

## O-157による食中毒 カイワレ大根が犯人か?



|       | 症状あり           | 症状なし           | 合計             |
|-------|----------------|----------------|----------------|
| 食べた群  | a              | b              | R <sub>1</sub> |
| 食べない群 | c              | d              | R <sub>2</sub> |
| 合計    | C <sub>1</sub> | C <sub>2</sub> | N              |

- カイワレ大根を食べる人と食べない人にランダム化することは許されない
  - 介入研究は出来ない
- 危険と思われるものを食べさせて経過を見ることは許されない
  - コホート研究も無理
- 人を対象にした研究では、ケース・コントロール研究しか現実にはできそうにない
  - 科学的でも倫理的ではない研究は出来ない
  - 倫理的でも科学的でない研究は有り得ない

13

## 科学的：何人調べれば意味があるのか? 40%vs.60%

- P値
  - 帰無仮説が正しいとき、観察された結果以上に極端なことが起きる確率
- 検出力
  - 対立仮説が正しいとき、 $P < 0.05$ となる確率
- 必要なサンプルサイズ
  - 臨床的に意味のある差を検出力80%や90%以上になるサンプルの大きさ
  - 例なら1群97例
- 有意差無し( $P > 0.05$ )の結論
  - 本当に差が無い?
  - 本当は差がある
    - 検出力が足りなかった?

|    | 有効 | 無効 | 計  |
|----|----|----|----|
| A群 | 4  | 6  | 10 |
| B群 | 6  | 4  | 10 |
| 計  | 10 | 10 | 20 |

カイ二乗値=0.8, P値=0.3711

|    | 有効 | 無効 | 計  |
|----|----|----|----|
| A群 | 8  | 12 | 20 |
| B群 | 12 | 8  | 20 |
| 計  | 20 | 20 | 40 |

カイ二乗値=1.6, P値=0.2059

|    | 有効 | 無効 | 計  |
|----|----|----|----|
| A群 | 16 | 24 | 40 |
| B群 | 24 | 16 | 40 |
| 計  | 40 | 40 | 80 |

カイ二乗値=3.2, P値=0.0736

14

## 関連があって当たり前なら?

- 臨床病期と病理病期  
肺がん外科JCOG9101  
Tsuchiya et al,  
Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery  
Vol.129, Issue 5, May 2005,  
977-983
- 行と列に関連はあって当たり前
- えっ!  
- 何検定?  
- 2×2分割表なら?

|      |      | 病理病期 |    |      |
|------|------|------|----|------|
|      |      | I    | II | IIIa |
| 臨床病期 | I    | 33   | 5  | 6    |
|      | II   | 1    | 3  | 5    |
|      | IIIa | 1    | 0  | 7    |



15

## 2×2の場合には?

|   | +  | -  | 計  |
|---|----|----|----|
| + | a  | b  | R1 |
| - | c  | d  | R2 |
| 計 | C1 | C2 | N  |

- 周辺一様性
  - R1/NとC1/Nのの違い?
    - $R1 = a + b$
    - $C1 = a + c$
  - R2/NとC2/Nの違い?
    - $C2 = b + d$
    - $R2 = c + d$
- 対称性
  - bとcの違い

- 2×2では「周辺一様性=対称性」
- 偶然なら**b=c**のはず
- McNemar検定
- Exactには二項検定

16

## 3×3の場合には?

- 周辺一様性
  - R1/NとC1/Nの違い?
    - $R1 = a + b + c$
    - $C1 = a + d + g$
    - (b+c)と(d+g)の違い
  - R2/NとC2/Nの違い?
    - $R2 = d + e + f$
    - $C2 = b + e + h$
    - (d+f)と(b+h)の違い
  - R3/NとC3/Nの違い?
    - $R3 = g + h + i$
    - $C3 = c + f + i$
    - (g+h)と(c+f)の違い
- 対称性
  - bとdの違い
  - cとgの違い
  - fとhの違い

|      | I  | II | IIIa | 計  |
|------|----|----|------|----|
| I    | a  | b  | c    | R1 |
| II   | d  | e  | f    | R2 |
| IIIa | g  | h  | i    | R3 |
| 計    | C1 | C2 | C3   | N  |

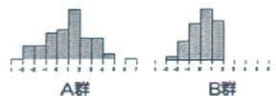
周辺一様性：Stuart Maxwell検定

対称性：Bowker検定

17

## 提示したい結果が違おうと 解析方法やデータ収集方法も違う!?

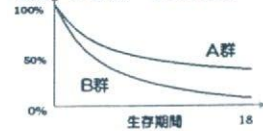
- 平均値を比較したい?  
平均値にもバラツキが影響する!
- 割合を比較したい?  
順序カテゴリならどうする?



- 変動を比較したい?  
個体差は調整できる?



- 生存率を比較したい?  
打切りデータの存在は?



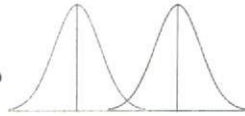
18

## 平均値の違いを示すためには

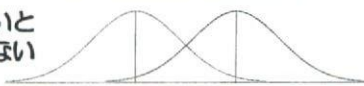
### スチューデントのt検定の原理

$$\text{検定統計量} = \frac{\text{平均値の差}}{\text{バラツキ}}$$

- バラツキが小さいと差はハッキリしている



- バラツキが大きいと差はハッキリしない



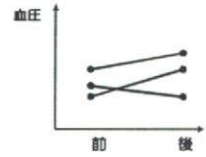
名義尺度、順序尺度、間隔尺度、比率尺度：平均値に意味のあるのは？

19

## 経時変化の解析方法

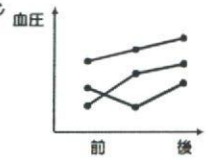
### Q) 時点間で変化があるか？

- ある被験者の検査値は上昇
- 別の被験者の検査値は下降
- 平均的に投与前後で差があるか？



### A) 解析方法

1. 対応のあるt検定
  - ✓ 被験者毎に前後差を計算する
  - ✓ 帰無仮説：「前後の差=0」
  - ✓ 対立仮説：「前後の差≠0」
  - ✓ 被験者をブロックとした分散分析と同じ
2. 前値により影響がある？ Ex. 血清脂質
  - ✓ 変化率=(後-前)/前
  - ✓ 帰無仮説：「変化率=0」としてt検定
3. 2群で時点間の変化に差があるのか？
  - ✓ 帰無仮説：前後差に群間で差がない
  - ✓ 対立仮説：前後差に群間で差がある
4. 3時点以上で測定されているか？
  - ✓ 分散分析じゃないと解析できない



20

## Time To Eventに関して標準治療と試験治療を比較する臨床試験

- 試験の特徴
  - 観察期間が患者によって異なる
  - 観察期間内に患者全員がイベントを起こすわけではない
  - 途中で連絡が取れず、イベントの有無が確認できない例がある
  - 中間解析を行うことが多い：多重性の調整と独立データモニタリング委員会
- いわゆるメガ・トライアル
  - がん第三相試験
    - 生存期間を治療群間で比較する
  - 循環器系の疾患を対象として、心事故or死亡までの時間を薬剤間や、薬物療法と外科治療を比較する試験
    - 多くが1000例を超えるような大規模試験
  - J-DOIT3 <http://www.jdoit3.jp/index.html>
    - 平成17年度から始まった臓器特異的試験の試験
    - 2型腫瘍患者を対象に血管合併症抑制のための強化療法と従来治療のランダム化比較試験
    - 登録患者数3000人
  - ACTION-J <http://www.jfnm.or.jp/itaku/J-MISP/index.html>
    - 平成17年度から始まった自発腫瘍特異的試験
    - 数疾患種別に登録された自殺未遂患者を対象に、ケースマネジメントやETを利用した情報提供を行う試験介入と通常介入のランダム化比較試験
    - 登録患者数1120人

21

## 肺がん内科JCOG9511試験

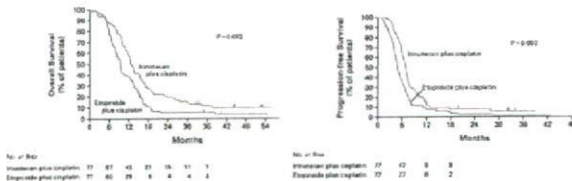
Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiyama T, Yokoyama A, Fukuoka M, Mori K, Watanabe K, Tamura T, Yamamoto S, Saijo N.

'Japan Clinical Oncology Group. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer.' *N Engl J Med.* 2002 Jan 10;346(2):85-91.

- 手術が適応できない進展型小細胞肺癌を対象
- エトポシド+シスプラチン(EP)を対照群、イリノテカン+シスプラチン(CP)を試験治療群
- プライマリ・エンドポイントは生存期間(OS: Overall Survival)
- 割付け、施設とPerformance Statusを割付け調整因子とした最小化法
- 登録期間3年、追跡期間1.5年の総研究期間4.5年、有意水準片側5%の設定で、対立仮説をEP群の50%生存期間9ヶ月をCP群の50%生存期間13ヶ月として、検出力80%で行われ、ログランク検定を用いて検証するためには230例が必要とされた
- 予定症例数の半分の時点と、登録終了時点の2回の中間解析が予定

22

## JCOG9511の結果



- 1回目の中間解析の結果、2回目の中間解析を早めるようにモニタリング委員会から報告があり、2回目の中間解析は登録中に実施された。中間解析の多重性の調整には、Lan & DeMetsのα消費関数、特にO'Brien-Flemingタイプが用いられた。その結果、2回目の中間解析で群間に有意な差を認めため、試験途中で有効中止という報告をモニタリング委員会が出し、試験は途中で中止された。
- 論文では、中間解析時点ではなく最終追跡時点の生存曲線のグラフ(左)とログランク検定による調整しないP値が提示されている。
- 治療関連死がCP群で3例、EP群で1例あったが、イリノテカン+シスプラチンは転移のある小細胞肺癌に有効な治療法であるという単純かつ明快な結論を下している。

23

## 胃がん外科Dutch Trial

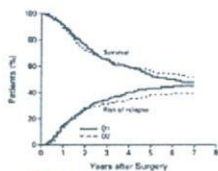
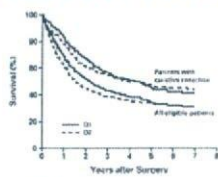
Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ. 'Extended lymph node dissection for gastric cancer. Dutch Gastric Cancer Group,' *N Engl J Med.* 1999 Mar 25;340(12):908-14.

Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, Welvaart K, van Krieken JH, Meijer S, Plukker JT, van Elk PJ, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf FW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H, Sasako M. 'Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial,' *J Clin Oncol.* 2004 Jun 1;22(11):2069-77. Epub 2004 Apr 13.

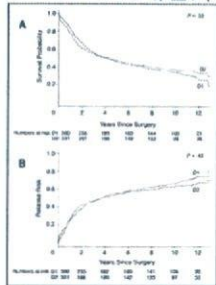
- 日本の胃がん手術のエキスパートがアドバイザーになってオランダで実施
- 対象は切除可能な進行胃癌
- 標準治療群はD1郭清、試験治療群はD2郭清
- 中央電話登録、施設を層として6例をブロックとしたランダム割付け
- D1郭清群で根治切除を狙った場合には5年生存率が20%、D2郭清群で根治切除を狙った場合には32%と想定
- 40%は根治切除を諦めパリアティブな治療を受けると想定し、有意水準両側5%、検出力90%で1100例が必要と算定

24

## 胃がん外科Dutch Trialの結果



NEJMに載った結果  
下：根治切除(R0)で在院死を除いている



JCOに載った結果  
NEJMの根治切除を担った集団と同じ  
• 優れた手術法と優れた新しい手術法の違いはあったのではないかと  
• 現在の標準はD2郭清！ 25

## 臨床研究が基礎研究と異なる点



- ヒトを対象にすること
  - 健常者or患者 → サンプリング
  - 研究計画通りになかなか進まない
- 研究者が1人で結果を出すことが困難
  - 研究チーム
- 1施設で結果を出すことが困難
  - 多施設共同研究
- 研究体制（予算や時間の制約）
  - デザインの多様性 → サンプリング
  - 長期間
  - 1つの研究から次の研究へ
- エビデンス・レベル
  - ランダム化は可能か? → サンプリング
- 臨床研究に必要なことは
  - 適切なプロトコル
  - それを審査するIRB
  - データマネージメントと生物統計



## 臨床研究の質に何が影響するか?

- 選択規準
  - 対象全例に説明しない → 対象集団が想定しているものと異なる
- 診断規準
  - 施設間で異なる診断規準 → 対象集団が想定しているものと異なる  
診断規準の違いが施設間変動になる
- 検査・測定
  - スケジュール通り検査を実施できない → 安全性を過大評価する
  - CTのスライス幅が粗い → 1cmの病変を見逃す可能性がある
- 治療・手術
  - 一部の手術が実施できない → 特定の集団のデータが得られない
- 追跡調査
  - 連絡がつかない例が多い → 死亡率を過大評価or過小評価
- サンプルサイズ
  - 実行可能な数ではない → 結論がハッキリしない結果になる
- 統計手法の誤り
  - サンプリングに対応していない
  - 臨床仮説に対応していない → 結果が異なり、結論を誤る

## どうやって勉強しよう?

- 臨床研究で多いと感じる統計の誤用は、
  - サンプリングを無視した解析結果の解釈
  - 臨床仮説と統計的仮説の不一致
  - 有意差が示せなかったことの解釈
- お薦めの本
  - 浜田知久編
    - 学食・論文発表のための統計学—設計/パッケージを誤用しないために 真興文芸出版部
  - 佐藤俊典
    - 学習怪人しるまじろの医療統計を学ぶ 岩波科学ライブラリー
  - Stephanie Green/Jacqueline Benedetti/John Crowley 訳・福田地謙/新美三吉訳/石塚隆博
    - 米田SWOGに学ぶ「がん臨床試験の実際」 臨床医と統計家の協力をめざして
- 使えるソフト?
  - SAS
    - プログラミングが必要
    - 企業体向け、レンタルのみ
  - JMP
    - クリックだけでプログラミング不要
    - 買取り153,300円
  - MS-Excel
    - 「ツール」メニューの「分析ツール」
    - アドイン機能
- 医学統計メーリングリスト
  - <http://www.um.in.ac.jp/guide/me.dstat.htm>



## 最後に EBMのEはエビデンスです

- 集めたデータから解析した結果がエビデンス
  - いきなりランダム化比較試験が可能な訳ではない
- そのエビデンスが海外の結果や自分の経験と異なっても日常の診療に用いますか?
- データの信頼性は?
  - 正しい研究デザイン?
    - 臨床研究者・統計家の役割
  - データを集まっている?
    - 臨床研究者・データマネージャの役割
  - データに誤りが無い?
    - 臨床研究者・データマネージャの役割
  - データの加工に誤りが無い?
    - データマネージャ・統計家の役割
  - データの解釈、結論に誤りが無い?
    - 臨床研究者・統計家の役割



まずは臨床研究の論文をちゃんと読めることから!

# 動脈硬化性疾患危険因子を有する高齢者に 及ぼすアスピリンの一次予防効果に関する研究

Japanese Primary Prevention Project with Aspirin in the elderly with one or more risk  
factors of vascular events: JPPP

## JPPP 定期モニタリングレポート

発行日 2007年2月9日

〔目次〕

06/12/31 時点

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 1. 試験管理情報.....             | 2  |
| 2. 試験概要 .....              | 2  |
| 3. 登録状況 .....              | 4  |
| 4. 割付状況.....               | 7  |
| 5. 第1回一斉調査（平成18年）の報告 ..... | 7  |
| 6. 経過要約 .....              | 13 |
| 7. 問題症例について .....          | 14 |
| 8. 安全性：有害事象について .....      | 14 |
| 9. イベントについて .....          | 15 |
| 10. その他、各種連絡.....          | 16 |

データセンター 連絡先：

日本臨床研究支援センター(JCRAC)

(財)国際協力医学研究振興財団 臨床研究データセンター(DMC)

〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-3

E-mail : jppp@jcrac.ac

Tel : 03-5287-5121

Fax : 03-5287-5126

## 1. 試験管理情報

(1) 試験名：動脈硬化性疾患危険因子を有する高齢者に及ぼすアスピリンの一次予防効果に関する研究

[Japanese Primary Prevention Project with Aspirin in the elderly with one or more risk factors of vascular events : JPPP]

(2) 試験総括医師：慶應義塾大学医学部 内科学 池田 康夫

(3) 試験事務局(コールセンター)：(財)国際医学情報センター

(4) 統計解析責任者

東京大学大学院医学系研究科 クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット 教授 山崎 カ

(5) データセンター責任者

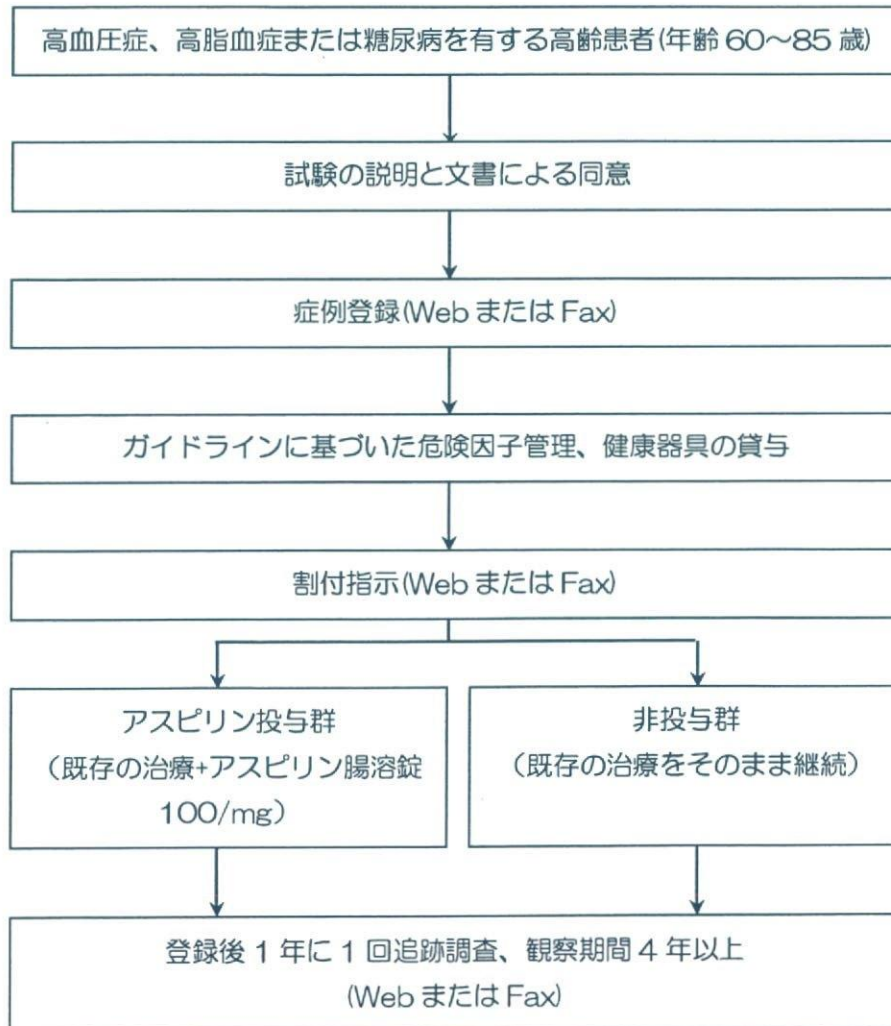
東京大学大学院医学系研究科 クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット 教授 山崎 カ

(6) 担当データマネージャー

(財)国際協力医学研究振興財団 臨床研究データセンター(JCRAC) 小野 敬子、安原 明美

## 2. 試験概要

(0) シェーマ



## (1) 目的

動脈硬化性疾患危険因子を有する高齢者における、アスピリン一次予防投与のリスク／ベネフィットの評価

## (2) 対象

### i. 選択基準

高血圧症、高脂血症または糖尿病を有する高齢患者（60 歳以上 85 歳以下）。または過去に基準を満たし薬物治療中の患者。本研究の内容を患者本人に説明し、文書による同意が得られた対象。

### ii. 除外基準

- ① 脳血管障害または冠動脈疾患の既往のある症例
- ② 外科手術またはインターベンションを要する動脈硬化性疾患のある症例
- ③ 心房細動またはその疑いのある症例
- ④ アスピリンまたはその他の抗血小板薬または抗凝固薬を投与している症例
- ⑤ 非ステロイド系消炎鎮痛薬を連用している症例
- ⑥ アスピリンまたはサリチル酸系製剤に対し過敏症の既往のある症例
- ⑦ 消化性潰瘍のある症例
- ⑧ 出血傾向のある症例
- ⑨ 重篤な血液の異常のある症例
- ⑩ アスピリン喘息またはその既往のある症例
- ⑪ 上記以外に主治医が不相当と判断した症例

(3) 割付群 アスピリン腸溶錠 100mg/日投与群、非投与群

## (4) 評価項目

### i. 一次エンドポイント

複合エンドポイント(脳・心血管系要因による死亡・非致死性脳血管障害(虚血性または出血性)・非致死性心筋梗塞)

### ii. 二次エンドポイント

- ① 複合エンドポイント(脳・心血管系要因による死亡・非致死性脳血管障害(虚血性または出血性)・非致死性心筋梗塞・一過性脳虚血発作・狭心症・外科手術またはインターベンションを要する動脈硬化性疾患)
- ② 脳・心血管系要因による死亡
- ③ 脳・心血管系以外の要因による死亡
- ④ 非致死性脳血管障害(虚血性または出血性)
- ⑤ 非致死性心筋梗塞
- ⑥ 一過性脳虚血発作
- ⑦ 狭心症
- ⑧ 外科手術またはインターベンションを要する動脈硬化性疾患
- ⑨ 輸血または入院を要する重篤な頭蓋外の出血

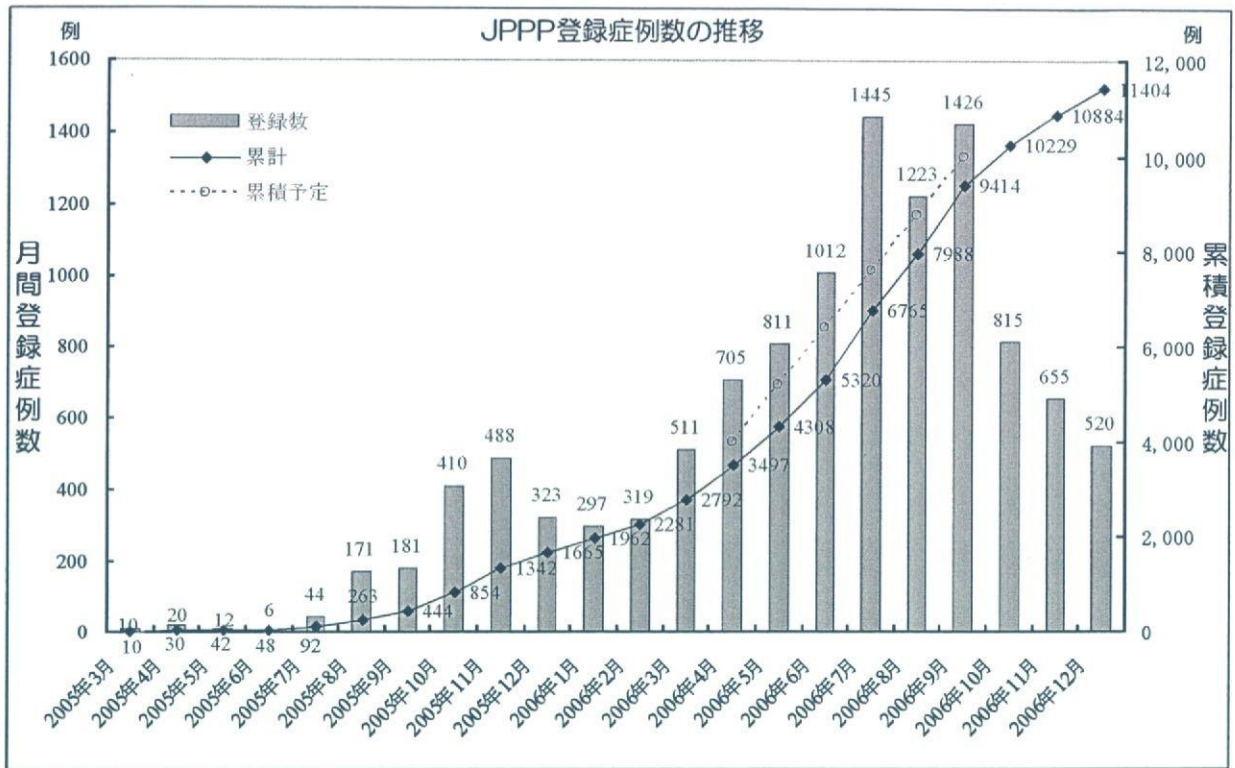
(5) 目標症例数 15,000 例(=2 群×7,500 例)

(6) 研究期間 登録期間：2005 年 3 月～2007 年 3 月 観察期間：2005 年 3 月～2010 年 9 月

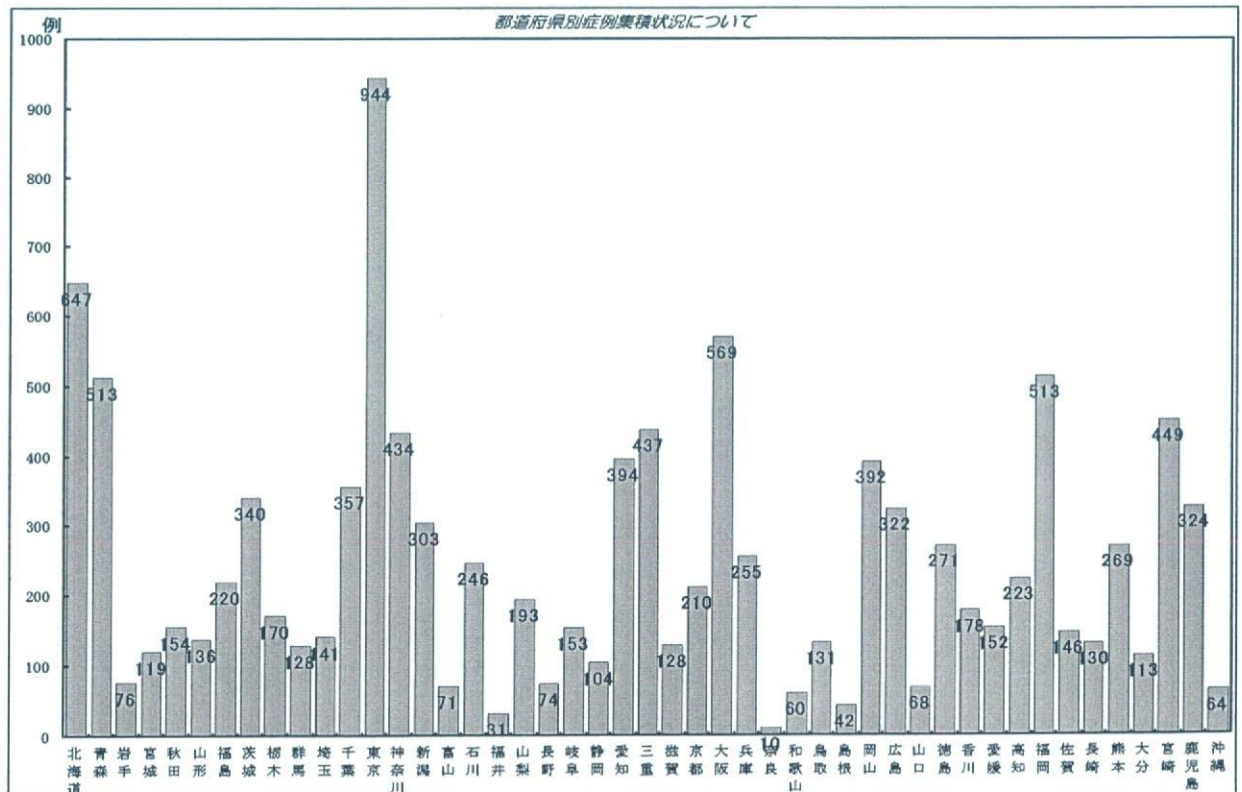
### 3. 登録状況 (2006/12/31 時点)

(1) 登録症例数：11,404 例 (1,424 施設)

(2) 登録数の推移グラフ



(3) 都道府県毎の症例集積集計



## (4) 都道府県別参加施設状況

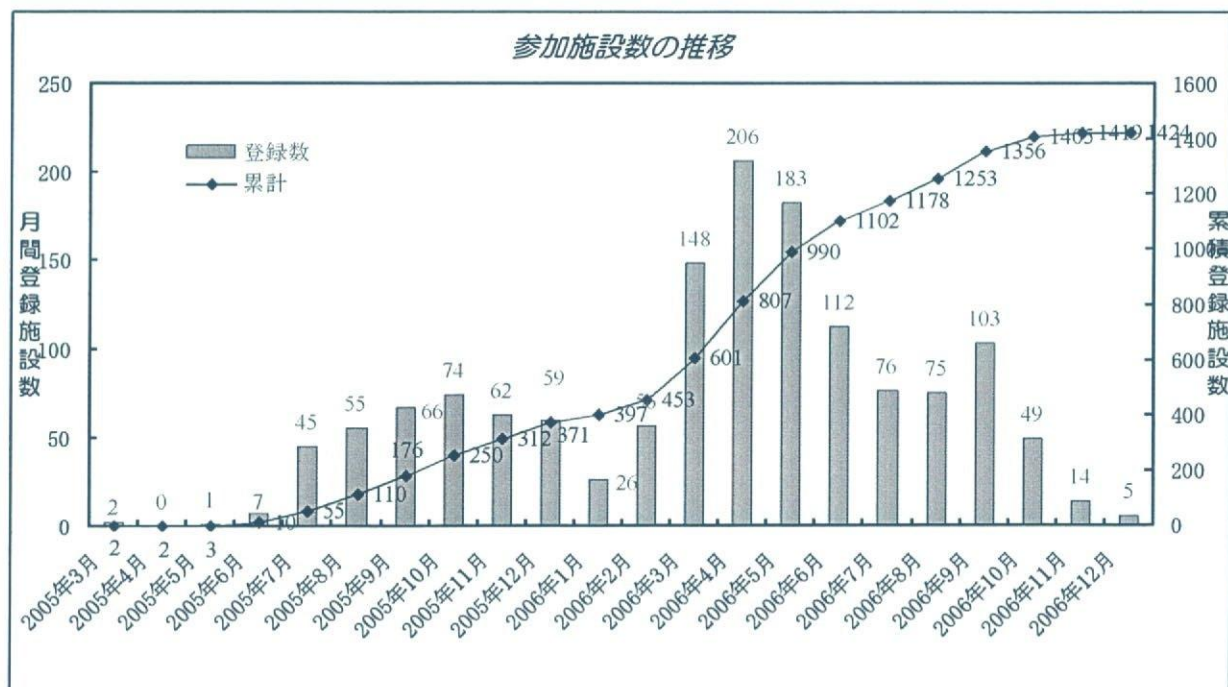
(注) 施設参加割合(実施率) = (a) ÷ (b) × 100

|     | 登録症例数 | 症例登録した<br>施設(a) | 倫理委員会<br>通過施設(b) | 施設参加割合 |
|-----|-------|-----------------|------------------|--------|
| 北海道 | 647   | 35              | 63               | 55.6%  |
| 青森  | 513   | 13              | 20               | 65.0%  |
| 岩手  | 76    | 7               | 9                | 77.8%  |
| 宮城  | 119   | 16              | 20               | 80.0%  |
| 秋田  | 154   | 7               | 12               | 58.3%  |
| 山形  | 136   | 11              | 15               | 73.3%  |
| 福島  | 220   | 12              | 18               | 66.7%  |
| 茨城  | 340   | 29              | 44               | 65.9%  |
| 栃木  | 170   | 9               | 16               | 56.3%  |
| 群馬  | 128   | 17              | 24               | 70.8%  |
| 埼玉  | 141   | 22              | 37               | 59.5%  |
| 千葉  | 357   | 30              | 46               | 65.2%  |
| 東京  | 944   | 114             | 198              | 57.6%  |
| 神奈川 | 434   | 38              | 65               | 58.5%  |
| 新潟  | 303   | 14              | 19               | 73.7%  |
| 富山  | 71    | 10              | 15               | 66.7%  |
| 石川  | 246   | 11              | 23               | 47.8%  |
| 福井  | 31    | 7               | 10               | 70.0%  |
| 山梨  | 193   | 11              | 13               | 84.6%  |
| 長野  | 74    | 11              | 19               | 57.9%  |
| 岐阜  | 153   | 14              | 24               | 58.3%  |
| 静岡  | 104   | 17              | 33               | 51.5%  |
| 愛知  | 394   | 29              | 50               | 58.0%  |
| 三重  | 437   | 20              | 35               | 57.1%  |
| 滋賀  | 128   | 6               | 11               | 54.5%  |
| 京都  | 210   | 18              | 21               | 85.7%  |
| 大阪  | 569   | 47              | 80               | 58.8%  |
| 兵庫  | 255   | 24              | 37               | 64.9%  |
| 奈良  | 10    | 2               | 3                | 66.7%  |
| 和歌山 | 60    | 9               | 11               | 81.8%  |
| 鳥取  | 131   | 6               | 6                | 100.0% |
| 島根  | 42    | 7               | 8                | 87.5%  |
| 岡山  | 392   | 21              | 30               | 70.0%  |
| 広島  | 322   | 29              | 43               | 67.4%  |
| 山口  | 68    | 10              | 16               | 62.5%  |



|     |       |     |      |       |
|-----|-------|-----|------|-------|
| 徳島  | 271   | 19  | 27   | 70.4% |
| 香川  | 178   | 7   | 10   | 70.0% |
| 愛媛  | 152   | 12  | 20   | 60.0% |
| 高知  | 223   | 12  | 20   | 60.0% |
| 福岡  | 513   | 51  | 76   | 67.1% |
| 佐賀  | 146   | 12  | 16   | 75.0% |
| 長崎  | 130   | 25  | 40   | 62.5% |
| 熊本  | 269   | 26  | 38   | 68.4% |
| 大分  | 113   | 9   | 18   | 50.0% |
| 宮崎  | 449   | 10  | 16   | 62.5% |
| 鹿児島 | 324   | 30  | 40   | 75.0% |
| 沖縄  | 64    | 8   | 9    | 88.9% |
| 計   | 11404 | 904 | 1424 | 63.5% |

### (5) 参加施設数の推移





## (3) プロトコール治療中止症例（網掛部は一斉調査実施前および前回報告済）

## 割付違反

| 症例登録番号     | 登録日        | 発生日        | 内容                          |
|------------|------------|------------|-----------------------------|
| 03-005-002 | 2006/05/17 | 2006/06/06 | 血小板凝集能亢進<br>(前回、報告済み)       |
| 03-005-003 | 2006/05/19 | 2006/06/06 |                             |
| 03-005-006 | 2006/07/14 | 2006/07/25 |                             |
| 03-005-007 | 2006/07/14 | 2006/08/01 |                             |
| 11-003-002 | 2005/12/22 | 2006/01/08 | アスピリン服用したい<br>(前回、報告済み)     |
| 11-003-003 | 2005/12/22 | 2005/12/24 |                             |
| 11-003-004 | 2005/12/22 | 2006/01/10 |                             |
| 11-003-005 | 2005/12/22 | 2006/01/28 |                             |
| 11-003-006 | 2005/12/22 | 2006/01/19 |                             |
| 11-003-007 | 2005/12/22 | 2006/01/18 |                             |
| 37-004-005 | 2006/02/07 | 2006/02/07 | 患者要望により (前回報告済み)            |
| 37-004-007 | 2006/04/28 | 2006/04/28 | アスピリン投与が通常と判断し投与した (前回報告済み) |
| 13-093-002 | 2006/07/03 | 2006/07/03 | 投与群と誤ってアスピリン投与              |
| 30-005-003 | 2005/12/21 | 2005/12/21 | アスピリン投与群と誤っていたのでそのまま続けている   |
| 30-005-005 | 2005/12/27 | 2005/12/27 | 非投与群と思い込んでいたので、そのまま投与していない  |
| 34-011-015 | 2005/10/24 | 2005/10/28 | 非投与群を投与群と誤って投与開始            |

## 登録前の確認が不十分であると思われる症例（除外基準関連）

| 症例登録番号     | 登録日        | 発生日        | プロトコール中止理由等                       |
|------------|------------|------------|-----------------------------------|
| 03-001-003 | 2005/11/30 | 2005/11/30 | 使用禁止薬と気づかなかつたため (エパデール)           |
| 12-001-002 | 2005/07/11 | 2005/07/11 | 無症候性脳梗塞 (パルザン)                    |
| 13-022-009 | 2005/08/24 | 2005/08/24 | 割付前から服用 (パルザン) (12.5mg)           |
| 23-001-039 | 2006/03/29 |            | 割付後に割付前 3/20 のイベント (一過性脳虚血発作) が判明 |
| 28-003-016 | 2005/10/25 |            | 特発性血小板減少症のため。本人も飲みたくないとのこと投与せず。   |
| 35-007-002 | 2006/05/15 | 2006/05/15 | アスピリンを投与していたため                    |
| 37-006-089 | 2006/04/05 | 2006/04/17 | 肝 Ca が判明、op のため転医。経過観察は可能。        |
| 40-032-003 | 2006/06/28 | 2006/06/28 | 他医でバイアスピリン投与されている                 |
| 43-008-007 | 2006/06/07 | 2006/07/12 | 胃潰瘍の既往の判明                         |
| 46-021-004 | 2006/05/01 | 2006/05/01 | 使用禁止薬と知らずに登録してしまった (エパデール S60)    |

|            |            |            |   |
|------------|------------|------------|---|
| 46-021-013 | 2006/06/01 | 2006/05/30 | 動脈硬化(PWV)の改善と脂質代謝の改善を目標に処方しています。(エパンドカプセル300)   |
| 47-005-006 | 2006/07/26 | 2006/07/26 | エパデールを中止し、wash out 後、アスピリン服薬開始可能(エパデールS900 2C)  |
| 12-031-013 | 2006/07/13 | 2006/07/13 | ハ'ルツナ(H18.7.6 泌尿器科より処方)   |
| 21-008-009 | 2006/07/25 |            | 割付登録前に他院にて大腸がんが見つかり、6/29に手術を行っていた。その後の経過は良好でしばらくの間、他院の外科に通院する予定。当院には、本人との対面診察がなかったため登録後に判明した。 |

#### プロトコール治療開始前に拒否された症例

| 症例登録番号     | 登録日        | 発生日        | プロトコール治療中止理由                      |
|------------|------------|------------|-----------------------------------|
| 01-001-009 | 2005/09/09 | 2005/09/24 | アスピリン内服の同意の撤回                     |
| 06-002-022 | 2006/02/24 | 2006/03/09 | 服薬拒否                              |
| 12-004-020 | 2006/03/17 |            | アスピリンの服用拒否                        |
| 13-060-024 | 2006/07/06 |            | 試験参加同意書を読み直しているうちに、副作用が心配になった     |
| 14-027-010 | 2006/07/03 | 2006/07/03 | 一時同意するも、同日同意を撤回する                 |
| 15-014-056 | 2006/07/12 |            | 参加することが厄介に感じられるが、経過観察だけなら了解していただけ |
| 17-002-005 | 2005/09/05 |            | 試験に参加を拒否された                       |
| 24-029-011 | 2006/06/14 |            | 家族の反対                             |
| 24-029-023 | 2006/06/16 |            | アスピリンの服用をしたくない                    |
| 34-008-002 | 2005/11/09 |            | アスピリンの投与前に妻の強い反対があり、投与していない       |
| 34-035-013 | 2006/04/28 |            | 家族の反対があったため中止の申し出があったため           |
| 38-004-006 | 2005/12/21 |            | 本人が拒否                             |
| 39-013-010 | 2006/06/16 |            | 一旦承諾されたが次の来院時にのみたくないと拒否された        |
| 40-022-003 | 2006/04/14 |            | 服薬に対する不安感、データ提供は問題なし              |
| 40-022-009 | 2006/05/22 |            | 同意後の翻意。服薬に対する不安、プロトコール違反。         |
| 45-004-016 | 2006/05/02 |            | 服薬開始時点で緑内障への影響を心配して服薬拒否           |
| 46-003-043 | 2006/03/15 |            | 本人の服薬拒否                           |

#### プロトコール治療開始後に拒否された症例

| 症例登録番号     | 登録日        | 発生日        | プロトコール治療中止理由 |
|------------|------------|------------|--------------|
| 01-043-002 | 2006/07/02 | 2006/08/31 | 登録後に内服拒否     |
| 06-002-014 | 2006/02/17 | 2006/04/14 | 同意撤回         |

|            |            |            |   |
|------------|------------|------------|---|
| 06-002-041 | 2006/04/05 | 2006/06/10 | 服薬拒否                                      |
| 07-003-033 | 2006/04/27 | 2006/11/04 | 包丁で指を切って、出血量と出血時間が長かったので服用したくない           |
| 14-015-006 | 2006/07/14 | 2006/08/11 | 服薬拒否、経過観察は可能                              |
| 14-030-004 | 2006/06/06 | 2006/08/10 | アスピリン内服拒否（副作用が心配で）調査継続については了承             |
| 15-013-003 | 2006/03/06 | 2006/05/02 | 副作用が不安になり、中止したい。                          |
| 19-008-016 | 2006/04/24 | 2006/05/30 | 本人の意思による                                  |
| 19-008-085 | 2006/06/19 | 2006/07/20 | 本人の意思により                                  |
| 23-027-024 | 2006/06/28 | 2006/07/12 | 内服することに対する不安、中止を希望。非投与群としての followup は同意。 |
| 23-034-016 | 2006/06/15 | 2006/07/14 | 試験を止めたいと本人が服薬中止した。                        |
| 27-001-017 | 2005/08/23 | 2006/05/19 | 本人から内服をやめたいとの申し出があったので。                   |
| 27-001-021 | 2005/08/29 | 2006/04/03 | 受診しなくなる。                                  |
| 30-004-006 | 2005/12/14 | 2006/01/11 | 患者の娘が副作用を恐がって中止を希望してきた為                   |
| 33-002-001 | 2005/08/24 | 2005/11/08 | 気になるのでどうしても止めたいと申し出あり                     |
| 33-024-001 | 2006/07/25 | 2006/08/10 | 内服が継続できない。                                |
| 34-008-005 | 2005/11/28 | 2006/04/28 | 現在1人暮らし、家族は遠地にいるので不安                      |
| 37-005-022 | 2006/03/17 | 2006/06/09 | 同意の撤回（止めたいとの申し出）副作用はなかったが                 |
| 20-003-002 | 2005/09/28 |            | 同意撤回、追跡調査可能                               |

転院・来院なし等の理由によるプロトコル治療の中止

| 症例登録番号     | 登録日        | 発生日        | プロトコル治療中止理由                |
|------------|------------|------------|----------------------------|
| 13-003-041 | 2005/06/07 | 2005/09/22 | 転院                         |
| 13-020-007 | 2005/09/09 | 2006/06/05 | 来院せず                       |
| 13-044-004 | 2005/10/25 | 2006/05/31 | 転居のため（富士市へ）連絡はとっている。投薬不可   |
| 15-003-008 | 2005/11/29 | 2005/12/9  | 転院のため、電話による follow up なら可能 |
| 24-003-006 | 2005/10/06 |            | 転医（入院中の妹の看病の為）→            |
| 27-014-022 | 2006/05/15 | 2006/05/18 | 来院しなくなったため（5/18 処方後）       |
| 37-003-005 | 2005/11/15 | 2006/07/01 | 来院しなくなった。                  |
| 37-006-030 | 2005/12/27 |            | H18.6.8 を以て来院せず。経過観察は可能。   |
| 37-006-032 | 2005/12/27 | 2006/01/30 | 登録後来院なし。経過観察は可能。           |
| 37-006-053 | 2005/12/27 |            | H18.2.15 を以て来院せず。経過観察は可能。  |
| 37-006-058 | 2006/01/13 |            | 登録後来院なし。経過観察は可能。           |
| 37-006-067 | 2006/01/13 |            | H18.2.7 を以て来院せず。経過観察は可能。   |
| 37-006-070 | 2006/01/13 | 2006/06/26 | 来院せず。経過観察は可能。              |

|            |            |  |                     |
|------------|------------|--|---------------------|
| 37-006-080 | 2006/02/28 |  | 登録後来院なし。経過観察は可能。    |
| 43-003-001 | 2005/11/07 |  | 転院で今後は調査不能（経過観察は可能） |
| 45-009-003 | 2006/05/15 |  | 来院されなくなった。追跡可能。     |

(4) 同意撤回・調査不能症例

今後の追跡調査・生存確認が実施不可能なのか、データを使用できないのか（いつ時点まで可能か）の確認を行う。

| 症例登録番号     | 登録日        | 発生日        | 理由                      |
|------------|------------|------------|-------------------------|
| 01-006-027 | 2006/04/26 | 2006/05/29 | 同意撤回（家族の反対による）          |
| 01-023-003 | 2006/06/29 | 2006/07/04 | 同意撤回（夫が試験参加に反対し、説得できない） |
| 02-004-012 | 2006/07/19 | 2006/08/28 | 同意撤回                    |
| 13-004-003 | 2005/08/29 | 2006/09/04 | 同意撤回                    |
| 13-042-002 | 2006/07/21 | 2006/09/09 | 同意撤回                    |
| 21-012-033 | 2006/06/30 | 2006/07/03 | 同意撤回（本人・御家族の服薬の拒否）      |
| 21-012-036 | 2006/07/04 | 2006/07/24 | 同意撤回                    |
| 27-001-005 | 2005/08/03 | 2005/10/04 | 同意撤回                    |
| 27-001-013 | 2005/08/10 | 2005/09/26 | 同意撤回                    |
| 27-001-025 | 2005/09/29 | 2005/10/13 | 同意撤回                    |
| 31-001-018 | 2005/11/16 | 2006/09/26 | 同意撤回                    |
| 34-008-003 | 2005/11/14 | 2006/05/08 | 同意撤回（うつ病状態）             |
| 34-027-013 | 2006/05/12 | 2006/09/26 | 同意撤回                    |
| 37-005-014 | 2006/03/13 | 2006/03/15 | 同意撤回（何となく不安で気のりがしない）    |
| 01-007-053 | 2005/10/25 | 2006/08/29 | 追跡不能                    |
| 10-012-030 | 2006/05/31 | 2006/06/20 | 追跡不能                    |
| 13-003-046 | 2005/07/12 | 2006/09/25 | 追跡不能                    |
| 13-006-003 | 2005/11/01 | 2006/09/06 | 追跡不能                    |
| 27-001-003 | 2005/08/02 | 2006/09/22 | 追跡不能                    |
| 27-001-007 | 2005/08/05 | 2006/09/22 | 追跡不能                    |
| 27-001-020 | 2005/08/29 | 2006/09/22 | 追跡不能                    |
| 37-006-009 | 2005/12/14 | 2006/06/10 | 追跡不能                    |
| 38-003-003 | 2006/01/24 | 2006/03/22 | 追跡不能                    |
| 39-002-018 | 2005/10/31 | 2005/12/01 | 追跡不能                    |
| 39-002-038 | 2005/11/01 | 2005/12/14 | 追跡不能                    |
| 39-002-069 | 2005/11/10 | 2005/12/04 | 追跡不能                    |
| 39-002-090 | 2006/07/20 | 2006/08/22 | 追跡不能                    |
| 40-020-003 | 2006/05/03 | 2006/09/30 | 追跡不能                    |
| 43-034-001 | 2006/06/07 | 2006/07/03 | 追跡不能                    |

|            |            |            |                            |
|------------|------------|------------|----------------------------|
| 12-002-013 | 2005/12/16 | 2006/09/12 | 何らかの事情があって転居し連絡等消息不明となった。  |
| 13-009-009 | 2005/08/01 | 2006/07/30 | 9/18 心筋梗塞を起こし転医。           |
| 23-034-016 | 2006/06/15 | 2006/07/14 | 夫に反対されたため                  |
| 27-024-034 | 2006/07/13 | 2006/07/24 | 割付結果服用群を伝えた所、服用拒否を示されました   |
| 31-001-015 | 2005/11/16 | 2006/09/26 | 来院なし                       |
| 31-001-019 | 2005/11/16 | 2006/09/26 | 転院                         |
| 31-001-027 | 2005/11/28 | 2006/09/26 | 来院なし                       |
| 31-001-040 | 2005/12/08 | 2006/09/26 | 来院せず                       |
| 33-024-001 | 2006/07/25 | 2006/08/17 | 内服が継続できない。                 |
| 37-006-098 | 2006/07/24 | 2006/08/09 | L2 圧迫骨折のため 8/9 を以て転院のため不詳。 |
| 47-006-003 | 2006/07/27 | 2006/07/28 | 説明書を読んで参加する意思を失った。         |

(5) 有害事象の報告として取り上げる必要のある症例

症状発現の時期・内容を確認し、登録前に除外基準に抵触するような診断がなされていないかどうか併せて確認する。

| 症例登録番号     | 登録日        | 発生日        | プロトコール治療中止理由                            |
|------------|------------|------------|---|
| 09-010-001 | 2006/02/28 |            | 腰部脊椎管狭窄症                                |
| 12-031-010 | 2006/07/07 | 2006/07/07 | 腰痛の為                                    |
| 12-038-002 | 2006/07/03 | 2006/08/25 | 健診にて肺癌疑いで精密検査中。検査医療機関より中止の指示で一時中止。      |
| 13-012-003 | 2006/01/20 | 2006/06/05 | 脊柱管狭窄の為腰痛がひどく入院。神経ブロックの為中止。再投与予定。       |
| 13-022-001 | 2005/07/26 | 2006/09/15 | 脊柱管狭窄症の為                                |
| 13-116-001 | 2006/06/30 | 2006/07/06 | 気分悪くなった                                 |
| 15-004-009 | 2005/11/17 |            | 尿閉、前立腺肥大で4月6日手術を施行。経過は良好である。4/1 から2週間休薬 |
| 15-013-035 | 2006/05/23 | 2006/06/15 | C型肝炎があるので辞退したい。6/15 にバイアスピリン返された。       |
| 15-014-006 | 2006/02/23 |            | アビリン内服開始前に左眼底出血が発生した。                   |
| 15-014-037 | 2006/05/11 |            | 投与前に他剤による日光過敏症が発生。改善し降圧剤調整後に開始予定。       |
| 25-002-010 | 2006/06/14 | 2006/08/08 | 前立腺がんの為コバルト照射するのに中止の命令。アビリン再開予定         |
| 25-003-003 | 2006/06/22 | 2006/07/15 | 不調で中止、経過観察。体調により再開予定。                   |
| 27-029-003 | 2006/07/10 | 2006/08/14 | 間欠破行                                    |
| 28-002-015 | 2005/11/24 | 2006/04/12 | CF colon ca にて転院。                       |

|            |            |            |   |
|------------|------------|------------|---|
| 34-039-004 | 2006/06/23 | 2006/07/6  | DM悪化にてインスリンコントロールのため入院となる                           |
| 35-010-001 | 2006/06/20 | 2006/08/09 | 手術の為  |
| 37-006-010 | 2005/12/14 | 2006/5/28  | 骨粗鬆症のため、他院に入院。往診中。経過観察は可能。                          |
| 37-006-011 | 2005/12/14 |            | 貧血のため8/26を以て総合HPに転院。経過観察は可能。                        |
| 39-013-003 | 2006/06/08 | 2006/08/02 | 体調が不良とのことで中止した                                      |
| 43-018-001 | 2006/05/24 | 2006/08/29 | 脊椎症発症のため他院に入院転院となり、高血圧症もfollow upするため               |
| 45-008-007 | 2006/06/20 |            | 前立腺癌検査生検の為、6/27~7/5の間休薬                             |
| 45-010-004 | 2006/06/06 | 2006/06/29 | 検査異常値の為、アスピリン投与前に中止                                 |
| 46-003-032 | 2006/01/21 |            | 網膜はく離手術の為2月24日~3月25日まで休薬                            |
| 28-001-014 | 2005/09/26 |            | めまいが起こり、原因がアスピリンではないかと思いつ込んだ<br>(判定委員会で取り上げ 確認中)    |
| 46-013-002 | 2006/03/29 |            | 頭痛で脳外科受診MRIにて左頸動脈分岐部に血栓形成、アスピリン投与開始(判定委員会で取り上げ 確認中) |

## 6. 経過要約 (2006年12月31日時点)

|            | 症例数 (重複登録 8例除く) |
|------------|-----------------|
| プロトコール治療継続 | 11,146          |
| プロトコール治療中止 | 208             |
| 同意撤回・追跡不能  | 42              |

### 一斉調査対象外報告 (網掛部は前回報告済)

#### プロトコール治療中止 (イベントなし、有害事象なし)

| 症例登録番号     | 登録日        | 発生日        | プロトコール中止理由                         |
|------------|------------|------------|------------------------------------|
| 13-158-008 | 2006/11/21 |            | アスピリンの副作用に強い心配(アスピリン内服中の友人脳出血起こした) |
| 24-033-004 | 2006/08/01 | 2006/08/03 | 本人がアスピリンを服用したくないとの申し出あり            |
| 40-059-018 | 2006/09/25 | 2006/11/20 | 内服を拒否                              |
| 40-075-003 | 2006/09/29 |            | アスピリン疹の既往が判明                       |
| 43-028-012 | 2006/11/01 |            | 4年間の長期期間が気になるので                    |
| 24-029-184 | 2006/08/07 |            | 家族の反対                              |
| 41-014-011 | 2006/08/23 |            | 内服をやほりしたくないとの事                     |



同意撤回・追跡不能

| 症例登録番号     | 登録日        | 発生日        | 理由           |
|------------|------------|------------|--------------|
| 12-032-013 | 2006/09/13 | 2006/09/13 | 同意撤回         |
| 43-035-005 | 2006/11/14 | 2006/11/14 | 血小板増多症が判明した為 |

## 7. 問題症例について (2006年12月31日時点)

### (1) 重複登録

重複登録による削除症例番号 (網掛部はデータとしては存在)

|            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|
| 13-026-006 | 13-026-007 | 13-026-008 | 13-026-009 |
| 34-008-004 | 13-001-022 | 13-001-025 |            |
| 15-016-009 | 23-001-027 | 33-004-010 | 43-007-021 |
| 13-060-029 | 21-023-009 | 43-022-001 | 40-004-006 |

長期一時保存等による削除症例番号

|            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|
| 01-015-001 | 13-028-005 | 13-028-006 | 13-028-004 |
| 13-072-001 | 13-132-004 | 13-132-007 | 13-132-008 |
| 23-001-008 | 33-013-004 | 35-001-001 | 38-019-001 |
| 40-029-001 | 46-019-002 | 46-019-003 | 40-059-012 |
| 12-023-011 | 13-093-004 | 13-093-005 | 12-003-010 |
| 12-003-011 | 21-003-025 | 21-003-026 | 31-004-004 |

### (2) データ訂正

| 割付調整因子に関わる修正申請 (修正不可) |   | 割付調整因子以外の修正申請 |    |
|-----------------------|---|---------------|----|
| 性別                    | 2 | 初期登録          | 37 |
| 生年月 (70 歳)            | 3 | 追跡調査          | 34 |
| 危険因子                  | 1 |               |    |

・危険因子が「糖尿病 なし」であるが、その他の既往歴、合併症が「糖尿病性網膜症 あり」の症例について問い合わせを行い、「糖尿病性網膜症 なし」に訂正 (15 症例)

・その他の既往歴、合併症が 5 項目すべて「あり」の症例について問い合わせを行い、すべて「なし」に訂正 (18 症例)

・服薬開始日までの期間が割付登録日より 3 ヶ月以上経過していた 24 症例に対して問い合わせを行い、日にちを訂正 (6 症例)

## 8. 安全性：有害事象について (2006年12月31日時点)

報告件数 210 件 (170 例 イベントあり 3 例含む)

有害事象確定 162 例 (イベントから有害事象へ判定された 8 例含む)

プロトコール治療（継続 54 例、中止 111 例、調査不能 5 例）

\*報告件数（ ）内は一斉調査時報告件数

| 有害事象の種類                             | 報告件数   | 確定件数 |
|-------------------------------------|--------|------|
| (1)消化管出血                            | 8(4)   | 6    |
| (2)消化性潰瘍（胃・十二指腸）                    | 7(4)   | 5    |
| (3)逆流性食道炎                           | 3(2)   | 2    |
| (4)びらん性胃炎                           | 5(4)   | 4    |
| (5)胃部・腹部不快感                         | 42(31) | 40   |
| (6)胸やけ                              | 13(12) | 13   |
| (7)胃痛・腹痛                            | 27(19) | 25   |
| (8)嘔気                               | 7(2)   | 4    |
| (9)胃部・腹部圧迫感                         | 4(2)   | 3    |
| (10)その他<br>皮下出血、貧血、めまい、頭痛、食欲不振、便秘など | 94(70) | 93   |

## 9. イベントについて（2006年12月31日時点）

報告件数 64 件（62 例）

イベント確定（1次エンドポイント：14 件、2次エンドポイント：18 件）

プロトコール治療（継続 33 例、中止 27 例、調査不能 2 例）

\*報告件数（ ）内は一斉調査時報告件数

| イベントの種類         | 報告件数   | 判定結果      |           |    |           |     |
|-----------------|--------|-----------|-----------|----|-----------|-----|
|                 |        | 1次エンドポイント | 2次エンドポイント | 保留 | 否定（有害事象等） | 未判定 |
| 合計              | 64(51) | 14        | 18        | 15 | 15        | 2   |
| (1)死亡           |        |           |           |    |           |     |
| 脳梗塞             | 1(1)   | 1         |           |    |           |     |
| 脳出血             | 1(0)   |           |           |    |           | 1   |
| くも膜下出血          |        |           |           |    |           |     |
| 心筋梗塞            | 1(1)   | 1         |           |    |           |     |
| その他の脳・心血管系イベント  |        |           |           |    |           |     |
| 脳・心血管系イベント以外の要因 | 10(7)  |           | 9         | 1  |           |     |
| (2)非致死性脳血管障害    |        |           |           |    |           |     |
| 脳梗塞             | 14(12) | 9         |           | 3  | 1         |     |
| 脳出血             | 2(0)   | 1         |           | 1  |           |     |
| くも膜下出血          |        |           |           |    |           |     |
| その他の脳血管系イベント    | 1(1)   | 1         |           |    | 1         |     |

|                                 |        |   |   |   |   |   |
|---------------------------------|--------|---|---|---|---|---|
| (3)非致死性心筋梗塞                     | 4(4)   | 1 |   | 2 | 1 |   |
| (4)一過性脳虚血発作                     | 10(10) |   | 1 | 6 | 3 |   |
| (5)狭心症                          | 10(8)  |   | 4 | 1 | 4 |   |
| (6)外科手術またはインターベンションを要する動脈硬化性疾患  | 7(6)   |   | 3 | 1 | 3 | 1 |
| (7)輸血または入院を要する重篤な頭蓋外出血（消化管出血など） | 3(1)   |   | 1 |   | 2 |   |

## 10. その他、各種連絡

### (1)委員会等の開催

イベント・有害事象判定委員会 11月22日

心血管イベント判定委員会 11月26日

脳血管イベント判定委員会 12月2日

第11回ステアリングコミッティー 12月9日

### (2)目標症例数、登録期間の変更

目標症例数 10,000例 → 15,000例

登録期間 2006年9月まで → 2007年3月まで

## PHAS-J モニタリングレポート 事務局用 (2007/1/25 現在)

### 1: 研究管理情報

1-1 研究名: わが国の高血圧症における原発性アルドステロン症の実態調査研究  
Primary Hyperaldosteronism in Japan

1-2 主任研究者:  
成瀬 光栄 (独立行政法人 国立病院機構 京都医療センター 臨床研究部)

1-3 研究事務局: 京都医療センター

1-4 統計解析責任者:  
石塚 直樹 (国立国際医療センター研究所 地域保健医療研究部 予防医学研究室)

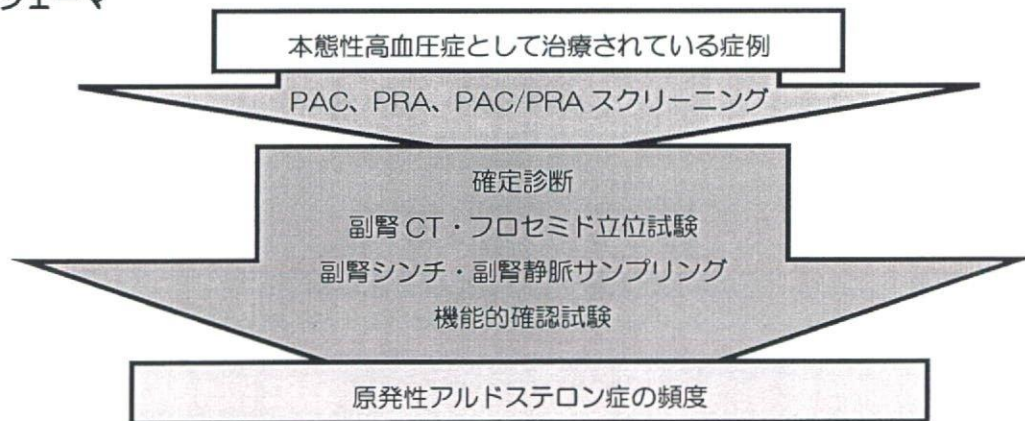
1-5 データ管理責任者:  
山崎 カ (東京大学医学部 クリニカルバイオインフォマティクス)

1-6 担当データマネージャー: (財)国際協力医学研究振興財団  
臨床研究データマネージメントセンター (JCRAC) 鈴木知子、内田久美、岩本智子

1-7 試験日程:  
症例登録期間 2005年4月1日~2006年8月 目標症例数: 3500 症例  
2006年8月31日にて新規症例登録期間終了  
2006年9月30日にて web への新規登録症例の入力可能期間終了

### 2: 研究概要

#### 2-1 シェーマ



#### 2-2 対象:

適格基準: 外来通院中 (および可能な場合は入院中も可) で下記のいずれかにあてはまる高血圧患者

- 1) すでに高血圧症と診断され降圧薬服用中の患者
- 2) 未治療の場合は、

外来受診時の坐位収縮期圧  $\geq 140$  mmHg あるいは拡張期圧  $\geq 90$  mmHg の患者

性別: 問わない

年齢: 20歳以上75歳以下 (年齢は本人からの同意取得の観点から20歳以上、後述するフロセミド立位試験施行における安全性の観点から75歳以下とする)

除外基準: プロトコール参照

2-3 評価項目: プロトコール参照

2-4 目標症例: 3500 症例