

プラバスタチンによる心血管系疾患の一次予防： 日本における前向き無作為化比較試験 MEGA Study の成績

Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study):
a prospective randomised controlled trial

中村治雄, 荒川規矩男, 板倉弘重, 北島 顕, 後藤由夫, 豊田隆謙, 中谷矩章, 西本昭二, 村中正治, 山本 章, 水野杏一,
大橋靖雄, および MEGA Study グループ

■ 要 旨

背景: 日本における高脂血症患者からの直接のエビデンスの蓄積が十分でないため、日本の高脂血症治療においてはエビデンスに基づいた治療の妨げとなっていた。本試験の目的は、欧米人を対象に得られた HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)療法に関するエビデンスが、日本において適用されるかどうかを検討することである。

方法: 前向き無作為化オープンラベル比較試験において、冠動脈疾患または脳卒中の既往のない高脂血症(総コレステロール値 5.69～6.98 mmol/L)患者を対象に、食事療法単独群または食事療法+プラバスタチン(10～20 mg/日)併用群に割り付けた。一次評価項目は冠動脈疾患の発症とした。統計解析は intention-to-treat 法に従って実施した。本試験は、No. NCT00211705 として ClinicalTrials.gov に登録されている。

結果: 3,966 例が食事療法単独群に、3,866 例が食事療法+プラバスタチン併用群に無作為に割り付けられた。平均追跡期間は 5.3 年。試験終了時における同意撤回、死亡、または追跡不能症例数は、食事療法単独群および食事療法+プラバスタチン併用群でそれぞれ 471 例および 522 例であった。食事療法単独群および食事療法+プラバスタチン併用群において、平均総コレステロール値はそれぞれ 2.1% (6.27→6.13 mmol/L) および 11.5% (6.27→5.55 mmol/L)、平均 LDL コレステロール値はそれぞれ 3.2% (4.05→3.90 mmol/L) および 18.0% (4.05→3.31 mmol/L) 低下した。冠動脈疾患の発症率は、食事療法単独群に比べて食事療法+プラバスタチン併用群で有意に低下した(101 例 vs 66 例, ハザード比 0.67, 95% 信頼区間 0.49～0.91, $p=0.01$)。癌または他の重篤な有害事象の発生率については、両群間に差を認めなかった。

結果の解釈: 日本において承認用量プラバスタチン療法は、欧米における高用量プラバスタチン療法と同等に冠動脈疾患リスクを低下させる。

■ 緒 言

いくつかの大規模な一次および二次予防試験において、脂質低下療法が冠動脈疾患の発症率と再発率を約 20～40% 低下させることが報告されている¹⁻¹⁰。しかしながら、これらの多くは、日本に比べて冠動脈疾患の発

症率の高い欧米における報告であり^{11,12}、日本では、血清脂質値の低下と冠動脈疾患リスク低下との関連を検討した研究はほとんど実施されていない。日本は、欧米に比べて冠動脈疾患の発症率は約 3 分の 1 と低く、脳卒中の発症率は約 2 倍高い。また、生活習慣も異なることから、欧米で実施された臨床試験の結果をそのま

注) コレステロール値は 1 mmol/L × 38.67, トリグリセリド値は 1 mmol/L × 88.57 にて換算できます。

ま日本の高脂血症患者に適用し得るかどうかについては議論の余地があった。

本無作為化比較試験は、HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)による冠動脈疾患の一次予防効果を、日本の日常診療において検討するためにデザインされた。本試験では、欧米人を対象に実施された先行の大規模臨床試験よりも少ない、日本における承認用量のプラバスタチンが用いられている。したがって、本試験で得られた結果は、日本における高脂血症治療の有用な指針となろう。

■ 方法

対象

PROBE (prospective, randomised, open-labelled, blind-endpoint)¹³法に基づく本試験の詳細は、以前に報告した¹⁴。概略すると、総コレステロール値5.69～6.98 mmol/Lの高脂血症患者で、年齢40～70歳、体重40 kg以上の男性および閉経後女性を対象に、1994年2月から1999年3月に登録を行った。主な除外基準は、家族性高コレステロール血症および冠動脈疾患または脳卒中の既往とした。他の除外基準については以前に報告した¹⁴。すべての登録基準を満たした外来患者から文書による同意を得た後、中央測定施設にて血清脂質値を集中測定し、無作為化に対する適格性を確認した。本試験は、ヘルシンキ宣言および厚生労働省の市販後調査に関する省令に従って実施された。

方法

コンピュータを用いた置換ブロック法により、適格患者を食事療法単独群または食事療法+プラバスタチン併用群に無作為に割り付けた。なお、患者は性別、年齢、参加施設によって層別した。追跡期間は当初5年間と設定したが、モニタリング委員会の勧告に基づき、イベント数を増やすためにさらに5年間試験を継続した。したがって、5年目に試験延長の同意を得た患者については2004年3月末まで追跡を継続した。

追跡調査は無作為化後1カ月、3カ月、6カ月、およびそれ以降は6カ月ごとに行った。各来院時に担当医師が治療コンプライアンス、他の併用薬の使用、イベントおよび有害事象の発現、および血清脂質、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、クレアチンキナーゼ(CK)を含む

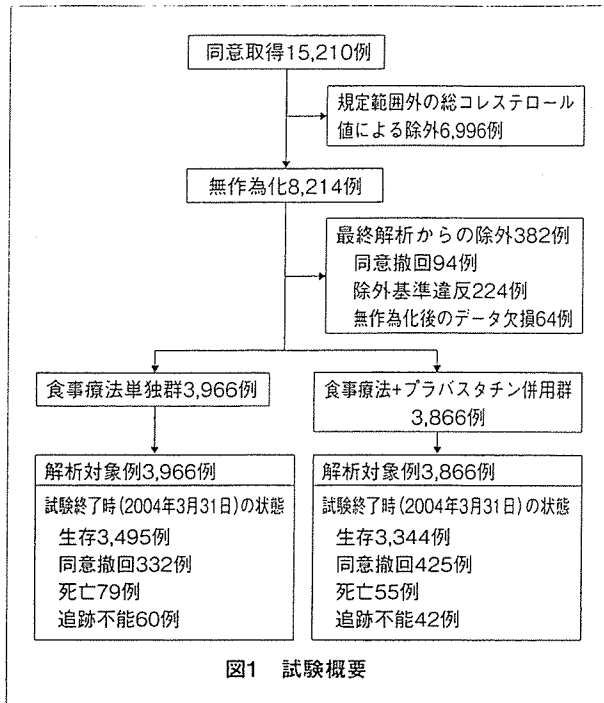
臨床検査値に関するデータを収集した。さらに、1年ごとに心電図所見による評価を行った。症例報告書の正確性を維持するために、試験終了時に、全症例において、発現したすべてのイベントおよび有害事象について再確認した。

両群とも、米国NCEP step I diet¹⁵に基づく食事療法が実施された。食事療法単独群では、試験期間を通じて同食事療法のみが実施された。ただし、患者の脱落を防止するために担当医師が有用と認めた場合は、弱い脂質低下作用を示す植物ステロールおよびビタミン剤(ガンマオリザノール、酪酸リボフラビン、パンテチン)を処方できるものとした。食事療法+プラバスタチン併用群におけるプラバスタチンの開始用量は10 mg/日とし、追跡期間中、総コレステロール値が5.69 mmol/L以下に低下しない場合は、担当医師の判断により最大20 mg/日まで増量可能とした。なお、本用量は、欧米で承認されている用量(20～40 mg/日)に比べて低く設定されている。また、両群とも、割り付けた治療を強化しても総コレステロール値が6.98 mmol/Lを超える場合は、スタチン療法を含む他の積極的な治療法に切り替えられるものとした。独立のデータセンターが全患者の総コレステロール値をモニタリングし、上昇を認めた場合は担当医師に通告した。両群とも、合併症に対する治療に制限は加えなかった。

一次評価項目は、致死性/非致死性心筋梗塞、狭心症、心臓死/突然死、および冠動脈血行再建術の施行のいずれかである冠動脈疾患の発症とした。二次評価項目は、脳卒中、冠動脈疾患+脳梗塞、すべての心血管系疾患の発症、および総死亡とした。担当医師は3～6カ月ごとに各患者のデータを収集し、症例報告書に記載した。治療の割り付けについて知らされていない評価委員会が全評価項目を精査し、必要に応じて担当医師から追加情報を入手した。評価項目の判定基準については以前に報告した¹⁴。

統計解析

症例数の設定根拠については以前に報告した¹⁴。概略すると、日本の統計データに基づき¹⁶、致死性/非致死性冠動脈疾患の発症率を約5.6/1,000人・年とし、冠動脈疾患に関する複合イベント発生率が食事療法単独群および食事療法+プラバスタチン併用群において、それぞれ10%および40%低下すると仮定した。これらの



仮定に基づいて算出された総症例数 8,000 例は、脱落率 20% を考慮した上で $\alpha = 0.10$ (両側検定) の時に 80% を超える検出力であった。解析は、intention-to-treat に従った¹⁷⁾。

最終解析対象例の選別については、ベースラインデータに基づき、治療の割り付けについて知らされていない評価委員会が試験終了前までに決定した。一次および二次評価項目の累積イベント曲線は、Kaplan-Meier 法により推定した。両群のイベント発生率は、log-rank 検定を用いて比較した。ハザード比と信頼区間は、Cox 比例ハザードモデルによって推定した。また、同様の方法を用いてサブグループ解析を行い、性別、年齢、高コレステロール値、LDL コレステロール値、HDL コレステロール値、トリグリセリド値、糖尿病、高血圧、body mass index、および現在または過去の喫煙歴を含む種々のリスク因子と治療群との間の交互作用を、Cox 比例ハザードモデルにより検討した。さらに、試験の延長が及ぼす影響を確認するため、当初の追跡予定期間である 5 年間における解析も同様に行った。 p 値は両側検定によって推定した。すべての p 値は両側で、統計解析は SAS version 8.2 を用いて行った。

統計解析計画に従って、2000 年 9 月、2001 年 9 月、および 2002 年 9 月に 3 回の中間解析を行った。一次および二次評価項目の中間解析における検定の多重性については、O'Brien-Fleming 法¹⁸⁾により補正した。一次お

表1 ベースライン特性

	食事療法単独群 (3,966例)	食事療法+プラバスタチン 併用群 (3,866例)
患者背景		
年齢 (歳)	58.4 (7.2)	58.2 (7.3)
女性	2,718 (69%)	2,638 (68%)
Body mass index (kg/m ²)	23.8 (3.0)	23.8 (3.1)
収縮期血圧 (mmHg)	132.4 (16.8)	132.0 (16.8)
拡張期血圧 (mmHg)	78.8 (10.2)	78.4 (10.4)
高血圧*	1,664 (42%)	1,613 (42%)
糖尿病*	828 (21%)	804 (21%)
現在または過去の喫煙歴	791 (20%)	823 (21%)
男性	620 (50%)	660 (54%)
女性	171 (6%)	163 (6%)
血清脂質値		
総コレステロール値 (mmol/L)	6.27 (0.31)	6.27 (0.31)
トリグリセリド値 (mmol/L) †	1.44 (1.07-2.02)	1.44 (1.08-1.99)
HDLコレステロール値 (mmol/L)	1.49 (0.39)	1.49 (0.38)
LDLコレステロール値 (mmol/L)	4.05 (0.45)	4.05 (0.46)
リポ蛋白 (a) 値 (mmol/L)	0.88 (0.90)	0.88 (0.93)
併用薬		
降圧薬	1,549 (39%)	1,491 (39%)
Ca拮抗薬	1,048 (26%)	1,017 (26%)
ACE阻害薬/A-II受容体拮抗薬	512 (13%)	473 (12%)
β 遮断薬	329 (8%)	318 (8%)
利尿薬	128 (3%)	111 (3%)
アスピリン	42 (1%)	36 (1%)

*医師による報告。†中央値 (四分位範囲)。特に記載のないデータは、平均値 (SD) または症例数 (%) を示す。

よび二次評価項目について、最終解析では 0.0495 を有意水準とした。本試験は、No. NCT00211705 として ClinicalTrials.gov に登録されている。

資金提供元の役割

試験デザイン、データの収集・解析・解釈、または報告書の作成にあたり、スポンサーの関与はなかった。本試験のあらゆるデータの取り扱いと出版に関する最終責任は、執筆者が負うものとする。

結果

図 1 に本試験の概要を示す。解析対象例 7,832 例中、2,223 例が試験の延長に同意し、1,013 例が拒否した。残りの 4,596 例が 5 年間の試験を完了した。評価対象患者のベースライン特性を表 1 に示す。

7,730 例 (98.7%) に対して、5 年またはそれ以上の期間で消息確認を完了した。追跡症例数は両群とも同等であった。延べ追跡期間は 41,195 人・年 (平均 5.3 年) であった。食事療法単独群で、無作為化後 1 年、5 年、

9年目にスタチン(そのほとんどはプラバスタチン)投与を受けていた患者の割合は、それぞれ9%, 25%, 41%であった。食事療法+プラバスタチン併用群で、同1年、5年、9年目にプラバスタチンの投与を継続していた患者の割合は、それぞれ95%, 90%, 89%であった(表2)。

同群におけるプラバスタチンの平均用量は8.3 mg/日であった。抗血栓薬、降圧薬、および糖尿病治療薬を含む他の併用薬の使用状況は両群とも同等であった(データ未提示)。

平均追跡期間5.3年における両群の冠動脈疾患発症

表2 患者の来院状況と脂質低下薬の使用状況

	1年目	3年目	5年目	7年目	9年目
食事療法単独群					
症例数*	3,814	3,627	2,604	455	237
実際の来院数†	3,705	3,354	2,291	447	222
脂質低下薬なし	3,070 (83)	2,398 (71)	1,518 (66)	259 (58)	115 (52)
プラバスタチン	311 (8)	586 (17)	520 (23)	147 (33)	86 (39)
他のスタチン	20 (1)	49 (1)	43 (2)	6 (1)	5 (2)
他の脂質低下薬	304 (8)	321 (10)	210 (9)	35 (8)	16 (7)
食事療法+プラバスタチン併用群					
症例数*	3,678	3,473	2,545	467	259
実際の来院数†	3,574	3,251	2,252	451	242
プラバスタチン20 mg	230 (6)	461 (14)	374 (17)	114 (25)	54 (22)
プラバスタチン15 mg	4 (0.1)	12 (0.4)	10 (0.4)	3 (0.7)	3 (1)
プラバスタチン10 mg	2,896 (81)	2,322 (71)	1,522 (68)	285 (63)	152 (63)
プラバスタチン5 mg	265 (7)	207 (6)	130 (6)	15 (3)	7 (3)
他のスタチン	6 (0.2)	7 (0.2)	17 (0.8)	3 (0.7)	5 (2)
他の脂質低下薬	14 (0.4)	29 (1)	22 (1)	8 (2)	5 (2)
脂質低下薬なし	159 (4)	213 (7)	177 (8)	23 (5)	16 (7)

*総死亡に対するリスク症例数。†病院を訪れた患者数。複数のカテゴリーに該当する患者は、表中の上方のカテゴリーに入れた。データは症例数(%)を示す。

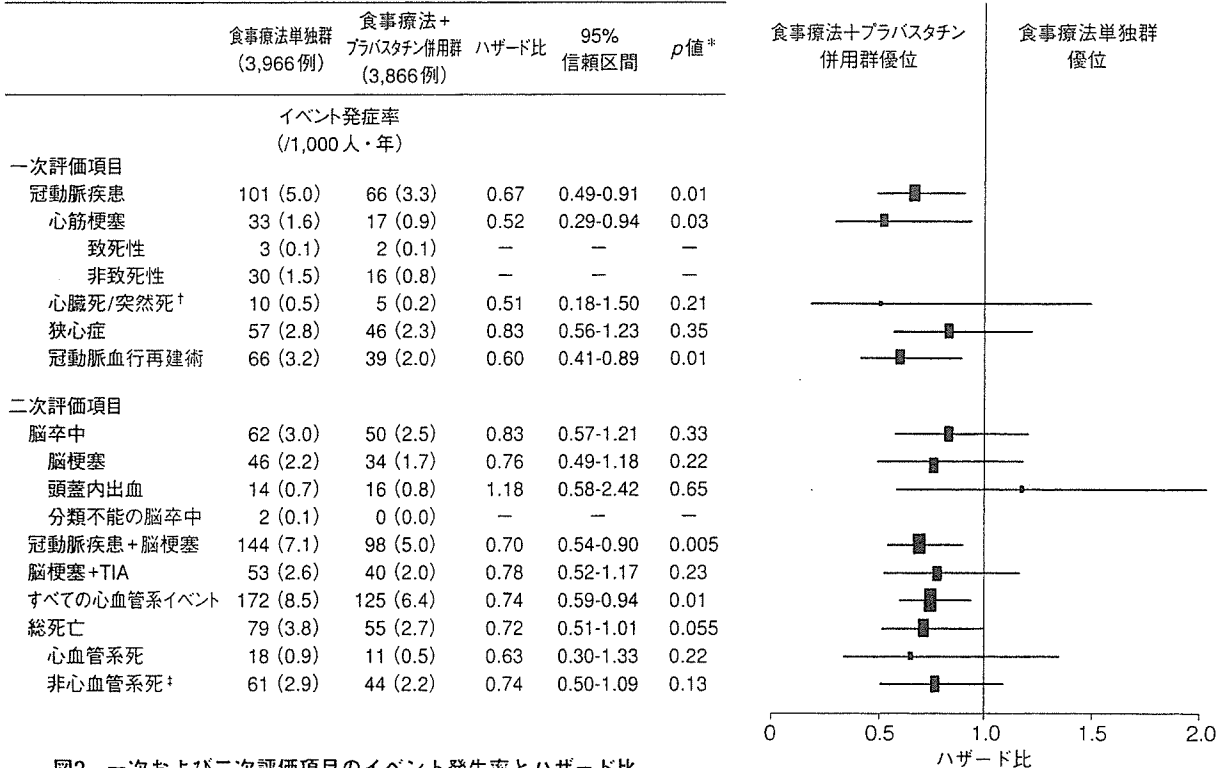


図2 一次および二次評価項目のイベント発症率とハザード比

TIA:一過性脳虚血発作。*log-rank検定による。†心臓死/突然死は、24時間以内に生じる原因不明の死亡と定義。‡原因不明の死亡を含む(食事療法単独群13例, 食事療法+プラバスタチン併用群4例で発生)。バーは相対リスクと95%信頼区間を表し、正方形の大きさはイベント発生数に比例する。

率を図2に、一次および二次評価項目のKaplan-Meier曲線を図3に示す。冠動脈疾患の発症率は、食事療法単独群に比べて食事療法+プラバスタチン併用群で有意に低下した(ハザード比0.67, 95%信頼区間0.49~0.91, $p=0.01$)。1回の冠動脈疾患の発症イベントを予防するのに必要な治療症例数(NNT: Number Needed to Treat)は、119であった。心筋梗塞の発症率も、食事療法単独群に比べて食事療法+プラバスタチン併用群で有意に低下した(同0.52, 0.29~0.94, $p=0.03$; NNT 255)。また、プラバスタチン療法は、食事療法単独群に比べて脳卒中の発症率を低下させたが、その差は有意ではなかった(同0.83, 0.57~1.21, $p=0.33$)。

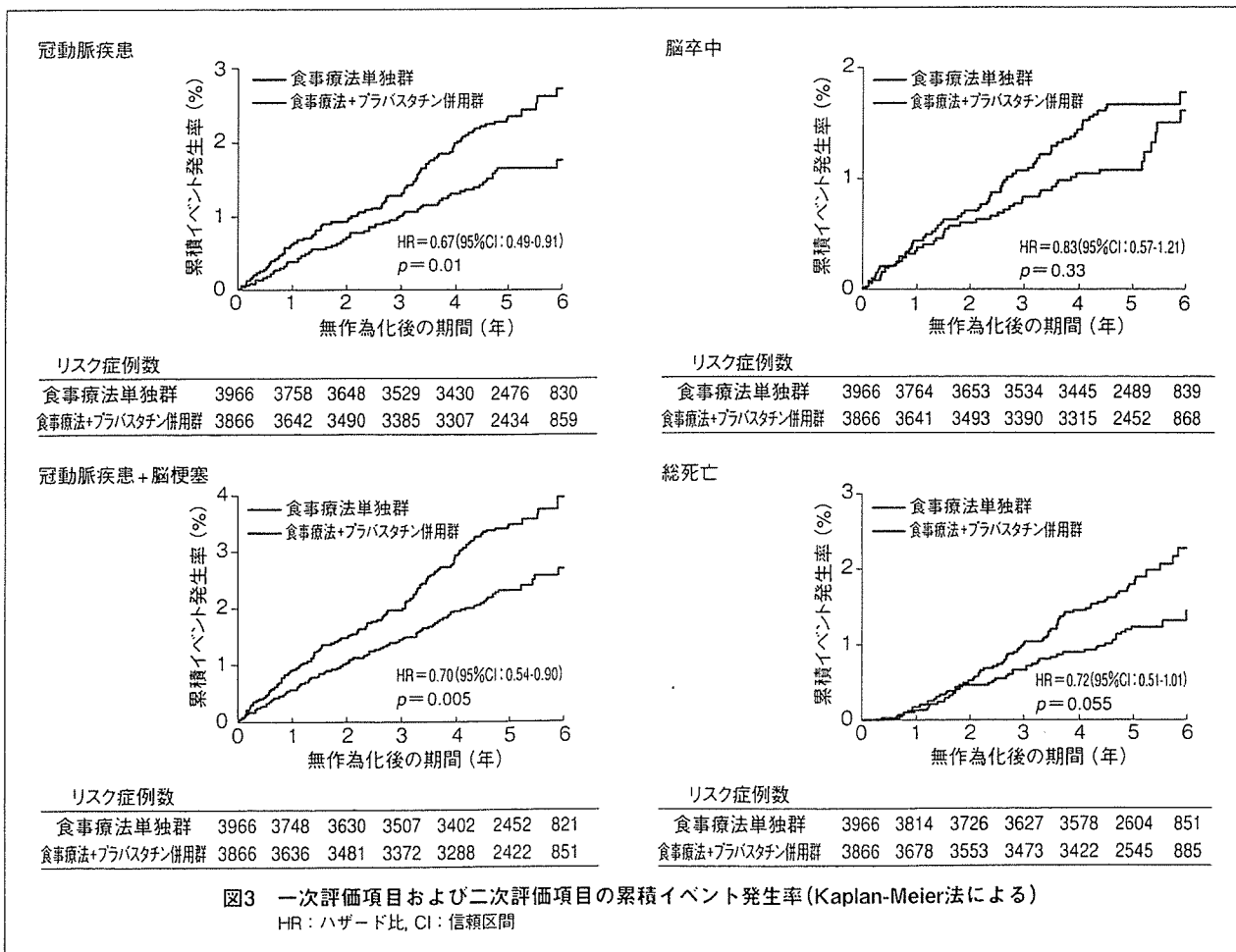
虚血性心疾患および脳血管疾患に対するプラバスタチンの総合的な治療効果を検討するために、冠動脈疾患+脳梗塞の発症率を評価した(図2)。冠動脈疾患+脳梗塞の発症率は、食事療法単独群に比べて食事療法+プラバスタチン併用群で有意に低下した(同0.70, 0.54~0.90, $p=0.005$; NNT 91)。すべての心血管系疾患も、食事療法単独群に比べて食事療法+プラバ

スタチン併用群で有意に低下した(同0.74, 95%CI 0.59~0.94, $p=0.01$; NNT 91)。

総死亡は、食事療法単独群に比べてプラバスタチンによる治療で低下したが、その差は有意ではなかった(同0.72, 0.51~1.01, $p=0.055$; 図2)。さらに、プラバスタチンによる冠動脈疾患リスク低下効果について、各リスク因子の影響を検討するためにサブグループ解析を行ったところ、それらの間に有意な交互作用は認められなかった(図4)。

次に、試験を延長した患者について、無作為化後5年目における評価と試験終了時における評価を比較したところ、冠動脈疾患および冠動脈疾患+脳梗塞に対するリスク低下効果は、両時点とも同等であった(表3)。一方、脳卒中発症率および総死亡については、5年目の時点では有意な低下が認められたが(それぞれ $p=0.03$, $p=0.048$)、試験終了時には認められなかった(表3)。

表4に試験期間中の血清脂質値の変化を示す。平均総コレステロール値および同LDLコレステロール値は、食事療法単独群に比べて食事療法+プラバスタチン群



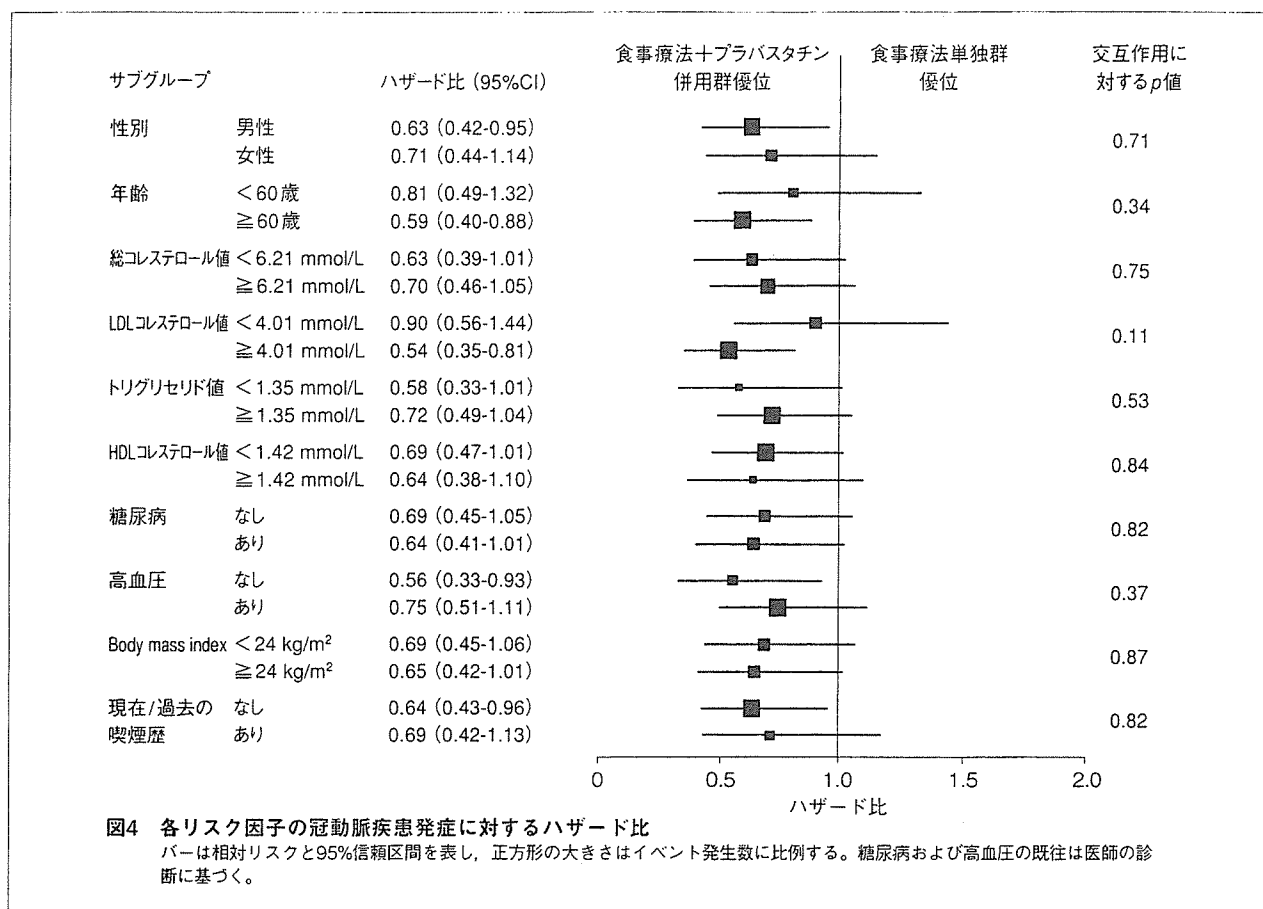


表3 無作為化後5年目および試験終了時における主要評価項目の比較

	5年目 (35,962人・年)				試験終了時 (41,195人・年)			
	食事療法単独群	食事療法+プラバスタチン併用群	ハザード比 (95%信頼区間)	p値	食事療法単独群	食事療法+プラバスタチン併用群	ハザード比 (95%信頼区間)	p値
冠動脈疾患	85 (4.8)	57 (3.3)	0.70 (0.50-0.97)	0.03	101 (5.0)	66 (3.3)	0.67 (0.49-0.91)	0.01
リスク症例数	2,476	2,434			223*	249*		
冠動脈疾患+脳梗塞	127 (7.1)	81 (4.7)	0.66 (0.50-0.87)	0.003	144 (7.1)	98 (5.0)	0.70 (0.54-0.90)	0.005
リスク症例数	2,452	2,422			223*	243*		
脳卒中	61 (3.4)	38 (2.2)	0.65 (0.43-0.97)	0.03	62 (3.0)	50 (2.5)	0.83 (0.57-1.21)	0.33
リスク症例数	2,489	2,452			233*	248*		
総死亡	66 (3.6)	43 (2.4)	0.68 (0.46-1.00)	0.048	79 (3.8)	55 (2.7)	0.72 (0.51-1.01)	0.055
リスク症例数	2,604	2,545			237*	249*		

*9年目の時点におけるリスク症例数。データは発現数 (発症率/1,000人・年) を示す。

で有意に低下した (総コレステロール値: -2% vs -11%, $p < 0.0001$; LDLコレステロール値: -3% vs -18%, $p < 0.0001$; 表4)。HDLコレステロール値は、食事療法単独群および食事療法+プラバスタチン群においてそれぞれ2%および5%上昇、トリグリセリド値はそれぞれ2%および7%低下した (それぞれ $p < 0.0001$, $p < 0.0015$; 表4)。

両群における癌の発症率を表5に示す。すべての癌の発症率と部位別、および癌の種類別発症率について、

両群間に差はみられなかった。

100 IU/Lを超える異常のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値およびアラニンアミノトランスフェラーゼ値は、食事療法単独群では3,729例中55例 (1.4%) および104例 (2.8%), 食事療法+プラバスタチン併用群では3,869例中50例 (1.3%) および107例 (2.8%)に認められた。また、500 IUを超える異常のクレアチンキナーゼ値は、食事療法単独群では3,738例中98例 (2.6%), 食事療法+プラバスタチン併用群では3,629例中111例

表4 試験期間中の血清脂質値の変化

	食事療法単独群	食事療法+プラバスタチン併用群	p値*
総コレステロール値			
ベースライン	6.27	6.27	
1年目	6.19 (-1%)	5.52 (-12%)	<0.0001
5年目	6.09 (-3%)	5.52 (-12%)	<0.0001
9年目	5.94 (-5%)	5.41 (-14%)	<0.0001
追跡期間中の平均値	6.13 (-2%)	5.55 (-11%)	<0.0001
LDLコレステロール値			
ベースライン	4.05	4.05	
1年目	3.97 (-2%)	3.30 (-19%)	<0.0001
5年目	3.84 (-5%)	3.28 (-19%)	<0.0001
9年目	3.67 (-9%)	3.17 (-22%)	<0.0001
追跡期間中の平均値	3.90 (-3%)	3.31 (-18%)	<0.0001
トリグリセリド値†			
ベースライン	1.44	1.44	
1年目	1.33 (-8%)	1.24 (-14%)	<0.0001
5年目	1.30 (-10%)	1.25 (-13%)	0.0038
9年目	1.37 (-5%)	1.21 (-16%)	0.0092
追跡期間中の平均値	1.41 (-2%)	1.34 (-7%)	0.0015
HDLコレステロール値			
ベースライン	1.49	1.49	
1年目	1.51 (1%)	1.56 (5%)	<0.0001
5年目	1.57 (5%)	1.59 (7%)	<0.0001
9年目	1.53 (3%)	1.61 (8%)	0.0516
追跡期間中の平均値	1.52 (2%)	1.56 (5%)	<0.0001

*食事療法+プラバスタチン併用群 vs 食事療法単独群。データは平均値(ベースラインからの変化率;%)を示す。†トリグリセリド値のみは中央値。単位はいずれもmmol/L。

(3.1%)に認められた。非心血管系死(図2)または重篤な有害事象(データ未提示)については、両群間に差を認めなかった。横紋筋融解症は両群とも発症しなかった(データ未提示)。

■ 考 察

本試験により、日本における承認用量プラバスタチン療法は、高脂血症患者の冠動脈疾患リスクを低下し得ることが示された。しかも、その効果は、総コレステロールおよびLDLコレステロール値の軽度～中等度低下によってもたらされることが示唆された。すなわち、HDLコレステロール値の高い日本の高脂血症患者などの低リスク患者では、強力な脂質低下療法を行わなくても、一次予防として適切かつ有益な冠動脈疾患リスク低下効果が得られる可能性がある。

本試験はアジア人のみを対象として実施されたが、これまではアジア人患者に対して医師がエビデンスに基づいた決定を下すためのデータがなかった。生活習慣や身体的、遺伝的特徴が異なる欧米人患者について

表5 癌の発生率

	食事療法単独群	食事療法+プラバスタチン併用群	ハザード比(95%信頼区間)	p値
すべての癌	126 (10;6.2)	119 (11;6.0)	0.97(0.76-1.25)	0.81
消化器癌	65 (6;3.2)	58 (1;2.9)	0.91(0.64-1.30)	0.62
呼吸器癌	13 (1;0.6)	10 (1;0.5)	0.80(0.35-1.82)	0.59
乳癌	15 (2;0.7)	10 (2;0.5)	0.69(0.31-1.53)	0.35
女性性器癌	10 (1;0.7)	14 (5;1.0)	1.45(0.64-3.27)	0.37
その他	30 (2;1.5)	30 (2;1.5)	1.03(0.62-1.71)	0.91

データは発現数(無作為化後6か月以内の発現数;発症率/1,000人・年)を示す。女性性器癌については、各群における女性を対象に算出した(食事療法単独群:2,637例, 食事療法+プラバスタチン併用群2,559例)。

の結果をアジア人に適用し得るかどうかは不明であった。本試験の結果から、アジア人は、スタチン療法によるベネフィットを欧米人と同等に得られることが明らかとなった。

本試験と先行の一次予防試験とでは、患者集団に重要な違いがある。本試験対象患者におけるベースラインの平均HDLコレステロール値は、West of Scotland Coronary Prevention study (WOSCOPS)¹ および Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)² に比べて高かった(それぞれ1.49 vs 1.14 および 0.98 mmol/L)。また、本試験において平均HDLコレステロール値は男女とも同等に高く(それぞれ1.37 および 1.54 mmol/L)、平均body mass indexは正常範囲内にあった(WOSCOPSは26 kg/m², AFCAPS/TexCAPSは27 kg/m²)。さらに、女性の割合が68.4%と、WOSCOPSの0% および AFCAPS/TexCAPSの15%に比べて高かった。なお、本試験対象患者におけるベースライン特性は、日本でこれまで実施されたスタチンに関する観察研究と一致していた^{19, 20}。

本試験における食事療法単独群の致死性/非致死性心筋梗塞および心臓死/突然死の発症率は、同等の追跡期間におけるWOSCOPS¹の約7分の1、AFCAPS/TexCAPS²の3分の1の値であった。この発症率の差は、国別の発症状況調査による結果と同様の傾向を示していた。American Heart Associationのデータでは、35～74歳の冠動脈疾患による死亡率は男女とも日本が最も低く(それぞれ53 および 17/100,000人・年)、スコットランド(それぞれ247 および 98/100,000人・年)と米国(それぞれ187 および 77/100,000人・年)では極めて高かった¹²。すなわち、本試験の重要な特徴として、対象患者の冠動脈疾患リスクが先行の一次予防試験における対象患者に比べて低いことが挙げられる。本試験対象患

者において冠動脈疾患の発症率が低い要因としては、先行の試験に比べて女性の割合が高いこと、平均HDLコレステロール値が高いこと、平均body mass indexが低いことに加えて、脂肪分が少なく魚を多く摂る食習慣が推測される。

本試験により、冠動脈疾患リスクの程度にかかわらず、また、ベースラインのHDLコレステロール値が高い場合でも、スタチン療法は冠動脈疾患を予防することが明らかとなった。また、年齢、ベースラインの血清脂質値、高血圧や糖尿病などの合併症を含む種々の人口統計学的因子にかかわらず、スタチン療法は一次予防に有効であった(図4)^{1,2,8}。ただし本試験では、LDLコレステロール低値(<4.01 mmol/L)群におけるリスク低下率が小さかったことから、本患者群におけるスタチンの効果についてはさらに検討を進める必要がある。

本試験において、食事療法+プラバスタチン併用群では、食事療法単独群に比べて冠動脈疾患リスクが33%低下した。その絶対リスク低下率は0.8%(95%CI: 0.2~1.5)であり、NNTは119であった。このNNTの値は先行の試験に比べて高く^{1,2,10}、低リスク群に対する至適療法を検討するのに有用な情報を与えるものとなった。また、本試験で認められた冠動脈疾患リスクの低下率は、先行の試験における総コレステロールまたはLDLコレステロール値の低下率から予想される値に比べて大きかった。Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial^{21, 22}では、総コレステロール値の1%の低下が冠動脈疾患リスクの約2%の低下と関連することが示されている。それに対して本試験では、食事療法+プラバスタチン併用群における総コレステロールおよびLDLコレステロール値の低下率が、先行の試験(総コレステロール値の低下率15~24%, LDLコレステロール値の低下率23~35%)に比べて小さかったにもかかわらず、冠動脈疾患発症率は著しく低下した。欧米人に対する半分の用量で冠動脈疾患リスクが低下した理由については不明であり、さらなる検討が必要であろう。可能性としては、偶然、食事療法の相乗効果、プラバスタチンの多面的作用が考えられた。また、日本での食習慣がプラバスタチンに対する感受性を高める可能性、および血清脂質値のわずかな低下が有益な冠動脈疾患リスクの低下をもたらした可能性も推測される。最近実施された二次予防試験では、高用量スタチンによる積極的な治療が、冠動脈疾患リ

スクをさらに低下させることが示されている²³⁻²⁵。しかし、一次予防においては、総コレステロールおよびLDLコレステロール値の低下率とリスク低下率との関連について検討した先行試験のサブ解析の結果²⁶と本試験の結果が、重要な情報を与えるものと考えられる。低リスク群で十分なリスク低下効果を得るために、総コレステロールおよびLDLコレステロール値をどの程度低下させるべきかについては、さらに検討する必要がある。

本試験において、アテローム性心血管系疾患リスクは約30%低下した。一方、試験終了時における脳卒中のリスク低下効果は予想に反して低く、その差は有意ではなかった。同様に、総死亡も有意な低下ではなかった。しかしながら、脳卒中および総死亡とも無作為化後5年目の解析ではリスク低下において有意差を認めている(表3)。すなわち、冠動脈疾患および冠動脈疾患+脳梗塞とは対照的に、脳卒中および総死亡については5年目と試験終了時とで解析結果が異なっていた。ただし総死亡については、その差はわずかであり、結果は両期間とも同等と考えられる。しかし、脳卒中については、偶発的な転帰の可能性を除外できない。食事療法単独群および食事療法+プラバスタチン併用群において、ベースラインと、試験延長に関する患者の同意を得る前、または後で患者特性に明らかな差はみられなかった。食事療法単独群では、5年目にスタチン療法に切り替えた患者の割合が比較的高かったことから、本解析ではより顕著な差を見出せなかった可能性がある。

低用量のOTCスタチンが冠動脈疾患の発症率を低下させる可能性について、多くの国で検討されている。その意味でも、日本における承認用量スタチン療法の長期の安全性と冠動脈疾患に対する効果についてエビデンスを提示した本試験のデータは有用であろう。最近、プラバスタチンのジェネリック薬が米国FDA (Food and Drug Administration)により承認され、低リスク患者が本試験で示されたベネフィットを妥当な自己負担費用で得られる可能性がでてきているが、実際に欧米の現行の保険制度においては、低リスク患者に対する特許切れスタチンの使用は認められていない。

Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Studyグループのメンバー

MEGA Studyグループのメンバーについては、オンラ

インウェブサイト上に詳細を記載している。

試験の担当

試験のデザイン, 実施, および解釈は, 筆者らが行った。無作為化, およびデータの収集と解析は, 受託研究機関が設立した独立データセンターが実施した。原稿は, 中村治雄, 中谷矩章, 水野杏一, 大橋靖雄から構成される MEGA Study 出版委員会が作成した。試験の統計部門は, 大橋靖雄が担当した。

利害関係

筆者らは, 本試験に関して三共株式会社から交通費助成金または講演謝礼金を受領した。荒川規矩男は三共株式会社の株式を保有することを報告している。中村治雄, 荒川規矩男, 板倉弘重, 中谷矩章, 西本昭二, 村中正治, 山本章, 水野杏一, および大橋靖雄は, 三共株式会社または Merk-Banyu, ファイザー株式会社から講演料を受領した。

謝辞

試験の最初の2年間は厚生労働省が研究資金を提供し, その後は三共株式会社(東京)が資金を提供した。試験参加者, 医師ならびに関係スタッフ, および共同研究者に感謝する。また, 原稿の批判的検討をいただいた Dr. James Shepherd, Dr. Frank M. Sacks および Dr. Andrew Tonkin に感謝の意を表す。

References

- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-07.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 participants with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-89.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-09.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. *JAMA* 2002; 288: 2998-3007.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757-67.
- Collhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
- WHO. World health statistics annual 1995. Geneva: WHO, 1996.
- American Heart Association. Heart and Stroke Statistical-2006 update. Dallas, TX, USA: American Heart Association, 2006.
- Hansson L, Hedner T, Dahlof B. Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) study. A novel design for intervention trials. *Prospective Randomized Open Blinded End-Point. Blood Press* 1992; 1: 113-19.
- Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study Group. Design and baseline characteristics of a study of primary prevention of coronary events with pravastatin among Japanese with mildly elevated cholesterol levels. *Circ J* 2004; 68: 860-67.
- National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP II). Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 1993.
- Kodama K, Sasaki H, Shimizu Y. Trend of coronary heart disease and its relationship to risk factors in a Japanese population. *Circ J* 1990; 54: 414-21.
- The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonized tripartite guideline: statistical principles for clinical trials E9. http://www.ich.org/MediaServer.jsr?@_ID=485&@_MODE=GLB (accessed July 19, 2006).
- O'Brien PC, DeMets DL. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 1979; 35: 549-56.
- Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002; 66: 1087-95.
- The Kyushu Lipid Intervention Study Group. Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia: The Kyushu Lipid Intervention Study. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7: 110-21.
- Anon. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-64.
- Anon. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; 251: 365-74.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. *JAMA* 2005; 294: 2437-45.
- West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97: 1440-45.



Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial

Haruo Nakamura, Kikuo Arakawa, Hiroshige Itakura, Akira Kitabatake, Yoshio Goto, Takayoshi Toyota, Noriaki Nakaya, Shoji Nishimoto, Masaharu Muranaka, Akira Yamamoto, Kyoichi Mizuno, Yasuo Ohashi, for the MEGA Study Group

Summary

Background Evidence-based treatment for hypercholesterolaemia in Japan has been hindered by the lack of direct evidence in this population. Our aim was to assess whether evidence for treatment with statins derived from western populations can be extrapolated to the Japanese population.

Methods In this prospective, randomised, open-labelled, blinded study, patients with hypercholesterolaemia (total cholesterol 5.69–6.98 mmol/L) and no history of coronary heart disease or stroke were randomly assigned diet or diet plus 10–20 mg pravastatin daily. The primary endpoint was the first occurrence of coronary heart disease. Statistical analyses were done by intention to treat. This trial is registered at ClinicalTrials.gov, number NCT00211705.

Findings 3966 patients were randomly assigned to the diet group and 3866 to the diet plus pravastatin group. Mean follow-up was 5.3 years. At the end of study, 471 and 522 patients had withdrawn, died, or been lost to follow-up in the diet and diet plus pravastatin groups, respectively. Mean total cholesterol was reduced by 2.1% (from 6.27 mmol/L to 6.13 mmol/L) and 11.5% (from 6.27 mmol/L to 5.55 mmol/L) and mean LDL cholesterol by 3.2% (from 4.05 mmol/L to 3.90 mmol/L) and 18.0% (from 4.05 mmol/L to 3.31 mmol/L) in the diet and the diet plus pravastatin groups, respectively. Coronary heart disease was significantly lower in the diet plus pravastatin group than in the diet alone group (66 events vs 101 events; HR 0.67, 95% CI 0.49–0.91; $p=0.01$). There was no difference in the incidence of malignant neoplasms or other serious adverse events between the two groups.

Interpretation Treatment with a low dose of pravastatin reduces the risk of coronary heart disease in Japan by much the same amount as higher doses have shown in Europe and the USA.

Introduction

Several large-scale primary and secondary prevention trials^{1–10} have reported that cholesterol-lowering therapy can reduce the rates of the first occurrence and recurrence of coronary heart disease by about 20–40%. However, little is known of the relation between decreasing cholesterol concentrations and risk reduction for coronary heart disease in Japan, since many of the trials were done in countries with higher incidences of coronary heart disease than those seen in Japan.^{11,12} Whether the results of clinical studies done outside Asia can be extrapolated to Japanese patients with hypercholesterolaemia is not known because of the differences in lifestyle and the incidence of coronary heart disease and stroke between Japan and western countries (about a third lower and two times higher, respectively).

This prospective randomised controlled trial was designed to assess the primary preventive effect of a statin against coronary heart disease in daily clinical practice in Japan. The dose of pravastatin used in this study is consistent with the approved dose in Japan and lower than the doses used in previous large-scale clinical trials done in western populations. Thus, the results from this trial will provide valuable guidance

about the future treatment of hypercholesterolaemia in Japan.

Methods

Patients

The details of this prospective randomised, open-labelled, blinded-endpoint¹³ study have been reported previously.¹⁴ Briefly, men and postmenopausal women aged 40–70 years with a bodyweight of 40 kg or more and hypercholesterolaemia (total cholesterol concentration 5.69–6.98 mmol/L) were eligible for study enrolment between February, 1994, and March, 1999. Major exclusion criteria were familial hypercholesterolaemia and a history of coronary heart disease or stroke. Other exclusion criteria have been previously described.¹⁴ Written informed consent was obtained from outpatients who met all the inclusion criteria. Subsequently, serum lipid concentrations were measured from these patients at a central laboratory to confirm eligibility for randomisation.

The trial was done in compliance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare regulations for postmarketing surveillance.

Lancet 2006; 368: 1155–63

See Comment page 1135

Mitsukoshi Health and Welfare Foundation, Tokyo, Japan (H Nakamura MD); Fukuoka University, Fukuoka, Japan (K Arakawa MD); Ibaraki Christian University, Ibaraki, Japan (H Itakura MD); Hokkaido University Postgraduate School of Medicine, Sapporo, Japan (A Kitabatake MD); Tohoku University, Sendai-shi, Japan (Y Goto MD); Tohoku Rosai Hospital, Sendai, Japan (T Toyota MD); Nakaya Clinic, Tokyo, Japan (N Nakaya MD); Kyushu Koseinenkin Hospital, Kitakyushu, Japan (S Nishimoto MD); Yugawara Kosei-nenkin Hospital, Kanagawa, Japan (M Muranaka MD); National Cardiovascular Center Research Institute, Osaka, Japan (A Yamamoto MD); Nippon Medical School, Chiba Hokuso Hospital, Chiba, Japan (K Mizuno MD); and Department of Biostatistics/Epidemiology and Preventive Health Sciences, University of Tokyo, Tokyo (Prof Y Ohashi PhD)

Correspondence to: Dr Haruo Nakamura, Mitsukoshi Health and Welfare Foundation, STEC Jyoho Building, 1-24-1 Nishishinjuku Shinjuku, Tokyo 160-0023, Japan nakamura@mhwf.or.jp

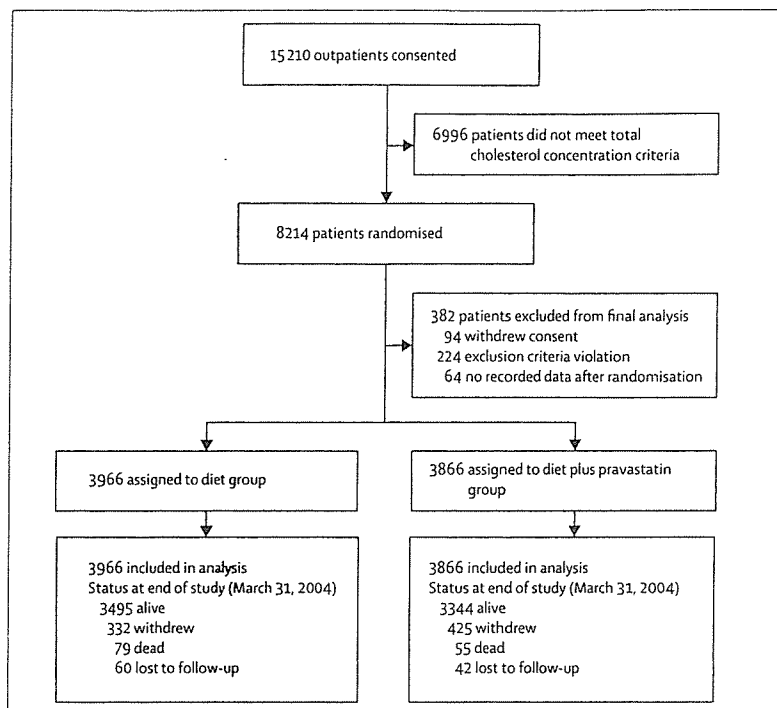


Figure 1: Trial profile

	Diet group (n=3966)	Diet plus pravastatin group (n=3866)
Demographics		
Age (years)	58.4 (7.2)	58.2 (7.3)
Women	2718 (69%)	2638 (68%)
Body-mass index (kg/m ²)	23.8 (3.0)	23.8 (3.1)
Systolic blood pressure (mm Hg)	132.4 (16.8)	132.0 (16.8)
Diastolic blood pressure (mm Hg)	78.8 (10.2)	78.4 (10.4)
Hypertension*	1664 (42%)	1613 (42%)
Diabetes*	828 (21%)	804 (21%)
Current/past smoker	791 (20%)	823 (21%)
Men	620 (50%)	660 (54%)
Women	171 (6%)	163 (6%)
Lipid concentrations		
Total cholesterol (mmol/L)	6.27 (0.31)	6.27 (0.31)
Triglyceride (mmol/L)†	1.44 (1.07–2.02)	1.44 (1.08–1.99)
HDL cholesterol (mmol/L)	1.49 (0.39)	1.49 (0.38)
LDL cholesterol (mmol/L)	4.05 (0.45)	4.05 (0.46)
Lipoprotein (a) (mmol/L)	0.88 (0.90)	0.88 (0.93)
Medications		
Antihypertensive drugs	1549 (39%)	1491 (39%)
Calcium-channel blockers	1048 (26%)	1017 (26%)
ACE inhibitors/ARB	512 (13%)	473 (12%)
β blockers	329 (8%)	318 (8%)
Diuretics	128 (3%)	111 (3%)
Aspirin	42 (1%)	36 (1%)

*Reported by physicians. †Data are median (IQR). All data are mean (SD) or number (%) unless otherwise indicated. ACE=angiotensin-converting enzyme. ARB=angiotensin receptor blockers.

Table 1: Baseline characteristics

Procedures

Eligible patients were randomly assigned either diet or diet plus pravastatin by computerised randomisation by the permuted-block method. Patients were stratified according to sex, age, and medical institution. The follow-up period was initially scheduled for 5 years; however, on the basis of recommendations from the data and safety monitoring committee, the study was continued for an additional 5 years to increase the number of events. Thus, patients who provided written consent at 5 years to continue the study were followed up until the end of March, 2004.

After randomisation, patients were followed up at months 1, 3, and 6 and thereafter every 6 months. At every visit, data on treatment compliance, concomitant use of other drugs, onset of events, occurrence of adverse events, and laboratory tests, including serum lipid, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and creatine kinase concentrations, were gathered by the investigators. Additionally, an electrocardiogram was obtained and assessed every year. At the end of the study, all events and adverse events were reconfirmed for all patients to ensure that case-report forms were accurate.

Patients in both groups were counselled to follow the National Cholesterol Education Program step I diet.¹⁵ Treatment in the diet group was the step I diet throughout the study period. Physicians could prescribe mild hypolipidaemic drugs (eg, γ-oryzanol, riboflavin butyrate, pantethine) to patients in the diet group if they deemed that such treatment would be useful to prevent dropout. Treatment in the diet plus pravastatin group was started at 10 mg per day pravastatin. During follow-up, the dose of pravastatin could be adjusted by the treating physician, with up-titration to 20 mg per day if the total cholesterol concentration did not decrease to 5.69 mmol/L or less. This dose of pravastatin contrasts with the higher dose (20–40 mg) recommended in Europe and the USA. Patients in both groups who had total cholesterol concentrations above 6.98 mmol/L, even after alterations to the assigned treatment, could be switched to other aggressive treatments, including statin therapy. An independent data centre monitored the total cholesterol concentrations of all patients and alerted physicians if a patient's total cholesterol was high; treatment decisions for increasing the dose of pravastatin or changing the treatment were made by the patient's physician. Concomitant treatment for complications was not restricted in either group.

The primary composite endpoint was the first occurrence of coronary heart disease, which included fatal and non-fatal myocardial infarction, angina, cardiac and sudden death, and a coronary revascularisation procedure. Secondary endpoints included stroke, coronary heart disease plus cerebral infarction, all cardiovascular events, and total mortality. Data were gathered every 3–6 months and recorded on the case-report form by the patient's physician. All endpoints

were reviewed strictly by the endpoint committee, without knowledge of treatment allocations, and additional information obtained from the physician as needed. The endpoint criteria have been reported previously.¹⁴

Statistical analysis

The rationale for the sample size has been reported before.¹⁴ Briefly, an incidence of fatal and non-fatal coronary heart disease of about 5.6 events per 1000 population per year and reductions in the rate of the composite coronary heart disease endpoint of 10% and 40% in the diet group and the diet plus pravastatin group, respectively, were assumed on the basis of health statistics data.¹⁶ A sample size of 8000 individuals would have more than 80% power with $\alpha=0.10$ (two-sided) and an assumed 20% dropout. Statistical analyses were done by intention to treat.¹⁷

Analysis sets were determined by the data review committee before the end of the study without knowledge of treatment allocation from prerandomisation patients' data to avoid the possibility of introducing bias. Time-to-event curves for the primary and secondary endpoints were estimated by the Kaplan-Meier method for the entire follow-up period in both groups. The log-rank test was used to compare the incidence of

	Year 1	Year 3	Year 5	Year 7	Year 9
Diet group					
Patients*	3814	3627	2604	455	237
Actual visits†	3705	3354	2291	447	222
No lipid-lowering drug	3070 (83%)	2398 (71%)	1518 (66%)	259 (58%)	115 (52%)
Pravastatin	311 (8%)	586 (17%)	520 (23%)	147 (33%)	86 (39%)
Other statin	20 (1%)	49 (1%)	43 (2%)	6 (1%)	5 (2%)
Other lipid-lowering drug	304 (8%)	321 (10%)	210 (9%)	35 (8%)	16 (7%)
Diet plus pravastatin group					
Patients*	3678	3473	2545	467	259
Actual visits†	3574	3251	2252	451	242
20 mg pravastatin	230 (6%)	461 (14%)	374 (17%)	114 (25%)	54 (22%)
15 mg pravastatin	4 (0.1%)	12 (0.4%)	10 (0.4%)	3 (0.7%)	3 (1%)
10 mg pravastatin	2896 (81%)	2322 (71%)	1522 (68%)	285 (63%)	152 (63%)
5 mg pravastatin	265 (7%)	207 (6%)	130 (6%)	15 (3%)	7 (3%)
Other statin	6 (0.2%)	7 (0.2%)	17 (0.8%)	3 (0.7%)	5 (2%)
Other lipid-lowering drug	14 (0.4%)	29 (1%)	22 (1%)	8 (2%)	5 (2%)
No lipid-lowering drug	159 (4%)	213 (7%)	177 (8%)	23 (5%)	16 (7%)

*Number at risk of total mortality. †Number of patients who visited the hospital. Any patients who fitted in several categories were assigned to upper category in the table.

Table 2: Visit and medication compliances

endpoints between the two groups. Hazard ratios and CI were estimated with the Cox's proportional hazards model. Subgroup analyses were done by much the same

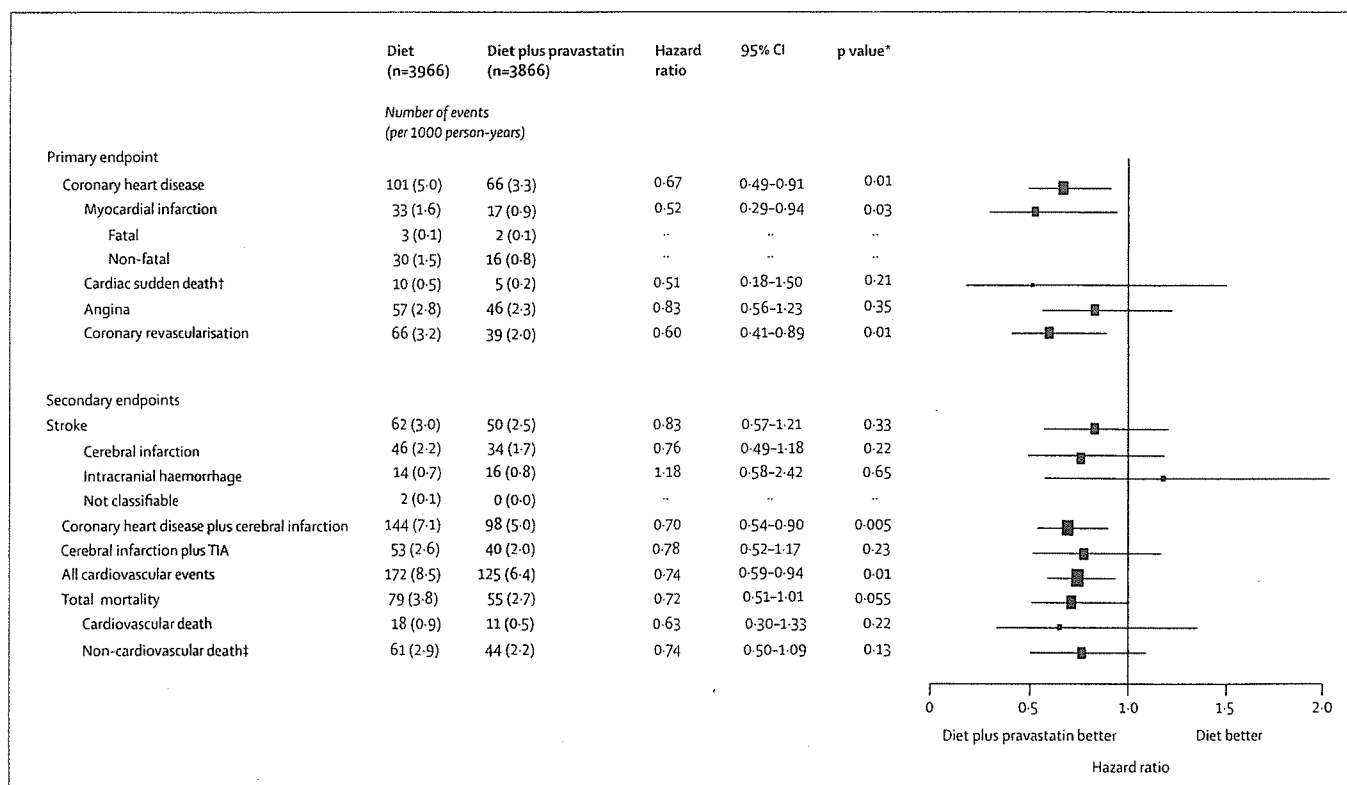


Figure 2: Incidence of primary and secondary endpoints and Cox's proportional hazards for endpoints

TIA=transient ischaemic attack. *p values based on log-rank test. †Cardiac/sudden death consists of death within 24 h for unknown reason. ‡Including unknown death (13 in diet group, four in diet plus pravastatin group). Bars represent the relative risk with 95% CI, and square size is proportional to the number of events for each endpoint.

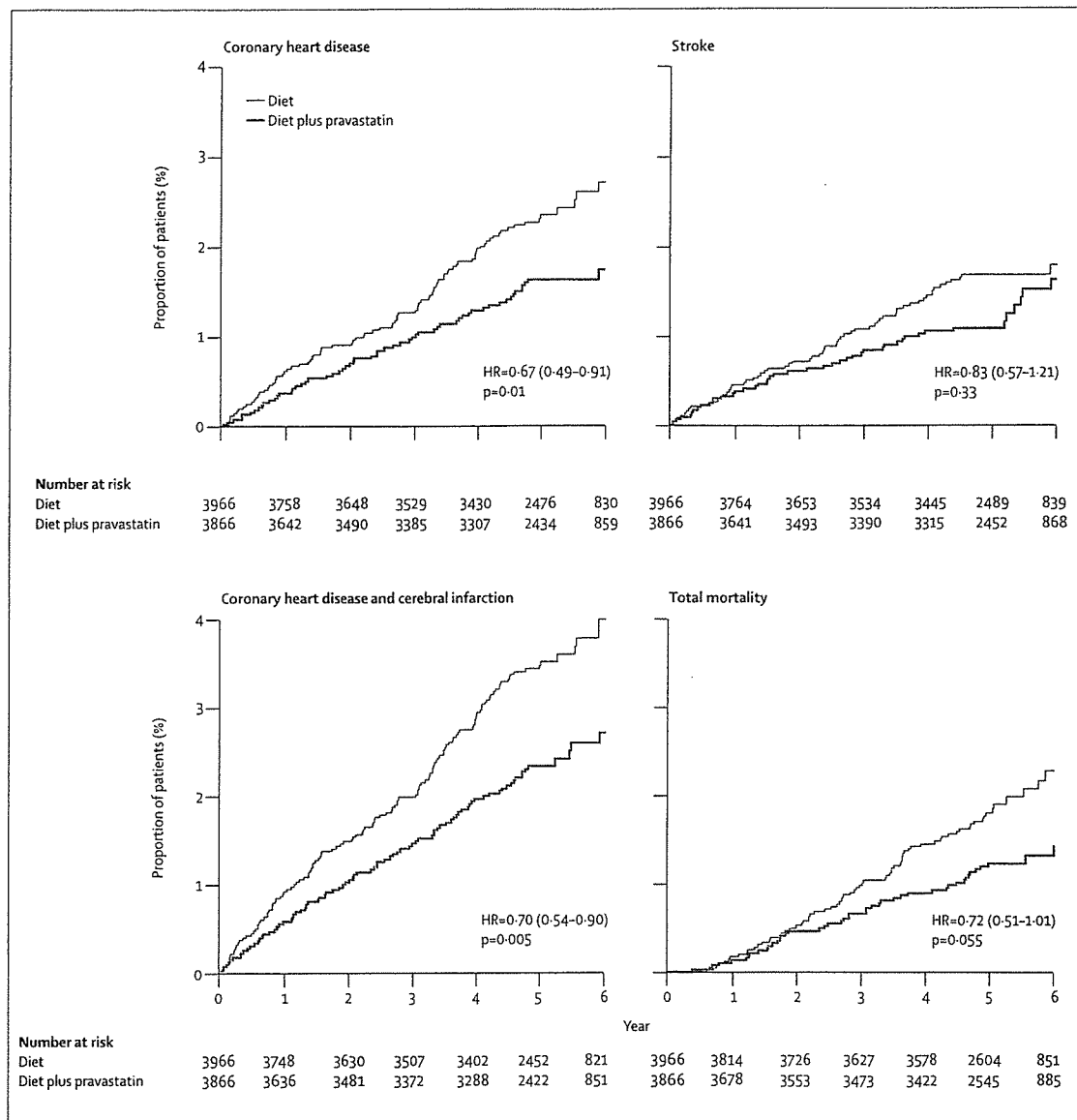


Figure 3: Kaplan-Meier curves for the primary and secondary endpoints

methods. The Cox's proportional hazards model was used to identify clinically relevant interactions between treatment and prognostic factors, including sex, age, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, and triglyceride concentrations, diabetes, hypertension, body-mass index, and whether the patient was a current or past smoker. Analyses were also done for the initially scheduled 5-year period to confirm consistency with all periods. All p values are two-sided. Statistical analyses were done with SAS version 8.2.

Three interim analyses were done in September, 2000, September, 2001, and September, 2002, in accordance with the predefined statistical analysis plan. Multiplicity of testing in the interim analyses of the primary and

secondary endpoints was adjusted by the O'Brien-Fleming method.¹⁸ An adjusted significance cut-off of 0.0495 was used for the primary and secondary endpoints at the final analysis.

The trial is registered at ClinicalTrials.gov, number NCT00211705.

Role of funding source

The sponsor of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

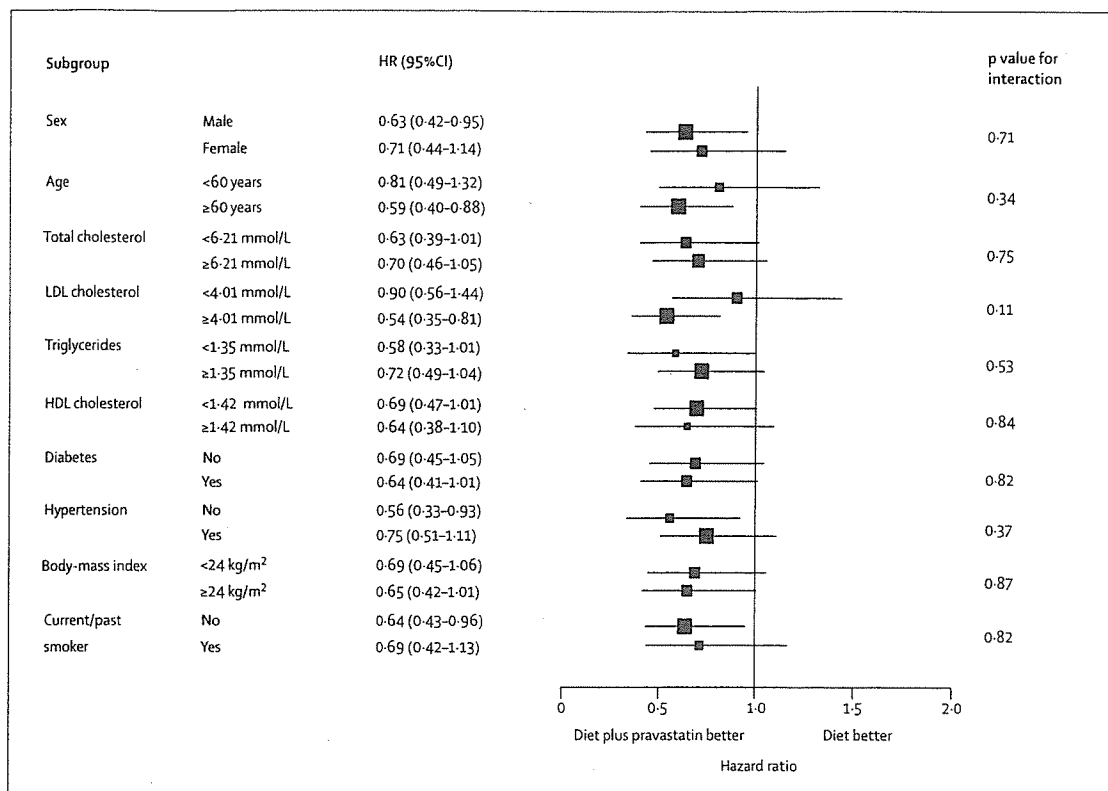


Figure 4: Cox proportional hazards for coronary heart disease in pre-defined subgroups

Bars represent the relative risk with a 95% CI, and square size is proportional to the number of events for every endpoint. p values for interaction test for heterogeneity of treatment across subgroups. History of diabetes and hypertension on the basis of physician diagnosis. Smoking habit included current and past smoking.

Results

Figure 1 shows the trial profile. Of 7832 patients who were analysed, 2223 consented and 1013 refused to extend follow-up. The remaining 4596 patients completed the study at 5 years. The baseline characteristics of the analysed patients are presented in table 1.

7730 (98.7%) study patients completed follow-up after 5 years or more, and no difference was seen in the number of patients followed in both groups. The follow-up period was 41 195 person-years (mean follow-up period 5.3 years). In the diet group, the proportion of patients who received a statin (mostly pravastatin) was 9%, 25%, and 41% at 1, 5, and 9 years, respectively. In the diet plus pravastatin group, 95%, 90%, and 89% of patients were receiving pravastatin as assigned at 1, 5, and 9 years, respectively (table 2). The mean dose of pravastatin was 8.3 mg. Concomitant use of medications, including antithrombotic, antihypertensive, and diabetes-control drugs, was much the same in both groups (data not shown).

Figure 2 shows the incidence of coronary heart disease in both groups during the average 5.3-year follow-up; Kaplan-Meier curves for the primary and secondary endpoints are presented in figure 3. The incidence of

coronary heart disease was significantly lower in the diet plus pravastatin group than in the diet group (hazard ratio 0.67, 95% CI 0.49-0.91; $p=0.01$). The number needed to treat (NNT) to prevent one coronary heart disease event was 119 during the average 5.3 years follow-up. The frequency of myocardial infarction was also significantly lower in the diet plus pravastatin group than in the diet group (0.52, 0.29-0.94; $p=0.03$; NNT 255). Treatment with pravastatin was associated with a lower incidence of stroke than diet alone, although this difference was not significant (HR 0.83, 0.57-1.21; $p=0.33$).

To investigate the overall therapeutic effect of pravastatin on ischaemic cardiac and cerebral diseases, the incidence of coronary heart disease plus cerebral infarction was assessed (figure 2). The incidence of coronary heart disease and cerebral infarction was significantly lower with pravastatin than with diet alone (0.70, 0.54-0.90; $p=0.005$; NNT 91). The rates of all cardiovascular events were significantly lower in the diet plus pravastatin group than in the diet group (0.74, 0.59-0.94; $p=0.01$; NNT 91).

Although treatment with pravastatin was associated with lower total mortality than with diet alone, this result was not significant (0.72, 0.51-1.01; $p=0.055$; figure 2).

	5 years (35 962 person-years)				End of study (41 195 person-years)			
	Diet group	Diet plus pravastatin group	HR (95% CI)	p value	Diet group	Diet plus pravastatin group	HR (95% CI)	p value
Coronary heart disease	85 (4.8)	57 (3.3)	0.70 (0.50-0.97)	0.03	101 (5.0)	66 (3.3)	0.67 (0.49-0.91)	0.01
Number at risk*	2476	2434			223	249		
Coronary heart disease plus cerebral infarction	127 (7.1)	81 (4.7)	0.66 (0.50-0.87)	0.003	144 (7.1)	98 (5.0)	0.70 (0.54-0.90)	0.005
Number at risk*	2452	2422			223	243		
Stroke	61 (3.4)	38 (2.2)	0.65 (0.43-0.97)	0.03	62 (3.0)	50 (2.5)	0.83 (0.57-1.21)	0.33
Number at risk*	2489	2452			233	248		
Total mortality	66 (3.6)	43 (2.4)	0.68 (0.46-1.00)	0.048	79 (3.8)	55 (2.7)	0.72 (0.51-1.01)	0.055
Number at risk*	2604	2545			237	249		

*At 9 years for end of study. Data are number (cases per 1000 patient-years)

Table 3: Major endpoints at 5 years and end of study

Subgroup analysis of the risk reduction of coronary heart disease with pravastatin did not show significant interactions in any subgroup (figure 4).

We also investigated the major endpoints at 5 years to assess the effect of extending the trial in those patients who consented to continue. The incidences of coronary heart disease and coronary heart disease plus cerebral infarction were reduced by much the same amount at study end as they were at 5 years (table 3). However, at

5 years, but not at the end of the study, significant reductions were noted for stroke (p=0.03) and total mortality (p=0.048; table 3), although these data are from much smaller numbers of patients.

Table 4 shows changes in lipid concentrations over the course of the study. Significant reductions in mean total cholesterol and LDL-cholesterol concentrations were noted in the diet plus pravastatin group compared with the diet group (total cholesterol: -11% in the diet plus pravastatin group vs -2% in the diet group, p<0.0001; LDL cholesterol: -18% vs -3%, p<0.0001; table 4). The mean change in HDL-cholesterol concentrations was 5% and 2% and the median change in the triglyceride concentration was -7% and -2% in the diet plus pravastatin and diet groups, respectively (p<0.0001 for HDL cholesterol and p=0.0015 for triglyceride; table 4).

The incidence of cancers in both groups is shown in table 5. There was no significant difference between the two groups in the incidence or primary site of malignancy, or for the site of malignant neoplasms.

In the diet group, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase concentrations exceeded 100 IU/L in 55 (1.4%) and 104 (2.8%) of 3729 patients, respectively, in the diet group and 50 (1.3%) and 107 (2.8%) of 3869 patients, respectively, in the diet plus pravastatin group. Abnormal creatine kinase concentrations (>500 IU/L) were seen in 98 (2.6%) of 3738 patients in the diet group and 111 (3.1%) of 3629 patients in the diet plus pravastatin group during the entire follow-up period. No clinical difference between the two groups was reported for non-cardiovascular deaths (figure 2) or for serious adverse events (data not shown). No rhabdomyolysis occurred in either group (data not shown).

Discussion

This study shows that low doses of pravastatin can reduce the risk of coronary heart disease in Japanese patients, despite only small to moderate reductions in total cholesterol and LDL-cholesterol concentrations.

	Diet group	Diet plus pravastatin group	p*
Total cholesterol			
Baseline	6.27	6.27	
1 year	6.19 (-1%)	5.52 (-12%)	<0.0001
5 years	6.09 (-3%)	5.52 (-12%)	<0.0001
9 years	5.94 (-5%)	5.41 (-14%)	<0.0001
Mean of follow-up period	6.13 (-2%)	5.55 (-11%)	<0.0001
LDL cholesterol			
Baseline	4.05	4.05	
1 year	3.97 (-2%)	3.30 (-19%)	<0.0001
5 years	3.84 (-5%)	3.28 (-19%)	<0.0001
9 years	3.67 (-9%)	3.17 (-22%)	<0.0001
Mean of follow-up period	3.90 (-3%)	3.31 (-18%)	<0.0001
Triglyceride†			
Baseline	1.44	1.44	
1 year	1.33 (-8%)	1.24 (-14%)	<0.0001
5 years	1.30 (-10%)	1.25 (-13%)	0.0038
9 years	1.37 (-5%)	1.21 (-16%)	0.0092
Median of follow-up period	1.41 (-2%)	1.34 (-7%)	0.0015
HDL cholesterol			
Baseline	1.49	1.49	
1 year	1.51 (1%)	1.56 (5%)	<0.0001
5 years	1.57 (5%)	1.59 (7%)	<0.0001
9 years	1.53 (3%)	1.61 (8%)	0.0516
Mean of follow-up period	1.52 (2%)	1.56 (5%)	<0.0001

Data are mean concentration in mmol/L (percentage change from baseline), unless otherwise indicated. *Diet plus pravastatin vs diet. †Data are median concentration in mmol/L (percentage change from baseline).

Table 4: Lipid concentrations over the course of the study

Thus, in low-risk populations—eg, hypercholesterolaemic Japanese patients with high HDL cholesterol—less aggressive cholesterol-lowering therapy might be sufficient to produce a substantial and beneficial risk reduction for the primary prevention of coronary heart disease.

This trial, done exclusively in Asian patients, goes some way to address the lack of data for evidence-based decision making by physicians for such patients. Whether findings in non-Asian patients, with different lifestyles, body size, and genetics, could be extrapolated to Asian populations was unclear. Our results show that Asian people obtain a benefit from statin treatment of much the same size to that seen in non-Asian populations.

There are important differences between the population of patients presented here and those in previous prevention studies. At baseline, our patients had a higher mean HDL-cholesterol concentration than their counterparts in the West of Scotland Coronary Prevention study (WOSCOPS)¹ study and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS;² 1.49 mmol/L vs 1.14 mmol/L and 0.98 mmol/L, respectively). The HDL-cholesterol concentration was high in both men and women (1.37 mmol/L and 1.54 mmol/L, respectively), and mean body-mass index was within the normal range (body-mass index 26 in WOSCOPS, 27 in AFCAPS/TexCAPS). We enrolled a higher percentage of women (68.4%) than in WOSCOPS (0%) or AFCAPS/TexCAPS (15%). The clinical baseline characteristics of our patients are consistent with observational studies of statins done in Japan.^{19,20}

Furthermore, the incidence of non-fatal or fatal myocardial infarction and cardiac or sudden death in the diet group during the mean 5.3-year follow-up was about a seventh of that reported in WOSCOPS¹ and a third of that noted in AFCAPS/TexCAPS² during a comparable length of follow-up. This difference is much the same as trends reported in previous country-by-country surveys of the onset of coronary heart disease: data from the American Heart Association show that Japan has the lowest rate of coronary heart disease mortality for men and women aged 35–74 years (53 and 17 per 100 000 person-years, respectively), whereas in Scotland (247 and 98 per 100 000 person-years, respectively) and the USA (187 and 77 per 100 000 person-years, respectively), is much higher.¹² Thus, the lower risk of coronary heart disease in this study population than in previous prevention trials is an important characteristic of this study. The low incidence of such disease could be a result of the larger number of women, the higher HDL-cholesterol concentrations, or the lower mean body-mass index in this study than in previous studies, as well as the traditional Japanese low fat, fish-rich diet.

	Diet group	Diet plus pravastatin group	HR (95% CI)	p value
All cancers	126 (10; 6.2)	119 (11; 6.0)	0.97 (0.76–1.25)	0.81
Gastrointestinal	65 (6; 3.2)	58 (1; 2.9)	0.91 (0.64–1.30)	0.62
Respiratory	13 (1; 0.6)	10 (1; 0.5)	0.80 (0.35–1.82)	0.59
Breast	15 (2; 0.7)	10 (2; 0.5)	0.69 (0.31–1.53)	0.35
Female genitourinary	10 (1; 0.7)	14 (5; 1.0)	1.45 (0.64–3.27)	0.37
Other	30 (2; 1.5)	30 (2; 1.5)	1.03 (0.62–1.71)	0.91

Data in diet group and diet plus pravastatin group columns expressed as number (number in first 6 months; cases per 1000 patient years). In Female genitourinary row, the incidence ratio was calculated on the basis of the number of women (2637 patients in the diet group, 2559 patients in the diet plus pravastatin group).

Table 5: Incidence of cancers

Our results show that all populations will benefit from the preventive effects of statin therapy, whatever the risk of coronary heart disease, even with high HDL-cholesterol concentrations at baseline. Furthermore, statins might provide benefit irrespective of various demographic factors, including age, baseline lipid concentrations, and complications including hypertension and diabetes on primary prevention (figure 4).^{12,8} However, risk reduction in the subgroup of individuals with LDL-cholesterol concentrations of less than 4.01 mmol/L was low in the present study, so further analysis is necessary to investigate the effect of statins on individuals with low LDL-cholesterol concentrations.

In the present study, the risk of coronary heart disease was 33% lower in the pravastatin group than in the diet-only group; the absolute risk reduction was 0.8% (95% CI 0.2–1.5). The NNT to prevent one coronary heart disease event was 119. Although this number is higher than in previous statin trials,^{12,10} it provides valuable information about the best therapeutic strategy for a low-risk population. Furthermore, the observed risk reduction was larger than expected in relation to the degree of reduction of total cholesterol or LDL cholesterol in previous trials. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial^{21,22} showed that a 1% decrease in total cholesterol represented about a 2% reduction in the risk of coronary heart disease. In this study, despite smaller reductions in total cholesterol and LDL cholesterol in the diet plus pravastatin group than in previous statin trials (which recorded reductions of 15–24% in total cholesterol and 23–35% in LDL cholesterol), the risk of coronary heart disease was substantially reduced. The reasons for this unexpected risk reduction, despite a dose of pravastatin that is half the dose administered to western patients, are unclear and require further examination. Possible reasons include chance, the synergistic effect of diet therapy, or pleiotropic effects of pravastatin. Furthermore, Japanese people could be especially sensitive to pravastatin therapy because of their diet, or a beneficial reduction in the risk of coronary heart disease might be achieved with a small reduction in lipids. Recent data from secondary prevention trials suggest that aggressive treatment with a high dose of

statin might substantially reduce the risk of coronary heart disease further.^{23–25} Yet, for primary prevention, our results, and those of an analysis²⁶ that compared the risk reductions associated with different degrees of total cholesterol and LDL-cholesterol reduction in previous primary prevention trials, provide important information. Further work is needed to define the necessary reduction in total cholesterol and LDL cholesterol to achieve beneficial risk reductions in low-risk populations.

The risk of all atherosclerotic cardiovascular diseases was reduced by about 30%. At the end of the trial, the reduction in stroke was less than expected, and not significant; likewise, the decrease in total mortality was not significant. However, significant differences were seen for the reductions in these two endpoints at 5 years (table 3). The difference in reduction at 5 years and at the end of the trial for these endpoints is by contrast with the reductions in coronary heart disease alone and coronary heart disease plus cerebral infarction. For total mortality, the difference was subtle, and the result seemed to be much the same for the two time frames. However, for stroke, the possibility of a chance outcome cannot be ruled out. There were no apparent differences in characteristics of patients at baseline, and before or after obtaining patient consent for the extended study period, between the diet group and the diet plus pravastatin group. The high uptake rate after 5 years for statin use in those assigned diet only could have resulted in more conservative outcomes in this intention-to-treat analysis.

In view of discussions in many countries about the potential benefit of low-dose, over-the-counter statins to address the steadily rising incidence of coronary heart disease, the evidence presented here on the long-term safety of statin therapy and the significant benefit of a low-dose regimen on coronary heart disease is useful. Indeed, the recent approval by the US Food and Drug Administration of a generic version of pravastatin permits people at low risk of coronary heart disease to obtain the benefits of such treatment at a reasonable out-of-pocket cost; in the USA and European countries, insurance schemes do not permit free on-patent statins for these patients.

Members of The Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA)

Details of the members of the MEGA Study group are in the webappendix.

Contributors

All authors contributed to the study design, conduct, and interpretation. The randomisation, data collection, and analysis were done by an independent data centre established by the contract research organisation. The report was written by the MEGA study publication committee, comprised of H Nakamura, N Nakaya, K Mizuno, and Y Ohashi. Y Ohashi was the study statistician.

Conflict of interest statement

All authors have received travel grants or speaking honoraria from Sankyo Co Ltd for this study. K Arakawa has stock in Sankyo. H Nakamura, K Arakawa, H Itakura, N Nakaya, S Nishimoto, M Muranaka, A Yamamoto, K Mizuno, and Y Ohashi have received lecture fees from Sankyo or from Merk-Banyu and Pfizer Japan Ltd.

Acknowledgments

Research funds were provided by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare for the first 2 years of the study, and thereafter the study was funded by Sankyo Co Ltd, Tokyo. We thank all study participants, physicians, co-medical staff, and co-workers; and James Shepherd, Frank M Sacks, and Andrew Tonkin for their critical review of the report.

References

- 1 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–07.
- 2 Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998; 279: 1615–22.
- 3 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 participants with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–89.
- 4 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–09.
- 5 The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–57.
- 6 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–30.
- 7 ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.
- 8 Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
- 9 Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757–67.
- 10 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–96.
- 11 WHO. World health statistics annual 1995. Geneva: WHO, 1996.
- 12 American Heart Association. Heart and Stroke Statistical—2006 update. Dallas, TX, USA: American Heart Association, 2006.
- 13 Hansson L, Hedner T, Dahlöf B. Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) study. A novel design for intervention trials. Prospective Randomized Open Blinded End-Point. *Blood Press* 1992; 1: 113–19.
- 14 Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study Group. Design and baseline characteristics of a study of primary prevention of coronary events with pravastatin among Japanese with mildly elevated cholesterol levels. *Circ J* 2004; 68: 860–67.
- 15 National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP II). Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 1993.
- 16 Kodama K, Sasaki H, Shimizu Y. Trend of coronary heart disease and its relation ship to risk factors in a Japanese population. *Circ J* 1990; 54: 414–21.
- 17 The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonized tripartite guideline: statistical principles for clinical trials E9. http://www.ich.org/MediaServer.jserv?@_ID=485&@_MODE=GLB (accessed July 19, 2006).
- 18 O'Brien PC, DeMets DL. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 1979; 35: 549–56.

See Online for webappendix

-
- 19 Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002; 66: 1087–95.
 - 20 The Kyushu Lipid Intervention Study Group. Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia: The Kyushu Lipid Intervention Study. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7: 110–21.
 - 21 Anon. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351–64.
 - 22 Anon. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; 251: 365–74.
 - 23 Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–504.
 - 24 LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–35.
 - 25 Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. *JAMA* 2005; 294: 2437–45.
 - 26 West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97: 1440–45.

MEGA Studyが 明らかにしたもの

大橋靖雄

東京大学大学院医学系研究科健康科学教授

日本人を対象とした大規模臨床試験の
経緯と結果について解説する。

背景

血中コレステロール濃度が冠状動脈性心疾患 (CHD) の独立なリスク因子であることは、欧米においては有名な Framingham 研究, MRFIT 試験後追跡調査などの大規模疫学研究により、そしてわが国においても久山町研究や NIPPON DATA などの疫学研究により、十分に検証されてきた。さらに、積極的な薬物療法を通じ血中コレステロールを低下させることが CHD 発生を抑制するか否かについては、Lipid Research Clinics による LRC-CPPT 研究 (コレステラミンを使用) を最初の実証例として、より強力なスタチン製剤を用いた一次予防二重盲検試験が後述の表 5 に示すように数多く行なわれ、少なくとも欧米においてはスタチンの一次予防効果は証明されたといつてよい (どのような対象を積極治療すべきか、各国それぞれの社会保障制度のなかで保険給付をどこまで行なうべきかの医療経済評価には議論の余地があるうが)。

しかし、これらの成績とくに薬剤市場規模の大きなスタチンの成績が、わが国にそのまま適用できる保証はない。周知のようにわが国における CHD の発生率・死亡率は欧米のその 2 分の 1 から 3 分の 1 以下であり、一

方で血圧 (そして最近は糖尿病) を最大のリスク因子とする脳卒中の発生率・死亡率は高い。魚食を代表とする食生活のちがいが大きい。そしてスタチン系薬剤の承認用量・常用投与量も異なっている。

このような状況のもと、日本人を対象として、日常診療上の主要対象である軽・中度の高コレステロール血症をターゲットとし、プラバスタチン 10~20mg (欧米の臨床試験では 40mg) を用いて CHD 発生抑制をプライマリエンドポイントとして計画・実施された一次予防試験が、MEGA Study (Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese) である。これまで日本人を対象としてスタチンを用いて行なわれた大規模臨床試験としては、シンバスタチンの J-LIT (Japan Lipid Intervention Trial)¹⁾、プラバスタチンの PATE (Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly)²⁾、KLIS (Kyusyu Lipid Intervention Study)³⁾ が存在するが、J-LIT は対照群をおかない介入投与群のみの観察であり、PATE は老人に限定し、しかも低用量と常用量を比較する試験であった。KLIS は無投与群と投与群とのランダム化比較試験として計画されたものの、方法論的に劣る封筒法を割り付けに採用したために群間に偏りが生じ、臨床試験としてではなく観察研究として発表された (ちなみに封筒法の採

用は、がん領域では1980年代後半からわが国でも禁忌とされてきている)。

以上のような事情から、MEGA Study は、わが国で計画・実施された無投与対照 well-controlled のはじめての、そしておそらく(今後は同様のデザインでは予防試験はもはや行なわれないであろうから)最大最後のスタチン一次予防試験となった。

計 画

MEGA Study の対象患者は

- ・総コレステロール値220~270mg/dl
- ・男性40~70歳, 女性は閉経後から70歳
- ・体重40kg 以上

であり, おもな除外基準は

- ・家族性高コレステロール血症
- ・CHD, 脳卒中, 一過性脳虚血発作(TIA), 閉塞性動脈硬化症(ASO)の既往
- ・がんの既往
- ・重篤な肝障害または腎障害
- ・二次性高コレステロール血症

であった。エンドポイントは、プライマリとして

・CHD(致死性および非致死性心筋梗塞, 狭心症, 心臓死・突然死, 血行再建術)を採用し, セカンダリエンドポイントとしては, 脳卒中の多い日本人が対象であることを考慮して,

- ・脳卒中(脳梗塞, 頭蓋内出血)
- ・CHD あるいは脳梗塞
- ・すべての心血管系疾患発症
- ・総死亡

などが採用された。安全性の観点からは, がんの発症, 肝機能異常, CK(クレアチンキナーゼ)の上昇あるいは横紋筋融解症発症が

重要な評価対象であった。

本試験は保険医療下で実施される試験であることからプラセボの使用は不可能であり, 基本デザインとしては, 治療群はオープンながらエンドポイント評価を盲検下で行なうPROBE(Prospective Randomized Open-labeled Blinded Endpoint)法が採用された。すなわち患者は, 食事療法のみでの対照群か, 食事療法に加えプラバスタチン10~20mgを投与する試験群に中央登録の後にランダムに割り付けられた。割り付け指示はデータセンターから性・年齢を層別因子とした置換ブロック法で行なわれた。過去のCHD発生頻度から必要症例数は両群で8000人・5年の追跡と算定された。

さて, 同じプラバスタチンを用いて西スコットランドで行なわれた一次予防試験WOSCOPS⁴⁾はプラセボ対照の二重盲検で行なわれたが, この2試験は形式以上のちがいがあある。WOSCOPSにおいては, 対象者は積極的な住民リクルートを通じて集められ, 試験中のコレステロール値は被験者・治療者とも盲検にされたままであった。もちろんコレステロール低下薬の併用は許されない。この意味で, WOSCOPSは薬剤のefficacy(有効性)を実験室的環境で検証するexplanatory(説明的)試験の色彩が強い。一方MEGA Studyは日常診療をくずさないかたちで行なわれ, コレステロール値は患者・医師の双方に提供されている。

対照群でコレステロールが270mg/dlをこえる場合にはγオリザノールなどの弱い抗高コレステロール薬の投与が許され, これらの投与によっても改善が認められない場合にはスタチンの投与を含むより積極的な治療も倫理上許容された。この点でMEGA Studyは, 実践医療のなかで薬剤の臨床的effectiveness(有用性)を検証しようとする