

REGISTRY OF CAD PATIENTS WITH DIABETES PRAGMATIC PLATFORM FOR SENSIBLE CLINICAL RESEARCH

世界の潮流を見据えた日本型臨床研究のあり方を
探る

琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学
琉球大学医学部附属病院 臨床研究支援センター
植田真一郎

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として、

講演料: 日本ベーリンガーインゲルハイム、アステラス、
田邊三菱、MSD、ファイザー、バイエル薬品工業
研究費: バイエル薬品工業、興和創薬、MSD、プリストル
マイヤーズ、アステラス、武田薬品工業、ファイザー

治験と臨床的疑問の解決に向けた研究の違い

新薬、未承認薬の薬効 評価シース育成「治験」

- 厳密なデザイン、RCT、二重盲検による承認申請を前提とした薬効評価
- 薬剤そのものの比較
- 厳しい選択除外基準
- 申請のための規制(GCP運用通知、ICH-GCPガイダンス)
- 製薬会社、CRO、SMO、ARO?
- 比較的潤沢な資金

診療の現場での臨床的疑問、 ニーズに基づいた治験以外の 臨床研究

- 「薬効」よりも「有用性」や「安全性」
- 現実的なデザイン、RCTやコホート、しばしば非盲検
- 治療方針の比較、予後と変数の関連
- 緩やかな基準
- 倫理指針
- 医師、医療従事者、疫学者、臨床疫学者、臨床薬理、ARO?
- 比較的乏しい資金

Obstacles in “academic” clinical research

研究計画の作成

- 臨床的疑問から研究仮説の作成はしばしば困難
- Big questionになりがち
- 現実的なスタディデザイン 実現性と内的妥当性のほざま
- 臨床研究=承認申請を目的とした臨床試験という誤解

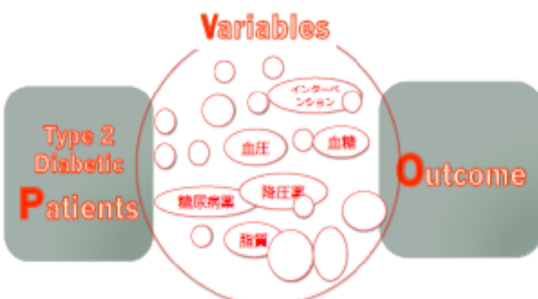
試験実施上の問題

- 新倫理指針での「モニタリング」や「監査」の負担
- 患者登録、追跡

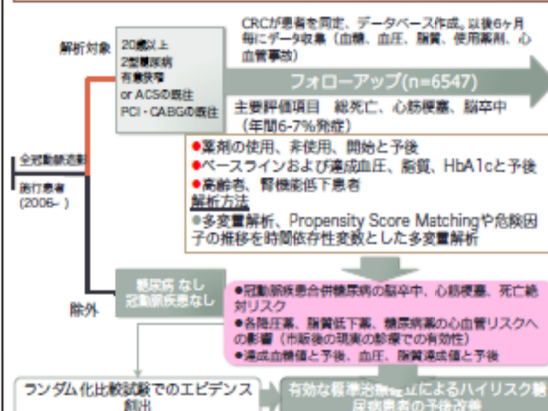
基盤、人材育成、教育に関するもの

- 研究費
- 人材育成の場
- 継続的な臨床研究人材の雇用
- アカデミア≠Pharma

リサーチエディションにおけるフラストレーション
ハイリスク糖尿病患者への介入は多くのvariationが存在し、新薬の臨床試験を
はじめとする単独のランダム化比較試験だけではなかなか解決しない



2型糖尿病を合併した冠動脈疾患のレジストリー

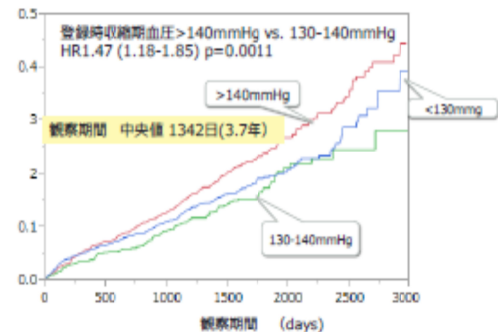


研究の進捗

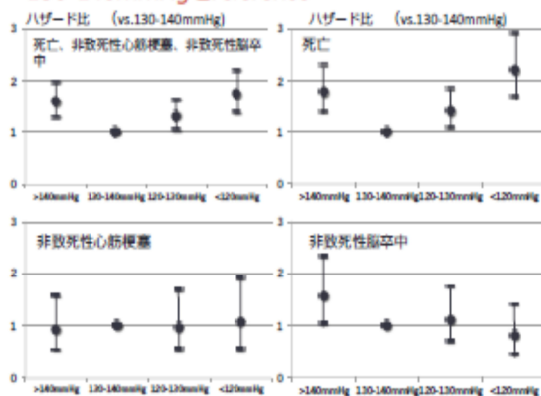
- ・ 22施設
- ・ 昨年度末まで症例数6547
- ・ 死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中1140例発症

症例数		非致死性心筋梗塞		非致死性脳卒中		死亡	
		件数	%/年	件数	%/年	件数	%/年
沖縄県内 12施設	4066	114	1.02%	211	1.93%	520	4.60%
県外11 施設	2481	60	0.88%	66	0.97%	169	2.44%
合計	6547	174	1.12%	277	1.81%	689	4.38%

登録時収縮期血圧とアウトカム（死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中）



経過中の平均収縮期血圧とアウトカムの関連 130-140mmHgをreference

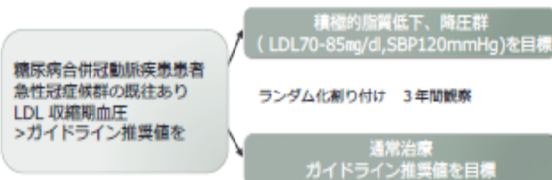


RCT on Registry



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

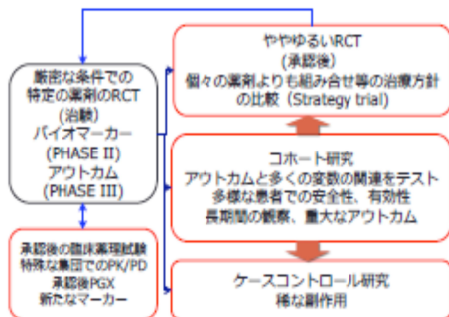


一次エンドポイント 総死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症による入院の複合（割り付けをマスクされた委員会が判定）

糖尿病合併CAD患者レジストリーを基盤とした研究の利点

- ・ 大規模コホートの構築が比較的容易で検出力も得やすい
- ・ ハイリスク患者を登録しており、いわゆるハードエンドポイントでの解析が可能となる
- ・ コホートの段階である程度のデータ管理、品質管理が可能
- ・ ベースにしたランダム化比較試験の実施、患者登録しやすい
- ・ さまざまな臨床的疑問についての解析、多くの探索的解析が可能であり人材育成の場としても有用

目的に応じた理想的な臨床研究の枠組み



目的に応じたRCTとコホート研究

	薬効評価型研究	結果	有用性、安全性の評価のためのコホート	結果
B通断薬	Heart Attack Trial (1981)	心筋梗塞患者の生命予後改善	急性期病院でのレジストリ研究	COPD、心不全患者、高齢者での生命予後改善
メトホルミン	UKPDS	肥満糖尿病患者での死亡率、心血管合併症リスク低下	REACH registry	心不全患者、腎機能低下患者での生命予後改善
ダビガトラン	RELY	脳梗塞リスク低下	FDAセンチネルプロジェクト Medicareコホート	Medicare コホートではRELYと一致
スピロノラクトン	RALES	重症心不全生命予後改善	心不全レジストリ研究	高カリウム血症による死亡↑

Obstacles in “academic” clinical research

研究計画の作成

- 臨床的疑問から研究仮説の作成はしばしば困難
- Big questionになりがち
- 現実的なスタディデザイン 実現性と内的妥当性のはざま
- 臨床研究＝承認申請を目的とした臨床試験という誤解

試験実施上の問題

- 新倫理指針での「モニタリング」や「監査」の負担
- 患者登録、追跡

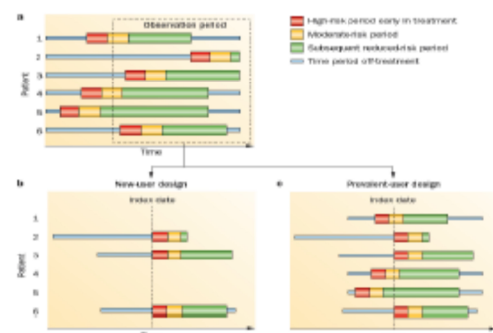
基盤、人材育成、教育に関するもの

- 研究費
- 人材育成の場
- 継続的な臨床研究人材の雇用
- アカデミア≠Pharma

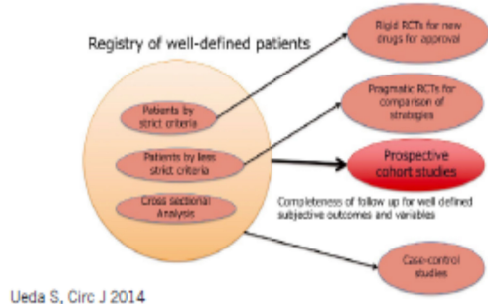
克服すべき問題点

- 患者の定義
- 連続性
- アウトカム評価
- 変数の適切な収集と交絡因子のハンドリング
- 時間依存性変数と予後の関連

薬剤の比較はnew user cohort / active comparatorの方が容易



No Cohort, No RCT, No Development, No Research Training



Ueda S, Circ J 2014

Figure. Well-constructed registrations of patients can be used as platforms for several types of clinical research.

Conclusion

- ・診療の現場からの疑問に基づいた臨床研究は、新薬の承認申請をめざした治験とはちがったデザイン、基盤、質の管理、人材育成を必要とする。
- ・2型糖尿病を合併した冠動脈疾患患者のコホートは糖尿病、冠動脈疾患の診療上の疑問解決の基盤として有用である。
- ・患者レジストリは克服すべき問題は多々あるもののそれ自体大規模なコホート研究となる。
- ・治験も含めたランダム化比較試験実施の基盤、臨床研究トレーニングの基盤となり得る。
- ・データ収集の段階から品質管理を行うことで新倫理指針への対応も可能である。