

## TARCセンター長挨拶

帝京大学臨床研究センター (TARC) に新たに宇野希世子准教授が赴任いたしました。ご本人のご挨拶があるかと思いますが、医師としての経験ののち、外資系の製薬会社に勤務されていたということで、私たちの組織に新風を吹き入れてくれるものと期待しております。また、虎の門病院の桑原政成先生は、非常勤で水曜日の午後に先生方の研究内容や方法などについてご相談に乗っていただいております。このほかにも、臨床研究医学講座の特任教授として、京都医療センターの浅原哲子先生にも来ていただいております。また、医療統計については、金子特別研究員、プロジェクトの管理並びにEDCの構築については横堀特別研究員がこれまでと同様、ご相談に乗ります。これらの先生方と、TARCの副センター長である深川剛生教授とともに、本学の研究者の臨床研究について相談窓口が完成しつつあります。

是非とも多くの方々のご相談をお待ちし、先生方の臨床研究がさらに発展するよう支援してまいります。

今回はTARCが支援した臨床研究の学会発表も報告していただきました。参考にできれば幸いです。

TARCセンター長 寺本 民生

## 新任挨拶

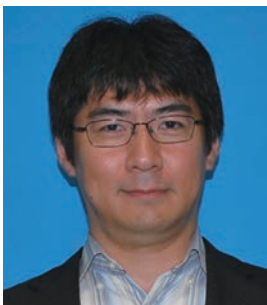
10月より臨床研究センターに准教授として就任いたしました。生まれは福岡、育ちは宮崎、1997年に筑波大学医学専門学群を卒業後、内科、循環器内科として臨床経験を積み、主に血管エコーを用いた小規模臨床研究を行ってまいりました。グローバルレベルの研究スキルを身につけたいと考え、2009年にアメリカのオハイオ州にあるクリーブランドクリニックに留学、IVUSを用いた大規模臨床研究に関わるとともに、HDLコレステロールを用いた基礎研究を行いました。帰国後、産休、育休を経て、2014年から今年の9月まではサノフィ株式会社に所属、PCSK9阻害薬の上市、国内臨床試験の立ち上げ、糖尿病循環器メディカル部の立ち上げ等に尽力してまいりました。PCSK9阻害薬に関わったことで、医療業界を取り巻く環境の変化をより肌で感じるという経験もできました。

私は、社会が日々多様に変化していくなかにおいても、臨床研究にとって大事なことは、日常臨床における疑問に答え、医療の進展に繋げることだと考えています。一方で、臨床研究として押えるべきポイントは日々厳格化されてきており、システム構築のため、あるいは先生方の臨床研究のパートナーとして、臨床研究センターとしての役割は非常に重要であると考えています。改めて臨床現場の疑問に真摯に向き合い、どうしたらその疑問に答えられるか、どのように診断や治療の発展として研究結果を還元できるか、皆様と共に考え、研究を進めることで、臨床研究の発展に貢献する所存です。よろしくごお願い致します。



帝京大学臨床研究センター  
准教授  
宇野 希世子

## 新任挨拶



虎の門病院  
臨床研究医学講座  
非常勤講師  
桑原 政成

2019年4月から臨床研究医学講座の非常勤講師として、毎週水曜日の午後に臨床研究の支援をさせて頂いております桑原政成と申します。2018年4月から飯室聡前教授の元でTARCに関わらせて頂いておりましたが、2019年4月から、研究に関するコンサルト窓口を担当しています。これまで、聖路加国際病院、虎の門病院と、臨床病院で働きながら臨床研究を学び、また米国コロラド大学で基礎研究を学んだ経験を生かし、皆様が研究をやりやすく、しっかりとしたアウトカムが出せるように支援できればと思っております。臨床研究は、初めのプロトコル(研究デザイン)を作るところが最も大切です。背景をしっかりと理解し、今何が求められているのかを明確にしてプロトコルを作成することで、世界に発信できる研究となると考えています。過去の論文と同じデザインの後追い研究ではなく、新しいアイデアの詰まった帝京発の研究ができることを願っております。TARCとしては、可能であればプロトコル作成時から一緒に関わらせて頂けると、やり甲斐もあり嬉しく思います。些細なことでもよろしいので、お気軽にご相談下さい。初心者、経験者問わず、多くの方からのご連絡をお待ちしております。

この度TARCのご協力で施行してまいりました冠動脈ステント再狭窄病変に対するスコアリングバルーンと通常バルーンの無作為比較を行ったELEGANT studyが、2019年5月のEuro PCRにてlate breaking trialとして三井記念病院の青木二郎先生によって発表されました(図1、図2)。またほぼ同時にJournal of Cardiology (インパクトファクター2.289)にアクセプトされ、掲載されましたのでご報告したいと思います。

冠動脈ステントは第2世代と言われる改良された薬剤溶出性ステントの時代になって成績が向上し、再狭窄・ステント血栓症ともに減少してきました。しかしそれでも10%近い患者が再治療を受けていることが分かっており、その主な原因が再狭窄によるものです。ステントの再狭窄に対しては、もう一度薬剤溶出性ステントを植え込み拡張する方法とバルーンで拡張したのち薬剤コーティングバルーンで再狭窄を予防する方法があり、どちらもガイドラインでは、クラスIAで推奨される方法となっています。しかし、ステントで再治療することはステントを2枚以上重ねることになり、異物の量が多くなり、将来の動脈硬化進行に影響したり、血管の内径が機械的に小さくなったりする問題があります。効率よく薬剤コーティングバルーンで治療できることは患者の長期成績にとって好ましいと思われ、日本では望ましいと考えられています。

再狭窄病変に対して薬剤コーティングバルーンで治療する際に、まず病変を十分に拡張する必要がありますが、ステント内の再狭窄病変は滑りやすく、通常バルーンを使用すると滑って目的外の部分を拡張して、血管に損傷を与え、時には血管の解離につながる場合があります。そこでNSE(ノンスリップエレメント)というバルーン表面にポリマーの繊維を縦方向3カ所につけたバルーンを用いることによって(図3)、スリップを防ぎながら良好な拡張が得られるかが日常臨床でのクリニカルクエスションでした。さらにそのエレメントがステント内の再狭窄組織に食い込んで割を入れることによって、薬剤コーティングバルーンのpakritaxelが十分に新生内膜組織に浸透しやすくなることも期待されます。こういった背景で通常バルーンに比べてNSEを使用すると再狭窄の治療成績が改善するのではないだろうかという仮説をたててこのELEGANT studyはデザインされました。評価指標は血管造影における8ヶ月間の血管最小径の縮小程度とし、より精密なメカニズムが解析できるように光断層干渉法(OCT)も用いました。OCTによるサブスタディも現在行われています。これらの画像解析は治療の割り付けがわからないようにした中央のコアラポにて行いました。結果は想定した治療法の差が出ずに、残念ながら仮説は証明されませんでした(図4)。セカンダリーエンドポイントに挙げていたバルーンスリップの割合については有意な差をもってNSE群が良好な成績を示しました(図5)。セカンダリーエンドポイントである臨床成績については、その差を検出するパワーがないため、結論的なことは言えません。予想通りNSEと通常の高圧バルーンでの差は認めませんでした。実用上はNSEのようなバルーンの方が使用しやすいことは間違いありませんが、臨床アウトカムには変わりがないことが示されたと言えます。このような日常臨床で疑問に感じていることを一つ一つ臨床試験で解決していくことが、より良い医療の発展につながっていくものと考えられます。昨年からはじめた臨床研究法により、医師主導での前向き臨床研究は実施困難となりましたが、TARCがその解決策となっていつてもらえることを願っております。



図1 青木二郎医師の発表風景



図2 発表のタイトルスライド

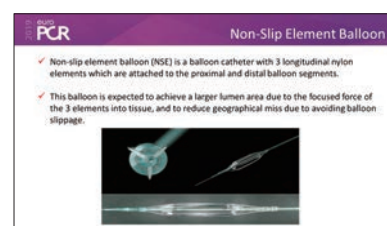


図3 ノンスリップエレメントの説明スライド

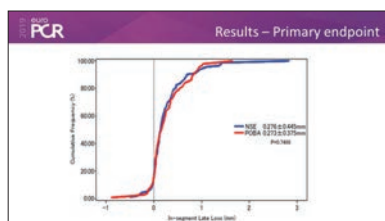


図4 プライマリーエンドポイントである8ヶ月後の病変内血管径損失(Late loss)

	ISE	PCIA	P-value
Reference value (mm)	2.36±0.54	2.34±0.56	p=0.76
Minimum diameter (mm)	0.95±0.21	0.94±0.22	p=0.57
% Diameter stenosis (%)	63.4±9.8	64.1±9.9	p=0.40
Reference length (mm)	12.75±2.12	12.25±2.07	p=0.07
Reference area (mm²)	2.6±0.67	2.5±0.63	p=0.37
Reference length (mm)	2.3±0.45	1.9±0.42	p=0.01
% Diameter stenosis (%)	20.5±6.1	27.0±6.2	p=0.01
Reference length (mm)	4.97±2.52	4.25±2.08	p=0.02
Reference area (mm²)	2.7±0.67	2.0±0.62	p=0.01
Reference length (mm)	8.17±3.92	6.42±2.96	p=0.002
Reference area (mm²)	8.17±3.92	6.42±2.96	p=0.002
Reference length (mm)	6.15±3.92	5.15±2.49	p=0.13
Reference area (mm²)	2.03±0.92	1.75±0.76	p=0.004
Reference length (mm)	2.4±0.69	2.7±0.56	p=0.04
Reference area (mm²)	1.8±0.42	1.75±0.56	p=0.19
Reference length (mm)	36.6±8.2	33.6±7.5	p=0.01
Reference area (mm²)	1.18±0.26	0.97±0.28	p=0.04
Reference length (mm)	13.0±3.98	14.0±3.76	p=0.61

図5 セカンダリーエンドポイントであるバルーンスリップの率はNSE群7.9%、通常のバルーン22.9%と大きな差が認められた。



TARCでデータセンター業務を実施していた大規模臨床試験REAL-CADの主たる解析結果が2017年11月アメリカ心臓病学会で発表され、2018年3月9日にCirculationにアクセプトされました。(注1)

REAL-CAD (High-dose versus Low-dose Pitavastatin in Japanese Patients with Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD) : A Randomized Superiority Trial) は、慢性冠動脈疾患を合併する高コレステロール血症患者を対象として、日本人における積極的脂質低下療法により心血管イベント発生が抑制できるかどうかの2次予防トライアルとして2009年に計画されました(図1)。

脂質低下療法は、虚血性心疾患の危険因子を有する患者に対する心血管イベントの予防治療としてすでに確立していると言っても過言ではなく、近年は“The lower, the better”と言われ、より積極的な脂質低下が推奨されていました。しかしながらエビデンスの多くは海外の臨床試験によるものであり、アジア人を対象とするエビデンスは必ずしも充分ではありませんでした。そのような事情を背景に2009年8月、REAL-CAD研究はスタートしました。

翌2010年4月22日にはFirst Patient In、2016年3月31日のLast Patient Outまでに、最終的に733施設から14,774例が登録され、3~5年にわたり1mg/日もしくは4mg/日のピタバスタチンが投与されました(図2)。対象者は平均年齢68歳、男性が全体の83%を占め、7割強が急性冠症候群と高血圧既往を持ち、4割が糖尿病既往あり、という集団でした。

その結果、4mg投与群では1mg投与群よりもイベント発生率が有意に低下することが示されました。主要エンドポイントに対するハザード比は0.81(95% CI, 0.69-0.95)でCox回帰P=0.01と有意差を持つ結果です(図3)。副次エンドポイントでも、ハザード比0.83(95% CI, 0.73-0.93)、Cox回帰P=0.002となりました(図4)。

ちなみに、LDLコレステロールは、ピタバスタチン1mg/日投与群ではベースラインの88.1mg/dLから3年後の91.0mg/dLまでほぼ横ばいでしたが、4mg/日投与群ではベースラインの87.8mg/dLが半年後には73.7mg/dLに有意に低下し、その状態が3年後(76.6mg/dL)まで維持されました。動脈硬化疾患予防ガイドラインにおいては、2次予防のLDLコレステロールの管理目標値は100mg/dL未満となっています。4mg/日投与群では管理目標値からさらに大きくLDLコレステロールを下げています。その上でイベント抑制効果が認められました。つまり、これでアジア人においても、“The lower, the better”は検証されたこととなります。

TARCのセンター長である寺本民生先生は医学専門家として計画発足時より独立モニタリング委員を務められ、2016年4月にデータセンターがTARCに移行して以降は、データセンター責任者としてREAL-CAD試験を強力にバックアップされてきました。その体制下、我々実務担当者はデータ固定作業および解析等の業務を担いました。この試験は2009年の研究グループ発足時から約9年に及ぶ大プロジェクトでした。その研究のクロージング部分というのは試験の品質を左右する重要な部分です。その部分を寺本体制で乗り切ることができたということは、TARCがAROとして十分に機能している、ということを示すことができたという意味でも、TARCのひとつの転換点となったのではないのでしょうか。また、このような貴重な経験を積ませていただいた寺本民生先生には大変感謝しております。

冠動脈疾患領域の今後の課題は、LDLコレステロールはどこまで下げるべきなのか、果たして底はあるのか否か、の検討にシフトしていくこととなります。REAL-CADのデータを用いたサブ解析結果も追って公表されることになっています。

注1) Circulation.2018 May 8;137(19):1997-2009.



図1

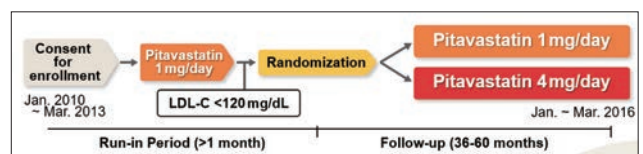


図2

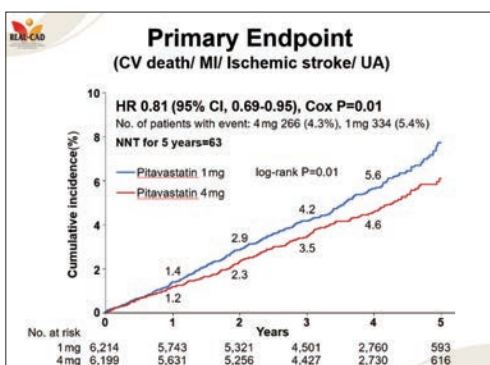


図3

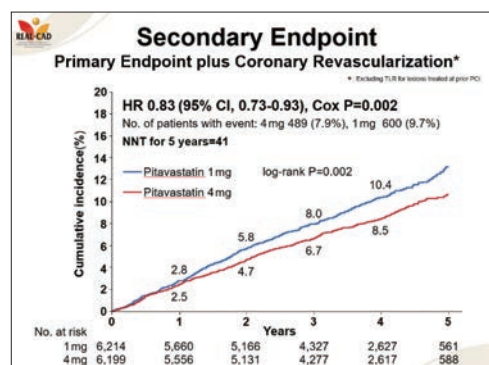


図4

### 臨床研究（医師主導治験を含む）に関するコンサルテーション

研究者のアイデアの方向性を、TARCとともに考えていくことで明確にし、そのアイデアの真のエンドポイントを証明するためのプロトコルを共に作成することをめざします。「TARCとの打ち合わせで研究のロジックが明確になった」と言っていただけのような戦略的パートナーシップを構築します。「研究のアイデア」の段階から積極的な相談をお待ちしています。

#### 1 研究戦略相談

研究の計画段階からのご相談をお受けしています。なお、相談の際は研究の概要がわかる資料を事前にTARC宛お送りください。

- ・試験仮説の明確化
- ・仮説を検証するための試験デザインの設定
- ・試験実施可能性の検討

#### 2 統計相談

統計解析に関するご相談をお受けしています。なお、相談の際は以下の資料を事前にTARC宛にお送りください。

- ・臨床試験のプロトコルあるいはその概要
- ・イメージするデータの概要が分かるもの（論文のtable 1のイメージ 主な変数についての基本統計量のシート）
- ・試験仮説およびどのような解析がしたいのか
- ・これまでご自身で実施した解析結果

\*実際の統計相談については、面談形式で行います。

\*相談の場で実際に統計解析を実施することはできません。

#### ●コンサルテーションの予約について

予約はメールで受け付けております。

①氏名、②所属、③メールアドレス、④内線番号、⑤希望日時、⑥研究責任者または指導者の氏名、⑦研究責任者または指導者のメールアドレスをご記入いただき、tarc-info@med.teikyo-u.ac.jpまでご連絡ください。

受付可能な時間帯は下記の通りです。なお、相談終了後に簡単なアンケートをお願いしています。ご協力の程お願いいたします。

可能な時間帯	第1・2・5水曜日	第3水曜日	第4水曜日
14:00~14:30	○		○
14:30~15:00	○		○
15:00~15:30	○		○
15:30~16:00	○		
16:00~16:30	○	○	

## 第8回 TARCセミナー予告

2019年11月6日(水) 18:00~19:00 大学棟2階207教室

演者：国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門 研究企画推進部 企画管理室/JCOG運営事務局

片山 宏 先生

演題：「臨床研究法 ―現場で実感する問題点と対策―」

概要：

2018年4月より臨床研究法が施行され、臨床試験を実施する研究者や研究支援者を取り巻く環境は大きく変化しました。これまでには研究者の手弁当で行えた臨床試験も、臨床研究法の下では認定臨床研究審査委員会(CRB)への申請や厚生労働大臣への届出など、医学系指針の下で実施する場合に比べ数倍のペーパーワークが必要となり、研究支援者による支援なしでは臨床試験を実施することは現実的に困難となっています。

臨床試験を実施するにあたっては、準備段階で必要な手続き、実施中に必要な手続き、結果の公表から研究終了に必要な手続きが様々あります。準備段階で最も重要なことは、「特定臨床研究」の該当性の判断です。臨床試験で用いる医薬品の用法・用量が添付文書と異なる場合は「適応外」となり、「特定臨床研究」と位置づけられるため臨床研究法の遵守義務が課せられます。加えて、利益相反管理の手続きが煩雑になったことも現場には大きな負担となっています。臨床試験の実施中に注意すべき点は、疾病等報告と不適合の管理です。疾病等報告の報告対象や不適合の定義については、試験開始時に研究者と十分な情報共有を行い、報告遅れ・報告漏れのないように対策を講じる必要があります。結果の公表についても、結果が得られた後Japan Registry of Clinical Trials (JRCT)に総括報告書を公開することが必要となり、新たに対応が必要となる作業です。

法令を遵守しかつ効率的に運用するためには、事務連絡等の通知を読み込まなければなりません。解釈が難しい点が多々あることも事実です。当臨床研究支援部門では、多施設共同試験グループであるJCOGの中央支援機構を担うとともに、当院の医師が研究代表医師を務める臨床試験(インハウス研究)の支援を行っており、多施設共同研究とインハウス研究の両方で積み重ねた経験を、みなさんと共有したいと思います。



TARC Vol.09

発行日 2019.10.1  
発行元 帝京大学臨床研究センター  
発行人 寺本 民生

〒173-8605 東京都板橋区加賀2-11-1  
TEL 03-3964-1211 (代) 内線45062

e-mail [tarc-info@med.teikyo-u.ac.jp](mailto:tarc-info@med.teikyo-u.ac.jp)

URL [http://www.teikyo-u.ac.jp/affiliate/laboratory/tarc\\_center/](http://www.teikyo-u.ac.jp/affiliate/laboratory/tarc_center/)