

公開講演会要旨

抗高脂血症薬市販後調査「Mega Study」について

慶應義塾大学* 椿 広 計
総合研究大学院大学** 比江島 欣 慎

(1994 年 11 月 2 日, 統計数理研究所 講堂)

1. はじめに

本稿は, 薬剤疫学的方法の検討を意図した厚生省委託研究の内, Mega Study と呼ばれる医薬品市販後調査のパイロット研究について, 現在までの概要を研究班で検討された資料, 特にプロトコル (研究計画書) などをもとにデータ管理面を中心に紹介する。

平成 5 年 12 月厚生省薬務局安全課は, 長期に使用される医薬品に関して, 市販前の臨床試験では充分検討できない医薬品本来の評価 (true endpoint) を判定するための市販後調査のガイドライン案作成を目的とした研究事業「薬剤疫学的手法検討事業」をヒューマンサイエンス振興財団に委託し, 鈴木郁生 (財団法人日本公定書協会) を班長とする検討班を組織した。ここで真のエンドポイントとは, 例えば, 実地の医療現場での患者の Quality of Life (QOL) の向上または延命効果が得られるか否かなどを指すものとされている。

同検討班には, さらに中村治雄 (防衛医科大学校) を班長とする抗高脂血症薬市販後研究班, 広津千尋 (東京大学) を班長とするデータベース構築研究班, 内山 充 (国立衛生試験所) を班長とする製剤評価研究班が組織された。

抗高脂血症薬市販後研究班は, 抗高脂血症薬の市販前の臨床試験の限界, すなわち期間の短さ, 対象患者の少なさによる安全性評価の限界, および有効性評価が主として血清中コレステロールの低下 (surrogate endpoint) でなされており, 虚血性心疾患の予防効果が評価されていないといった限界を鑑みて, 詳細な市販後調査で医薬品本来の評価基準で有効性・安全性を科学的に評価するためにはどのようにすべきかを検討するために組織された。このために当研究班は, 全国規模の精密かつ客観的な薬剤疫学的手法に基づく 3 つの試験研究を実施することとなった。この中で, 抗高脂血症薬 HMG-CoA 還元酵素阻害剤プラバスタチンの虚血性心疾患の一次予防効果を調べる大規模無作為化比較長期追跡研究が, 本稿で紹介する略名 Mega Study である。筆者ら, 及び佐藤俊哉 (統計数理研究所) は, Mega Study のデータ管理 (Data Management) を支援するために統計家及び疫学者の立場から研究班に参画している。特に Mega Study が, 厚生省委託研究として遂行されたのは平成 5, 6 年度であるが, この期間中には, 対象患者の中央登録, 治療の割り付けと共に, 臨床情報収集とデータの品質保証を一元的に行い, 研究支援を行うため, 欧米に見られるようなデータセンター (Mega Study データセンター) が慶應義塾大学理工学部の施設として東京都中央区日本橋室町に設置され (平成 6 年 2 月より平成 7 年 3 月まで), 筆者らの研究拠点となるとともに, 研究班が独自に大規模試験の中立的デー

* 理工学部 数理科学科: 〒223 神奈川県横浜市港北区日吉 3-14-1.

** 数物科学研究科 統計科学専攻: 〒106 東京都港区南麻布 4-6-7.

タ管理を行うという、わが国には類を見ない試みがなされた。

2. Mega Study 研究計画の概要

ここでは、Mega Study 研究計画書に基づき研究計画の概要を紹介する。

2.1 目的、方法、評価項目について

既に触れたように本研究には2つの目的がある。厚生省委託研究事業として、抗高脂血症薬の市販後調査のあり方に関するガイドラインを作成することと、食事療法単独群と食事療法にプラバスタチンによる薬物療法を加えた併用群との無作為化試験（目標症例8,000例）を実施し、高脂血症治療による虚血性心疾患の一次予防効果を治療開始後5年間の追跡を通じて検証することである。試験実施は、症例登録を受け付けるのが、平成6年2月から平成8年2月までの2年間、最終追跡完了は、平成13年1月となっている。

国内での同様な一次予防試験には、日本脂質介入試験（J-LIT, Japan Lipid Intervention Trial, 目標症例50,000例）、千葉県動脈硬化一次予防研究（CLIP, 目標症例5,000例）、九州脂質治療研究（KLIS, Kyushu Lipid Intervention Study, 目標症例6,000例）、老年者高脂血症研究会によるメバロチン臨床試験（目標症例800例）が挙げられる。このうち、KLISはプラバスタチンと従来の治療法の封筒法を用いた無作為化試験である。また、メバロチン臨床試験は、メバロチンの用量及び観察期間を変化させた4群の無作為比較試験で中央登録方式をとっている。

Mega Study は、観察期に血清総コレステロールを株式会社SRLで2回集中測定し、その値がいずれも220 mg/dl以上270 mg/dl以下であることが確認された、虚血性心疾患の合併、既往のない高脂血症患者を対象に行われている。これは、当該領域での高脂血症薬物治療の一次予防効果について、欧米に比して我が国では十分な比較研究が企図されていなかったことによる。更に、虚血性心疾患のリスクが高くなる男性40歳以上、女性閉経後及び、心疾患以外のリスクが高い両性70歳以下で、しかも体重40 kg以上の患者を対象としている。なお、対象患者に対しては本研究に関して十分な説明（研究目的、これまでの研究結果、研究方法、予想される効果、副作用、研究期間、他の治療法の有無、研究に同意しなくても不利益を受けないこと、研究に同意しても随時同意撤回可能なことなど）を行った上で、5年間追跡に関する自由意志による同意（informed consent）を頂くことが、本研究への登録のみならず、適格性をチェックするための血清総コレステロール集中測定のための採血（仮登録と呼ぶ）以前に必要とされている。

登録患者の5年間追跡後の評価項目は、1) 心筋梗塞、2) 心臓死及び突然死、3) 狭心症、4) 心血管の外科的治療、5) 脳血管障害、6) 閉塞性動脈硬化症、7) 心電図で虚血性変化の出現、8) その他全ての死亡、と言ったイベントの発生である。これらのイベントの診断は定められた診断基準に基づき所定の書式で（Mega Study イベント報告書）参加医師より報告され、最終判定は、本試験に参加していない専門医からなるイベント判定委員会で治療群割り付け結果をマスキングした上で行われる。

市販後調査のガイドライン作成のための評価項目として本試験で平成6年度まで特別に調査されていたのは、同意の取得状況（同意拒否率、拒否理由、口頭同意率など）、患者構成（年齢分布、合併症の状況）、患者の追跡不能率、治療遵守状況、血清脂質改善及びコントロール状況、副作用や臨床検査値異常発現状況などである。

2.2 試験計画の統計的側面

本試験の無作為化は、施設、性、年齢を層別要因とした置換ブロック法による割り付けに基づいており、データセンターの計算機システムで患者の適格性が確認された後行われている。性、年齢を層化したのは虚血性心疾患の発症率に影響を特に与える因子に関してデータ数の均衡が過度に崩れることを防止するためである。また、施設を層化したのは、一つの施設に一つの治療群のみが集中することが、参加医師の研究意欲に悪影響を及ぼすことを懸念したからである。

本試験結果の主要な解析は、割り付けられた全症例に対して ITT (intention to treat) 原理に基づいて行われる。すなわち、原則として割り付けされた症例はたとえ、事後的に割り付けと整合しない治療不遵守が生じて、解析から除外せずに割り付けられた群の症例として解析に組み込まれる。なお、プロトコール遵守症例に基づく解析も副次的に行い、結果の整合性をチェックすることとなっている。もちろん、割り付け後にプロトコール不遵守をデータセンターが発見した場合には、担当医師にその臨床的意図を確認している。ITT 原理の詳細については、佐藤 (1994) を参照されたい。

さて、本研究の治療群間比較のための評価項目は先に述べたように、イベントの発生であるが、実際の主要な解析項目としては割り付けからイベント発生までの時間を用い、標準的な生存時間解析に基づいた検証的解析を行うことになっている。すなわち、イベント発生率の推定には Kaplan-Meier 推定量、二群間の比較のための検定にはログランク検定 (有意水準両側 10%)、危険因子 (性、年齢、血圧、総コレステロール、HDL-コレステロール、喫煙、糖尿病など) を考慮する場合には、比例ハザードモデルに基づく分析を行うこととなっている。副次的に、危険因子の水準別にサブグループ解析を行うことにもなっている。

本研究の目標症例 (1 群 4,000 例、合計 8,000 例) の決定は以下のように行われた。

総コレステロール 220 mg/dl 以上の対象での虚血性心疾患発症率は 40 歳以上 70 歳以下の男性の虚血性心疾患による死亡率の 6 倍程度、約 5.6/1000 (人年) と推定される。仮に、食事療法単独群でこのリスクが 10% 減少し、薬物療法併用群で 40% 減少したとしたり、そのような差の検出力は 80% 確保したい。このとき、イベント発生がポアソン過程であるとの仮定の下で 5 年間追跡に必要な症例数は 1 群約 3,200 例となる。しかし、本研究のような長期追跡試験では、どうしても追跡不能率は 20% 程度は見込まれる。従って、1 群 4,000 例を目標症例とした。もちろん、追跡期間が延びれば、必要な症例数は減少する。

なお、これらの計画の見直しのために平成 7 年 3 月末までに中間解析が行われる。

2.3 試験組織と参加施設

本研究は、抗高脂血症薬市販後研究班により組織、実施され、平成 6 年 9 月現在全国 1,157 名の医師が参加している (試験総括医師は、研究班班長の中村治雄)。試験組織としては、計画書、調査票、同意書を作成し、試験の運営、管理を行う運営委員会、試験計画の事前検討などを行うプロトコール小委員会、副作用の監視など試験のモニタリングを行う評価委員会、試験計画のモニタリングを行うモニタリング委員会、イベントを最終判定するイベント判定委員会、試験事務局 (財団法人日本公定書協会)、治療群割り付け及びデータマネージャーとしてのコーディネーター (椿が担当している)、統計解析部門かつ、コーディネーティング機関としてのデータセンターが挙げられる。本試験の委託者は、厚生省である。

3. Mega Study Data Center の役割

データセンターの役割は、症例の登録、割り付け及び追跡患者の経過情報の収集管理などであり、順次紹介する。

3.1 症例の登録作業

次に記述する患者登録作業はデータセンターオペレーター部門（5名）が行っている。

1) 試験担当医師は、血清総コレステロール以外の選択基準を満たし、同意を取得した患者を Mega Study 仮登録票を用いてデータセンターにファクシミリで送付する。センターは、適格性確認の上、情報をデータベースに登録し、仮登録書を出力し担当医師に送付する。この作業はセンター内では土、日曜日、休日を除いて1日以内に行われている。

2) 一方担当医師は、1)と同時に総コレステロール集中測定のための検体を株式会社 SRL に提出する。この1回目の集中測定結果は SRL よりセンターに直接送付される（平成7年1月現在は、郵送で送付されているが、現在コンピューターネットワークを介して直接センターのデータベースに入力されるシステムを作成依頼している）。センターは、担当医師に、集中測定結果が適格ならば2回目の集中測定依頼を、不適格ならばその旨の通知を送付する。担当医師の測定依頼からセンターの通知発送までには約1週間である。

3) 担当医師は1回目集中測定から少なくとも2週間以上後に2回目の集中測定用検体を SRL に送付する。SRL はセンターに結果を報告する。センターは、測定値が適格の場合には治療群の無作為割り付けを行い、割り付け結果を担当医師に報告するために登録確認書を、また試験開始情報収集用の Mega Study 開始報告書を郵送する。

不適格なときには、その旨通知する。

4) 担当医師は登録確認書に基づいた治療を開始し、患者についてより詳細な情報が記された開始報告書を返送する。

ここで紹介したのは定型業務であり、実際には担当医師から送られてきた情報の中の不完備部分を、電話、ファクシミリ、郵送で問い合わせ、完全情報とする作業が実働の大半を占めている。本研究の特徴として、このようなデータ照合作業を利害関係者（調査対象薬剤を開発した企業）と独立した機関が一括して行っているという点が挙げられよう。

3.2 割り付け症例の経過情報管理

以下の作業は、センターの研究者支援部門（Mega Study 研究協力者である比江島及び臨床情報チェック担当者である山中の2名を中心に、他1,2名が支援）が当たっている。

1) センターは、登録後返送された開始報告書の内容とプロトコルの適格条件との整合性をチェックし、必要ならば担当医師に照会する。整合性のチェックできた症例に関する情報に直接触れることのできるのはいずれも上記2名のみになる。

2) 担当医師は、試験開始後1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月以後6ヶ月毎に5年間患者の血清脂質測定を SRL に依頼し、経過報告書をセンターに郵送する。センターの研究者支援部門は、このスケジュール管理を行うと共に経過報告書の情報のチェックを行い、必要に応じて、評価委員会、イベント判定委員会などで必要な基礎資料を作成する。なお、本作業中に臨床的問題での疑義が生じた場合その解決を支援するために石川俊次（防衛医科大学校）を中心とする臨床医のグループが組織され、センターへ指示を送っている。

3.3 広報活動

本研究では参加医師と研究組織の一体化を図るべく様々な活動がなされている。特に、センターでは、毎月 Mega Study News を発行し、試験の現状、Q & A、その他の啓蒙的記事を掲載し、参加医師に発送している。また、この他にも試験の進捗状況などを報告する定期連絡会を毎月開催している。このために広報担当スタッフを1名置いている。

また、研究班では、全国13地区で参加医師を対象に中間検討会を開催したり、各施設での食事指導の中核となる栄養士に対する説明会等を開催しており、センター広報担当スタッフも取材のみならず、開催通知発送の支援などを行っている。更に、「健康手帳」、「食事療法の手引き」といったパンフレットを作成し、担当医師を通じて患者さんに直接配布している。

3.4 データセンター運営

センターの経理業務は、慶應義塾大学理工学部総務課の指示の下に、経理スタッフ1名が当たっている。

また、データセンターの運営方針を諮問するためにセンター内部にアドバイザー委員会を月1回開催している。その構成メンバーは以下のようなものである。

コーディネータ、データセンター研究協力者、センタースタッフ代表、試験事務局代表、試験委託者代表、臨床医代表、三共株式会社代表（調査協力会社代表）、株式会社 SRL 代表、株式会社 EPS 東京（システム開発会社）代表、株式会社マンパワージャパン代表（人材派遣）。ここで、様々な意見を取りまとめ、センターの運営に役立っていると共に、必要に応じて研究班に指示を仰いでいる。

なお Mega Study は、平成7年3月末をもって、厚生省委託研究事業としては終了し、4月よりはプラバスタチンの開発メーカーである三共株式会社が委託者となって引き継がれることとなっている。研究班は継続するが、データセンター機能は、今回の計算機システム開発を担当した株式会社 EPS 東京が支援する予定である。

4. Mega Study の現状と問題点

本研究の臨床目的に関連する情報は、現在試験が進行中である以上、参加医師に対して先入観を与える可能性があるため開示することはできない。以下では、症例の収集進捗状況及びそれに関連して仮登録時に集中測定されている血清総コレステロール値の分布についてセンターの定期連絡会などで公表した資料に基づき報告する。平成7年1月25日現在、データセンターに受け付けられた仮登録症例は、2,573例となっている。2回の集中測定を中心とした適格性判定には平均2ヶ月程を要しており、現在893例の患者が本登録され、2つの治療群に割り付けられている（食事療法単独群433例、薬物療法併用群460例）。この間の適格率（参加受け付けされた対象患者が治療割り付けを受ける確率）を生存時間分析同様の方法で推定すると、地域によるばらつきはあるものの約45%となっている。仮登録は、平成6年9月から10月までがピーク（1日15例から20例）であった。平成7年1月現在は、1日6,7例となっている。症例の推移については図1の進捗グラフを参照されたい（Mega Study 定期連絡会平成7年1月13日資料より抜粋）。なお、図中折れ線グラフで記載されているのが累積仮登録症例数、棒グラフで記載されているのが累積割り付け症例数の推移である。

厚生省委託研究期間に行う中間解析では、2,000例程度の登録症例に基づいて行うことが望ま

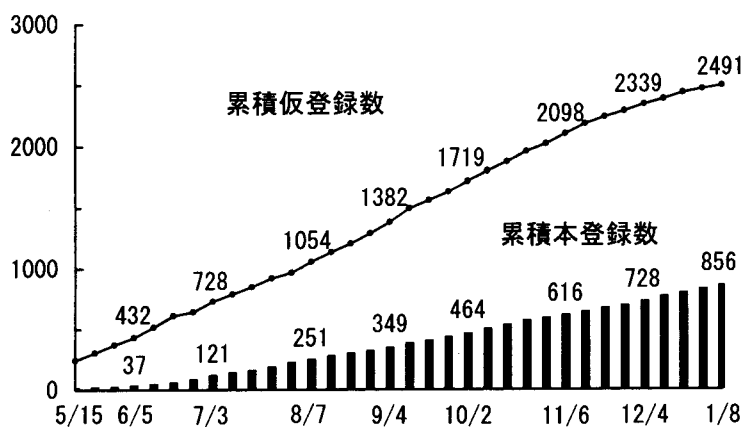


図1. 進捗グラフ ('94/5/15~'95/1/8).

表1. 1回目集中測定の際の総コレステロール値適格状況。

	200 mg/dl 未満	適格	270 mg/dl 超	計
前投与なし	415	1229	227	1871
前投与あり	29	86	53	168

れていたが、残念ながら未達となることが予想されている。この最大の理由は、2回の総コレステロール値集中測定共に適格基準（220 mg/dl 以上、270 mg/dl 以下）を満たすことが予想以上に困難であったことによる。実際、1回目の集中測定時で、現在薬物療法を受けていない症例（新鮮例：1,871例）での集中測定結果の適格基準達成率が65.7%（平成6年11月現在）、現在薬物療法を受けていて休薬期間が必要な症例（168例）では、51.1%という状況になっている（表1参照）。単純に前者の基準達成率を2乗して、適格率を推計すれば46%となり、実態に合致している。しかし、このように高率の不適格率が、参加医師の研究意欲に影響を与えたり、参加を快諾していただいた患者さんの心証を害していることも危惧される。

総コレステロール値の個人内変動を考えると現在の繰り返し測定が登録前に必要であるという事は、科学的に疑いないことに思えるが、複数の測定値からどのような適格判断基準を構成するかに関しては、今回の知見を今後の計画に活かして行くことが肝要と考えている。

なお、本研究に関する詳細な中間報告は平成6年度終了時点で行われる予定である。

5. 今後の市販後調査とデータセンター

医薬品の再評価を目指して、市販後調査に大規模前向き無作為化試験を積極導入しているのは、わが国の大きな特徴と考えられる。しかし、日常診療の枠組みで行われる市販後調査では、治療法の二重マスキングなど科学性の確保に有効な手段をとりにくいなど、種々の問題もある。特に、マスキングのかかっていないデータの管理について、管理者の中立性を仕組み的にどのように確立し、どのように保証するかはデータの品質保証という観点からは最重点の課題と考えている。このために、データ管理責任をもつ研究者自らが臨床情報を直接ほりリアルタイムで収集し、特定の権限がない限り修正できないデータベースに投入し、管理するという今回デー

タセンターが試行した方法は一つの方向であったと考える。もちろん、参加医師の方々には、メーカーが直接情報収集する試験に比して行き届かない点が多々あり、煩雑な手続きなどで迷惑をかけてしまったことが多くあったことを反省すると共に、将来の改善課題を多く積み残した結果となっている。

さて、通常薬剤疫学的方法で第一に思い起こすのは、データベースに基づくケース・コントロール研究であるが、このような後ろ向き調査研究でこそ、研究母体の行動（事例、対照の選択、データベースの構築）に偏りが生じないことがデータの信頼性にとって必須であり、そこが崩れば極言すれば如何ような結論も導出できるように思われる。この点については、公的機関が永続的な活動中心となって臨床研究を遂行できればと考えている。わが国でも、統計家はその本業として、創造的にデータマネジメント活動を行える日が来るように臨床及び統計関係各位のご理解とご協力を頂けることを切望しつつ本稿を閉じたい。

謝 辞

本研究は、厚生省委託研究事業抗高脂血症薬市販後研究班の支援を受けると共に、一部統計数理研究所共同研究 6-共研 A-81、科学研究費補助金総合研究 (A) 05302064 の補助を受けた。また、日頃本研究に絶大な支援を頂き、今回は本稿執筆を勧めてくださった統計数理研究所佐藤俊哉先生に感謝の意を表す。Mega Study 研究班の諸先生およびデータセンター関係者にも多大なご協力を頂いたことにあらためて御礼申し上げる。

付録. Mega Study データセンター

センター長	椿 広計
北海道・東北・社会保険担当	淵上尚子
東京・名古屋担当	佐藤和代
横浜・四国・九州・厚生年金担当	田中恵子
京都・大阪・中国担当	山本由美
関東甲信越担当	長谷川美穂
調査表精査担当	山中裕子
本登録担当	関 洋子
広報担当	斎藤光子
経理担当	平栗弥津子, 斎藤徹子
補足調査表担当	山本 渉

参 考 文 献

- 抗高脂血症薬市販後研究班 (1994). 厚生省委託研究事業 抗高脂血症薬市販後研究班試験計画書
— Mega Study —.
- 佐藤俊哉 (1994). ランダム化にもとづいた intent-to-treat 解析, 応用統計学, 23, 21-33.