

間違いだらけの臨床試験

～臨床試験の正しい考え方

倉敷平成病院 循環器科

岩崎孝一朗

まえがき

私は1980年に大学を卒業したが、その頃より循環器領域では前向き無作為試験が行われるようになった。1990年代になって、evidence-based medicine (EBM)という概念が出現してきた。

私は過去40年間、New England Journal of Medicine (NEJM), Journal of American Medical Association (JAMA), Lancet の一般誌を始め、Circulation, Journal of American College of Cardiology (JACC), European Heart Journal (EHJ), American Journal of Cardiology (AJC), American Heart Journal (AHJ), Journal of Nuclear Cardiology などの専門誌を継続的に読んできた。Review もほぼすべて読んでいる。

現在、約5万編の論文を保存しているが、ファイル名”Medical Research”で保存した論文も約500ページ強ある。これらのreviewに再度、目を通し、役に立ちそうな論文をまとめたのが本書である。2012年9月に「循環器疾患のEBMの正しい解釈～40,000編の論文より」というeBookを上梓しており、本書はその総論の部分を発展させたものである。その結論は「完璧な臨床試験はない」ということである。

人間の知性が不完全であり、完璧な理論はあり得ないことは、哲学の分野でも昔から指摘されている。イギリスの哲学者デビッド・ヒュームは人間の知性にはどこか欠陥があると説いた。バートランド・ラッセルは「西洋哲学史」の中で、ある哲学が本物であるか否かはその考え方を推し進めていったときに、欠点がある哲学が本物であると言っている。また、科学の分野ではハイゼンベルクの不確定性原理、ゲーデルの不完全性原理がある。

したがって、「完璧な臨床試験」もないと考えられるが、この不完全な臨床試験を正しく解釈するための指針を提供することができれば本書の目的は達成できたと考えている。

2021年3月

岩崎孝一朗

目次

- 第 1 章 臨床試験の種類
- 第 2 章 前向き無作為対照試験
- 第 3 章 大規模試験の必要性
- 第 4 章 Meta-analysis の限界
- 第 5 章 Association is not causation
- 第 6 章 臨床試験から得られる原則
- 第 7 章 心血管疾患領域の臨床試験における誤解、誤信
- 第 8 章 統計学的な有意差とは
- 第 9 章 The primary outcome is positive—Is that good enough?
- 第 10 章 The primary outcome fails—What next?
- 第 11 章 Recent clinical trials
- 第 12 章 よく計画された randomized clinical trials (RCT) は常識や臨床観察に基づく
real-world evidence を繰り返し反駁してきた
- 第 13 章 臨床試験についての私見

第1章 臨床試験の種類

1. コホート研究

コホート研究の利点は次のようなものである。1) 追跡観察するので事象の発生順序が分かる、2) 予測因子の測定バイアスが少ない、3) 生き残りバイアスがない、4) 複数の結果因子を同時に調べられる、5) 結果因子の発生数が時間とともに増大する、6) 発生率に関する情報やリスク比、リスク差が得られる。欠点は一般に多くの対象者を必要とし、まれな結果因子(ガン等)にはあまり適さないことである。

コホート研究には前向きコホート研究、後ろ向きコホート研究、二重コホート研究の3種類がある。

前向きコホート研究の手順は1) 集団の中からコホートとする群をサンプリングする、2) ベースライン調査を実施して、予測因子を測定する(リスク・ファクターの有無・レベル)、3) コホートを **follow-up** する、4) 結果因子の発生(疾患の発症の有無)を測定するである。利点は1) 研究開始前に対象者の選択をコントロールできる、2) 研究開始前に測定項目や方法をコントロールできる点であり、欠点は1) 経費がかかる、2) 研究期間が長い点である。

後ろ向きコホート研究の手順は1) 過去に設定されたコホートを探す、2) 予測因子に関するベースライン・データを収集する、3) そのコホートを **follow-up** する、4) 結果因子に関するデータを収集するである。利点は1) 経費が少なく済む、2) 研究期間が比較的短くて済む点であり、欠点は対象者の選択や測定をコントロールできない点である。

二重コホート研究の手順は1) 予測因子への暴露レベルの異なる2つのコホートを選ぶ、2) それらのコホートを **follow-up** する、3) 結果因子を測定するである。利点は2つの独立したコホート集団が異なったレベルの暴露を受ける場合、またはまれなファクターの暴露効果を評価する場合には有用である点、欠点は2つの集団からサンプルを集めることに伴うバイアスの危険である。

2. 横断研究

横断研究の手順は1) 目的とする母集団から調査対象となるサンプルを選び出す、2) 予測因子、結果因子を測定するである。利点は1) 複数の結果因子を同時に研究可能である、2) 対象者の選択や測定をコントロールできる、3) 研究期間が比較的短くて済む、4) コホート研究の第1段階として用いられる、5) **prevalence** と **prevalence ratio** が得られる点である。

欠点は1) 事象の発生順序がわからない、2) 予測因子の測定バイアスが生じやすい、3) 生き残りバイアスがある、4) まれな疾患には向かない、5) **incidence** に関する情報や真のリスク比は得られない点である。

3. ケースコントロール (case-control)研究

ケースコントロール研究の手順は1) 疾患を持つ患者母集団から研究対象となるサンプル(ケース群)を選び出す、2) 疾患を持たない健康人母集団から研究対象となるサンプル(コントロール群)を選び出す、3) 両群における予測因子を測定するである。利点は 1) まれな疾患に使える、2) 研究期間が短くて済む、3) 経費が比較的少なくて済む、4) odds ratio が得られる点である。

欠点は 1) 2つの集団からサンプルを集めることに伴うサンプリングバイアスが生じやすい、2) 事象の発生順序がわからない、3) 予測因子の測定倍率が生じやすい、4) 生き残りバイアスがある、5) 一度に 1つの結果因子しか研究できない、6) prevalence、incidence やリスク差が得られない点である。

4. ネステッド・ケースコントロール(nested case-control)研究

ネステッド・ケースコントロール研究の手順は 1) ベースライン時の採取検体が保存されているコホートを選ぶ、2) そのコホートの中から follow-up 期間中に対象疾患を発症した人を拾い出す(ケース群)、3) 対象疾患を発症していない残りのすべての患者の中から一部を確率的にサンプリングする(コントロール群)、4) ベースライン時の採取検体を用いて、ケース、コントロール各々について予測因子を測定するである。

利点は 1) コホート研究の利点を有する、2) 経費が比較的少なくて済む点であり、欠点は十分な数の結果因子が発生するまで待たなければならない点である。

5. 前向き無作為対照試験、盲検的ランダム比較試験

前向き無作為対照試験の手順は 1) 母集団からのサンプリング、2) ベースライン因子の測定、3) ランダム割り付け、4) 介入の実施(一群には可能な限り placebo を盲検的に投与する)、5) 全対象者の follow-up、6) 結果因子の測定(極力盲検的に)である。

現在、臨床研究のゴールドスタンダードであるが、欠点としては 1) 常に可能なわけではない、倫理的に困難なこともある、2) 費用がかかる点である。

第2章 前向き無作為対照試験

Ioannidis らは randomized study と non-randomized study における治療効果を比較検討した [1]。45 のトピックスについて 240 の randomized study と 168 の non-randomized study を対象として、meta-analysis を行った。その結果、randomized study と non-randomized study の summary odds ratio は非常に良い相関を認めた ($r=0.75$, $p<0.001$)。しかし、治療効果は non-randomized study の方が有意に大きかった (28 対 11, $p=0.009$)。Study 間の heterogeneity も non-randomized study の方が有意に大きかった (41%対 23%)。62%のトピックスで odds ratio の自然対数が 50%以上異なっており、33%のトピックスで odds ratio が 2 倍以上異なっていた。このように randomized study と non-randomized study の結果は非常によく相関しているが、その治療効果の差は非常に大きいことが示された。

Rush らは HF における薬剤の効果(死亡率に対する効果)について、non-randomized observational study(OS)と randomized controlled trial (RCT)を比較した[2]。

HFREF :

ACEI/ARB は RCT では benefit だが、OS では benefit 5, neutral 2, harm 0 であった。

Beta-blocker では RCT では benefit だが、OS では benefit 16, neutral 2, harm 0 であった。

MRA は RCT では benefit だが、OS では benefit 1, neutral 10, harm 1 であった。

Statin は RCT では neutral だが、OS では benefit 14, neutral 3, harm 0 であった。

Digoxin は RCT では neutral だが、OS では benefit 1, neutral 4, harm 5 であった。

HFPEF :

ACEI/ARB は RCT では neutral だが、OS では benefit 5, neutral 7, harm 0 であった。

Beta-blocker では RCT では neutral だが、OS では benefit 9, neutral 4, harm 0 であった。

MRA は RCT では neutral だが、OS では benefit 1, neutral 2, harm 0 であった。

Digoxin は RCT では neutral だが、OS では benefit 1, neutral 3, harm 0 であった。

HF mixed/unspecified phenotype :

ACEI/ARB は RCT では neutral だが、OS では benefit 8, neutral 2, harm 0 であった。

Beta-blocker では RCT では neutral であるが、OS では benefit 17, neutral 2, harm 0 であった。

MRA は RCT は行われていない、OS では benefit 2, neutral 3, harm 0 であった。

Statin は RCT では neutral だが、OS では benefit 11, neutral 1, harm 0 であった。

Digoxin は RCT では neutral だが、OS では benefit 2, neutral 7, harm 7 であった。

したがって、observational study の結果から信頼性の高い結論を出すことは不可能であるとしている。Observational study の多くが結果を effective としているが、実際には

treatment と outcome に association を認めるといふに過ぎない。つまり、association と causation は異なるということである。

Kaul らは前向き無作為対照試験の限界について次のように述べている[3]。前向き無作為対照試験は種々の臨床試験の中で、最も科学的に強力な試験方法であり、多くのガイドラインのエビデンスの基礎となっている。しかし、その限界も理解しておく必要がある。

1. 結果の信頼性は通常、統計学的有意差と信頼区間によって判断される。しかし、結果の臨床的な有用性やその治療がもたらす実際的な重要性についてはあまり注意が向けられていない。
2. Composite end point はイベントの件数を増やし、必要なサンプル・サイズを減少させるためによく用いられる。しかし、試験の効率は改善するが、試験結果から得られる結果の科学的な妥当性を侵害する欠点がある。

Composite end point としては hard end point と soft end point がある。Hard end point は死亡、Q 波梗塞、脳卒中、緊急バイパス術等であり、発症頻度は低い。Soft end point は再血行再建術、周術期の心筋梗塞(biomarker の上昇)、狭心症の再発、再入院等で、頻度は多いが、その定義はあいまいなことが多い。

また、major adverse cardiac event (MACE)という end point がよく使用されるが、その定義はあいまいで、一致した定義はない。一般的には安全性と有効性の両方を取り入れていることが多い。安全性としては死亡、心筋梗塞、脳卒中が、有効性としては標的血管再血行再建術、再狭窄、心筋虚血の再発、再入院があげられることが多い。実際には、ほとんどの試験で死亡、心筋梗塞は入っているが、他の項目については試験間の差が非常に大きい。心筋梗塞についてみると、最も確かな Q 波梗塞と定義している試験は非常に少なく、非 Q 波梗塞や biomarker の上昇も入れている試験が多い。

多くの項目を含めると、MACE に有意差があった場合、その差が soft end point によるもので、hard end point には有意差がない場合も少なからずあり、治療効果の判定にバイアスがかかる。

3. Sub-group analysis がしばしば行われるが、その結果は単なる偶然によるものであり、不適切な治療を支持する危険性がある。

文献

1. Ioannidis JPA, Haidich AB, Pappa M, et al. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. JAMA 2001; 286: 821-30.
2. Rush CJ, Campbell RT, Jhund PS, Petrie MC, McMurray JJV. Association is not causation: treatment effects cannot be estimated from observational data in heart failure. Eur Heart J 2018; 39: 3417-38.

3. Kaul S, Diamond GA. Trial and error. How to avoid commonly encountered limitations of published clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 415-27.

第3章 大規模試験の必要性

宮原は大規模試験の必要性について次のように述べている[1]。臨床試験が大標本を必要とする最大に理由は、差があるのを差がないとってしまう誤りを小さくしたいからである。心血管疾患が多い欧米では、たとえ改善の程度がわずかでも有効な治療法であれば、国民全体として受ける利益は大きいことがその理由である。

過誤(エラー)には第1種と第2種の過誤がある。第1種の過誤(α エラー)は実際には差がないにもかかわらず、差があるとしてしまう誤りで、その確率を α で表わす。通常は5%である。第2種の過誤(β エラー)は実際には差があるにもかかわらず、差がないとしてしまう誤りで、その確率を β で表わす。通常は10~20%で、20%のことが多い。

検出力 (power of a study)は実際に差がある場合に正しく有意差を検定できる確率で、検定の感度のことである。 $1-\beta$ で表わす。ある研究のパワーが80%あれば、結果が誤って陰性になる確率は20%あることになる。Powerの高い研究デザインは感度の高い臨床検査に似ている。その結果が陰性であれば、それが陰性と考えてまず間違いはない。

Intention-to-treat analysis は、試験の後に最初に意図した割り付けと違った割り付けが行われたことが判明しても、計画通り割り付けられたとみなして解析する原理である。解析が製薬企業の手で行われることが多いアメリカで、データ解析時の対象症例数の減少や、入りうるさまざまな作為を予防する手段として多用されている。

文献

1. 宮原英夫 大規模臨床試験の必要性とその解析法 呼と循 1993; 41: 1025-32.

第4章 Meta-analysisの限界

上嶋らは meta-analysis の限界について、次のように述べている[1]。

Meta-analysis は過去に発表された研究の中で、ある共通の条件を満たした複数の臨床試験の結果から、統計学的手法に基づいて研究成果の統合を行い、信頼性の高い結論を求めするための分析方法である。

個々の研究ではデータや検出力の不足のために統計学的に有意な結果が出なかったとしても、meta-analysis によってより精度の高い結果を得ることも可能である。一方で、meta-analysis は個別研究にはない問題やバイアスを抱えており、特に医学分野では対象や研究方法が多様で各種のバイアスが入りやすく、また研究の質のばらつきも大きい。したがって、質の低い論文から優れた研究成果までを同等に対象評価としてしまうと評価を誤りかねず、その実施には注意も必要である。

Gotzsche らは meta-analysis の統計処理でよく使用される standardized mean difference の正確性を検討した [2]。多くの治療効果は placebo と比べて 0.1~0.5 の point estimates または confidence interval であるため、0.1 を cut point とした。27 の meta-analysis を調べた結果、2つの選択した臨床試験のうち、少なくとも1つの試験で著者らの計算と 0.1 以上差があった meta-analysis が 10 (37%)あった。この 10 の meta-analysis に含まれるすべての臨床試験について meta-analysis の著者と同じ方法で解析を行ったところ、7つ (70%)の meta-analysis の結果が誤りであった。

このように、meta-analysis の結果が必ずしも正しいとは限らず、本書にもある通り、あるトピックについて次々に出る meta-analysis の結果が異なることもめずらしくない。

Milton Packer は meta-analysis について次のように述べている[3]。Meta-analysis は多くのデータを結合する数学的な方法であって、観察の質ではなく量によって重み付けをされる。つまり、不完全に行われ、missing data や confusing data があるが、多くのイベントを記録している試験の方が、申し分なく施行されたが、イベント数の少ない試験よりも、重視される。Meta-analysis の方法論ではどのような評価も真実性ではなく、正確性が増す。しかし、この信頼性を高めるためには試験デザイン・投与量・投与期間の異なる多くの試験を結合しなければならない。これはあたかも、ある野球チームの 1 シーズンの成績を、少数の試合の 1 イニングのスコアの差だけから（誰が出場し、対戦相手がどのチームであるかを無視して）、評価できると考えるようなものである。その観察研究的な性質より、meta-analysis は hypothesis-generating なものである。その結果から、何かを確定することはできない。その仮説は次に続く RCT により確認されなければならない。

1. Meta-analysis の結論は少数のイベントに依存したものであってはいけない。

イベント数は 200~300 は必要である

2. 間接的な比較に基づく meta-analysis は用心すべきである。

3. Meta-analysis は我々がすでに知っていることを確認するものでも、我々が忘れてはならないことを隠すものであってはならない。

そして最後に、「もし過去 40 年間に meta-analysis がなかったら、我々の心臓病に対する知識は現在と何か変わっていただろうか？」と結んでいる。

文献

1. 上嶋健治ほか 循環器専門医 2011; 19: 25-33.
2. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Marić K, Tendal B. Data extraction errors in meta-analyses that uses standardized mean differences. JAMA 2007; 298: 430-7.
3. Packer M. Are Meta-Analyses a Form of Medical Fake News? Thoughts About How They Should Contribute to Medical Science and Practice. Circulation 2017; 136: 2097-9.

第5章 Association is not causation

ある2つの事象に強い相関性が認められた場合、その2つに因果関係があるとは必ずしも（また、しばしば）言えない。

上島は因果関係としての成立要件について、次のように述べている[1]。

因果関係の成立要件としては、次の3点が必要である。

1. 観察研究から実験的疫学研究までの整合性
2. 他の医学分野（生理学・生化学・病理学等）の知見との整合性
3. 繰り返し同じ成績が得られる(特に別の研究者から、スポンサーとは独立して)

最終的な因果関係の立証には、多くの場合、そのリスク要因を取り除いたり軽減したりした場合に、**outcome** に期待した変化が生じるか否かによって判断される。観察研究で高血圧が循環器疾患発症のリスクであると推論されるとき、臨床試験によって高血圧を治療することにより循環器疾患予防効果があれば、因果関係として確固たるものとなる。

一般的に、観察研究で認められたことが臨床試験によって否定されることは多々ある。それは、観察研究でリスクと考えていたものが、単なる指標であって本質的なリスク因子ではなかった場合である。指標は予測には役立つが指標となる因子を治療しても、本当の原因、リスク因子でなければ予防や治療効果としては成立しない。現在問題となっている事象は、これが逆転していることである。すなわち、観察研究でリスクとして認められていないのに、臨床試験で治療効果が認められるのである。

信頼に足るエビデンスは、多くの異なる研究者の成果が整合性をもって調和するとき、事実としての価値をもつ。また、真実は奇をてらった結果を喧伝しようとする態度やスポンサーの意向を受けたような研究からは生まれない。地道な苦勞のなかから生まれる。そしてそれは多くの場合、「常識を覆す」ものではない。

文献

1. 上島弘嗣 循環器専門医 2011;19:19-24.

第6章 臨床試験から得られる原則

Califf らは臨床試験から得られる原則についての総説で次のように述べている[1, 2]。

1. Treatment effects are modest

ほとんどの心血管疾患に対する治療効果は中等度である。多くの臨床試験の相対的リスク減少効果は 25%を超えることはまれである。このことは患者の予後は我々が行う治療よりも、疾患の自然経過に大きく影響されることを意味しており、最良の結果を得るためには複数の治療の組み合わせが必要であることを示唆している。

2. Qualitative interactions are uncommon, but quantitative interactions are usual

臨床試験の対象となった患者の種々のサブグループにおいて、大部分のサブグループで有効であった治療が一部のサブグループにおいてのみ有害であることはまれである。一方、より重症な患者に対する治療効果はほとんど常に、軽症な患者に対する治療効果よりも大きい。

3. Unintended targets are common

多くの治療は病態生理に基づいて開発され、生態系の経路のある面をブロックする、あるいは増強することを目的とすることが多い。しかし、実際にはその治療が目標とする部位よりも広範囲の部位に効果を及ぼすことが非常に多い。そのため、ときには当初標的としなかった部位に対する治療効果が非常に有用である事例もある。

たとえば、ACE 阻害剤は当初降圧剤として開発されたが、降圧効果以外に組織のリモデリング効果が認められるようになり、その適応範囲は非常に広範なものとなった。

4. Interactions are unpredictable

通常、臨床試験はひとつの治療の効果を検証するものである。しかし、実臨床では多くの患者が複数の治療(薬剤)を受けている。

EPIC trial では PCI 施行例を対象に GP II b/IIIa 阻害剤である abciximab の効果を検証した[3]。その結果、虚血性のイベントは減少したが、出血性のイベントは増加した。そこで、FDA の要請により、PCI 時に使用する heparin の用量を減少して、試験を行った。その結果、出血性のイベントが減少しただけでなく、間接的な比較ではあるが abciximab の効果も増強した。

Aspirin と ACE 阻害剤は心筋梗塞後の患者によく使われる薬剤であるが、動物実験および観察研究からは aspirin が ACE 阻害剤の効果を減少させる、あるいは消失させる可能性が強いと考えられていた。しかし、注意深い systemic overview の結果、ACE 阻害剤は aspirin を投与されている患者においても有効であることが明らかになった。ただし、その効果は aspirin を内服していない患者よりも減少していた[4]。

Mibefradil は開発の過程で cytochrome P-450 によって代謝されることが判明し、この酵

素の代謝を受ける他の薬剤との併用により相互作用が起こる可能性が予想されていた。多くの関係者は相互作用による悪影響は少ないと予想していたが、実際の臨床試験では死亡を含む多くの有害事象が発生し、試験は中止された[5]。

これらの結果は相互作用の確認されていない 2 つの有効な薬剤の組み合わせは、効果がないばかりでなく、有害な結果を招くこともあることを示している。

5. Lon-term effects deserve evaluation

多くの治療の短期効果はその治療の長期効果とは異なることが知られている。

多くの外科手術は周術期のリスクを受け入れたうえで、長期効果を期待するものである。たとえば、平均的なバイパス手術では 1 年経過しないと、手術のリスクを超えた利益は得られない[6]。急性心筋梗塞における血栓溶解療法では投与初日は心破裂による死亡のリスクは上昇する(early hazard)が、その後の死亡率は減少する[7]。

肥満に対する薬剤である phenfluramine と expheneramine の組み合わせ(fen phen)は少数例を対象とした短期間の観察では体重減少が認められた。しかし、長期の臨床観察では弁の閉鎖不全症をおこすリスクが指摘された[8]。長期間の無作為試験はおこなわれていないので、この弁膜症によりどの程度の障害が起こるかは不明である。

PROFILE では flosequinan により最初の数カ月は QOL の改善を認めた。しかし、さらに長期の観察では QOL が障害され、死亡率も増加することが認められた[9]。

したがって、長期的に投与する薬剤については長期間の経過観察による効果の確認が重要である。

6. Class effects can be uncertain

一度、生物学的な標的が同定されれば、その標的に対する多数のアプローチが行われる。Class effect は同じ生物学的な標的を持つ薬剤の効果を表わす言葉である。しかし、これらの薬剤は標的を共有しているが、異なる作用機序、付随的な作用、毒性を持っているかもしれない。

Antiplatelet 'Trialists' Collaboration では抗血小板剤は虚血性イベントを減少させることが示されている[10]。この研究では複数の抗血小板剤をまとめて評価していたため、aspirin のみの効果を検討したところ、peripheral artery disease (PAD) の患者では有用性を認めなかった。この結果、FDA は aspirin の適応に PAD を含めなかった。その後、CAPRIE trial では clopidogrel が aspirin よりもわずかではあるが、有意に虚血性イベントを減少させることが報告された[11]。興味深いことに、clopidogrel の効果をもっとも大きかったのは PAD の患者群であった。

β -blocker の作用は個々の薬剤により異なることが認められているが、通常はまとめて β -blocker として認識されている。心不全の治療薬として 3 つの β -blocker (metoprolol, bisoprolol, carvedilol) は死亡率を低下させたが、4 つめの β -blocker (bucindolol, BEST

study)は無効であった[12-14]。また、carvedilol は metoprolol よりも心機能改善効果が大きいことが報告されている[15]。

ACE 阻害剤は心不全に対して有効であり、多くの臨床試験で死亡率を低下させることが確認されている。しかし、心機能が正常な心血管患者においては ramipril と perindopril のみが予後改善することが報告されている[16]。

このようにある種類の薬剤を投与する場合に、class effect を受け入れて同じ種類の薬剤を選択するのか、有効性が証明された薬剤のみを選択するのか、われわれ臨床医は決定しなければならない。

7. Most therapies produce a combination of helpful and harmful effects

治療効果が大きい治療が開発されてくるにしたがい、すべての治療はある患者では有効であるが、他の患者では有害であることが次第に明らかになってきた。また、しばしば同一患者で、良い効果と悪い効果が共存することも明らかになってきた。

8. Most beneficial therapies do not save money, but they are incrementally cost-effective

新たに開発された治療はそれがいかに有効な治療であっても、その疾患を根治させることはめったにないので、通常はかかる費用は増加する。したがって、正しい質問は「この治療により費用が節約できるか？」ではなく、「この治療は余分の費用に見合うだけの価値があるか？」ということである。したがって、cost-effectiveness の研究が重要になってくる。

GUSTO- I trial では急性心筋梗塞に対して、alteplase が標準的な治療薬である streptokinase と比べて、相対的死亡率を 15%、絶対的死亡率を 1%低下させるとの仮説のもとに試験が行われた。Alteplase は streptokinase に比べて、2,000 ドルも高価であったため疑問の声も大きかったが、ほぼ仮説通りの結果となり、患者当たり 0.15 年の余命が得られた。当初、この結果はわずかなものとみられていたが、正式な cost-effectiveness 解析では 30,000 ドルで 1 年の余命が得られることが判明した。これは人工透析によって 1 年の余命を得るのに必要な経費よりはるかに少ないものであった[17]。

9. Applying the results of clinical trials is beneficial

臨床試験の目的は患者にもっともよい治療を選択し、予後を改善するための evidence を提供することである。多くの臨床試験が行われるにつれて、これらの evidence をもとにしたガイドラインが種々の学会から発表されるようになった。

文献

1. Califf RM, DeMets DL. Principles from clinical trials relevant to clinical practice: Part I . *Circulation* 2002;106:1015-21.
2. Califf RM, DeMets DL. Principles from clinical trials relevant to clinical practice: Part II . *Circulation* 2002;106:1172-5.
3. EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.
4. Latini R, Tognoni G, Maggioni AP, Baigent C, Braunwald E, Chen ZM, Collins R, Flather M, Franzosi MG, Kjekshus J, Køber L, Liu LS, Peto R, Pfeffer M, Pizzetti F, Santoro E, Sleight P, Swedberg K, Tavazzi L, Wang W, Yusuf S. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96,712 randomized patients. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1801-7.
5. Krayenbühl JC, Vozeh S, Kondo-Oestreicher M, Dayer P. Drug-drug interactions of new active substances: mibefradil example. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 559-65.
6. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563-70.
7. Kleiman NS, White HD, Ohman EM, Ross AM, Woodlief LH, Califf RM, Holmes Jr DR, Bates E, Pfisterer M, Vahanian A, et al. Mortality within 24 hours of thrombolysis for myocardial infarction. The importance of early reperfusion. The GUSTO Investigators, Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 1994; 90: 2658-65.
8. Jollis JG, Landolfo CK, Kisslo J, Constantine GD, Davis KD, Ryan T. Fenfluramine and phentermine and cardiovascular findings: effect of treatment duration on prevalence of valve abnormalities. *Circulation* 2000; 101: 2071-7.
9. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
10. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1994; 308:

81-106.

11. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
12. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999 Jun 12;353(9169):2001-7.
13. The CIBIS-II investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
14. Krum H, Sackner-Bernstein JD, Goldsmith RL, Kukin ML, Schwartz B, Penn J, Medina N, Yushak M, Horn E, Katz SD, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1499-506.
15. Metra M, Giubbini R, Nodari S, Boldi E, Modena MG, Dei Cas L. Differential effects of beta-blockers in patients with heart failure: A prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000; 102: 546-51.
16. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators; Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
17. Mark DB, Hlatky MA. Medical economics and the assessment of value in cardiovascular medicine: Part I. *Circulation* 2002; 106: 516-20.

第7章 心血管疾患領域の臨床試験における誤解、誤信

Swedberg は心血管疾患領域の臨床試験における誤解、誤信についての総説で次のように述べている[1]。

1. 前向き無作為対照試験(RCT)は通常、機序の解明を目的としていない

RCT の結果に基づく機序の解明は通常困難で、誤った結論に達することが多い。

ILLUMINATE trial は高脂血症患者を対象に、cholesterol ester transfer protein (CETP)阻害剤である torcetrapib によって HDL-cholesterol を増加させることにより、予後が改善するか否かを調べた試験である[2]。実際、torcetrapib 投与群では HDL-C が 72% 増加し、LDL-C は 25%低下した。しかし、torcetrapib 投与群で 25%の死亡率(心血管系および非心血管系の両方)の増加を認めたため、試験は早期に終了となった。torcetrapib 投与群では血圧の上昇および肝機能障害をより高頻度に認めた。Torcetrapib が有害であった機序は種々、推定されているが、この試験からその機序を解明することは困難である。

MOXCOM trial は慢性心不全患者を対象に血中ノルアドレナリン濃度を低下させる moxonidine (imidazoline 受容体刺激剤)の効果を検討した試験である[3]。Moxonidine 投与群で血中ノルアドレナリン濃度は有意に低下したが、突然死および心不全の進行による死亡の両方が増加したため、早期に中止となった。Moxonidine 投与群で死亡率が増加した機序を本試験の結果から推定することは困難である。

2. 臨床試験により因果関係を確定することは困難である

C-reactive protein (CRP)は心血管疾患、特に冠動脈疾患との強い関連が指摘されている。一方で、スタチンの投与により CRP が低下することが報告されている。JUPITER trial では LDL-C は正常(130mg/dl 以下)だが、CRP は高値(2g/l 以上)の患者を対象に rosuvastatin の効果を検証した[4]。rosuvastatin 投与群では LDL-C および CRP とともに有意に低下し、一次エンドポイントも 44%有意に低下した。この試験の結果より、スタチンの有効性は CRP の低化によるものであると結論づることができるであろうか？答えは否である。

慢性心不全例において CRP は上昇しており、予後に関係していることが報告されている。また、心不全においてはコレステロール値が高いほど、予後がよいことも知られている。CORONA trial[5]および GISSI-HF trial[6]では、慢性心不全患者を対象に rosuvastatin の有効性を検討した。いずれの試験においても LDL-C は有意に低下し、HDL-C は有意に増加した。しかし、一次エンドポイントは有意差を認めなかった。

これらの結果は臨床試験の結果を因果関係に基づいて説明することの困難さを示している。

3. 代替エンドポイント

真の代替エンドポイントは試験結果を反映するだけでなく、結果の変動とともに変動しなければならない。しかし、代替エンドポイントが結果を反映していない例は多い。

心筋梗塞後の患者(特に心機能低下例)で心室性期外収縮が多いと予後が悪いことは確立された事実であった。一方、I型抗不整脈剤の投与により、心室性期外収縮が減少することも観察されていた。CAST trial では心筋梗塞後の患者で心室性期外収縮の頻度が多く、I型抗不整脈剤の投与により心室性期外収縮が減少した症例を対象にI型抗不整脈剤(encainide, flecainide, moricizine)の効果を検証した[7]。しかし、平均10カ月の経過観察後にencainideおよびflecainide投与群で死亡率がplaceboに比して、2.5倍増加したため早期に中止された。

慢性心不全患者の予後規定因子の一つが心機能であることは確立されている。強心剤により心機能が改善することから、PROMISE trial では収縮能の低下した心不全患者を対象にmilrinone (phosphodiesterase inhibitor)の効果を検証した[8]。しかし、milrinone投与群で死亡率が28%有意に増加したため、早期に中止となった。

長年にわたって、血圧は予後(特に脳卒中)の代替エンドポイントとして確立していた。収縮期血圧の上昇がリスクの上昇に関係するだけでなく、血圧の低下により予後が改善することも認められていた。PROFESS試験は脳梗塞患者を対象にtelmisartanの効果を検討した試験である[9]。Telmisartan投与群で収縮期血圧は有意に減少したにもかかわらず、脳梗塞の再発率はplacebo群と有意差を認めなかった。一方、ACCOMPLISH trial ではbenazepril投与例を対象に、amlodipineとhydrochlorothiazideを比較した[10]。36ヶ月後には両群の収縮期血圧の差は0.9mmHgしかなかったにもかかわらず、エンドポイントはamlodipine投与群で20%有意に低下した。したがって、血圧低下による予後の改善は代替エンドポイントとして永年認められていたにもかかわらず、最近の試験結果は代替エンドポイントとしての血圧の地位に疑問を投げかけるものとなっている。

笑い話として次のようなものがある。ある人が手の指が黄色い人は肺がんが多いことに気付いたしかし、それは紙巻きたばこを吸うと指が黄色くなるためであって、タバコが肺がんの原因であった。この場合、手の指が黄色いことが代替エンドポイントである。また、innocent by-standerとも言える。

4. Post-hoc analysis

多くのCRTでは1次エンドポイントの結果が出た後、subgroup analysisが行われる。しかし、 $p < 0.05$ というのは、2群に差がある確率が1/20以下ということなので、多くのsubgroup analysisが行われると、一部の有意差は純粹に偶然によるものになる確率が高くなる。

ELITE studyは慢性心不全患者を対象にlosartan(ARB)とcaptopril(ACE阻害剤)の安全性を血清クレアチニン値で評価した試験である[11]。一次エンドポイントは両群で有意差を認めなかったが、死亡および心不全による入院はlosartan群で32%有意に減少した。特に、総死亡は46%有意に減少した。また、突然死も36%有意に減少した。しかし、これらは一次エンドポイントではなかったため、これらを一次エンドポイントとしたELITE II study

が行われた。その結果、losartan 群と captoprol 群で死亡率に有意差を認めなかった[12]。

PRAISE studyは重症の慢性心不全患者(駆出率<30%)を対象に amlodipine の効果を検証した試験である[13]。一次エンドポイントの死亡および主要心血管事故による入院は placebo と比べて有意差を認めなかったが、死亡率は amlodipine 群で 16%低下した。特に、非虚血性の心不全患者においては 46%の有意の死亡率の減少を認めた。そこで、非虚血性の重症心不全患者を対象にした PRAISE II study が行われた[14]。しかし、amlodipine 群での死亡率は placebo 群と有意差を認めなかった。

したがって、post-hoc analysis は仮説を生み出すためのデータであり、結論は別の CRT によって確認する必要があると考えられる。

5. 臨床試験の結果の適用・一般化

臨床試験は除外基準等により、限定された患者を対象にしている。したがって、臨床試験の結果が一般臨床にどのくらい適応できるかは重要な問題である。無作為化は internal validity に対しては有効であるが、external validity には影響しない。Registry は external validity について有用な情報を与えることができる。

また、多くの臨床試験は観察期間が限られており、その治療の長期的効果についてはわからないことがほとんどである。CONSENSUS trial の観察期間は 6 カ月に過ぎないが、10 年後までの経過観察の結果も報告された[15]。それによると enalapril は平均生存期間を placebo に比べて、50%増加させた。SOLVD trial も当初の観察期間終了後、さらに 9 年間の経過観察が行われ、enalapril 投与により平均生存期間が 9 カ月延長した[16]。

多くの PCI の試験は観察期間が 6~12 か月であるが、対象患者の平均余命は 13 年である。したがって、このような短い観察期間で治療の長期効果を保証することはできないと考えられる。

6. まとめ

心血管疾患を対象とする多くの臨床試験が行われてきたが、新しい治療が placebo あるいは以前の治療と比べてより有用であったと証明できたものは必ずしも多くない。逆に新しい治療が placebo あるいは以前の治療と比べ、有害であった試験も少なからず存在する。しかし、有害な結果であった臨床試験は有効な結果であった試験に比べて、発表される機会が明らかに少なく、発表された場合も試験終了後かなり時間が経過した後に発表されることが多い(publication bias)。したがって、適切な臨床試験のプロトコールを立案することが、非常に重要であるといえる。

文献

1. Swedberg K. Fallacies in clinical cardiovascular trials. Heart 2009; 95: 1464-8.

2. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B, ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109-22.
3. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, Wiltse C, Wright TJ, MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 659-67.
4. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ, JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
5. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarsen A, Hradec J, Jánosi A, Kamenský G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJV, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J, CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-61.
6. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G, GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231-9.
7. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
8. The PROMISE study research group. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75.
9. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BPL, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW, PRoFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359: 1225-37.
10. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ, ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus

- amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417-28.
11. The ELITE study investigators. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52.
 12. The ELITE II investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: a randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
 13. The PRAISE study group. Effect of amlodipine on mortality and morbidity in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-14.
 14. Packer M, Carson P, Elkayam U, Konstam MA, Moe G, O'Connor C, Rouleau JL, Schocken D, Anderson SA, DeMets DL, PRAISE-2 Study Group. Effect of amlodipine on the survival of patients with severe chronic heart failure due to a nonischemic cardiomyopathy: results of the PRAISE-2 study (prospective randomized amlodipine survival evaluation 2). *JACC Heart Fail* 2013; 1: 308-14.
 15. Swedberg K, Kjekshtus J, Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J* 1999; 20: 136-9.
 16. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003; 361: 1843-8.

第8章 統計学的な有意差とは

Superko らは統計学的な有意差について次のように述べている[1]。

脂質低下療法の大規模試験では心血管イベントを 25%減少させることが確認されている。この 25%の相対的なリスクの低下を得るには、1 例の心血管イベントを予防するために 30 例を治療する必要がある (number needed to treat)。逆に言えば、脂質低下療法を受けても心血管イベントを起こす患者が多数いることを示しており、これは residual risk と呼ばれている。

相対的なリスクの低下 (relative risk reduction)が 25%というのは、治療により患者全体の 25%が心事故を起こさずに済むことを表わしているのではない。たとえば、治療群が 1,000 例、placebo 群が 1,000 例の場合。心事故が前者で 75 例、後方で 100 例起これば、25%の相対的なリスクの低下が得られたことになるのであって、治療群の 250 例 (25%)が心事故を起こさなかったといっているわけではない。

Physicians' Health Study ではアスピリンの初回心筋梗塞の一次予防効果を検討した。その結果、10 年以上の経過で 44%の相対リスクの低下を認めた。しかし、絶対数では 2.17% 対 1.28%で、10 年以上で 0.89%のリスクの低下であり、年間 0.1%以下のリスクの低下を意味することになる。

統計学的な有意差というのはある結果が偶然によるものであり、その治療によるものではない可能性を計算するための有用な道具である。たとえば、 $p=0.05$ というのは、20 回に 1 回はその結果は偶然によるものであり、その治療によるものではないことを示している。統計学的な有意差というのは観察された結果がある治療によるという仮説を検証するための数学的な道具である。しかし、統計学的な有意差は必ずしもその治療が臨床的に意味がある、有用であるということを示すものではない。統計学的な有意差=臨床的有用性という認識は、LDL-C を十分下げれば、心血管リスクから解放されるという誤った印象を与えてしまう恐れがある。

文献

1. Superko HR, King 3rd SB. Lipid management to reduce cardiovascular risk: a new strategy is required. *Circulation* 2008; 117: 560-8.

第9章 The primary outcome is positive—Is that good enough?

臨床試験の primary outcome が positive であった時、その新しい治療を開始するか、また、すでに行われている治療をさらに押し進めるかは、次の点を考慮して判断しなければならない[1]。

1. Does a p value of <0.05 provide strong enough evidence?
2. What is the magnitude of the treatment benefit?
3. Is the primary outcome clinically important (and internally consistent)?
4. Are secondary outcomes supportive?
5. Are the principal findings consistent across important subgroups?
6. Is the trial large enough to be convincing?
7. Was the trial stopped early?
8. Do concerns about safety counterbalance positive efficacy?
9. Is the efficacy-safety balance patient-specific?
10. Are there flaws in trial design and conduct?
11. Do the findings apply to my patients?

1. Does a P value of <0.05 provide strong enough evidence?

$P<0.05$ とはその試験の結果が偽陽性であった確率が 5%あることを示している。その試験結果が本当に疑いの余地なく陽性であるためには、P 値は小さければ小さいほど良い（例えば $p<0.001$ ）ことになる。

PARADIGM-HF は心不全患者に対する sacubitril-valsartan と enalapril を比較し、primary outcome である心血管死亡・心不全による入院は有意に減少し、その P 値は <0.00001 と非常に小さかった[2]。この薬剤は FDA に承認された。

一方、SAINT I では acute ischemic stroke に対する NXY-059 (free-radical-trapping agent) と placebo の効果を比較し、primary outcome である 90 日後の disability は有意に減少したが、P 値は 0.038 であった[3]。次に大規模な試験 SAINT II が行われたが、 $p=0.33$ であり、NXY-059 の有効性は否定された[4]。

2. What is the magnitude of the treatment benefit?

治療による効果は統計的有意差を超えて、臨床的に十分意味のある大きなものでなければならない。この判断のためには相対的な差異 (relative risk や hazard ratio) と絶対的な差異 (follow-up 中のイベント発症率の差や number needed to treat) の両方の評価が必要である。さらに、予想される効果の不確実性の指標として、95% confidence interval (95% CI) も評価すべきである。P 値が 0.05 に近ければ、confidence interval はほとんど効果が無い～効果があるまでに広がることになる。

IMPROVE-IT では simvastatin を投与された ACS 患者に対し、ezetimibe と placebo

を比較した[5]。Primary outcome である心血管死・心筋梗塞・不安定狭心症・血行再建術・脳卒中の HR は 0.94 (95% CI 0.89 to 0.98, P=0.016)で、有意の減少を認めた。しかし、7年後の1次イベントは 32.7% vs. 34.7%で、その差は 2% (95% CI 0-4%)とわずかであった。この試験は”positive”であったとされているが、ezetimibe の効果が cost と potential complication に見合うものであるかは疑問である。実際、FDA は ezetimibe に心血管イベントの減少の適応を認めなかった。

3. Is the primary outcome clinically important (and internally consistent)?

Surrogate outcome

通常、phase 3 trial は臨床的に意義のある結果を出すだけの統計的 power を有しているが、疾患によっては surrogate primary outcome を認めている。例えば、糖尿病患者における血糖低下作用の指標としての glycosylated hemoglobin level の低下などである。

ACCORD では intensive therapy と standard therapy を比較し、前者で glycosylated hemoglobin level は著明に低下したが、心血管イベントは減少せず、死亡率は逆に増加した[6]。

LIDO では急性心不全に対して、levosimendan と dobutamine を比較し、primary outcome である血行動態の改善は前者で有意に大きかった[7]。しかし、その後の大規模な SURVIVE では primary outcome である 180 日後の死亡率は levosimendan と dobutamine で、有意差を認めなかった[8]。

Composite outcome

Composite primary outcome が陽性の場合、どの項目が陽性に関与しているか判断することが必要である。

RITA-3 では ACS 患者に対して、PCI と内科的治療を比較した[9]。Composite primary outcome である死亡・心筋梗塞・治療抵抗性狭心症は 9.6% vs. 14.5%で、前者で有意に減少した(P=0.001)。しかし、この有意な減少は治療抵抗性狭心症が半減したためのものであり、hard event である死亡・心筋梗塞は有意差を認めなかった。したがって、ACS 患者に対する routine invasive strategy の正当性は疑問であった。幸い、5年後の解析で死亡・心筋梗塞が 22%有意に減少し(P=0.04)[10]、その後の meta-analysis も同様の結果であったので[11, 12]、現在、ACS 患者に対して early interventional approach は予後を改善すると認められている。

EXPEDITION では CABG の high-risk 例に対して cariporide と placebo を比較し、composite primary outcome である死亡・心筋梗塞については非常に positive (P=0.0002)な結果であった[13]。しかし、この結果は心筋梗塞が非常に減少したためであり(P=0.000005)、死亡は cariporide 群で有意に増加しており(P=0.02)、さらに脳血管イベントも有意に増加していた(P<0.001)。

4. Are secondary outcomes supportive?

あらかじめ設定された secondary outcome も陽性であれば、その試験の全体の陽性ささらに強まる。逆に、secondary outcome が陰性であれば、その試験の positive も疑わしくなってくる。

上述の SAINT I では acute ischemic stroke に対する NXY-059 (free-radical-trapping agent) と placebo の効果を比較し、primary outcome である 90 日後の disability は有意に減少したが、secondary outcome である National Institute of Health Stroke Scale score と Barthel Index は有意差を認めなかった[3]。そして、次に行われた大規模な SAINT II trial では primary outcome は陰性であった[4]。

逆に、EMPA-REG OUTCOME では糖尿病患者に対し、empagliflozin と placebo を比較し、composite primary outcome である心血管死・心筋梗塞・脳卒中は HR 0.86 (95% CI 0.74 to 0.99, P=0.04) で、かろうじて positive な結果であった[14]。しかし、心血管死は HR 0.62 (95% CI 0.49 to 0.77, P<0.001) と大きく減少しており、secondary outcome である総死亡 (P<0.001) および心不全による入院 (P=0.002) も有意に減少していたため、十分な効果があると考えられた。

5. Are the principal findings consistent across important subgroups?

治療効果が patient characteristics により異なる場合がある。また、治療効果がすべての patient characteristics に認められるが、一部の high-risk subgroup に対し特に効果が大きい場合もある。Statin はその一例である。さらに、positive な試験でも、subgroup analysis により、その治療による効果がないように見える群が見つかる場合もある。

PLATO では ACS 患者に対し、ticagrelor と clopidogrel を比較した[15]。Composite primary outcome である心血管死・心筋梗塞・脳卒中は前者で有意に 16%減少した (P<0.001)。しかし、subgroup analysis では aspirin の high maintenance dose を内服している群では composite primary outcome が逆に 45%増加していた。それに対し、aspirin の low maintenance dose を内服している群では composite primary outcome は 21%有意に減少していた。その結果、FDA は aspirin の maintenance dose が 100mg 以上の場合には ticagrelor を避けるよう警告を出している。

6. Is the trial large enough to be convincing?

少数例での試験で primary outcome が陽性の場合、統計的 power が乏しいので false positive であることも多い。

N-acetylcysteine による contrast-induced acute kidney injury の予防試験は、1/41 vs. 9/42 で、relative risk reduction は 0.10 (95% CI 0.02 to 0.90, P=0.01) と有意であった[16]。しかし、その後行われた meta-analysis (10 trials, n=1,916) では N-acetylcysteine の効果は不確かであった[17]。

PRAMI では多枝病変を有する STEMI に対して、complete revascularization と culprit-only revascularization を比較した[18]。Composite primary outcome である心臓死・心筋梗塞・治療抵抗性狭心症は HR 0.35 (95% CI 0.21 to 0.58, P<0.001)で、有意に減少していた。しかし、この試験は primary event が比較的少なく(21 vs. 53)、症例が選択的(症例登録に5年かかり、試験早期に終了している)であることから、結果が良すぎる印象を与えた。その後の2つの RCT も mixed results であった[19, 20]。

7. Was the trial stopped early?

RCT の治療群の効果が非常に大きいため、試験早期に終了することがある。このため、治療効果が過大評価されることがある。

FAME 2 では stable CAD で FFR 陽性の症例に対し、PCI と OMT を比較した[21]。Composite primary outcome である総死亡・心筋梗塞・緊急の血行再建術は HR 0.39 (95% CI 0.26 to 0.57, P<0.001)で非常に有意に減少したため、試験早期に終了した。しかし、この減少は soft outcome である緊急の血行再建術のみに認められ、hard outcome である総死亡・心筋梗塞は有意に減少しなかった(HR 0.79, 95% CI 0.49 to 1.29, P=0.35)。もし試験が最後まで行われていたら、総死亡・心筋梗塞が有意に減少し、この試験の価値は非常に高くなったかもしれない。

SPRINT では intensive BP control と standard BP control を比較した[22]。Composite primary outcome である心血管死・心筋梗塞・急性冠症候群・脳卒中・心不全は HR 0.75 (95% CI 0.64 to 0.89, P<0.001)で、前者で有意に減少したため、3.26年で早期に終了(予定は5年)となった。この試験は試験終了から論文投稿までの期間が4週間と非常に短く、試験の quality と completeness が疑われるものとなった。試験が早期終了した時期はその効果が過大評価になりやすい時期であったし、通常、秩序だった試験終了にはすべての evidence を堅実に解釈するのに決定後数ヶ月かかるのが普通である。

8. Do concerns about safety counterbalance positive efficacy?

新しい治療の効果が非常に大きかった場合、その効果を相殺するような安全性の問題がないか検討する必要がある。Absolute benefit と absolute risk の差 (net clinical benefit) を知るべきである。Number needed to treat および number needed to harm も良い指標となる。

DAPT では DES 植込み1年後に dual antiplatelet therapy (DAPT)をさらに18ヶ月継続するか、aspirin のみとするかを比較した[23]。Major adverse cardiac and cerebrovascular event は1.6%、stent thrombosis は1.0%、DAPT 群で有意に減少した。しかし、major bleeding (GUSTO の moderate or severe bleeding)は0.9%、BARC の内科的治療を要する bleeding は2.7%、有意に増加した。また、総死亡は DAPT 群で0.5%有意に多かった(P=0.05)が、これは非心血管死の増加によるものであった(P=0.002)。

SPRINT では intensive BP control 群で、primary composite cardiovascular outcome が 1.6%、死亡が 1.2%有意に減少した[22]。しかし、hypotension、syncope、acute kidney injury は各々1.4%、1.1%、1.8%有意に増加した。これらの benefit と risk を合わせるとその差は非常に小さいものとなる。

9. Is the efficacy-safety balance patient-specific?

試験の結果が有効な一群が存在する可能性がある。その治療は primary efficacy outcome が増加する群には有用で、adverse event が増加する群では有害である。

DAPT では心筋梗塞・ステント血栓症の risk および出血の risk を予測する multivariate model を開発している[23]。この model は抗血小板療法の投与期間の他に、12 の patient and procedural characteristics を含んでいる。

10. Are there flaws in trial design and conduct?

Primary outcome に非常に大きな差が出た場合、その結果が by chance によるものではないことを証明するには時間がかかる。

SIMPLICITY HTN-2 では治療抵抗性の高血圧患者に対し、renal denervation と内科的治療を比較した[24]。その結果、収縮期血圧は前者で 31mmHg と非常に大きく低下した (P<0.0001)。しかし、試験が blinding でなかったため、placebo effect, Hawthorne effect, ascertainment bias, regression to the mean 等、多くの bias が指摘された。そこで、sham-controlled trial である SYMPLICITY HTN-3 が行われたが、結果は陰性であった[25]。

ATLAS ACS 2-TIMI 51 では ACS 患者に対し、low-dose rivaroxaban と placebo を比較した[26]。Composite primary outcome である心血管死・心筋梗塞・脳卒中および心血管死はいずれも前者で非常に有意に減少した。しかし、15.5%の患者が早期に治療を中止したこと、および、7.2%の患者で vital status に関する情報がなかったことが、疑問を引き起こした。結局、FDA はこの適応を認めなかった。

11. Do the findings apply to my patients?

RCT は非常に限定した患者を対象に施行させる。その結果が、今自分が診ている患者に当てはまるか否かを判断する必要がある。

SPRINT では 50 歳以下の高血圧患者および糖尿病・脳卒中の既往のある患者を除外している。したがって、その結果は我々が普段診ている高血圧患者の 20~30%にしか当てはまらない[22]。

Single-center trial は十分な症例数があっても、multi-center trial による確認が必要である。Single-center trial ではセンター特有の問題(particular systems of care, background therapy used)や しばしば quality-control measure が欠けている等の問題点がある。

TAPAS では 1,071 例の STEMI を対象に primary PCI 中の thrombus aspiration の効果

を検討した[27]。1年後の死亡率は非常に有意に減少した(HR 0.60, 95% CI 0.36 to 0.98, P=0.04)。しかし、その後の2つのRCT (17,000例以上)の結果は陰性であった[28, 29]。

Primary outcomeの長期効果が明らかになる間の治療の進歩により、その結果が現在のpracticeに与える効果が薄れることがある。

SYNTAXおよびFREEDOMではLMCAあるいはMVDを有するCAD患者に対するDESとCABGの効果を比較した[30, 31]。しかし、この試験で使用されたDESは第1世代のDESであり、より成績の良い第2世代のDESが普及した現在ではこの試験の結果を現在のpracticeに当てはめるのは難しくなっている。

文献

1. Pocock SJ, Stone GW. The Primary Outcome Is Positive - Is That Good Enough? *N Engl J Med* 2016; 375: 971-9.
2. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
3. Lees KR, Zivin JA, Ashwood T, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Grotta J, Lyden P, Shuaib A, Hårdemark HG, Wasiewski WW, Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT I) Trial Investigators. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2006; 354: 588-600.
4. Shuaib A, Lees KR, Lyden P, Grotta J, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Ashwood T, Wasiewski WW, Emeribe U, SAINT II Trial Investigators. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2007; 357: 562-71.
5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im KA, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM, IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-97.
6. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff Jr DC, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm Jr RH, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
7. Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K, Harjola VP, Mitrovic V, Abdalla M, Sandell E-P, Lehtonen L, Steering Committee and

- Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
8. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Pöder P, Kivikko M, SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* 2007; 297: 1883-91.
 9. Fox KAA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TRD, Wheatley DJ, Pocock SJ, Randomized Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet* 2002; 360: 743-51.
 10. Fox KAA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TRD, Wheatley DJ, Knight R, Pocock SJ. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 914-20.
 11. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1319-25.
 12. Fox KAA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JGP, Lagerqvist B, Wallentin L, FIR Collaboration. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2435-45.
 13. Mentzer RM Jr, Bartels C, Bolli R, Boyce S, Buckberg GD, Chaitman B, Haverich A, Knight J, Menasché P, Myers ML, Nicolau J, Simoons M, Thulin L, Weisel RD, EXPEDITION Study Investigators. Sodium-hydrogen exchange inhibition by cariporide to reduce the risk of ischemic cardiac events in patients undergoing coronary artery bypass grafting: results of the EXPEDITION study. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1261-70.
 14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-28.

15. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsén M.; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-57.
16. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180-4.
17. Sun Z, Fu Q, Cao L, Jin W, Cheng L, Li Z. Intravenous N-acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One* 2013; 8: e55124.
18. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, Berry C, Oldroyd KG, PRAMI Investigators. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 369: 1115-23.
19. Engström T, Kelbæk H, Helqvist S, Høfsten DE, Kløvgaard L, Holmvang L, Jørgensen E, Pedersen F, Saunamäki K, Clemmensen P, Backer OD, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aarøe J, Jensen SE, Raungaard B, Køber L, DANAMI-3—PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 665-71.
20. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N, Blackman DJ, Dalby M, Fairbrother KL, Banya W, Wang D, Flather M, Hetherington SL, Kelion AD, Talwar S, Gunning M, Hall R, Swanton H, McCann GP. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 963-72.
21. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NHJ, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, Jagic N, Mobius-Winckler S, Rioufol G, Witt N, Kala P, MacCarthy P, Engström T, Oldroyd K, Mavromatis K, Manoharan G, Verlee P, Frobert O, Curzen N, Johnson JB, Limacher A, Nüesch E, Juni P, FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2014; 371: 1208-17.
22. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, Reboussin DM, Rahman M, Oparil S, Lewis CE, Kimmel PL, Johnson KC, Goff DC Jr, Fine LJ, Cutler JA, Cushman WC, Cheung AK,

- Ambrosius WT. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-16.
23. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SLT, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM, DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; 371: 2155-66.
 24. Symplicity HTN-2 Investigators; Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903-9.
 25. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M, Cohen SA, Oparil S, Rocha-Singh K, Townsend RR, Bakris GL, SYMPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370: 1393-401.
 26. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KAA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FWA, Gibson CM, ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9-19.
 27. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GFH, Fokkema ML, de Smet BJGL, van den Heuvel AFM, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJH, Zijlstra F. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371: 1915-20.
 28. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, Aasa M, Angerås O, Calais F, Danielewicz M, Erlinge D, Hellsten L, Jensen U, Johansson AC, Kåregren A, Nilsson J, Robertson L, Sandhall L, Sjögren I, Ostlund O, Harnek J, James SK, TASTE Trial. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 369: 1587-97.
 29. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, Kedev S, Thabane L, Stankovic G, Moreno R, Gershlick A, Chowdhary S, Lavi S, Niemelä K, Steg PG, Bernat I, Xu Y, Cantor WJ, Overgaard CB, Naber CK, Cheema AN, Welsh RC, Bertrand OF, Avezum A, Bhindi R, Pancholy S, Rao SV, Natarajan MK, ten Berg JM, Shestakovska O, Gao P, Widimsky P, Džavík V, TOTAL Investigators. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N*

- Engl J Med 2015; 372: 1389-98.
30. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr, Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013; 381: 629-38.
 31. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD, Desai AS, Gersh BJ, Magnuson EA, Lansky A, Boineau R, Weinberger J, Ramanathan K, Sousa JE, Rankin J, Bhargava B, Buse J, Hueb W, Smith CR, Muratov V, Bansilal S, King SB 3rd, Bertrand M, Fuster V, FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2375-84.

第 10 章 The primary outcome fails—What next? [1]

RCT について最も良く行われている不合理な考え方は、P 値が 0.05 以上か未満かで、試験が陽性か陰性か判断することである。P 値は連続した数値であり、P 値が小さいほど治療効果陽性の evidence は強くなる。Confidence interval は評価している治療効果についての不確実性の範囲の指標となる。また、試験結果の解釈は単独の end point ではなく、evidence の総体(primary, secondary, and safety outcomes)に対して行うべきである。

1. Is there some indication of potential benefit?
2. Was the trial underpowered?
3. Was the primary outcome appropriate (or accurately defined)?
4. Was the population appropriate?
5. Was the treatment regimen appropriate?
6. Were there deficiencies in trial conduct?
7. Is a claim of noninferiority of value?
8. Do subgroup findings elicit positive signals?
9. Do secondary outcomes reveal positive findings?
10. Can alternative analyses help?
11. Does more positive external evidence exist?
12. Is there a strong biologic rationale that favors the treatment?

1. Is there some indication of potential benefit?

PERFORM では ischemic stroke 患者に対し、terutroban と aspirin を比較した[2]。Composite primary outcome である ischemic stroke・心筋梗塞・血管死は HR 1.02 (95% CI 0.94 to 1.12)で有意差を認めなかったため、試験早期に終了となった。Terutroban に安全性面での advantage も認めなかったため、この試験は negative と解釈できる。

TORCH では COPD 患者に対して、salmeterol+fluticasone と placebo を比較した[3]。Primary outcome である総死亡の P 値は 0.052 であり、他の outcome (COPD exacerbations and health status)はすべて有意であった。したがって、この試験は”negative trial”よりも建設的な(積極的な)解釈をする余地がある。

2. Was the trial underpowered?

症例数があまりに少ないと、本来あるはずの治療効果が現われなくて、negative trial となるリスクがある(type 2 error)。

HFREF を対象とした bisoprolol と placebo の最初の比較試験(CIBIS)では、primary outcome である総死亡は HR 0.80 (95% CI 0.56 to 1.15, P=0.22)で、有意差を認めなかった[4]。しかし、症例数が 621 で統計的に underpower であった。その後行われた CIBIS II

では2,647例を対象とし、死亡率はbisoprolol群で有意に低かった(HR 0.66, 95% CI 0.54 to 0.81, P<0.00001)[5]。興味深いことに、この34%の死亡率低下は最初の試験の95% CI内に入っていた。

一般に試験の規模が modest treatment effect を示すには小さすぎる場合、その結果は negative というよりも、inconclusive とすべきである。統計的に十分な power のある試験を行うためには十分な数の primary outcome event が必要であり、そのためには登録症例数を増やす、高リスクの患者を登録する、観察期間を長期にする、より頻度の高い outcome を選ぶ(composite outcome も含む)等の工夫が必要である。

3. Was the primary outcome appropriate (or accurately defined)?

Composite outcome は primary event の数を増加させるが、必ずしも統計的な power を高めるとは限らない。

PROactive では糖尿病患者に対する pioglitazone と placebo を比較した[6]。Composite primary outcome である死亡・心筋梗塞・脳卒中・ACS・血管手術・下肢切断は 514 vs. 572 で、P 値は 0.08 であった。しかし、より一般的な outcome である死亡・心筋梗塞・脳卒中 301 vs. 358 で、P 値は 0.03 で有意であった。したがって、outcome を余分に増やしたことにより random noise となり、potentially real effect を薄めてしまったことになる。

CHAMPION PLATFORM では PCI 患者に対する cangrelor と clopidogrel の効果を比較した[7]。Primary outcome である死亡・心筋梗塞・ischemia-driven revascularization は有意差を認めず、早期に終了となった。しかし、periprocedural MI の定義が biomarker-positive ACS の PCI 後早期に発症した心筋梗塞を検出するには適切でないことが判明し、より正確な定義により陽性の結果が得られるかもしれないと考えられた。実際、その後行われた CHAMPION PHOENIX では periprocedural MI をより正確に判定するための定義が使用され、48 時間後の primary outcome である死亡・心筋梗塞・stent thrombosis, ischemia-driven revascularization は cangrelor 群で有意に減少した (P=0.005)[8]。そのため、アメリカおよびヨーロッパの承認を得た。

4. Was the population appropriate?

試験が不成功に終わったとき、対象となる患者が間違っていた、あるいは不適切であったと考えられる場合もある。Mechanistic effect および preliminary study を基づく適切な患者選択により、試験が成功することも多い。

Ivabradine は stable CAD を対象とした BEAUTIFUL および SIGNIFY では陰性であったが、HF を対象とした SHIFT では陽性であった[9,10]。SHIFT では ivabradine と placebo を比較し、primary outcome である心血管死・心不全による入院は 26%有意に減少した (P<0.0001)[11]。

5. Was the treatment regimen appropriate?

試験薬剤の至適投与量を決定するのはしばしば困難である。

TARGETにおける tirofiban および MOXCON における moxonidine はその投与量が各々少なすぎた、および多すぎたために不成功に終わった可能性がある[12, 13]。

しかし、用量調整は *in vitro data* や *phase 2 dose-ranging data* を基にしてもなかなか困難である。このリスクを *three-group design* により解決した試験もある。PEGASUS-TIMI 54 では 60-mg dose of ticagrelor, 90-mg dose of ticagrelor, placebo の 3 群を心筋梗塞後 1 年以上投与している[14]。

6. Were there deficiencies in trial conduct?

治療が本当に有効であっても、*study protocol* の *poor adherence* のためにその効果が薄められてしまう、または、完全に失われてしまうことがある。

TOPCAT では HFPEF を対象に spironolactone と placebo を比較した[15]。Composite outcome である心血管死・心停止・心不全による入院は HR 0.89 (95% CI 0.77 to 1.04, P=0.14) で有意差を認めなかった。しかし、その後の解析で Russia と Georgia での primary outcome event が非常に少ないことが判明し、これらの国での *study conduct failure* や *enrollment of atypical patients* が疑われた。実際、残りの 4 カ国で解析したところ、HR 0.82 (95% CI 0.69 to 0.98, P=0.026) で有意の減少を認めた。この *post hoc evidence* で HFPEF に対し spironolactone を推奨するか否かについては議論が行われている。

7. Is a claim of noninferiority of value?

試験で *active control* に対して新しい治療の優位性が証明されなかった時、*noninferiority* が主張できるであろうか？新しい治療が *less invasive* である、副作用が少ない等の *advantage* がある場合には主張できそうであるが、大部分の例では *noninferiority hypothesis* が *prespecified* の場合にのみ有効である。

VALIANT では合併症を有する心筋梗塞患者を対象に valsartan, captopril, both を比較した[16]。Primary outcome である総死亡は HR 1.00 (95% CI 0.90 to 1.11, P=0.98) で、有意差を認めなかった。しかし、*prespecified noninferiority margin* である 1.13 を超えていなかったため、valsartan は captopril に比し *noninferior* であると結論された。Valsartan は captopril が副作用(咳嗽、味覚障害、発疹等)のため内服困難な症例で代替薬とされている。

8. Do subgroup findings elicit positive signals?

Primary outcome が *neutral* か *negative* の試験では、*subgroup analysis* はしばしば *misleading* であり、よくても *hypothesis-generating* であると考えた方が良い。実際、primary outcome が *negative* で、治療効果がありそうな *subgroup* に対する新たな試験で

その有用性が証明された試験は思いつかない。

SYNTAX では 3 枝病変または左主幹部病変に対する PCI と CABG の効果を比較し、全体では CABG の優位性が証明された[17]。しかし、subgroup analysis では左主幹部病変で、high anatomical complexity を除く群では PCI は CABG の代替となり得る結果であった。このため、左主幹部病変で、low-to-moderate anatomical complexity の患者を対象に PCI と CABG を比較する EXCEL が行われた[18]。EXCEL では composite outcome である死亡・心筋梗塞・脳卒中は両群で有意差を認めなかった。

9. Do secondary outcomes reveal positive findings?

Primary outcome が negative の場合、secondary outcome が positive であっても、hypothesis generating 以上の意義は通常ない。

ASCOT では高血圧患者を対象に amlodipine と atenolol を比較した[19]。Composite primary outcome である nonfatal MI・fatal coronary heart disease は HR 0.90 (95% CI 0.79 to 1.02, P=0.11) で有意差を認めなかった。しかし、secondary outcome である脳卒中 (P<0.001)、心血管イベント (P<0.0001)、総死亡 (P=0.02)、新規糖尿病 (P<0.0001) は明らかに amlodipine 群で有意に減少していた。また、hypertension trial で primary outcome に脳卒中が入っていないのは明らかにおかしいことも指摘された。これらの結果は atenolol を高血圧治療の第 1 あるいは第 2 選択として勧めることに反している。

MATRIX では PCI を受けた ACS 患者を対象に bivalirudin と unfractionated heparin を比較した[20]。Composite primary outcome である死亡・心筋梗塞・脳卒中は両群で有意差を認めなかった (RR 0.94, 95% CI 0.81 to 1.09, P=0.44)。しかし、bivalirudin 群では major bleeding と総死亡が有意に少なかった (RR 0.71, 95% CI 0.51 to 0.99, P=0.04)。この結果からは統計的な power が十分ある試験の実施が望ましい。

10. Can alternative analyses help?

Covariate adjustment

Covariate-adjusted analysis により、統計的 power は多少強くなるかもしれない。しかし、covariable は事前に正確に決めておかなければならない。

SPARCL では脳梗塞・TIA 患者を対象に、atorvastatin と placebo を比較した[21]。Primary outcome である脳梗塞再発は unadjusted analysis では borderline results であった (P=0.05)。しかし、prespecified, covariate-adjusted analysis では geographic region, entry event and duration, age, sex を補正した結果、HR 0.84 (95% CI 0.71 to 0.99, P=0.03) で、atorvastatin で有意に primary outcome が減少していた。したがって、この試験は治療効果を示す moderate evidence といえる。

As-treated or per-protocol analyses

Intention-to-treat analysis は実際に行われた治療ではなく、最初に割り付けられた治療

により 2 群に分け、比較を行う。Intention-to-treat analysis が negative に終わったとき、nonadherence および treatment crossover のため本来の治療効果が現れておらず、as-treated or per-protocol analysis の方が真実に近いとしばしば主張される。しかし、as-treated or per-protocol analysis により selection bias が起こる。なぜなら、nonadherence あるいは treatment crossover の患者は実際の治療と無関係な異なる予後を示すかもしれないからである。

STICH では LV dysfunction の患者を対象に、CABG と medical therapy を比較した[22]。Primary outcome である総死亡は HR 0.86 (95% CI 0.72 to 1.04, P=0.12)で、両群で有意差を認めなかった。しかし、as treated analysis (1 年以内に CABG を受けた群と medical treatment 群を比較)および per-protocol analysis (1 年以内に crossover した患者は除外)では CABG 群で有意に総死亡が減少した (P<0.001 および P=0.005)。しかし、intention-to-treat analysis では心血管死および死亡・心不全による入院は CABG 群で benefit を認めた。さらに、10 年後の data では intention-to-treat population で、CABG 群で死亡率は有意に減少していた (HR 0.84, 95% CI 0.73 to 0.97, P=0.02)[23]。したがって、全体としては LV dysfunction に対する CABG の重要性を支持する evidence と言える。

BARI 2D[24]では糖尿病患者に対する prompt coronary revascularization と intensive medical therapy を比較した。Coprimary outcome である死亡および心血管イベントは両群で有意差を認めなかった (P=0.97 および P=0.70)。しかし、intensive medical therapy 群の 42%が coronary revascularization を受けていた。Crossover の頻度が高いときには両治療間に adequate distinction ができるかどうか問うのが fair である。

Analyses of repeat events

HF のような慢性疾患の試験では composite outcome analysis は最初のイベントのみに注意が向けられ、その後起こった再発イベントは通常無視される。

CHARM-Preserved では HFPEF 患者を対象に candesartan と placebo を比較した[25]。Composite primary end point である心不全の悪化による初回入院・心血管死は HR 0.89 (95% CI 0.77 to 1.03, P=0.12)で、両群で有意差を認めなかった。しかし、心不全に関連したすべての入院(再入院を含む)は HR 0.75 (95% CI 0.62 to 0.91, P=0.003)で、candesartan 群で有意に減少していた。

11. Does more positive external evidence exist?

ASPEN では糖尿病患者を対象に atorvastatin と placebo を比較した[26]。Composite primary outcome である心血管イベントは両群で有意差を認めなかった (HR 0.90, 95% CI 0.73 to 1.12, P=0.34)。種々の患者を対象にした過去の多くの statin trial は positive であったので、この結果は失望させるものであった。

その後行われたさらに大規模の CARDS では composite primary outcome (ASPEN と同様)は atorvastatin 群で有意に減少していた (HR 0.63, 95% CI 0.48 to 0.83, P=0.001)[27]。

さらに2つの試験を合わせた meta-analysis も positive であった。

したがって、ASPEN は random variation による”unlucky” statin trial と考えられる。

12. Is there a strong biologic rationale that favors the treatment?

Phase 3 の新しい治療を用いた試験では animal study および early-phase trial からの多くの有望な scientific data を基に施行されている。しかし、歴史は多くの large pivotal trial が有効性を示せなかった、あるいは予期せぬ安全性の問題が発生したことを示している。

HDL-C を増加させる治療は心血管イベントを減少させる治療として、非常に有望と考えられていた。しかし、 CETP inhibitor を用いた試験では、HDL-C は著明に増加したにもかかわらず、心血管イベントは減少しない、または増加した[28]。

最後に、primary outcome は negative にもかかわらず、治療は有効だと主張した試験をまとめている。

ASCOT, CAPRICORN

Secondary outcome の data が有効性を強く支持する

TOPCAT

Outlier country を除外した data が positive だった

SYNTAX

Subgroup analysis が別の試験の妥当性を支持した

STICH

As-treated analysis, per-protocol analysis、長期の follow-up data が primary outcome を支持した

CHARM-Preserved

再発イベントも含めた data analysis が candesartan を強く支持した

文献

1. Pocock SJ, Stone GW. The Primary Outcome Fails - What Next? N Engl J Med 2016; 375: 861-70.
2. Boussier MG, Amarenco P, Chamorro A, Fisher M, Ford I, Fox KM, Hennerici MG, Mattle HP, Rothwell PM, de Cordoue A, Fratacci MD, PERFORM Study Investigators. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. Lancet 2011; 377: 2013-22.
3. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J, TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival

- in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
4. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
 5. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
 6. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefèbvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokán M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J, PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
 7. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, Kleiman NS, Goodman SG, White HD, Mahaffey KW, Pollack CV Jr, Manoukian SV, Widimsky P, Chew DP, Cura F, Manukov I, Tousek F, Jafar MZ, Arneja J, Skerjanec S, Harrington RA, CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009; 361: 2330-41.
 8. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, Hamm CW, Price MJ, Leonardi S, Gallup D, Bramucci E, Radke PW, Widimský P, Tousek F, Tauth J, Spriggs D, McLaurin BT, Angiolillo DA, Généreux P, Liu T, Prats J, Todd M, Skerjanec S, White HD, Harrington RA, CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013; 368: 1303-13.
 9. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807-16.
 10. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R, SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 1091-9.
 11. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-85.
 12. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, Cohen

- EA, Bertrand M, Neumann FJ, Stone GW, DiBattiste PM, Demopoulos L, TARGET Investigators. Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Trial. Comparison of two platelet glycoprotein IIB/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; 344: 1888-94.
13. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, Wiltse C, Wright TJ, MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 659-67.
 14. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Ophuis TO, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791-800.
 15. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM, TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370: 1383-92.
 16. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM, Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.
 17. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stähle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr, Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013; 381: 629-38.
 18. Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, Pocock SJ, Morice MC, Puskas J, Kandzari DE, Karpaliotis D, Brown WM 3rd, Lembo NJ, Banning A, Merkely B, Horkay F, Boonstra PW, van Boven AJ, Ungi I, Bogáts G, Mansour S, Noiseux N, Sabaté M, Pomar J, Hickey M, Gershlick A, Buszman PE, Bochenek A, Schampaert E, Pagé P, Modolo R, Gregson J, Simonton CA, Mehran R, Kosmidou I, Génèreux P, Crowley A,

- Dressler O, Serruys PW, EXCEL Trial Investigators. Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease. *N Engl J Med* 2019; 381: 1820-1830.
19. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
 20. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Rothenbühler M, Gagnor A, Calabrò P, Garducci S, Rubartelli P, Briguori C, Andò G, Repetto A, Limbruno U, Garbo R, Sganzerla P, Russo F, Lupi A, Cortese B, Ausiello A, Ierna S, Esposito G, Presbitero P, Santarelli A, Sardella G, Varbella F, Tresoldi S, de Cesare N, Rigattieri S, Zingarelli A, Tosi P, van 't Hof A, Boccuzzi G, Omerovic E, Sabaté M, Heg D, Jüni P, Vranckx P, MATRIX Investigators. Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 373: 997-1009.
 21. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KMA, Zivin JA, Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-59.
 22. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yii M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL, STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364: 1607-16.
 23. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL, STICHES Investigators. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016; 374: 1511-20.
 24. BARI 2D Study Group; Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TLZ, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-15.
 25. Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJV, Granger CB, Michelson EL, Östergren J,

- Pfeffer MA, Solomon SD, Swedberg K, Yusuf S. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 33-40.
26. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006; 29: 1478-85.
27. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH, CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
28. Rader DJ, deGoma EM. Future of cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Annu Rev Med* 2014; 65 :385-403.

第 11 章 Recent clinical trials

Pocock らは最近のいくつかの臨床試験についての総説を書いている[1]。

1. CABANA trial

CABANA では心房細動患者 2,204 例を対象に catheter ablation (CA) と antiarrhythmic drug therapy (AADT)を比較した[2]。Primary composite endpoint は死亡・重症脳卒中・重症出血・心停止、key secondary outcome は死亡および死亡・心血管入院の composite であった。Intention-to-treat analysis では primary endpoint (HR 0.86, 95% CI 0.65 to 1.15, P=0.30)も death (HR 0.85, 95% CI 0.60 to 1.21, P=0.38)も両群で有意差を認めなかった。death or CV hospitalization のみ HR 0.83 (95% CI 0.74 to 0.93, P=0.001)で、CA 群で有意に減少していた。しかし、大きな問題は crossover が非常に多いことであった。CA 群の 9.2%が CA を受けず、AADT 群の 27.5%が CA を受けていた。Per-protocol analysis(crossover した症例は除いたもの)では primary endpoint は HR 0.73 (95% CI 0.54 to 0.99, P=0.046)で、CA 群で有意に減少していた。As-to-treat analysis では primary endpoint (HR 0.67, 95% CI 0.50 to 0.89, P=0.005)、death (HR 0.60, 95% CI 0.42 to 0.86, P=0.005)、death or CV hospitalization(HR 0.83, 95% CI 0.74 to 0.94, P=0.002)のすべてで、CA 群で有意に減少していた。しかし、as-to-treat analysis には多くの bias が入る可能性が高く、結局、CABANA trial の evidence は inconclusive であると結論せざるを得ない。

背景にある問題は Buxton's law である。新しい procedure は最初に learning curve の時期があり、この間に technical detail や interventionalists' skill が完成される。この時期に pivotal randomized trial を実施するのは時期尚早である。次に"window of opportunity"の時期があり、この時期に施行された unbiased randomized evidence は非常に価値がある。その後、その procedure は広く受け入れられるようになる。CABANA trial ではこの"window of opportunity"の時期を逸したと考えられる。Buxton's law とは"It is always too early for rigorous evaluation, until unfortunately it's suddenly too late"というものである。

参考になる研究として、OPTUM という大規模な観察研究がある[3]。対象は 135,688 例で、内 6,907 例が CA を受けていた。Propensity score-weighted analysis では総死亡は HR0.60 (95% CI 0.53 to 0.69, P<0.0001)、primary endpoint である死亡・脳卒中・大出血・心停止は HR 0.70 (95% CI 0.63 to 0.77, P<0.0001)で、いずれも CA 群で有意に減少していた。しかし、観察研究は多くの bias を有しており、重要な evidence とはなりにくい。

2. ATTR-ACT

ATTR-ACT では transthyretin amyloid cardiomyopathy の 441 例を対象に、80mg tafamidis, 20mg tafamidis, placebo を比較した[4]。総死亡は HR 0.70 (95% CI 0.51 to

0.96, P=0.026)で、tafamidis 群で有意に減少していた。CV hospitalization は再発も含めており、HR 0.71 (95% CI 0.54 to 0.93, P=0.0068)で、tafamidis 群で有意に減少していた。もし、最初の CV hospitalization のみを解析していたら、HR 0.80 (95% CI 0.62 to 1.03, P=0.078)で、両群で有意差を認めなかった。

3. COAPT, MITRA-FR

COAPT では MR (moderate to severe)を合併した HF 患者 614 例を対象に、mitral valve repair+ medical therapy (device group)と medical therapy alone (control group)を比較した[5]。Primary effectiveness endpoint は 24 ヶ月間のすべての心不全による入院で、key secondary endpoint は総死亡であった。COAPT は最初のイベントだけではなく、再発したイベントも考慮した最初の repeat-events analysis であった。Primary effectiveness endpoint であるすべての心不全による入院は HR 0.53 (95% CI 0.40 to 0.70, P<0.001)で、device group で有意に減少した。Key secondary endpoint である総死亡は HR 0.62 (95% CI 0.46 to 0.82, P<0.001)で、device group で有意に減少した。しかし、repeat-events analysis では心不全の入院を繰り返す患者は死亡のリスクも高く、joint frailty という問題がある。

MITRA-FR では MR を合併した HF 患者を対象に、mitral valve repair+ medical therapy (device group)と medical therapy alone (control group)を比較した[6]。Primary efficacy endpoint は死亡・初回の心不全による入院であったが、HR 1.16 (95% CI 0.73 to 1.84, P=0.53)で、両群で有意差を認めなかった。総死亡も HR 1.11 (95% CI 0.69 to 1.77, P=0.66)で、両群で有意差を認めなかった。

COAPT と MITRA-FR で正反対の結果が出た理由は明らかでないが、次のような点を考慮すべきである。

1) Follow-up 期間が COAPT は 2 年間、MITRA-FR は 1 年間である。

COAPT では総死亡は 1 年後が 19.3% vs. 24.7%、2 年後が 29.1% vs. 46.1%で、1 年後を過ぎてから両群の差が大きく開いている。したがって、MITRA-FR も 2 年後の結果が出れば、両試験の差は小さくなる可能性がある。

2) 両試験間で、medical therapy の内容が登録前および経過観察中に差があったか。

3) 両試験間で、procedural performance に差があったか。

新しい治療なので、learning curve の影響がある。

4) 両試験間で患者の登録基準に差があったか。

MITRA-FR の方が LV 拡大は著明で、MR は modest の傾向がある。

4. REDUCE-IT

REDUCE-IT では CVD (71%)患者および risk factor を有する DM (29%)患者の 8,179 例を対象に ecosapent ethyl (EPA)と placebo を比較した[7]。Primary composite

endpoint である心血管死・心筋梗塞・脳卒中・冠動脈血行再建術・不安定狭心症は HR 0.75 (95% CI 0.68 to 0.83, $P<0.0001$)で、ecosapent ethyl 群で有意に減少した。Primary composite endpoint の component である心筋梗塞(HR 0.69, 95% CI 0.58 to 0.81, $P<0.001$)・冠動脈血行再建術(HR 0.65, 95% CI 0.55 to 0.78, $P<0.001$)・不安定狭心症(HR 0.68, 95% CI 0.53 to 0.87, $P=0.002$)も同様の大きな減少を認めた。心血管死は有意の減少を認めた(HR 0.80, 95% CI 0.66 to 0.98, $P=0.03$)が、総死亡は両群で有意差を認めなかった(HR 0.7, 95% CI 0.74 to 1.02, $P=0.09$)。また、Kaplan-Meier plot をみると、primary composite endpoint も最初の1年間には有意差を認めていない。

REDUCE-IT は positive な試験であったが、omega-3 fatty acid を用いた過去の試験はすべて陰性であった。ある meta-analysis (10 trials, 77,917 patients)でも HR 0.97 (95% CI 0.95 to 1.01)であった[8]。

このような場合、Bayesian analysis の解釈が有用かもしれない。Prior belief distribution に Bayes's theorem を用いて、posterior belief distribution を導き出す。

1) Pessimist's prior

Pessimist は REDUCE-IT の薬剤も以前の omega-3 fatty acid と何ら異なるものではないと考える。したがって、以前の meta-analysis の data を prior distribution(HR 0.97, 95% CI 0.95 to 1.01)として使用し、新しい data(HR 0.75, 95% CI 0.68 to 0.83)と合わせる。Prior data と pessimist の belief distribution は強く negative なので、posterior belief distribution(HR 0.95, 95% CI 0.92 to 0.98)はわずかしか、positive に向かわない。

2) Realist's prior

Realist は REDUCE-IT の data は以前の omega-3 fatty acid より何か良いものかもしれないが、同程度、おそらく有害かもしれないと考える。したがって、prior distribution は no true effect だが、uncertainty の幅の広いもの(HR 1.00, 95% CI 0.80 to 1.25)と考える。新しい data(HR 0.75, 95% CI 0.68 to 0.83)と合わせると、posterior belief distribution は HR 0.79, 95% CI 0.72 to 0.86 となる。Realist は REDUCE-IT の positive finding は受け入れるが、EPA の本当の効果は観察されたものよりも少ないと考える。

3) Optimist's prior

Optimist は REDUCE-IT で使用された EPA とその容量は以前の omega-3 fatty acid の試験とは全く無関係で、以前の試験が不適切であったと主張する。したがって、posterior belief distribution data(HR 0.75, 95% CI 0.68 to 0.83)は REDUCE-IT のものとなる。

別の方法は、REDUCE-IT で認めたのと同等の強い primary endpoint を達成するためには、1-sided $p<0.025$ を達成する試験が何件再現されなければならないかを考えることである。答えは4試験である。

また、REDUCE-IT で認められた EPA による adverse event を認識する必要がある。具体的には便秘(+1.8%)、浮腫(+1.5%)、心房細動(+1.4%)が有意に増加していた。これに対して得られた absolute benefit は primary endpoint が-4.8%、composite endpoint である心血管死・心筋梗塞・脳卒中が-3.6%であった。

文献

1. Pocock SJ, Collier TJ. Statistical Appraisal of 6 Recent Clinical Trials in Cardiology: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2740-55.
2. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenberg YD, Jeffries N, Mitchell LB, Flaker GC, Pokushalov E, Romanov A, Bunch TJ, Noelker G, Ardashev A, Revishvili A, Wilber DJ, Cappato R, Kuck KH, Hindricks G, Davies DW, Kowey PR, Naccarelli GV, Reiffel JA, Piccini JP, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Lee KL, CABANA Investigators. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 1261-74.
3. Noseworthy PA, Gersh BJ, Kent DM, Piccini JP, Packer DL, Shah ND, Yao X. Atrial fibrillation ablation in practice: assessing CABANA generalizability. *Eur Heart J* 2019; 40: 1257-64.
4. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C, ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1007-16.
5. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ, COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; 379: 2307-18.
6. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, Lefèvre T, Piot C, Rouleau F, Carrié D, Nejari M, Ohlmann P, Leclercq F, Etienne CS, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnel C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N, MITRA-FR Investigators. Percutaneous Repair or Medical Treatment

- for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2018; 379: 2297-306.
7. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, Doyle RT Jr , Juliano RA, Jiao L, Granowitz C, Tardif JC, Ballantyne CM, REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11-22.
 8. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, Geleijnse JM, Rauch B, Ness A, Galan P, Chew EY, Bosch J, Collins R, Lewington S, Armitage J, Clarke R, Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 225-34.

第12章 よく計画された **randomized clinical trials (RCT)** は常識や臨床観察に基づく **real-world evidence** を繰り返し反駁してきた

Fanaroff らは RCT と常識・臨床観察の比較をしている[1]。常識・臨床観察が RCT に負けた理由としては次のようなものが考えられる。

1. Marker of risk, not target

Pathophysiology の理解が不完全なために、臨床研究により得られたものが marker of risk に過ぎず、modifiable target ではない。

2. Failure to understand balance of risks and benefits in complex disease process

多くの臓器が関与する complex disease process では balance of risks and benefits の理解が不十分なために、常識が通用しないことがある。

3. Surrogate measures do not translate to clinical outcomes

人間の multidimensional nature により、どのような個々の marker も期待できる結果の一部しか予測できない。ある治療が作用する一部の pathway を表わすのみであって、他の pathway や off-target effect は表わしていない。

4. Healthy user bias

Vitamin や他の supplement を内服する患者は内服しない患者よりも健康志向が強いので、ほとんどの database で現われない点についても健康である傾向がある。

5. Confounding by indication

STEMI に対する多枝血行再建術は culprit-lesion revascularization よりも high-risk の患者に対して行われており、その high-risk feature の認識・補正が不十分である。

6. Incomplete understanding of therapeutic mechanism

Pharmacological agent と complex biopsychosocial system における disease process の相互作用が十分理解できていない。

1. Marker of risk, not target

CAST [2]

手段：MI 後の頻発する PVC を 1 群の抗不整脈剤により抑制する

予測：死亡率が低下する

結果：死亡率が増加した

OAT [3]

手段：MI 発症後の亜急性期に責任病変を再開通させる

予測：死亡率が低下する

結果：死亡率も心血管イベントも減少しなかった

ACCORD [4], ACCELERATE [5], ILLUMINATE [6], dal-OUTCOMES [7], HPS2-THRIVE [8]

手段：HDL-C を薬剤により増加させる

予測：心血管イベントが減少する

結果：心血管イベントは変わらないか、増加した

COURAGE [9], BARI 2D [10], ISCHEMIA [11]

手段：虚血心筋に対する血行再建術

予測：心臓死・心筋梗塞が減少する

結果：心臓死・心筋梗塞は変わらなかった

STICH [12]

手段：ischemic cardiomyopathy に対する ventricular reconstruction

予測：心臓死・入院が減少する

結果：心臓死・入院は変わらなかった、QOL は改善しなかった

STICH [12]

手段：myocardial viability のない ischemic cardiomyopathy 症例に CABG を施行しない

予測：myocardial viability が血行再建術の効果を保証する

結果：myocardial viability の有無と CABG の結果には相関がなかった

CTSN [13]

手段：ischemic MR に対する僧帽弁手術

予測：心臓死・入院が減少する

結果：心臓死・入院は変わらなかった、LV size は変わらなかった

RED-HF [14]

手段：心不全(HFREF)の貧血例に対する erythropoietin analogues

予測：心臓死・入院が減少する

結果：心臓死・入院は変わらなかった

TREAT [15]

手段：糖尿病による CKD の貧血例に対する erythropoietin analogues

予測：心臓死・心血管イベント・腎臓イベントが減少する

結果：心血管イベント・腎臓イベントは変わらなかった、脳梗塞が増加した

RACE II [16]

手段：心房細動における心拍数の厳格な管理

予測：心血管イベントの減少、出血性イベントの減少

結果：心血管イベント・出血性イベントは変わらなかった

2. Failure to understand balance of risks and benefits in complex disease process

ACCORD [17]

手段：2型糖尿病患者に対する厳格な血圧コントロール

予測：心血管イベントの減少

結果：心血管イベントは変わらなかった

ACCORD [17]

手段：2型糖尿病患者に対する厳格な血糖コントロール

予測：心血管イベントの減少

結果：心筋梗塞は減少したが、死亡率が増加した

CULPRIT-SHOCK [18]

手段：心原性ショックを合併した STEMI に対する完全血行再建術

予測：死亡率の減少

結果：死亡率が増加し、腎不全が増加した

3. Surrogate measures do not translate to clinical outcomes

IABP-SHOCK II [19]

手段：心原性ショックに対する IABP

予測：死亡率の減少

結果：死亡率が増加した

PROTECT II [20]

手段：high-risk PCI に対する percutaneous axial flow pump

予測：心血管イベントの減少

結果：心血管イベントは変わらなかった

PROMISE [21]

手段：重傷心不全に対する milrinone

予測：死亡・心不全による入院の減少

結果：死亡・心不全による入院が増加した

AFFIRM [22]

手段：心房細動に対する rhythm control

予測：死亡率の減少

結果：死亡率は変わらなかった、入院が増加した

AF-CHF [23]

手段：心不全を合併した心不全に対する rhythm control

予測：死亡率の減少、QOL の改善

結果：死亡率は変わらなかった、QOL は変わらなかった

TASTE [24], TOTAL [25]

手段：STEMI に対する血栓吸引術

予測：心血管イベントの減少

結果：心血管イベントは変わらなかった

GALLILEO [26]

手段：TAVR 後の抗凝固療法

予測：leaflet thrombosis の減少、心血管イベントの減少

結果：leaflet thrombosis は減少した、心血管イベントは変わらなかった

4. Healthy user bias

PHS II [27]

手段：Vitamin C supplementation

予測：心血管イベントの減少

結果：心血管イベントは変わらなかった

HOPE [28], PHS II [27]

手段：Vitamin E supplementation

予測：心血管イベントの減少

結果：心血管イベントは変わらなかった

VITAL [29]

手段：Vitamin D supplementation

予測：心血管イベントの減少

結果：心血管イベントは変わらなかった

HOPE 2 [30], NORVIT [31]

手段：Folate supplementation

予測：心血管イベントの減少

結果：心血管イベントは変わらなかった

HOPE 2 [30], NORVIT [31]

手段：Vitamin B6 supplementation

予測：心血管イベントの減少

結果：心血管イベントは変わらなかった

HOPE 2 [30], NORVIT [31]

手段：Vitamin B12 supplementation

予測：心血管イベントの減少

結果：心血管イベントは変わらなかった

PHS II [27]

手段：Multivitamin supplementation

予測：心血管イベントの減少

結果：心血管イベントは変わらなかった

WHI [32]

手段：閉経期前後の女性に対する hormonal therapy

予測：心血管イベントの減少

結果：心血管イベントは増加した

5. Confounding by indication

COMPLETE [33]

手段：STEMI に対する多枝血行再建術

予測：死亡率の増加

結果：死亡・心筋梗塞が減少した

6. Incomplete understanding of therapeutic mechanism

RE-LY [34]

手段：心房細動における脳卒中予防

予測：脳梗塞の減少、脳出血の増加

結果：脳梗塞は減少した、脳出血も減少した

ARISTOTLE [35], ROCKET AF [36], ENGAGE-AF [37]

手段：心房細動における脳卒中予防

予測：脳梗塞の減少、脳出血の増加

結果：脳梗塞は変わらず、脳出血は減少した

DAPA-HF [38]

手段：DM のない心不全患者に対する血糖低下療法(SGLT2 inhibitor)

予測：心血管イベントは変わらない

結果：死亡率の減少、心不全の悪化の減少

文献

1. Fanaroff AC, Califf RM, Harrington RA, Granger CB, McMurray JJV, Patel MR, Bhatt DL, Windecker S, Hernandez AF, Gibson CM, Alexander JH, Lopes RD. Randomized Trials Versus Common Sense and Clinical Observation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 580-9.
2. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-8.
3. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL, Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 2395-407.

4. ACCORD Study Group; Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563-74.
5. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KAA, Gibson CM, Granger C, Menon V, Montalescot G, Rader D, Tall AR, McErlean E, Wolski K, Ruotolo G, Vangerow B, Weerakkody G, Goodman SG, Conde D, McGuire DK, Nicolau JC, Leiva-Pons JL, Pesant Y, Li W, Kandath D, Kouz S, Tahirkheli N, Mason D, Nissen SE; ACCELERATE Investigators. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1933-42.
6. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJP, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B, ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109-22.
7. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA, Leitersdorf E, McMurray JJV, Mundl H, Nicholls SJ, Shah PK, Tardif JC, Wright RS, dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2089-99.
8. HPS2-THRIVE Collaborative Group; Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Wallendszus K, Craig M, Jiang L, Collins R, Armitage J. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371: 203-12.
9. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GBJ, Weintraub WS, COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503-16.
10. BARI 2D Study Group; Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-15.

11. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, Chaitman BR, Senior R, López-Sendón J, Alexander KP, Lopes RD, Shaw LJ, Berger JS, Newman JD, Sidhu MS, Goodman SG, Ruzyllo W, Gosselin G, Maggioni AP, White HD, Bhargava B, Min JK, Mancini GBJ, Berman DS, Picard MH, Kwong RY, Ali ZA, Mark DB, Spertus JA, Krishnan MN, Elghamaz A, Moorthy N, Hueb WA, Demkow M, Mavromatis K, Bockeria O, Peteiro J, Miller TD, Szwed H, Doerr R, Keltai M, Selvanayagam JB, Steg PG, Held C, Kohsaka S, Mavromichalis S, Kirby R, Jeffries NO, Harrell FE Jr, Rockhold FW, Broderick S, Ferguson TB Jr, Williams DO, Harrington RA, Stone GW, Rosenberg Y, ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020; 382: 1395-407.
12. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yii M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL, STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364: 1607-16.
13. Michler RE, Smith PK, Parides MK, Ailawadi G, Thourani V, Moskowicz AJ, Acker MA, Hung JW, Chang HL, Perrault LP, Gillinov AM, Argenziano M, Bagniella E, Overbey JR, Moquete EG, Gupta LN, Miller MA, Taddei-Peters WC, Jeffries N, Weisel RD, Rose EA, Gammie JS, DeRose JJ Jr, Puskas JD, Dagenais F, Burks SG, El-Hamamsy I, Milano CA, Atluri P, Voisine P, O'Gara PT, Gelijns AC, CTSN. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2016; 374: 1932-41.
14. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz DR, Maggioni AP, McMurray JJV, O'Connor C, Pfeffer MA, Solomon SD, Sun Y, Tendera M, van Veldhuisen DJ, RED-HF Committees; RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013; 368: 1210-9.
15. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJV, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R, TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019-32.
16. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362: 1363-73.

17. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff Jr DC, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm Jr RH, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
18. Holger Thiele 1, Ibrahim Akin 1, Marcus Sandri 1, Georg Fuernau 1, Suzanne de Waha 1, Roza Meyer-Saraei 1, Peter Nordbeck 1, Tobias Geisler 1, Ulf Landmesser 1, Carsten Skurk 1, Andreas Fach 1, Harald Lapp 1, Jan J Piek 1, Marko Noc 1, Tomaz Goslar 1, Stephan B Felix 1, Lars S Maier 1, Janina Stepinska 1, Keith Oldroyd 1, Pranas Serpytis 1, Gilles Montalescot 1, Olivier Barthelemy 1, Kurt Huber 1, Stephan Windecker 1, Stefano Savonitto 1, Patrizia Torremante 1, Christiaan Vrints 1, Steffen Schneider 1, Steffen Desch 1, Uwe Zeymer 1, CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 2017; 377: 2419-32.
19. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Böhm M, Ebel H, Schneider S, Werdan K, Schuler G, Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013; 382: 1638-45.
20. Henriques JPS, Baan MRJ Jr, van der Schaaf RJ, Vis MM, Koch KT, Scholten EW, de Mol BAJM, Tijssen JGP, Piek JJ, de Winter RJ. Safety and feasibility of elective high-risk percutaneous coronary intervention procedures with left ventricular support of the Impella Recover LP 2.5. *Am J Cardiol* 2006; 97: 990-2.
21. The PROMISE study research group. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75.
22. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
23. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JMO, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le SH Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL, Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667-77.

24. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, Aasa M, Angerås O, Calais F, Danielewicz M, Erlinge D, Hellsten L, Jensen U, Johansson AC, Kåregren A, Nilsson J, Robertson L, Sandhall L, Sjögren I, Ostlund O, Harnek J, James SK, TASTE Trial. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 369: 1587-97.
25. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, Kedev S, Thabane L, Stankovic G, Moreno R, Gershlick A, Chowdhary S, Lavi S, Niemelä K, Steg PG, Bernat I, Xu Y, Cantor WJ, Overgaard CB, Naber CK, Cheema AN, Welsh RC, Bertrand OF, Avezum A, Bhindi R, Pancholy S, Rao SV, Natarajan MK, ten Berg JM, Shestakovska O, Gao P, Widimsky P, Džavík V, TOTAL Investigators. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med* 2015; 372: 1389-98.
26. Giustino G, Tijssen J, Windecker S, Dangas G. Rivaroxaban after transcatheter aortic valve replacement: the GALILEO trial. *Cardiovasc Res* 2020; 116: e39-e41.
27. Wang L, Sesso HD, Glynn RJ, Christen WG, Bubes V, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM. Vitamin E and C supplementation and risk of cancer in men: posttrial follow-up in the Physicians' Health Study II randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 915-23.
28. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators; Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 154-60.
29. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, Gibson H, Gordon D, Copeland T, D'Agostino D, Friedenberg G, Ridge C, Bubes V, Giovannucci EL, Willett WC, Buring JE, VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 33-44.
30. Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, McQueen M, Lonn E, Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 Investigators. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial. *Stroke* 2009; 40: 1365-72.
31. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K, NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *Engl J Med* 2006; 354: 1578-88.
32. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SAA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits

- of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
33. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Bainey KR, Nguyen H, Meeks B, Di Pasquale G, López-Sendón J, Faxon DP, Mauri L, Rao SV, Feldman L, Steg PG, Avezum A, Sheth T, Pinilla-Echeverri N, Moreno R, Campo G, Wrigley B, Kedev S, Sutton A, Oliver R, Rodés-Cabau J, Stanković G, Welsh R, Lavi S, Cantor WJ, Wang J, Nakamya J, Bangdiwala SI, Cairns JA, COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1411-21.
 34. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
 35. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FWA, Zhu J, Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: :981-92.
 36. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KAA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
 37. Mega JL, Walker JR, Ruff CT, Vandell AG, Nordio F, Deenadayalu N, Murphy SA, Lee J, Mercuri MF, Giugliano RP, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. Genetics and the clinical response to warfarin and edoxaban: findings from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015; 385: 2280-7.
 38. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM, DAPA-HF Trial Committees and

Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008.

第13章 臨床試験についての私見

1. 典型的な薬剤の有効性の研究の進行過程

よくある薬剤の有効性の研究の進行過程は次のようなものである。ある疾患についての複数の疫学的研究より、ある物質・薬剤が有効と仮説・推定される。この仮説をもとに少数例を対象とした **pilot study** が行われる。いくつかの **small study** が出たところで、**meta-analysis** が行われる。**Meta-analysis** でもその薬剤が有効であった。そこで、大規模な **prospective randomized trial** が組まれる。その結果はその薬剤は **placebo** と有意差がなく、無効であることが判明した。

非常に多くの治療でこのような流れがみられる。その理由は何か？

Contrast-induced acute kidney injury に対する **N-acetylcystein (NAC)** の予防効果[1]や急性心筋梗塞に対するマグネシウムの効果[2-10]はその典型例である。**NAC** については **Vaitkus** らの論文があり、**NAC** の研究においては常に **publication bias** が存在し、それが **meta-analysis** によって増強されたと述べている[11]。

つまり、人は常に先入観にとらわれており、客観的なものの見方をすることは非常に困難であることを示唆しているものと考えられる。まさに、ユリウス・カエサル・シーザーの次の言葉通りである。

人間ならば誰にでも、すべてが見えるわけではない。

多くの人は、自分が見たいと欲する現実しか見ていない

2. 臨床試験には対照群が必ず必要である

先に述べた造影剤による **contrast-induced acute kidney injury** による血清クレアチニンの増加は、造影剤を使用していない症例においても、同等の頻度で発症していることが報告されている[12]。

バイパス術後には認知能力が低下することが以前から認識されており、**pump brain** という名称があった。しかし、短期間の認知能力の低下については、**off-pump** バイパスと **on-pump** バイパスでの頻度に有意差がないこと、また、全身麻酔下の非心臓手術においても軽度の認知能力の低下が認められることより、人工心肺の関与は否定的となった。長期の認知能力の低下については、最初の研究には対照群がなかったため、手術を受けない症例を対照とした試験が行われた。その結果、バイパス手術を受けた患者と冠動脈疾患はあるが、手術を受けていない患者の認知能力の低下に有意差を認めなかった[13]。

このように対照群を設定していないために、誤った結論に達していることは珍しくない。

3. 臨床試験では一般に重症例を対象に治療効果を検討する

一般には重症例ほど治療効果が出やすい、つまり、試験結果で有意差が出る可能性が高い。重症例での有効性が証明されると、次第に軽症例を対象として、治療効果があるか否かをみていく。最後には、一見健常人と思われる人まで対象にしていく。**JUPITER** はその

1 例である[14]。

4. 臨床試験を評価するに際しての注意点

臨床試験を評価するに際しては、いくつかの注意が必要である。まず対象患者の臨床背景をみる。次に、治療効果を見る場合、対照群のイベント発症率をよくみる必要がある。イベント発症率が高ければ対象例はより重症例であり、通常は薬剤の効果・治療効果も大きいはずである。また、**intention-to-treat analysis** では実際に行われた治療の割合をみる必要がある。その際、経過観察期間も重要である。短期間で有意差があっても、長期間の経過でその効果が失われる場合もあるし、逆に早期には有意差がないものの、長期間の経過で治療効果がでてくる場合もある。

試験間の比較をする場合にも、まず対象症例の比較が必要である。通常は対象患者が同様ではなく(年齢、性差等)、基礎疾患(冠動脈疾患や心筋梗塞の頻度等)も異なることが多い。

多くの後ろ向き研究、前向き非無作為研究、前向き無作為研究のサブ解析はしばしば、大規模前向き無作為試験の結果とは一致しない。これらの研究結果は仮説を生み出すためのデータとはなるが、ある治療が有効であることを証明するものではない。

5. 多くの臨床試験の相対的リスク減少効果は大きくない

多くの臨床試験の相対的リスク減少効果は一般的な印象よりも少なく、10~20%程度である。絶対的リスク減少効果は2~3%程度のことも多い。心房細動の **warfarin** による脳塞栓予防効果(相対的リスク減少効果は 67%)は例外である。個々の医師が治療する患者数は限界があるので、この薬剤の効果を実感することは困難である。

我々は何となく、ある薬剤を使用しようすると死亡や心血管事故が起こらないような印象を持っているが、実際の予後改善効果はかなり少なく、リスクは **residual risk** として残る。したがって、数種類の薬剤の併用により予後の改善を図る必要がある。

6. EBM の時代の問題点

EBM の時代では早い者勝ち、早く発表したものが勝ちで、早くデータを発表したものが評価される。たとえ、後に正しくない結果であったとしても、先に臨床試験を行ったものが勝ちという側面がある。

また、EBM は一種のプラグマティズム、つまり、物事の真理を実際の経験の結果により判断し、効果のあるものは真理であるとする考え方である。データ(evidence)が先にでて、その結果を説明できる理論が正しいとする時代である。以前の実験データ等をもとにして理論を構築し、臨床試験で確かめるという方法とは対象的である。

文献

1. ACT investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography. Main results from the Randomized Acetylcysteine for Contrast-Induced Nephropathy Trial (ACT). *Circulation* 2011; 124: 1250-9.
2. Eisenberg MJ. Magnesium deficiency and sudden death. *Am Heart J* 1992; 124: 544-9.
3. Antman EM. Magnesium in acute myocardial infarction: Overview of available evidence. *Am Heart J* 1996; 132: 487-94.
4. Koon T, Yusuf S, Collins R, Held PH, Peto R. Effects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction: Overview of randomized trials. *BMJ* 1991; 303: 1499-503.
5. Woods KL, Fletcher S, Roffe C, Haider Y. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: Results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1992; 339: 1553-8.
6. Woods KL, Fletcher S. Long-term outcome after intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: The second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1994; 343: 816-9.
7. ISIS-4 collaborative group. ISIS-4: A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
8. Seeling MS, Elin RJ. Is there a place for magnesium in the treatment of acute myocardial infarction? *Am Heart J* 1996; 132: 471-7.
9. Woods KL, Abrams K. The importance of effect mechanism in the design and interpretation of clinical trials: The role of magnesium in acute myocardial infarction. *Progr Cardiovasc Dis* 2002; 44: 267-74.
10. The MAGIC trial investigators. Early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with acute myocardial infarction in the Magnesium in Coronaries (MAGIC) trial: A randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1189-96.
11. Vaitkus PT, Brar C. N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: Publication bias perpetuated by meta-analyses. *Am Heart J* 2007; 153: 275-80.
12. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, Starren. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *Am J Roentgenol* 2008; 191: 376-82.
13. Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA, Baumgartner WA, Zeger SL, McKhann GM.

Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2012; 366: 250-257.

14. The JUPITER study group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.