

平成24年度 「戦略研究に向けた研究実施計画書作成に関する研究」  
公募説明会

# 糖尿病予防のための戦略研究の経験から

国立国際医療研究センター病院  
糖尿病研究連携部長

国際協力医学研究振興財団

糖尿病予防のための戦略研究 プロジェクト推進部 部長

**野田光彦**

2012年 6月 5日(火)

於 東京、厚生労働省17階専用第21会議室

- 1)「糖尿病予防のための戦略研究」とは
- 2)「戦略研究」はどうあるべきか(私見)
- 3)「糖尿病予防のための戦略研究」の  
経験からーアドバイス

1)「糖尿病予防のための戦略研究」とは

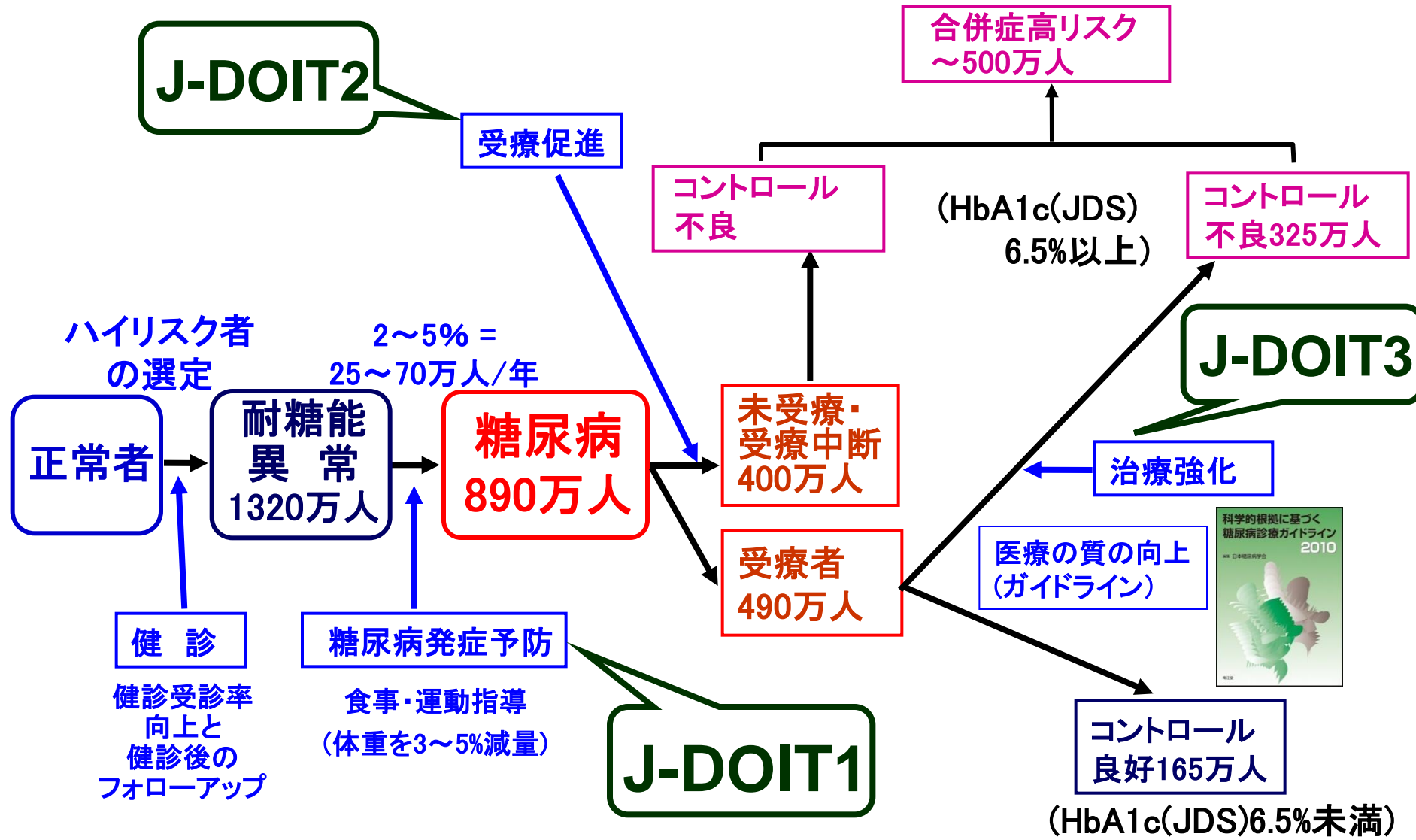
2)「戦略研究」はどうあるべきか(私見)

3)「糖尿病予防のための戦略研究」の  
経験からーアドバイス

# 「糖尿病予防のための戦略研究」 に期待される使命

1. アウトカムを示す
2. わが国における大規模臨床研究のあるべき姿を示す
  - 1) 透明で公正な運営方法
  - 2) 現実的な研究支援体制
  - 3) 次の世代の臨床研究者の育成  
など

# 糖尿病のステージに応じた糖尿病の予防法・治療法の開発 J-DOIT (糖尿病戦略研究) (J-DOIT: Japan Diabetes Outcome Intervention Trial)



**J-DOIT2**

受療促進

合併症高リスク  
~500万人

コントロール不良

(HbA1c(JDS)  
6.5%以上)

コントロール不良325万人

**J-DOIT3**

治療強化

医療の質の向上  
(ガイドライン)



コントロール良好165万人

(HbA1c(JDS)6.5%未満)

ハイリスク者の選定

2~5% =  
25~70万人/年

正常者

耐糖能異常  
1320万人

糖尿病  
890万人

未受療・  
受療中断  
400万人

受療者  
490万人

**J-DOIT1**

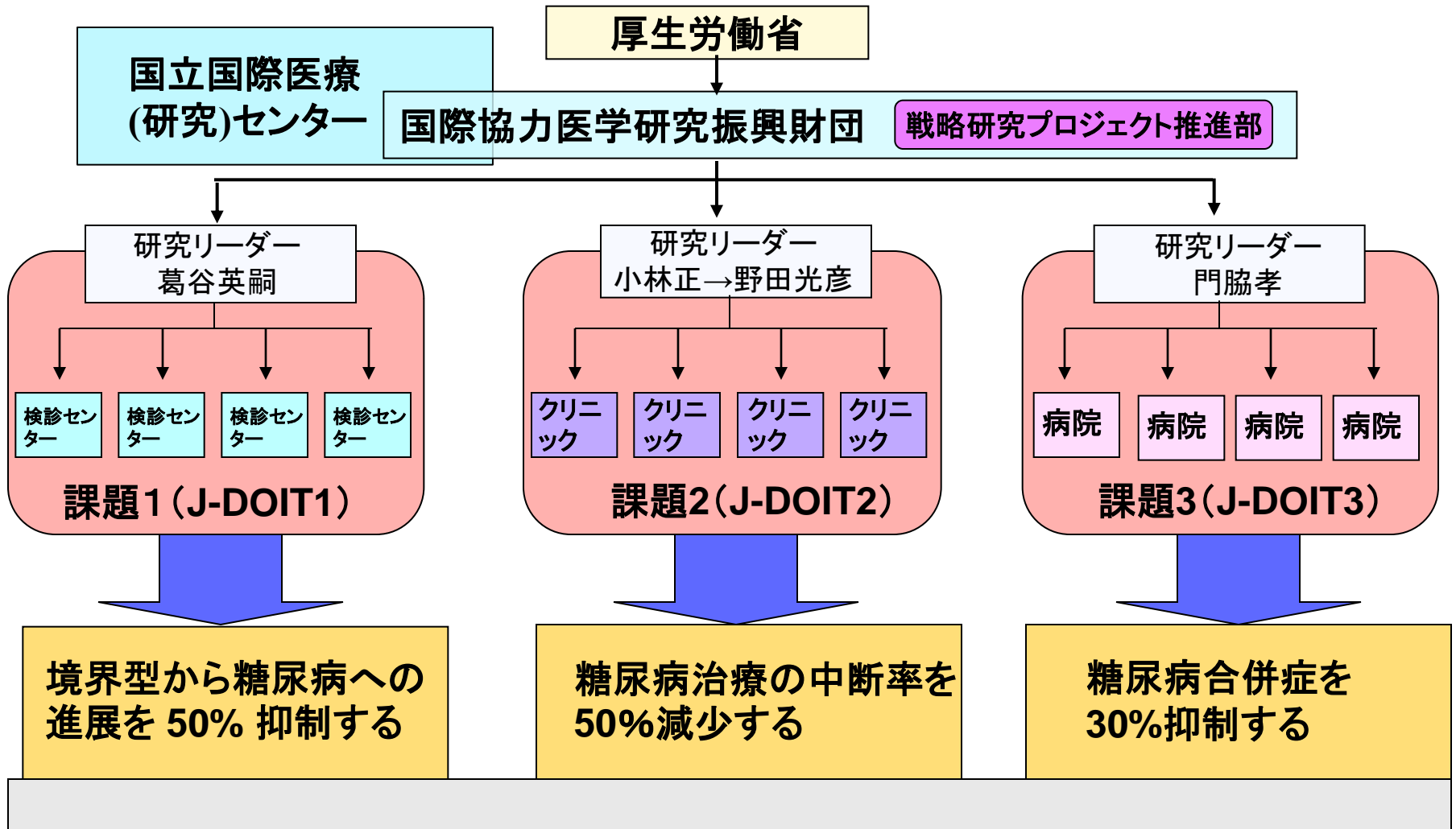
健診

健診受診率  
向上と  
健診後の  
フォローアップ

糖尿病発症予防

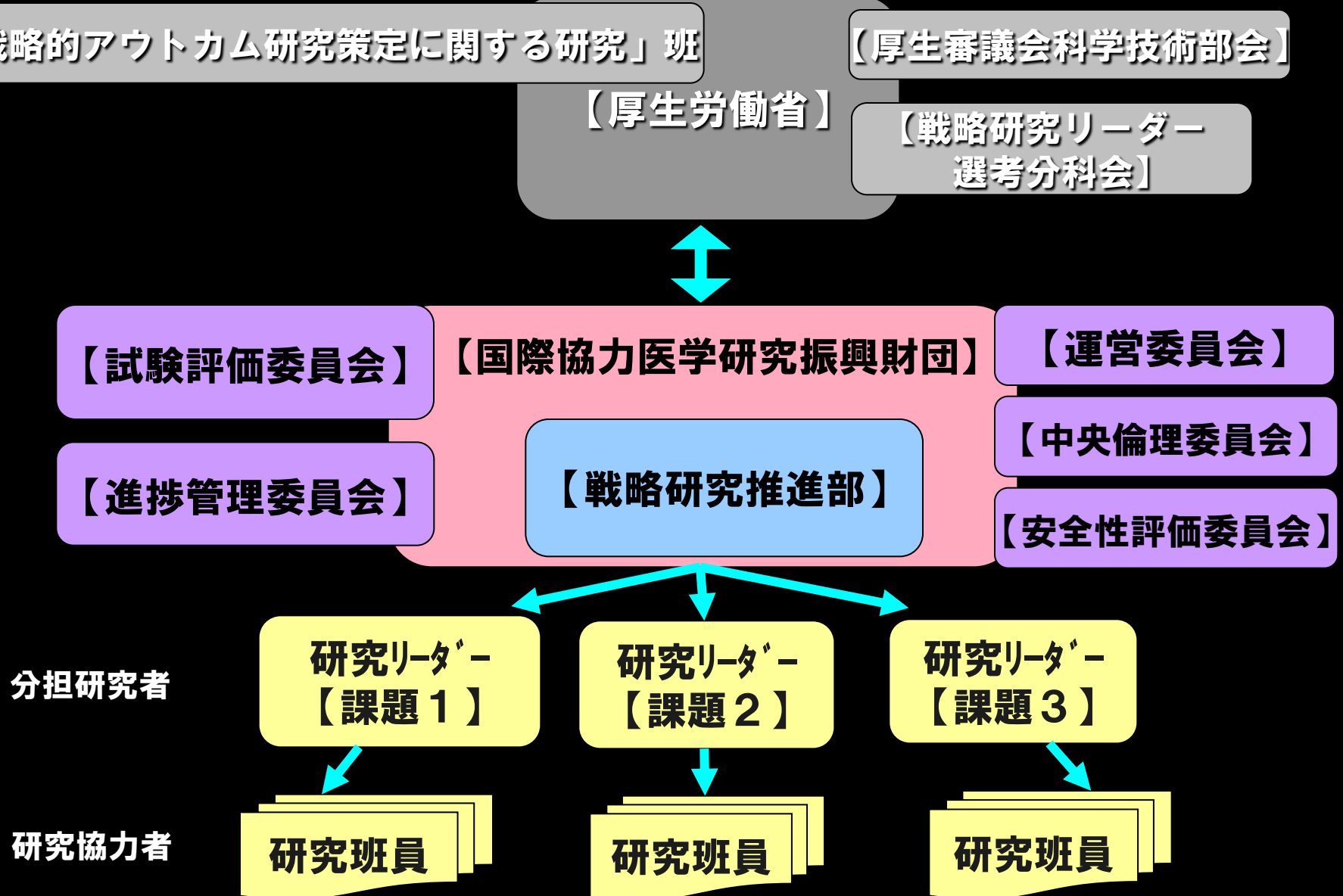
食事・運動指導  
(体重を3~5%減量)

# 糖尿病予防のための戦略研究



糖尿病の発症および合併症予防

# J-DOIT 研究の実施体制



# 糖尿病予防のための戦略研究課題1

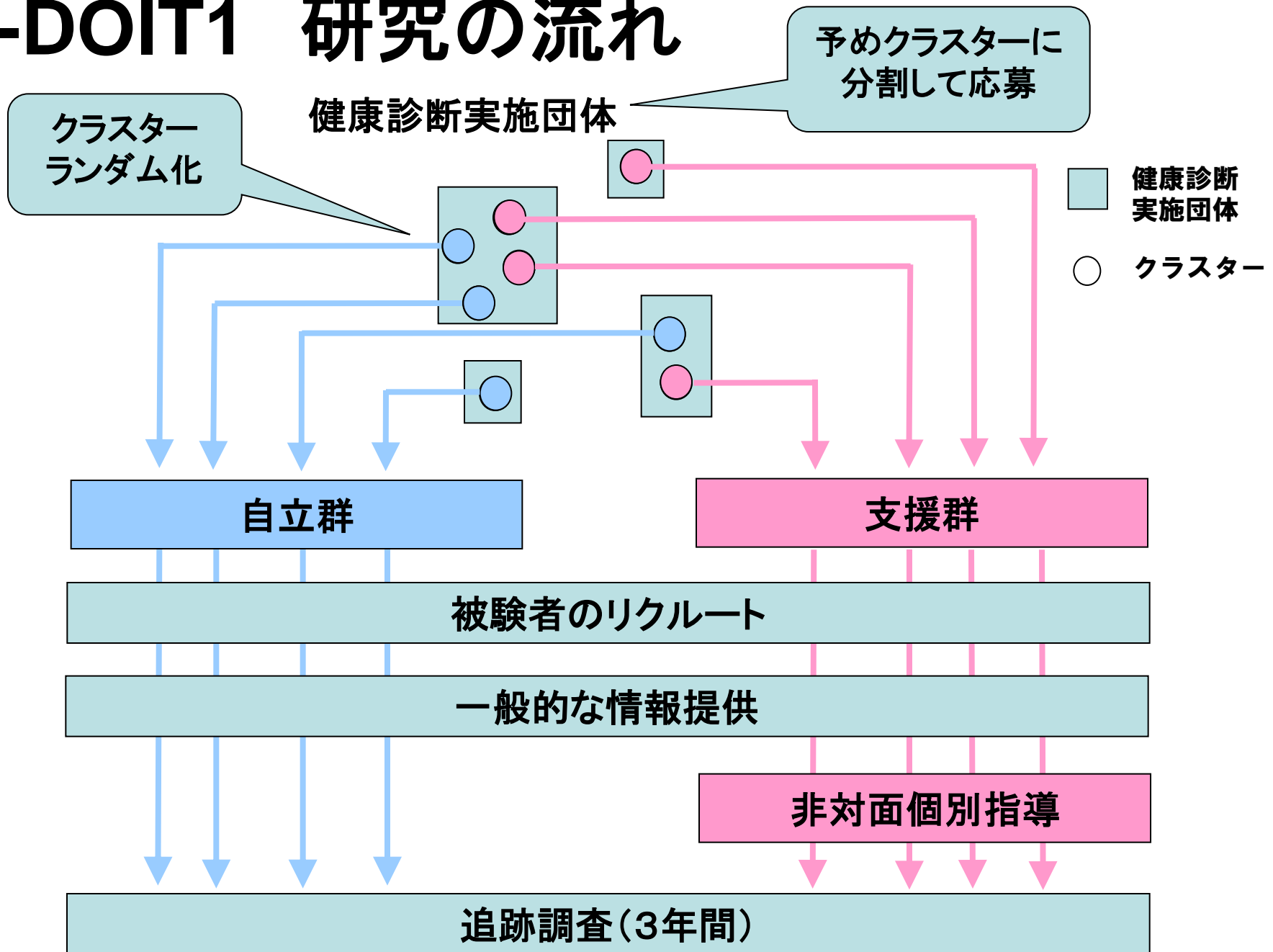
## 2型糖尿病予防のための介入試験 ( J-DOIT1 )



# J-DOIT1 研究計画の概要

対 象	糖尿病予備群(20~65歳、 $100 \leq \text{FPG} \leq 125 \text{ mg/dl}$ ) n=3,500 約40クラスター	
1次エンドポイント	糖尿病の発症	
2次エンドポイント	BW、BMI、PG、HbA1c、BP、脂質、メタボリックシンドローム有所見率、健康行動の変化、IHD発症、脳卒中発症	
試験実施期間	登録期間8か月(2007年10月まで)、追跡期間3年間	
介入内容	支援群(n=1,750 20クラスター)	自立群(n=1,750 20クラスター)
到達目標の設定	1)運動の習慣化—1日1万歩あるいは中強度の運動を週60分以上等 2)適正体重の維持—肥満者;5%減量、非肥満者;3%減量 3)食物繊維の摂取—1日5皿以上(野菜350g以上) 4)適正飲酒—日本酒換算1日1合以下	
予防支援	定期的ニュースレター配布 体重計・歩数計の提供 健康診断の受診勧奨 等	
	到達目標に基づく具体的な行動目標設定 体重・歩数の測定結果を毎月フィードバック 定期的な食事・運動指導(主として電話)	体重・歩数の測定結果を3か月に1回 フィードバック(希望者のみ)

# J-DOIT1 研究の流れ



# J-DOIT1 研究参加団体

		名 称	クラスター数	候補者数	二次登録者数
第 1 期	1	静岡県熱海健康福祉センター	2	146	37
	2	東海旅客鉄道株式会社 健康管理センター	4	262	61
	3	東京電力株式会社	10	6144	1005
	4	東日本旅客鉄道株式会社 JR東日本健康推進センター	2	1499	362
	5	阪急電鉄健康保険組合	1	297	77
	6	日立物流健康保険組合	2	815	108
	7	兵庫県立加古川病院 & 財団法人 加古川総合保健センター	4	309	156
第 2 期	1	宇部・小野田地域	3	606	109
	2	古賀健診センター	1	196	54
	3	JTB	2	368	73
	4	シャープ健康保険組合	2	810	134
	5	生活共同組合連合会コープネット事業連合	2	447	78
	6	日立金属健康保険組合	1	238	87
第 3 期	1	JFEスチール株式会社	(1)	72	10
	2	シーエスケイ健康保険組合	2	846	254
	3	三井生命保険株式会社	4	1185	257
	4	明電舎健康保険組合	1	233	42
合 計			43	14473	2904

# 糖尿病予防のための戦略研究 J-DOIT-1 症例登録状況

## ○実施体制の整備

戦略研究という新しい試みであったため、一定の期間を要したが、研究の運営・実施体制の構築(組織の編成、研究リーダーの選定等)のプロセスは適切であると確認された。

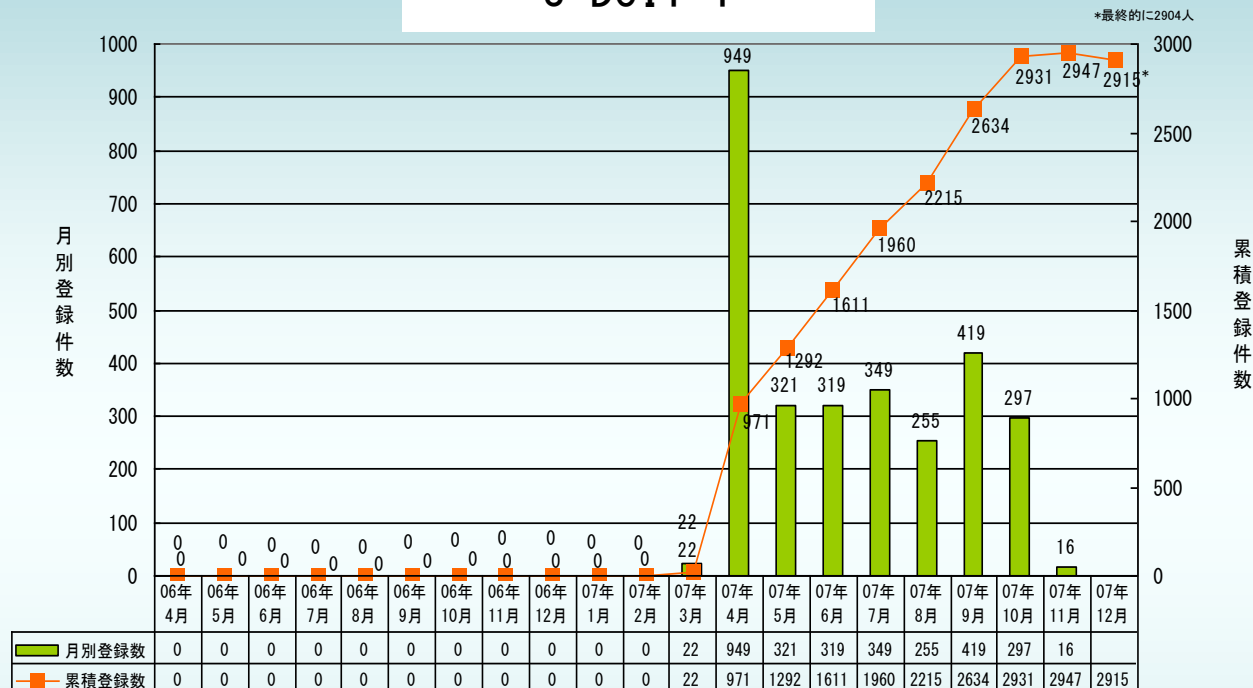
## ○研究組織の募集

短期間に全国17団体43クラスターの協力体制を作りあげ、臨床研究の基盤を構築した。

## ○患者登録数

患者登録は平成19年10月に目標の83%(2,904名)で終了した。約8ヶ月という短期間に、2,904名の被験者を登録することができたのは、特筆すべきことであり、他の戦略研究の遂行の参考となる点であると指摘された。

### J-DOIT-1



登録予定数	3500名
登録期間	2007年4月—2007年10月
登録数	2904名(83%)

# 糖尿病予防のための戦略研究課題2

かかりつけ医による2型糖尿病診療を支援する  
システムの有効性に関する研究  
( J-DOIT2 )

# J-DOIT2 実施状況

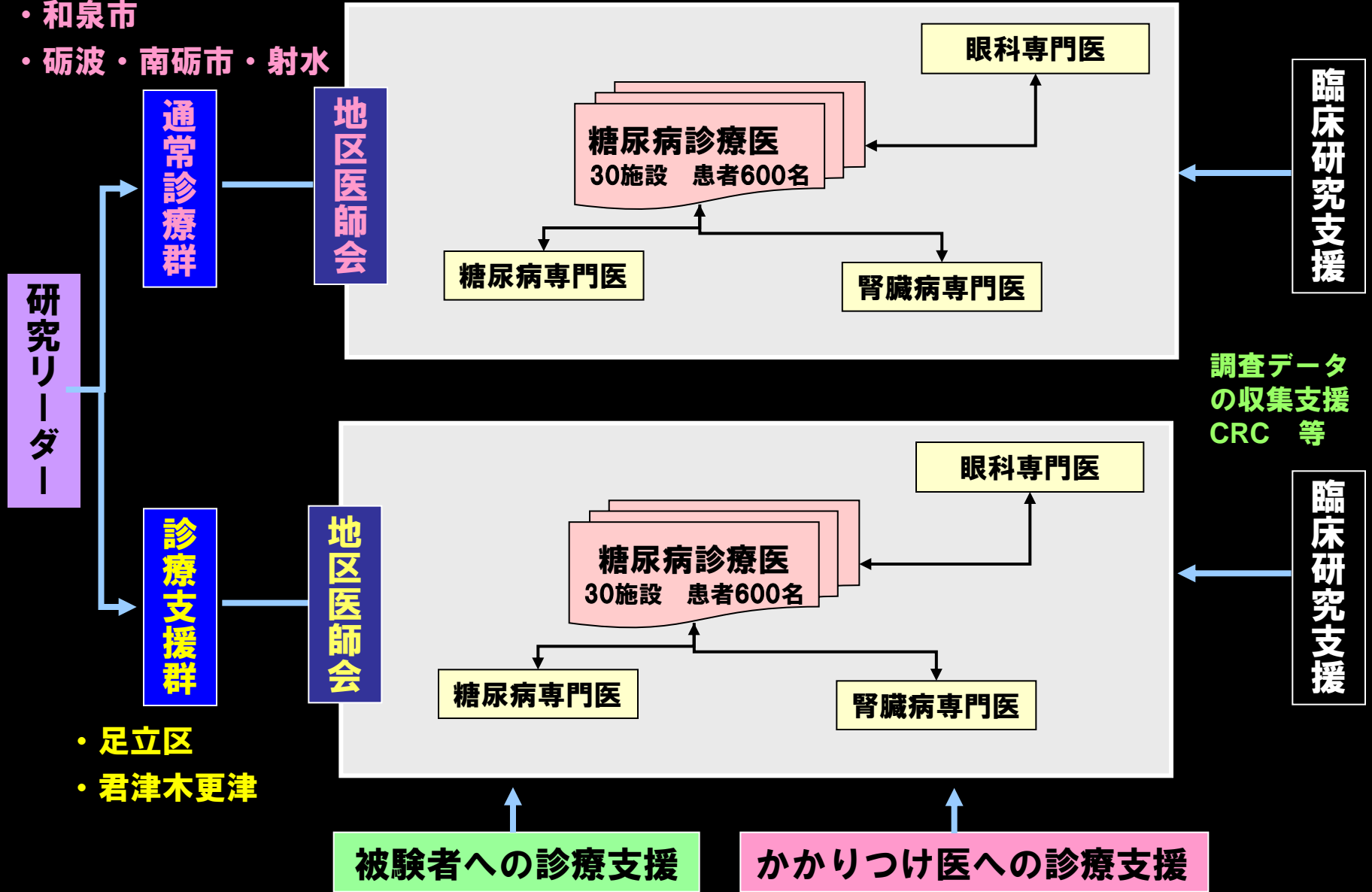
パイロット研究の計画策定終了	平成17年11月～平成18年3月 (平成18年3月2日、実施計画書承認)
パイロット研究の実施終了	平成18年9月～平成19年12月 医師会数4 (クラスター数4) 被験者数1585
パイロット研究の主解析終了	平成20年6月
大規模研究の計画策定終了	平成20年6月～12月 (平成20年12月3日、実施計画書承認)
大規模研究の実施終了	平成21年7月～平成22年9月(終了) 医師会数11 (クラスター数22) 被験者数2236

# J-DOIT2 パイロット研究 研究計画の概要

対象	かかりつけ医に通院する2型糖尿病(20~65歳) n=2,400 4医師会 医師120名	
研究の主目的	大規模研究のサンプルサイズ算出に必要なパラメータの推定 大規模研究の実行可能性の評価	
副次評価項目	診療支援の効果の推定、患者中間アウトカム、患者紹介率・逆紹介率、診療支援サービス満足度、等	
試験実施期間	登録期間4か月(平成18年12月まで)、追跡期間は平成19年12月まで	
研究デザイン	クラスターランダム化比較試験(1医師会1クラスター)	
介入内容	診療支援群(n=1,200 2医師会)	通常診療群(n=1,200 2医師会)
予防支援 (1年間)	体重計・歩数計の提供	
	<p>受診促進(受診予定日の前の連絡、未受診の場合の連絡)</p> <p>療養指導(主に電話による被験者への定期的な食事・運動指導と、指導内容のかかりつけ医への報告)</p> <p>診療達成目標ITシステムによる診療支援(診療達成目標を達成するために必要な診療内容の通知)</p>	

# J-DOIT2 (パイロット研究) 研究組織の概要

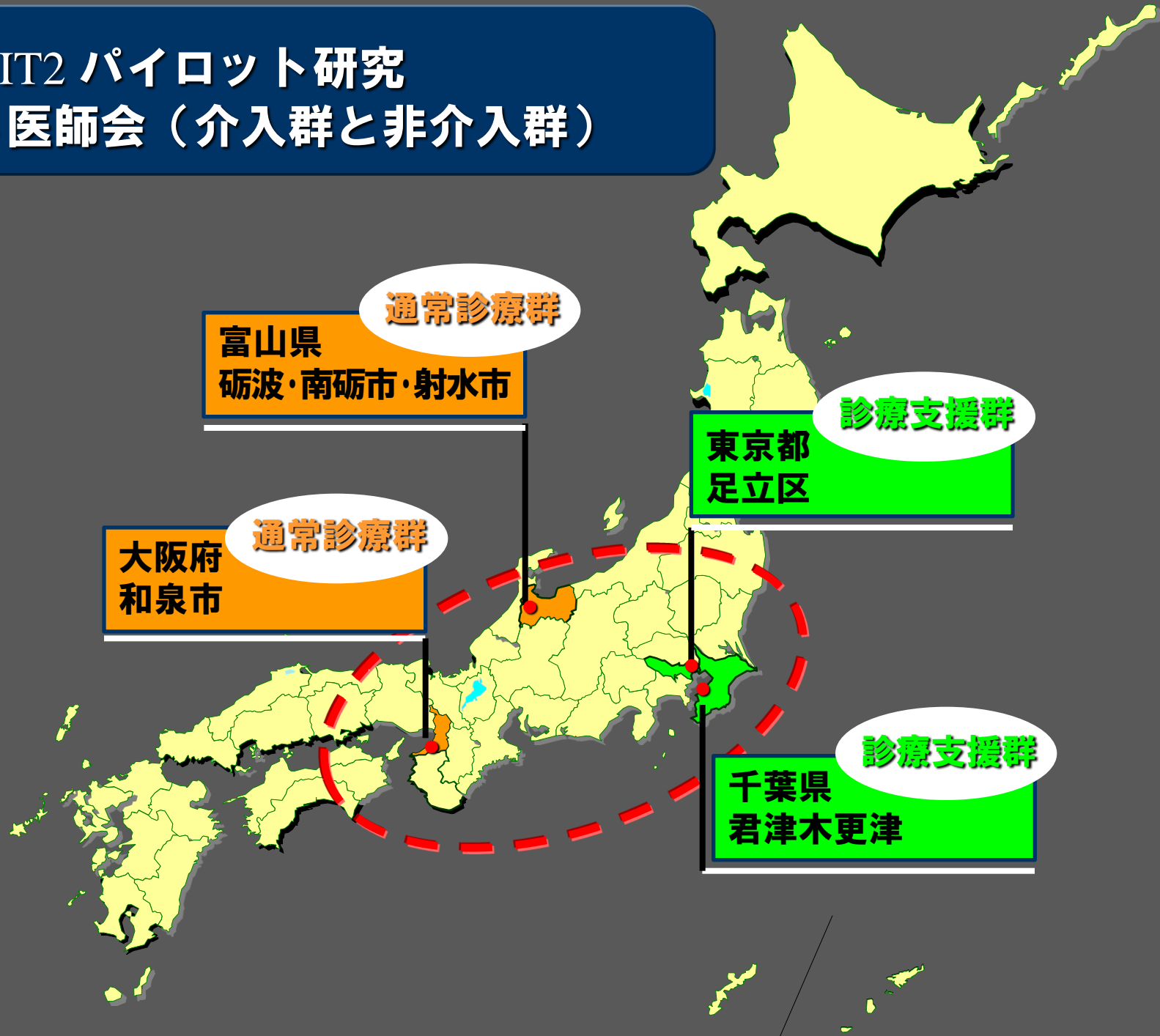
- ・ 和泉市
- ・ 砺波・南砺市・射水



- ・ 足立区
- ・ 君津木更津



# J-DOIT2 パイロット研究 4 医師会（介入群と非介入群）



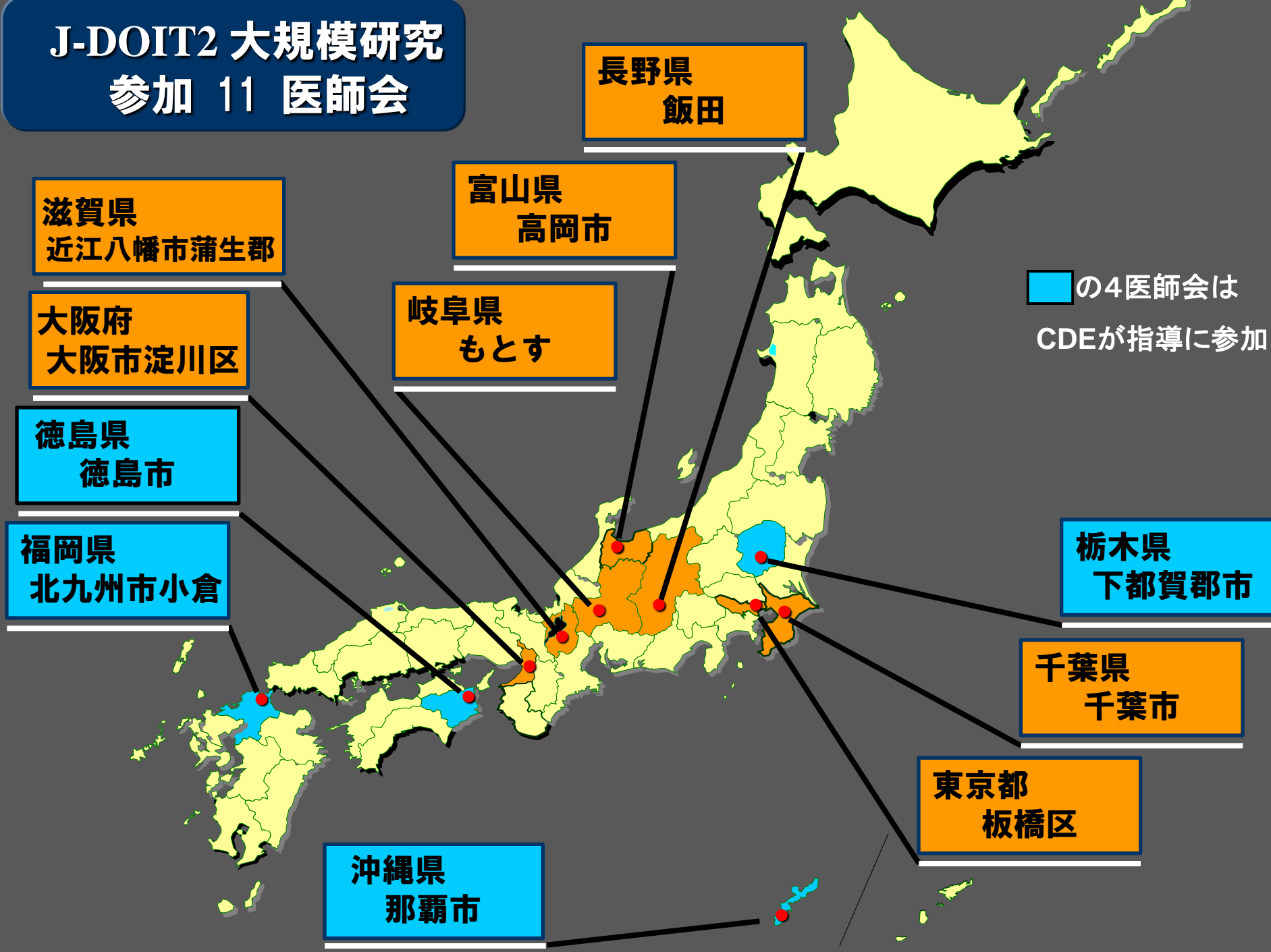
# J-DOIT2 パイロット研究 進捗の概要

パイロット研究の計画策定	平成17年11月～平成18年3月 (平成18年3月2日、実施計画書承認)
医師会の募集・決定	平成18年3月 (応募9医師会から4医師会決定)
クラスターの割付	平成18年4月
被験者登録期間	平成18年9月～12月(終了)
追跡期間	平成19年1月～12月(終了)
登録者数	1,585人 (最大被験者数2,400人の66.0%) 診療支援群 743人、2医師会、51医師 通常診療群 842人、2医師会、49医師
中止症例数	154 (診療支援群128人、通常診療群26人)

# J-DOIT2 大規模研究 研究計画の概要

対象	かかりつけ医に通院する2型糖尿病(40~64歳) n=3,750 15医師会(各医師会を2分して30クラスターを構成) 医師300名	
研究の主目的	受診中断の抑制効果の検証	
副次評価項目	診療達成目標遵守割合、患者中間アウトカム、診療支援サービス満足度、等	
試験実施期間	登録期間3か月、追跡期間は登録期間終了後1年	
研究デザイン	クラスターランダム化比較試験 (1医師会から2クラスターを構成)	
介入内容	診療支援群(n=1,875 15クラスター)	通常診療群(n=1,875 15クラスター)
	受診促進(受診予定日の前の連絡、未受診の場合の連絡) 療養指導(主に電話による被験者への定期的な食事・運動指導と、指導内容のかかりつけ医への報告、一部医師会ではCDE等による対面指導) 診療達成目標遵守支援システムによる診療支援(診療達成目標を達成するために必要な診療内容の通知) 希望者に体重計・歩数計の提供	

# J-DOIT2 大規模研究 参加 11 医師会



長野県  
飯田

富山県  
高岡市

岐阜県  
もとす

滋賀県  
近江八幡市蒲生郡

大阪府  
大阪市淀川区

徳島県  
徳島市

福岡県  
北九州市小倉

栃木県  
下都賀郡市

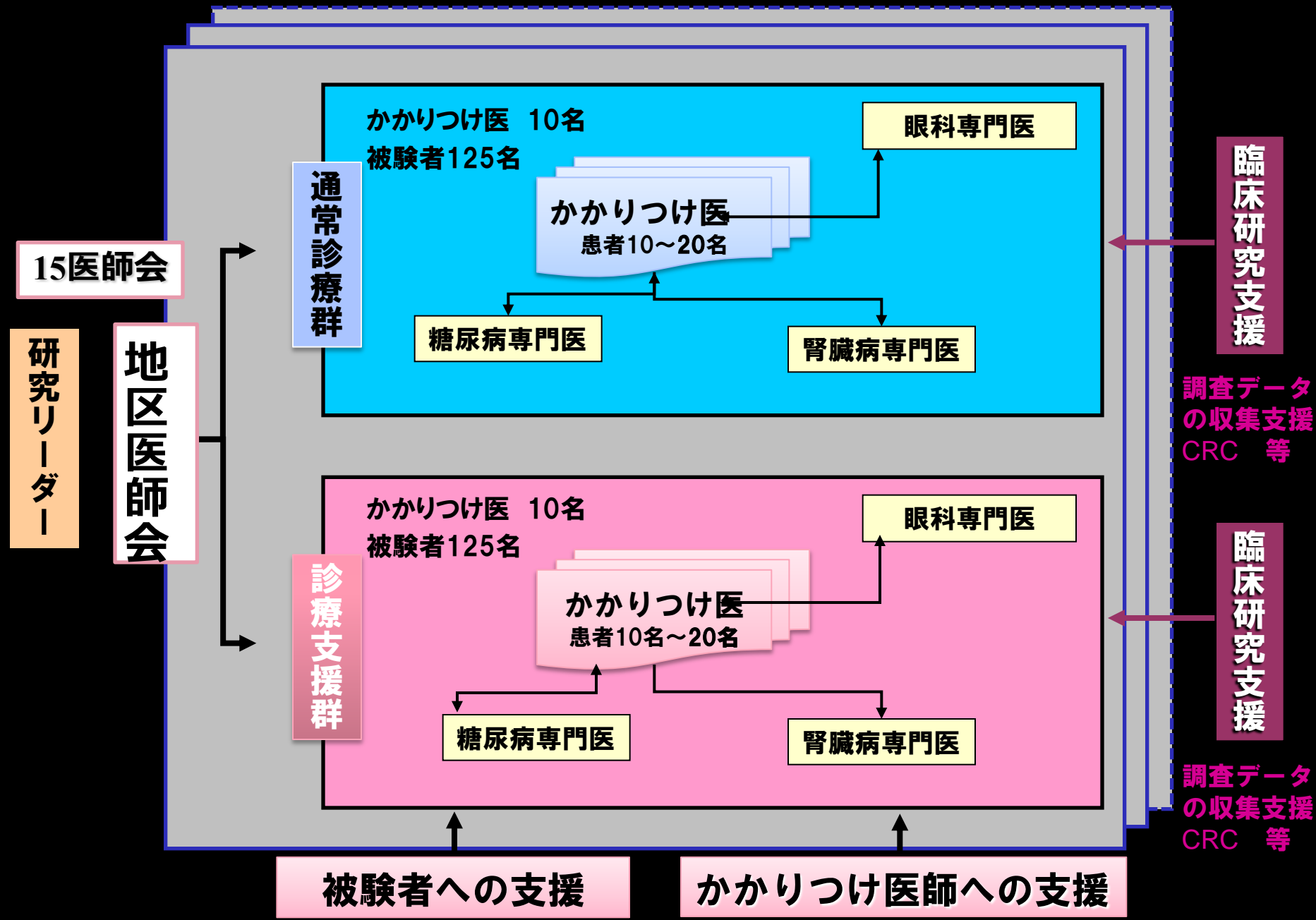
千葉県  
千葉市

東京都  
板橋区

沖縄県  
那覇市

の4医師会は  
CDEが指導に参加

# J-DOIT2 (大規模研究) 研究計画: 研究組織構成の概要



# J-DOIT2大規模研究 まとめ

- 大規模研究は最終的に 2,236名を登録(約3か月間で)。(当初計画の59.6%)
- 当初計画よりクラスター数(73.3%)及びクラスターサイズ(80%)が小さい。
- 平成22年9月までの追跡で約80%の検出力。

# 糖尿病予防のための戦略研究課題3

2型糖尿病患者を対象とした血管合併症抑制の  
ための  
強化療法と従来治療とのランダム化比較試験  
( J-DOIT3 )

# J-DOIT3 研究計画の概要

対象	高血圧または脂質代謝異常のある2型糖尿病(45~69歳) HbA1c(JDS) $\geq$ 6.5% (n=3,000 初発予防70%、再発予防30%) → n=3,338	
1次エンドポイント*	死亡、心筋梗塞または脳卒中 (3年で30%の減少が目標)	
2次エンドポイント*	腎症の発症・増悪、CABG、PCIまたは下肢切断、網膜症の発症・増悪	
試験実施期間	登録期間1年、追跡期間は登録終了後3年 → 登録期間2.5年、追跡期間は登録終了後4年	
治療目標	強化療法群 (n=1,500)	従来治療群 (n=1,500)
血糖	HbA1c(JDS) < 5.8% (TZD誘導体ベース)	HbA1c(JDS) < 6.5%
血圧	< 120 / 75mmHg (ARB/ACEIベース)	< 130 / 80mmHg
脂質	LDL-C < 80mg/dL (LDL-C < 70mg/dL#) (ストロングスタチンベース)	LDL-C < 120mg/dL (LDL-C < 100mg/dL#)

Clinicaltrials.gov Identifier : NCT00300976

(\*→H22年1月に変更)

(#虚血性心疾患の既往のある場合の目標値)



# J-DOIT3 研究参加施設

全81施設

## 14施設

滋賀医科大学  
国立病院機構 京都医療センター  
京都大学医学部附属病院  
大阪警察病院  
国立循環器病センター  
大阪市立総合医療センター  
大阪府立成人病センター  
大阪大学医学部附属病院  
関西電力病院  
近畿大学医学部附属病院  
神戸大学医学部附属病院  
兵庫医科大学病院  
池田病院

## 10施設

産業医科大学病院  
麻生 飯塚病院  
久留米大学病院  
福岡市医師会成人病センター  
国立病院機構 九州医療センター  
長崎大学医学部・歯学部附属病院  
日本赤十字社長崎原爆病院  
宮崎大学医学部附属病院  
熊本大学医学部附属病院  
陣内病院

## 6施設

川崎医科大学付属病院  
倉敷中央病院  
岡山大学医学部歯学部附属病院  
山口大学医学部付属病院  
同心会 西条中央病院  
愛媛県立中央病院

## 10施設

焼津市立総合病院  
社会保険中京病院  
国立病院機構 名古屋医療センター  
藤田保健衛生大学病院  
中部労災病院  
蒲郡市民病院  
大垣市民病院  
三重大学医学部附属病院  
国立病院機構 三重中央医療センター  
山田赤十字病院

## 1施設

金沢大学医学部附属病院

## 2施設

旭川医科大学病院  
慶友会 吉田病院

【北海道地区】

【東北地区】

## 3施設

弘前大学医学部附属病院  
岩手医科大学附属病院  
福島県立医科大学医学部附属病院

【北陸地区】

【関東・甲信越地区】

【近畿地区】

【東海地区】

【九州地区】

【中国・四国地区】

## 36施設

長野中央病院  
獨協医科大学病院  
自治医科大学附属病院  
埼玉医科大学病院  
自治医科大学附属大宮医療センター  
さいたま赤十字病院  
国保旭中央病院  
千葉大学医学部附属病院  
亀田メディカルセンター  
上総記念病院  
日本大学医学部附属板橋病院  
東京慈恵会医科大学  
慶応義塾大学病院  
順天堂大学医学部附属順天堂医院  
NTT東日本関東病院  
虎の門病院  
社会福祉法人 三井記念病院  
東京女子医科大学病院  
東京大学医学部附属病院  
東京医科大学病院  
帝京大学医学部附属病院  
東京医科歯科大学医学部附属病院  
東邦大学医療センター大森病院  
国立国際医療センター  
東京都済生会中央病院  
東京都老人医療センター  
東京医科大学 八王子医療センター  
公立昭和病院  
日本赤十字社医療センター  
北里学園 北里大学病院  
東海大学医学部附属病院  
湘南鎌倉総合病院  
横浜市立大学付属病院  
横浜栄共済病院  
聖マリアンナ医科大学病院  
小田原市立病院

# J-DOIT3登録症例数の推移

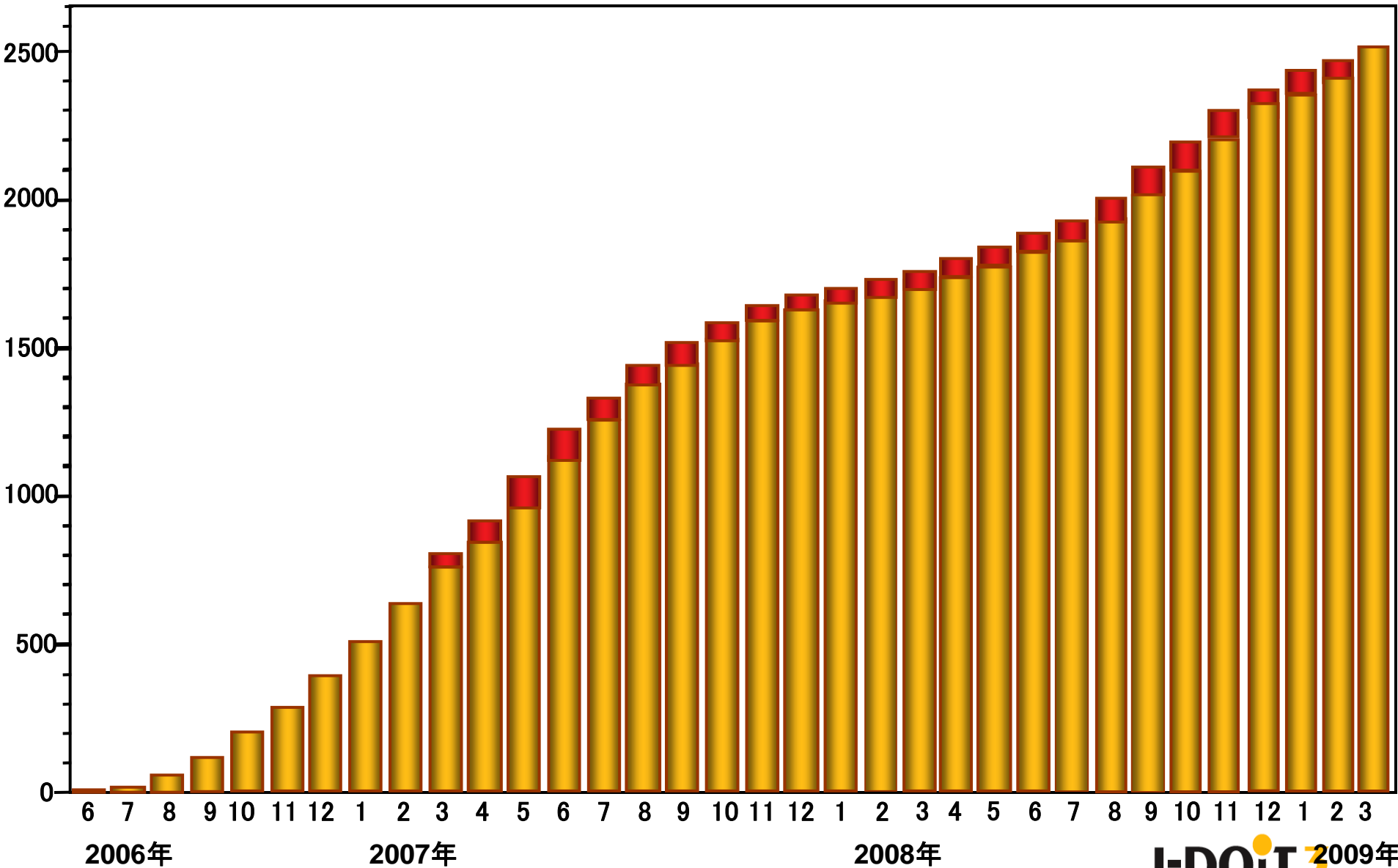
本登録2542例、仮登録0例 計2542例

(2009年3月31日登録終了)

(人)

(■)

(■)



# 「糖尿病予防のための戦略研究」J-DOIT3概要

対象	高血圧または脂質代謝異常のある2型糖尿病(45~69歳) HbA1c(JDS) $\geq$ 6.5% (n=2,542 初発予防89%、再発予防11%)
1次エンドポイント	心筋梗塞、冠動脈イベント、脳卒中、脳血管イベント、死亡
2次エンドポイント	心筋梗塞・脳卒中・死亡のいずれかの発生、 腎症の発症・増悪、下肢血管イベント、網膜症の発症・増悪
試験実施期間	登録期間2.5年、追跡期間は登録終了後4年

治療目標	強化療法群 (n=1,271)	従来治療群 (n=1,271)
血糖	HbA1c(JDS) $<$ 5.8% (TZD誘導体ベース)	HbA1c(JDS) $<$ 6.5%
血圧	$<$ 120 / 75mmHg (ARB/ACEIベース)	$<$ 130 / 80mmHg
脂質	LDL-C $<$ 80mg/dL (*LDL-C $<$ 70mg/dL) (ストロングスタチンベース)	LDL-C $<$ 120mg/dL (*LDL-C $<$ 100mg/dL) * CHDの既往

1)「糖尿病予防のための戦略研究」とは

2)「戦略研究」はどうあるべきか(私見)

3)「糖尿病予防のための戦略研究」の  
経験からーアドバイス

# 戦略研究の3要素(私見)

これら3要素が

- 1) 研究計画の策定
- 2) 研究体制の構築
- 3) 研究の遂行

のいずれの段階でも必須

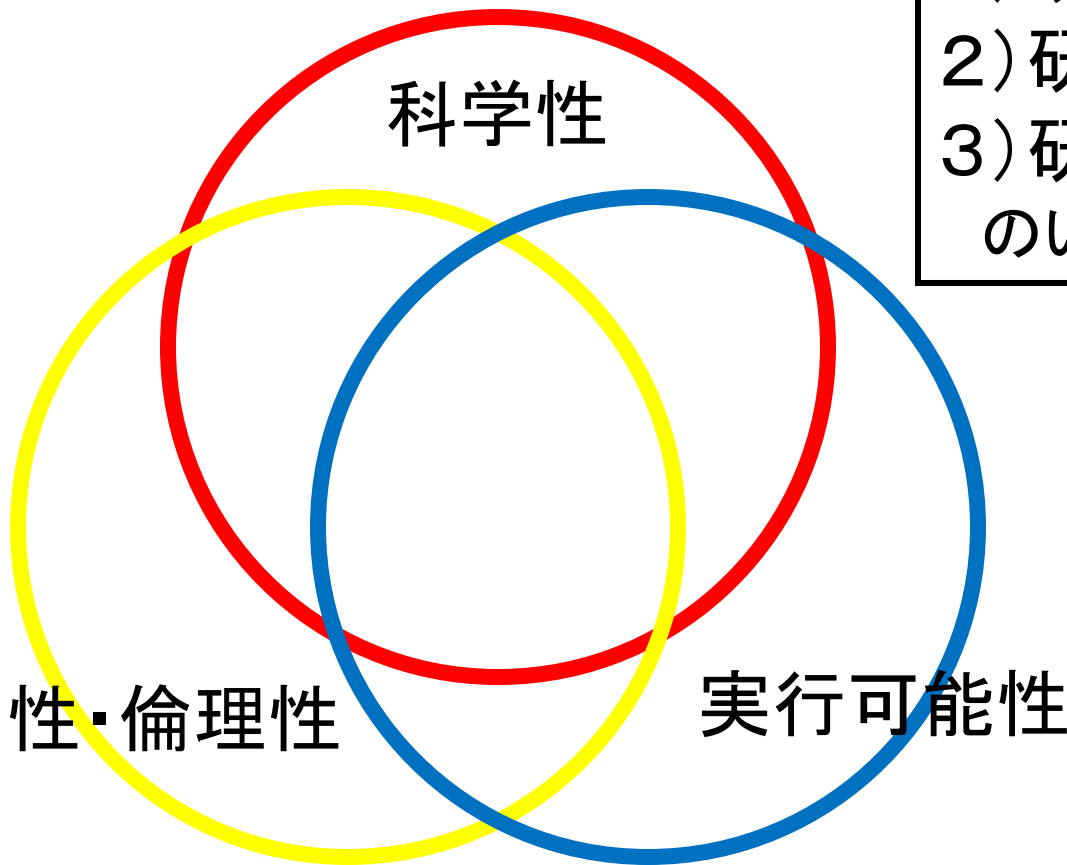


- ・事務局機能の充実
- ・生物統計家の重要性
- ・公募
- ・委託
- ・....

科学性

実行可能性

透明性・倫理性



## ■ 科学性

・通常の臨床研究以上に客観的な科学性が求められる。

### 1) 研究計画の策定

—生物統計家(専門トレーニングを受けた生物統計の  
専門家)等の関与

### 2) 研究体制の構築

—科学性を担保しうる委員会構成等

### 3) 研究の遂行

—データ品質管理のための人的・資金的リソースの確保

・客観的、多面的に、多くの視点から科学性を担保する。

## ■ 透明性・倫理性

- ・ 各種委員会の運営
- ・ 公募の過程（参加施設、委託事業者の選定、等）
- ・ 研究計画の調整



- ・ 手続きの公明正大性

→ 具体的には

- 例) 業務委託先の選定は原則として公募により、第三者を交えた委員会で選定
- 例) 研究費の使途

- ・ 情報公開—ホームページ、シンポジウム、ニュースレター—

## 公募・選考の方法

### 研究リーダー

—戦略研究リーダー選考分科会が公募により選考

### 参加施設(医療機関、医師会)

—施設、団体の状況をもとに、運営小委員会にて評価し、運営委員会で参加機関、参加組織を選定

### 研究支援組織(データセンター、CRO)、委託事業者

—運営小委員会にて評価し、運営委員会で選定



## ■ 実行可能性 (研究計画の策定)

### ・最も重要なのが、研究計画の策定

研究分担者 (= 研究リーダー: 各課題の責任者で、その分野の専門家) が策定し、倫理委員会で承認されていても、実行不可能な場合がある。

例) 数的問題—被験者のリクルート

(ガンバリズムでは通用しない。過去の研究等からの裏付けが必要)

例) 研究の複雑さとの兼ね合いで品質管理のためのコストを考慮する。

・研究計画の策定では、科学性とともに実行可能性が重要。ともすると専門家は理想を求め厳格になりがちだが、理想論に走らず、また、意味もなく数を求めないこと。

### ・エビデンスに基づいた厳密性

机上の空論ではダメ—過去の文献情報や過去の(ないし、走っている)臨床研究の実態に基づき、実情から乖離しない実行可能な研究計画を策定する。かつ、その上で、仮説を検定するに足る十分な統計的パワーを確保する。

## ■ 実行可能性(研究の遂行)

- ・研究の実施に当たっては、アウトカム検証の确实性を常に確認しながら進める。

- 進捗管理－被験者及びイベントの集積状況のモニタ。
- 必要に応じて中間解析を計画しておく。

- ・実務を統括する研究者には、相当のエフォートが必要となる。
- ・被験者が多数の研究であり、データセンターに相当の業務負担が発生する。
- ・データセンターとは業務委託をすることになるが、データセンター任せにせず、実務統括の研究者はデータセンターと頻繁なミーティングや連絡等により、緊密な関係を常時維持する。

- ・弾力的な研究費支出計画

1)「糖尿病予防のための戦略研究」とは

2)「戦略研究」はどうあるべきか(私見)

3)「糖尿病予防のための戦略研究」の  
経験からーアドバイス

# 戦略研究の特徴

- 実務面—科学性、透明性・倫理性、実行可能性の確保
- 組織づくり—多様な組織の集合体としての研究実態—委員会、研究参加施設、業務委託先
- 規模—大規模  
通常大規模研究であり、被験者数が多い。  
参加施設や被験者のインセティブが必ずしも大きくない  
↓  
被験者リクルートには、経営的ともいえる対応を必要とする。  
(例. J-DOIT1)
- 時間—研究期間が長期、研究進捗のための調整に時間を要する
- 研究費—金額、支給のされ方
- マンパワー—事務局、データセンター、CRC

# ◆ 専門委員会(戦略研究企画・調査専門検討会)によるモニタリング

## ● 委員会構成

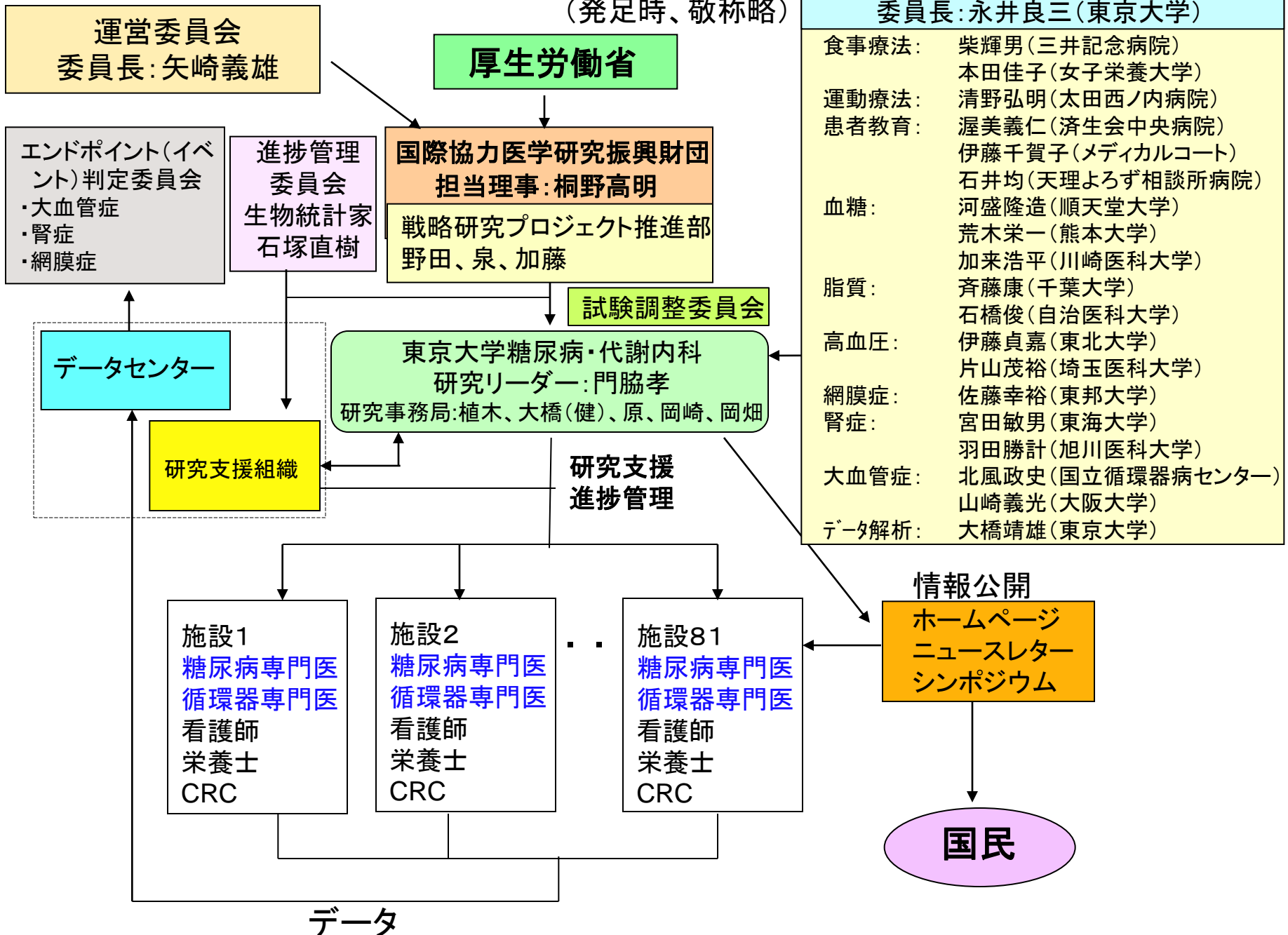
運営委員会  
中央倫理委員会  
試験評価委員会  
進捗管理委員会  
安全性評価委員会

課題3(J-DOIT3)  
試験調整委員会  
イベント判定委員会

## ■ 各施設の倫理委員会

# 研究課題3 (J-DOIT3) 組織図

(発足時、敬称略)



◆委員会構成に求められること

各分野の専門家  
研究者からの独立性

◆研究リーダーに求められること

研究リーダーにも高いエフォート率が求められる  
(片手間では出来ない)

現場の把握、現場に出る

個人の感覚より科学性、透明性・倫理性、実行可能性  
→己(の自由度)を捨てる

# ◆研究事務局に求められること

(「糖尿病予防のための戦略研究」では国際協力医学研究振興財団  
糖尿病予防のための戦略研究プロジェクト推進部が担当)

専任の(ないしエフォート率の非常に高い)事務局担当者が必須

事務局担当者は、事務処理能力、調整能力、即応力に優れ、その分野に詳しい者(その分野を専門とする医師)が望ましい

## 役割

- 実務面での調整(一例)委員会の日程調整のみでも多大な労力を要する
- 研究費の管理・運用
- 関係諸組織間の調整
- 予期せぬ事象への対応
  - ・研究の主旨に影響を与える他研究の結果が報告される
  - ・スキームの基になっている制度の変更
  - ・予算規模の変動
  - ・各施設からの問題提起、有害事象
- 各施設への対応、各施設の倫理委員会への対応
- 各施設の設立形態の違いによる契約等の違いへの対応

事務局担当者は、最終的には、臨床研究マネジメントの専門家である(に変貌する?)必要がある。



ご静聴ありがとうございました

共同発表者

国際協力医学研究振興財団

戦略研究プロジェクト推進部

室長 加藤昌之

主任研究員 泉 和生



国立国際医療研究センター

National Center for Global Health and Medicine