

解析に必要なデータシートは、基本テーブルとデータテーブルから SQL 文により抽出することによって生成する。

ID	施設名	生存時間	イベント発生の有無	イベントの種類
重複あり		登録日と イベント 発生日か ら計算	0: censored 1: failures	1: 死亡 2: 脳卒中発症 3: 心筋梗塞発症

10. 被験者の同意に関する項目

本研究は純粋な観察研究であり、いかなる介入および研究のための特別な検査は一切行わない。このような研究では、厚生労働省の臨床研究の倫理指針改訂版でも明記されているように、文書による同意取得は必要とされていない。しかし、研究を実施していることは、ポスター等で公開する。

11. 試験における倫理的配慮について

11.1. 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生年月日が含まれるが、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各施設の個人情報管理者により厳重に管理される。

11.2. 被験者の理解と同意

本研究は純粋な観察研究であり、いかなる介入および研究のための特別な検査は一切行わない。このような研究では、厚生労働省の臨床研究の倫理指針改訂版でも明記されているように、文書による同意取得は必要とされていない。しかし、研究を実施していることは、ポスター等で公開する。

11.3. 被験者に生じる危険性と不利益に関する事項

本研究は純粋な観察研究であり、日常診療の範囲内で生ずる危険および不利益は診療の範囲内で対処する。

12. 研究の終了又は中止・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。

13. 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、本試験に係わる必須文書を保存する。

14. 健康被害補償

本研究は純粋な観察研究であり、日常診療を超えた危険は生じない。したがって有害事象が生じた際は通常の診療と同様に病院で対処する。

15. 公表に関する取り決め

本試験の未発表データ等の情報及び本試験の結果の一部又は全部を学会、雑誌等外部に発表する場合には、責任者の責任のもと取り扱うこととする。

16. 研究費

平成 21 年度 厚生労働省科学研究費補助金（主任研究者 植田真一郎）による

17. 研究実施体制

17.1 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

17.2 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

17.3 研究運営

主任研究者 植田真一郎 (研究統括者)

主任研究者 野出孝一 (ランダム化比較試験, 観察研究担当)

主任研究者 井上卓 (観察研究担当)

17.4 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

17.5. 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 准教授

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 助教

17.6 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

17.7 イベント評価委員会

増山理
北風政史

兵庫医科大学 循環器内科学
国立循環器病研究センター 心臓血管内科

18. 參考資料

18.1. 引用文獻

1. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1425-35.
2. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005 ;294:2437-45.
3. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al.: Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 438-445.
4. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003 ;362:782-8.
5. Turnbull F: Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; **362**: 1527-1535.
6. Wei L, Ebrahim S, Bartlett C, et al. Statin use in the secondary prevention of coronary heart disease in primary care: cohort study and comparison of inclusion and outcome with patients in randomised trials. *BMJ.* 2005;330:821.
7. Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, et al.: Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; **369**: 1431-1439.
8. Ogihara T, Nakao K, Fukui T, et al.: Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension* 2008; **51**: 393-398.
9. Sawada T, Yamada H, Dahlöf B, Matsubara H; KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J.* 2009 ;30:2461-9.
10. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-63.
11. Wood L, Egger M, Gluud LL, et al Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ.* 2008 ;336:601-5.
12. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ.* 2008 ;337:a2423.
13. Stukel TA, Fisher ES, Wennberg DE, et al. Analysis of observational studies in the presence of

treatment selection bias: effects of invasive cardiac management on AMI survival using propensity score and instrumental variable methods. JAMA. 2007 ;297:278-85.

18. 2. 研究協力施設一覧

平成 21 年 12 月現在

琉球大学病院
豊見城中央病院
南部徳洲会病院
沖縄赤十字病院
ちばなクリニック
与那原中央病院
南部医療センター
大道中央病院
広島大学医学部附属病院
徳島大学医学部附属病院
島根大学医学部附属病院
自治医科大学さいたま医療センター
大阪掖済会病院
済生会二日市病院
唐津赤十字病院
佐賀県立病院好生館
嬉野医療センター

添付資料 2

ランダム化比較試験 研究計画書

ランダム化比較試験 調査票

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

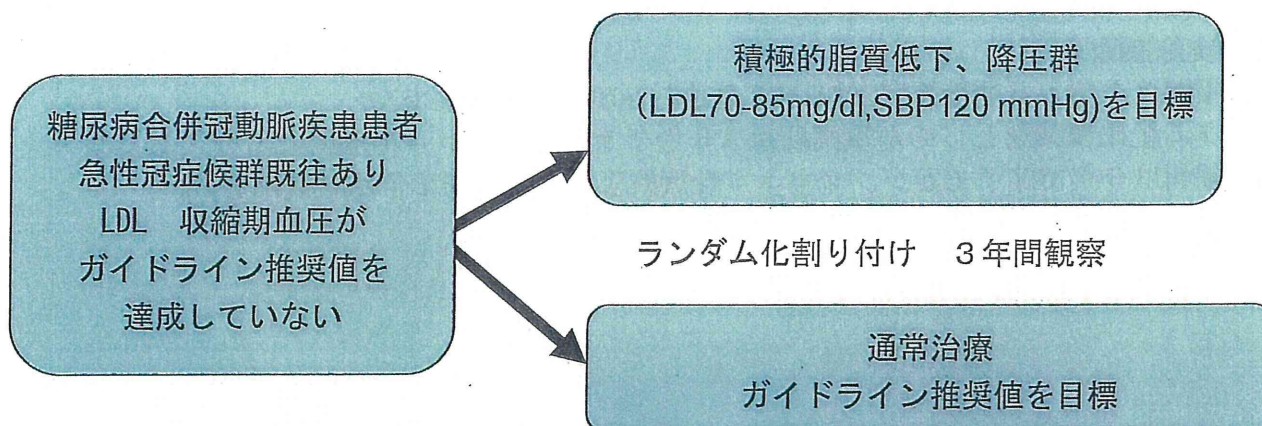
Version 1.3 2010年9月18日

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. 任意、検査の患者費用
27. 研究分担施設一覧
28. 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、心筋梗塞や不安定狭心症など急性冠症候群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

心筋梗塞や不安定狭心症など急性冠症候群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、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、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（死亡、致死性、非致死性心筋梗塞、致死性、非致死性脳卒中、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）、末梢動脈疾患

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

心筋梗塞や不安定狭心症など急性冠症候群の既往を有する、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 70-85mg/dl、収縮期血圧 120mmHg を目標とする。

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 未満を目標とする。

0.6 試験実施期間

登録期間は1年5ヶ月を予定（2011年8月から2012年12月まで）

ランダム化比較試験としての観察期間は3年を予定 プロトコル治療による介入および観察期間は3年で終了するが、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

心筋梗塞や不安定狭心症など急性冠症候群の既往を有する、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年度厚生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や不安定狭心症など急性冠症候群の既往を有する、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

心筋梗塞や不安定狭心症など急性冠症候群の既往を有する、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、心筋梗塞や不安定狭心症など急性冠症候群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 5 ヶ月を予定 (2011 年 8 月から 2012 年 12 月まで)

ランダム化比較試験としてのプロトコル治療による介入および観察期間は 3 年を予定しているが、イベント発症数、中間解析の結果によっては延長または短縮となる可能性がある。プロトコル治療終了後さらに 7 年間の観察を行う。

6. エンドポイント

一次エンドポイント

死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中 (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)、末梢動脈疾患

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 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 年間あるいは一次エンドポイントの発生が 300 例となるまで追跡する。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および試験からの離脱について

8.1 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。また Intention to treat 解析とするためプロトコル治療中止後も割り付けられた治療群として解析する。

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) 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

8.2 試験からの離脱

(1) 同意の撤回（観察も実施しない）

(2) 来院せず追跡不可能

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。中間解析の結果を踏まえ、あらかじめ設定された規約により、独立データモニタリング委員会の勧告を受けて中止となることがある。

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 075 744 0806/FAX 050 3737 9535

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	大阪市立大学
井上卓	琉球大学
勝亦百合子	オレゴン健康科学大学
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	オレゴン健康科学大学

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

増山理 兵庫医科大学 循環器内科学
北風政史 国立循環器病研究センター 心臓血管内科

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
井上晃男 独協医科大学 循環器内科
水嶋春朔 横浜市立大学 医学部 社会予防医学