

20030163

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

高齢者高血圧における降圧利尿薬の適正使用のための無作為化臨床試験

平成15年度 総括研究報告書

主任研究者 植田 真一郎

平成15（2004年）年 3月

目 次

I. 総括研究報告		
高年齢者高血圧における降圧利尿薬の適正使用のための 無作為化臨床試験に関する研究		1
植田 真一郎		
(添付書類 1)	研究組織	8
(添付書類 2)	患者登録センター手順書	10
(添付書類 3)	患者登録の手順	25
(議事録 1)	独立モニタリング委員会 議事録	42
(議事録 2)	運営委員会 議事録	43
II. 分担研究報告		
1. 高年齢者高血圧における降圧利尿薬の適正使用のための 無作為化臨床試験に関する研究		45
楽木 宏実		
2. 老年者男性における高血圧と耐糖能異常の動脈硬化への 影響に関する研究		47
島本 和明		
3. 高血圧外来での臨床試験実施および地域ネットワークの設立 設立に関する研究		50
檜垣 實男		
4. 利尿薬の合理的使用のための長期ランダム化比較試験に おける薬剤経済評価のプロトコール開発に関する研究		52
福井 次矢		
5. 高血圧の至適治療に関する臨床研究		54
河野 雄平		
6. 高年齢者高血圧における降圧利尿薬の適正使用のための 無作為化臨床試験に関する研究		57
松岡 秀洋		
7. 重症抹消動脈閉塞症患者に対する自家骨髄細胞移植の有用性： 新生血管での血管内皮機能評価に関する研究		58
東 幸仁		
8. 日本人における利尿降圧薬の安全性降圧効果医薬経済学的評価に 関する前向き無作為化臨床試験に関する研究		60
島袋 充生		
9. 高年齢者高血圧における降圧利尿薬の適正使用のための 無作為化臨床試験に関する研究		61
津谷 喜一郎		
10. 高年齢者高血圧における降圧利尿薬の適正使用のための 無作為化臨床試験に関する研究		63
安成 憲一		
11. 利尿薬使用に関する問題点抽出のための観察研究		64
瀧下 修一		
12. 臨床試験ネットワークの形成と CRC 教育に関する研究		65
浦江 明憲		
III. 研究成果に関する一覧表		66

総括研究報告書
高齢者高血圧における降圧利尿薬の適正使用のための無作為化臨床試験

主任研究者 植田真一郎 琉球大学大学院医学研究科薬物作用制御学講座教授
研究協力者 森本剛 京都大学大学院医学区研究科 臨床疫学
石崎智子 株式会社 シミック
向井紘平 株式会社 シミック ADC
川島真司 株式会社 シミック
秋山雅紀 株式会社 コネット

研究要旨：降圧利尿薬による降圧療法は特に高齢高血圧患者の心血管リスクを減少させることを示すエビデンスは多いが、糖尿病発生等の副作用に対する危惧から本邦での使用は少ない。日本人における糖尿病発生は増加しているが、低用量の降圧利尿薬を適切な併用薬とともに使用できれば安価で効果的な高齢高血圧患者の心血管リスク減少に貢献する可能性が強い。この観点から計画された本試験の目的は高齢者高血圧において降圧利尿薬を含む降圧治療と含まない降圧治療が、新規糖尿病の発生において同等であるという仮説の検証である。副作用の発生時の費用も含めた費用対効果の評価も行う。本試験におけるエンドポイント設定、治療プロトコル、試験デザイン、経済評価のためのプロトコルは倫理的、科学的にも妥当であると考えられる。構築されつつある研究拠点およびネットワーク、CRC などスタッフの教育も本試験の実施に貢献するものと考えられる。

A. 研究目的

降圧利尿薬はこれまでの数々の臨床試験により、高齢者高血圧患者の心血管リスクを減少させることが証明されている。高用量では糖代謝の悪化を来することが知られているが、現在使用されている低用量ではそのような副作用の発現は多くないことが報告されている。実際高齢者高血圧患者を対象に比較的低用量の降圧利尿薬とプラセボの比較をおこなった SHEP 研究では糖尿病の発生に有意差を認めていない。しかし、本邦ではやはり副作用への懸念から、また媒体による宣伝がないこと等から降圧利尿薬の使用は減少している。これまでの臨床試験で得られたエビデンスからは、日本人本態性高血圧患者、特に高齢者高血圧患者の心血管リスク減少に低用量の降圧利尿薬の併用は貢献すると思われる。塩分摂取量を考慮すると、より有効である可能性もある。しかし、安全に使用されるためには日本人において低用量降圧

して日本人の糖尿病の易発症性が示唆されており、実際糖尿病患者は増加していることがあげられる。さらに降圧利尿薬は安価であり、現在危機に瀕している本邦の医療経済を考慮すると積極的に使用すべきである。しかし、薬剤経済学的分析は薬剤コストのみでは評価できない。基本的には、薬剤以外の直接コストや有害事象発生に伴う費用、労働生産性損失などを含めて算出されるべきである。

このような観点から、糖尿病を合併していない日本人の高齢本態性高血圧患者を対象に、少量降圧利尿薬を使用した降圧療法と使用しない降圧療法を比較すると新たな糖尿病の発生が同等であることを検証する。また、副次的に痛風、治療抵抗性の低カリウム血症、心血管系イベント、全死亡の発生、臨床評価項目（降圧効果、耐糖能、脂質代謝、インスリン感受性（HOMA 指数）脈波伝導速度（PWV））における比較と費用対効果の検討も行なう。

本年度は研究計画書、調査票の完成、研究組織の構築、研究拠点の形成（登録センター、試験事務局）、施設登録用データベースの開発、奨励登録用ソフトの開発、臨床研究コーディネーター

利尿薬投与下の糖尿病の発生を検討することが必要である。理由として、糖尿病の出現は心血管リスクを著しく増加させること、また欧米人と比較

(CRC)の教育、地域臨床試験ネットワークの形成、地域でのキックオフミーティングの開催、第三者機関による研究計画の監査と承認、評価項目の検討とサブスタディのための検討、経済評価のためのプロトコル開発などを目標とした。なお本研究は平成16年2月より奨励の登録を開始している。

B. 研究方法

1. 研究仮説

低用量の降圧利尿薬を用いた降圧治療と用いない降圧治療は新規糖尿病の発生および降圧効果に関して同等であり、しかも安価である。

2. エンドポイント

Primary endpoint

新たな糖尿病の発生

Secondary endpoint

1) 下記イベントの発生

痛風、治療抵抗性の低カリウム血症、心血管系イベント、全死亡

2) 下記の臨床評価

降圧効果、耐糖能、脂質代謝、インスリン感受性 (HOMA 指数) 脈波伝導速度 (PWV)

3) 費用対効果の評価

3. 研究デザイン

降圧利尿薬使用群、降圧利尿薬非使用群の非盲検無作為化群間比較試験。ランダム化は行なうがプラセボは用いず、イベントの判定は割付治療をマスクして独立した委員会が行なう (PROBE 法)。割付は、BMI、糖尿病家族歴、空腹時血糖値および地域を層とした層化割付とする。

4. 対象患者

選択基準を満たし、除外基準に抵触しない60歳以上80歳未満の通院中の本態性高血圧患者。

選択基準として、未治療の場合、登録票記載時から4週以内の2回の診察時のいずれにおいても座位の収縮期血圧150mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上。降圧薬服用中の場合、登録票記載時から4週以内の2回の診察時のいずれにおいても座位の収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上で治療期間、使用降圧薬などが明らかな患者

除外基準として、座位の収縮期血圧200mmHg以上または拡張期血圧120mmHg以上、降圧薬服用中で治療期間、使用降圧薬などが不明瞭、降圧利尿薬服用中、糖尿病、痛風、高尿酸血症、低カリウム血症、勃起障害、

肝、腎機能障害の合併、降圧利尿薬の重篤な副作用歴、同意日前6ヵ月以内の脳卒中、心筋梗塞、冠動脈インターベンションやCABG、心不全または左室駆出率40%以下、利尿薬の投与が必須、同意日前5年以内の悪性腫瘍の既往またはその疑い、妊娠中または妊娠の可能性、授乳中、担当医師が不適切と判断した場合である。

5. プロトコル治療 (介入内容)

降圧利尿薬使用群は降圧利尿薬 (トリクロルメサイアザイドまたはインダパミドで1mg/日に相当) から開始し、降圧不十分な場合、他の降圧薬を併用。降圧利尿薬は担当医師の判断で減量も可能。降圧利尿薬非使用群は降圧利尿薬 (カリウム保持性利尿薬を含む) 以外いかなる降圧薬も使用可能。

降圧目標は年齢に関わらず、収縮期血圧

140mmHg未満かつ拡張期血圧90mmHg未満とする。

6. 経済評価 (詳細は津谷による分担研究報告を参照)

経済評価としては、降圧利尿薬使用群と降圧利尿薬非使用群とを比較する費用効果分析 (cost-effectiveness analysis) を行なう。立場は原則として社会の立場とする。費用は、薬物費用を主とし、医療にかかる直接費用を患者負担を含めて算出する。Primary endpoint、Secondary endpoint として設定された、糖尿病やその他の有害事象に係る費用も含まれる。

本研究では2群の糖尿病発症率が同等であることが立証された後、費用最小化分析 (cost minimization analysis: CMA) を行なう。経済評価でのコストデータ収集には、1) 解析に算入されるコストデータの同定、2) 単価 (unit price) の算定、3) 資源消費量の算定という3つのプロセスが必要になる。わが国の場合、薬剤費や種類の検査料の単価は診療報酬点数表から容易に得られる。しかし資源消費量の算定、特に有害事象の治療コストを算定する際には、実際の診療データへのアクセスが不可欠である。

しかし、本研究に登録された全ての患者のレセプトを入手することは困難であり、現実的でない。よって、基本的に調査票に記載された情報を基にコストデータを算出する。一方、協力の得られる参加施設からはイベント発生の有無に関わらずレセプトのコピーを入手し、経済評価小委員会にて診療モデルを作成し解析に用いる。レセプト収集率は約20%を目標とし、全症例2400例を考慮して500症例の回収を目指すとともに、イベント発生

症例に関しては全例収集を図る。現在イベントの発生率は約 10%と見込まれているため、症例数は 2400 例×0.1=約 240 症例となる。この 240 症例に関しては発生前および発生後それぞれのレセプト（発生当月を含めて最低 3 ヶ月、可能な限り外来および入院両方）を収集する。これに加えてイベント非発生症例に関しても 500-240=約 260 症例に関してレセプトを収集する。レセプト収集の承認が得られない医療機関に関しては、イベント発生症例のカルテへのアクセスも考慮する。よって、インフォームドコンセントと各施設の IRB においてレセプトの使用についての承認を得る。降圧利尿薬使用群と降圧利尿薬非使用群の糖尿病発症率が同等であるという仮説が棄却された場合には、CMA を実施せず、費用効果分析（cost-effectiveness analysis : CEA）によって増分費用効果比（incremental cost-effectiveness ratio : ICER）の算出を行なう。

7. 予定症例数設定とその根拠（詳細は分担研究者 福井の報告書を参照）
- これまでに報告されている種々の降圧利尿薬の研究において、新規糖尿病の発症率は糖尿病の判定基準の違いや観察期間の長さなどの試験デザインによって異なっている。本研究では比較的デザインの類似している研究結果を参考に、糖尿病の発症率を降圧利尿薬使用群において 4 年間で 7%、降圧利尿薬非使用群において 4 年間で 4%と見積った。両治療群間の糖尿病発症率の差が 4 年間で 3%以内（平均 5.5%）であれば、同等であると考え、両側 $\alpha=5\%$ 、 $\beta=10\%$ 、 $\Delta=3\%$ として計算した結果、解析に必要な症例数は 1 群 955 例となる。利尿薬使用群のハザード率を λ_i 、非利尿薬使用群のハザード率 λ_c とする。また、利尿薬使用群のファンクションを ϕ_i 、非利尿薬使用群のファンクションを ϕ_c とするとサンプルサイズ N は以下の式より計算される。

$$2N = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 [\phi(\lambda_c) + \phi(\lambda_i)]}{(\lambda_i - \lambda_c)^2}$$

$$\lambda_i = 0.018$$

$$\lambda_c = 0.01$$

本研究の観察期間 T = 5 年間であるから

$$\phi(\lambda_i) = \lambda_i^2 / \{1 - \exp(-1 \times \lambda_i \times T)\} = 3.7644 \times 10^3$$

$$\phi(\lambda_c) = \lambda_c^2 / \{1 - \exp(-1 \times \lambda_c \times T)\} = 2.0504 \times 10^3$$

両側 $\alpha=5\%$ より $Z_{\alpha}=1.96$

検出力 $(1-\beta)=90\%$ より $Z_{\beta}=1.282$

1 群のサンプルサイズ N は

$$N = \{ [(1.96 + 1.282)^2] \times \{2.0504 \times 10^3 + 3.7644 \times 10^3\} / (0.018 - 0.01)^2 = 955$$

20%の脱落を考慮して simple inflation method を適用すると 1 群で 1194 例が必要になる。

8. 評価項目やサブスタディに関する検討

- 1) pulse wave velocity(PWV)の測定（研究分担者 松岡および島本の報告書を参照）高齢者の心血管リスクを評価するために本研究では可能な施設において PWV の測定を行う。本試験では心血管イベントの発生は二次エンドポイントであるため PWV のような代替エンドポイントによる評価が必要である。分担研究者の施設において基礎的検討、他の心血管危険因子との関連、糖尿病、耐糖能低下合併による影響等を検討した。

- 2) 血管内皮機能の測定（研究分担者 東および松岡の報告書を参照）血管内皮機能もまた心血管イベントとの関連が報告されている代替エンドポイントの一つである。分担研究者の施設においてパイロット研究として降圧利尿薬の血管内皮機能におよぼす影響を検討している。

- 3) 高血圧関連遺伝子の検討（研究分担者 楽木）

高血圧関連遺伝子、食塩感受性に関連する遺伝子と高血圧の関連解析および日本人高血圧患者における頻度を検討した。

- 4) 高齢者高血圧の臓器合併症の評価（研究分担者 檜垣,安成）

臓器障害の重症度と予後の判定に有用な新規試験法を開発するため、檜垣らは腎臓機能障害のマーカーとして血漿シスタチン C 濃度、血漿メタロプロテアーゼ活性、超音波断層法による心筋血流量の有用性を検討した。また安成らは高血圧患者における酸化ストレスの測定とその有用性を検討した。

9. 倫理面への配慮

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言（エジンバラ改訂 第 6 版 2000 年）および臨床研究に関する倫理指針（平成 15 年 7 月 16 日 厚生労働省告示第 255 号）を遵守して本試験を実施する。

本試験への参加に際しては本プロトコールおよび被験者への説明文書が各施設の倫理審査委員会で承認されなければならない。承認文書の複写は試験事務局でも保管する。現在遺伝子解析をおこなうサブスタディは計画中的である。分担研究者によってその準備のためのパイロット研究が行われた。遺伝子関連の研究においては 3 省庁合同のヒトゲノム解析倫理指針に

基づき研究計画を各施設の倫理委員会(分担研究者楽木は大阪大学倫理委員会)に提出し、承認後対象者に十分な説明の後文書で同意を得て行う。

C. 研究結果および進捗状況

1. 研究計画書および調査票の完成

研究計画書は主に懸案であった 1)同等性試験としての症例数設定、2)各エンドポイントの臨床評価(診断基準) 3)勃起障害をエンドポイントとするか? 4)高尿酸血症や低カリウム血症の取り扱い 5)経済評価の具体的な手法 6)同意説明文書の見直し 7)解析計画などについて検討し、また後述する独立モニタリング委員会の勧告を受け入れ、改訂した。研究計画書は昨年 2 月 11 日の version1.0 を作成したが、今年度の改訂作業により、本年 2 月 6 日発行の version3.0 となった。調査票も研究計画書の改訂に伴い、整合性を確認しながら改訂された。特に症例登録票に関しては模擬登録の結果を参考にしながらデザインの改訂等も行った。

2. 研究組織の構築

添付書類 1 のように研究組織が構築された。

3. 登録センターの開設

本研究班の本年度の目的に将来に渡って、研究者主導型臨床試験を実施できる研究拠点の確立がある。その一環として京都大学大学院医学研究科臨床疫学講座内に Clinical Research Supporting Unit (CRSU)を開設した。これは統計解析、データマネジメント担当の森本(責任医師)リサーチアシスタント 4 名が常駐し、登録、割り付け、イベント評価委員会などとの連絡業務、データマネジメント業務をおこなうための施設である。現時点では本研究のサポートを行うが将来的には様々な医師主導型臨床試験の安価な実施に貢献できると思われる。添付書類 2 として登録センター手順書を添付した。

4. 契約施設登録用データベースの開発

株式会社シミックに委託し、施設登録用データベースを開発した。本研究の試験事務局本部は研究代表者の所属する琉球大学に設置されている。試験参加施設は施設あるいは琉球大学の中央倫理審査委員会での承認を得た後、施設登録用データベースに登録される。ここで作成されたファイルは E-mail で京都大学の登録センターに送付され、症例登録処理データベースに取り込まれる。ここではじめて症例登録が可能になる。従って倫理委員会で承認を受けていない施設は登録が不可能であ

り、倫理性の確保が可能になる。以上のようなシステムを開発した。添付書類 3 として試験参加、契約手続きの手順を添付した。

5. 症例登録用ソフトの開発

株式会社シミックに委託し、症例登録用ソフトの開発を行った。患者の同意が得られ、適合性が確認されれば、担当医は症例登録票に記入して FAX により京都大学 CRSU に送付する。そこでリサーチアシスタントはデータ入力ソフトに入力し、読み合わせによりデータ照合を行い、ロジカルチェックをかける。添付書類 3 として患者登録の手順を添付した。

6. 研究拠点の設置と臨床試験ネットワークの構築

本部事務局を琉球大学大学院医学研究科薬物作用制御学に設置した。モニターや CRC 派遣の拠点として大阪にも試験事務局を設置した。沖縄事務局では研究計画書や、試験参加のための諸手続き、施設の登録などが業務の中心になる。大阪事務局は各委員会や打ち合わせ等の日程調節、議事録の作成、各参加施設への訪問と進捗状況の管理、コーディネーター業務等を行う。現在リサーチアシスタント 1 名が常駐している。

臨床試験をおこなうには地域における臨床試験ネットワークが必要である。現在浦江により福岡にすでにネットワークが構築されている。また神奈川の一部等病診連携がすでに機能している地域においても試験ネットワークを構築しつつある。

7. 臨床研究コーディネーターの教育

現在浦江を中心に臨床研究コーディネーターの教育をすすめている。臨床薬理学、臨床医学の講義、臨床試験の実地研修、本試験に関する説明会への参加、施設との契約等の業務などを通してトレーニングを行っている。独立モニタリング委員会の開催と試験の承認(議事録 1 参照)

研究代表者より経緯の説明、概要、目的、研究組織、進捗状況、研究費について説明その後、委員長をはじめ委員メンバーより研究計画が科学的、倫理的に妥当であるかを下記について討議した。◎本試験の目的について(同等性について)◎一次エンドポイントとしての糖尿病の発生の妥当性◎低用量降圧利尿薬の使用することの妥当性◎プロトコール治療に関する妥当性◎目標血圧値(140-90 未満)の妥当性◎糖尿病の診断基準の妥当性◎除外基準のうち悪性腫瘍に関する項目の妥当性◎利尿薬群に割付られた患者さんの副作用に対する治療を行

わざるをえないことに関して、医師患者関係悪化への懸念 ◎勃起障害をエンドポイントに用いること

その結果以下の3点を条件に本研究計画、同意文書、調査票は科学的、倫理的に妥当であるとして承認された。①降圧利尿薬を使用する降圧治療と使用しない降圧療法の一次エンドポイント(糖尿病の新規発生)における同等性検証にあることの明確化 ②「勃起障害は評価を厳格におこなうことが科学的、倫理的にも困難であり」をエンドポイントから除外 ③サブスタディとしての遺伝子解析に関して、現在の進捗状況および、今後研究計画書、解析計画書、三省倫理指針にのっとりた遺伝子解析に関する同意説明文書を作成し、審査をうけることを研究計画書に明記すること この勧告に従ってプロトコルは改訂された。

8. キックオフ運営委員会の開催(議事録2参照)

2004年1月31日(金)委員7名中5名出席で開催された

研究の進捗状況と経済小委員会から薬剤経済学的評価の概略についての報告、説明。

その後、独立モニタリング委員会での討議結果(1)の報告およびその他の項目(2)~(5)について討議され、承認された。

1) 独立モニタリング委員会からの勧告

1. 目標登録症例は、20%の脱落を考慮に入れて、1群1100→1200例に変更

2. 勃起障害の厳密な評価が困難なため、削除

3. 遺伝子小委員会のサブスタディの明確化を記載すること

2) 高尿酸血症の取り扱い

除外基準に痛風のみならず8mg/dl以上の高尿酸血症を入れることが提案され承認された

3) 登録時の低カリウム血症について

登録時3.5mmol/Lの低カリウム血症を除外基準とすることが提案され承認された

4) 治療抵抗性低カリウム血症について

試験終了間際の低カリウム血症に関しては、十分な治療を行う時間がなく、イベントとするかどうか判断が難しいのではとの意見が出された。この件に関してはイベント評価委員会の判断にゆだね、問い合わせなどを積極的に行っていくこととした。

5) 症例登録票【1】の匿名性について

症例登録票へのイニシャル、カルテ番号(識別番号)、生年月日の記載は匿名性を損ない、

場合によっては倫理委員会を通過しない可能性があるとの意見がだされたが、現段階でそこまでの要求される施設は少なく、登録した症例の管理が困難になることが予想されるため生年月日のみを削除することにした。

○ 今後の予定について

上記の点を改訂し、委員に承認された時点で研究の開始をアナウンスすることが了承された。

次回の運営委員会は本年の高血圧学会時に行うことが了承された。本研究に関して次回の高血圧学会で何らかの形で発表させていただき、また FJSH に関する件も会員に周知させ研究参加施設を増やすこと、本研究のプロトコルペーパーを書くこと、などが提案、了承された。

9. 各地域でのキックオフミーティングの開催

大阪医師会、大阪住吉市民病院、大阪市立大学および関連施設、広島大学および関連施設、長門記念病院(大分)、沖縄浦添医師会、久留米大学、京都府立医科大学および関連施設、香川大学および関連施設、和歌山県立医科大学、札幌医科大学および関連施設、横浜医師会、福岡相生会治験ネットワークなど各施設へ説明をおこなった。

内容は

- 1) プロトコルの説明(目的、同等性試験、無作為割付、PROBE方式、休薬期間なし、日常臨床に近い、一次エンドポイント、二次エンドポイント、薬の用量など)
- 2) 倫理委員会の有無(あれば、申請書類を用意する なければ、琉球大学の倫理委員会へ申請する)
- 3) 試験への参加・契約の手続きを様式用紙とフロー図を使って説明(様式A1「参加予定施設の事前調査票」の記入 → 倫理委員会の申請 → 様式A2「研究参加医師リスト」の記入 → 「研究協力協定書」の作成・送付・保管 → 様式A3「参加医師登録票」記入 → 様式A4「症例登録受付開始のご連絡」のFAX受信)
- 4) 患者登録の流れを様式用紙とフロー図を使って説明をする(症例登録票【1】【2】の記入 → 照会項目があれば登録センターより FAX 受信、様式 B2「症例登録に関する問い合わせ確認票」へ記入し → 様式 B3a「登録確認票」もしくは 様式 B3b「登録不可連絡票」を登録センターより FAX 受信 → 登録開始準備 または 登録不可)

10. 薬剤経済評価のプロトコル開発

経済小委員会により薬剤経済評価プロトコル開発を行った。詳細は津谷らの報告書に記載されている。

11. 評価項目やサブスタディに関する検討

1) pulse wave velocity(PWV)の測定 (研究分担者 松岡および島本の報告書を参照)

PWVは年齢、平均血圧、糖負荷後の血糖値と相関する。また酸化ストレスマーカーとも正相関する。

2) 血管内皮機能の測定 (研究分担者東および松岡の報告書を参照)

閉塞性動脈硬化症の患者において骨髄細胞移植治療によりプレシスモグラフにより測定された血管内皮機能は改善した。このようには動脈硬化のマーカーとして血管内皮機能は有用である。

PWVとFMDで測定された血管内皮機能、尿中アルブミンの相関が認められた。本研究においても内皮機能測定の意義があると強く示唆された。

3) 高血圧関連遺伝子の検討 (研究分担者 楽木)

日本人では代表的な4つの高血圧感受性遺伝子の食塩感受性リスクアリル頻度が高く、またサイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体の遺伝子多型は日本人若年女性の高血圧と関連する。

4) 高齢者高血圧の臓器合併症の評価 (研究分担者 檜垣,安成)

シスタチン C は高血圧患者において早期腎障害予測マーカーとして有用であることが明らかになった。

また高血圧患者では白血球の酸化ストレスが血圧正常者に比べて上昇しておりある種の薬剤はそれを修飾する。

D. 考察

本試験は平成16年2月より登録を開始したが、本年度は1) 研究計画書、調査票の完成、2) 研究組織の構築、3) 研究拠点の形成(登録センター、試験事務局)、4) 施設登録用データベースの開発、5) 奨励登録用ソフトの開発、6) 臨床研究コーディネーター(CRC)の教育、7) 地域臨床試験ネットワークの形成、8) 地域でのキックオフミーティングの開催、9) 第三者機関による研究計画の監査と承認、10) 評価項目の検討とサブスタディのための検討、11) 経済評価のためのプロトコル開発などを目標とした。

1. 研究計画の妥当性

エンドポイントの設定は糖尿病発生が心血管リスクを著しく増加させ、もし降圧薬がその糖尿病発生リスクを高めるとすれば降圧によるリスク減少を相殺してしまうこと、厚生労働省の調査でも年々増加しており、日本人の易糖尿病発症性が環境、遺伝双方から強く示唆されることから妥当であると思われる。事実昨年、降圧薬長期服用患者の観察研究から、降圧薬服用中の血糖値の上昇は心筋梗塞のリスクを増大させることが報告された。

試験デザインに関しては、厳密な客観性を確保するにはプラセボ使用による二重盲検法を採用すべきであるが、二つの理由から今回はPROBE方式とした。一つはプラセボを使用しないことにより降圧利尿薬の選択は自由になること(トリクロルメチアジドカインダパミドが主治医が選択可能)、もう一つは試験の実現性を高めるためである。日本では患者がプラセボを受け入れる土壌が十分形成されているとは言い難い。またこれに伴い二次薬は主治医の判断で利尿薬以外のいかなる薬剤も処方可能とした。降圧薬の臨床試験において二次薬は研究結果の解釈に際して問題になることが多い。ALLHAT研究などは二次薬が適切ではなく結果を現在の臨床の現場へは適用し難くなっている。本研究は降圧利尿薬を含めた降圧治療と含まない降圧治療を現在の臨床現場に近い形で評価することが目的であるため、二次薬は設定していない。降圧利尿薬の安全性を考える時、併用薬を自由に選択できる点は重要であり、本試験がALLHAT研究などよりも結果を臨床に適用することが容易であるのもこの点の相違による。従って本試験はまた降圧利尿薬と何を併用することが最善であるか?という問いには直接答えうるものではないが、後ろ向き解析からある程度の解答は得られる。

独立モニタリング委員会ではこの試験があくまで降圧利尿薬を使用する降圧治療と使用しない降圧療法的一次エンドポイント(糖尿病の新規発生)における同等性検証にあることの明確化すべきであると意見が出され、研究計画書中に明確に記述された。本件は症例数設定に際して核心となる。また勃起障害は評価を厳格におこなうことが科学的、倫理的にも困難であるとの意見も出された。降圧利尿薬の副作用の中でこの勃起障害は用量依存性ではなく、低用量でも生じる可能性がある。従って当初2次エンドポイントに含めたが、

国際基準を用いた厳正な評価は困難であることから今回は委員会の勧告を受け入れ、2次エンドポイントから除外した。

本研究は所謂心血管イベントを一次エンドポイントに設定していないため、心血管リスクを評価するには適切な代替エンドポイントが必要である。そのため血管内皮機能やPWVの評価項目としての妥当性に関して検討が重ねられた。分担研究者による報告およびこれまでに他の研究者により報告された予後とこれらの指標の関連から、血管内皮機能やPWVのような代替エンドポイントを使用することにより、心血管リスクをある程度推定することが可能であると考えられる。

高血圧のような common disease の患者で臨床試験を実施するには基幹病院と地域の診療機関とのネットワーク構築が必要になる。ネットワークを通じて多くの患者の登録が可能になり、またイベント発生時の患者のケア、その後のフォローアップが可能になる。さらに基幹施設でCRCやリサーチナースの教育を行い、診療機関に派遣することにより、参加医師の調査票記入などの補助を行うことができる。このことは臨床試験のデータの質の保証に重要である。われわれは沖縄および福岡(分担研究者 瀧下、浦江)でネットワークを構築しつつあり、本試験のみならず今後の臨床試験の実施に寄与するものと考えられる。

E. 結論

1. 本試験は降圧利尿薬を含む降圧治療と含まない降圧治療が、新規糖尿病の発生において同等であるという仮説の検証である。本試験におけるエンドポイント設定、治療プロトコル、試験デザイン、経済評価のためのプロトコルは倫理的、科学的にも妥当であると考えられる。
2. 構築されつつある研究拠点およびネットワーク、CRCなどスタッフの教育も本試験の実施に貢献するものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shinichiro UEDA, Atsushi WADA, AND Satoshi UMEMURA. Methodological Validity and Feasibility of the Nitricoxide ClampTechnique for Nitric Oxide Research in Human Resistant Vessels. Hypertens Res.

2004; 27 In press.

- 2) Michio Shimabukuro, Namio Higa, Nobuyuki Takasu, Tatsuya Tagawa, Shinichiro Ueda. A single dose of nateglinide improves postprandial endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients. Diabetic Med. 2004 ; In press.
- 3) Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Oshiro Y, Takasu N, Tagawa T, Ueda S, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88 (7): 3236-40.
- 4) 植田真一郎。臨床試験プロトコル対照薬・二次薬と試験成績の評価。臨床薬理 2003 ; 34 : 301-305.
- 5) 植田 真一郎。わが国の高血圧介入試験の不足点と今後。CURRENT THERAPY 2003 ; 21 : 15-19.
- 6) 植田真一郎。ALLHAT 研究の解釈。臨床薬理 2003 ; 34 : 79-85.

研究組織

1 研究代表者

琉球大学	薬物作用制御学	植田真一郎
------	---------	-------

2 運営委員会/プロトコール作成委員会

琉球大学	薬物作用制御学	植田真一郎
札幌医科大学	第二内科	島本和明
慶応大学	内科	猿田享男
東京大学	医薬経済学	津谷喜一郎
京都大学	臨床疫学	福井次矢
国立循環器病センター	腎臓高血圧内科	河野雄平
琉球大学	第三内科	瀧下修一

3 イベント評価委員会

3.1 糖尿病

琉球大学	第二内科	島袋充生 (委員長)
東京慈恵会医科大学	薬物治療学	景山茂
川崎医科大学	糖尿病・内分泌内科	松田昌文

3.2 痛風、治療抵抗性の低カリウム血症、心血管系イベント

愛媛大学	第二内科	檜垣實男 (委員長)
大阪大学	加齢医学	楽木宏実
札幌医科大学	第二内科	浦信行
自治医科大学	循環器内科	苅尾七臣

4 試験推進委員会

札幌医科大学	第二内科	浦信行
東北大学	腎・高血圧・内分泌科	伊藤貞嘉
東京慈恵会医科大学	薬物治療学	景山茂
慶応大学	内科	林晃一
横浜市立大学	第二内科	梅村敏
宮川内科小児科医院		宮川政昭
浜松医科大学	臨床薬理学	大橋京一
京都府立医科大学	第二内科	武田和夫
大阪大学	加齢医学	楽木宏実
大阪市立大学	第一内科	安成憲一
よこかわクリニック	院長	横川晃治
愛媛大学	第二内科	檜垣實男
香川医科大学	第二内科	河野雅和
広島大学	心臓血管生理医学	東幸仁
広島大学	臨床検査医学	小園亮次
久留米大学	第三内科	松岡秀洋

和歌山県立医科大学 医療法人相生会 仁愛会浦添総合病院	循環器内科 循環器科	有田幹雄 浦江明憲 大城康一
-----------------------------------	-------------------	----------------------

5 データマネージメントセンター・患者登録センター

京都大学 京都大学	臨床疫学 臨床疫学	福井次矢 森本剛
--------------	--------------	-------------

6 試験統計家

京都大学	臨床疫学	森本剛
------	------	-----

7 薬剤経済評価委員会

東京大学	医薬経済学	津谷喜一郎 (委員長)
東京大学 京都大学	医薬経済学 臨床疫学	福田敬 新保卓郎

8 遺伝子解析サブスタディ小委員会*

琉球大学 国立国際医療センター 国立国際医療センター 大阪大学	薬物作用制御学 遺伝子診断治療開発部 遺伝子診断治療開発部 加齢医学	植田真一郎 加藤規弘 森居俊行 勝谷友宏
--	---	-------------------------------

※本委員会は現在計画段階であるため、研究内容の詳細が決定次第、その内容を明記して実施計画書の改訂を行なう。また、実施計画書の改訂に伴い同意説明文書の改訂も行い、再度、各施設で倫理委員会に掲題し、承認を得るものとする。

9 独立データモニタリング委員会

日本海員掖済会門司病院	院長	柗山幸志郎 (委員長)
国立循環器病センター 京都大学 大阪大学 藤田恭富法律事務所	治験管理室 医療統計学 臨床薬効解析学 弁護士	佐瀬一洋 佐藤俊哉 東純一 藤田恭富

10. 試験事務局

琉球大学 琉球大学 大阪事務局	薬物作用制御学	植田真一郎 福原千明 中松真紀子
-----------------------	---------	------------------------

日本人本態性高血圧患者における降圧利尿薬の安全性、降
圧効果、対費用効果に関するランダム化臨床試験

患者登録センター手順書
《FAX 登録用》


作成年月日： 2004年2月18日

Ver. 1.00

京都大学大学院医学研究科臨床疫学
クリニカルリサーチサポートユニット (CRSU)


京都大学大学院医学研究科臨床疫学

確認日：2004年 2月23日

確認者： 福井 次夫 

琉球大学大学院医学研究科 薬物作用制御学

確認日：2004年 2月23日

確認者： 植田 真一郎 

変更履歴

バージョン	作成・改定日	変更箇所	変更理由	担当者
Draft1.00	2003年8月20日	新規作成		川嶋 真司
Draft1.01	2003年9月5日	社内点検による修正		川嶋 真司
Draft2.00	2003年11月5日	9月17日京大CRSU、植田Drとの打合せ後の修正		川嶋 真司
Draft3.00	2003年11月10日	11月8日植田Drとの打合せ後の修正		川嶋 真司
Draft4.00	2003年11月13日	11月10日のCRSUとの打合せ後の修正		川嶋 真司
Ver1.00	2004年2月18日	第1版固定		向井 紘平

目次

1	目的	1
2	適用範囲	1
3	組織	1
3.1	患者登録センター	1
3.2	研究代表者	1
3.3	試験事務局	1
4	処理フロー	2
5	登録準備	2
5.1	施設マスター情報及び医師マスター情報のデータベースへの反映	2
6	登録	2
6.1	登録受付対象	2
6.2	登録受付時間	2
6.3	登録処理順（割付順）の規定	2
6.4	担当医師への問い合わせ	3
6.5	適格性判定に関する疑義事項	3
6.6	症例登録票の処理手順	3
6.6.1	症例登録票の受付	3
6.6.2	症例登録票の記載内容の入力・読み合わせ	3
6.6.3	症例登録票の点検	4
6.6.4	問い合わせ確認票の作成と送付	4
6.7	問い合わせ回答の処理手順	5
6.7.1	問い合わせ回答の受付	5
6.7.2	問い合わせ回答に従ったデータ修正と修正確認	5
6.7.3	問い合わせ回答後の再点検	5
6.8	適格性判定結果の記録	5
7	治療割付	5
7.1	割付群	6
7.2	割付調整因子	6
7.3	割付の処理手順	6
7.3.1	登録番号の付与及び割付群の取得	6
7.3.2	登録番号及び割付群の患者登録票への記入	6
8	登録・割付結果の担当医師への連絡	8
8.1	適格性判定と割付結果の入力・確認	8
8.2	登録確認票または登録不可連絡票の担当医師への送付	8
9	試験開始報告書	9
9.1	試験開始報告書の受付・点検	9
9.2	割付治療、治療開始日の入力及び確認	9
9.3	試験開始報告書受領状況の管理	9

10	試験事務局への進捗報告.....	9
11	資料の保管.....	9
11.1	登録症例の処理に関する資料.....	9
11.2	割付作業に関する記録.....	10
12	登録処理データベースのバックアップ.....	10

1 目的

本手順書は、「日本人本態性高血圧症における高圧利尿薬の安全性、降圧効果、対費用効果に関するランダム化臨床試験」（以下、「本試験」という）の患者登録センターにおける患者登録・割付を適正かつ円滑に実施することを目的として、FAX 登録における作業の手順・方法を定めるものである。

2 適用範囲

本手順書の適用範囲は、本試験の FAX による患者登録・割付とする。

3 組織

3.1 患者登録センター

京都大学大学院医学研究科臨床疫学 クリニカルリサーチサポートユニット (CRSU)

責任者：ディレクター 福井 次矢

担当者：マネージングディレクター 森本 剛

連絡先：〒606-8507 京都市左京区聖護院河原町 54

TEL：075-751-4247

FAX：075-751-4250

E-mail：crsu@kuhp.kyoto-u.ac.jp

3.2 研究代表者

琉球大学大学院医学研究科 薬物作用制御学 植田 真一郎

連絡先：〒903-0215 沖縄県西原町字上原 207

TEL：098-895-1195 FAX：098-895-1447

E-mail：blessyou@med.u-ryukyu.ac.jp

緊急連絡先：090-7734-5269

3.3 試験事務局

琉球大学大学院医学研究科 薬物作用制御学 植田 真一郎

連絡先：〒903-0215 沖縄県西原町字上原 207

TEL：098-895-1195 FAX：098-895-1447

E-mail：blessyou@med.u-ryukyu.ac.jp

緊急連絡先：090-7734-5269

4 処理フロー

登録準備、登録・割付の処理フローを別紙1に示す。

5 登録準備

5.1 施設マスター情報及び医師マスター情報のデータベースへの反映

- 1) 患者登録センターは、登録受付前に本試験に参加する施設の施設マスター情報及び医師マスター情報を試験事務局より入手し、登録データベースに反映する。
- 2) 施設契約情報の更新があった場合はその都度、試験事務局より最新の施設マスター情報及び医師マスター情報を入手し、登録データベースに反映する。

6 登録

6.1 登録受付対象

担当医師より患者登録センターの専用 FAX (FAX 番号：075-751-4250) に送信された症例登録票を登録受付対象とする。なお、送受信機器の不調、落丁等で記載内容の一部が確認できない場合や発信元が確認できない場合は、担当医師に対して再送付を依頼する。

6.2 登録受付時間

- 1) FAX の受信は 24 時間受けを行う。
- 2) 登録受付時間は、原則として平日の 9:30～16:30 までとする。(土、日、祝祭日、12 月 27 日～1 月 4 日を除く)
- 3) 登録受付時間内に FAX 受信した場合には、当日中に登録処理を行い、登録結果を担当医師に返信する。
- 4) 登録受付時間外に FAX 受信した場合には、原則として登録結果の連絡は翌稼働日とする。ただし、緊急に処理が必要となった場合等、必要に応じて受付時間終了後の FAX 受信分についても当日中に登録結果の連絡を行う。

6.3 登録処理順（割付順）の規定

無作為割付けを保持するために、患者登録センターでは以下の処理順規定に従い登録処理を行う。なお、この処理順は、地区ブロック単位で保持することとする。

- 1) 登録処理は、「症例登録票」及び「症例登録に関する問い合わせ確認票の回答」の FAX 受信日時順に開始する。
- 2) FAX 受信日時順に、当該症例の適格性が確認され登録番号及び割付群を取得するまで、又は問い合わせ確認票の FAX 送信までを一連の作業として行う。
- 3) 上記 1)、2) の処理が完了するまで、同じ地区ブロックの次の症例について処理（割付）を完了させないこととする。

6.4 担当医師への問い合わせ

担当医師への問い合わせは、「症例登録に関する問い合わせ確認票（様式 B-2）」を用いて FAX にて行う。

問い合わせは下記の場合に実施する。

- 1) 記載漏れや整合性が合わない等の記載内容に不備があり、登録症例として確定できない場合。
- 2) 事前検査について未実施項目がある場合や検査実施日が規定の範囲に実施されていない場合。

但し、抽出された担当医師への問い合わせ事項の全てが選択基準、除外基準等治療割付を行うのに必要不可欠でない項目に該当する場合、治療割付を行うと同時に、別途「割付済症例に関する問い合わせ確認票（様式 B-4）」を用いて問い合わせを行う。

6.5 適格性判定に関する疑義事項

適格性判定に関する疑義事項が生じた場合には、患者登録センターは研究代表医師に連絡し問い合わせを行う。

問い合わせについては原則として FAX 又は E-mail にて行うこととするが、緊急を要する場合には電話にて問い合わせを行う。電話にて問い合わせを行った場合、患者登録センターは、研究代表医師に問い合わせた疑義事項の内容とその結果についての記録を残す。

6.6 症例登録票の処理手順

6.6.1 症例登録票の受付

症例登録票を受信した際、FAX 受信日時順に、受付番号を取得し、症例登録票の患者登録センター記入欄に記載する。受付番号の取得は登録処理データベースに「症例登録」することで自動付与する。

6.6.2 症例登録票の記載内容の入力・読み合わせ

1) データ入力

受付番号追記済みの症例登録票を用いて受信日時及び医師による記載内容をデータベースにシングルエントリー方式で入力する。

2) 読み合せ

入力完了後、「症例登録票読み合わせリスト」を出力し、入力データの読み合わせを二人一組で行なう。読み合わせ完了後、読み合わせリストに「読み合わせ実施日」、「読み合わせ実施者」を記録する。

3) データ修正

読み合わせにおいて、入力データと症例登録用紙記載内容に相違を発見した場合は、読み合わせリストに修正内容を朱書きし、シングルエントリーにて修正する。

4) データ修正確認

データ修正後、再度、読み合わせリストを出力し、症例登録票の記載内容と一致していることを目視で確認する。

以上の作業はデータが正しく入力されていることが確認できるまで繰り返し行う。

《保存資料》

- ・読み合わせリスト（読み合わせ実施日、読み合わせ実施者の記録済み）

6.6.3 症例登録票の点検

1) 症例登録票チェックリストの出力

症例登録票の入力・読み合わせが完了した後、登録処理データベースより「症例登録票チェックリスト（様式 B-1）」を出力する。

2) 記載内容の点検

出力した「症例登録票チェックリスト（様式 B-1）」に基づき症例登録票の記載内容の点検を行う。

点検結果に応じて以下の対応を行う。

① 記載内容に不備が認められなかった場合

「症例登録票チェックリスト（様式 B-2）」の表紙に「点検日」及び「点検者（署名又は記名・捺印）」を記録し、「7 治療割付」に従って症例の登録及び割付け作業を進める。

② 記載内容に不備が認められた場合

「症例登録票チェックリスト（様式 B-2）」の表紙に「点検日」及び「点検者（署名又は記名・捺印）」を記録し、「6.4 担当医師への問い合わせ」の手順に従って、担当医師への問い合わせを行う。

《保存資料》

- ・様式 B-1：症例登録チェックリスト

6.6.4 問い合わせ確認票の作成と送付

1) 問い合わせ確認事項の入力

症例登録票チェックリストによる点検結果に従って、担当医師への確認事項を登録処理データベースに入力する。

2) 「登録票に関する問い合わせ確認票（様式 B-2）」の出力と確認

登録処理データベースから「症例登録に関する問い合わせ確認票（様式 B-2）」を出力し、問い合わせ事項の漏れ、問い合わせ内容の妥当性について確認する。

3) 担当医師への問い合わせ

「症例登録に関する問い合わせ確認票（様式 B-2）」を担当医師へ FAX にて送付し、確認を依頼する。

4) FAX 送信記録の確認

FAX 送信後、正しく送受信がされていることを FAX 送信記録により確認する。

送付確認後、FAX 送付元の原本は「FAX 送付済」のゴム印を押印し、保管する。

《保存資料》

- ・様式 B-2：症例登録に関する問い合わせ確認票（FAX 送信元原本）

6.7 問い合わせ回答の処理手順

6.7.1 問い合わせ回答の受付

「症例登録に関する問い合わせ確認票の回答（以下、「問い合わせ回答」）を受信した際、登録処理用データベースに問い合わせ回答の受付日時を入力し、以下の確認作業を行う。

6.7.2 問い合わせ回答に従ったデータ修正と修正確認

1) データ修正

「問い合わせ回答」に従って、データを修正する。

2) データ修正確認

データ修正後、読み合せリストを出力して「問い合わせ回答」との照合を行う。照合完了後、読み合せリストに「照合実施日」、「照合実施者」を記録する。

以上のデータ修正及びデータ修正確認は問い合わせ回答に従って正しく修正されていることが確認できるまで繰り返す。

《保存資料》

- ・問い合わせ回答（FAX 受信原本）
- ・データ修正時の読み合わせリスト（照合実施日、照合実施者の記録済み）

6.7.3 問い合わせ回答後の再点検

問い合わせ回答に従ってデータ修正が完了した後、「6.6.3 症例登録票の点検」の手順に従って再点検を行う。

6.8 適格性判定結果の記録

問い合わせが完了し、症例登録票の記載内容に不備がないことが確定した段階で、適格性判定結果を症例登録票の患者登録センター記入欄に追記する。

1) 適格例の場合

「7 治療割付」の手順に従って割付作業を実施する。

2) 不適格例の場合

割付を行わず「8 登録・割付結果の担当医師への連絡」の手順に従って登録不可連絡票（様式 B-3b）にて不適格例である旨の連絡を行う。

7 治療割付

患者登録センターにおいて、適格症例であることが確認できた順に、割付調整因子に基づき層化割付法を用いて割付けを行う。