〈抄録〉第28回 日本臨床薬理学会年会 2007年11月28日～12月1日 宇都宮

シンポジウム5：我が国で実施された循環器用薬による大規模臨床試験成績の意義について

1. 循環器領域のEBM研究：JAMP studyからみえる臨床試験の課題

上 嶋 健 治^{*1} 津 谷 喜一郎^{*2} 中 尾 一 和^{*1,3}

1. はじめに

虚血性心疾患は欧米・本邦を始め、多くの国々で罹病率の高い疾患であり、社会的な疾病負担は膨大である。アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）は、心筋組織のレニン-アンジオテンシン系に作用して、心筋梗塞後の左室リモデリングを抑制する。これらの作用が心筋梗塞後の長期予後を改善することが期待され、欧米ではACEIに関する多数の大規模臨床試験が行われてきた¹⁻⁵⁾。ただ、欧米人と日本人とは薬物代謝、生活様式、合併症の頻度、医療制度などが異なることから、欧米での結果をそのまま我が国で応用することには問題があり、本邦においても、日本人を対象としたACEIに関するエビデンスを確立する必要にせまられていた。しかし、本邦の心筋梗塞症生存退院例でACEIの二次予防効果を検討した研究は皆無で、欧米人に比べ予後良好とされる本邦例でも同様の効果があるか否かは不明であった。JAMP（Japanese Acute Myocardial infarction Prospective）study⁶⁾はACEIが日本人の心筋梗塞後の慢性期予後を改善しうるか否かを明らかにすることを目的として実施されたものであり、循環器領域では公的ファンドによる本邦初の大規模ランダム化比較試験であった。

2. JAMP study の概要

先に述べたように、JAMP studyの目的は、日本人を対象として、ACEIが心筋梗塞の長期予後の改善に有効か否かを明らかにすることであった。対象は、初回心筋梗塞でACEIの無作為割付可能な生存退院例で、ACEIの投与例にはenalapril, captopril, cilazaprilのいずれかを投与することとした。研究組織の一部として、データセンターをCROに設置し、薬剤の割付および登録例の追跡とデータ解析を行った。症例登録期間は1993年7月から1995年12月で、観察項目は死亡、心事故（心臓死、心筋梗塞症再発、血行再建術、狭心症、心不全）として、2000年12月まで追跡調査した（Fig. 1）。

その結果、43施設から1,025例が登録され（男性799例、女性226例；平均年齢62歳、ACEI投与群501例、非投与

群524例）、平均観察期間5.6年の間に予後を確認しえた症例は1,020例（追跡率99.5%）であった。また、FAS解析対象例は888例であり、解析の結果ACEI投与群と非投与群間には評価項目の発症頻度に差は認めなかった（Fig. 2）。

3. JAMP study の意義

大規模臨床試験は臨床の場での医療手段のアウトカムを多数の症例を対象に、決められたプロトコルに基づき長期間に渡って追跡・解析してその医療手段の選択に科学的根拠を与えようとするものである。しかし、これまでは諸外国で行われた大規模臨床試験の結果がそのまま無批判に用いられる傾向にあり、本邦独自の大規模臨床試験が切望されてきた。本研究は当初、平成4-6年度厚生省循環器病研究委託事業「4指-1 心筋虚血の治療・評価に関する研究」の一部として開始され、企業ではなく研究者が主導して企画・立案し、低予算で10年間継続した多施設共同無作為割付前向き比較対照試験であった。結果として日本人では急性心筋梗塞例へのACEIの投与は、生存率や心事件の発生を抑制するとの結論は得られなかった。

JAMP studyの意義は、日本人急性心筋梗塞例へのACEI投与の有効性に関する初の知見である点にある。しかし、JAMP studyが実施された1990年代当初を鑑みると、第1回ICH（International Conference of Harmonization）が開催されたり（Brussels, 1991年）、日本CRO協会設立準備会発足（1993年）された時期であり、本邦では臨床試験に関するノウハウがない時期であった。にもかかわらず、臨床研究のための組織作りが可能で、実際に運営できることを示した最初の臨床試験として、種々の教訓を残した点にこそその意義があったと考えている⁷⁾。

4. 本邦の大規模臨床試験の現況

このJAMP以降に日本で行われた循環器領域の臨床試験の中で、対象患者が300例以上の大規模臨床試験は、我々が調べた範囲では2004年11月末の時点で66件であった^{8,9)}。また、疾患別では、虚血性心疾患30件、心不全8件、高血圧21件、糖尿病4件、虚血性脳血管障害12件、不整脈3件、高脂血症6件であった。さらに、1990年代にはこの種の臨床試験は毎年約3件程度立ち上げられていたが、2000年代に入ると毎年約7件と大きく増加していた。

また、サンプルサイズが大きい試験では企業ファンドが主体であったが、1990年代後半からは公的ファンドによる

^{*1} 京都大学大学院医学研究科 EBM 研究センター
〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町

^{*2} 東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学

^{*3} 京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科

Fig. 1 JAMP study の登録割付けと追跡調査

サンプルサイズの大きい臨床試験も増加傾向にあった。さらに、「ファンド」や「スポンサーとファンドの関係」が不明瞭な試験がみられたり、ファンディングソースを複数組み合わせるなど研究実施者が資金調達に苦勞していることも明らかになった。実際、大規模臨床試験の実施には多額の研究費が必要であり、資金の調達は臨床試験実施の必須要件である。これに関連して、最近では「利益相反」も話題になっており、真のファンディングソースを明らかにすることは重要である。とくに企業が資金提供をしにくいような、運動療法や食事療法などの有効性を明らかにするためには、真の公的ファンドが不可欠であろう。そこで、循環器・代謝領域において、心血管イベントをハード・エンドポイントとして実施された大規模臨床試験（対象例が300例以上）を対象に、資金とインフラの現状把握と今後の対応策を検討する目的で、日本大規模臨床試験研究会（JLACT: Japanese Large-scale Clinical Trials Society: <http://jlact.umin.jp/>）が設立された。現在、アンケート調査などを実施しており、今後の活動が期待されている。

なお、多くの臨床試験では、データマネジメント施設が明らかでなく、公的なデータマネジメントセンターが主導する臨床試験はほとんど認められなかった。治験推進協議会加盟病院の調査ではデータマネジメントの機能を持つ病院は約4%にとどまるに過ぎず、データマネジメントは外注せざるをえないなか、データマネジメント機能が明らかにされていないという点も、問題点の1つとして付記しておきたい。

5. おわりに

JAMP study は公的ファンドを用いて、ACEI が日本人の心筋梗塞後の慢性期予後を改善しうるか否かを明らかにすることを目的として実施された循環器領域における本邦初の大規模臨床試験であった。研究者が主導して企画・立案し、低予算で10年間継続した多施設共同無作為割付け前向き比較対照試験であったが、結果として日本人では急性心筋梗塞例へのACEIの投与は、生存率や心事件の発生を抑制するとの結論は得られなかった。しかし、臨床試験に関するノウハウがない時期に、本邦でも臨床試験のための

Fig. 2 生存率と心事故に及ぼす ACEI の影響
Kaplan-Meier 曲線による比較

組織作りが可能で、実際に運営できることを示した最初の臨床試験であり、種々の教訓を残した意義深い試験であった。また、本邦で大規模臨床試験が実施されていくなか、科学的、客観的、倫理的な観点から、真の意味での公的ファンドによる臨床試験やアカデミア主導の臨床試験の増加が切望される。

文 献

- 1) Pfeffer MA, et al. Effect of captopril on mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *N Engl J Med* 1992; **327**: 669-77.
- 2) The Acute Infarction Ramipril Efficacy (ARIE) study Investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; **342**: 821-8.
- 3) The Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study group: A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1670-6.
- 4) ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) collaborative group. ISIS-4: A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulfate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; **345**: 669-85.
- 5) Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; **343**: 1115-22.
- 6) Ueshima K, et al; Japanese Acute Myocardial Infarction Prospective study group. Is angiotensin-converting enzyme inhibitor useful in a Japanese population for secondary prevention after acute myocardial infarction? A final report of the Japanese Acute Myocardial Infarction Prospective (JAMP) study. *Am Heart J* 148(2): e8 2004
- 7) 津谷喜一郎, ほか. 「JAMP study」最終報告: わが国初の大規模臨床試験: その経緯と教訓. *循環器科* 2005; **58**: 517-30.
- 8) 栗山泰, ほか. JAMP (Japanese Acute Myocardial Infarction study) 以降の日本での循環器領域における大規模臨床試験のレビュー. *臨床薬理* 2005; **36** (Suppl): S152.
- 9) Ueshima K, et al. プレナリーセッション 8 Clinical trials update in Japan and future perspective: Trends of large-scale clinical trials of cardiovascular diseases in Japan. 第71回日本循環器学会, 神戸, 2007.