

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名:

(日本語) 糖尿病合併冠動脈疾患レジストリを基盤としたコルヒチン第3相検証的試験の実施と RCT On Registry に向けたレジストリデータの品質管理と標準化に関する研究

(英語) Phase 3 clinical trial of colchicine based on the registry in type 2 diabetic CAD patients with the standardization and the quality management of the registry data.

研究開発実施期間: 平成29年5月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 植田真一郎
(英語) Shinichiro Ueda

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学 教授
(英語) Professor of Clinical Pharmacology & Therapeutics, Department of Clinical Pharmacology & Therapeutics, Graduate school of Medicine, University of the Ryukyus

II 研究開発の概要

1. 炎症反応が亢進した2型糖尿病合併冠動脈疾患患者における抗炎症薬コルヒチンの薬物動態試験、第2相用量設定試験(医師主導治験)の実施

本研究プロジェクトは当初患者登録システム(レジストリ)を活用した2型糖尿病合併冠動脈疾患患者における抗炎症薬コルヒチンの第3相試験実施を目的とするものであった。しかしコルヒチンは痛風の予防や発作時の薬剤であり、また抗炎症効果、安全性について十分な用量設定試験はなく、第3相試験実施前に薬物動態試験や用量設定試験を実施することとした。本研究プロジェクト開始前に実施された複数の冠動脈疾患患者や心外膜炎患者における臨床試験では重篤な副作用はほとんどないものの0.5mg/dayでは下痢が約20パーセントに生じ、薬剤中止になる場合もあると報告されている。薬物動態については白血球内に比較的長く存在することは報告があるものの低用量での報告がなく、0.5mgおよび0.25mg/dayの複数回投与後の薬物動態、薬物動態・薬力学を明らかにし、薬事承認の適応症と想定している2型糖尿病合併冠動脈疾患患者でのこれらの用量とプラセボを比較する用量設定試験を実施することはコルヒチンの第3相そして適応症における用量の設定に重要である。薬物動態、薬物動態・薬力学試験はデータ解析は終了し論文準備中である。第2相用量設定試験はCOVID-19パンデミックの影響で遅延したが、2021年度中に終了し、現在データ固定、解析中である。6月には報告可能である。

2. 2型糖尿病合併冠動脈疾患患者のレジストリ(患者登録システム)の構築とコホート研究としての解析

レジストリ構築の目的はコルヒチンの適応症として想定している「炎症反応の亢進した2型糖尿病合併冠動脈疾患」患者の疫学的な背景、第3相試験研究計画作成に必要な心血管イベント発症リスクと必要症例数、危険因子管理と残余リスクなどを明らかにすること、第3相試験の症例集積を図ることである。

これまでに約12000名の患者が登録されそのうち約8000名の患者のフォローを中央値で3.7年間行い、解析を行った。

この解析で得られた最も重要な知見は比較的予後が良いとされている日本人冠動脈疾患患者でも糖尿病を合併した場合予後は悪く、3.7年間の観察期間で多くのイベントが発生している（7780名で死亡1030名、心不全入院906名）。

また血圧や血糖、コレステロールの良好なコントロールを得てもなお残余リスクは高く予後改善には新たな治療ターゲットが必要であることが強く示唆された。2型糖尿病合併冠動脈疾患はいわゆるCommon diseaseで薬剤も多く、難病希少疾病ではないが4年間で10%以上が亡くなりあるいは心不全で入院する状況から新たな介入が必要である。

3. レジストリを活用した炎症反応が亢進した2型糖尿病合併冠動脈疾患患者における抗炎症薬コルヒチン第3相試験研究計画作成

前述した患者レジストリ解析から我々は新たな治療ターゲットとして炎症が妥当であることを確認した。表に示すように、白血球数（白血球活性化の指標）と心不全、死亡、心筋梗塞は強く関連し治療ターゲットの候補となりまた私たちが適応拡大を目指しているコルヒチンは白血球活性化を抑制することから薬理学的な妥当性も得られている。第2相試験と同じようにアウトカムを評価する第3相試験においても適応症として想定している「炎症反応が亢進した2型糖尿病合併冠動脈疾患」患者を対象とすることにした。

表1 レジストリの2型糖尿病合併冠動脈疾患患者における白血球数と心血管アウトカムの関連

	All n = 7608	WBC < 5300 n = 1821	5300 ≤ WBC < 6400 n = 1979	6400 ≤ WBC < 7700 n = 1830	7700 ≤ WBC n = 1978
Incidence rate of hospitalization for HF	3.28 (880)	2.63	2.89	3.35	4.27
Incidence rate of AMI	0.83 (233)	0.6	0.77	0.85	1.07
Incidence rate of stroke	1.32 (377)	1.27	1.33	1.19	1.52
Incidence rate of all-cause death	3.47 (1002)	3.1	2.88	3.26	4.69
Incidence rate of 3-point MACE (AMI/stroke/death)	5.05 (1396)	4.44	4.39	4.79	6.62
Incidence rate of 4-point MACE (death/AMI/stroke/HF)	7.17 (1857)	6.08	6.28	6.94	9.56

AMI, acute myocardial infarction; HF, heart failure; MACE, major adverse cardiovascular event; WBC, white blood cell.

これまでの薬物動態試験、薬物動態薬力学試験、冠動脈疾患患者で内皮機能を指標とした臨床試験、前述したレジストリのコホート研究としての解析、先行研究から以下のような研究計画を作成した。用量は最終的に2022年6月に総括報告書が完成する第2相試験の結果を待って決定するが、本研究の実施中(2019,2020年)に報告された第3相試験の結果から0.5mgを回避する理由は見当たらず0.5mg/dayで実施予定である。

対象は炎症反応の亢進した（白血球数値が7000/μL以上）2型糖尿病合併冠動脈疾患患者で標準的治療に加えコルヒチン（0.5mg/day）使用、非使用群の比較とする。主要評価項目は総死亡、心筋梗塞（非致死性）、脳卒中、心不全発症あるいは悪化による入院、急性冠症候群としての不安定狭心症（急性期の血行再建を必要とした不安定狭心症）の複合エンドポイントとする。CHDレジストリのデータから白血球数7000以上の患者での主要評価項目発生率は年率9%と推定された。本試験のようにコルヒチンの薬理作用からより有効性が推定される患者ではリスク減少が大きいと考え、主要評価項目がコルヒチン群で35%減少すると推定する。観察期間を平均3年とし、片側αを2.5%としたときに、コルヒチン使用群がコルヒチン非使用群に対して優越性を検証するために必要な症例数はPowerを80%とすれば、1群を416例、両群で832例、5%の脱落を考慮して、900例の登録が必要である。

4. レジストリに基づいた臨床試験の実施を目的とした研究実施体制の構築（研究分担者 植田、池原）

レジストリ登録のための手順書、診断基準、変数の定義、アウトカムの診断基準、各施設の支援部門における手順書の整備などを行い、適切に患者登録システムが稼働していることをSDVなども併用して確認した。

COVID-19パンデミックにより第2相試験の患者登録は遅延したがパンデミック前に幾つかの第3相試験実施施設では患者登

録システム（レジストリ）への登録手順の確認、プレスタディスクリーニングの手順の確認など実施体制を整備している。

5. レジストリデータの標準化に関する研究（研究分担者 山口）

レジストリを治験や先進医療 B の研究計画作成や症例集積基盤、比較対照群等として活用するための目的に見合った品質管理が必要である。また今後製薬会社やアカデミアとの共同研究で活用するために、収集するデータの種類形式や症例一覧や解析のためのデータの標準化についても検討すべきである。本研究においては、実際のレジストリデータを CDISC 標準に準拠した形式で作成することで、今後のレジストリデータを利用した承認申請やメタアナリシス等においてデータの効率的な利用を導く方法論を提案した。また、CDISC 標準を踏まえたデータの品質管理も含めて、レジストリを含む観察研究における品質マネジメントに関して整理したことで、レジストリの信頼性を高める方法論が提供できると考えられる。

1. **Phase 2 dose-ranging study of the anti-inflammatory drug colchicine in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and coronary artery disease (CAD) with enhanced inflammatory response and pharmacokinetics study of low doses of colchicine in healthy volunteers.**

This research project initially aimed to conduct a phase 3 trial of the anti-inflammatory drug colchicine in patients with T2DM and CAD based on the registry of patients. However, as there were no adequate dose-ranging studies of its anti-inflammatory effect and safety in atherosclerotic patients, we decided to conduct a pharmacokinetics study and phase II trials before conducting a phase 3 trial. We have completed the pharmacokinetic study including the measurement of samples and analysis of data and are in preparation for publication. Phase 2 dose-ranging studies were delayed due to the COVID-19 pandemic but were completed during FY2021 and data are currently being fixed and analyzed.

2. **Development of a registry of patients with T2DM and CAD and analysis as a cohort study**

The purpose of the development of the registry is to clarify the epidemiological background of patients with T2DM and CAD with the increased inflammatory response and the risk of cardiovascular events for assuming the number of patients required for the design of the phase 3 study. To date, about 12 000 patients have been enrolled and about 8 000 of them have been followed up for a median of 3.7 years and analyzed.

The most important finding of this analysis is that even Japanese patients with CAD, who are considered to have a relatively good prognosis, have a poor prognosis when complicated by diabetes, with many events occurring during the 3.7-year observation period (7780 patients, 1030 deaths and 906 heart failure hospitalizations).

The results also strongly suggest that even with good control of blood pressure, blood glucose, and LDL cholesterol, the residual risk is still high and new therapeutic targets are needed to improve prognosis.

3. **Development of a study protocol for a phase 3 study of the anti-inflammatory drug colchicine in patients with T2DM and CAD with an increased inflammatory response based on the registry.**

We identified inflammation as a plausible new therapeutic target by the analysis of the registry of patients with T2DM and CAD. As shown in the table, the number of white blood cells (WBC), which is assumed to reflect activation of WBC) was strongly associated with heart failure, death, and myocardial infarction. Colchicine suppresses WBC activation and may improve prognosis in such patients. As in the Phase 2 study, The protocol was developed from previous pharmacokinetic and pharmacodynamic studies,

clinical trials in patients with coronary artery disease using endothelial function as an indicator, and the aforementioned analysis of the registry as a cohort study. The dose will ultimately be determined pending the results of the phase 2 study, for which a summary report will be completed in November 2022 but based on the results of phase 3 studies reported during the conduct of this study (2019, 2020), no reason was found to avoid 0.5 mg, and the study is planned to be conducted at 0.5 mg/day.

The study will compare patients with type 2 diabetes mellitus complicated by coronary artery disease with an increased inflammatory response (white blood cell count $>7000/\mu\text{L}$), using colchicine (0.5 mg/day) in addition to standard treatment, with no treatment. The primary endpoint is a composite of all-cause mortality, myocardial infarction (non-fatal), stroke, hospitalization for onset or worsening of heart failure, and unstable angina as an acute coronary syndrome. Assuming an average observation period of 3 years and a one-sided alpha of 2.5%, the number of patients required to verify the superiority of the colchicine-using group over the no colchicine group, assuming a Power of 80%, would require 450 patients per group allowing for a 5% drop-out rate

4. Establishment of a research management system for conducting clinical trials based on the registry

Procedures for registration, the definition of variables, diagnostic criteria for outcomes, and procedures in the site support office at each site were developed, and it was confirmed that the patient registration system was operating appropriately, using SDV and other methods.

5. Standardization of registry data

Quality control appropriate to the purpose of using the registry as a research plan for clinical trials, as a case collection platform, as a comparison group, etc. is necessary. In addition, standardization of the type of data to be collected and the data for case lists and analysis should be considered for use in future joint research with pharmaceutical companies and academia. In this study, a methodology was proposed to prepare the actual registry data in a format for CDISC standards, leading to efficient use of the data in future applications for approval and meta-analyses using the registry data. In addition, the organized information on quality management in observational studies involving registries, including data quality management based on the CDISC standards, could provide a methodology to enhance the reliability of the registry.