

# 循環器領域における本邦初の 多施設共同無作為割付け前向き比較対照試験 JAMP studyの意義

上嶋健治<sup>1)</sup> 津谷喜一郎<sup>2)</sup> 中尾一和<sup>1)</sup>

1): 京都大学大学院医学研究科EBM研究センター

2): 東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学

# JAMP studyの端緒

平成元年(1989年)度厚生省循環器病委託研究指定課題、1指-1「心筋虚血の成因と防御に関する集学的研究」の中の「分野1:自然歴からみた病態」(主任研究者:平盛勝彦)として開始

冠動脈造影を含めた既存の諸診断法の適用の工夫と新たな診断法の開発によって、虚血性心疾患の自然歴中の病態変化を経時的に診断し、本症の予後を左右する急性増悪の成因と防御法を究明する上での基本的対策を考案することを目的

## その後のJAMP studyの経緯 1

- 研究期間内では追跡調査期間が不十分であったため、平成4年度厚生省循環器病委託研究指定課題、4指-1「心筋虚血の治療・評価に関する研究：JAMP (Japanese Angina and Myocardial infarction Prospective) study)」の課題1として研究を継承

この時、課題2以下の3研究も企画

- 課題1：冠動脈病変の経年変化と病態治療に関する研究
- 課題2：心筋梗塞症の長期予後と二次予防に関する研究
- 課題3：冠動脈バイパス術と経皮的冠動脈形成術による狭心症の治療と予後に関する研究
- 課題4：無症候性心筋虚血の治療と予後に関する研究

## その後のJAMP studyの経緯 2

実際には、平成4年度厚生省循環器病委託研究指定課題4指-1の研究期間内でも追跡調査期間が不十分であったため、趣旨にご賛同頂いた企業などのご援助によりその後も継続して研究を実施

本日の発表はJAMP2に関するもので、Am Heart J. 148: e 8, 2004 に既報

# 心筋梗塞症の二次予防と長期予後の改善にACE阻害薬は有効か？

*JAMP (Japanese Angina and Myocardial infarction Prospective) study* 最終報告

*JAMP study group*

# 背景

Angiotensin変換酵素阻害薬(ACEI)は

- Angiotensin 産生減少 心筋肥大・間質線維化抑制
- Kininase 活性阻害 細胞成長・増殖抑制
- 心筋梗塞症後の左室リモデリング抑制  
心不全発現率減少・予後改善効果
- 欧米での大規模臨床試験で確認
- 本邦でのACEI二次予防効果検討報告は皆無

# 目的

ACE阻害薬が心筋梗塞症後の二次予防と長期予後の改善に有効であるか否かを明らかにする

# 方法

- 国内61施設での多施設共同無作為前向き試験
- 患者登録期間：1993.7.1 – 1995.12.31
- 評価項目：死亡・心事故 (心筋梗塞・再入院・血行再建術)
- 最終観察日：2000.12.31 – 平均観察期間  $5.8 \pm 1.7$  年
- Kaplan-Meier 法および Cox 多変量回帰分析

# 登録基準

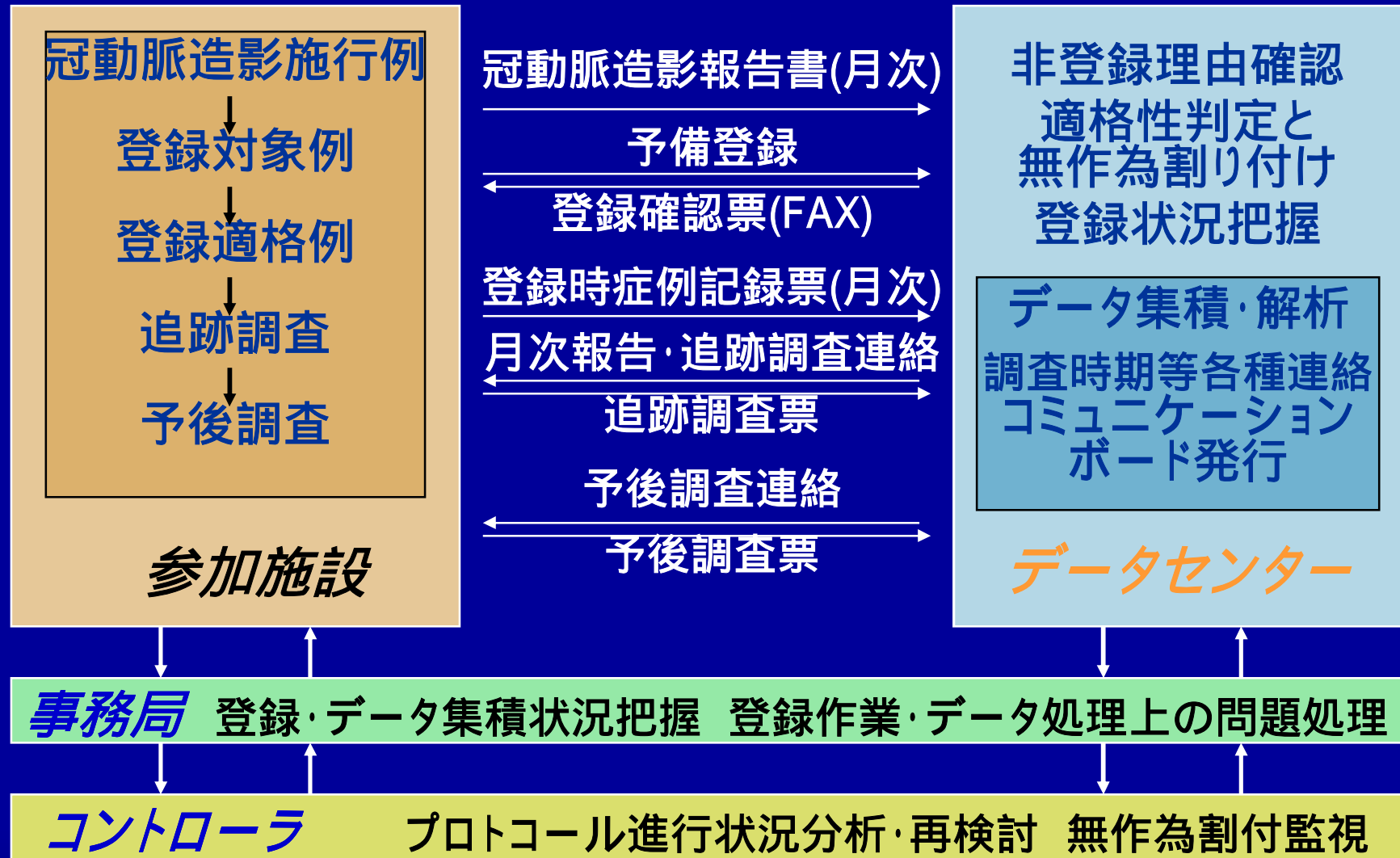
- 冠動脈造影施行の初回急性心筋梗塞症生存退院例
- ACE阻害薬の無作為投与と長期経過観察に同意

# 除外基準

- 重症脳・肝・腎疾患または悪性疾患合併例
- 家族性高脂血症・高脂血症合併判定不能例
- 妊娠またはその可能性
- ACE阻害薬割付前服用例・不適當または禁忌例
- 担当医が試験登録不適當と判断した例



# 研究組織



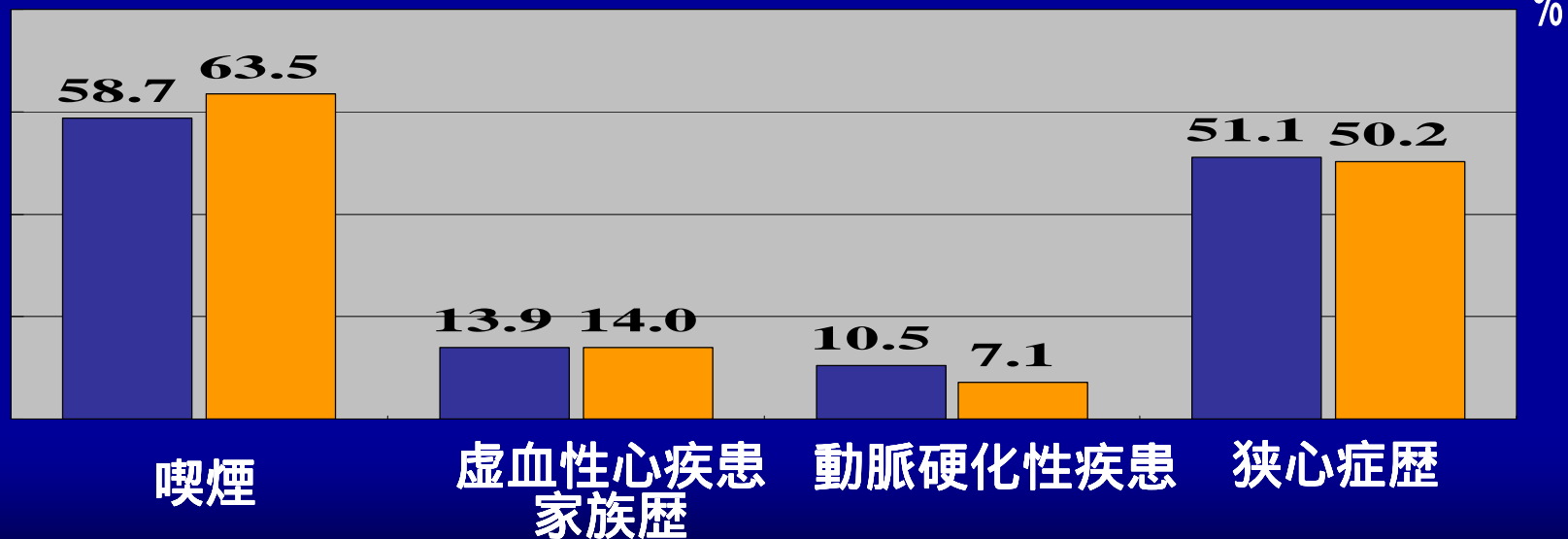
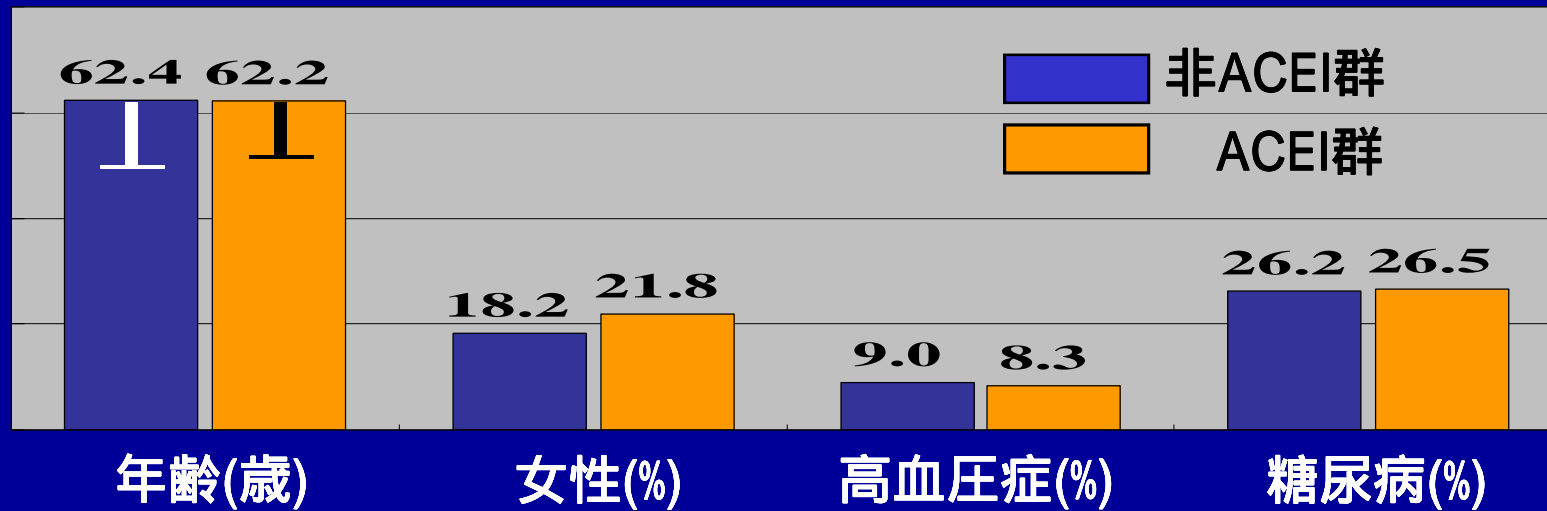
# 登録割付けと追跡調査

発症14日以内の初回心筋梗塞症1,028例  
(登録:1993年7月 - 1995年12月;2.5年)

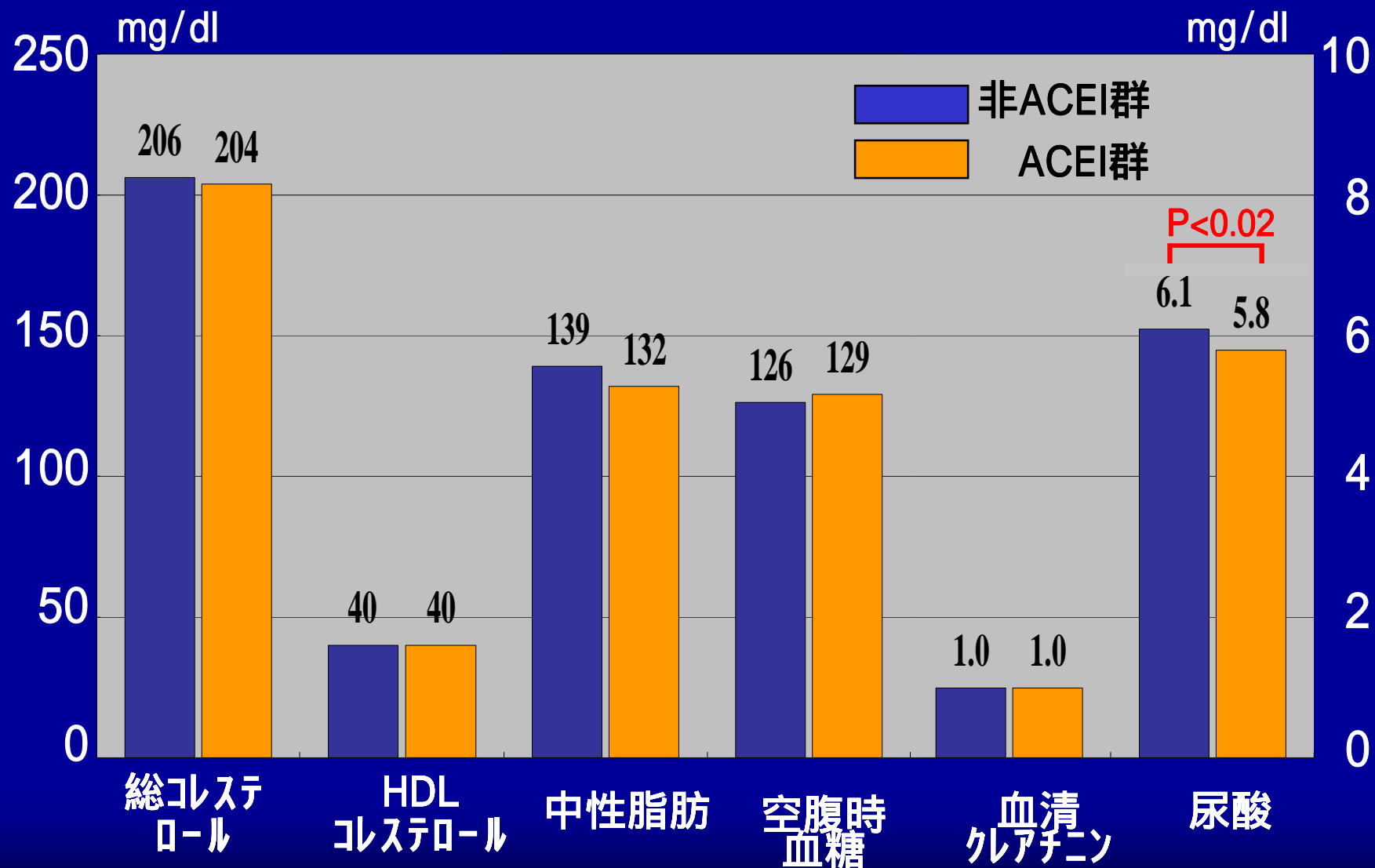


**FAS解析対象: 888例**

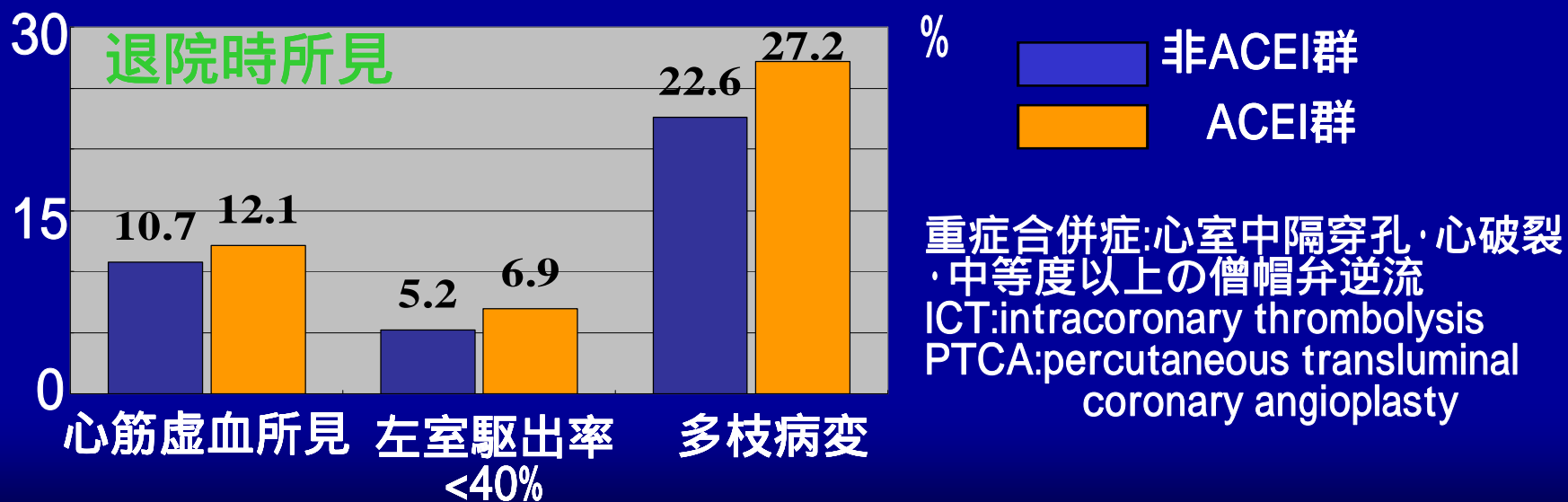
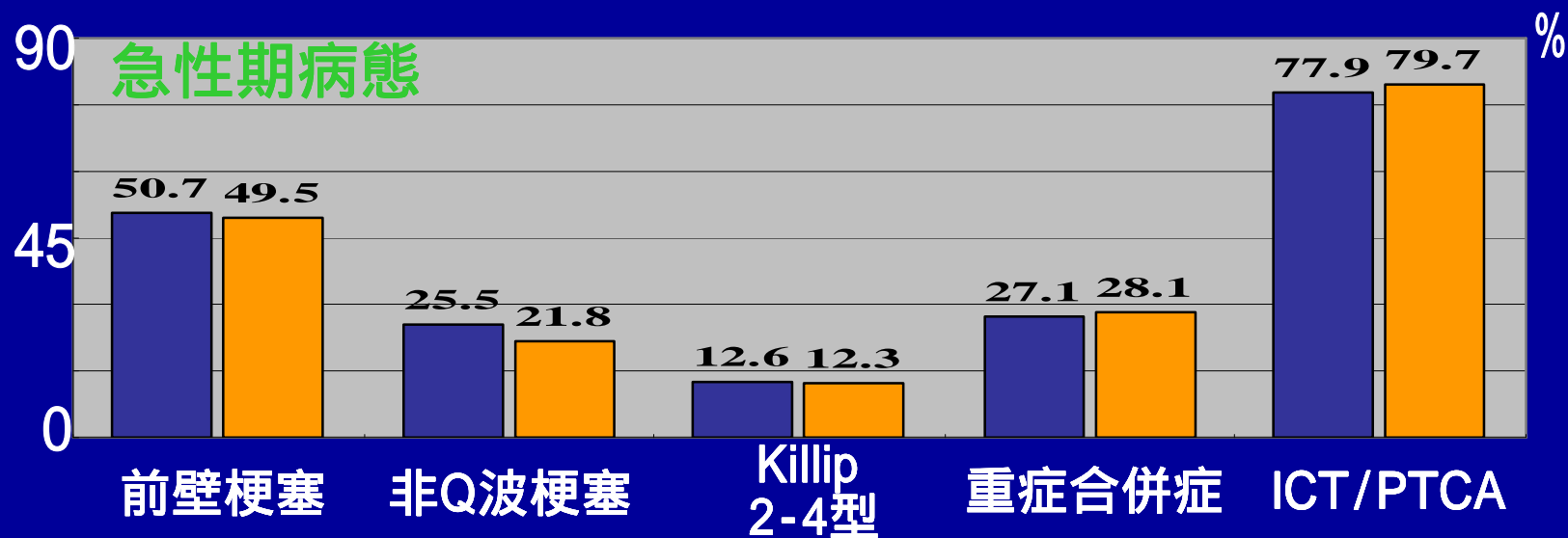
# 心筋梗塞発症前臨床背景の比較



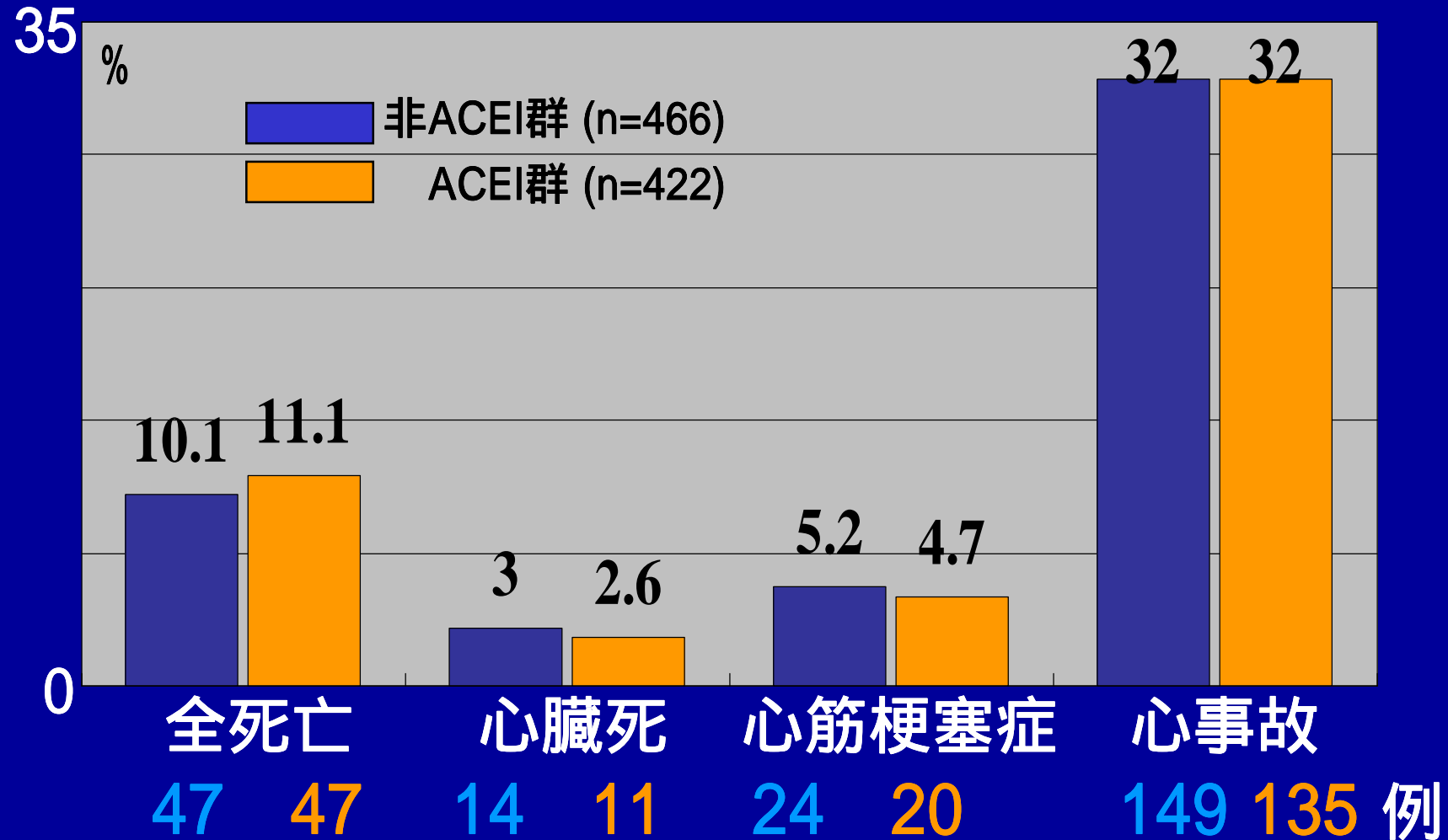
# 心筋梗塞発症前血液生化学検査値の比較



# 急性期病態と退院時所見の比較



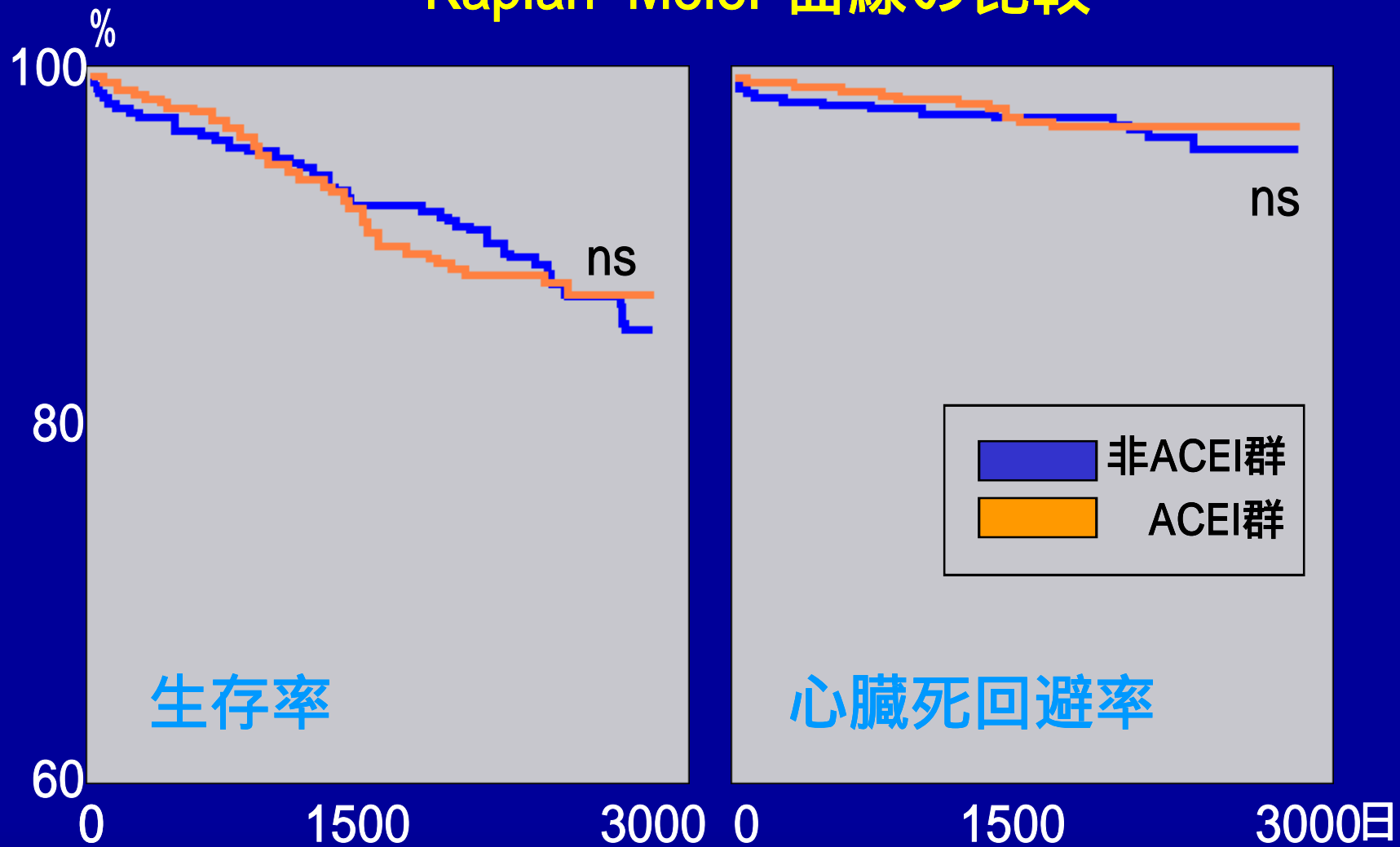
# End points 発生状況



心事故: 心臓死・非致死的心筋梗塞症・要入院狭心症/心不全・血行再建術

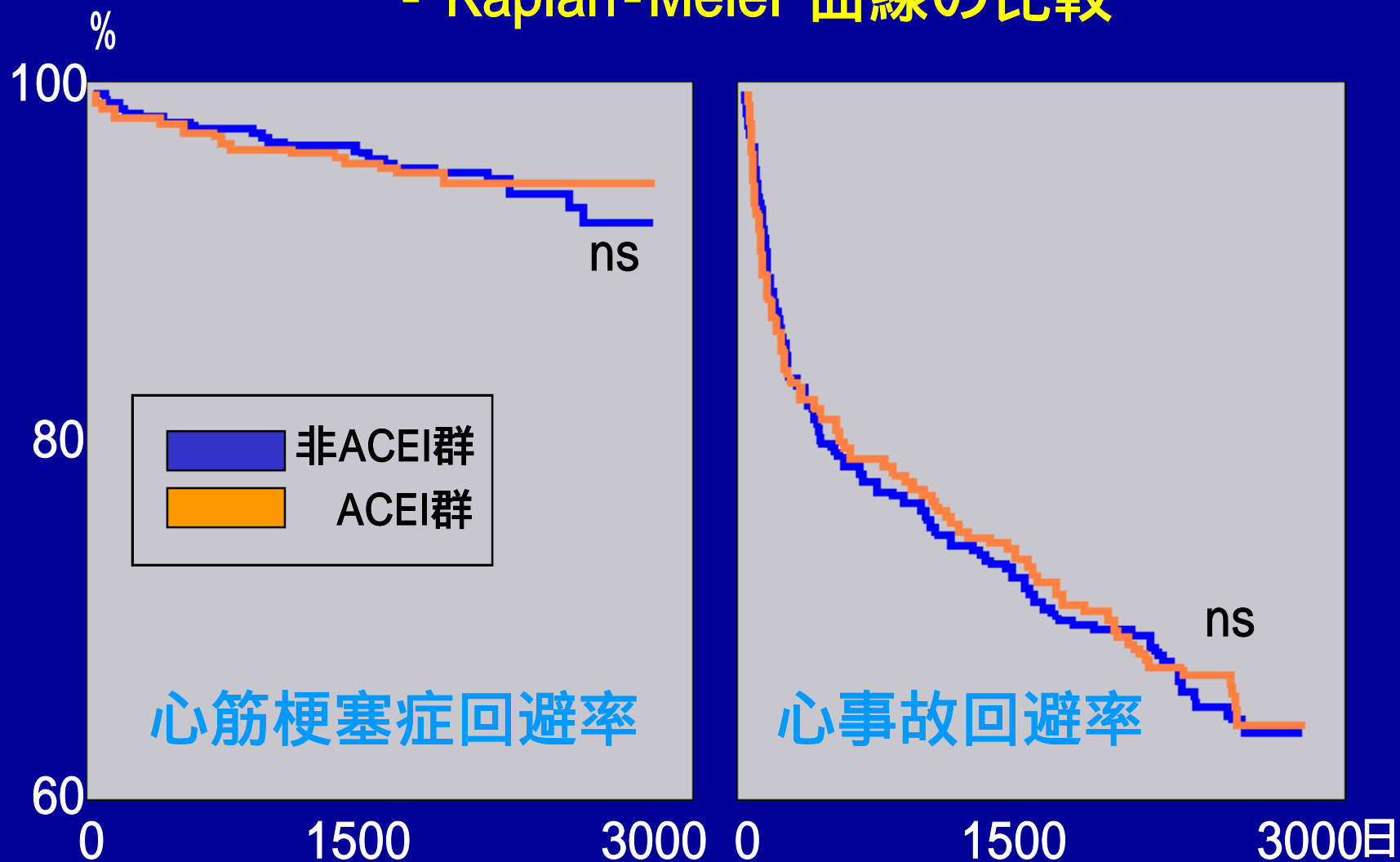
# 長期予後におよぼすACEIの影響

- Kaplan-Meier 曲線の比較



# 長期予後におよぼすACEIの影響

## - Kaplan-Meier 曲線の比較





# 結 語

- ACEIの二次予防効果について、第3者機関CROと提携した本邦初の研究者主導の多施設共同無作為化前向き試験を実施した。
- 薬剤割付けはACEI投与、非投与ともに均等に行われた。
- 本邦心筋梗塞症例では、ACEIの二次予防効果は認められなかった。
- 日本人での本仮説の強化と検証のためには、より多数例または予後不良例での検討が必要である。

# JAMP studyの始まったころ(1988-1994)は？

- 1991年 第1回ICH(International Conference of Harmonization)開催 (Brussels)
- 1993年 日本CRO協会設立準備会発足
- 1995年 公的スポンサー大規模臨床試験の実施上の問題点: JAMP Studyを例として (津谷喜一郎 日本臨床薬理学会)
- 1997年 新GCP公布

# JAMP study の意義

- 本邦初の日本人対象の大規模臨床試験
- 企業主導ではなく研究者が企画・立案
- 質の高い研究のための組織作り
- 質の高いデータ解析  
低予算で遂行

大規模臨床試験施行上の問題点を明らかにし得た  
「こころざし」の高い大規模臨床試験

**Clinical Trials Update in Japan and Future Perspective**  
本邦における臨床試験の現状と課題

**Trends of Large-scale Clinical Trials of Cardiovascular Diseases in Japan**

**本邦における循環器領域での  
大規模臨床試験の潮流**

上嶋健治<sup>1)</sup> 大庭幸治<sup>1)</sup> 津谷喜一郎<sup>2)</sup> 中尾一和<sup>1)</sup>

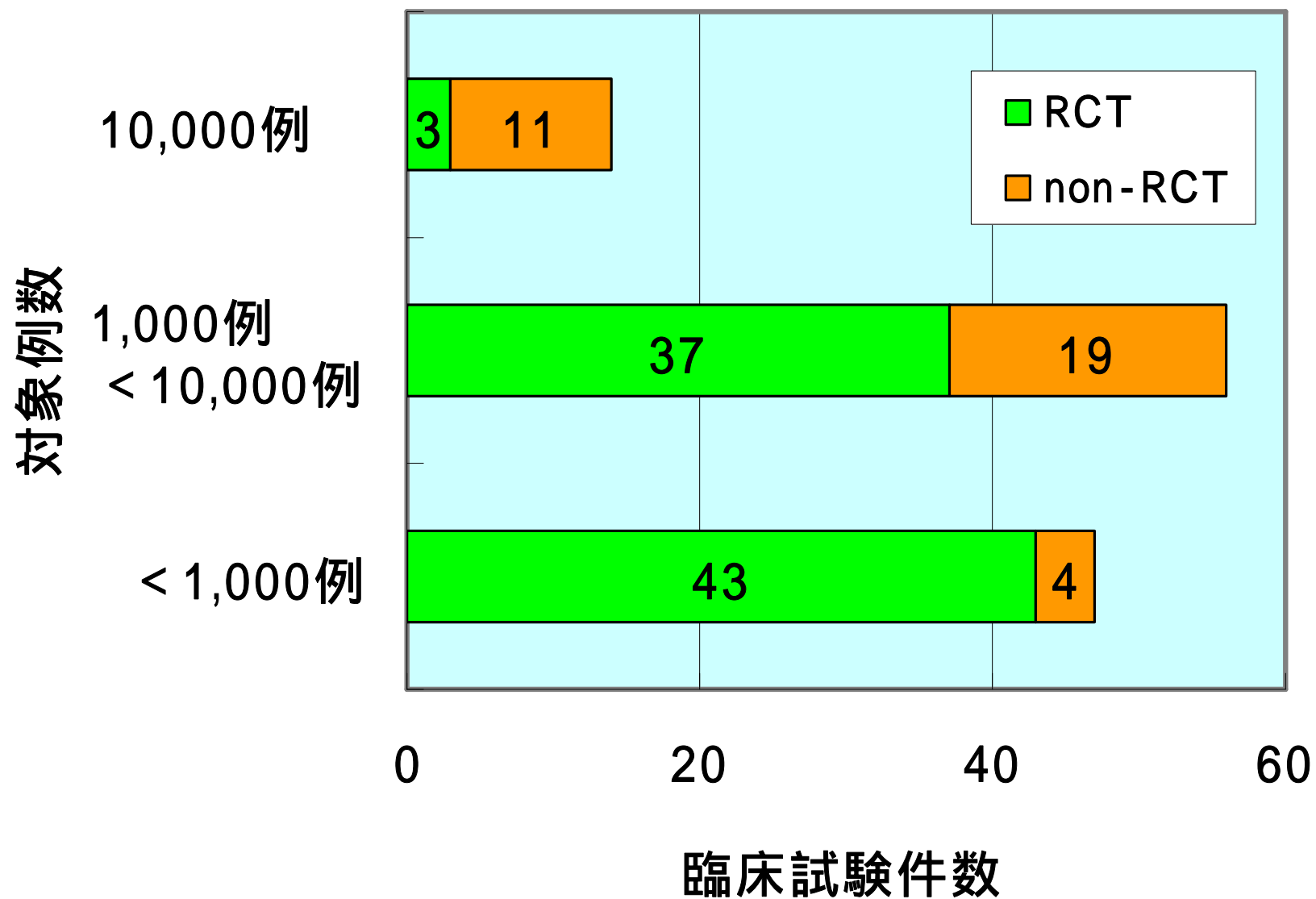
1): 京都大学大学院医学研究科EBM研究センター

2): 東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学

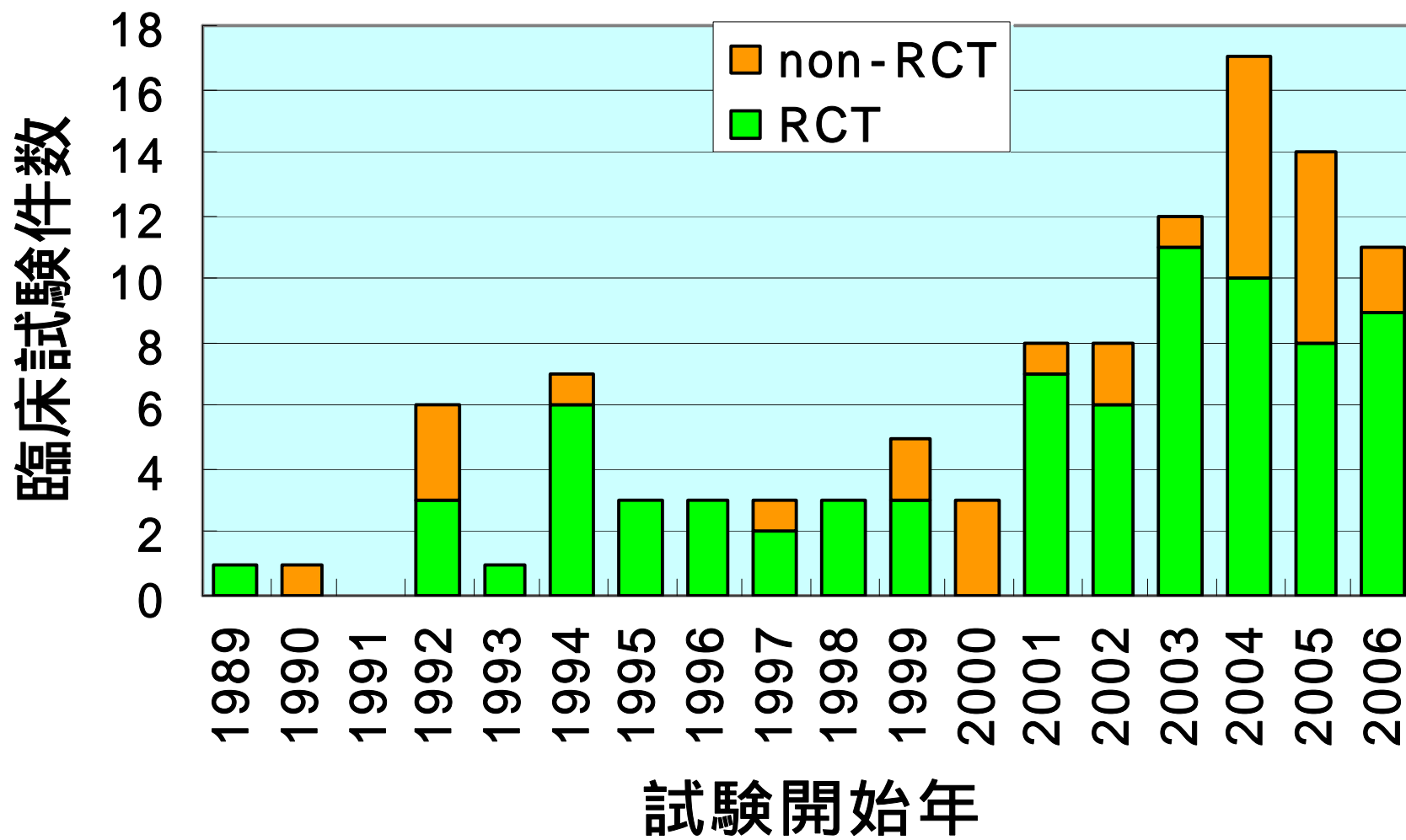
# 結果

## (1) 総数

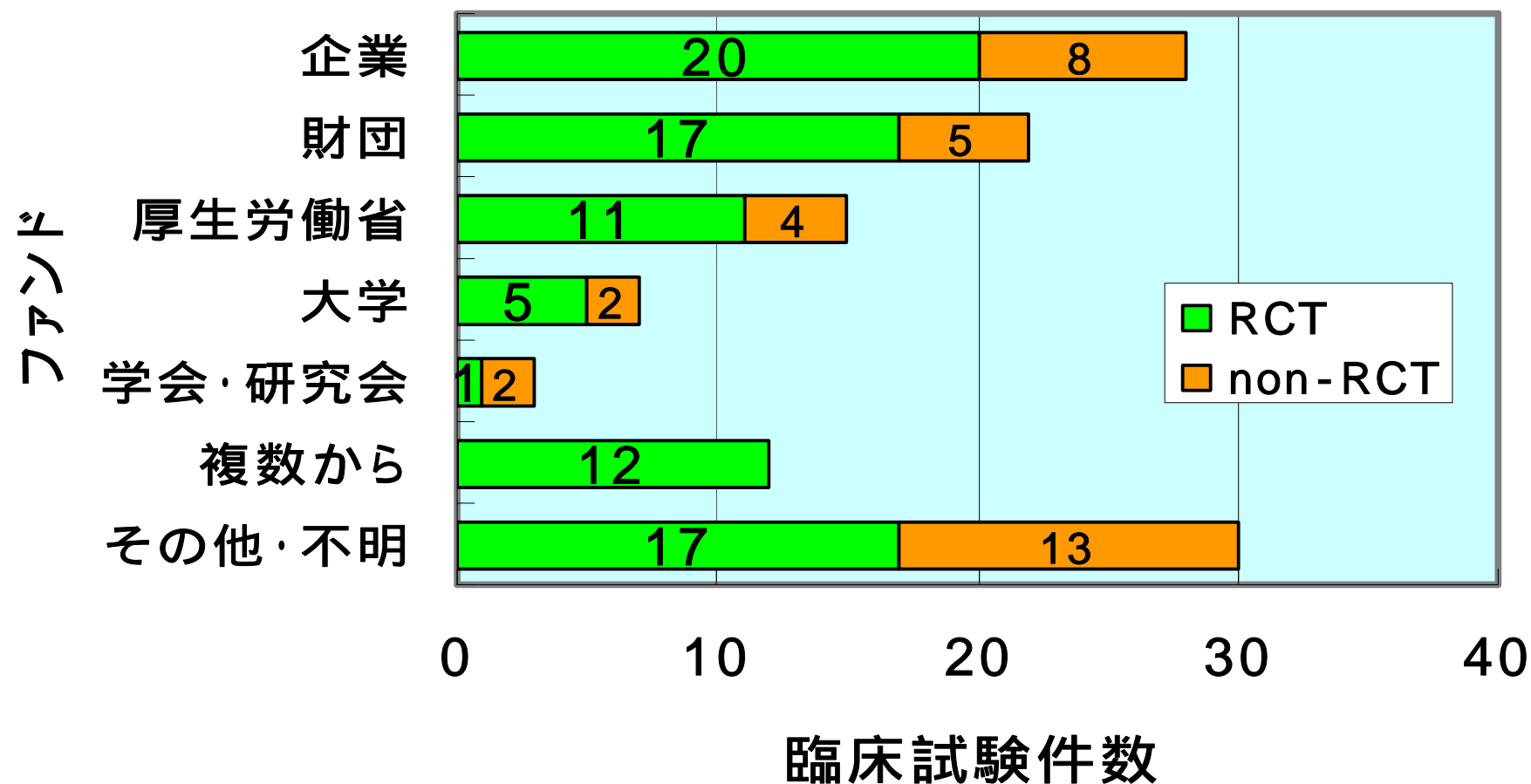
循環器領域の大規模臨床試験数：117件（RCT:83件）



## (2) 試驗開始年

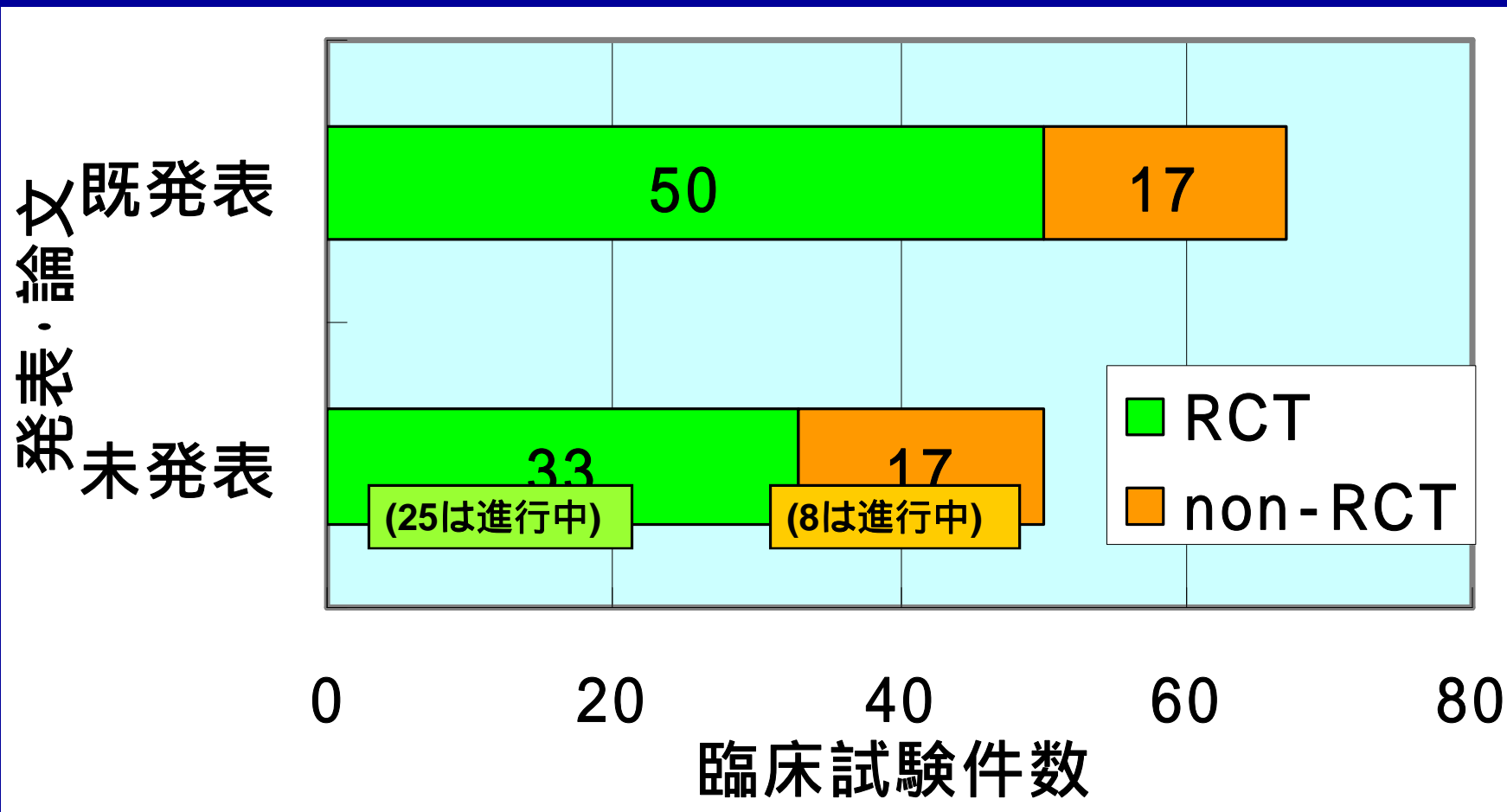


### (3) ファンド



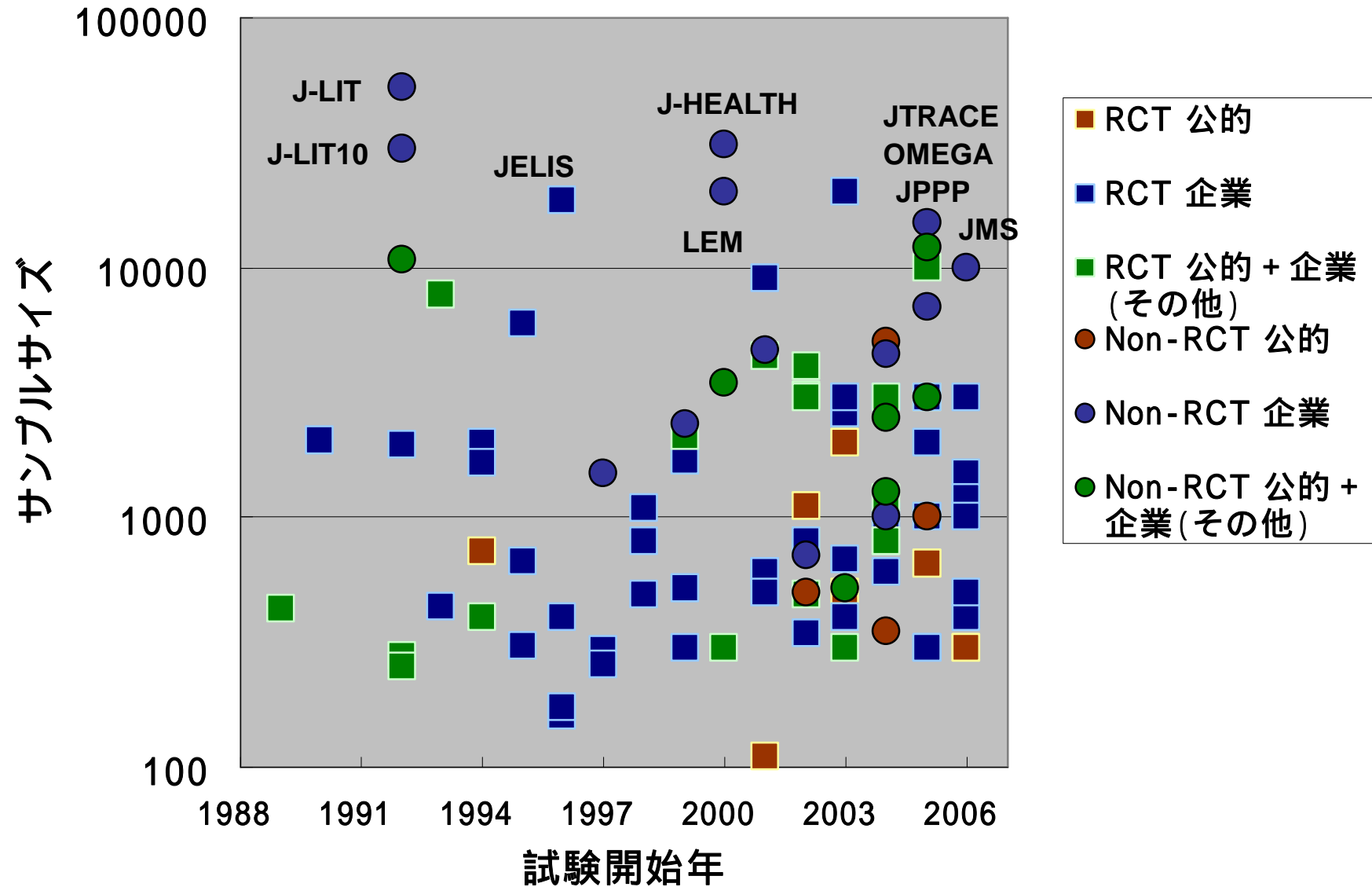
# (4) 結果の公表 (発表/論文)

(医中誌、PubMedによる検索)





# (5) ファンド別のサンプルサイズと試験開始年



# EBM研究の主導體制

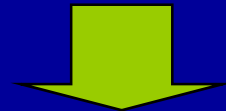
## 企業主導

- 利益相反

- EBM研究は従来企業主導で実施
- アカデミア主導を重視する  
国際的な動き

## アカデミア主導

- 科学性
- 中立性
- 公正性
- 倫理性



アカデミアでEBM研究の実施を推進する必要性

# 今後の課題

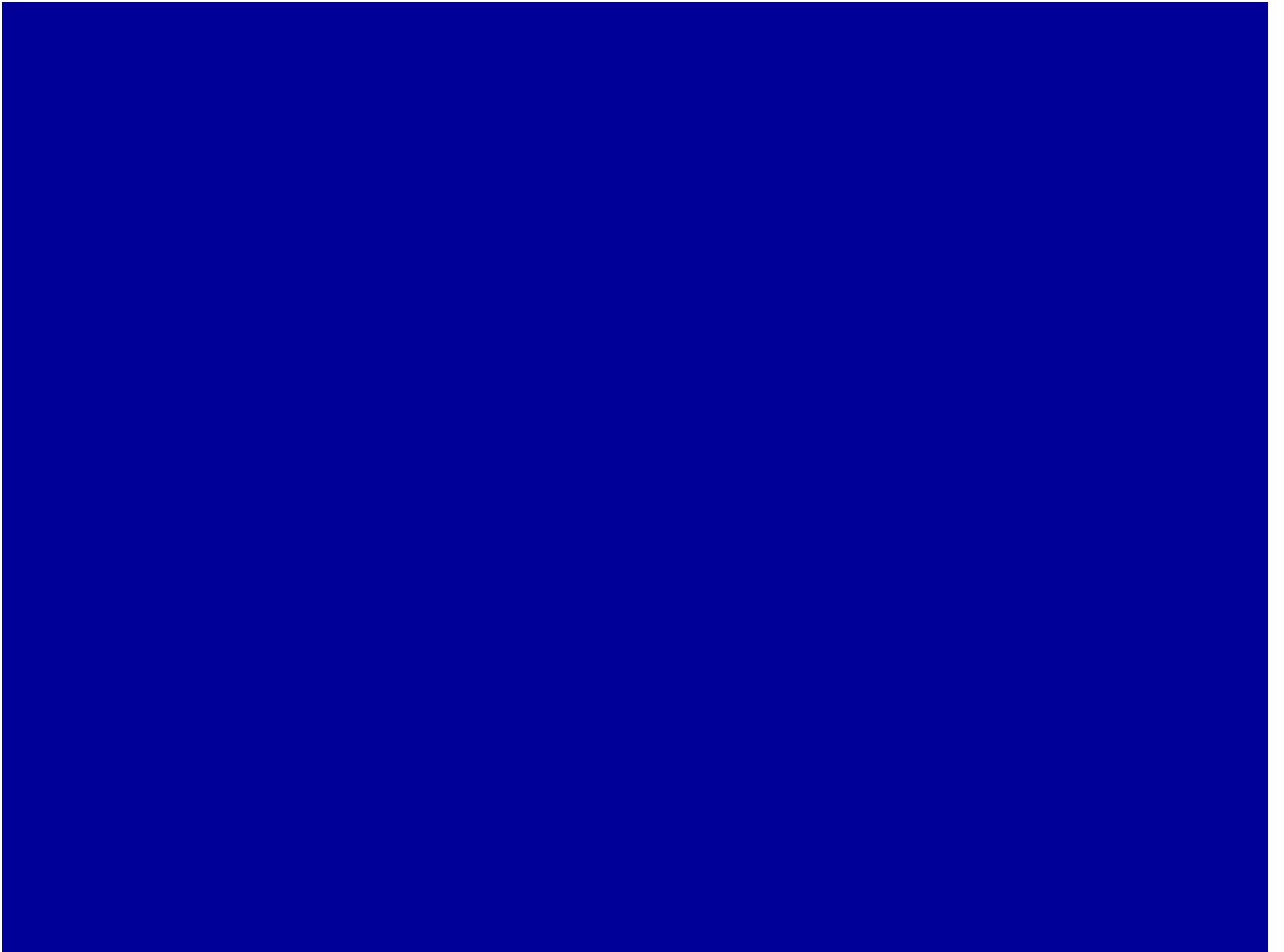
- 試験の登録と結果の公表を徹底化
- 真の公的ファンドによる研究者主導の臨床試験の実施  
(とくに運動療法や食事療法など企業サポートのない非薬物治療の領域)
- 臨床試験実施体制の整備  
(データマネジメント施設だけでなく人材育成も)

「新治験5カ年計画」: 中核・拠点医療機関を重点整備

(厚労省)



エビデンスの質の高い臨床試験が増加



## その後のJAMP studyの経緯 3

- JAMP1は、平成9年12月に解析報告を公表
- JAMP2はAm Heart J. 148: e 8, 2004 として発表
- JAMP3は平成9年11月の症例集積状況から試験継続不可能と判断して、平成16年12月に試験打ち切りの旨を公表
- JAMP4は症例集積状況から試験継続不可能と判断して、平成7年9月に試験打ち切りの旨を公表

# 目的

本邦で行なわれた1989年 (**JAMP study**)  
以降の循環器領域の大規模臨床試験をレ  
ビューし、それらの傾向・問題点・課題を明  
らかにする

- 1) JAMP study (Japanese Acute Myocardial Infarction Prospective Study): 循環器領域で最初に企画された大規模臨床試験
- 2) 循環器領域の臨床試験: 心・血管疾患をtrue endpointとして実施
- 3) 大規模臨床試験: 対象例数が300例以上の試験

# 方法 1

## (1) データ収集

(**2004年11月30日まで**: 栗山泰 上嶋健治 他: 第26回日本臨床薬理学会 2005年12月3日)

- 1) 医中誌・PubMed検索
- 2) 関連学会ホームページ
- 3) 製薬企業, 医療機器関連企業への問い合わせ
- 4) 循環器領域の研究者へのインタビュー

64試験

(**2007年2月25日まで**)

- 1) UMIN - CTR (HP)検索
- 2) clinicaltrial.gov (HP)検索
- 3) 循環器トリアル・データベース(HP)検索
- 4) 第21回国際高血圧学会資料「Outcome Studies in Japan」より抽出
- 5) 医中誌・PubMed検索

53試験

UMIN

# UMIN臨床試験登録システム

## UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)

[BACK](#)

[TOP](#)

[UMIN-CTR  
English HP](#)

[UMIN-CTRホーム](#) [用語の説明\(簡易版\)](#) [用語の説明\(詳細版\)](#) [FAQ](#)

### UMIN-CTRを利用する

\* 登録の練習や試し操作はこちらをご利用ください。=>[試用系UMIN-CTR](#)

- **臨床試験の新規登録**

新しい臨床試験の登録を行うことができます。

- **入力中の臨床試験情報の変更・取下げ**

入力中(正式に登録される前)の臨床試験情報の変更と臨床試験の取下げができます。

- **臨床試験情報の更新**

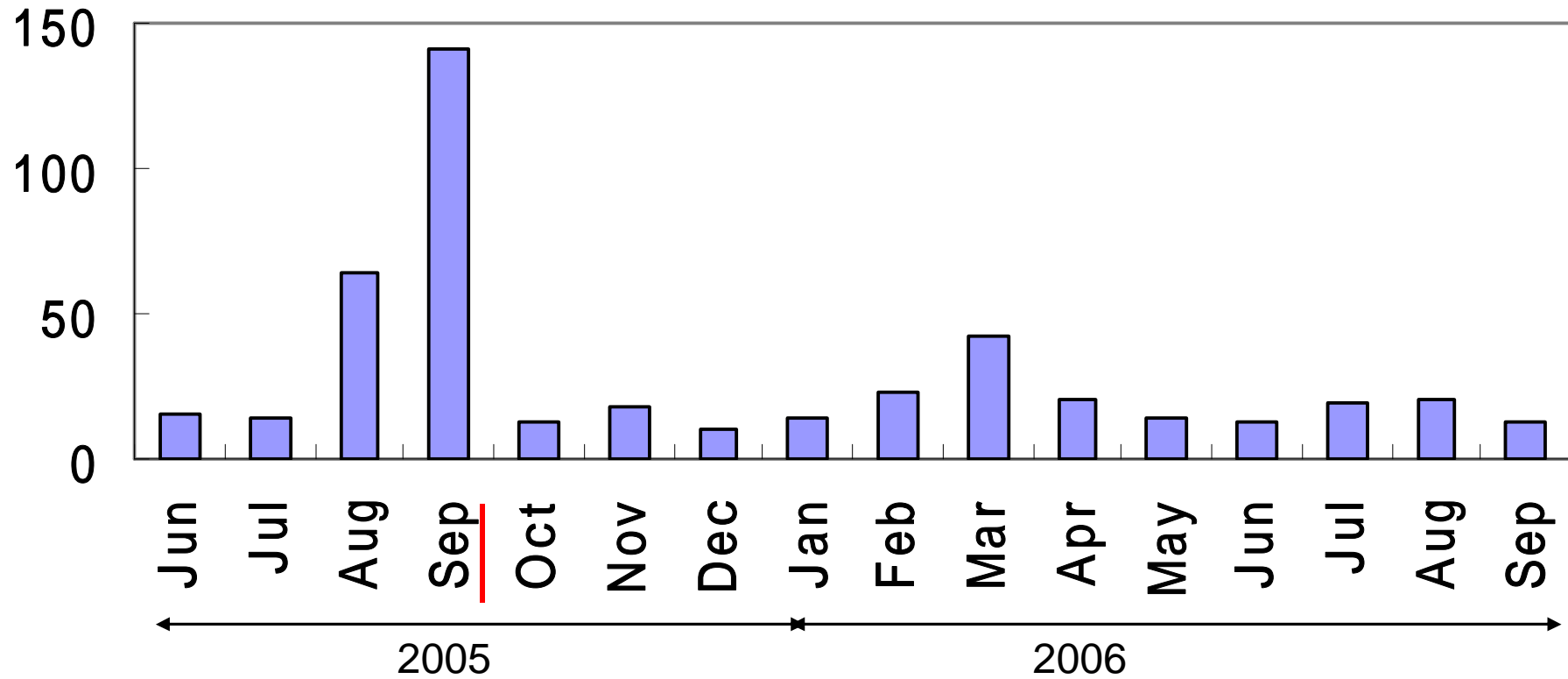
正式に登録された臨床試験情報の更新ができます(正式に登録した臨床試験の取下げはできません)。

- **臨床試験の検索**

公開されている臨床試験の検索ができます。



# UMIN-CTRへの登録試験数 (2005年6月 - 2006年9月)



# 方法 2

## (2) 収集項目

1)研究名, 2)研究目的, 3)研究デザイン, 4)使用薬剤・機器, 5)研究代表者, 6)連絡担当者, 7)開始年, 8)期間, 9)対象例数, 10)研究結果, 11)発表・論文の有無, 12)ファンド, 13)その他

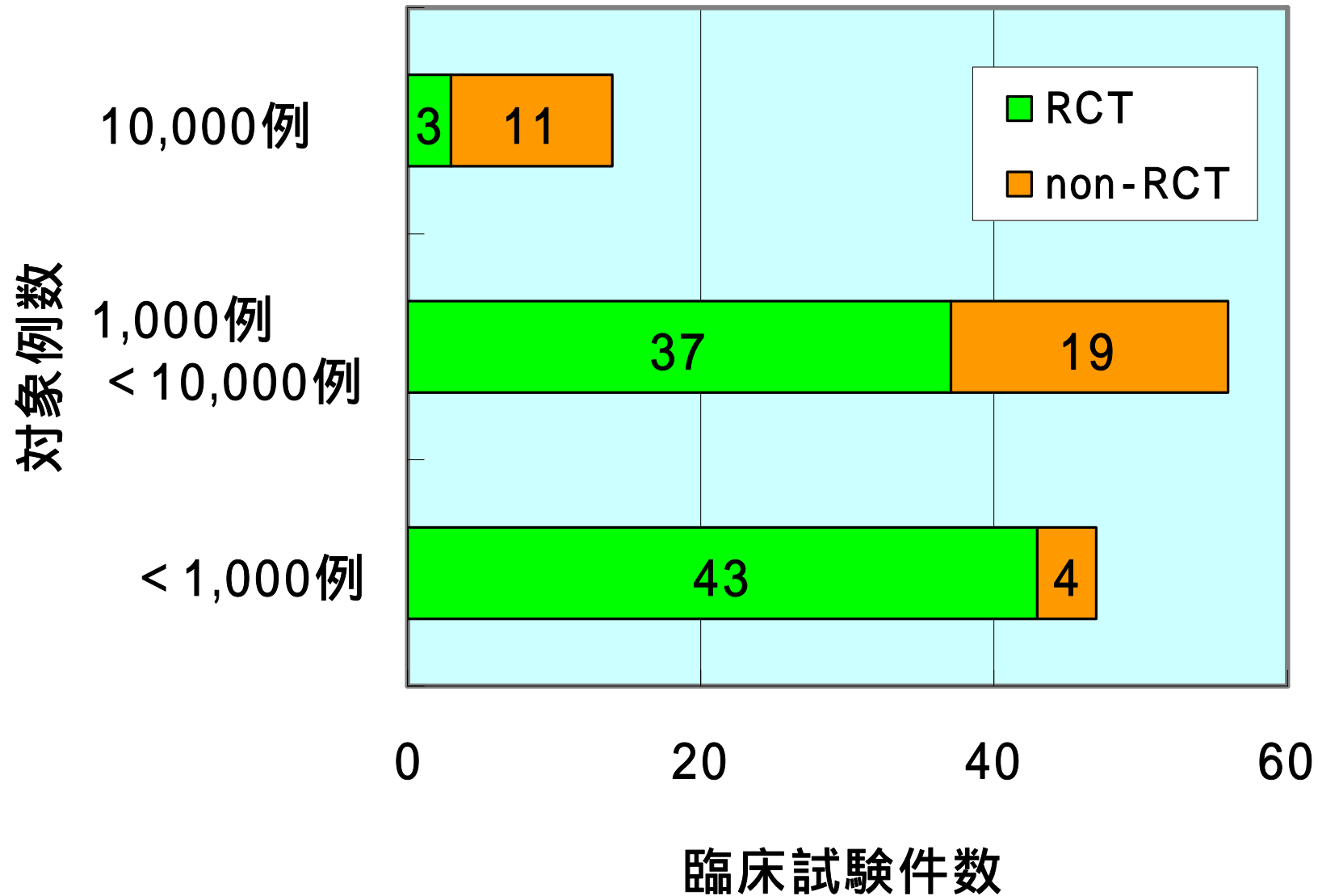
## (3) データ解析

臨床試験の数を, 対象例数, 疾患領域, 開始年, ファンド, 発表論文などについて解析

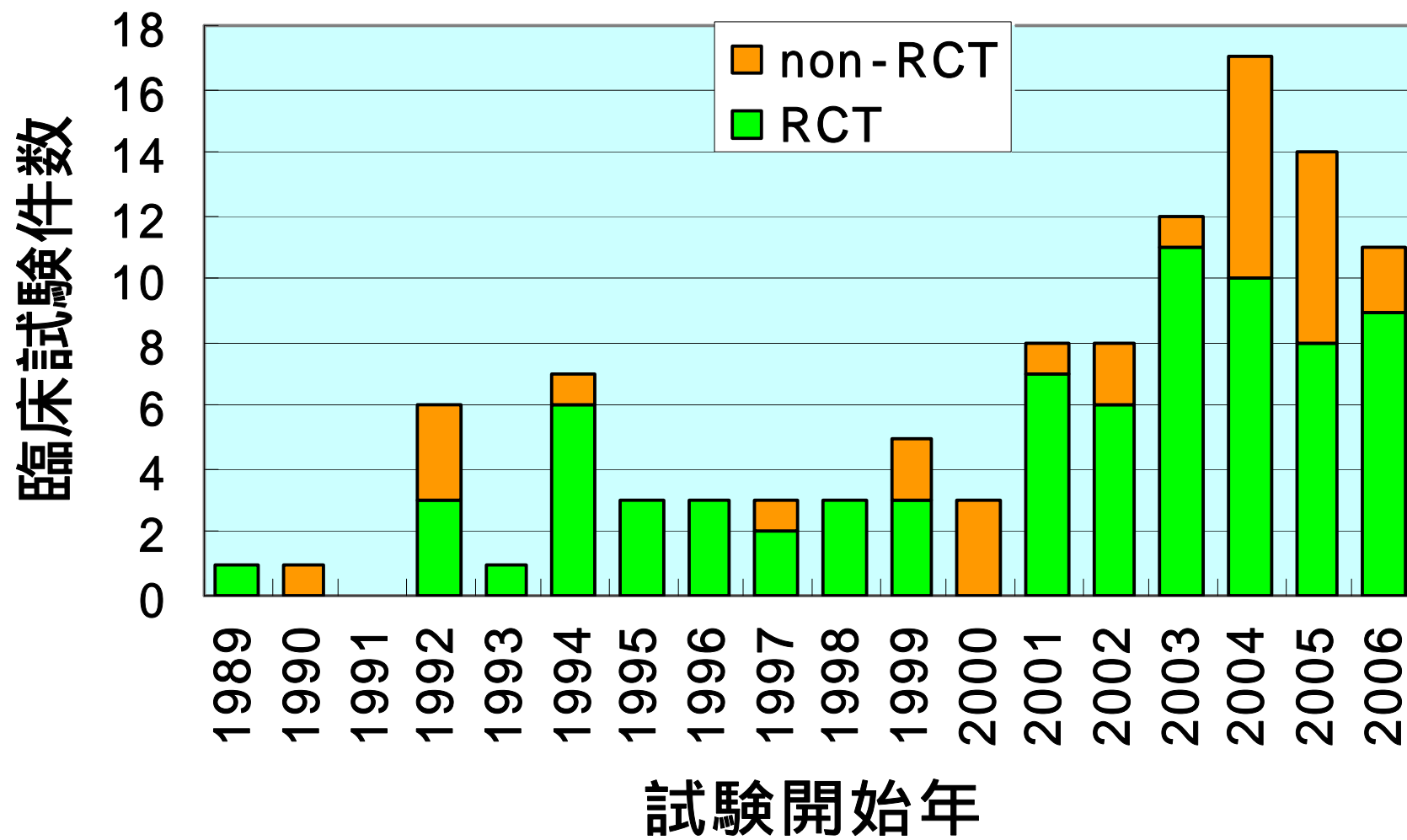
# 結果

## (1) 総数

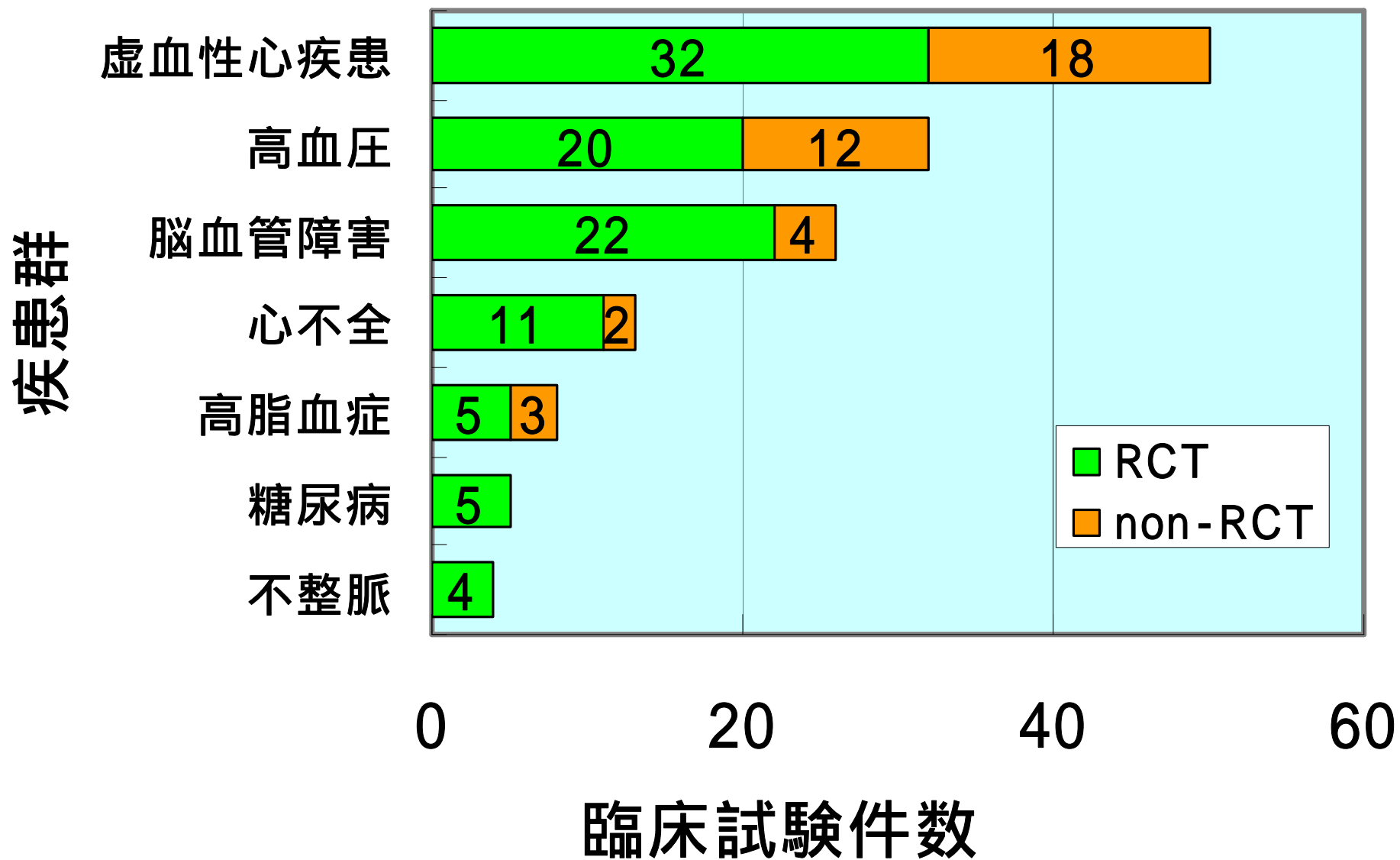
循環器領域の大規模臨床試験数：117件 (RCT:83件)



## (2) 試驗開始年

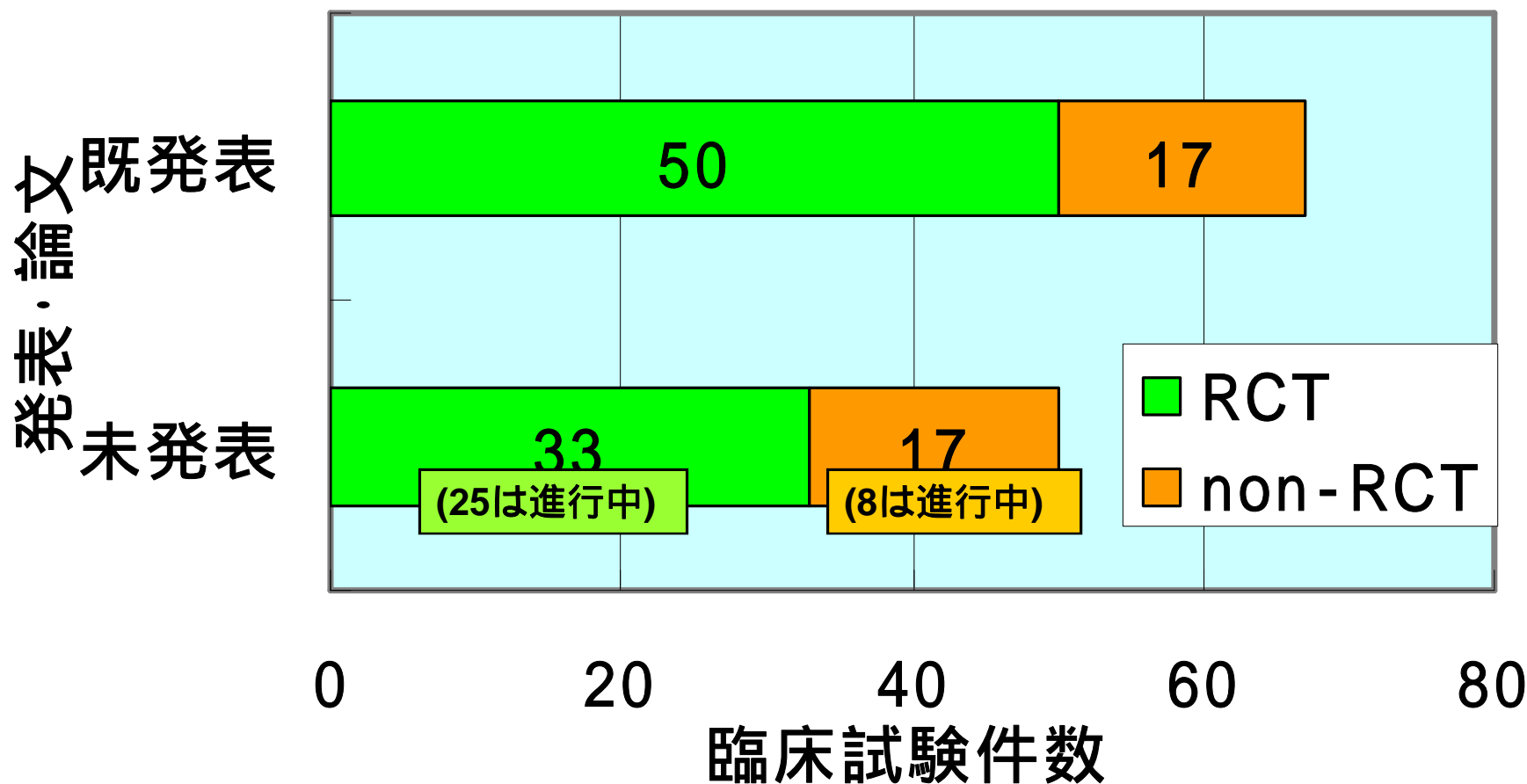


### (3) 疾患領域

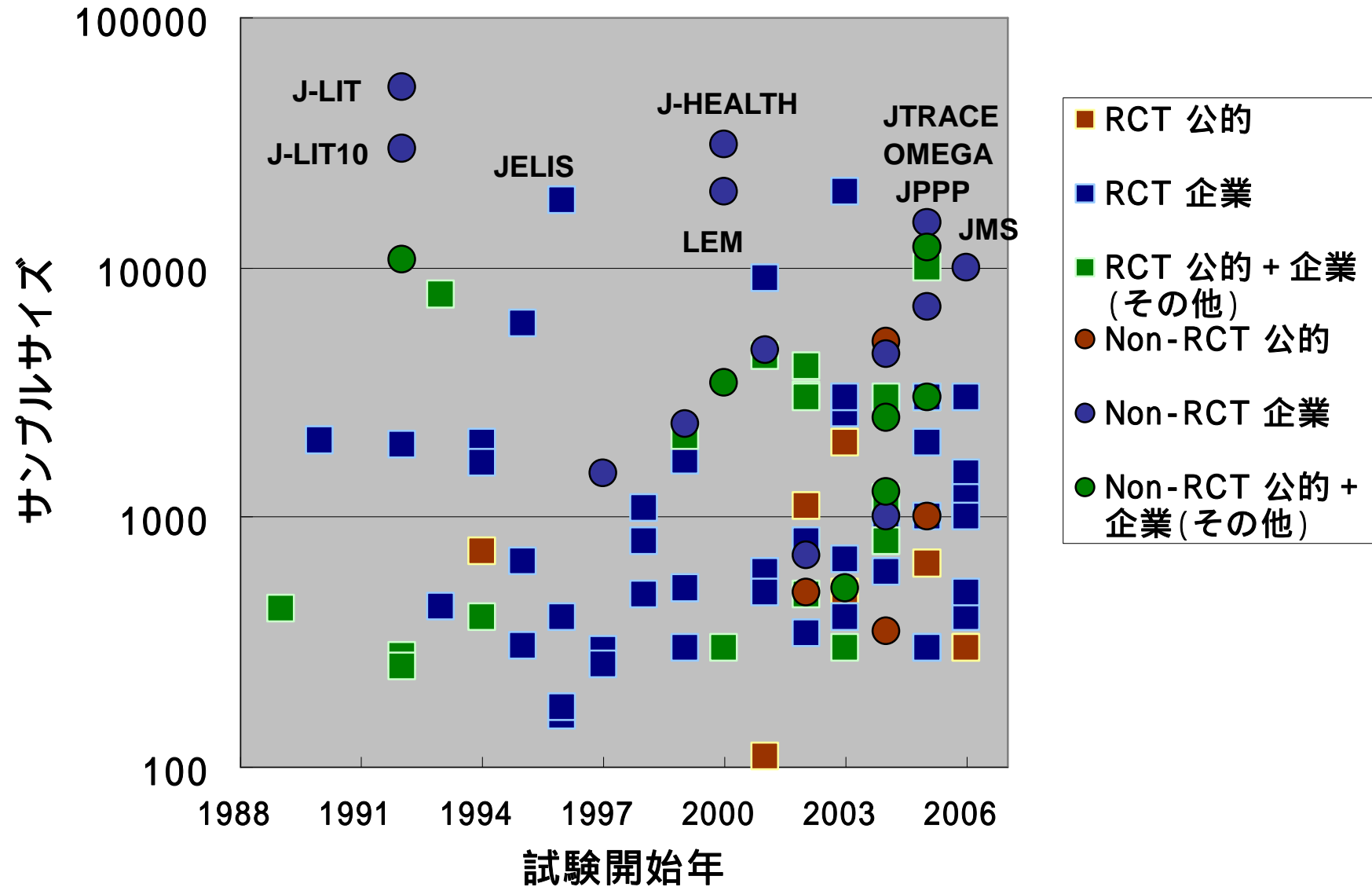


# (4) 結果の公表(発表/論文)

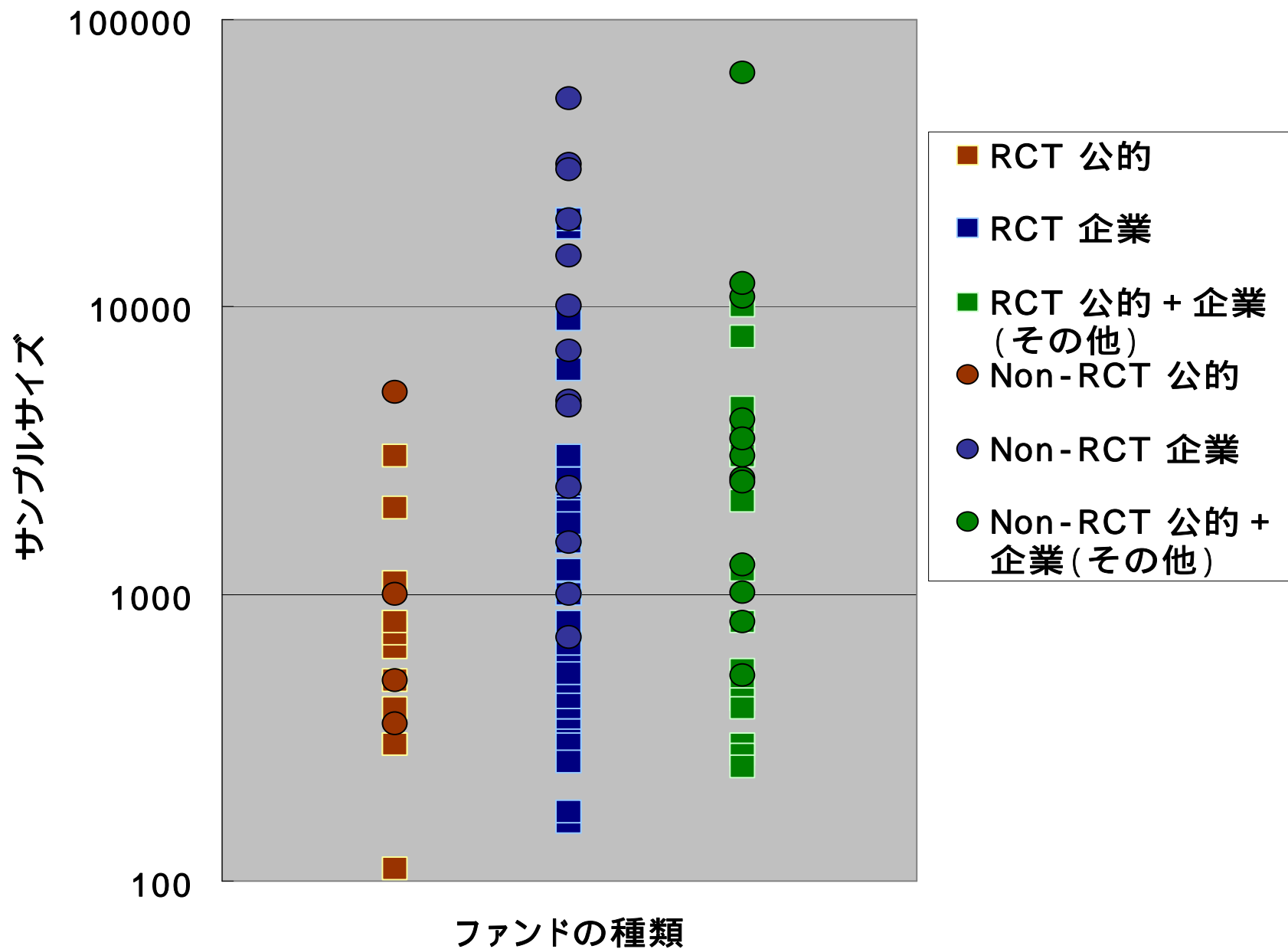
(医中誌、PubMedによる検索)



# (5) ファンド別のサンプルサイズと試験開始年

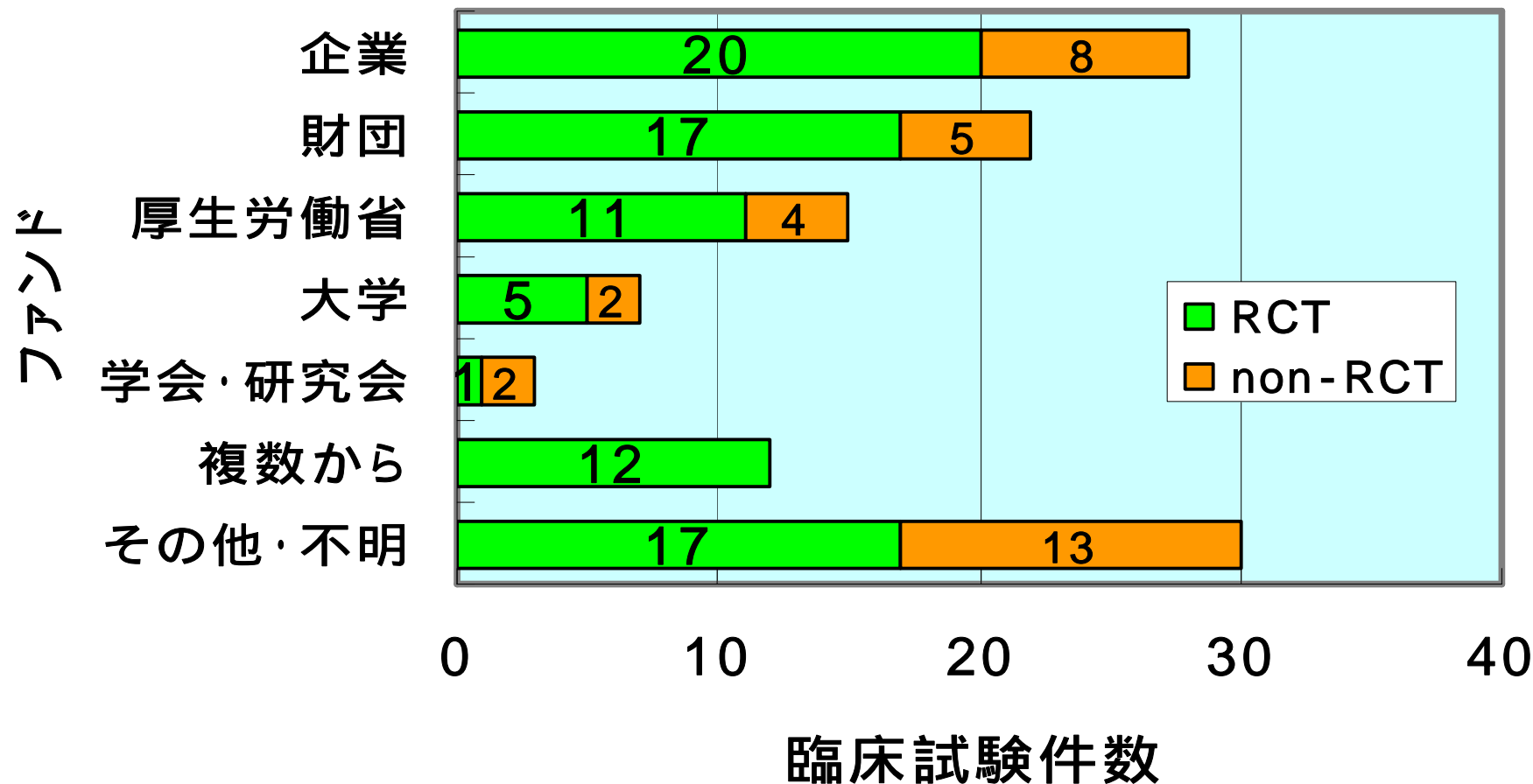


# (6) ファンド別のサンプルサイズ





# (7) ファンド



・ 2種以上の組織からファンドを得ている臨床試験・・・計12件

1) 厚生労働省→企業 2件

2) 厚生労働省 + 財団 4件

3) その他の組み合わせ 6件

# スポンサーとファンド

<参考>

<b>Name of primary sponsor</b>	試験の計画、解析と結果公表、研究費調達を含めた実施のための運営管理に対して責任を持つ組織
実施責任組織	
<b>Funding source</b>	研究費を支給している最も主要な組織
研究費提供組織	

UMIN Clinical Trial Registryの用語の定義から

## 8) その他

1. ファンドの実態が必ずしも明らかでなく、ファンドとスポンサーの区分が不明瞭
2. データマネージメントの機関や施設が明らかでなく、アカデミア主導のデータマネージメントがほとんどない

<参考>

治験推進協議会加盟病院の調査では約4%の病院がセントラルDM機能を持つのみ

# 結果のまとめ(1)

1. 1989年以降に日本の循環器領域で、大規模臨床試験は計117件行なわれ、このうちRCTは83件  
サンプルサイズが小さい試験ではRCTが、大きい試験ではnon-RCTの割合が大
2. 大規模臨床試験の件数は2000年以降増える傾向にあったが、ここ2-3年は年間10件強と頭打ちの感
3. 生活習慣病のような慢性疾患だけでなく、心筋梗塞のような急性疾患でも大規模臨床試験が実施

## 結果のまとめ(2)

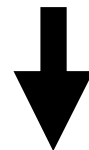
4. 結果の公表が不明確な試験が存在
5. サンプルサイズが大きい試験では企業ファンドが主体。ただし、1990年代後半からは公的ファンドによる試験も増加
6. 「ファンド」や「スポンサーとファンドの関係」が不明瞭な試験が存在。また、ファンディングソースを複数組み合わせるなど資金調達に苦勞
7. データマネージメント施設が明らかでなく、アカデミアによるデータマネージメントは稀

# 今後の課題

- 試験の登録と結果の公表を徹底化
- 真の公的ファンドによる研究者主導の臨床試験の実施  
(とくに運動療法や食事療法など企業サポートのない非薬物治療の領域)
- 臨床試験実施体制の整備  
(データマネジメント施設だけでなく人材育成も)

「新治験5カ年計画」: 中核・拠点医療機関を重点整備

(厚労省)



エビデンスの質の高い臨床試験が増加