ALPS-J研究

Azelinidipine and Amlodipine Anti-Coronary Atherosclerosis Trial in Hypertensive Patients Undergoing Coronary Intervention by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis in Juntendo Medical University

ClinicalTrials.gov (Clinical Trials Government Identifier : NCT00294567)

第 75 回日本循環器学会 Late Breaking Clinical Trial (2011 年 8 月, 横浜)

Circ J. 2011 ; 75 : 1071-1079

宮内 克己 代田 浩之

[日内会誌 101 : 3002~3011, 2012]

Key words Plaque Regression, Hypertension, Calcium channel blocker (CCB), Percutaneous Coronary Intervention (PCI), Intravascular Ultrasound (IVUS)

順天堂大学大学院研究科循環器内科

Series : Clinical Study from Japan and its Reflections ; Azelinidipine and Amlodipine Anti-Coronary Atherosclerosis Trial in Hypertensive Patients Undergoing Coronary Intervention by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis in Juntendo Medical University (ALPS-J)

ClinicalTrials.gov (Clinical Trials Government Identifier : NCT00294567).

Katsumi Miyauchi and Hiroyuki Daida : Department of Cardiovascular Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan.

1. はじめに

我々はこれまでスタチンによる冠動脈プラーク退縮効果を検証する前向き臨床試験ESTABLISH試験¹⁾を実施し、その後、多施設臨床試験であるJAPAN-ACS²⁾、COSMOS試験³⁾を報告した。これらの臨床研究は血管内超音波 (IVUS) を用いて、日本人でスタチンによる積極的脂質低下が冠動脈プラークの退縮を起こすことを実証したものである。血管内超音波を用いた冠動脈プラーク退縮は薬剤の治療評価上のサロゲート・エンドポイントではあるが、少ない症例数で薬剤の効果が判定できることや、血管内超音波が日本では日常臨床で汎用されていることなどからわが国から多くの研究が報告されている。

LDL-C低下介入の次の段階として施行したのが血圧に対する介入で試験のALPS-J試験⁴⁾である。高血圧はPCI患者の6~7割という高頻度で合併するばかりでなく、冠動脈疾患の発症にも大きく関与している因子である。しかし、高血圧、血圧に対する介入で冠動脈プラーク容積をエンドポイントにした前向き臨床試験はほとんど実施されていない。その点に着目し、最も降圧作用が強く、当時降圧薬の中心であったカルシウム拮抗薬 (CCB) を用いたプラーク退縮に対する介入試験を実施した。

CCBによる降圧はイベントを増加させるとの臨床試験もあったが、長時間作用型のジヒドロピリジン系薬剤による大規模臨床試験により優れた降圧作用と心血管事故抑制効果が証明された。その代表的臨床試験がCAMEROT試験⁵⁾であり、そのサブグループ研究としてIVUSを用いたプラーク進展抑制に関するNORMALIZE試験⁶⁾が報告されている。その中で24カ月の観察期間において冠硬化症かつ正常血圧患者を対象にアムロジピンはプラセボに比べ有意にプラークの進展を阻止していた。この試験はアムロジピンを

用いて降圧療法を施行しているが、高血圧患者を対象にしていない。そこで、安定型の冠硬化症かつ高血圧患者を対象にCCBを用いて、プラーク体積変化率を1次評価項目として実施したのがALPS-J試験である。NORMALIZE試験ではエナラプリルとの比較も行われ、降圧度が同等であるにもかかわらず、プラーク退縮効果ではアムロジピンが優っていることも注目点であった。アムロジピンは降圧とは異なる機序でのプラーク進展阻止効果、いわゆるpleiotropic effect (多面的効果) の影響が示唆された。従来よりアムロジピンには酸化ストレス抑制、抗炎症効果や内皮細胞保護効果などの報告があったが、前向きにプラーク進展抑制試験でこういった血液指標を検証した試験は行われていない。また、アムロジピン以外のCCBの効果も不明であったことから、日本で開発されたアゼルニジピンでのプラーク退縮および多面的効果について前向きに検討した試験がALPS-J試験である。

2. 研究目的・対象・デザイン・方法

1) 試験目的

高血圧症を合併した待機的PCI施行患者を対象に、アゼルニジピン長期投与後のプラーク容積変化をアムロジピンを対照薬として、3D-IVUS法により定量的に比較すること。試験デザインは多施設共同、実薬対照、無作為化非盲検試験となる。

2) 対象患者

高血圧症を合併する待機的PCI施行患者で、選択基準は1) 年齢：20歳以上79歳以下、2) JSH 2004 高血圧治療ガイドラインに準拠して降圧治療が必要と診断された患者、3) 試験開始前4週間以上CCBを使用していない患者とした。また除外基準は1) 急性冠症候群 (ACS) の患者、2) 試験開始前4週間以内にQ波心筋梗塞を発症した患者、3) 腎不全 (Scr>2.0 mg/dl) を有す

る患者、4) PCI不成功症例、5) 心原性ショック患者、6) 中等・重症のうっ血性心不全患者、7) 左冠状主動脈の 50% 以上の閉塞、8) その他、試験担当医が本試験の対象として不適当と判断した患者とした。

3) 投与方法

試験開始前に本試験への参加同意を取得し、PCI施行までに無作為割付を行う。PCI施行の翌日～1 週間以内にアゼルニジピン 16 mgまたはアムロジピン 5 mgの経口投与を開始する。但し、血圧の低下により低用量開始が望ましいと判断された場合は、開始用量を減量して使用し、予定投与量に徐々に増量する。PCI施行後の観察期間は 48 週間である。

4) 併用降圧薬

試験期間中、他のCCBの使用は禁止。RA系降圧薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬）は、試験開始前より使用している場合に限り併用可能とし、試験期間中の用量は変更しない。CCB、RA系降圧薬以外の降圧薬（利尿剤、 β 遮断薬など）も試験開始前より使用していれば併用可能とする。試験開始時から 6 週までの用量は一定とした。6 週以降は収縮期血圧 130 mmHg未満かつ拡張期血圧 85 mmHg未満を降圧目標として、これらの薬剤を増量、追加投与する。試験期間中の血清LDL-Cの管理目標値を 100 mg/dl未満とし、スタチンを適宜追加・増減する。ただし、原則は追加投与しない。

5) 割付方法

同意取得後、PCI施行前までに実施施設ごとに動的割付を行う。無作為割付け因子は、1) 性別：男女、2) 年齢：65 歳未満・以上、3) 試験開始前の外来血圧：SBP/DBP：140 mmHg/90 mmHg未満・以上、4) 糖尿病合併：有無、5) ARB系降圧剤併用：有無、6) スタチン併用：有無、7) 実施施設。

6) 主要評価項目

1 次評価項目は冠動脈プラーク容積の変化率とする。

冠動脈プラーク容積の変化率 = $\frac{48 \text{ 週後の冠動脈プラーク容積} - \text{ベースラインの冠動脈プラーク容積}}{\text{ベースラインの冠動脈プラーク容積}}$

評価対象とする病変は 1 症例あたり 1 病変とする。

7) 副次的評価項目

1) 冠動脈プラーク容積の変化量 (IVUS)、2) 48 週時に測定したTC、LDL-C、TG、HDL-C、hs-CRP、MCP-1、8-isoprostane、の変化量と変化率、3) プラーク体積と血圧との相関、4) プラーク容積と炎症マーカー (hs-CRP、MCP-1) との相関、5) プラーク容積と抗酸化作用 (8-isoprostane) との相関、6) 各種臨床検査値と血圧値との相関、7) イベントの発生率 (心臓死、心筋梗塞、CABG施行、再狭窄(再PCI施行))。

8) 症例数設定根拠

これまでに、CCB治療によるPV変化率を検討した試験はない。しかし、CAMELOT試験において、PV変化率の類似指標であるnominal change in %PVの変化を主要評価として降圧薬によるPVへの影響が検討されており、アムロジピンによりPV増加抑制効果が認められている。この点から、試験薬/対照薬とも試験期間にPVは増加しないと仮定した。非劣性限界値はESTABLISH試験での対照群のPV変化率の 75% とし、6.5% とした。PV変化率の標準偏差を 14% と仮定し、 $\alpha = 0.025$ (片側)、検出力 80% となる症例数は 72 例であり、脱落症例を考慮して 1 群 100 例とし、試験全体として 200 例と設定した。

9) 登録期間と試験期間

2005 年 12 月～2008 年 5 月 (エントリー期限 2007 年 5 月まで)。IVUS測定はPCI施行時及び 48 週時の 2 回を実施する。なお、48 週の許容範囲は試験開始から 46 週から 50 週とする。

実施予定施設は順天堂大学附属順天堂医院。

図 1. 登録患者 フローチャート

静岡病院，浦安病院，練馬病院，東京江東高齢者医療センターの5病院。

3. 試験結果

199 名が症例登録され，100 名がアゼルニジピン群，99 名がアムロジピン群に割り付けられた。経過中の同意撤回，転院，IVUS解析不能などで，それぞれ 61 名，54 名が解析対象となった（図 1）。両群の背景因子を表に示すが，性別，年齢，血圧，冠危険因子，介入前後での薬物治療内容に差は認めなかった（表 1）。両群の血圧値の変化を図 2 に示す。術前の 139/75 mmHg から 48 週後 128/69 mmHg へ介入薬である CCB の追加で血圧は有意に低下した。介入前後の血圧値は両群間で差は認めない。また 1 次評価項目であるプラーク容積は 48 週の観察期間で 59.3 mm³ より 55.8 mm³ に有意に減少し，血管容積も 121.2 cm³ から 118.3 mm³ に有意に減少，内腔体積は 61.9 mm³ より 62.5 mm³ に増加したが有意ではなかった（表 2）。1 次評価項目であるプラーク退縮率は -4.76% と有意な退縮を認めたが，アゼルニジ

ピン群，アムロジピン群それぞれ，-4.72% と -4.79% とともに有意な退縮を示したが，両群間に差は認めなかった（図 3）。当初の仮説通り，プラーク退縮に対するアゼルニジピンのアムロジピンに対する非劣性が示された。また降圧薬の介入試験であることから血圧とプラーク変化率の関係も検証した。図 4 に示すように収縮期，拡張期の血圧変化率とプラーク変化率に相関は認めず，その関係は介入前血圧あるいは介入後血圧とプラーク変化率の相関でも関連はなかった。その理由として全例に CCB が投与されており，コントロール群がないため，降圧レベルにバラツキを認めないことも一因と考えられる。

またプラーク変化率は LDL-C 変化に関連していることを我々は報告しているが，今回の研究では相関は認めなかった。この研究は試験開始時からスタチンが 6 割以上の患者で使用しており，経過中のスタチン追加症例が少なかったことや安定型の患者で積極的な LDL-C 低下を施行していないことに起因している可能性がある。今回の介入では LDL-C の達成目標値を日本の 2 次予防の達成目標値である 100 mg/dl と設定しており，

表 1. 患者背景因子

Characteristic	Azelnidipine n=61	Amlodipine n=54	P value
Gender (Male)	53 (86.9%)	41 (75.9%)	0.15
Age (years)	67.2±9.2	66.2±8.5	0.56
BMI	25.0±2.8	24.6±3.6	0.18
Metabolic Syndrome	21 (34.4%)	18 (33.3%)	1.00
Smoking	22 (36.1%)	17 (31.5%)	0.15
Diabetes	27 (44.3%)	22 (40.7%)	0.71
Hyperlipidemia	44 (72.1%)	44 (81.5%)	0.28
Hyperuricemia	15 (24.6%)	14 (25.9%)	1.00
PAD	8 (13.1%)	8 (14.8%)	0.80
ESRD	3 (4.9%)	0 (0%)	0.25
History of Stroke	4 (6.6%)	0 (0%)	0.12
Analyzed Coronary Artery			0.61
RCA	19 (31.1%)	16 (29.6%)	
LAD	25 (41.0%)	22 (40.8%)	
LCX	17 (27.9%)	16 (29.6%)	
Analysis Segment			0.90
Proximal to the Treated site	30 (49.2%)	27 (50.8%)	
Distal to the Treated site	31 (50.8%)	27 (49.2%)	
Diagnosis			0.43
EAP	37 (60.6%)	29 (53.7%)	
OMI	12 (19.7%)	11 (20.4%)	
Silent ischemia	12 (19.7%)	14 (25.9%)	
Concomitant Drug			
Statin	41 (67.2%)	35 (64.8%)	0.85
ARB	25 (40.1%)	27 (50.0%)	0.35
ACE inhibitor	7 (11.5%)	2 (3.7%)	0.17
Alpha blocker	2 (3.3%)	1 (1.9%)	1.00
Beta blocker	29 (47.5%)	22 (40.7%)	0.57
Diuretic	5 (8.2%)	4 (7.4%)	1.00
Drug for Diabetes	17 (27.9%)	12 (22.2%)	0.53
Aspirin	61 (100%)	53 (98.2%)	0.47
Ticlopidine	60 (98.4%)	52 (96.3%)	0.60

Data were presented as mean±SD for continuous variables, and number (%) for categorical variables.

†P Values were using wilcoxon tests for continuous variables, and Fisher's exact test for categorical variables.

BMI=Body Mass Index,

PAD=Peripheral Artery Disease, ESRD=End Stage Renal Disease

ARB=Angiotensin Receptor Blocker

ACE=Angiotensin Converting Enzyme

LDL-Cの介入後の値も 100 mg/dl前後に集中していることも相関を認めない要因と考えられる。今回の 48 週後LDL-Cは平均が 98mg/dlであったが、これまでの多くのLDL-C低下の介入試験から

得られる予想プラーク退縮率よりも大きな退縮率となっており、LDL-C低下以外あるいは降圧以外の何らかの機序でプラーク退縮が達成できた可能性が示唆された。

The 75th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society :
Late Breaking Clinical trial2

図 2. 血圧の経時的変化

表 2. IVUS指標の変化

	Azelinidipine (n=61)	Amlodipine (n=54)	P value
Avarage length, mm	9.44±1.41	8.97±1.97	0.15
Vessel volume			
Baseline, (mm ³)	121.4±52.8	121.0±52.9	0.97
After 48 weeks, (mm ³)	121.1±54.8	115.1±45.8	0.52
Change in vessel volume, (mm ³) †	-0.2	-5.9	0.040
95%CI	-3.9 to 3.5	-9.9 to -3.0	
Percent change in vessel volume, (%) †	-0.21	-1.81	0.55
95%CI	-3.83 to 3.42	-5.66 to 2.04	
Lumen volume			
Baseline, (mm ³)	61.2±30.2	62.8±25.6	0.76
After 48 weeks, (mm ³)	63.7±33.2	61.1±22.7	0.62
Change in lumen volume, (mm ³) †	2.5	-1.6	0.078
95%CI	-0.7 to 5.6	-5.0 to 1.7	
Percent change in lumen volume, (%) †	5.50	1.13	0.28
95%CI	0.05 to 10.95	-4.66 to 6.92	
Plaque volume			
Baseline, (mm ³)	60.2±31.3	58.2±35.3	0.75
After 48 weeks, (mm ³)	57.4±30.1	54.0±32.2	0.56
Change in plaque volume, (mm ³) †	-2.8	-4.2	0.23
95%CI	-4.5 to -0.9	-6.2 to -2.4	
Percent change in plaque volume, (%) †	-4.67	-4.85	0.94
95%CI	-7.96 to -1.38	-8.35 to -1.36	

Data are presented as mean±SD unless otherwise specified.

P-values were based on unpaired t-test unless otherwise specified.

† The lsmeans (95%CI) and corresponding p-values were deriver from ANCOVA adjusted by each baseline values.

The 75th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society : Late Breaking Clinical trial2

図 3. 1 次評価項目プラーク変化率

図 4. 血圧とプラーク変化率の関連

両CCBは降圧薬ではあるが、基礎実験で抗炎症効果についての報告も多く、炎症マーカーへの影響も検討した。介入前後でhs-CRPは低下、アデポネクチンは上昇傾向にあったが、アゼルニジピンにおけるhs-CRPのみが有意な低下であった。その他にもMCP-1や酸化マーカーの指標である尿中8-isoprostaneも測定しているが有意な変化は認めなかった(表3)。また心血管イ

ベントは観察期間が短いこともあり、少なかったが、両群間で差はなく、再血行再建がイベントの大半を占めていた。

4. 本研究の特徴と反省点

1) IVUSを用いた冠動脈プラーク容積をエンドポイントにした研究の大半は介入薬がスタチン

表 3. 血液データの変化

		Azelinidipine n=61	Amlodipine n=54	P value
TC	Base	174.2±31.0	185.4±36.4	0.10
	48 W	170.2±29.1	173.3±33.8	0.68
	p value (within-group)	0.49	0.11	
LDL-C	Base	103.1±26.7	109.2±32.0	0.39
	48 W	97.6±24.1	95.1±27.0	0.73
	p value (within-group)	0.23	0.037	
HDL-C	Base	44.5±12.1	47.4±11.2	0.09
	48 W	47.8±13.5	50.3±13.3	0.17
	p value (within-group)	0.15	0.24	
TG	Base	126.5±52.2	143.8±60.5	0.074
	48 W	124.5±48.1	133.4±67.2	0.85
	p value (within-group)	0.75	0.13	
FBS	Base	105.7±28.9	103.8±27.2	0.97
	48 W	104.3±29.7	106.7±33.9	0.62
	p value (within-group)	0.51	0.92	
HbA1c	Base	5.89±1.1	5.76±0.8	0.86
	48 W	5.81±0.9	5.86±1.2	0.91
	p value (within-group)	0.92	0.93	
hs-CRP	Base	1.816±2.7	4.014±7.5	0.14
	48 W	0.785±0.1	1.90±0.5	0.075
	p value (within-group)	0.006	0.060	
Adiponectin	Base	8.3±6.4	8.1±4.4	0.42
	48 W	9.5±6.3	9.1±5.9	0.82
	p value (within-group)	0.052	0.50	
8-isoprostane	Base	12.9±2.6	13.1±3.5	0.74
	48 W	12.0±1.9	12.0±2.4	0.42
	p value (within-group)	0.047	0.069	
MCP-1	Base	261.2±199.5	247.4±142.9	0.45
	48 W	270.7±305.6	239.0±121.1	0.80
	p value (within-group)	0.16	0.72	

Data are presented as mean±SD.

Within and between groups p-values were based on wilcoxon test.

TC=Total Cholesterol ; LDL-C=Low-Density Lipoprotein Cholesterol ; HDL-C=High-Density Lipoprotein Cholesterol ; TG=Triglyceride ; FBS=Fasting Glucose ; HbA1c=Hemoglobin A1c ; Hs-CRP=High-sensitivity C-reactive Protein ; MCP-1=Monocyte Chemotactic Protein-1

である。スタチンによるLDL-C低下とプラーク退縮の関連を検討するのが研究の主体であるが、今回の試験のように降圧薬、中でも降圧作用に最も優れた効果を発揮するCCBを使用した高血圧患者に対する前向き臨床試験は初めての試みである。結果的にアゼルニジピン群とアムロジピン群の両群でプラークの退縮が認められた。ただし、血圧降下度あるいは追跡時血圧ブラス

ク容積変化率に相関は認めなかった。これまで報告された血圧介入試験と比較すると、NORMALIZE試験ではアムロジピンにより血圧は5～6 mmHg収縮期で低下し、追跡時血圧を約123 mmHgまで低下させているが、プラークの進展は認めなかった。この研究ではコントロール群で血圧に変化はなく、プラークは2.3%増加していたが、アムロジピン群では0.2%の進展にとど

まり、退縮には至らなかったが、プラークの進展を阻止したことを強調している。NORMALIZE試験は対象患者が高血圧でなく、正常血圧である点や降圧が比較的ゆるやかである点がALPS-J研究と異なる。しかし、高血圧患者が対象ではないためコントロール群がおけたことで、血圧のバラツキが広範囲となり、血圧とプラーク進展に相関を見出したこともこの研究の特徴といえる。またオルメサルタンのプラーク退縮効果を検証したOLIVUS研究⁶⁾ではコントロール群(ARB以外の降圧薬)と同等の降圧効果があったにもかかわらず、オルメサルタン群で有意にプラークが退縮していた。この研究は降圧薬同士の比較であり、血圧とプラーク量の相関は認めず、むしろARBが降圧以外の多面的効果を保持しているためプラーク退縮を認めるとして、降圧薬での血管保護効果などでの差別化を主張している。

また今回のプラーク退縮率の程度をプラーク退縮効果については確立しているLDL-C低下を介入に用いた試験と比較しておく必要がある。COSMOS試験はロスバスタチンを用いた我が国で施行された介入試験である。COSMOS試験ではLDL-Cが平均で78 mg/dlまで低下し、観察期間18カ月でのプラーク退縮率は5%であった。この退縮率はALPS-Jの退縮率と同等であったが、ALPS-JのLDL-Cが100 mg/dlであったことを考慮すると、LDL-C以外の何らかの要因で退縮を大きくしていた可能性が推測される。

2) プラーク退縮の機序を明確にすることも本研究目的の一つであった。降圧薬の介入であるから、降圧との関係を検討したが、結果に示す通り相関は認めなかった。降圧との相関を検討するのであれば、降圧にある程度のバラツキが必要であり、コントロールをおけない高血圧患者が対象であることから、用量設定を変えて、血圧のバラツキを大きくするなどの試験デザインの工夫が必要であった。プラーク退縮の機序

を血圧やLDL-Cで説明できないのであれば、プラーク退縮に関与する因子の探索も必要である。そこで、炎症マーカーとプラークの関連も検討した。介入前後の比較でhs-CRPやMCP-1の減少、アデポネクチンの上昇を認め、これらの動く方向にプラーク量も変化していたが、有意な相関は認めなかった。ただ、アデポネクチンが上昇すればプラークは退縮の方向に向かう傾向を認めたが($r=0.20$, $p=0.077$)、統計学的有意差は検出できず、症例数が足りないためのパワー不足と思われた。

3) IVUSをエンドポイントにした研究であるにもかかわらず、脱落例が多かったことが最大の反省点である。今回の研究ではIVUSによるプラーク変化率のバラツキが当初設定した量より小さかったため、症例数が少なくとも非劣性が証明できたが、ペアで評価に耐えうるIVUS画像が得られなかった点は今後の臨床研究の課題である。この原因はPCI術者はプラーク容積測定可能と判断したが、コア・ラボでのIVUS解析で、解析不適と判断された症例が多かったことによる。

4) 順天堂大学5付属病院で実施した初めての多施設前向き臨床試験である。多施設とはいえ順天堂大学の付属病院であることから、プロトコール作成や患者登録は比較的順調であった。ただし、登録後の脱落が多かったことは、理由の如何を問わず大きな反省点である。

5. 今後の展望

血圧とプラーク退縮の相関は今回の研究では認めなかったが、その関連は引き続き探索する必要がある。また同等の降圧を示す場合、降圧薬による差異、例えばCCBとARBの差なども検討課題である。最近、血圧の下げ過ぎ懸念、すなわち拡張期血圧を下げ過ぎると冠動脈事故が増加することが報告されているが、冠動脈プラーク退縮効果でも同様の現象が起こるかを検討す

る必要がある。こういった課題を解決するには前向き臨床試験で検証することが第一であることは言うまでもないが、予算や症例数などで実施が難しいことを勘案すれば、これまで施行したIVUS研究をまとめた日本のメタ解析が最も効率よく結果が得られる手段と考えられる。

一方、今回の研究ではCCBのプラーク退縮効果の機序が解明できていない。その機序を考える上でバイオ・マーカー（降圧に関与するレニン・アルドステロン系や炎症性サイトカイン、酸化マーカー）がプラークの進展・退縮に関与しているかを検討することは重要な課題である。さらに最近の冠動脈画像診断の流れはプラークの量から質へと課題は移ってきており、降圧とプラークの安定化（プラーク内の脂質分量や線維性皮膜の厚さ）の関連も今後の注目点である。

また、試験の質を向上させることも今後の多施設臨床試験の課題である。すなわち試験計画書に記載した通りの症例を少ない脱落で、プロトコルを遵守して遂行することである。そのためには1)各施設の臨床試験への意欲を向上させ、早期に試験を完結させること。すなわち、プロトコル作りから、各施設の試験担当実務者を参加させ、研究意義や研究計画書を充分理解し、動機づけを図り、対象患者を早期に登録すること。2)試験の管理体制を整えること。臨床試験が始まると、忙しい日常臨床に忙殺され、試験のプロトコル（登録基準や管理）を忘れることも多い。試験登録や患者の試験スケジュール管理をCRCや研究秘書などに担当してもらうこと。3)試験を開始すると実務的な不具合が生じ、場合によってはプロトコルの登録基準や除外基準の手直しが必要なものもある。この点を中間検討会を頻回におこない、より実行性の高いプロトコルへの修正をおこなうこと、などがある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：宮内克己：講演料（アステラス製薬、MSD、興和創薬、サノフィ・アベンティス）、代田浩之：講演料（アステラス製薬、アストラゼネカ、MSD、興和創薬、第一三共、日本ベーリンガーインゲルハイム、ファイザー、持田製薬）、研究費・助成金（インターベンションのエビデンスを創る会、サノフィ・アベンティス、生産開発科学研究所）、寄付金（アステラス製薬、アストラゼネカ、MSD、興和創薬、サノフィ・アベンティス、第一三共、大日本住友製薬、武田薬品工業、田辺三菱製薬、日本心臓財団、日本ワックスマン財団、ノバルティスファーマ、バイエル薬品、ファイザー、ボストン・サイエンティフィックジャパン）

文 献

- 1) Okazaki S, et al: Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation* 110: 1061-1068, 2004.
- 2) Hiro T, et al: Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome study]). *J Am Coll Cardiol* 54: 293-302, 2009.
- 3) Takayama T, et al: Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). *Circ J* 73: 2110-2117, 2009.
- 4) Kojima T, et al: Azelnidipine and amlodipine anti-coronary atherosclerosis trial in hypertensive patients undergoing coronary intervention by serial volumetric intravascular ultrasound analysis in Juntendo University (ALPS-J). *Circ J* 75: 1071-1079, 2011.
- 5) Nissen SE, et al: Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 292: 2217-2225, 2004.
- 6) Hirohata A, et al: Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLIVUS (impact of OLmesarten on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) trial. *J Am Coll Cardiol* 55: 976-982, 2010.