

たとえば、有酸素運動と免疫防御機能の関係を調べるとしよう。観察研究であれば、有酸素運動を行っている人を選んできて、血液を採取して免疫防御機能を調べてもらう。血液採取は日常行わないから介入研究ではないかと思うかもしれないが、介入というのは治療や予防法に関与するものを指す。この場合は有酸素運動がそうなので、それに介入をかけたかどうかのポイントになる。介入研究だとすれば、これまで有酸素運動を行ったことのない人に数ヶ月行ってもらい、前後で血液採取して免疫防御機能の変化を検討する。介入研究では、このように因果関係(effect A on B in C)をみることが多い。別の例をあげよう。慢性心不全の患者に症状などのQOLアンケートを取り、それと神経体液因子との関係を調べるとしよう。これは関連性 (association between A and B in C) をみる研究であり、研究法は観察研究になる。介入的な治療や予防は行っていないからである。神経体液因子の測定は新規的で介入のようにも思われるが、このような研究は介入研究とはいわない。いわゆる疫学研究になる。こうした研究の場合にも、できることならIRBとICを経た方がよい。

新しい治療法の確立において、介入研究は欠かせない。観察研究だけでは医療は変わっていかない。遺伝子治療や臓器移植というのも介入研究から出発した。それは症例集積という単純な計画法ではじまり、最終的にはランダム化比較試験という高尚な方法で確立されるというステップを取ることが多い。

介入研究の条件として、それは前向き (prospective) なことがある。前向きなら介入研究というわけではないが、介入研究なら前向きでないといけなく、前向きというのは、研究仮説を立ててから将来に渡ってデータをとる研究である。後ろ向き (retrospective) 研究というのは、過去のデータを収集する研究である。過去のデータをとる際に恣意が入りやすく、前向き研究の方が優れている。

介入研究は観察研究よりもいろいろな点で優れている。

表① 臨床研究の種類

1. 観察研究	ありのままを観察する。いわば疫学研究
2. 介入研究	実験的な手法で行う研究
3. 質的研究	インタビューなどを通して行う研究
4. 統合研究	過去のデータを統計学的に併合する研究

表② 介入試験の種類とその特徴

1. 症例集積 (case series)
2. 個人内比較 (非比較研究)
(ア) 前後比較研究 (before-after study)
(イ) N-of-1研究 (N-of-1 study)
3. 個人間比較 (比較研究)
(ク) 非ランダム化比較試験 (controlled clinical trial (CCT))
(カ) patient preference method
(キ) alternate allocation method
(ク) ランダム化比較試験 (randomized controlled trial (RCT))
(カ) 並行期間比較法 (parallel design)
(ク) 交叉比較法 (cross-over design)

が、介入研究をすることができないテーマもある。たとえば、受動喫煙による肺病リスク増大に関する研究がその一つである。介入内容として受動喫煙があるが、今まで受動喫煙ではなかつた人に対してそれをさせることは倫理的にも問題がある。参加してくれるわけがない。したがって、このようなテーマではアンケートなどで観察研究をするしかない。

介入試験の種類と特徴

介入試験にはいくつかの種類がある (表②)。最も素朴な研究法は症例集積である。これは、たとえばある術式を10名の患者に適用し、そのうち8名が1ヵ月延命したというような研究である。ある介入的なことを行って成績をまとめる。それと類似するのが前後比較法であ

る。これは10名の患者に、コレステロール低下作用があると思われるドリンク剤を1ヵ月間飲んでもらい、1ヵ月の前後でコレステロール値の変化を検討するものである。N-of-1デザインというのは、1名の患者の中で介入をいくつか設ける方法である。AとBという介入があれば、最初の1ヵ月間はA治療、その後1ヵ月間はB治療などとする。そして、個人内でAとBという治療の善し悪しを比較する。個人別治療の策定には、このN-of-1的な発想が大切と思われる。

これらはN-of-1を除き介入それのみであり、別の代替法とは比較していない。その意味では、結果の信憑性は少し劣ることになる。一方、ほかの代替法と比較する比較試験が考えられる。N-of-1のように比較を逐次にするのではなく、同時に行う方が科学的に妥当といわれる。同時に分けるためには、それぞれの患者はどちらか一方の介入だけを受ける。それをどう選ぶかにおいて、いくつかのオプションがある。一つは患者が好きな方を選ぶというものである。これは、脳腫瘍末期の患者での「コトビー」浣腸の臨床研究で用いられたり、英語で「patient-preference design」と呼ぶ。第二は、交互に与えるとか、曜日を決めて与えるという方法である。これは「controlled clinical trial (CCT)」と呼んだりする。最後はランダム化比較試験（「randomized controlled trial」略して「RCT」）である。ここでは、ランダムに（つまり、確率を用いて）割り振りを行う。最後の方法が最も公平に分けられる方法とされる。つまり、分けられた2群はその背景がきわめて似てくる。最初のデザインは患者に選ばせているので、その背景には大きな違いが生じることが多い。背景に違いが生じたら、結果に差があってもそれは背景の差を反映しただけではないかといった批判が生まれる。そこで、そういった批判の生まれにくい「RCT」がベストなのである。ただ「RCT」をやったつもりでも、たとえば封筒法を用いるとか、非盲検のため割り付け後すぐ変更してしまったりすると、背景は似てこなくなる。わが国の臨床試験ではこういう事例が多々みられ

た。「RCT」をやったつもりなのだが、最後に背景を比較すると違いが大きかったというのである。

いわゆる「RCT」にも並行群間比較（「パラレル」）というのと交叉試験（「クロスオーバー」）が知られている。効果のみられ方に個人差が大きいときには、交叉試験の方がよい。しかし、交叉試験は実施が困難なので、あまり勧められない。

介入試験、特に「RCT」を行うときにさらに二重盲検だどよい。しかし、わが国の市販後臨床試験ではほとんど二重盲検のものはない。当然のことながら、二重盲検の方がベターであるが、その実施は困難になる。まずプラセボを用意しないと行けない。市販後では長期試験が多いため、長期にわたりプラセボを使い続ける難しさも生じる。

オープンラベルの試験では注意が必要である。二重盲検でない、途中で比較結果が随分分かってしまうので、それが漏れないよう注意する必要がある。ちょっと形勢不利などという情報が漏れると、細工をすることが容易にできるからである。しかし、よく考えると癌臨床試験はすべてオープンである。投与スキームが大きく異なったりするので、二重盲検は不可能に近い。オープンであっても、エンドポイントがハードであれば問題は少ない。癌の場合でも、エンドポイント判定の結果は実施者には分からないようにしている。また、効果安全性委員会（「Data and Safety Monitoring Board」; 「DSMB」）を設けている。エンドポイントの判定を盲検にして行うこと、それと第三者からなる「DSMB」で途中結果をモニタリング、それ以外の関係者は途中でむやみに比較できないよう注意する必要がある。そのためにはデータセンターというものを設けて、そこに集まる情報はいかなる関係者へも流さない体制をとればよい。

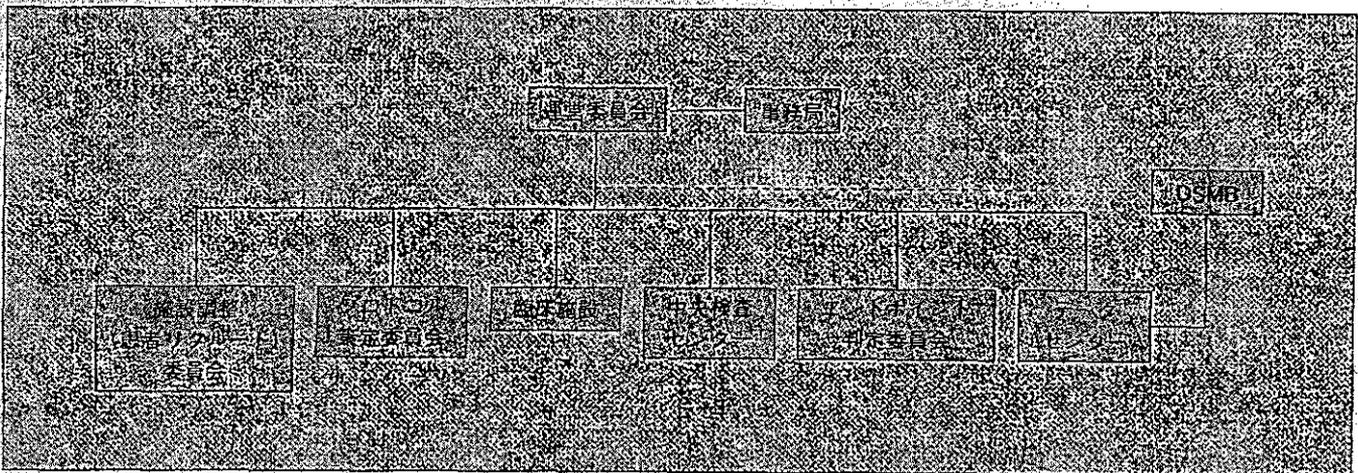


図 多施設共同試験の組織体制のプロトタイプ

DSMB: Data and Safety Monitoring Board

RCTの組織

RCTは多施設で実施されるのが通常である。その理由は三つある。単一施設では外部妥当性（ほかの施設でも同じ結果になるか）はみれないことと、多施設でない必要症例数を集められないことである。こうした多施設共同試験を行うときには、その組織をがっちり組んで役割分担することが成功の秘訣とされる。そのプロトタイプを図に示した。多施設というからには、病院（臨床施設）という組織があるのは当然だが、その他にもいろいろある。先ほど述べたデータセンターがそうである。ここに臨床試験のデータがすべて集まる。登録制り付けセンターもある。症例登録を受け付け、適格条件を確認して、ランダム割り付けした群を知らせるセンターである。これはデータセンターでなされることも多い。また、エンドポイント判定委員会も、特にオープン試験でイベント（脳卒中や心血管など）の判定には重要である。エンドポイントは介入試験で最も大切な事項である。運営委員会はその臨床試験の推進を担い、コアとなるメン

バーから構成されている。プロトコル策定もこの委員会の一部で構成されることが多い。事務局というのは事務的サポートを行う。研究班などであれば班長の施設で行う。経理の手続き、文書管理、施設への連絡文書などを扱う。ケースカードは事務局ではなくデータセンターで集めた方がよい。事務局にはスポンサーも関係することがあり、データセンターを兼ねると、大切なデータ情報が事務局を通してスポンサーに流れやすくなるためである。最後に、特に長期試験で大切な組織がDSMBである。これは第三者からなる組織であり、上の運営委員会とは別になる。運営委員会は結果がよくなるよう祈る方だが、こちらは途中で問題なく進行しているかを公平に判断する。場合によって中間解析を実施することがあるが、その結果の検討もここでなされる。中間解析は主にデータセンターで実施される。

RCT論文の読み方

RCT論文の読み方については、すでに書いているので⁴⁰⁾、簡単に述べる。論文の書き方がCONSORT声明

として発表されたが²⁾、これは読むときにも参考になる。読み方の第一ポイントは、患者背景の表をよく眺めることである。比較群の患者背景が類似しているかを確認し、さらにはどういった患者層が対象かを平均的に捉えることが肝要である。第二にはフロー図が示されることが多いが、これによりRCTの質を確認する。具体的には、途中で脱落や不遵守症例がどれくらいあるかを読み、患者の消息に関する追跡率はほぼ100%が望まれている。副作用、同意撤回、不遵守などによるプロトコル逸脱は年に20%以内が目安であろう。長期になればもちろんもっと高くなるだろう。第三のポイントは主要エンドポイントに関する結果である。イベントがエンドポイントであるような場合には、相対リスク (relative risk) をよく読む。これが20%以上あればかなり治療効果ありと思われる。また、効果サイズの区間推定である95%信頼区間もよくみておきたい。それは sampling variation を反映しており、結果の信憑度に分かる。NNT (number needed to treat) などという指標も読めれば、それは患者中心の医療にも生かせる。つまり、NNTが20人であれば、20人に1人余計に救える効果サイズと分かる。その他、RCTでよく示される情報として、サブ解析の結果と副作用の発生割合のデータがある。

RCTの探し方

RCTが介入試験の王様であるが、それをMEDLINEで探すにはまずキーワードで検索し、その後limit*(絞り込み)でPT (Publication Type) = Randomized Controlled Trialとすればよい。その他、RCTのほかはCCT

も含めたものとして、COCHRANE LIBRARYの中にデータベースがある。2002年現在で約35,000件のCCTが含まれている。また、RCTのメタレジスター (<http://controlled-trials.com/>) からは約14,000件のRCT (過去および現在進行中) を調べることができる。

文献

- 1) Vanchieri C. Alternative therapies getting notice through best case series program. *J Natl Cancer Inst* 92: 1558-1660, 2000.
- 2) 折笠秀樹. 長期臨床試験の評価. *医学のあゆみ* 167: 633-635, 1993.
- 3) Armstrong PW, Furberg CD. Clinical trial data and safety monitoring boards. *Circulation* 91: 901-904, 1995.
- 4) 折笠秀樹. EBM実践にさいして必要な統計学—ランダム化比較試験とメタアナリシス論文の読み方を中心に—. 「EBM:循環器疾患の治療」, 三田村秀雄, 山科章, 川名正敏, 桑島巖 (編); pp.1-20, 中外医学社, 東京, 2001.
- 5) 折笠秀樹. EBM実践のための臨床試験論文の読み方. *Therapeutic Research* 23(7): 1287-1294, 2002.
- 6) 折笠秀樹. 糖尿病診療に役立つエビデンス. *新薬と臨床* 51(7): 557-575, 2002.
- 7) 折笠秀樹. 標準化へ向けてのRCT論文の書き方(1). *薬理と治療* 28(5): 363-366, 2000.
- 8) Moher D, Schulz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement. *JAMA* 285: 1987-1991, 2001.
- 9) 野村英樹ほか (訳). 「生物医学雑誌への統一投稿規程」(2001年10月改訂版). *医学のあゆみ* 201(10): 790-798; 862-867, 2002. (医歯薬出版のHP: <http://www.ishiyaku.co.jp/magazines/ayumi.html>よりダウンロード可能。原典: <http://www.icmje.org/index.html>).

〈抄録〉第23回 日本臨床薬理学会年会 2002年12月10~11日 大阪

漢方薬に関するランダム化比較試験の文献調査

折笠 秀樹*¹ 横山 奈緒美*¹ 松倉 知晴*² 森岡 斗志尚*¹
朱 燕波*³ 寺澤 捷年*⁴

背景

富山医科薬科大学では3年間の国家プロジェクトにより、富山県の国際伝統医学センターと協同で漢方薬に関する臨床試験をいくつか実施してきた。そこで調査をすることを通じて、本邦で実施されている臨床試験は少ないのではないかと印象をもっていた。

目的

漢方薬の臨床試験の中で最も水準が高いとされるランダム化比較試験(RCT)に限定して文献調査し、その件数、発信国籍、試験の特徴について調べることが本研究の目的である。

方法

1990年から2001年までの11年間で調査を計画した。MEDLINEでは2002年のデータベースであっても2001年出版の論文が一部載ることがあるので、2002年(7月2週)までの期間で検索をし、2001年までのものを拾った。その際に、Publication Type=Randomized Controlled Trialで絞り込んだ。最後に、本邦の臨床試験を付加するために、医学中央雑誌も利用した。抽出した特徴としては、研究グループの国籍、言語、出版年、雑誌名、疾患名、薬剤名、症例数、二重盲検の

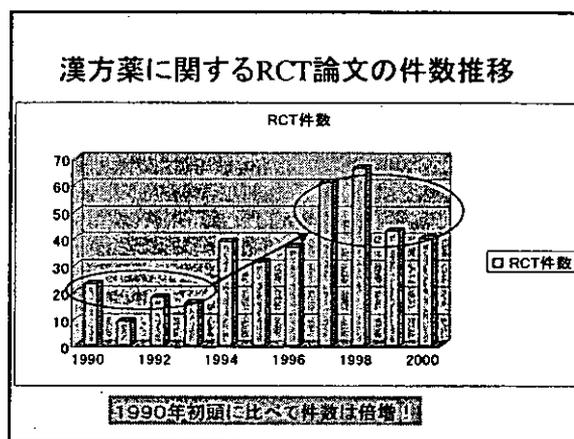


Fig 1 Publication of the kampo randomized trials

有無、プラシーボ使用の有無、クロスオーバー試験か否か、投与(あるいは追跡)期間とした。

結果

1990年から2001年までの12年間という期間において、漢方薬に関する研究論文の総数として8,065件が検索された。そのうちランダム化比較試験に限定すると402件が得られた。それらのうち抄録の載っていないものも一部見られ、ランダム化試験かどうかを確認できないものもあったが、すべて含めて解析した。

ランダム化比較試験論文数の推移を Fig. 1に示した。1990年初頭では年平均20件程度であったが、最近では年平均40件程度と倍増していた。言語別にみると、中国語の論文が65%、英語の論文が30%、その他が5%であった。この割合は最近12年間でほぼ一定していた。

*¹ 富山医科薬科大学医学部臨床統計学
〒930-0194 富山市杉谷 2630
*² 金沢大学医学部附属病院総合診療部
*³ 北京中医薬大学管理学院
*⁴ 富山医科薬科大学医学部和漢診療学

次に症例数の分布を Fig. 2 に示した。半数以上が100症例未満であり、その中央値は68例であった。また、最小は6例から最大9336例まで広く分布していた。尚、9336例の試験とは食道異形成を対象とし、食道癌の予防試験であった。Zen Sheng Ping という薬剤のプラシーボ比較試験であった。

二重盲検の割合は16%、プラシーボ使用の割合は15%であった。また、クロスオーバー試験の割合は3%であった。また、二重盲検やプラシーボ対照試験の割合が最近12年間で増えている兆候は見られなかった。

最後に、国籍別の漢方ランダム化比較試験の生産状況を調べた (Table)。言語別はすでに書いたが、それに国籍を加えたものである。中国語の論文はすべて中国人著者であり、日本語の論文もすべて日本人著者であった。英語の論文は分散していたが、中国人の著者が41%、欧米人の著者が27%、アジアオセアニアの著者が19%、日本人の著者が11%、その他2%であった。総合してみると、中国が402件のランダム化比較試験の79% (318件) を生産し、欧米が10%、日本はわずか4%の17論文であった。医学中央雑誌で付加しても14件が追加されるだけで、12年間で31件にとどまっていた。

結 論

漢方薬のランダム化比較試験 (RCT) の出版動向について MEDLINE 文献調査を実施した。過去12年間に402件の RCT が出版されており、その数は増加していた。二重盲検は16%に見られたが、小規模 (中央値68例) の試験が多かった。国別では、中国が全体の8割 (318件) の RCT を生産していたが、日本はその10分の1である31件にすぎなかった。

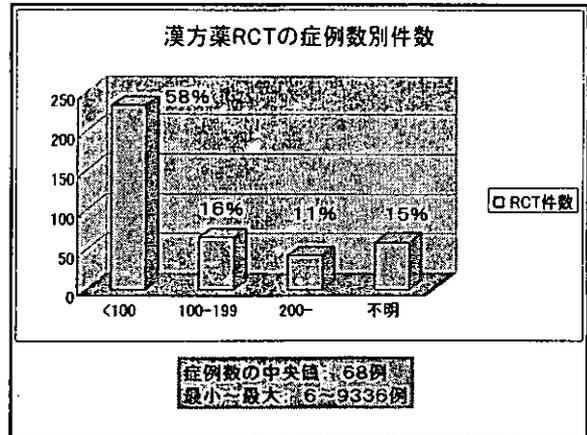


Fig 2 Distribution of the sample size

Table Producing the RCTs by country

国籍別の漢方RCTの生産件数

言語	件数	研究者の国籍				
		中国	欧米	亜非	日本	その他
中国語	267	267	0	0	0	0
英語	125	51 (41%)	34 (27%)	24 (19%)	14 (11%)	2 (2%)
日本語	3	0	0	0	3	0
その他	7	0	7	0	0	0
合計	402	318 (79%)	41 (10%)	24 (6%)	17 (4%)	2 (1%)

↓
医学中央雑誌でさらにRCTを調べたが、さらに14件程度加わるのみであった。

3 臨床疫学

3) 臨床医学における介入研究*

折笠 秀樹**

[整形外科 54 巻 8 号 : 901~908, 2003]

⑤ はじめに ⑤

臨床医学の研究命題には診断, 病因, 治療, 予防, 予後, 経済などいろいろある。その中でも新たな治療法や予防法の開発というのは, 患者や住民の立場からみて重要な話題となる。これらの開発をするのに, どうしても避けて通れないのは介入研究をすることである。介入研究とは, 介入すなわち日常診療とは違う新規なことを行う研究のことである。別の言葉でいうと, それは実験研究ということになる。臨床における実験研究となると, それは臨床実験 (clinical experiment) ではないかというかもしれない。これでもわるくはないのであるが, 倫理を無視した非人道的な響きがあることから, 現在では臨床試験 (clinical trial) と呼ぶのが通常である。すなわち, 臨床医学における介入研究とは臨床試験ということになる。したがって, 本稿では臨床試験の計画法, および臨床試験結果の読み方を解説する。臨床試験でもっとも大切なことは当然のことながら倫理性であるが, ここでは科学性の点だけにふれることとしたい。また, 臨床的なことよりも統計的なことを中心に述べる。

介入研究と相対するのが観察研究である。その違いが不明瞭なことがある。介入研究とは,

日常診療とは違う新規なことを行う研究であると述べた。それでは, たとえば治療は通常どおりであるが, 新規的な遺伝子検査を数回行うとき, それを介入研究と呼ぶだろうか。それは通常呼ばない。なぜなら, 介入研究というのは治療に関して介入するのが原則だからである。治療以外の観察項目に特殊な検査を取り入れても, それは介入研究とはいわない。ただし, 検査に関する臨床研究で, 従来の検査に加えて新規的検査を実施し, 両者の関連性を調べるような場合は介入研究ともいえよう。

1. 臨床試験の試験計画書

臨床試験の計画について述べた書類のことを試験計画書 (プロトコール: protocol) と呼ぶ。その中で重要な要素とは, 対象・介入内容・評価項目という三次元である。つまり, どういった人に何をしたらどうなったかを示すことである。介入内容については臨床的なことが主なので, 今回は割愛する。そのかわり, 効果指標と統計解析法という観点を追加する。

臨床試験とは臨床上有用となる情報を与えるであろう研究のことなので, 当然のことながらその計画を練る場合に, その領域の医師が関与する必要がある。それと同時に, 臨床のことを

Key words : clinical trial, statistics, protocol, thrombo embolism

* Designing and reading a clinical trial

** H. Origasa (教授) : 富山医科薬科大学臨床統計学 (Dept. of Biostatistics, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama).

理解している統計学の専門家も計画に関与すべきである。その理由は追々わかってもらえると思う。臨床試験における統計学の役割というのは、試験から得られる結果の偏り（バイアス：bias）を最小にし、精度（precision）を最大にすることを目標にしている¹⁾。すなわち、誤った結果を得ないようにし、正しい結果を最少の症例数で導けるようにすることなのである。

2. 試験計画書の内容

統計学を勉強すると、まず母集団と標本があって、標本を母集団から偏りなく抽出すると教わる。しかし、臨床試験ではこのような標本抽出という過程がない。どうするかというと、条件を設定し、それに合致した症例は連続的に組み入れるのである。そこに選択が入ってはいけないとされる。選択については、条件として明記しなければいけない。その条件は、選択条件（inclusion criteria）と除外条件（exclusion criteria）で規定される。選択条件とは、いわゆるターゲットとなる集団を規定するものである。このような場合には標本抽出が存在しないので、母集団というよりはターゲット集団といったほうがよいのかもしれない。除外条件はどちらかというところ、安全性の面から除外したほうがよいと思われる対象を規定するとき用いる。たとえば、妊娠および妊娠の可能性のある女性などは除外条件に書く。腎機能・肝機能が正常でない者も除外条件に書く。年齢は選択条件に示すことが多いが、その下限については成人という法的な理由であることが多いし、上限については安全性に関することが多い。

研究の型（type of studies）は臨床試験計画の根幹であり、しばしば議論が多いところである。したがって、ここは慎重に組み立てなければならない。それは、その臨床試験を行う根拠（rationale）とも関係してくるのである。

臨床試験を計画するときに、まずアーム（群）構成をどうするかが問題になる。よいだろうと思われる新規治療法があるとする。このとき、その治療法だけを行う臨床試験がまず考えられ

る。それはシングルアームの試験という。つまり、1群だけの試験である。この場合には、それはどういう治療かはオープンになるのが通常である。このような1群だけの試験では、通常何名かの被験者に対してその新規治療を実施し、治療前と治療後の様態を比較することになる。つまり、こういった研究デザインのことを前後比較デザイン（before-after design）、あるいは自己対照デザイン（self-controlled design）と呼ぶ。介入研究の中でもっとも単純な計画法である。

次はアームが2つ以上あり、違う治療法と比較するという形式の臨床試験である。この場合2群比較がベストであるが、3群比較になることもある。目的次第である。ある薬剤のプラセボ（placebo）に対する脳梗塞の再発予防効果をみるなら、ある薬剤として1つ設定すれば2群であるが、脂溶性と水溶性の2種類の違いもみたいとなれば3群になることもある。標準薬と新薬と2群比較のところ、それでは両者とも有効となる危険性があるため、プラセボを1群含めた3群比較というのも承認申請ではよく用いられる。

次に、2群比較の臨床試験を考えてみる。まず100名の対象を登録して、それらを2つの群に分けないといけない。そしてそのどちらか一方を受けることになる。その分け方としてランダム割付け（random allocation）という手法がもっともよく知られている。それは、対象となる被験者がくるたびに、確率的にAかBの治療法へ振り分ける方法である。確率を使うというところがミソである。サイコロを毎回転がしてもよいが、普通コンピュータの擬似乱数を使ってあらかじめ割付票を作成しておく。その確率は1:1（50%ずつ）ではなくて、3:1（75%と25%）などに分けることも可能である。ただ統計学的にいうと、1:1にするのがもっとも結果精度は高くなる。しかし、倫理性を考え、プラセボ群は少数にしたいということもあるだろう。このとき、統計家はどのあたりまで不均等割付けしても症例数はあまり増えないか、などの示唆を与えてくれる。

症例が登録されると適格条件を確認し、すぐにランダム割付けされることもあるが、一定期

間試用期間を設けることがある。その期間のことをrun-in期間と呼ぶ。そこでは何をするかというと、たとえば疾患が安定しているかどうかをみたり、血圧値などが安定して条件を満たしているかを確かめたり、プロトコルを遵守できそうかを確かめたりする。2~4週間程度設ける場合が多い。

結果変数に影響を与える因子が知られている場合がある。たとえば脳梗塞の再発であれば、高血圧の有無が影響するかもしれない。そうすると、単純にランダム割付けするのではなく、高血圧の影響をなくすための層化割付けという方法をとるのがよい。ほとんどの人（たとえば80~90%）が高血圧のときには、あまりそれを層とすべきではない。どの程度の予後因子を層として事前に設定するのがよいかは主題により異なるが、相対リスクが3倍以上あれば積極的に取り入れるほうがよいだろう。ただし、あまりその数が多くなると通常の層化割付けはできなくなる。症例数にも依存するが、2~3個が適当なところであろう。どうしてもそれ以上設けたいときには、別の割付け法として最小化法というのも用意されている。予後因子を計画時に制御したいとき、どの方法が適当かは統計家に相談するのがよいだろう。

2群に分けると、ランダム（確率的）に行うのがベストであると述べた。確かに、それを行うと2群の背景がきわめて類似してくる。また、次にどちらが当たるかが予想できないので、選択バイアスが避けられるという利点もある。しかし、単一施設で行う場合などでは、確率的といっても自分でわかってしまうということがある。そういうときには、曜日による割付け（たとえば月~水はA、木~土はBなど）をしたり、交互割付け（今Aを割付けたら次はBなど）という方法もある。これらは選択バイアスの可能性が否めないが、そうでなければ便利な方法である。この場合の注意点は2つある。第一にはその方法を事前に決めておくこと、第二には最終的に背景に違いがないことを確認しておくことである。こうした方法のことを準ランダム化（pseudo-randomization）と呼ぶことがある。こういう試験のことをCochrane共同計画では、CCT（controlled clinical trial）と呼んでいる。

RCT（randomized controlled trial）より少しランクは下がるが、それなりに評価はされる。

割付けの目標としては、分けられた群の背景が似ることがあげられる。このためには確率割付け（ランダム化）が有効である。もう1つ目標がある。それは分けられた群の人数が似ることである。確率で分けると必ずしも同数にはならない。とくに100例以下など少数例のときには、相当不均衡が起きることもある。それを解消するにはブロック化（blocking）という方法が有効である。たとえば4例でブロックをつくり、2例対2例になるようにするのである。施設内で症例数をバランスさせたいときに、施設内でのブロック割付けを採用することが多い。

今まで述べた臨床試験の型はすべて個人間比較、すなわち被験者はどちらか一方の治療しか受けないというものであった。これに相對するものとして個人内比較というのがある。ここでは被験者は両方の治療を受ける。Aを最初に受けてBを次に受ける群と、その逆のBを受けてからAを受ける群の2群を設ける。AとBの比較は個人の内部で行う。このようなデザインをクロスオーバー法という。利点としては、個人ごとのバラツキ（個人差）を消去できる点があげられる。欠点としては、第1期の効果が残存する影響がある。途中でウォッシュアウトを設けたり、最初と同じ状態に戻るのを確認して第2期に入るなど工夫はするが、完璧にはできない。あまり厳しすぎると、誰も第2期に移れなくなってしまふ。個人内比較の究極のデザインがN-of-1デザインである。個人間比較がよいか、それとも個人内比較は可能なのかも統計家と相談するとよいだろう。

④ 評価項目

臨床試験の中での専門用語としては、評価項目よりもエンドポイント（endpoint）と呼ぶことが多くなってきた。もともとは終了点、すなわち死亡であったが、そうでない手前のもも含めるようになり、現在では評価項目と訳すようである。主要評価項目と副次評価項目に分けるのが普通である。主要というほうが、どうしてもみたい評価項目である。主要評価項目はできれば1つ、多くても2つまでに絞ることが肝要である。目的がたくさんある研究は結果が得に

くいのと同様の理由からである。どうしても多くある場合には、それらを複合した指標 (composite endpoint) を主要とすることもできる。一方、副次評価項目を多数置くことは構わない。また、QOL や医療経済コストも評価項目にすることがある。

評価項目として血圧値を設定したとしても、それをどのように測定するかなど、標準化がとくに主要評価項目に対しては求められる。検査値であれば、中央での集中測定が一般的である。脳梗塞などのイベント判定では、その判定法の明記が必須である。さらに、イベント評価委員会 (endpoint adjudication committee) という独立した組織を設けることも必須である。ここでは、群 (アーム) を特定せずに判定することが求められる。

効果指標と統計解析法

評価項目と効果指標を混同する場合があるので、まずその違いから述べる。たとえば、拡張期血圧が評価項目であり、それが 90 mmHg 以下に下がることで有効と判定し、その割合としての有効率は効果指標になる。2 群比較なら、さらに割合の差でもって効果指標にしたりもする。

2 群比較の際の効果指標には 2 とおりある。1 つは絶対指標であり、もう 1 つは相対指標である。血圧が評価項目であり、「2 群間に血圧降下度に 10 mmHg の差があった」というような表記をした場合、これは絶対評価になる。そうではなく、初期値が 100 mmHg であるとしたとき、10% 血圧を下げたという表記では相対評価になる。臨床試験論文のほぼすべてで、この相対評価が用いられている。イベントの場合にはオッズ比、リスク比、あるいはハザード比に該当する。その区別はせず、総称として相対リスク (relative risk) と表示している論文も多い。

統計解析法の詳細については述べないが、よく質問されるのが ITT 解析対象というものである。これは intention-to-treat の略であり、治療しようと思図した対象という意味である。治療しようと思図し、試験に組み入れられ、ランダム割付けされた対象全部という意味で用いられる。ご承知のように、臨床試験ではランダム割付けされたあとに中止や脱落により、完遂で

きない症例がいくつか生じる。こういった症例も除外せず解析するという方針のことである。途中で脱落したのに解析できるのかという疑問をもつだろう。確かに、脱落したあとのイベントの有無は不明である。こういったとき、統計学的には脱落した時点で打ち切り (censoring) という扱いにできる。すなわち、脱落症例でもその時点まではイベントを起していなかったという情報はあつて、それは解析に生かせるわけである。この ITT 解析と対照的なのが per-protocol 解析である。こちらはプロトコルを遵守した症例に限定して解析する。

最後に、中間解析について述べる。文字どおり、試験がすべて終了する前に途中で解析することである。これには技術的にもむずかしい点があるのと、検定の多重性も生じるので安易にすすめられないが、とくに長期の試験では必要なことも多い。なぜなら、途中で勝負がついているのにそれを知らずにそのまま続けていたら、それは一部の患者にとって不利益を被ることになるからである。そこで長期追跡の試験では、途中で 2~5 回程度中間解析を行うことがある。何回行うのが適当か、検定の多重性をどう考慮するかは統計家に相談されたい。

3. 静脈血栓塞栓症の再発予防試験の計画法

実際の臨床試験の事例でみてみよう。整形外科の手術を実施したあとに静脈血栓塞栓症を起すことがある。この予防は重要な臨床課題である。この臨床試験は静脈血栓塞栓症を有したことのある人に対して、抗凝固療法であるワルファリンカリウム (ワーファリン®) によって再発を抑制できるかを検討した研究である²⁾。まず比較アームであるが、ここではワルファリンカリウムとプラセボを比較しているので 2 群比較であり、これは個人間比較デザインである。その 2 群への分け方はランダム化と書かれているので、RCT であることがわかる。

Run-in については 28 日間設けている。確率を用いて 2 群へ分ける前に、28 日間ワルファリンカリウムをオープン (非盲検) で投与している。そこで確認したことは、ワルファリンカリ

ウムを漸増してINRが1.5~2.0に達成できるかが1つである。これが達成できないようであると、仮にワルファリンカリウム群に当たった場合、すぐに中止となってしまうからである。第二には、遵守度 (compliance) が85%以上であることを確認している。遵守度が低いと将来脱落となるケースが多くなり、試験の質を落とすことになりかねないからである。

予後因子での層化割付けについては、施設、最終イベントからの期間(6ヵ月でカットオフ)、初発か再発か、以上3因子で層化割付けをしている。当然、最終イベントから日が浅い人ほど、また何回か再発している人ほど再発を起しやすいのは自明であるから層化したのだろう。施設で層化するためには、この場合最低8症例は必要となる。なぜなら、最終イベントからの期間(2水準)×初発か再発か(2水準)の4水準ができ、それぞれの水準において各施設で最低2例(2群比較の場合)必要なので、 $4 \times 2 = 8$ 症例は登録される必要がある。ただ、ある施設で8症例はいかないという場合でも、層化割付けを実施することはできる。そういった相談も統計家にすればよいだろう。

主要エンドポイントは静脈血栓塞栓症の再発である。すなわち、深部静脈血栓症(DVT)あるいは肺塞栓症の再発と定義されている。DVTのほうは静脈造影、超音波、あるいはMRIで確定するとされている。静脈造影がもっとも確かであろうが、それを全員に課することはむずかしいのでこうなったのであろう。肺塞栓症の判定はアンギオグラム、肺換気スキャン、あるいはCTかMRIによる臨床所見で行っている。さらに、複合エンドポイントとして静脈血栓塞栓症の再発、大出血、死亡のいずれかとして定義している。

中間解析は1年に一度か20%の情報が集まるたびに実施し、そのたびにキーをオープン(unblinded review)している。途中で4回(20, 40, 60, 80%)中間解析を予定していたと思われる。今回約40%の情報が集まった段階(つまり2回目の中間解析)で、すでにプラセボより著しく優れているということで試験中止になった。

4. 静脈血栓塞栓症の再発予防試験結果の読み方

まず患者背景であるが(表1)、ここでは対象の平均像をつかむ必要がある。すなわち、この結果が適用されるであろうターゲット集団を思い浮かべる必要がある。この場合、比較的肥満者(BMI 30 kg/m²)であるが糖尿病は少ないとか、過去に2回以上塞栓を起していた人が40%近くもいることなどを読み取る。その横にp値が示されている。これは2群に不均衡がみられないかをみるための指標であり、p値が有意(< 0.05)でなければよいとする。このp値であるが、症例数に依存する。たとえば、糖尿病では2%の差で $p=0.39$ であるが、症例数がもし5倍あれば $p=0.055$ と有意水準すれすれになる。したがって、メガトリアルなどでは、このp値はあまり載せなくなってきた。

第二には、主要な臨床効果の結果表をみる(表2)。主要エンドポイントの静脈血栓塞栓症の再発についてはハザード比が0.36なので、相対的にみて64%のリスク低下である。その95%信頼区間も0.19~0.67と1(差なしのライン)を含んでいないので、この結果は統計学的に有意の結果であるとわかる。一方で、大出血はワルファリンカリウム群で2.53倍高くなっているが、これは有意差ではない。その理由は、大出血例が2例対5例と少ないためである。しかし、全体の出血でみると有意差があるので、ワルファリンカリウムは血栓を予防するが、逆に出血の副作用が懸念される。

図1で示された階段状の図のことをKaplan-Meier曲線という。イベント(この場合静脈血栓塞栓症の再発)までの時間に関する解析をするときには、常に登場する図示の方法である。1年時のプラセボ群で再発10%、ワルファリンカリウム群で3%程度と読める。これから相対的にリスクを約70%低下させることがうかがわれる。本試験の平均追跡は2.1年、最大追跡で4.3年である。したがって、このグラフにおいても4年まで図示されているが、2年か3年あたりまでしか信用度の高いデータではないことを認識すべきである。

表 1. PREVENT スタディにおける患者背景 [文献2より引用]

特 性	プラセボ群 (n=253)	ワルファリン カリウム群 (n=255)	p 値
年 齢 (歳)			0.82
中央値	53	53	
四分位範囲	47~64	46~65	
女 (%)	47.4	47.1	0.93
人 種 (%)			0.32
非スペイン系白人	86.6	88.2	
非スペイン系黒人	10.3	9.0	
スペイン系	0.8	2.0	
その他	2.4	0.8	
BMI (kg/m ²)			0.89
中央値	29.9	29.9	
四分位範囲	26.6~34.3	26.6~34.2	
糖尿病歴 (%)	8.7	6.7	0.39
2回以上静脈血栓塞栓症の既往 (%)	36.8	40.0	0.45
静脈血栓塞栓症の家族歴 (%)	31.6	26.3	0.18
Factor V Leiden (%)	26.6	22.0	0.23
プロトロンビン変異 (%)	4.8	4.7	0.98
ワルファリンカリウム前治療期間 (月)			0.15
中央値	6.4	6.7	
四分位範囲	5.7~9.0	5.9~10.8	
ワルファリンカリウム中止からの期間 (月)			0.57
中央値	1.4	2.0	
四分位範囲	0.9~5.1	0.9~4.3	

表 2. 主要なエンドポイントに関する結果 [文献2より引用]

エンドポイント	プラセボ群		ワルファリン カリウム群		ハザード比 (95%信頼区間)	p 値
	イベント 数	同/100 人・年	イベント 数	同/100 人・年		
静脈血栓塞栓症の再発	37	7.2	14	2.6	0.36(0.19~0.67)	<0.001
出血症状						
大出血	2	0.4	5	0.9	2.53(0.49~13.03)	0.25
小出血	34	6.7	60	12.8	1.92(1.26~2.93)	0.002
死 亡	8	1.4	4	0.7	0.50(0.15~1.68)	0.26
悪性腫瘍	9	1.6	4	0.7	0.45(0.14~1.47)	0.18
心筋梗塞	2	0.4	3	0.5	1.54(0.26~9.24)	0.63
複合エンドポイント(静脈血栓塞栓症の再発+大出血+死亡)	41	8.0	22	4.1	0.52(0.31~0.87)	0.01

表3は層別解析(サブグループ解析ともいう)の結果である。ワルファリンカリウムが優れるという結果を得たが、とくにどの患者層で効くかをみた解析結果である。性別や年齢層別に層別解析している。最後の行のp value for interactionというのは、交互作用のためのp値と

いって、たとえば男女間で結果は異なるかどうかを検定したものである。異なっていればp値は小さくなる。通常、 $p > 0.2$ であれば交互作用は認められないと読む。もっとも効果が大きい層としては、女性(80%リスク低下)、遺伝子第5因子ありの群(75%リスク低下)、静脈血栓塞

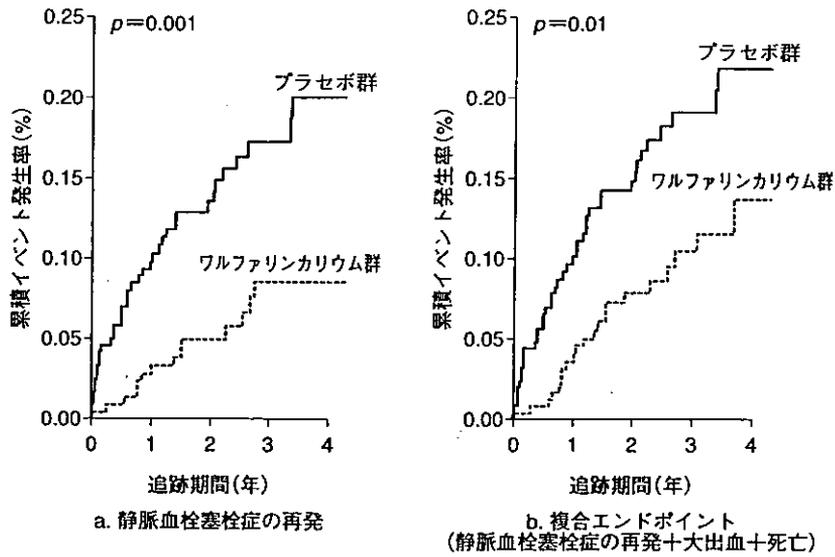


図 1. 累積再発率を示す Kaplan-Meier 曲線 [文献2より引用]

表 3. 層別解析の結果 [文献2より引用]

特 性	プラセボ群		ワルファリン カリウム群		ハザード比 (95%信頼区間)	交互作用のた めの p 値
	イベント 数	同/100 人・年	イベント 数	同/100 人・年		
Factor V Leiden またはプロトロンビン 変異						0.51
あり	14	8.6	3	2.2	0.25 (0.07~0.87)	
なし	23	6.6	11	2.7	0.42 (0.20~0.86)	
性 別						0.23
男	22	8.6	11	3.9	0.47 (0.23~0.96)	
女	15	5.9	3	1.1	0.20 (0.06~0.67)	
年 齢						0.87
30~44 歳	8	7.6	4	3.3	0.45 (0.14~1.51)	
45~64 歳	20	7.3	5	1.7	0.24 (0.09~0.65)	
65~89 歳	9	6.7	5	4.0	0.57 (0.19~1.70)	
静脈血栓塞栓症の既往歴						0.42
≥2 回	21	11.4	10	4.8	0.43 (0.20~0.90)	
1 回	16	4.9	4	1.2	0.25 (0.08~0.74)	
ランダム割付からの期間						0.16
≤1 年	22	10.1	6	2.7	0.27 (0.11~0.66)	
>1 年	15	5.1	8	2.5	0.49 (0.21~1.16)	
ワルファリンカリウム中止からの期間						0.69
>2 ヵ月	14	5.9	7	2.5	0.42 (0.17~1.04)	
≤2 ヵ月	23	8.4	7	2.7	0.33 (0.14~0.76)	

栓症の既往1回の群 (75%リスク低下) などであった。

これらはすべて ITT 解析の結果であるが、副作用などの発生による中止例がプラセボで 56 例、ワルファリンカリウムで 64 例と多いことも

あつてか、それらを除いた解析 (per-protocol, プロトコールに準拠した) も行われている。そこでもハザード比は 0.24 (つまり 76% リスク減少) であり、ITT 解析の結果よりも強調された結果になっていた。

通常の臨床試験ではこれ以外に副作用に関する対照表がみられるが、今回はそれが出血などに限定されているので、別途の表はみられない。

◎ ま と め ◎

臨床研究の中での介入研究、すなわち臨床試験に関しその科学的側面について解説した。それらは研究計画法に関することである。また、それらが静脈血栓塞栓症の再発予防試験 (PREVENT 試験) でどう応用されているかも述べた。最後に、この試験の結果の読み方について少し解説した。科学的な臨床試験を計画するには臨床家だけでなく、臨床をよく理解している統計家を含めることが必要なことを理解していただければ幸いである。

◎ 文 献

- 1) ICH-E9 Step 2 ガイドライン：臨床試験のための統計的原則。薬理と治療 25 [Suppl 4] : 11-94, 1997
- 2) Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E et al for the PREVENT Investigators : Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 348 : 1425-1434, 2003

◎ 臨床試験に関する参考文献

- 1) Pocock SJ : Clinical Trials, John Wiley, Chichester, 1983 [コントローラー委員会 (監訳) : クリニカルトライアル—よりよい臨床試験を志す人たちへ, 篠原出版, 東京, 1989]
- 2) Meinert CL : Clinical Trials : Design, Conduct, and Analysis, Oxford University Press, New York, 1986

- 3) Buyse ME, Staquet MJ, Sylvester RJ (ed) : Cancer Clinical Trials : Methods and Practice, Oxford University Press, Oxford, 1988
- 4) Spriet A, Dupin-Spriet T, Simon P : Methodology of Clinical Drug Trials, 2nd Ed, Karger, Basel, 1993
- 5) Wooding WM : Planning Pharmaceutical Clinical Trials, John Wiley, New York, 1994
- 6) Furberg B, Furberg C : All that Glitters in not Gold ; What Clinicians Need to Know about Clinical Trials, Dr. Potata Publisher, Winston-Salem, 1994 [折笠秀樹 (訳) : 臨床試験とは何か, 南江堂, 東京, 1998]
- 7) Piantadosi S : Clinical Trials : A Methodologic Perspective, John Wiley, New York, 1997
- 8) Senn S : Statistical Issues in Drug Development, John Wiley, Chichester, 1997
- 9) Karlberg J, Tsang K : Introduction to Clinical Trials, The Clinical Trials Centre, Hong Kong, 1998
- 10) Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL : Fundamentals of Clinical Trials, 3rd Ed, Springer, New York, 1998
- 11) Jadad A : Randomised Controlled Trials : User's Guide, BMJ Books, London, 1998
- 12) Matthews JNS : An Introduction to Randomized Controlled Clinical Trials, Arnold, London, 2000
- 13) Dulley L, Farrel B (ed) : Clinical Trials, BMJ Books, London, 2002
- 14) 浜島信之 : 無作為割付臨床試験, 癌と化学療法社, 東京, 1993
- 15) 折笠秀樹 : 臨床研究デザイン, 真興交易医書出版部, 東京, 1995
- 16) 内藤周幸 (編) : 臨床試験, 薬事日報社, 東京, 1996
- 17) 椿 広計, 藤田利治, 佐藤俊哉 (編) : これからの臨床試験, 朝倉書店, 東京, 1999

Effect of Trapidil on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease (Results from the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-Mochida [JMIC-M])

Atsushi Hirayama, MD, Kazuhisa Kodama, MD, Yoshiki Yui, MD, Hiroshi Nonogi, MD, Tetsuya Sumiyoshi, MD, Hideki Origasa, PhD, Saichi Hosoda, MD, and Chuichi Kawai, MD, for the JMIC-M Investigators*

A large-scale study was conducted to assess the effect of long-term administration of trapidil on the prognosis of patients with angiographic evidence of coronary artery disease (CAD). A large-scale, multicenter study, the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-Mochida was an open-label, randomized trial of 1,743 patients with CAD who were ≤ 70 years old and had angiographic evidence of $>25\%$ stenosis in any coronary artery. We randomly assigned the patients to receive medical treatment either with trapidil 100 mg 3 times daily (trapidil group, $n = 873$) or without trapidil (control group, $n = 870$). The mean follow-up period

was 924 days. The incidence of cardiovascular events, including cardiac death, nonfatal myocardial infarction, angina pectoris/heart failure requiring hospitalization, and cerebrovascular events was 11.1% in the trapidil group and 14.9% in the control group (relative risk 0.75, 95% confidence interval 0.58 to 0.98, $p = 0.036$). Thus, long-term intervention with trapidil in CAD reduces the incidence of cardiovascular events and improves the prognosis of patients with CAD. ©2003 by Excerpta Medica, Inc.

(Am J Cardiol 2003;92:789-793)

The Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases (JMIC) is a large-scale, multicenter, randomized trial aimed at establishing treatment methods for circulatory diseases. JMIC-Mochida (JMIC-M), 1 of these projects, was conducted to determine whether trapidil could improve the prognosis of patients with coronary artery disease (CAD) in comparison with those who received routine treatment.

METHODS

Study design and patients: JMIC-M was a multicenter, randomized, open-label clinical trial designed to test whether 3-year treatment with trapidil reduces the frequency of major fatal and nonfatal cardiovascular events in patients who had angiographic evidence of CAD. Men and women aged ≤ 70 years old

who were eligible for inclusion were considered for study enrollment.

Inclusion criteria were defined as: (1) angiographic evidence of ≥ 1 focal coronary lesions with $\geq 25\%$ stenosis, according to American Heart Association criteria¹; (2) ≥ 1 coronary artery without any coronary intervention; and (3) no plan to undergo coronary angioplasty or coronary bypass graft surgery. Patients with acute myocardial infarction within 3 weeks from onset, and patients with unstable angina pectoris, hemostatic disorders or systemic bleeding, or severe hepatic or renal insufficiency were excluded. The study protocol was approved by the local ethics committee or institutional review board at each site, and written informed consent to participate in the study was obtained from each patient before randomization.

Between December 1992 and December 1996, a total of 1,937 patients with CAD were enrolled from 345 institutions in Japan. A parallel design was used as the assignment method. After verifying eligibility, we randomly assigned patients to study groups by using the substitution block method, with each institution considered to be a block. Each block consisted of 8 subjects, including 4 in each group: the trapidil group (trapidil 300 mg/day) and the control group (without trapidil). A total of 1,748 patients were randomly assigned to the study (trapidil group, $n = 875$; control group, $n = 873$).

Study medication began within 1 month after cor-

From the Cardiovascular Division, Osaka Police Hospital, Osaka; Cardiovascular Medicine, Kyoto University, Graduate School of Medicine, Kyoto; Internal Medicine, National Cardiovascular Center, Osaka; Department of Cardiology, The Sakakibara Heart Institute, Tokyo; Division of Biostatistics, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama; and Takeda General Hospital, Kyoto, Japan. This study was supported by grants from The Preventive Arteriosclerosis Research Association, Mochida Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan. Manuscript received February 17, 2003; revised manuscript received and accepted June 10, 2003.

Address for reprints: Atsushi Hirayama, MD, Osaka Police Hospital, 10-31, Kitayama-cho, Tennoji-ku, Osaka 543-0035, Japan. E-mail: ahirayama@oph.gr.jp.

*A list of investigators appears in the Appendix.

Characteristic	Trapidil (n = 873)	Controls (n = 870)	p Value
Age (yrs) (mean ± SD)	59.4 ± 7.7	59.1 ± 7.9	0.41
Men	696 (80%)	687 (79%)	0.71
Prior myocardial infarction	423 (49%)	396 (46%)	0.53
Angina pectoris	399 (46%)	412 (47%)	
Silent myocardial ischemia	31 (3%)	35 (4%)	
No. of coronary arteries narrowed by ≥50% in diameter			0.10
0	36 (4%)	45 (5%)	
1	295 (34%)	296 (34%)	
2	292 (33%)	326 (37%)	
3	246 (28%)	200 (23%)	
Left main	4 (1%)	3 (1%)	
Systolic hypertension	424 (49%)	417 (48%)	0.84
Hyperlipidemia*	354 (41%)	340 (39%)	0.57
Diabetes mellitus	242 (28%)	222 (26%)	0.31
Obesity†	258 (30%)	245 (28%)	0.56
Smokers	507 (58%)	525 (60%)	0.26
History of revascularization	325 (37%)	310 (36%)	0.49
Ejection fraction (%) (mean ± SD)	64 ± 13	64 ± 14	0.91
Blood pressure (mm Hg) (mean ± SD)			
Systolic	132 ± 18	131 ± 18	0.62
Diastolic	76 ± 11	77 ± 11	0.22
Lipid values (mg/dl) (mean ± SD)			
Total cholesterol	202 ± 36	201 ± 36	0.51
High-density lipoprotein cholesterol	44 ± 12	44 ± 13	0.71
Triglycerides	150 ± 87	151 ± 86	0.88

*Hyperlipidemia was defined as total cholesterol level of ≥220 mg/dl or triglyceride level of ≥150 mg/dl.
†Obesity was defined as a Broca index ≥20.

Drug Class	Trapidil (n = 873)	Control (n = 870)	p Value
Nitrates	690 (79%)	690 (79%)	0.89
β-blocking agent	177 (20%)	165 (19%)	0.49
Calcium antagonists	659 (75%)	679 (78%)	0.21
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	105 (12%)	127 (15%)	0.11
Antihyperlipidemic agents	264 (30%)	275 (32%)	0.54
Antiplatelet agents	415 (48%)	483 (56%)	0.001
Others	323 (37%)	324 (37%)	0.92

onary angiography. In the trapidil group, 300 mg/day of trapidil was added to the patients' current medications. In the control group, no trapidil was added to the current medications. The study duration was 3 years, but patients were withdrawn in cases in which the attending physician judged it impossible to continue. Concomitant drugs, such as nitrates, calcium antagonists, β blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and so on, were allowed at the discretion of attending physicians. Although the concomitant use of antiplatelet drugs was prohibited in principle, these drugs were allowed at the discretion of attending physicians in patients with a history of coronary angioplasty or coronary bypass surgery.

Coronary angiograms and left ventriculograms: Coronary angiograms were reviewed in each institute to define subject eligibility. The extent of stenosis in the coronary artery was assessed according to the Amer-

ican Heart Association reporting system.¹ Any stenosis >50% in the coronary artery was considered significant for assessing the number of diseased vessels. Left ventriculograms were obtained at the same time in most cases. Left ventricular volumes were measured according to the area-length method,² and ejection fractions were calculated.

End points: The primary end point was a composite of cardiovascular events, including cardiac death, nonfatal myocardial infarction, hospitalization due to recurrence of angina pectoris, and cerebrovascular disorders, including stroke or transient ischemic attack. Sudden death, death due to myocardial infarction, death due to heart failure, and death attributable to other coronary causes were classified as cardiac death. Recurrence of angina was defined as typical chest pain with objective evidence of myocardial ischemia or angiographically significant stenosis requiring coronary revascularization (coronary angioplasty or bypass surgery). All events were evaluated blindly by the end point assessment committee.

Statistical analysis: This study was planned to detect a 30% decrease in cardiovascular risk in 3 years, using an 80% power of detection and a statistically significant difference of $p < 0.05$ by a 2-sided test.

All statistical analyses were assessed using SAS version 6.12 (SAS Institute, Cary, North Carolina). Differences between the groups were assessed using Student's *t* test for continuous variables and the chi-square test for absolute categorical variables. For the time-course analysis of an event, the duration up to the first event was investigated using a Kaplan-Meier curve and any statistically significant difference between the curves was determined by using a stratified log-rank test. The relative risk and 95% confidence interval regarding treatment versus trapidil were evaluated by using Cox's proportional hazard model. All the analyses were conducted on an intention-to-treat basis.

RESULTS

A total of 1,748 patients from 345 institutes were randomized between December 1992 and December 1996. Follow-up was completed by December 2000. During the study period, 5 patients (0.43%) withdrew after randomization (2 patients in the trapidil group and 3 patients in the control group). These 5 patients were not included in the analysis. As a result, 873 and 870 patients were assigned to the trapidil and control groups, respectively, and underwent the analysis.

Baseline characteristics were similar between the 2 groups, as listed in Table 1. There were no differences

TABLE 3 Cardiovascular Events According to Study Group

Event	Trapidil (n = 873)	Control (n = 870)	Relative Risk (95% CI)	p Value
Cardiovascular event	97 (11.1%)	130 (14.9%)	0.75 (0.58-0.98)	0.036
Cardiac event	86 (9.9%)	116 (13.3%)	0.75 (0.57-0.99)	0.042
Death from coronary artery disease	3 (0.3%)	10 (1.1%)	0.31 (0.09-1.12)	0.059
Nonfatal myocardial infarction	17 (2.0%)	17 (2.0%)	1.02 (0.52-2.00)	0.946
Hospitalization for angina	64 (7.3%)	86 (9.9%)	0.76 (0.55-1.04)	0.088
Revascularization	51 (5.8%)	72 (8.3%)	0.72 (0.50-1.03)	0.067
New lesion	36 (4.1%)	51 (5.9%)	0.72 (0.47-1.11)	0.133
Restenosis	17 (1.9%)	28 (3.2%)	0.61 (0.34-1.12)	0.108
Hospitalization for heart failure	4 (0.5%)	8 (0.9%)	0.51 (0.15-1.70)	0.264
Stroke	7 (0.8%)	18 (2.1%)	0.40 (0.17-0.95)	0.032
Transient ischemic attack	4 (0.5%)	1 (0.1%)	4.13 (0.46-36.99)	0.168

Relative risk was calculated by Cox proportional-hazards analysis.
p Values were derived with the stratified log-rank test.
CI = confidence interval.

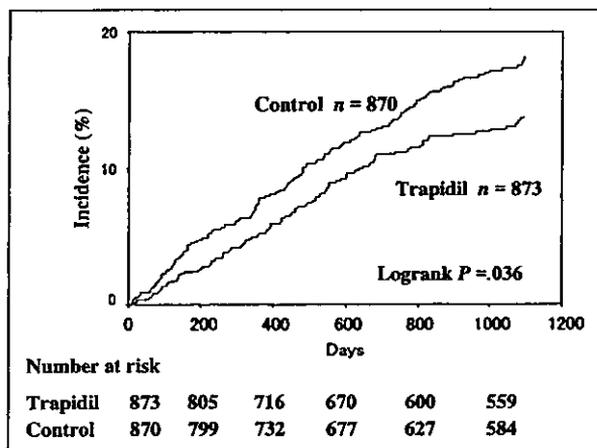


FIGURE 1. Kaplan-Meier curves of the incidence of cardiovascular events in the 2 groups. The number of patients at risk is shown on the x axis. Cardiovascular events include cardiac death (including sudden death), nonfatal myocardial infarction, angina pectoris/heart failure requiring hospitalization, revascularization (percutaneous transluminal coronary angioplasty/coronary artery bypass graft surgery), and cerebrovascular accident. The p value was derived with the stratified log-rank test.

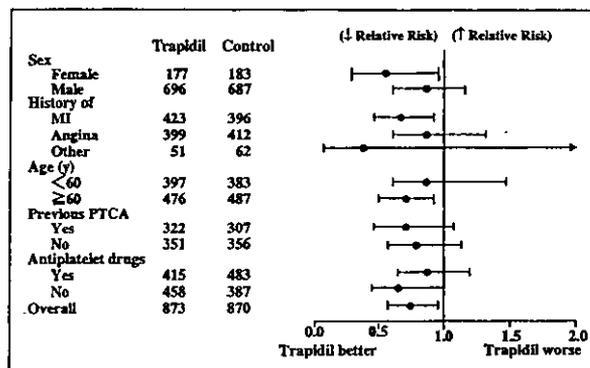


FIGURE 2. Relative risk reduction and 95% confidence interval (CI) of primary end points with trapidil by clinical subgroup. MI = myocardial infarction; PTCA = percutaneous coronary angioplasty.

between the groups with regard to age, gender, history of CAD, CAD severity, cardiovascular risk factors, and previous coronary revascularization via either coronary angioplasty or coronary artery bypass graft surgery. Ejection fraction was measured in 1,207 patients (611 patients in the trapidil group and 596 patient in the control group), and there was no significant difference observed between the groups.

Antiplatelet drugs were administered significantly more often in the control group (56%) compared with the trapidil group (48%) (Table 2). The frequency of other drugs administered concomitantly during the study period was similar between the groups. The mean observation period was 924 days (2.5 years), showing no difference between the groups.

Cardiovascular events occurred in 97 patients (11.1%) in the trapidil group compared with 130 patients (14.9%) in the control group (Table 3). The

relative risk of cardiovascular events in the trapidil group in comparison with the control group was 0.75 (95% confidence interval 0.58 to 0.98, $p = 0.036$). For the time-course analysis of an event, the duration up to the first event was investigated using a Kaplan-Meier curve (Figure 1). A cardiac event (cardiac death, nonfatal myocardial infarction, hospitalization due to aggravation of angina pectoris or heart failure) occurred in 86 patients (9.9%) in the trapidil group compared with 116 subjects (13.3%) in the control group (Table 3). The relative risk of cardiac events in the trapidil group was 0.75 (95% confidence interval 0.57 to 0.99, $p = 0.042$). Cardiac death, hospitalization for heart failure, or hospitalization due to the recurrence of angina occurred less often in the trapidil group, but the difference was not significant. Among the 150 patients with recurrence of angina, the incidence of coronary revascularization to either new or restenosis lesions were less in the trapidil group compared with the control group, but the difference did not reach statistical significance. The incidence of stroke was 0.8% in the trapidil group compared with 2.1% in the control group (relative risk 0.40, $p = 0.032$).

There was no difference in the overall rate of death

TABLE 4 Cardiovascular Events According to Study Group in Those With Previous Myocardial Infarction

Event	Trapidil (n = 423)	Control (n = 396)	Relative Risk (95% CI)	p Value
Cardiovascular event	51 (12.1%)	71 (17.9%)	0.67 (0.47–0.96)	0.028
Cardiac event	45 (10.6%)	65 (16.4%)	0.65 (0.44–0.94)	0.023
Death from coronary artery disease	2 (0.5%)	6 (1.5%)	0.32 (0.06–1.59)	0.142
Nonfatal myocardial infarction	11 (2.6%)	13 (3.3%)	0.81 (0.36–1.80)	0.596
Hospitalization for angina	31 (7.3%)	45 (11.4%)	0.65 (0.41–1.02)	0.059
Revascularization	26 (6.1%)	39 (9.8%)	0.63 (0.38–1.03)	0.061
New lesion	16 (3.8%)	28 (7.1%)	0.54 (0.29–1.00)	0.047
Restenosis	12 (2.8%)	16 (4.0%)	0.71 (0.34–1.50)	0.365
Hospitalization for heart failure	3 (0.7%)	6 (1.5%)	0.47 (0.12–1.89)	0.280
Stroke	4 (0.9%)	5 (1.3%)	0.76 (0.20–2.84)	0.685
Transient ischemic attack	2 (0.5%)	1 (0.3%)	1.91 (0.17–21.06)	0.591

Relative risk was calculated by Cox proportional-hazards analysis.
p Values were derived with the stratified log-rank test.
Abbreviation as in Table 3.

between the groups. However, the number of deaths due to cardiovascular diseases was 4 patients (0.5%) in the trapidil group compared with 13 subjects (1.5%) in the control group; the difference was statistically significant. There was no difference between the 2 groups in the number of deaths due to cancer, accident, or suicide.

Clinical subgroup analysis indicated that trapidil was more beneficial in women, in patients ≥ 60 years old (Figure 2), and in those with previous myocardial infarction (Figure 2 and Table 4). There were no obvious benefits of trapidil in patients with a history of coronary angioplasty or in those who did not receive antiplatelet agents.

A total of 57 adverse events occurred in 53 patients in the control group and total of 62 adverse events occurred in 57 patients in the trapidil group. The comparison between the trapidil group and control group indicated no significant difference in the deaths due to cancer, accident, suicide, and other serious adverse events. Deaths attributable to cancer occurred in 7 and 6 patients in the trapidil and control groups, respectively. Adverse reactions considered to be related to trapidil treatment, such as gastric discomfort, hepatic dysfunction, skin eruption, vertigo, and headache occurred in 18, 9, 6, 3, and 2 patients, respectively. All symptoms were mild and disappeared after discontinuation of the drug.

DISCUSSION

This study indicates that long-term daily use of 300 mg of trapidil reduces the incidence of cardiovascular events during 3 years in patients with angiographic evidence of CAD. We assumed, based on the differences in the incidence of events between the groups during the study period, that cardiac events and cerebrovascular disorders were prevented in 35 of 1,000 cases and 12 of 1,000 cases, respectively, in the trapidil group.

Trapidil significantly reduced the combined risk of cardiac events, although trapidil did not reduce the incidence of each cardiac event significantly. Trapidil had a tendency to reduce the incidence of cardiac

death and hospitalization due to heart failure or recurrent angina; however, the difference did not reach statistical significance. The cardiac event rate in CAD is lower and the prognosis of CAD in Japan is more favorable than those in Western countries.³ In addition, the long-term prophylactic use of antiplatelet drugs in an at-risk population might cause further reduction of cardiac events.^{4–6} Thus, the power of this trial might not be sufficient to detect any significant difference in cardiac events.

There were no significant differences in the use of concomitant medications between the trapidil and control groups besides the use of antiplatelet agents. Despite the significantly more frequent administration of antiplatelet agents in the control group, the low incidence of cardiac events in the trapidil group indicated a prophylactic action of trapidil in addition to its antiplatelet action. Trapidil protects the vascular endothelium by enhancing prostacyclin synthesis and preventing smooth muscle cell proliferation by acting as a platelet-derived growth factor antagonist, which may have significantly reduced the incidence of unscheduled revascularization to a new lesion, as seen in 819 patients with previous myocardial infarction (Table 4). In addition to these antiatherosclerotic actions, trapidil has, according to a recent report, anti-inflammatory activity that may inhibit the development of vulnerable plaques.⁷ Although there is no direct clinical evidence, the significant reduction of cardiac events seen in high-risk patients in the Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study⁸ (JAMIS) and in this study further supports the theory that trapidil may inhibit the progression of atherosclerosis and plaque rupture.

Although trapidil was shown to reduce the restenosis rate after coronary balloon angioplasty compared with findings for aspirin,⁹ there were no significant differences in the incidence of the urgent intervention to the restenosis lesion between the 2 groups. The exclusion of patients with scheduled intervention led to the low incidence of restenosis in this study and may mask the preventive effect of trapidil on restenosis.

APPENDIX

Investigators: *Steering Committee:* Chuichi Kawai, MD, Chairman; Saichi Hosoda, MD, Co-Chairman; Katsuo Kanmatsuse, MD; Kazuhisa Kodama, MD; Kazuo Haze, MD; Kazuya Hayasaki, MD; Takeshi Motomiya, MD; Ryuzo Minamino, MD; Hiroshi Nonogi, MD; Hikaru Sato, MD; Tetsuya Sumiyoshi, MD; Junichi Shibata, MD; Humimaro Takatsu, MD; Yoshimasa Yabe, MD; Yoshiki Yui, MD.

Safety Committee: Kazuo Kato, MD; Yoshiaki Inagaki, MD; Hideki Origasa, PhD.

End-point Assessment Committee: Chuichi Kawai, MD, Chairman; Atsushi Hirayama, MD; Hiroshi Nonogi, MD; Tetsuya Sumiyoshi, MD; Yoshiki Yui, MD.

Statistician: Hideki Origasa, PhD.

1. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation* 1975;51:5-40.
2. Dodge H, Sandler H, Baxley W, Hawley R. Usefulness and limitation of radiographic methods for determining left ventricular volume. *Am J Cardiol* 1966;18:10-24.
3. Saito M, Fukami K, Hiramori K, Haze K, Sumiyoshi T, Kasagi H, Horibe H.

Long-term prognosis of patients with acute myocardial infarction: is mortality and morbidity as low as the incidence of ischemic heart disease in Japan. *Am Heart J* 1987;113:891-897.

4. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—1: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.

5. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994;330:1287-1294.

6. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001;357:89-95.

7. Kato Y, Tsuda T, Hosaka Y, Takahashi T, Shirakawa K, Furusako S, Mizuguchi K, Mochizuki H. Effect of trapidil on effector functions of monocytes related to atherosclerotic plaque. *Eur J Pharmacol* 2000;44:307-316.

8. Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, Miyazaki S, Hattori R, Saito M, Ishikawa K, Masuda Y, Yamaguchi T, Motomiya T, Tamura Y, on behalf of the Japanese Antiplatelets Myocardial Infarction Study (JAMIS) Investigators. Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83:1308-1313.

9. Maresta A, Balducelli M, Cantini L, Casari A, Chioin R, Fabbri M, Fontanelli A, Preti PAM, Repetto S, De Servi S, Varani E, for the STARC Investigators. Trapidil (triazolopyrimidine), a platelet-derived growth factor antagonist, reduces restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of the randomized, double-blind STARC study. Studio Trapidil versus Aspirin nella Restenosi Coronarica. *Circulation* 1994;90:2710-2715.

た試験で、意図した被験者集団に使用するための臨床的適応と禁忌を含む。

c) 体組織及び体液と接触する材料を含めた医療機器に関する説明。これには、あらゆる医薬品、ヒトおよび／又は動物の組織又はその誘導體、又はその他の生物学的活性物質の詳細も含む。

d) 医療機器の据え付け及び使用方法についての説明。保管及び取り扱い上の必要事項、使用及び意図する再使用（例えば、滅菌）にあたっての準備、安全性及び性能に関する使用前点検、使用後の注意（例えば廃棄方法）を含む。

e) 臨床試験機器を使用するために要求される必要な訓練及び経験の要約。

f) 医療機器の使用に関係する必要な医学的又は外科的処置の記述。

3.2 非臨床試験から得られた臨床的に重要な所見の要約

臨床試験計画書には、当該臨床試験用具をヒト被験者に使用することを正当化するために今まで実施された非臨床試験と、その試験結果の評価を要約する。この要約には非臨床試験データを引用しつつ、設計を行うための基礎計算の結果、in vitro 試験、機械的及び電氣的試験、信頼性チェック、ソフトウェアの検証等を含む。更に、性能試験、ex-vivo 試験、毒性試験及び／または動物による安全性試験の結果を含み、試験の適切性と試験履歴を含む。

3.3 臨床試験から得られた臨床的に重要な所見の要約

臨床試験計画書には、提案する試験に関連した過去の臨床試験の結果及び／又は該機器に関連した使用経験を要約する。臨床試験機器に他の適応があればそれを含む。

3.4 医療機器のリスク分析（必ずしも必須ではない）

臨床試験計画書には、臨床試験機器のリスク分析結果を要約する。その際には臨床試験機器自体のリスクとその使用手順に関連したリスク、並びに併用療法との相互作用によるリスクも考慮する。

3.5 文献レビュー（必ずしも必須ではない）

臨床試験計画書には、関連する科学文献に関するレビュー及び考察した文献のリストを含む。このレビューからの結論に基づいて提案した臨床試験を適切に設計する。文献レビューは、試験する医療機器の意図する使用目的とその使用方法に関連づけて行う。また、適切なエンドポイントと考慮すべき交絡要因を特定し、薬物療法など現在行われているよ