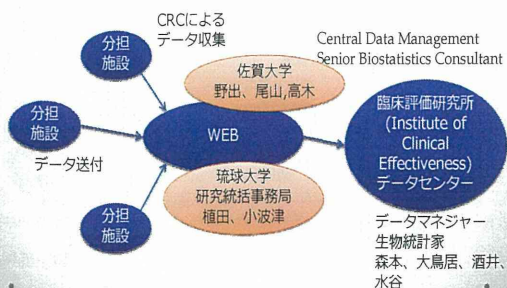


一次エンドポイント 総死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症による入院の複合 (割り付けをマスクされた委員会が判定)

野出孝一、植田真一郎 厚労科研H21-23

## データ管理 RCT

Randomised Controlled Trial



## 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必要なし)、
  - 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 (結果の一般化可能性) が高い。
  - 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。
- 外的妥当性の評価
- 二つの結果が一致すれば真実に近い事実

## Registry-based RCT and cohort

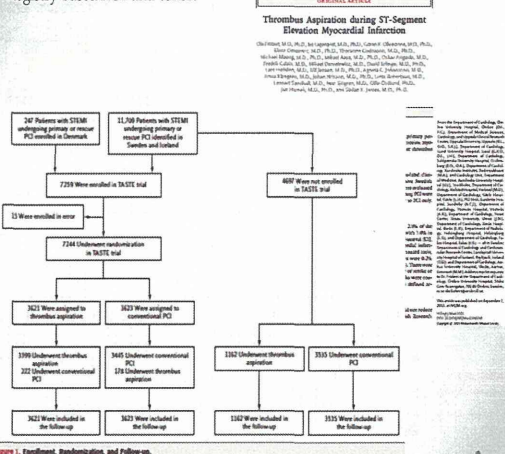


Table 2. End Points According to Randomization Status and Treatment Group.

End Point	Patients Who Underwent Randomization			Patients Who Did Not Undergo Randomization		
	Thrombus Aspiration (N=3623)	PCI Only (N=3623)	Point Estimate (95% CI)	P Value	Thrombus Aspiration (N=1162)	PCI Only (N=3333)
<b>30 days</b>						
All-cause death — no./total no. (%)	103/1623 (2.8)	130/1623 (1.9)	Hazard ratio, 0.94 (0.72-1.22)	0.63	124/1138 (10.9)*	362/1442 (25.1)*
Rehospitalization due to reinfarction — no. (%)	19 (0.3)	31 (0.3)	Hazard ratio, 0.61 (0.34-1.07)	0.09	10 (0.9)	38 (2.1)
All-cause death or myocardial infarction — no./total no. (%)	121/1623 (1.3)	140/1623 (1.9)	Hazard ratio, 0.86 (0.67-1.10)	0.23	134/1138 (11.8)*	398/1442 (27.6)*
Stent thrombosis — no. (%)†	9 (0.2)	19 (0.3)	Hazard ratio, 0.47 (0.20-1.02)	0.06	5 (0.4)	18 (0.9)
Target vessel revascularization — no./total no. (%)	63/1498 (4.2)‡	76/1499 (5.1)‡	Hazard ratio, 0.83 (0.59-1.15)	0.27	30/1162 (2.6)	80/1335 (6.0)
Target lesion revascularization — no./total no. (%)	43/1498 (2.9)‡	57/1499 (3.8)‡	Hazard ratio, 0.75 (0.51-1.12)	0.16	21/1162 (1.8)	64/1335 (4.8)

## Perspective

### The Randomized Registry Trial — The Next Disruptive Technology in Clinical Research?

Michael S. Lauer, M.D., and Ralph B. D'Agostino, Sr., Ph.D.

The randomized trial is one of the most powerful tools clinical researchers possess, a tool that enables them to evaluate the effectiveness of new (or established) therapies while accounting for

United States and abroad have collected vast amounts of data from patients with acute coronary syndromes, stable coronary disease, and heart failure, as well as

- Lower Cost
- Quicker recruitment
- Easier follow up
- Shorter case report form

## Summary & Conclusion

- 糖尿病合併冠動脈疾患は多くのvariableが予後に関連
- すべてをRCTで解決するのは時間と費用がかかり、バイアス（メトフォルミン無視等）も生じる
- 質の高い観察研究によるさまざまなvariableと予後の関連の比較評価が可能
- しかし交絡因子の排除には限界があり、問題によってはRCTが必要
- これらの研究基盤としてのRegistryおよびRCT on registryを推進すべき

## RCTにおける目標値設定 ACS既往患者での血圧および脂質

	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

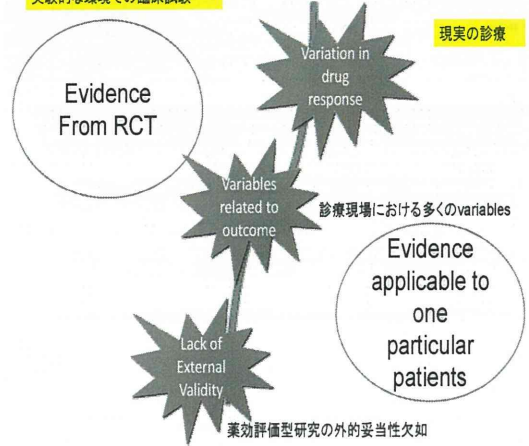
## 動脈硬化性疾患への介入の比較評価 レジストリーベースの観察研究とランダム化比較試験

第34回日本臨床薬理学会  
シンポジウム14  
市販後安全性、有効性評価ツールとしてのComparative effectiveness research  
琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学  
植田真一郎

実験的な環境での臨床試験

薬物応答の個人差

現実の診療



## 動脈硬化性疾患 薬物療法の至適化に関する課題

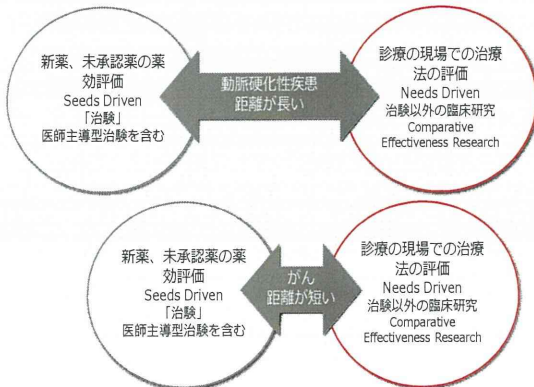
- Phase IIIまでの安全性に関するデータは市販後の安全性と一致しないが、市販後の安全性を評価する適切な方法がない
  - 治験と異なり、より高齢者、合併症併用薬ありで処方(例 スピロラクトンでの高カリウム血症)
  - 有害事象の報告はあっても母集団の数が不明(有害反応発生の割合が不明)
  - これまでの治療などと比較していない
  - 報告のバイアス(ワルファリン vs NOACs)
  - 有効性が明らかでありその薬が必要であるが「禁忌」「慎重投与」「有害反応の情報」などで難しい(メトホルミン、β遮断薬、利尿薬)
- アウトカム改善という有効性が証明されていない
  - 証明が困難(降圧薬)
  - プラセボ比較試験で有効性証明できず(DPP4阻害薬、アログリプテン、サキサグリプテン、EPA/DHA、エゼチミブ)
- サロゲートマーカーでの承認
- 薬剤以外でも多くのvariableが存在
- 目標血圧、LDL、HbA1cなどの指標が確立していない

## 医師主導型研究の目的のひとつは診療の現場での臨床的疑問の解決

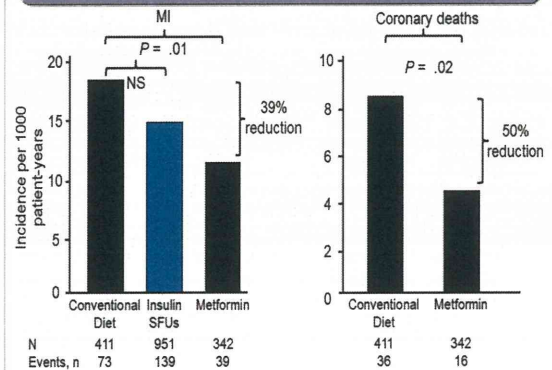


この二つは研究デザイン、安全性確保の体制、研究実施体制など多くの点で異なる

## 医師主導型研究とは？



## メトホルミンは冠動脈疾患リスクを減少させる UKPDS 34

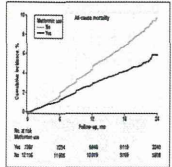


UKPDS 34. *Lancet*. 1998;352:854-865.

ORIGINAL INVESTIGATION

Metformin Use and Mortality Among Patients With Diabetes and Atherothrombosis

Roman Roussel, MD, PhD; Florence Trepoet, MD, PhD; Blainline Pasquet, MSc; Peter W. F. Wilson, MD; Sidney C. Smith Jr, MD; Shinya Goto, MD, PhD; Philippe Rivard, MD, PhD; Michel Marré, MD, PhD; Anu Parash, MD, MPH; Deepak L. Bhatt, MD, MPH / Global Stry, MD; for the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators

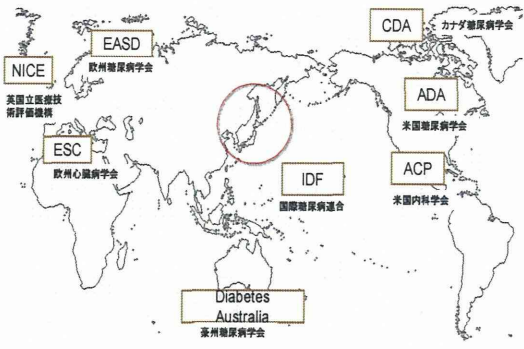


REACH Registryは全世界から7万人の動脈硬化性疾患患者を登録したコホート研究

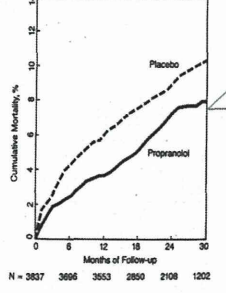
Subgroup	No	Yes	HR (95% CI)	P
All patients	34700	35716	0.62 (0.58-0.67)	<.001
Age				
<65	20406	21734	0.62 (0.58-0.67)	<.001
65-74	9204	7506	0.62 (0.58-0.67)	<.001
≥75	5090	1528	0.62 (0.58-0.67)	<.001
Sex				
Male	17108	17502	0.62 (0.58-0.67)	<.001
Female	17602	18214	0.62 (0.58-0.67)	<.001
Region				
Asia	21002	22000	0.62 (0.58-0.67)	<.001
Europe	10000	10000	0.62 (0.58-0.67)	<.001
North America	10000	10000	0.62 (0.58-0.67)	<.001
South America	10000	10000	0.62 (0.58-0.67)	<.001
Africa	10000	10000	0.62 (0.58-0.67)	<.001
Australia	10000	10000	0.62 (0.58-0.67)	<.001
Other	10000	10000	0.62 (0.58-0.67)	<.001

- UKPDSで報告された糖尿病患者でメトホルミンの予後改善を再現
- RCTに本来登録しにくい心不全患者や腎機能低下患者でも一貫した予後改善作用を証明

メトホルミンを第1選択薬として推奨する糖尿病ガイドライン(2013年現在)



Life-table cumulative mortality curves for propranolol hydrochloride and placebo groups. It denotes total number of patients followed up through each time point.



RCTで生命予後の改善があっても使用されない? Post marketing Drug Lag

β blocker Heart Attack TRIAL JAMA1981  
心筋梗塞後のプロプラノロールが死亡率を25%減少させることを報告  
しかし「使い難い患者には使われない」「禁忌でなくとも使用されない」ケースが多い  
Brand DA, et al JACC 1995

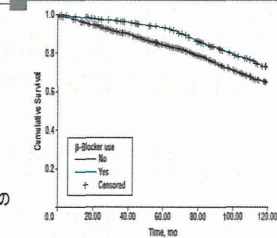
心筋梗塞後β遮断薬使用	124/307	同β遮断薬非使用	183/307
使用禁忌例における使用	35/124	使用禁忌例における非使用	87/183
使用禁忌でない例における使用	89/124	使用禁忌でない例における非使用	96/183

使用禁忌 糖尿病、心不全、伝導障害、喘息

ORIGINAL INVESTIGATION

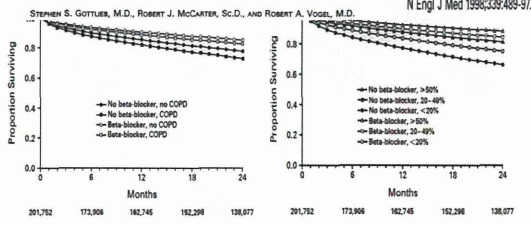
β-Blockers May Reduce Mortality and Risk of Exacerbations in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Franz H. Bauer, MD, PhD; Nikolaus P. A. Dinkel, MD; Erikus Hüb, MD, PhD; Diederik E. Gommers, MD, PhD; Arno W. Hess, MD, PhD; Arch Intern Med. 2010;170(10):880-887

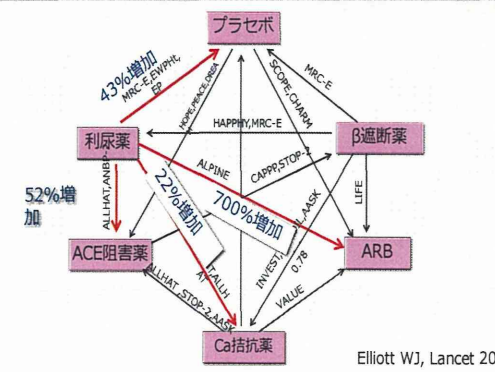


治験では評価できない安全性と有効性 COPDや心機能低下例におけるβ遮断薬の有効性(生命予後の改善)

EFFECT OF BETA-BLOCKADE ON MORTALITY AMONG HIGH-RISK AND LOW-RISK PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

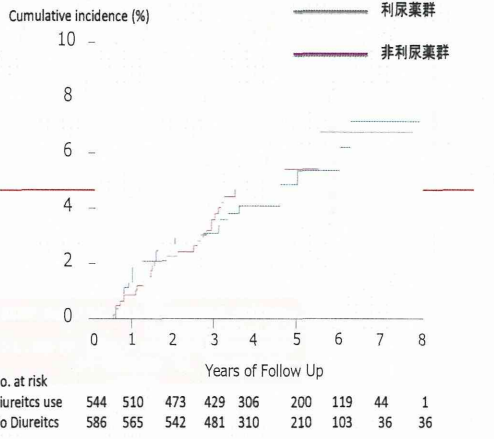


利尿薬は糖尿病発症リスクを増加させる? 副作用への懸念からのドラッグラグ

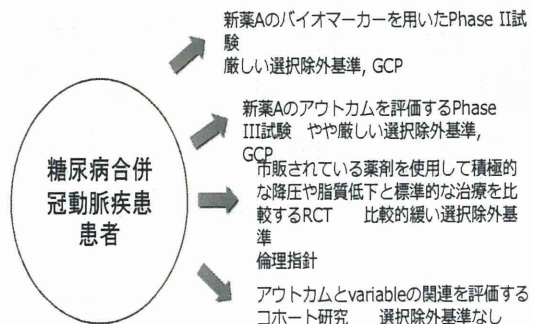


Elliott WJ, Lancet 2007

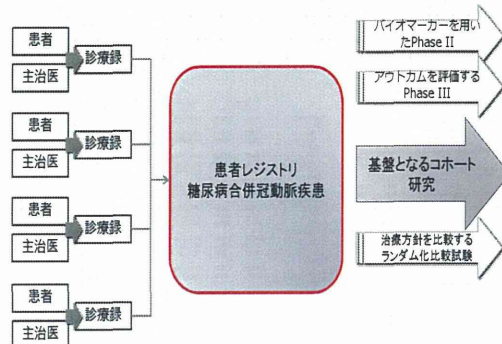
利尿薬群および非利尿薬群における新規糖尿病の発生



さまざまな臨床研究において介入とその評価、目的、選択除外基準は異なっても母集団としての患者さんは同じ



あらゆる臨床研究において最も重要な基盤は適切な診療録の集積=患者レジストリとそのフォローである(と思う)



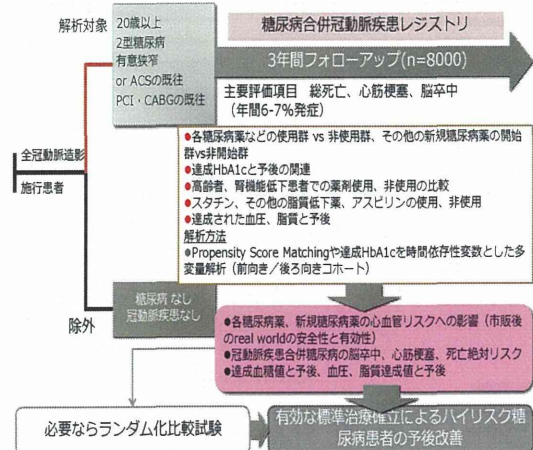
「観察研究」は「気楽で安全な、倫理的な問題の少ない研究」ではなく、科学的に行うべきである

- ・いわゆる seeding trial (販売促進試験, 研究) にはならない。科学性を担保するべきである
  - ・研究のための(販売促進のための)介入がないこと
  - ・連続登録により恣意性を排除
  - ・患者の定義
  - ・アウトカムの適切な定義と評価
  - ・適切な variable の処理、解析

### UKPDS study

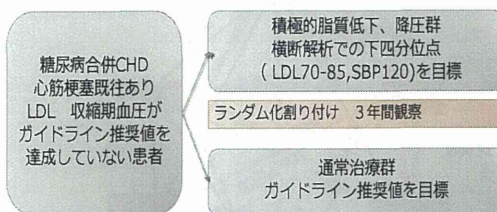
- ・ UKPDS 研究は EU directive 以前の医師主導型臨床研究
- ・ 日本を除く多くのガイドラインはこの結果に基づいている(日本以外は第一選択薬はメトホルミン)
- ・ 全ての患者の初診時からの詳細な診療録が保存されており、いつでもチェックすることが可能
- ・ 堅牢なコホートによる traceability とランダム化割り付け、エンドポイント評価の一貫性、客観性による信頼性

さまざまな治療法を探索的に比較するコホート研究  
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

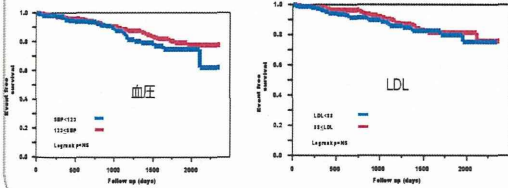


一次エンドポイント 総死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症による入院の複合(割り付けをマスクされた委員会にて判定)

野出孝一、植田真一郎 厚労科研H21-23

血圧、LDLコレステロールを時間依存性変数としたコホート研究の中間解析

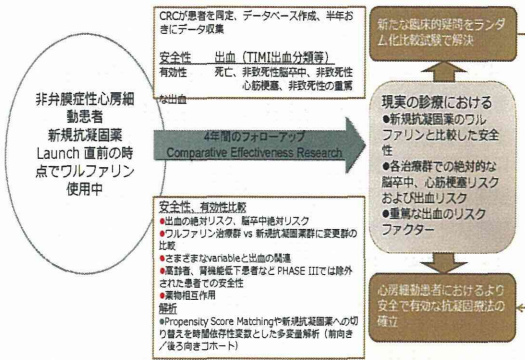
冠動脈疾患診断後、ACS発症後、PCI後、血圧 (<123mmHg) およびLDL (<88mg/dl)が低値で経過した群とそれ以上の群に死亡、脳卒中、心筋梗塞リスクの差は無い



死亡リスクは経過中血圧(HR1.87, p=0.039)、LDL(HR2.12, p=0.027)低値群で有意に高い

- 糖尿病合併冠動脈疾患患者では経過中の低LDL(<88mg/dl)および低収縮期血圧 (<123mmHg)が必ずしも死亡、心筋梗塞、脳卒中のリスク減少につながらない可能性がある
- しかし交絡因子の影響が否定できないのでランダム化比較試験の結果を待つ必要がある

NOACsのレジストリ研究



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

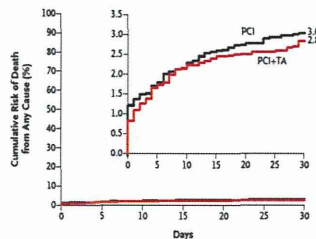
RCT on registry

- 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必要なし)、
  - ・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 (結果の一般化可能性) が高い。
  - ・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
- レジストリにおける恣意性のない患者登録とアウトカムの評価が重要

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Thrombus Aspiration during ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Ole Frøbert, M.D., Ph.D., Bo Lagerqvist, M.D., Ph.D., Göran K. Olivecrona, M.D., Ph.D., Elmír Örnemo, M.D., Ph.D., Thorarinn Gudnason, M.D., Ph.D., Michael Maeng, M.D., Ph.D., Mikael Asan, M.D., Ph.D., Oskar Angerås, M.D., Fredrik Carlqvist, M.D., Mikael Danielson, M.D., David Edrington, M.D., Ph.D., Lars Hellsten, M.D., Ulf Jernum, M.D., Ph.D., Agneta C. Johansson, M.D., Amna Kårengren, M.D., Johan Nilsson, M.D., Ph.D., Lotte Robertsson, M.D., Lemnat Sandhall, M.D., Navei Stigroen, M.D., Ollie Ostlund, Ph.D., Jan Häreknekt, M.D., Ph.D., and Stefan K. James, M.D., Ph.D.



No. at Risk	0	5	10	15	20	25	30
PCI+TA	3621	3568	3540	3532	3526	3524	3519
PCI	3623	3567	3545	3530	3523	3517	3513

Registry-based RCT and cohort

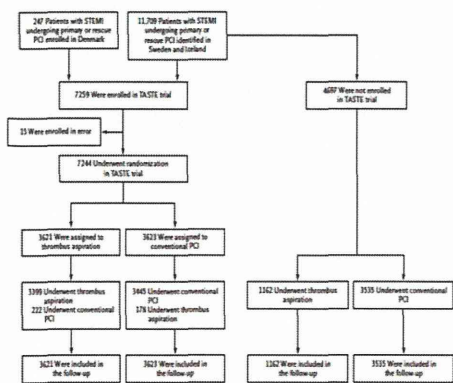


Figure 1. Enrollment, randomization, and follow-up.

Perspective

The Randomized Registry Trial — The Next Disruptive Technology in Clinical Research?

Michael S. Lauer, M.D., and Ralph B. D'Agostino, Sr., Ph.D.

The randomized trial is one of the most powerful tools clinical researchers possess, a tool that enables them to evaluate the effectiveness of new (or established) therapies while accounting for

United States and abroad have collected vast amounts of data from patients with acute coronary syndromes, stable coronary disease, and heart failure, as well as

- Lower Cost
- Quicker recruitment
- Easier follow up
- Shorter case report form
- Handling of confounding factors

まとめ-動脈硬化性疾患において治療介入の安全性、有効性を評価するComparative effectiveness research

- ・動脈硬化性疾患の治療的介入は開発の段階では安全性や有効性はあきらかではなく、適切な市販後の研究が必要
- ・まず適切な(科学的な)患者レジストリの構築とフォローアップによるコホート研究
- ・研究目的、患者、アウトカムの定義、variablesのハンドリング
- ・観察研究では解決が困難な課題はランダム化比較試験を実施できる基盤が必要



