

日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的脂質低下・降圧療法と標準

治療のランダム化比較試験

Intensive Lipid and Blood Pressure Lowering and Cardiovascular Outcome
Randomised Controlled Trial in Patients with
Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes

実施計画書

Version 1.0 2009年12月18日

Version 1.1 2010年2月24日

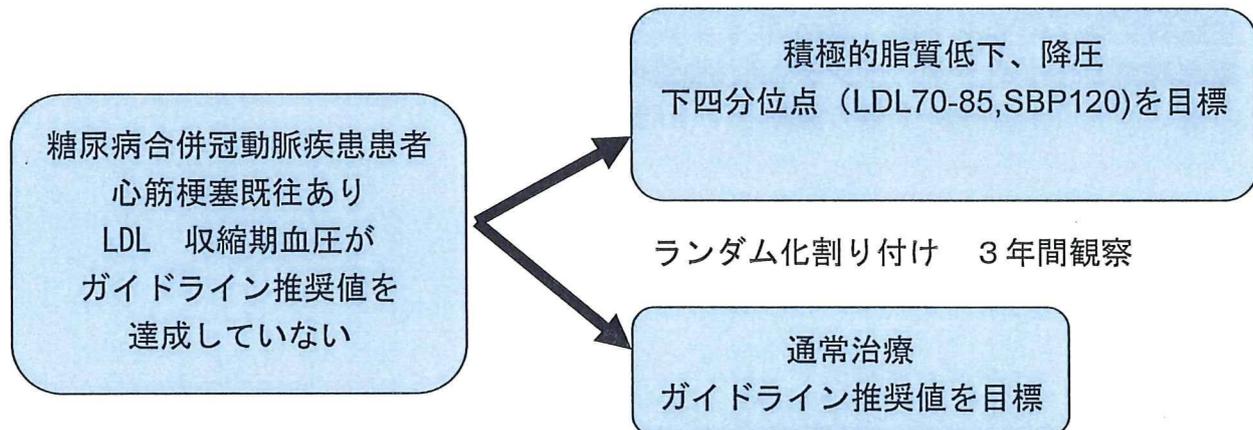
Version 1.2 2010年3月17日

目次

0. 試験概要
1. 研究の目的
2. 研究の背景
3. 研究の対象患者
4. 試験デザイン
5. 試験実施期間
6. エンドポイント
7. プロトコル治療（介入内容）
8. プロトコル治療の中止
9. エンドポイント発生と試験の継続
10. 試験完了
11. 研究実施体制
12. 被験者の同意に関する項目
13. 観察・検査・評価項目及び実施時期
14. 有効性の評価
15. 安全性の評価
16. 重篤な有害事象が生じた場合の措置及び対応
17. エンドポイントとなる心血管イベント発症時の対応
18. 有害事象の収集・報告
19. 統計解析
20. 試験における倫理的配慮について
21. 試験の終了又は中止・中断
22. 記録等の保存
23. 健康被害補償
24. 公表に関する取り決め
25. 研究費
26. 研究分担施設一覧
27. 参考文献

0. 試験概要

本研究は厚生労働省科学研究費補助金（平成 21 年 11 月より平成 23 年度まで）による、日本人の、心筋梗塞の既往を持つ糖尿病合併冠動脈疾患患者を対象とした、積極的脂質低下、降圧療法と標準治療の比較を行う、医師主導型多施設共同、オープンラベル、ランダム化並行群間比較試験である。



0.1 研究の目的と仮説

心筋梗塞の既往を持つ糖尿病合併冠動脈疾患患者における積極的降圧、脂質低下療法と標準治療の比較。研究仮説は心筋梗塞の既往を持つ糖尿病合併冠動脈疾患患者においては収縮期血圧 120 未満、LDL コレステロール 70-85mg/dl を目標とした治療はガイドラインに沿った標準治療と比較して、総死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症による入院のリスクを下げる

0.2 有効性評価項目

0.2.1 主要評価項目（一次エンドポイント）

死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症の複合

0.2.2 副次的評価項目（二次エンドポイント）

一次エンドポイントの各々の構成エンドポイント、心血管死亡 心不全の新規発症または増悪（観察終了とはしない）末期腎臓疾患（移植、透析導入）（観察終了とはしない）

0.3 安全性評価項目

有害事象および副作用の発現

0.4 研究の対象

心筋梗塞既往を有する、2型糖尿病を合併した 20 歳以上の冠動脈疾患患者のうち、同意取得前、あるいは登録前 1 年間の血圧または LDL コレステロールが、ガイドライン目標値（外来収縮期血圧 130mmHg 未満、LDL コレステロール 100mg/dl 未満）を達成していな

いもの。

0.5 プロトコル治療

積極的降圧、脂質低下群：LDL コレステロールを 70-85mg/dl、収縮期血圧を 120mmHg 未満

標準治療群：LDL コレステロールを 100mg/dl 未満、収縮期血圧を 130mmHg 未満

0.6 試験実施期間

登録期間は1年半を予定（2010年4月から2011年10月まで）

観察期間は3年を予定 ランダム化比較試験としての観察期間は3年で終了するが、その後プロトコル治療終了後の観察を7年間継続する。

1. 研究の目的

心筋梗塞既往を有する、日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者を積極的脂質低下 (LDL コレステロール目標値 85mg/dl)・降圧 (目標収縮期血圧 120 mmHg) 群と標準治療群 (ガイドライン準拠、LDL コレステロール 100mg/dl 未満、収縮期血圧 130mmHg 未満) に割り付け、3 年間観察し、心血管イベント (心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症) および死亡を比較する。

2. 研究の背景

本邦において動脈硬化性心血管疾患は悪性新生物に次ぐ主要な死亡原因のひとつであり、またその医療費は主要疾患中で最大であり、心血管疾患の予防は国民的な関心事である。日本人の冠動脈疾患患者の予後は欧米よりもよいとされている。しかし本邦における糖尿病患者の増加は、積極的なリスク減少を図る必要を示唆している。欧米での臨床試験で得られたエビデンスは、冠動脈疾患患者における積極的脂質低下療法および降圧療法が予後を改善する事を示しているが[1, 2]、これら欧米のエビデンスは必ずしも遺伝、環境因子の異なる日本人には適用できず、時に適応外使用となることがある。また我々が平成 20 年度厚労省科研費により行なった対象患者の調査結果によると、積極治療に関するエビデンスは、十分に反映されているとは言えない。これが日本人でのエビデンスがないための専門医の逡巡であるか、あるいは日本人には欧米並みの積極治療は必要としないのかは明らかではない。日本人での適切な臨床研究が必要であることは論を待たない。ただしこれまで欧米で行われていたような特定のスタチン系薬剤や降圧薬の効能 (efficacy) を評価する試験ではなく、積極的治療法と標準治療法の効果 (effectiveness) を比較するランダム化比較試験でなければならない。

ただし日本人は欧米人と比較すると心筋梗塞リスクが低く、これまでの動脈硬化性疾患の臨床試験では、心筋梗塞や死亡における明確なリスク低下を証明することができなかった[3, 4]。やはり日本人ではハイリスクに焦点をあてるべきであり、それには糖尿病を合併した冠動脈疾患患者の二次予防試験が適切である。

これらの背景から、われわれは心筋梗塞既往を有する、日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者における、積極的脂質低下 (LDL コレステロール目標値 85mg/dl)・降圧 (目標収縮期血圧 120 mmHg) 群と標準治療群を比較するランダム化比較試験を実施する。現在欧米での LDL コレステロールの目標値は 70mg/dl、降圧目標値は収縮期血圧 120mmHg であるが、我々が昨年度実施した調査によると糖尿病合併冠動脈疾患患者の LDL コレステロール、収縮期血圧の四分位点はそれぞれ 85mg/dl および 120mmHg であった。これらを目標とすることは可能であると考えられる。つまり血圧は同程度の目標設定が可能であるが、LDL はやや高い値を目標とするほうが現実的、安全であり、スタチンも承認用量内での介入が可能となる。

3. 研究の対象患者

必要症例数 1000 例

選択基準

心筋梗塞既往を有する、2型糖尿病を合併した20歳以上の冠動脈疾患患者のうち、同意取得前、あるいは登録前1年間の血圧またはLDLコレステロールが、ガイドライン目標値（外来収縮期血圧130mmHg未満、LDLコレステロール100mg/dl未満）を達成していないもの。血圧は2回以上130mmHg以上を呈するものとする。

選択基準の妥当性

選択基準はハイリスク冠動脈疾患患者を対象とするという観点から、心筋梗塞の既往がある糖尿病合併患者とした。また現行のガイドラインではこのような患者の場合、収縮期血圧130mmHg以上、LDLコレステロール100mg/dl以上はそれぞれ高血圧症、高コレステロール血症とみなされるため、降圧薬や高脂血症薬の投与は適応外とはならない。

除外基準

- (1) 活動性の悪性腫瘍に罹患している患者
- (2) 慢性腎不全により維持透析中の患者
- (3) スタチン系薬剤が禁忌
- (4) 心筋梗塞、脳卒中、急性冠症候群とみなされる不安定狭心症発症3ヶ月以内
- (5) 妊娠あるいは授乳中
- (6) その他主治医が積極的脂質低下、降圧が適切でないと判断した患者、試験参加が不可能と考えた患者

心不全に関しては基準を設けず、主治医の判断により適否を決定する。すなわち(6)が適用される。腎機能に関しても同様である。例えばスタチンの高用量を割り付けるような試験の場合、安全性を担保するためにクレアチニンの基準を設けることがあると思われる。しかし本試験では積極的治療群においても必ずしも高用量スタチンの治療を義務づける訳ではなく、医師の判断に委ねる。本来やや腎機能が低下した患者はリスクが高く、安全に試験を実施することは必要であるが、一方でこのような患者での治療方針に根拠を与えるような試験であるべきと考える。

4. 試験デザイン

下記 2 群の非盲検無作為化群間比較による多施設共同試験。薬剤の比較ではなく、治療方針の比較であるため二重盲検化は困難であり、ランダム化は行なうがオープン試験とする。エンドポイントのエンドポイント判定は割付治療薬剤をマスクして独立した委員会が行なう。(PROBE 法) 割付は年齢(65 才以上、未満)、性別、ヘモグロビン A1C (7.0%以上、未満)、収縮期血圧 (140mmHg 以上、未満)、LDL コレステロール (120mg/dl 以上、未満) eGFR (60ml/min 以上、未満)、喫煙、非喫煙を層とした最小化法とする。WEB あるいは FAX を用いて実施する。

- ・ 積極的脂質低下 降圧療法群
- ・ 標準治療群

5. 試験実施期間

登録期間は 1 年半を予定 (2010 年 4 月から 2011 年 10 月まで)
観察期間は 3 年を予定

6. エンドポイント

一次エンドポイント

死亡、心筋梗塞、脳卒中 (TIA を除く)、不安定狭心症の複合エンドポイント (ファーストイベントの複合とする)

二次エンドポイント

一次複合エンドポイントの各々の構成イベント

心血管死亡 心不全の新規発症、増悪による入院、末期腎臓疾患 (移植、透析導入)

死亡以外のエンドポイントでは観察を継続する

7. プロトコル治療 (介入内容)

7.1 各群の治療内容

- 1) 積極的脂質低下・降圧群: LDL コレステロール 70mg/dl から 85mg/dl まで、収縮期血圧 120mmHg 未満を目標とする。用いる薬剤の制限、指定はないが、投与量は承認用量内とする。薬剤は腎機能、自覚症状等を観察しながら主治医が調節を行う。患者は収縮期血圧 130mmHg 以上であるため、まず 130mmHg を目標とし、自覚症状や腎機能を観察しながら、家庭血圧なども参考とし次に 120mmHg を目標とする。
- 2) 標準治療群: 現行のガイドラインに沿って LDL コレステロールを 100mg/dl 未満、収縮期血圧を 130mmHg 未満とする。

治療目標の妥当性

- 本研究に先んじて実施された、冠動脈疾患患者の危険因子管理状況から、血圧および LDL コレステロール値の下四分位点を求め、実現可能な積極的治療の目標値とした。
- 最近発表された ACCORD 研究では糖尿病合併高血圧患者の血圧を 140mmHg 未満を目標とした治療と 120mmHg 未満を目標とした治療では、一次エンドポイント（心血管死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の複合）は有意差なし(HR=0.88)。しかし脳卒中は 41%減少しており、血圧差に見合ったリスク減少と解釈される。安全性に関して言えば、積極的降圧群において低血圧、失神、不整脈、高カリウム血症をおこした例が多いと報告されており、eGFR も有意な群間差が生じている。しかしこれらの重篤な有害事象の絶対数が少ない事(全体で 3.3%),利尿薬が基礎薬であり、積極的治療群においてより多く使用されていることから(利尿薬使用によるクレアチニンの軽度上昇は腎機能の進行性の悪化をかならずしも意味しない)、個々の患者における腎機能、家庭血圧、自覚症状を含めた十分な観察を実施することで有害事象発生のリスクは高くなると考えられる。これらの考察から本研究において積極的な降圧目標を 120mmHg 未満と設定することは妥当であると考えられる。
- LDL コレステロールに関して言えば欧米の研究では現在一次予防、二次予防と共に 70mg/dl まで低下させることが心筋梗塞リスクを低下させることが報告されている。しかし我々の調査では下四分位点が 85-90mg/dl であることを考慮すると、まず 85 未満を目標とし、有害事象がなく達成可能であれば(承認用量内のスタチンで達成可能であれば) 70 を目標とすることが現実的であると考えられる。

7.2 治療スケジュール

並行して行っている観察研究の結果、本研究の対象と判断された対象者で、除外基準に当てはまらない場合プロトコルの割付に従って治療を開始する。休薬期間を設けず、収縮期血圧 130mmHg 以上または LDL コレステロール 100mg/dl 以上であるものを対象に割付に従って治療を開始する。

7.3 治療期間

ランダム化から 3 年間追跡する。試験終了後の治療の継続に関しては担当医師に一任される。しかし可能であれば試験終了後も観察研究として 7 年間観察を継続する。

8. プロトコル治療の中止

割付けられた治療法を中止し、その被験者の状態に最も適した治療法を担当医師の判断で自由に選択することであるが、経過観察は継続する。

以下のいずれかに該当する場合、プロトコル治療の中止とする

- (1) 有害事象、エンドポイントとなる心血管イベントの発生により、主治医が割り付けられた治療プロトコルの遵守が困難、不適切と判断した場合
- (2) 被験者がプロトコル治療の中止を希望した場合
- (3) 来院せずなどで被験者の治療継続が不可能になった場合
- (4) その他主治医の判断でプロトコル治療の中止が必要とした場合

9. エンドポイント発生と試験の継続

死亡以外のエンドポイントが発生した場合、観察は継続する。ただし、一次エンドポイントはファーストイベントの複合とする。

10. 試験完了

観察期間満了、研究中止による。

11. 研究実施体制

11.1 患者登録およびデータマネジメントセンター

特定非営利活動法人 臨床評価研究所
責任者 理事長 森本剛
電話 075 751 4247/FAX 075 751 4250

11.2 試験事務局

責任者 植田 真一郎
琉球大学医学部附属病院臨床研究支援センター
担当者：小波津睦代
TEL：098-895-1195
FAX：098-895-1447

11.3 研究運営

主任研究者（研究統括者）
植田真一郎 琉球大学

主任研究者（ランダム化比較試験担当）
野出孝一 佐賀大学

11.4 運営およびプロトコル作成委員会

植田真一郎	琉球大学
野出孝一	佐賀大学
島田建永	大阪掖済会病院
井上卓	琉球大学
勝亦百合子	琉球大学
松島雅人	東京慈恵会医科大学
佐田政隆	徳島大学
東幸仁	広島大学
石橋豊	島根大学
新崎修	豊見城中央病院

11.5 生物統計委員会

松島雅人	東京慈恵会医科大学 臨床研究開発室
勝亦百合子	琉球大学医学部医学科 衛生学・公衆衛生学分野

11.6 生物統計コンサルテーション

森本剛 特定非営利活動法人 臨床評価研究所

11.7 イベント評価委員会

川副信行 医療法人社団 新日鐵八幡記念病院

11.8 独立安全性、データモニタリング委員会

景山茂 東京慈恵会医科大学 薬物治療学
松島雅人 東京慈恵会医科大学 臨床研究開発室

12. 被験者の同意に関する項目

12.1 同意説明文書及び同意書の作成

本研究を実施するにあたっては、施設の倫理委員会における承認を受け、被験者に口頭および文書での十分な説明を行った後文書での同意を得る。被験者から試験への参加の同意を得るために用いる同意説明文書及び同意書は、主任研究者が作成し、病院臨床研究倫理審査委員会において承認を受けたものを使用する。

プライバシーは完全に保護され、試験からの離脱の自由については説明書中に明記され、いかなる診療上の不利益も試験参加への拒否および試験からの離脱により被らないことが保証される。登録患者の氏名は匿名化され各施設からデータセンターへ知らされることはない。

12.2 同意取得の時期と方法

実施計画書に規定した検査・観察を実施する前に、同意は取得する。同意取得に当たっては、責任者が作成した同意説明文書を用いて試験の内容等を説明する。被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への参加について本人の自由意思による同意を文書にて取得する。同意に際して、説明を行った責任者または分担者は同意文書に記名捺印または署名し、日付を記入する。なお、説明に使用した同意説明文書および同意文書の写しを被験者に手渡す。

12.3 同意説明の内容

試験の目的

試験の方法

参加予定期間

参加予定の被験者数

予期される臨床上的利益及び危険性又は不便

試験への参加について

試験への辞退について

試験結果の公表について

被験者の費用負担の有無に関すること

13. 観察・検査・評価項目及び実施時期

	症例登録	六ヶ月後	一年後	一年半後	二年後	二年半後	三年後
身長	●						
体重	●	●	●	●	●	●	●
血圧	●	●	●	●	●	●	●
脈拍	●	●	●	●	●	●	●
既往歴（糖尿病歴も含む）	●						
生活習慣	●						
心電図	●						
心エコー図	●						
生化学検査							
クレアチニン	●		●		●		●
尿タンパク	●						
T-Cho	●	●	●	●	●	●	●
HDL-C	●	●	●	●	●	●	●
TG	●	●	●	●	●	●	●
LDL-C	●	●	●	●	●	●	●
HbA1c	●	●	●	●	●	●	●
血糖	●	●	●	●	●	●	●

- 必須検査
- 検査可能施設のみ

14. 有効性の評価

14-1 主要評価・判定項目（一次エンドポイント）および診断基準

総死亡、心筋梗塞、脳卒中、急性冠症候群に準じる不安定狭心症の複合
最終的な判断は担当医師からの詳細な報告の後にイベント評価委員会で判定する。

14.1.1 急性心筋梗塞：

典型的な胸痛発作時に以下の二項目を持たすもの

ECG 異常：1mm 以上の ST 部分の上昇， T波U波の異常， もしくは2誘導以上に新たな異常Q波が出現

血清学的異常：心筋逸脱酵素が正常の2倍以上まで上昇， もしくはその他マーカー（トロポニンTなど）の上昇

14.1.2 不安定狭心症

心筋虚血由来の典型的な胸痛発作が認められ、症状のコントロールのために亜硝酸剤もしくは同等薬剤の静注を必要としかつ一週間以内に冠動脈造影上 AHA90%以上の狭窄病変を有するもの、または ECG での ST 低下または上昇を認めたもの (1mm 以上)

14.1.3 脳卒中（脳梗塞・脳出血・くも膜下出血）

脳梗塞： CT で低吸収域もしくは MRIT2 もしくは拡散強調画像で異常な高信号を示し、支配領域に一致した神経脱落症状を有する症例

脳出血： CT および MRI T1 強調画像で、血腫による高吸収域を認め、支配領域に一致した神経脱落症状を有する症例

くも膜下出血 A. 突然発症の重度の頭痛で， C および D を満たす

B. 非外傷性くも膜下出血の画像診断（CT，MRI-T2 または FLAIR），または髄液による証拠が存在する。その他の臨床徴候を伴うことも伴わないこともある。

C. 頭痛が出血と同時に出現する

D. 頭痛は1ヵ月以内に寛解する

14.1.4 死亡

死亡の原因は問わない

14-2 副次的評価・判定項目（二次エンドポイント）および基準

一次エンドポイントの構成イベント

心血管死亡

新たな心不全または心不全症状の増悪

末期腎疾患（移植、透析導入）

心不全： 発作性夜間呼吸困難または起座呼吸などの入院治療を要する心不全症状の新たな出現あるいは増悪で、その他の原因が除外できるもの、かつ胸部X Pもしくは呼吸音（ラ音）で客観的に肺水腫が確認できるもの

末期腎疾患： 移植または透析導入とする

15. 安全性の評価

本研究の安全性に関しては平成 20 年度実施のサーベイランスから比較的現実的な脂質血圧の管理目標を定めていること、あくまで承認された用量の範囲内で実施すること、これまでの欧米のランダム化比較試験やメタ解析から、重篤な有害事象の発生が積極的治療群で増加する可能性は少ないこと、から日常臨床を超えた危険性は少ないと考えられる。しかし安全評価項目として重篤な有害事象および副作用の発現を調査する。中間解析において、死亡、心筋梗塞、脳卒中の複合エンドポイントを独立安全・データモニタリング委員会が解析する。

16. 重篤な有害事象が生じた場合の措置及び対応

担当医師は重篤な有害事象の発症を認めた場合、直ちに適切な措置を講じると共に医療機関の長に報告する。さらに有害事象名、発現日、処置、記載時の転記、プロトコル治療との因果関係およびコメントをデータマネジメントセンターおよび試験事務局に速やかに報告する。試験事務局は入手した重篤な有害事象の情報を施設の倫理委員会および独立安全性データモニタリング委員会に随時報告する。重篤な有害事象とは 1. 死亡・2. 死亡につながる恐れのあるもの・3. 治療のために入院または入院期間の延長が必要になるもの・4. 永続的な障害・5. 障害につながる恐れがあるもの・6. 1-5 に準ずる重篤なものを指す。これら重篤な有害事象の発生時は、原則的に主治医である循環器内科専門医が常駐する、試験実施医療機関で、最善の対応を行う。有害事象発生時に速やかに医療機関にアクセスできるように、また主治医以外の担当医、医療従事者が服薬情報、病歴などの情報にアクセスできるように、研究参加患者には参加カードを携帯していただく。研究ネットワークを支える、個々の患者における医療ネットワークをあらかじめ構築する。補償等に関しては個々の事例を検討して判断する。

17. エンドポイントとなる心血管イベント発症時の対応

原則的に主治医である循環器内科専門医が常駐する、試験実施医療機関で、最善の対応を行う。有害事象発生時に速やかに医療機関にアクセスできるように、また主治医以外の担当医、医療従事者が服薬情報、病歴などの情報にアクセスできるように、研究参加患者には参加カードを携帯していただく。研究ネットワークを支える、個々の患者における医療ネットワークをあらかじめ構築する。補償等に関しては個々の事例を検討して判断する。

18. 有害事象の収集・報告

一次エンドポイント、二次エンドポイントとして定められている項目以外の有害事象は主

治医が評価、報告を実施する。CRC はフォローアップ時に有害事象に関する情報を収集し、重篤なものは主治医に確認後データマネジメントセンターに報告する。

19. 統計解析

2 型糖尿病を合併する急性心筋梗塞患者に対して、血圧および LDL コレステロールの積極的低下治療を受けている群（以下、積極的低下治療群とする）が通常治療を受けている群（以下、通常治療群とする）に比べて、主要評価イベントである「死亡」および「脳卒中の発症」「心筋梗塞の発症」「不安定狭心症の発症」の複合（いずれかの発症）までの期間が有意に長いことを検証する。つまり、帰無仮説および対立仮説は以下のようになる。

帰無仮説 H0：積極低下治療群と通常治療群の「死亡」および「脳卒中の発症」「心筋梗塞の発症」「不安定狭心症の発症」までのイベントフリー期間は等しい

対立仮説 H1：積極的低下治療群の「死亡」および「脳卒中の発症」「心筋梗塞の発症」「不安定狭心症の発症」までのイベントフリー期間は通常治療群に比べて長い

19.1 サンプルサイズ

これまでに報告されている本邦の冠動脈疾患の研究より、年間心血管イベント発症数を12%、積極的治療による相対リスク低下を30%と仮定すると、登録期間1年6ヶ月半、観察期間3年、検出力80%、 α 0.05、離脱率10%として必要症例数は一群400と見積もられる。

通常治療群 イベントフリー/年	積極的低下治療群イ ベントフリー/年	登録期間	全体	各群
0.88	0.916	6ヶ月	746	373
		1年	704	352
		1年6ヶ月	666	333
		2年	634	317

通常治療群 イベントフリー/年	積極的低下治療群 イベントフリー/年	登録期間	全体	各群
0.92	0.936	6ヶ月	2666	1333
		1年	2504	1252
		1年6ヶ月	2364	1182
		2年	2242	1121

19.2 ランダム化割り付け

ランダム割付は最小化法を用いた動的無作為割付とし、割付調整因子として年齢(65才以上、未満)、性別、ヘモグロビンA1C(7.0%以上、未満)、収縮期血圧(140mmHg以上、未満)、LDLコレステロール(120mg/dl以上、未満)eGFR(60ml/min以上、未満)、喫煙、非喫煙を用いる(連続変数はカテゴリー化を行う)。

19.3 解析

intension-to-treat の原則に基づき、プロトコルによる治療に参加した全ての被験者を解析対象として割付通りに解析を行う。

19.3.1 一次エンドポイントの主要解析

一次エンドポイントである死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症の複合エンドポイント発症が治療群間で違いが認められるかどうか調べる。 Kaplan-Meier 法によりイベントフリー期間を推定し、ログランク検定を用いて積極的低下治療群と通常治療群におけるイベントフリー期間に差があるかどうかの検定を行う。

19.3.2 二次エンドポイントの主要解析

死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症、新たな心不全発症、末期腎疾患（透析導入、移植）の各々のエンドポイント発症が治療群間で違いが認められるかどうか調べる。 Kaplan-Meier 法によりイベントフリー期間を推定し、ログランク検定を用いて積極的低下治療群と通常治療群におけるイベントフリー期間に差があるかどうかの検定を行う。

19.3.3 副次的解析

複合エンドポイント発症と被験者の背景因子との関連について検討するため、Cox の比例ハザードモデルによる多変量解析を実施する。また、複合一次エンドポイント発症に関与する因子について積極的治療群と標準治療群で比較を行なう。また、経時的な血圧、LDL、クレアチニンの変化についても、治療群での違いについて解析を行なう。

19.3.4 サブグループ解析

サブグループ解析としてはあらかじめ割り付け因子として設定した年齢、性、血圧、LDL コレステロール値について、一次複合エンドポイントについて実施する。

19.3.5 有害事象に関する解析

各治療群で発現した有害事象の項目ごとに集計を行い、 χ^2 検定により両群間の発生率に違いが認められるかどうか調べる。

19.3.6 付随研究による探索的な解析

本研究のデータを有効に活用するために、本研究の関係者（諸委員会委員、研究協力医師など）にデータを公開し、付随研究（サブスタディ）を実施する。ただし、本研究のデータから結論を強く主張できる項目は主要評価項目に限られるため、全ての付随的研究は探索的なものと位置付けられる。

19.4 中間解析とモニタリング

19.4.1 中間解析

最後の症例が登録されて約 15 ヶ月後に、一次複合エンドポイント中死亡、脳卒中、心筋梗塞について、両群間での安全性の比較を目的として中間解析を行なう。この時点で、12 ヶ月後のフォローアップデータはほぼ収集できている予定である。

19.4.2 中間解析の結果に対する対処

中間解析を行った時点での早期中止は、2 群間において上記のエンドポイントの著しい違い($p < 0.01$)が認められた場合に限られる。また、治療群の比較を行なう際には、両側 type I error を 0.05 とするが、中間解析実施時の調整には O'Brien/Fleming タイプの α spending function を用いる。なお、中間解析の結果は、独立データモニタリング委員会のみで報告する。独立データモニタリング委員会では中間解析の結果に基づいて、試験運営組織に試験の継続、計画の変更または中止に関する勧告を行なう。

20. 試験における倫理的配慮について

本研究は、「ヘルシンキ宣言（2008年改定）」および「臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省）」を遵守し実施する。

20.1 被験者の人権保護に関する事項

登録された患者は本研究における患者番号(登録番号)をつけることで匿名化を行なう。また、データシートには患者イニシャル及び生年月が含まれるが、名前、カルテ番号など個人を特定できる情報は記載しない（連結可能匿名化）。またデータセンターでは、琉球大学臨床研究支援センターに匿名化された状態で調査票が送付され、患者番号で対応する。データの管理及び患者番号とカルテ番号との対応表は徳島大学循環器内科個人情報管理者により厳重に管理される。また医療費算定の為、レセプトを閲覧することがあるが、これについても匿名化された登録番号を用いることにより個人を特定化されることはない。調査研究以外の目的には使用されることはない。

20.2 被験者の理解と同意

本研究を実施するにあたっては、施設の倫理委員会における承認を受け、被験者に口頭および文書での十分な説明を行った後文書での同意を得る。プライバシーは完全に保護され、試験からの離脱の自由については説明書中に明記され、いかなる診療上の不利益も試験参加への拒否および試験からの離脱により被らないことが保証される。登録患者の氏名は匿名化され各施設からデータセンターへ知らされることはない。

20.3 被験者に生じる危険性と不利益に関する事項

本研究の安全性に関しては平成20年度実施のサーベイランスから比較的現実的な脂質血圧の管理目標を定めていること、あくまで承認された用量の範囲内で実施すること、これまでの欧米のRCTやメタ解析から、重篤な有害事象の発生が積極的治療群で増加する可能性は少ないことから、日常臨床を超えた危険性は少ないと考えられる。対象を血圧あるいはLDL-Cについてガイドライン推奨値を満足していない患者としているため、高脂血症薬や降圧薬の投与が適応外使用とはならないと考える。

21. 試験の終了又は中止・中断

責任者が本試験を終了または中止・中断した場合には、3ヵ月以内にその旨とその理由を文書で本試験の承認を得た倫理審査委員会へ報告する。

22. 記録等の保存

記録の保管責任者は主任研究者である植田真一郎（琉球大学）およびデータ管理責任者、生物統計勝亦百合子（琉球大学）が、試験の中止又は終了後3年の間、本試験に係