

平成22年8月現在登録状況

施設名	登録症例数	心筋梗塞	脳卒中	死亡
豊見城中央病院	300	4	12	18
沖縄赤十字病院	87	2	3	1
琉球大学病院	87	1	1	2
南部医造センター	128	1	3	10
与那原中央病院	82	1	3	11
ちほろクリニック	509			
大道中央病院	216			
南部徳洲会病院	130			
大阪市立総合病院	192			
自治医科大学病院	824			
				総登録症例数 2,555件

血圧レベルと予後の解析結果



対象者背景

	SBP < 130 n=265	130 ≤ SBP < 140 n=143	140 ≤ SBP n=328
男性 - %	69	71	59
年齢 - 歳	66.1 (10.5)	67.6 (9.0)	67.7 (10.3)
居住域 - %			
理屈病	100	100	100
洋血圧	68	75	100
辺境	51	62	58
高血圧	91	87	87
喫煙歴	29	22	20
脳卒中	14	20	19
心筋梗塞	39	25	21
PCの理注	39	27	23
CABC	8	6	6

身体所見・心血管リスク・生活習慣

	SBP < 130 n=265	130 ≤ SBP < 140 n=143	140 ≤ SBP n=328
血圧 - mmHg			
収縮期血圧	116 (10)	124 (9)	155 (13)
拡張期血圧	67 (10)	74 (10)	81 (13)
心拍数 - bpm	75 (13)	77 (13)	79 (14)
Body mass index	25.3 (3.6)	26.0 (3.6)	26.3 (4.3)
脂質 - mg/dl			
総コレステロール	181 (41)	187 (39)	197 (47)
HDLコレステロール	44 (12)	45 (11)	48 (17)
LDLコレステロール	107 (33)	112 (36)	115 (44)
中性脂肪	167 (112)	159 (33)	193 (154)
HbA1c - %	7.2 (1.6)	7.0 (1.3)	7.1 (1.5)
左室肥出率 - %	59 (14)	61 (14)	64 (12)

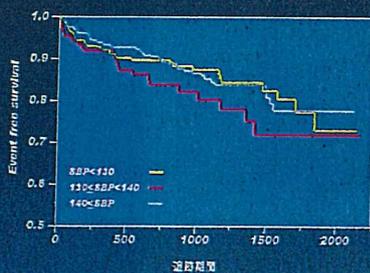
内服薬

	SBP < 130 n=265	130 ≤ SBP < 140 n=143	140 ≤ SBP n=328
カルシウム拮抗薬 - %	36	45	60
ARB - %	32	38	48
β遮断薬 - %	30	16	28
ACE阻害薬 - %	30	29	22
利尿薬 - %	30	19	29
α遮断薬 - %	1	3	4
スタチン - %	63	59	55
アスピリン - %	93	86	85
亜硝酸薬 - %	32	30	25

イベント発症数

複合エンドポイント	111症例
1. 総死亡	77症例
2. 急性心筋梗塞	10症例
3. 脳卒中	28症例

血圧レベル別生存曲線

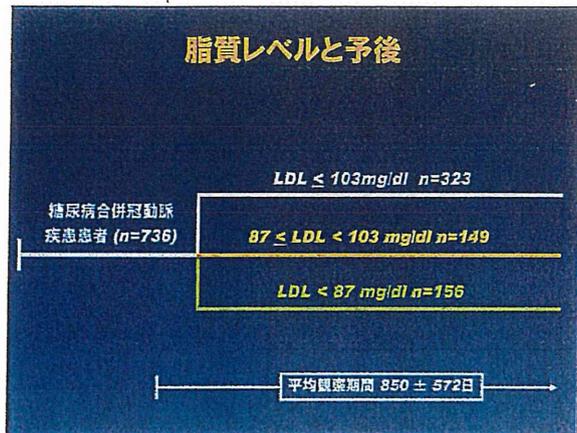


COX解析の結果

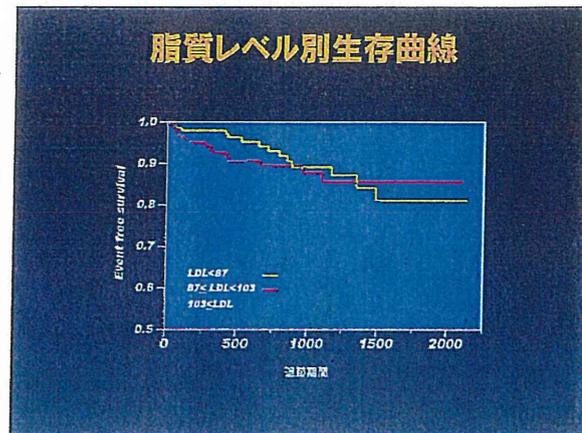
Variables	ハザード比	95%信頼区間	p
SBP < 130	0.69	0.31 - 1.56	NS
130 ≤ SBP < 140	1.00	Reference	
140 ≤ SBP	0.86	0.59 - 1.28	NS
脳卒中	2.17	1.06 - 4.25	0.035
心筋梗塞	0.86	0.41 - 1.70	NS
低心機能 vs EF ≥ 50%	4.28	2.25 - 7.98	<0.0001

年齢, 性, 喫煙, 肥満, LDL, HbA1c, スタチンで調整

脂質レベルと予後



脂質レベル別生存曲線



COX解析の結果

Variables	ハザード比	95%信頼区間	p
LDL < 87	0.69	0.25 - 1.86	NS
87 ≤ LDL < 103	1.000	Reference	
103 ≤ LDL	1.11	0.53 - 2.53	NS
層卒中	2.39	1.08 - 5.03	0.0326
心筋梗塞	0.85	0.39 - 1.73	NS
低心機能 vs EF ≥ 50%	3.71	1.83 - 7.31	0.0004

年齢、性、喫煙、脂質、SBP、HbA1c、スタチンで補正

添付資料 9

開催日時:平成 24 年 3 月 16 日(金) 午前 7:00-8:20
場 所:福岡サンパレスホテル 4 階 第 5 会議室

厚労科研 CHD 研究班会議出席者一覧

日程：平成 24 年 3 月 16 日（金）7:00-8:20

会場：福岡サンパレスホテル 4 階 第 5 会議室

		氏名	所属先
1	研究統括責任者	植田真一郎	琉球大学
2	観察・RCT 責任者	野出孝一先生	佐賀大学
3	観察研究責任者	井上卓先生	琉球大学
4	研究分担者	香坂俊先生	慶應義塾大学
5	〃	植田育子先生	慶應義塾大学
6	〃	安藤真一先生	九州大学病院
7	〃	佐田政隆先生	徳島大学大学院
8	〃	今西政仁先生	大阪市立総合医療センター
9	研究協力者	伊藤彰先生	大阪市立総合医療センター
10	研究分担者	石橋豊先生	島根大学
11	〃	新崎修先生	豊見城中央病院
12	〃	島田健永先生	大阪市立大学病院
13	〃	福田祥大先生 (田口晴之先生代理)	大阪掖済会病院
14	〃	安隆則先生	琉球大学
15	研究協力者	姫野秀朗先生	藤沢市民病院
16	〃	森島信行先生 (上田健太郎先生代理)	JA 尾道総合病院
17	〃	出井尚美先生 (加世田俊一先生代理)	広島赤十字・原爆病院
18	〃	住元庸二先生 (石原正治先生代理)	広島市民病院
19	〃	臺 和興 (石原正治先生代理)	〃
20	〃	高見澤 格 先生	榊原記念病院
21	CRC	田邊里美	琉球大学
22	〃	藤田優子	琉球大学
23	〃	古賀真紀子	メディサイエンスプランニング
24	スタッフ	福原千明	琉球大学
25	〃	小波津睦代	琉球大学
			計 25 名

厚労科研 CHD(仮称)研究 班会議

【2012.03.16 福岡】

『日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者において積極的脂質低下・降圧療法の妥当性を問う
ランダム化臨床試験および観察研究に関する研究』

AGENDA

1. 研究全体の概要説明 植田 真一郎
2. ランダム化比較試験の概要と進捗、問題点
.....
ランダム化比較試験の付随的研究について 野出 孝一
3. ランダム化比較試験の登録方法、研究支援体制について CRC 田邊 里美
4. 観察研究の進捗と結果紹介、問題点 井上 卓
5. 今後の予定等 植田 真一郎

平成 24 年 3 月 16 日(金) 7:00~8:20
福岡サンパレスホテル 4階・第5会議室

1. 研究全体の概要説明

**日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者において
積極的脂質低下・降圧療法の妥当性を問うラ
ンダム化臨床試験および観察研究**

植田真一郎、野出幸一、佐田政隆、京幸仁、百村伸一、石橋豊、新
崎修、松島雅人、勝亦百合子、井上卓
りゅうきゅう臨床研究ネットワーク

平成21-23年度 厚生労働省科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

**日本における動脈硬化性疾患臨床試験実施の
ための方法論**

Focus on The Highest Risk & RCT on REGISTRY

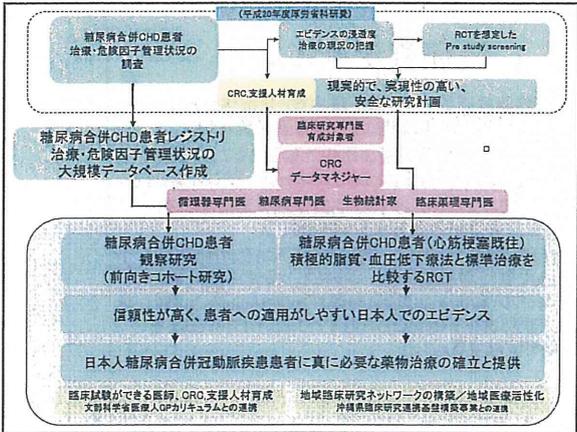
- 欧米に比べ比較的 low risk = 検出力の点ではっきりしたエンドポイントで評価しにくい ▶ **リスクの高い糖尿病合併患者、RCTではよりリスクの高い二次予防に焦点を当てる**
- 絶対的リスクの評価が不十分 ▶ **患者レジストリを作成し、コホート研究を実施**
- 治験以外の臨床試験実施体制の整備が十分ではない ▶ **過去の臨床試験の経験から、コホート研究にもCRCによる研究支援を導入**
- 薬剤そのもののエビデンスではなく、治療法(積極的 vs 標準的)の比較が必要(最早単独の薬剤が予後を大きく変えることは考え難い) ▶ **薬剤の臨床試験ではなく積極的管理と標準的管理の比較を現実的なRCTと観察研究で実施**
- RCTは実施のハードルが高く、観察研究では交絡因子が混入 ▶ **観察研究の登録をスクリーニングとしてから高リスク患者をRCTへ登録(RCT on REGISTRY)**

**コホート研究とランダム化比較試験を並行して
走らせる意味
RCT in registry**

- コホート研究は
 - 実現性が高く(診療の範囲内であれば個々の同意が不要なし)、
 - 除外の対象となる患者が少ないこともあって外的妥当性(結果の一般化可能性)が高い。
 - さまざまな解析が可能。
 - ランダム化比較試験実施のDBとして機能
 - しかし交絡因子を排除できない。
- ランダム化比較試験は
 - 明確な結果を得られるが1試験1仮説。
 - 外的妥当性は低い。
 - 手間がかかる。
- 二つの結果が一致すれば真実に近い事実

本プロジェクトの概要

- 糖尿病合併冠動脈疾患を対象とした、血圧、LDLと予後との関連を評価するコホート研究(血圧、LDLコレステロールを時間依存性変数として解析)
- 急性冠症候群の既往を有する(=もともとハイリスクな)糖尿病合併冠動脈疾患における積極的脂質、血圧管理と標準的治療を比較するランダム化比較試験
- エンドポイントは死亡、心筋梗塞、脳卒中、RCTではACSとしての不安定狭心症も評価



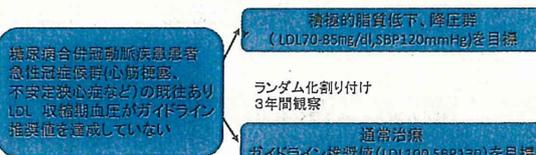
2.ランダム化比較試験の概要と進捗、問題点

日本人糖尿病合併冠動脈疾患患者において積極的脂質低下・降圧療法の妥当性を問うランダム化臨床試験

野出孝一、植田真一郎、松田政隆、井上晃男、原幸仁、百村伸一、島田達永、石橋豊、安藤真一、新崎修、安藤剛、松島雅人、藤亦百合子、井上卓
りゅうきゆう臨床研究ネットワーク

平成21-23年度 厚生労働省科学研究費補助会
医療技術実用化総合研究事業

ランダム化比較試験 糖尿病合併ハイリスク冠動脈疾患患者における積極的脂質低下・降圧療法



一次エンドポイント: 総死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症による入院の複合(割り付けをマスクされた委員会にて判定)

症例数 年間心血管イベント発症数12%、積極的治療による相対リスク低下を30%、登録期間1年半、観察期間3年、検出力80%、 α 0.05、離脱率10%として必要症例数一群400

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を目的とする。
- 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120mmHg、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、不安定狭心症のリスクを下げる

対象患者

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。必要症例数1000例

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。

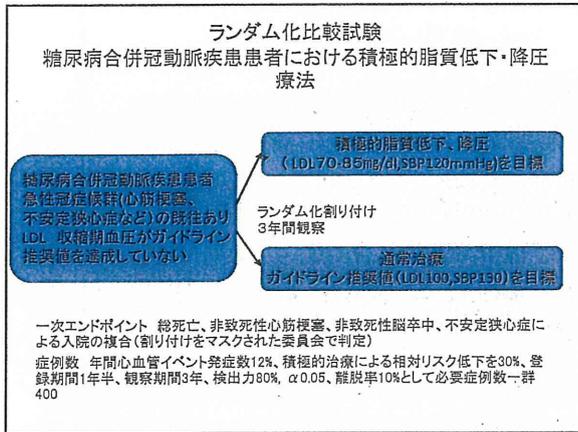
除外基準

- 活動性の悪性腫瘍に罹患している患者
- 慢性腎不全により維持透析中の患者
- スタチン系薬剤が禁忌
- 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
- 妊娠あるいは授乳中
- 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、腎機能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。スタチンの高用量を割り付けような試験の場合、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が、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。やや腎機能が低下した患者はリスクが高く、安全性は重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。

研究デザイン

- 患者を積極的脂質低下・降圧療法群と標準治療群に割り付ける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り付け薬剤をマスクして独立した委員会が行なう。(PROBE法)
- 割り付けは年齢(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。

2.ランダム化比較試験の概要と進捗、問題点



試験実施期間

- 登録期間は1年5ヵ月を予定(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ー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。プロトコール治療終了後さらに7年間の観察を行う。

治療プロトコール

積極的脂質低下・降圧群:

- LDLコレステロール70mg/dlから85mg/dl未満まで、収縮期血圧120mmHg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。

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。

身体所見, 心血管リスクおよび生活習慣

	COURAGE研究			今回 (N=622)
	内服治療群 (N=1138)	H20年度調査 (N=508)		
	Baseline	5 Yr		
血圧 - mmHg				
収縮期血圧	130±0.66	122±0.92	133±21	137±21
拡張期血圧	74±0.33	70±0.65	73±12	75±13
SBP < 130 DBP < 80 - %			38	30
脂質 - mg/dl				
総コレステロール	177±1.41	140±1.64	184.0±35.1	190.6±44.3
HDLコレステロール	39±0.37	41±0.75	50.5±14.2	53.6±33.9
LDLコレステロール	102±1.22	72±1.21	106.8±29.8	114.4±39.3
中性脂肪 - mg/dl	149±3.03	131±4.70	146.6±90.6	163.3±127.1
HbA1c - %	7.1±0.1	7.1±0.1	7.0±1.5	7.1±1.6
Body mass index	28.9±0.17	29.5±0.31	24.6±3.4	25.9±4.4

RCTにおける目標値設定 全対象者の血圧および脂質データ

	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	LDL-C (mg/dl)
最大値	220	136	349
4分位点	149	83	134
中央値	136	73	108
4分位点	122	66	91
最小値	80	40	29

RCTにおける目標値設定 MIの既往による血圧および脂質データ

	SBP (mmHg)		DBP (mmHg)		LDL-C (mg/dl)	
	MI(-)	MI(+)	MI(-)	MI(+)	MI(-)	MI(+)
最大値	220	182	136	111	349	252
4分位点	150	144	83	84	137	121
中央値	139	132	74	72	111	98
4分位点	126	120	67	64	93	86
最小値	80	88	48	40	29	41

2.ランダム化比較試験の概要と進捗、問題点

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

エンドポイント診断基準

急性心筋梗塞:

- 典型的な胸痛発作時に以下の二項目を満たすもの
- ECG異常: 1mm以上のST部分の上昇, T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)の上昇

POI後のCPK上昇については5倍以上の上昇が認められた場合、心筋梗塞と診断する。

不安定狭心症

- 心筋血流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投与を必要としかつ一週間に一回以上脳動脈造影上AHA/ASD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)

脳卒中(脳梗塞・脳出血・くも膜下出血)

- 脳梗塞: 頸部CTで低吸収域もしくはMRI_{T2}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24時間以上持続する、急性発症の局所神経症状を有する症例。治療により24時間以内に症状が消失した場合も含む。
- 脳出血: 頸部CTおよびMRI T₂強調画像で、血腫による低吸収域を認め、支配領域に一致した急性発症の局所神経症状を有する症例
- くも膜下出血 突発する頭痛によって発症し、頸部のCTやMRI(MRI-T₂ またはFLAIR)でくも膜下腔に出血を認めた症例

死亡

- 死亡の原因は問わない。

安全性の評価

- 重篤な有害事象
- あらかじめ定められた重要な有害事象

報告の対象となる,特に重要な有害事象

- 横紋筋融解症** ミオパシーの症状に加え、血中、尿中のミオグロビン上昇、急性腎不全など(通常入院を要するため、重篤な有害事象として取り扱われる)
- ミオパシー** 広範な筋肉痛、筋肉の圧痛などの症状とCPKの上昇(正常の5倍以上)
- 肝機能障害** AST, ALTの著しい上昇(正常の3倍以上)
- 失神**
- 低血圧**(収縮期血圧90mmHg以下)および**起立時の非回転性めまい**
- 腎機能低下** eGFR <30ml/min/1.73m²
- 低または高カリウム** 血清カリウム値が3.2 mmol/L未満または6.0 mmol/L以上

プロトコール治療の中止

- 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ール治療中止後も割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、プロトコール治療の中止とする
 - 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、主治医が割付けられた治療プロトコールの遵守が困難、不適切と判断した場合
 - 被験者がプロトコール治療の中止を希望した場合
 - その他主治医の判断でプロトコール治療の中止が必要とした場合

健康被害補償

- 本試験に起因して、被験者に何らかの健康被害が生じた場合には、実施医療機関は治療その他必要な措置を講ずる。
- 本研究で使用される薬剤はすべて適応内使用となるため(高血圧、高脂血症患者が対象)、**副作用による健康被害が生じた場合、医薬品医療機器総合機構による医薬品副作用救済制度の対象となる。**
- また**本研究との因果関係が否定できない健康被害1級および2級については主任研究者が加入している保険からの補償の対象となる。**(全実施施設の患者について対象)

2.ランダム化比較試験の概要と進捗、問題点

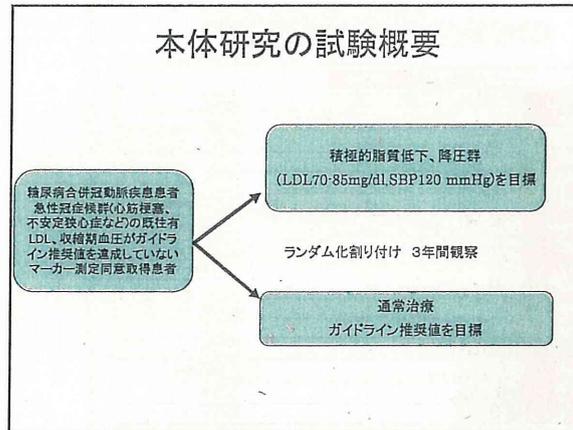
CHDRCT参加施設進捗			
施設	医師 CRC	総試験員数	施設進捗
徳島大学	野田実美・宇村美生 藤本さくら	0	登録準備中
岡山大学	岡田実美・村上実生 林さくら・藤田さくら	16	臨床試験
鳥取大学医学部附属病院	石野実美 飯沼さくら	2	臨床試験
徳島大学病院	高橋実美 藤田さくら	1	臨床試験
大塚製薬中央病院	藤田実美・山口実美 藤田さくら	26	臨床試験
自治医科大学	石野実美	0	研究協力依頼（治療薬未決定）
広島県十字 聖徳病院	加藤直美生・岡田実生	0	登録準備中
徳島市立病院	石野実美	0	登録準備中
大塚市立大学	高橋実美	4	臨床試験
広島市立病院	石野実美・宇村実美	1	臨床試験
広島大学病院	高橋実美	0	登録準備中
琉球大学	大塚実美 新藤さくら・藤田さくら	3	臨床試験
ちばウエルビーフ	石野実美 藤田さくら・比呂さくら	8	臨床試験
斑尾城中央病院	石野実美 藤田さくら・増田さくら	0	倫理委員会申請予定
分館中央病院	石野実美 藤田さくら・新藤さくら	3	臨床試験
秋田中央病院	上野実美 藤田さくら・藤田さくら	4	臨床試験

2.ランダム化比較試験の付随研究について

「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」の付随的研究



佐賀大学 循環器内科
野出孝一



付随的研究の目的

各種バイオマーカー測定やIMT、FMD検査により

- 積極的脂質低下・降圧療法とバイオマーカー・動脈硬化の関連についての研究
- 心血管イベントとバイオマーカー・動脈硬化の関連についての研究

対象患者

目標症例数

- 200例(1群100例)

選択基準(数値基準は現行試験と同じ)

- 心筋梗塞既往を有し、2型糖尿病を合併した冠動脈疾患患者(SBP \geq 130mmHg, LDL-C \geq 100mg/dL)で、サロゲートマーカー測定に同意が得られた患者

除外基準(現行試験と同じ)

- 悪性腫瘍、維持透析中、スタチンが禁忌、心血管イベント発症3か月以内、妊娠中あるいは授乳中など

方法

- 特殊血液検査: 症例登録時・試験開始6月後、1年後の3回行う。
- IMT・FMD: 実施可能施設にて症例登録時・試験開始1年後、2年後、3年後の4回行う。
- 3年後まで心血管イベントの発症の有無と時期を記録する。

検査スケジュール

	症例登録	6か月後	1年後	1年半後	2年後	2年半後	3年後
血液検査	●	●	●				
IMT・FMD (任意)	●		●		●		●
心血管 イベント	3年間のフォロー						

2.ランダム化比較試験の付随研究について

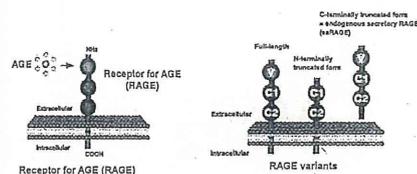
測定項目

- サロゲートマーカー
NT-proBNP、高感度CRP、高分子アディポネクチン、
RLP-C、MDA-LDL、AIM、RAGE
- 任意:実施可能施設にて行う
内臓中膜複合体厚(IMT)
血流依存性血管拡張反応検査(FMD)

RAGE: receptor for AGE (Advanced glycation endproducts)

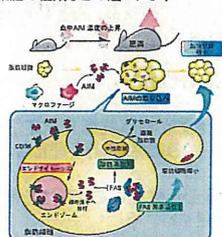
後期糖化反応生成物

糖尿病における高血糖状態は生体内の種々の蛋白の非酵素的な糖化(グリケーション)を引き起こし、さらに一連の複雑な反応を経て不可逆的に産生される最終糖化反応生成物の総称



AIM: Apoptosis Inhibitor of Macrophage

当初マクロファージから分泌され、細胞のアポトーシス(細胞死)を抑制する分子として発見されたが、その後の研究でアポトーシス抑制以外にも、脂肪酸合成酵素の阻害による脂肪滴分解など、作用する細胞の種類などの違いにより様々な作用があることが明らかになりつつあ

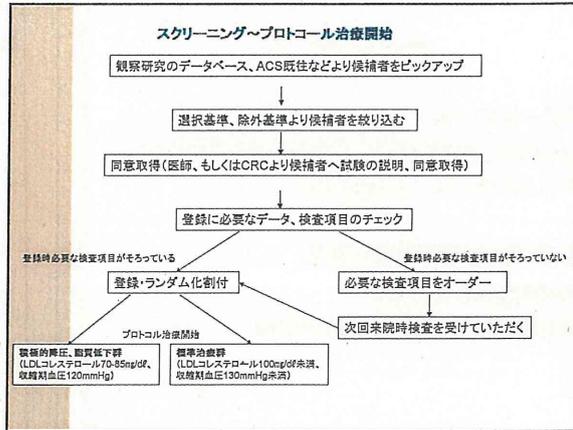


3. ランダム化比較試験の登録方法、研究支援体制について

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

ランダム化比較試験の登録手順

琉球大学医学部
臨床薬理学講座CRC
田邊 里美



選択基準

- 1) 心筋梗塞、またはACSの既往がある
- 2) 2型糖尿病を合併している
- 3) 20歳以上80歳未満
- 4) 同意取得前、あるいは登録前1年間の下記①、②のどちらかを満たす
 - ① 外来収縮期血圧130mmHg以上
※血圧は2回以上130mmHg以上を呈するものとする
 - ② LDLコレステロールが100mg/dL以上

除外基準

- ① 活動性の悪性腫瘍に罹患している患者(無病期間3年未満)
- 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、腎機能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。

観察・検査・評価項目及び実施時期 (前後3カ月許容)

	登録時	六ヶ月後	一年後	二年後	三年後	四年後	五年後
身長	●						
体重	●	●	●	●	●	●	●
血圧	●	●	●	●	●	●	●
脈拍	●	●	●	●	●	●	●
既往歴 (糖尿病歴も含む)	●						
生活習慣 (喫煙歴)	●						
心エコー図	●(前後1年以内)						
生化学検査							
クレアチニン	●	●	●	●	●	●	●
尿タンパク	●	●	●	●	●	●	●
Tcho	●	●	●	●	●	●	●
HDL-C	●	●	●	●	●	●	●
TG	●	●	●	●	●	●	●
LDL-C	●	●	●	●	●	●	●
HbA1c	●	●	●	●	●	●	●
血糖	●	●	●	●	●	●	●

登録に必要な検査項目

- 登録または同意取得前1年以内
TC、TG、HDL、(LDL)
- 登録または同意取得前半年以内
Cr、尿たんぱく定性、血糖(随時血糖可)、HbA1C
- 登録または同意取得前後1年以内
心エコー
- 喫煙歴の確認(吸う、吸わない、やめた)

3.ランダム化比較試験の登録方法、研究支援体制について

登録

WEB登録

- 同意取得後、登録用紙を記載し、WEB登録
- ↓
- WEB上で割付結果確認

FAX登録

登録用紙を事務局(またはデータセンター)へFAX

↓

事務局(またはデータセンター)にてランダム化割付割付結果をFAXで報告

WEB登録手順

<http://www.okinawa-clinicaltrials.com/chdrc/> よりユーザーIDとパスワードを入力し「Login」を選択

藤沢市民病院
ID: huzisawa
Pass: 2238

【新規】:新規症例登録画面へ
【検索】:各症例検索(重複登録など検索)
【CSV出力】:症例データをエクセルへエクスポート
【お知らせ】:連絡事項のアナウンス用
【個人設定】:パスワード変更
【設定】:施設設定・IDパスワード発行(施設管理権限者のみ使用可能)

WEB登録手順

<http://www.okinawa-clinicaltrials.com/chdrc/> よりユーザーIDとパスワードを入力し「Login」を選択

藤沢市民病院
ID: huzisawa
Pass: 2238

【新規】:新規症例登録画面へ
【検索】:各症例検索(重複登録など検索)
【CSV出力】:症例データをエクセルへエクスポート
【お知らせ】:連絡事項のアナウンス用
【個人設定】:パスワード変更
【設定】:施設設定・IDパスワード発行(施設管理権限者のみ使用可能)

WEB登録手順

<http://www.okinawa-clinicaltrials.com/chdrc/> よりユーザーIDとパスワードを入力し「Login」を選択

藤沢市民病院
ID: huzisawa
Pass: 2238

【新規】:新規症例登録画面へ
【検索】:各症例検索(重複登録など検索)
【CSV出力】:症例データをエクセルへエクスポート
【お知らせ】:連絡事項のアナウンス用
【個人設定】:パスワード変更
【設定】:施設設定・IDパスワード発行(施設管理権限者のみ使用可能)

新規症例登録画面

- 青ハイライトは割付調整因子のため、未入力と誤入力には要注意
割付・確定後の修正不可→重複登録、登録ミスに注意
- 黄ハイライトは必須項目なので未入力は割付不可

割付登録

- 【印刷】:割付確認票印刷票へ
(プリントアウトと保存)
- 【修正】:割付因子以外の項目の修正
*割付因子に誤入力がある場合は事務局へ連絡
- 【削除】:症例の削除

3.ランダム化比較試験の登録方法、研究支援体制について

症例登録票【1】【2】を記載して原資料として保存

<p>研究施設名</p> <p>研究員名</p> <p>研究員ID</p> <p>研究員住所</p> <p>研究員電話番号</p> <p>研究員メールアドレス</p>		<p>研究施設住所</p> <p>研究施設電話番号</p> <p>研究施設メールアドレス</p>	
<p>研究施設名</p> <p>研究員名</p> <p>研究員ID</p> <p>研究員住所</p> <p>研究員電話番号</p> <p>研究員メールアドレス</p>		<p>研究施設住所</p> <p>研究施設電話番号</p> <p>研究施設メールアドレス</p>	

LDLは間接法優先
検査日が違う場合は主要
項目の検査日を記載

割付治療

標準治療群(ガイドライン治療)

収縮期血圧 130mmHg未満
LDLコレステロール 100mg/dl未満

積極的治療群

収縮期血圧 120mmHg未満
LDLコレステロール 70~85mg/dl

* 使用薬剤の制限なし(承認用量内)

研究期間

- **プロトコル治療 3年間**
 - ・割付に沿った治療継続
 - ・被験者対応
 - ・半年ごとに必要な検査依頼
 - ・調査票の記載
 - ・有害事象、重篤な有害事象の確認
 - ・イベントの確認
- **プロトコル終了後の観察期間 7年間**
研究期間は合計10年間

プロトコル治療の中止

- 患者本人の同意撤回
 - 患者本人のプロトコル治療中止希望
 - 有害事象やイベント発生により、主治医が割付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
 - その他主治医の判断でプロトコル治療の中止を必要とする場合
- * 患者本人の同意撤回以外は観察は継続

安全性の評価(報告の対象となるもの)

- **重篤な有害事象**
 - ・治療のための入院、または入院期間の延長が必要
 - ・死亡、または死亡につながる恐れのあるもの
 - ・障害、または障害につながる恐れのあるもの
- **重要な有害事象**
 1. 横紋筋融解症 ミオパシーの症状に加え、血中、尿中のミオグロビン上昇、急性腎不全など(通常入院を要するため、重篤な有害事象として取り扱われる)
 2. ミオパシー 広範な筋肉痛、筋肉の圧痛などの症状とCPKの上昇(正常の5倍以上)
 3. 肝機能障害 AST, ALTの著しい上昇(正常の3倍以上)
 4. 失神
 5. 低血圧(収縮期血圧90mmHg以下)および起立時の非回転性めまい
 6. 腎機能低下 eGFR <30ml/min/1.73m²
 7. 低または高カリウム血清カリウム値が3.2 mmol/L未満または6.0 mmol/L以上

有害事象発生時の手順

- 担当医もしくは担当CRCが該当調査票、琉大様式6号に記載して、事務局へファイルを送る、または紙CRFをFAX
- 全ての有害事象は、事務局より琉大の倫理委員会、独立モニタリング委員会へ報告
- 併せて、各施設で自施設に倫理委員会、報告機関がある場合は、所定の書式手順により報告
- 全ての調査票ファイルをMLの共用ファイルに掲載

3.ランダム化比較試験の登録方法、研究支援体制について

データセンター連絡先（運営準備中）

電話：070-744-0806

FAX：050-3737-9535

特定非営利活動法人 臨床評価研究所

事務局連絡先

電話：098-895-1195

FAX：098-895-1447

E-mail：ryu-f@eve.u-ryukyu.ac.jp

琉球大学医学部附属病院 臨床研究支援センター

事務局 小波津睦代

IV. 研究支援に関する資料

添付資料 10

観察試験 研究支援

ランダム化比較試験 研究支援

記入者: _____

()年6ヶ月後 調査票

施設コード _____

匿名化番号 _____

登録日 _____

通院状況

当院通院中 転院+当院通院中 転院 不明

転院の場合 転院日 年 月 日 転院先

来院日 年 月 日

血圧 / mmHg 脈拍 拍/分

血液生化学検査 実施日 年 月 日 前後3ヶ月以内データ無し

血糖 mg/dL TG mg/dL

HbA1c % TC mg/dL

NGSP JDS HDL-C mg/dL

LDL-C mg/dL

内服薬 HMG-CoA還元酵素阻害薬 なし あり 不明

前回調査から今回までのイベント状況 (イベントの発生が あり の場合日付を記載)

死亡 なし あり 年 月 日 不明

死因

心筋梗塞 なし あり 年 月 日 不明

脳梗塞 なし あり 年 月 日 不明

脳出血 なし あり 年 月 日 不明

くも膜下出血 なし あり 年 月 日 不明

不安定狭心症 なし あり 年 月 日 不明

心不全 なし あり 年 月 日 不明

メモ 年 月 日 迄来院あり