NPO法人臨床研究適正評価教育機構

発足5周年記念シンポジウム

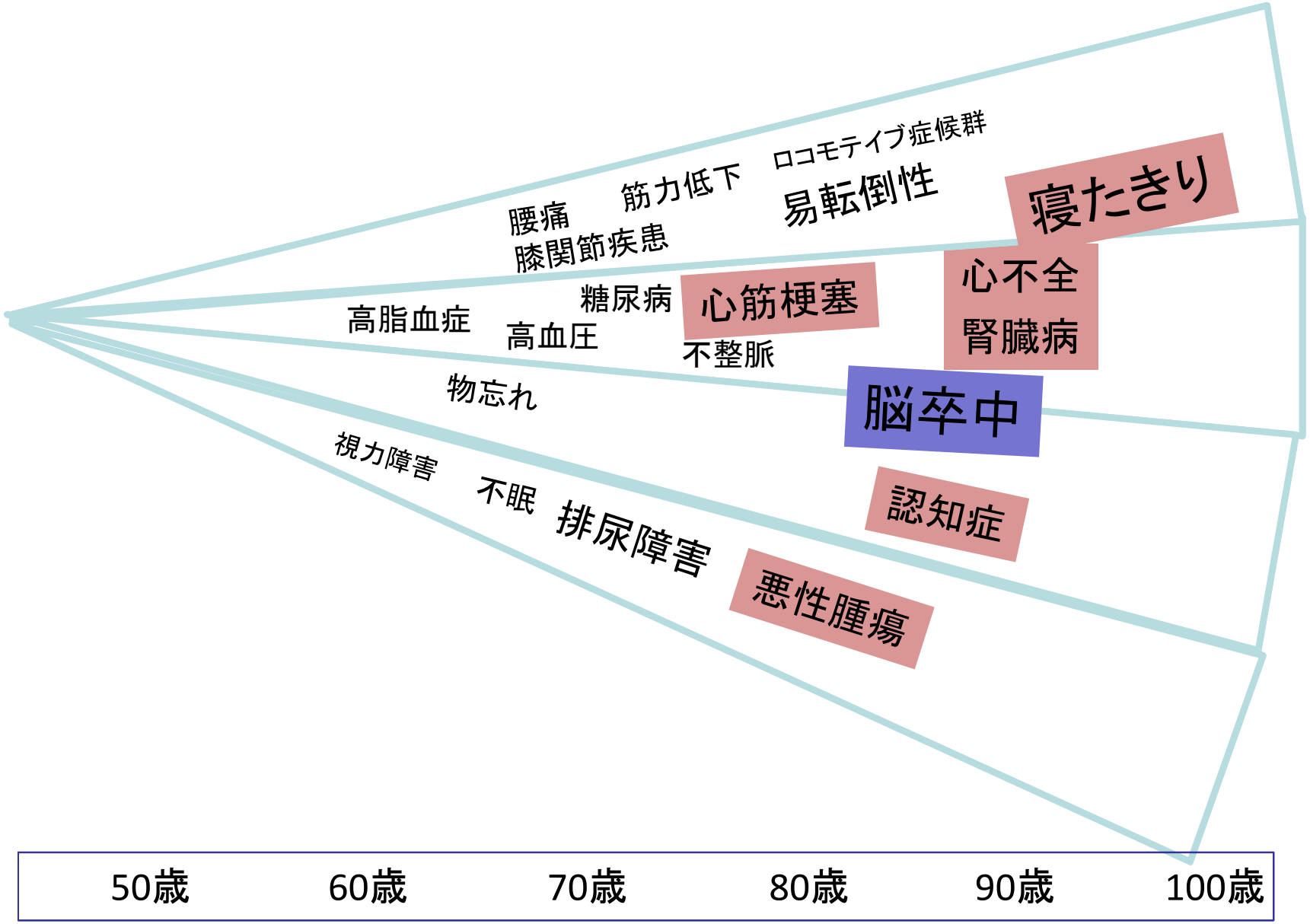
EBMのジレンマ
エビデンスと実臨床のdiscrepancy

超高齢化社会とエビデンス、その乖離

桑島　巌

2015.05.30

加齢ともに増える病気


腰痛
筋力低下
ロコモティブ症候群
易転倒性
寝たきり
膝関節疾患
糖尿病
心筋梗塞
心不全
腎臓病
高脂血症
高血圧
不整脈
物忘れ
脳卒中
視力障害
不眠
排尿障害
認知症
悪性腫瘍
50歳
60歳
70歳
80歳
90歳
100歳

高齢者疾患の最大の特徴-多様性

- 全ての面で個人差が大きく多様性が高い。

- 合併症、臓器障害、既往症
- 薬物反応性
- 社会的背景、家族環境
- 医療に対する考え方

一人一人が違う！！

HYVET

仮説;

80歳以上の高齢者でも降圧薬治療は脳卒中を予防に有用なのか

- 対象:80歳以上の高齢者高血圧
- プラセボ対照二重盲検試験
- 一次エンドポイント:脳卒中および総死亡
- 治療薬:インダパミド(＋ペリンドプリル)

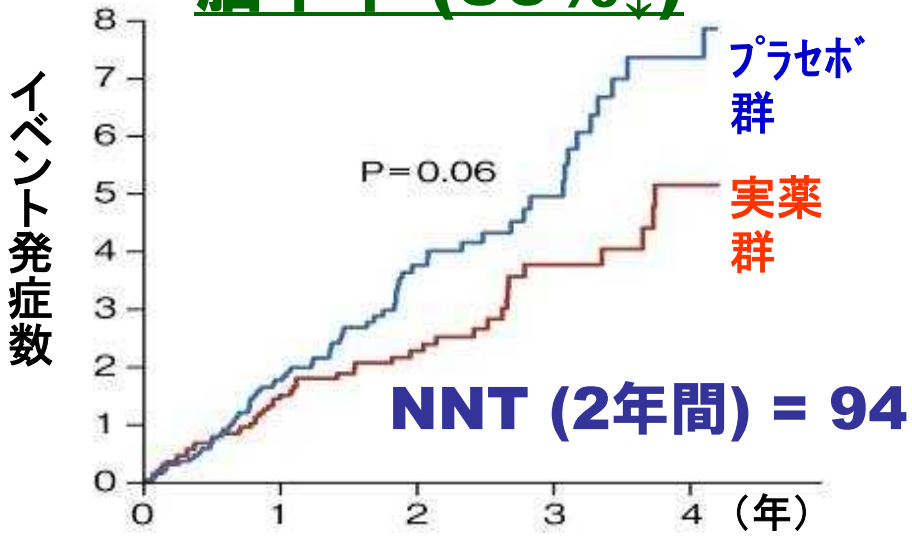
プラセボ群で有意に一次エンドポイント発生が多いことが判明したため、2007年10月途中で中止

HYVET試験

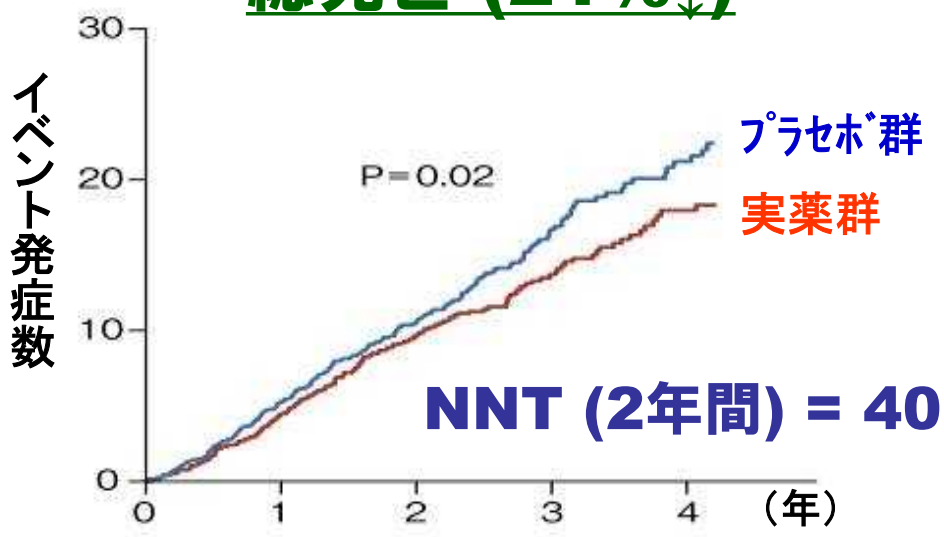
80歳以上(83.5歳), 173/91mmHg

プラセボ vs インダパミドSR (±ペリンドプリル)

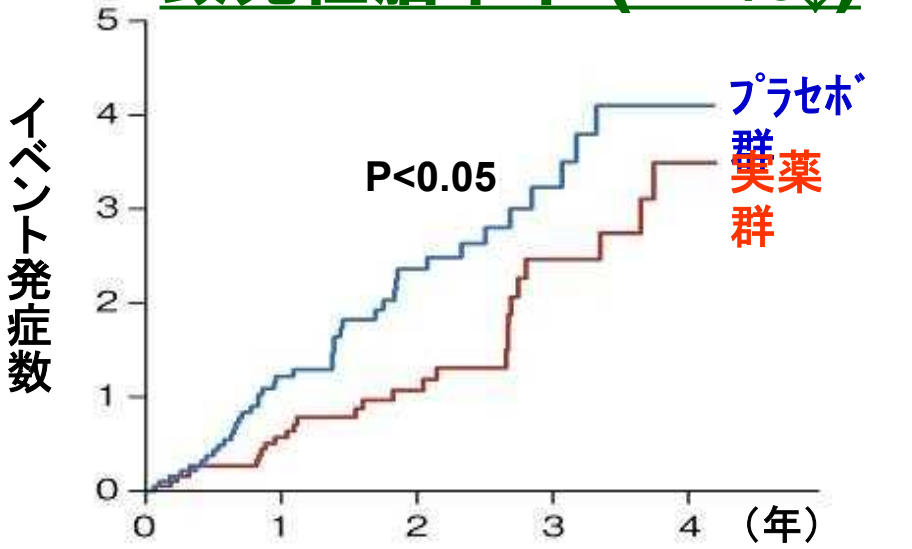
脳卒中 (30%↓)



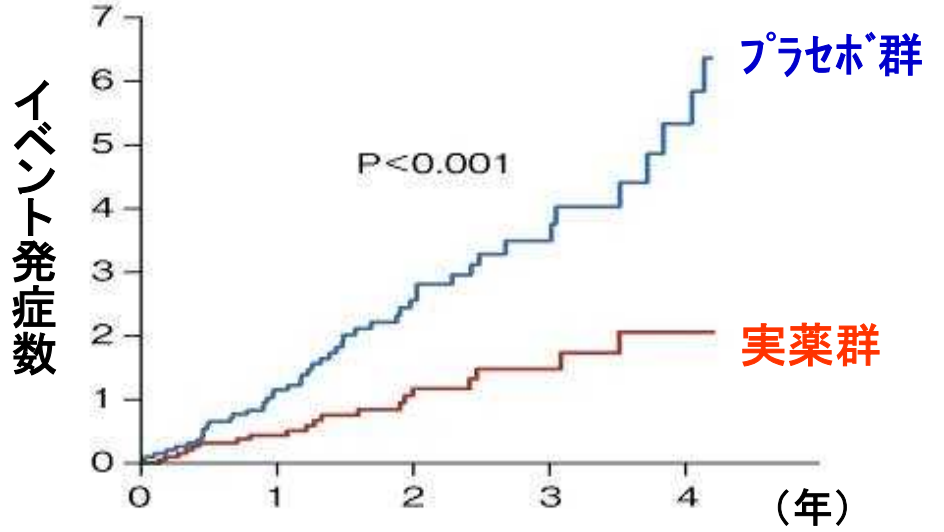
総死亡 (21%↓)



致死性脳卒中 (39%↓)



心不全 (64%↓)



HYVET study Group: N Engl J Med on March 31, 2008

HYVET試験

対象：収縮期血圧≧160mmHg以上　≧80歳

除外規定

二次性高血圧、
過去6ヶ月以内の脳出血、
心不全
腎障害
低カリウム、高カリウム血症
痛風
認知症
ケアを必要とする患者

RE-LY®：試験デザイン

海外データ

非弁膜症性心房細動患者 n=18,113

脳卒中・一過性脳虚血発作・全身性塞栓症の既往、左室駆出率40％未満、症候性心不全（NYHA Ⅱ度以上）、75歳以上、65歳以上の糖尿病・高血圧・冠動脈疾患のいずれか1つ以上のリスクを有する

↓

無作為割付

プラザキサ 150mg×2回/日	プラザキサ 110mg×2回/日	ワルファリン INR2.0-3.0（日本人：70歳以上は2.0-2.6）

観察期間：2年（中央値）

↓

有効性（主要評価項目）：脳卒中、全身性塞栓症
安全性：出血イベント、肝機能、その他の有害事象

Connolly SJ, et al.: N Engl J Med 361: 1139-1151, 2009

対　象：脳卒中リスクを有する非弁膜症性心房細動患者18,113例（日本人326例を含む）
方　法：対象をプラザキサ群（150mg×2回/日、110mg×2回/日）あるいはワルファリン群に無作為に割付け、各試験薬を2年間（中央値）投与し、各群における脳卒中/全身性塞栓症の発症率を検討した。
安全性：プラザキサ群における副作用発現率は21.4％（2,575/12,043例）で、主な副作用は消化不良365例（3.0％）、下痢136例（1.1％）、上腹部痛134例（1.1％）、鼻出血133例（1.1％）、悪心131例（1.1％）であった。

承認された効能・効果は「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」です。

RE-LY

除外規定

弁膜症
2週間以内の脳卒中
6ヶ月以内の重症脳卒中
出血リスクの高い患者
クレアチニンクリアランス30ml/min以下
肝疾患
妊娠

大規模臨床試験RE-LY研究からの結論

●ダビガトラン150mgはワルファリンに比べて有意に脳卒中を減らし、大出血は同等であった。

●ダビガトラン110mgはワルファリンと同等の脳卒中予防効果を示し、大出血は有意に少なかった。

●いずれの用量のダビガトランも頭蓋内出血、致死的出血、全出血を著しく減少させて予防効果を示し、大出血は有意に少なかった。

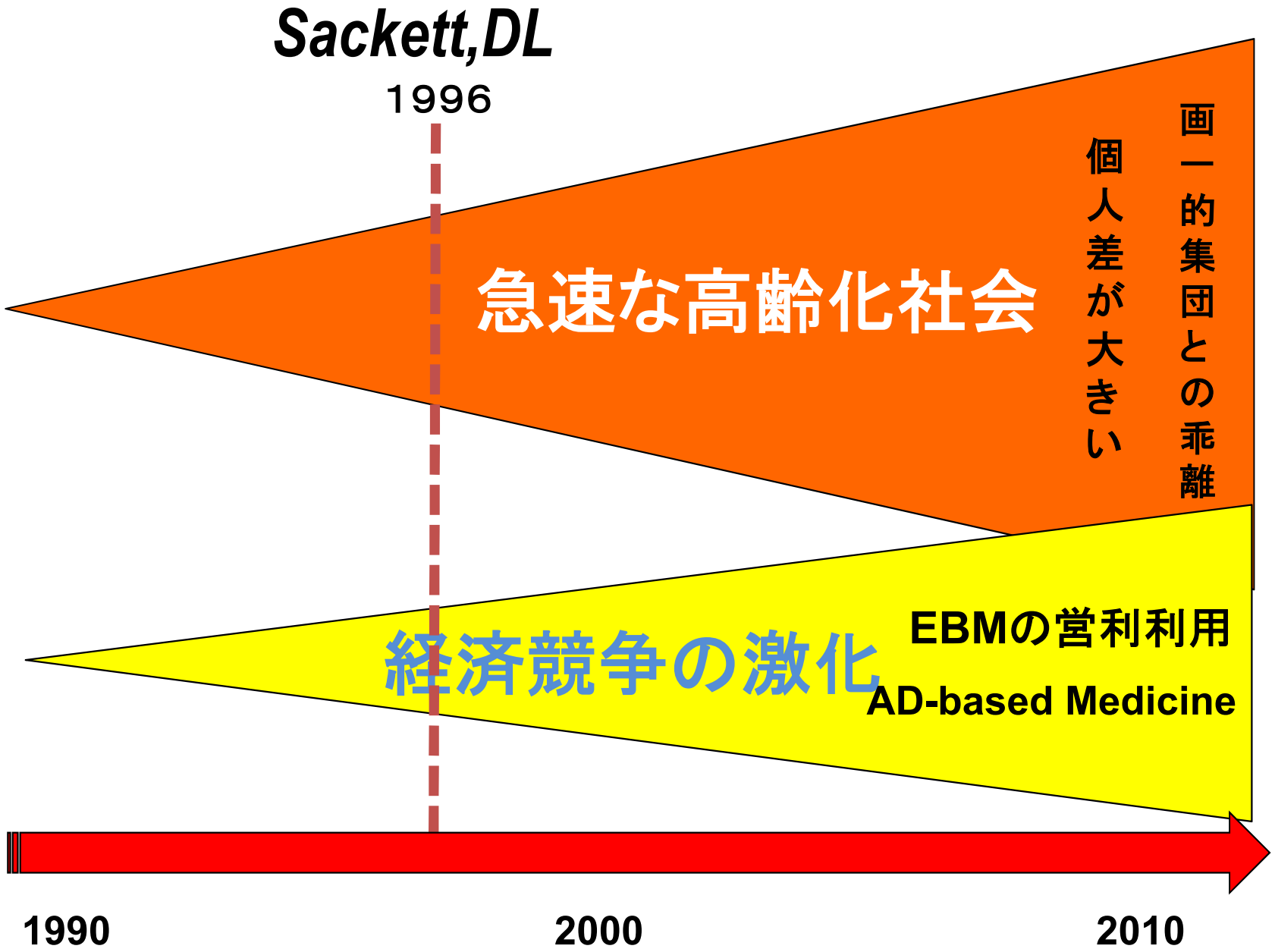
日本プラザキサカプセル（ダビガトラン）の市販後6ヶ月の調査結果

日本ベーリンガーインゲルハイム社調べ

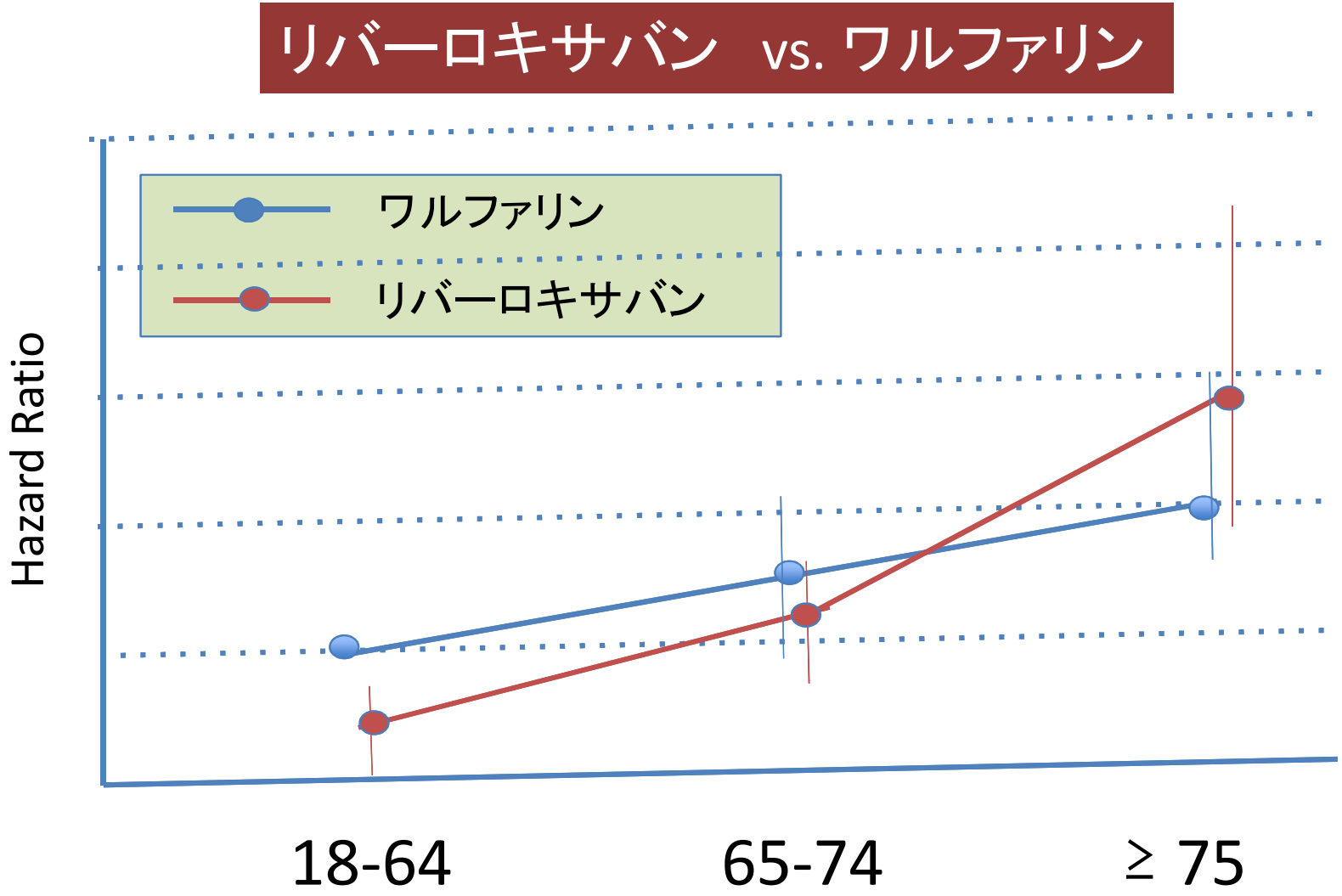
死亡例が23例、重篤な出血性の副作用が138例報告された。副作用は、1492例2357件にのぼった。

死亡症例23例の内訳
重篤な出血性副作用は14例（消化管：9例、頭蓋内：3例）。このうち、投与禁忌とされる“高度な腎障害患者”は7例含まれていたほか、慎重な投与が求めら70歳以上の高齢者は13例、75歳以上は12例、80歳以上は10例含まれていた。また、併用注意の薬剤を併用しているケースが9例（アスピリン：6例など）だった。

Evidence-based Medicineの概念



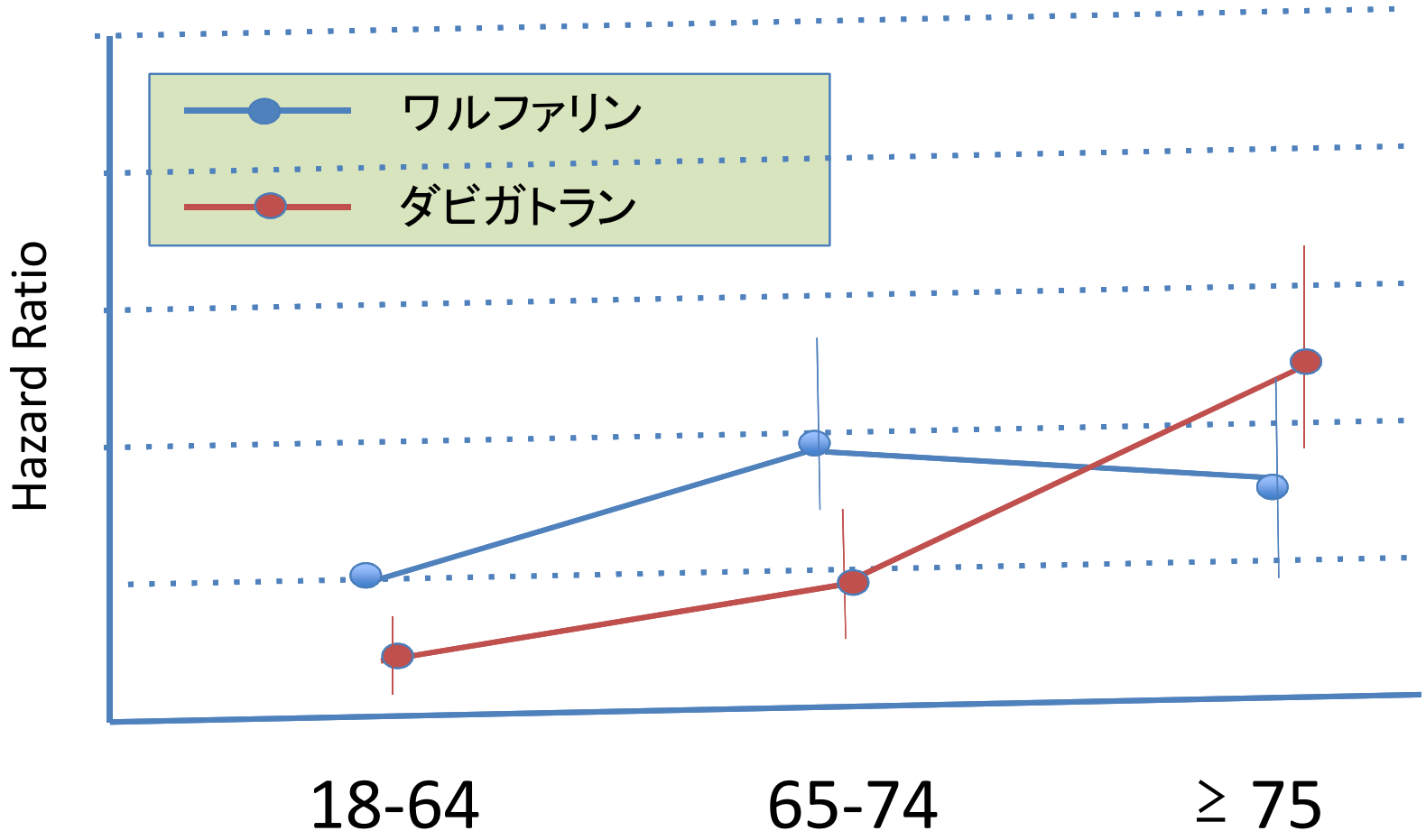
心房細動患者における消化管出血のリスク



Abraham,NS et al. BMJ 2015:350;h1857

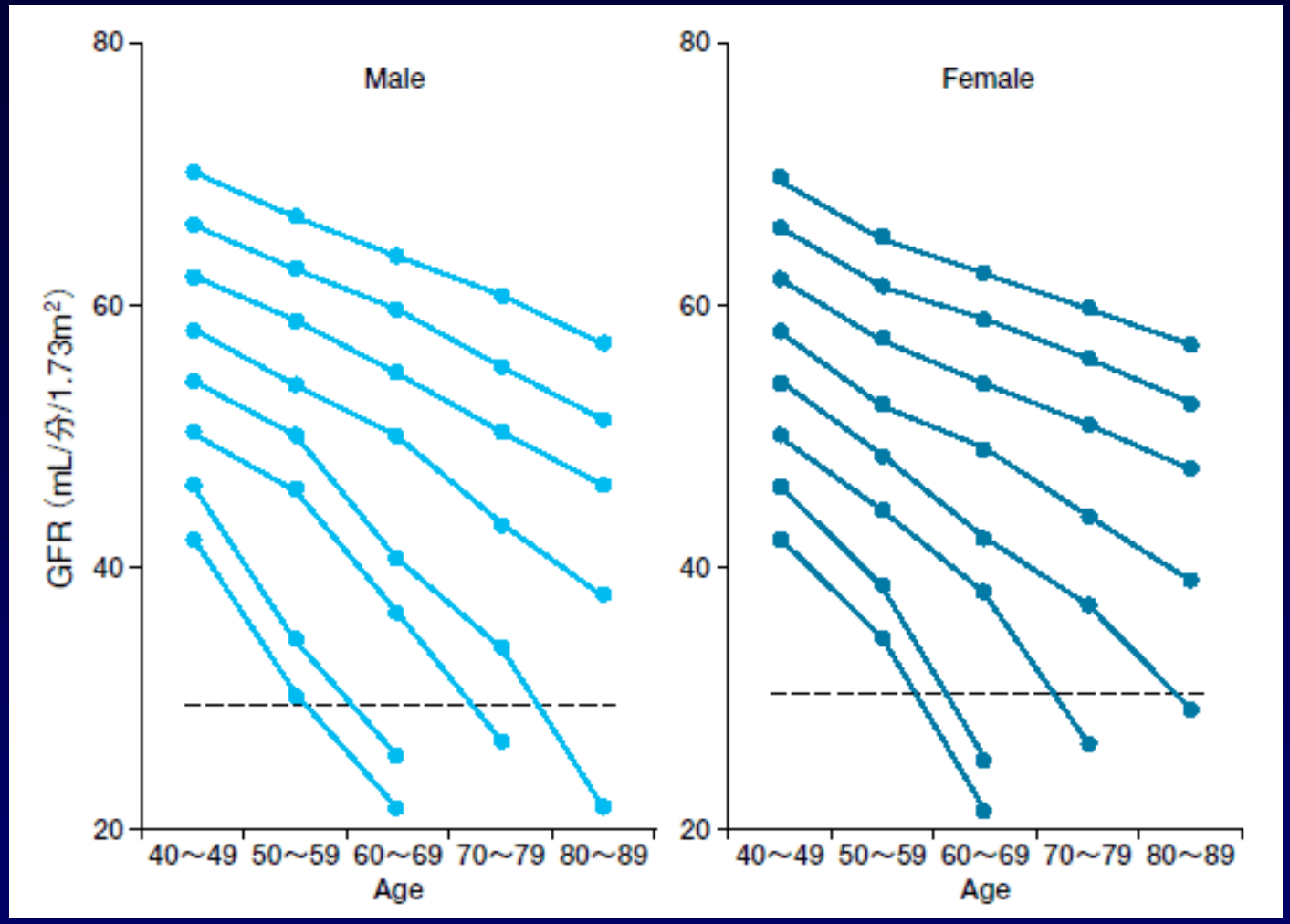
心房細動患者における消化管出血のリスク

ダビガトラン　vs. ワルファリン



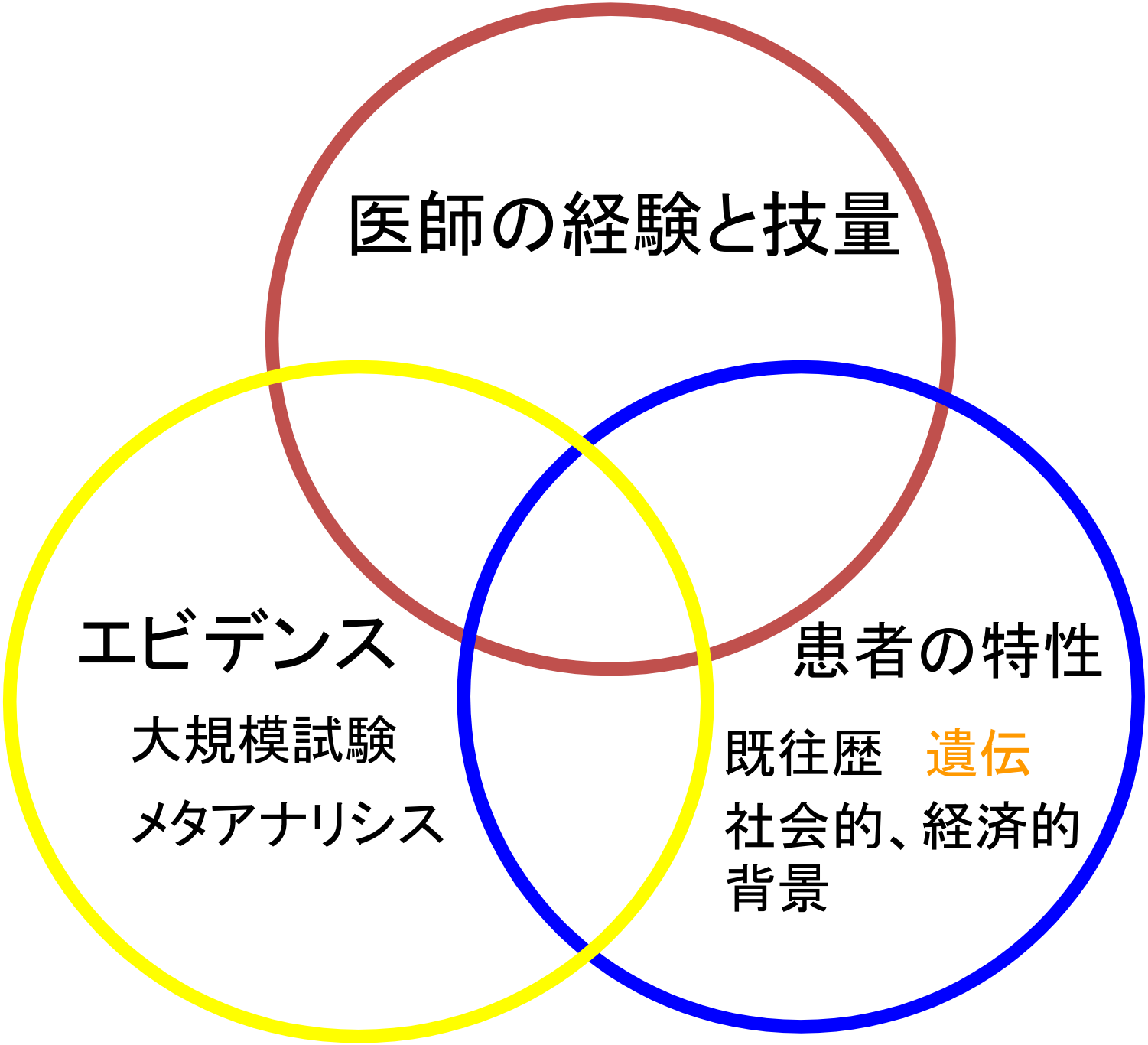
Abraham,NS et al. BMJ 2015:350;h1857

加齢により腎機能は低下する

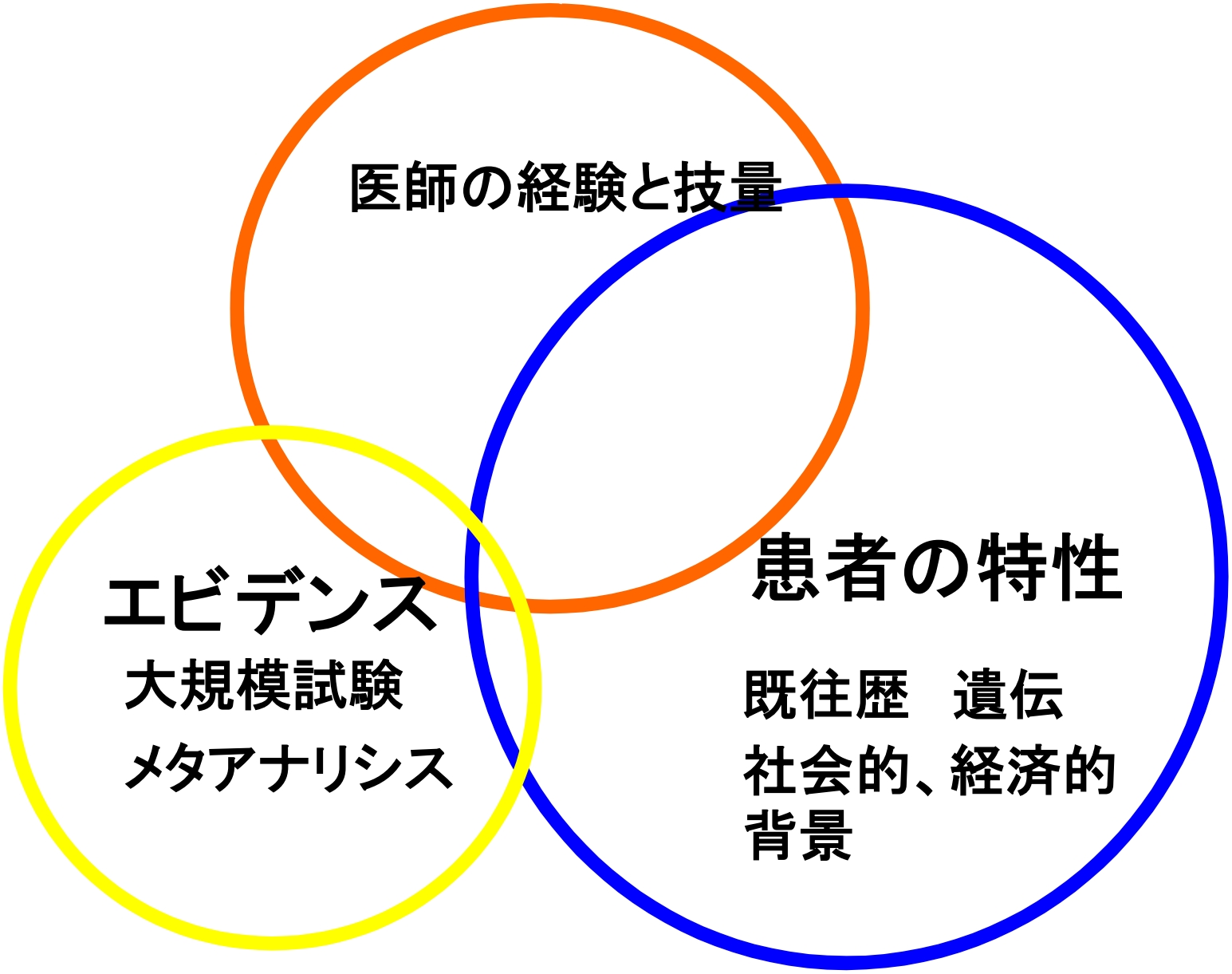


Imai E. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. Hypertens Res. 2008;31(3):433-41

EBM実行のための三位一体



EBMからNBMへ



毒にも薬にもなるクスリ

- 新しい経口抗凝固薬（NOAC)
- 新規糖尿病治療薬
- 抗リウマチ薬（免疫抑制薬、生物学的製剤

10年（実質9年）という短い特許期間

企業の激しい売り込み合戦！

高齢化時代の臨床試験（エビデンス）の考え方

- エビデンスと称されるものは、選び抜かれた画一的集団での結果にすぎない。
- エビデンスの結果は、究極の適正適用と使用の結果である。
- きわめて個人差が大きい超高齢化社会の臨床現場（real world)との乖離は急速に大きくなっている。
- 国民皆保険の状況で、専門医でなくともリスクの高い薬が医師であればだれでも処方できる日本の事情