

(9) 臨床試験に参加する医師研究者へのインセンティブ

(10) 研究資金とくに公的研究資金の供給と評価

「治験」とは、製薬会社がスポンサーとなり新薬申請あるいは適応拡大申請のために行われる臨床試験である。臨床試験には、製薬会社のスポンサーで市販後に行われる（通常は大規模な）市販後臨床試験や、公的研究費を用いて行われる医師研究者主導型の研究、更にはとくにこのような支援無しで行われる自主臨床試験が含まれる。

さて治験あるいは製薬会社スポンサーの市販後臨床試験に関しては、GCP (Good Clinical Practice) あるいはこれに準じた GPMSP (Good Post Marketing Surveillance) としてその倫理性と科学性とを保証する仕組みができ上がっている。これは日・米・欧の三極の規制当局と製薬業界との国際合意 ICH-GCP (ICH は「国際ハーモナイゼーション」の略称) を受け、わが国では 1998 年から完全施行されている。GCP とはヒトを対象とする臨床試験の計画・実施・記録および報告に対する国際的な倫理的科学的品質基準であり、この遵守によって被験者の権利・安全性および福祉が世界医師会による「ヘルシンキ宣言」に基づく原則に沿った形で保護され、臨床試験データは信頼できるといふ公的な保証が与えられる。この GCP に応えるため、少なくとも製薬会社主導の試験に関しては、上記のインフラストラクチャのかなりの部分がわが国でもようやく整備された。CRC の主要施設への配置やこれを派遣する SMO (Site Management Organization) の設立、施設側の体制整備、モニタリングや監査による品質保証の定着、製薬会社の体制整備、そしてメディアを通じた患者リクルートや教育も開始された。生物統計学の認知もその現れであり、製薬会社や CRO には修士レベル以上の統計実務家が配置されるようになった。しかし、医師研究者主導の市販後の臨床試験に対するインフラストラクチャはまだ未整備である。標準治療に直結する evidence は実はこのような市販後の臨床試験によって生み出されることが多い。わが国で evidence の生れなかった事実、生物統計学を含むこのような試験実施のインフラストラクチャが未整備であった結果に他ならない。

なぜ統計学が不要であったかは、わが国医学界の臨床研究軽視と根は同一である。戦後渡米した日本の俊英医学者は、言語・免許の壁から基礎医学研究の基盤

を日本に導入した。これは現在花を咲かせ、一方、臨床医学の研究基盤は形成されなかった。これまでの新薬開発・薬事制度がこれに拍車をかけた。類似薬を先例通りに開発すれば認可され、保険制度の中で利益を確保できたから。わが国の臨床試験の歴史は長い、残念ながら最近までの統計の応用はお作法であり、科学研究・技術評価の道具では必ずしもなかった。

3. 医薬品開発・標準治療確立のために行われる臨床試験

医薬品開発あるいは標準治療開発のために行われる臨床試験の流れを表 1 に示した。

健康人に対して行われ安全性を検討するのが第 I 相、患者に対して行われ、漸増的な有効性の検討がなされるのが前期第 II 相（海外では IIa と呼ばれる）である。この段階では、用量に関してランダム化したいいくつかの群を設定する場合も、群別あるいは個人内で用量を漸増するデザインの双方が存在する。試験薬の安全性が十分検討されていない段階であるので、後述する「盲検」（どの薬剤を用いているのか区別できなくする工夫）無しで試験が行われることもある。対象者数を増やし、有効性と安全性のバランスから臨床用量の選択を行うのが後期第 II 相 (IIb) である。通常は、有効成分を含まないプラセボを含んだ 3 から 5 群が設

表 1 臨床試験の進め方。

	通常の薬剤	抗がん剤
第 I 相	<ul style="list-style-type: none"> 健康人対象（専門施設） 単回、連投試験 安全性検討、薬物動態 	<ul style="list-style-type: none"> 通常は患者対象 複数スケジュール、増量 MTD・推奨用量決定
第 II 相	<ul style="list-style-type: none"> 患者対象、通常並行群 有効性の検討、用法用量の決定 安全性の検討 	<ul style="list-style-type: none"> 患者対象、通常単行群 腫瘍縮小による有効性の確認 安全性（毒性）の検討
第 III 相	<ul style="list-style-type: none"> 患者対象、通常並行群 標準治療との非劣性（優越性）か プラセボとの優越性の検証 	<ul style="list-style-type: none"> 日本では市販後 標準治療との比較（通常組合わせで）

MTD: Maximum tolerated dose

定され盲検下で試験が実施される。次の第 III 相では、他に有効な対照薬が存在しない場合にはプラセボ対照、広く使われている対照薬が存在する場合にはその薬剤を対照として、当該試験薬の有効性が検証される。副作用（国際標準では有害薬物反応）対策の点で患者のリスクが過大とならない限り、盲検下で試験が実施されるのが普通である。プラセボを対照とした場合には、試験薬の優越性を検証するように、すなわち群間差の検定が有意となる確率（検出力）を一定以上にしよう試験が設計される。通常、検出力は 80-90% に設定される。実薬が対照である場合には、この優越性か、試験薬がある程度以上劣ってはいないことを検証する「非劣性試験」が設計される。わが国の治験では、それぞれの相で対象となる患者数は、おおよそ、第 I 相で 20-30 人、前期第 II 相で 30-100 人、後期第 II 相で 100-400 人、第 III 相で 200-500 人程度である。

臨床試験において有効性を測定する指標・変数がエンドポイントである。例えば降圧剤開発のエンドポイントは血圧（の降下作用）、高脂血症なら総コレステロールか LDL コレステロール（の降下作用）がエンドポイントであり、これらを指標として新薬が開発されている。しかしこれらは、患者の立場に立った場合には、必ずしも生存や QOL に直結するとは限らない。降圧剤であれば、最終的な目標は血圧のコントロールを通じて脳卒中に代表される循環器系疾患を予防することである。抗高脂血症薬も主な目標は冠動脈疾患の予防である。これら最終的なエンドポイントを対象として、標準治療を確立するために行われる臨床試験は mortality・morbidity 試験と呼ばれるが、対象とした疾患の発症頻度が必ずしも高くないため、また多くのリスク因子がその発症を修飾し、後述の言葉で言えば誤差的バラツキが大きくなるため、数 1000 例ときには 10000 例を超える症例数を必要とする巨大研究となるのが普通である。当然、試験の計画から解析までには数年から 10 年を費す。有望な薬剤をできるだけ早く患者の手元に届けるため、また化合物の特許を保護し製薬会社对新薬開発のインセンティブを与える観点から、このような mortality・morbidity 試験は市販後に、しばしば製薬会社とは独立に医師研究者主導型で行い、これに先立つ認可はこれらの最終的なエンドポイントと疫学的に高い相関を有するエンドポイント評価でなされることがある。この意味で、最終的なエンドポイントに替わるエンドポイントを代替エンドポイント（surrogate endpoint）と呼ぶ。抗癌剤開発に

表 2 最近 10 年の臨床試験の歴史。

1993.9	ソリブジン事件
1996.5	ICH-GCP (E6 ガイドライン) 国際合意
1996.6	薬事法改定
1997.3	答申 GCP, 省令 GCP 通知
1997.4	医薬品機構誕生
1997.7	医薬品・医療機器審査センター誕生
1998.4	GCP 完全実施
1998.8	ICH-E5 ガイドライン「海外臨床データ受け入れにおける人種要因差」通知
1998.11	ICH-E9 ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」通知
2002.7	薬事法改定
2003.6	「医師主導の治験の実施の規程」通知 「臨床研究に関する倫理指針」通知

における腫瘍縮小も代替エンドポイントである（毒性が強く健常人への投与が行えない抗癌剤等では、臨床試験の組み立てがかなり異なっているがここでは省略しよう）。

さて、わが国の臨床試験を取り巻く環境と実施状況は、表 2 に示すように最近 10 年間で大変革を迎えた。その引き金は前述の国際ハーモナイゼーション (ICH) であり、1993 年 9 月から 11 月の間に 15 人が副作用で亡くなったソリブジン事件であった。ヘルベスに対して開発された治療薬ソリブジンが（頻用されていたが、当時承認されていたのはわが国のみの）5FU 系統の経口抗癌剤の代謝を阻害し、重篤な薬剤相互作用を引き起こしかねないことは基礎的検討から事前に認識されていた。しかも治験中には死亡例も発生していた。しかしながら、これらの事実は軽視され、認可とそれに引き続く活発な宣伝活動により一気にソリブジンが使われ犠牲者を頻出させた。治験の質と審査体制の問題が明らかとなった本事件が主なきっかけとなり審査体制が見直され、新設の医薬品審査センターに、生物統計家 2 人が初めての統計専門審査官として厚生労働省内部に迎えられた。

製薬会社主導であれ、医師研究者主導であれ、ICH-E9 ガイドライン「統計的原則」によって臨床試験に携わる試験統計家には「適切な資格と経験 (appropriately qualified and experienced)」が要求されるに至った。試験統計家の地位はわが国でも確立し、その要件と基本的な考え方も国際標準化されたといつてよい。民族差に関するガイドライン (E5 ガイドライン) により、海外データを新薬申請に公式に用いることも可能となった。現在の状況は、既存の海外データを利用して国内

の治験をいかにして「サボるか」から、国際的な同時承認を目指して臨床試験をいかに国際展開するか、日本人に対する標準的な治療をいかに確立するか、再生医療や遺伝子治療などの最先端医療の臨床試験をいかに迅速に行うか、DNP チップなど遺伝子情報も生かし個別化を目指した医療（テーラーメイド医療）の開発研究をいかに展開するかに移りつつある。臨床統計・生物統計の input はますます必要とされる状況が現出しつつある。

4. 臨床試験の目標と方法論の貢献

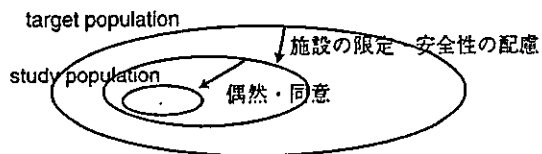
臨床試験計画時の目標は、統計的には次の3点にまとめられる。

1. **Clarity**：ランダム誤差を小さくし、研究の精度を向上させる
2. **Comparability**：治療群間の比較可能性（研究の正確性）を向上させる
3. **Generalizability**：結論の一般化可能性を向上させる

現状の我々の知識水準では発生理由を同定できず（あるいはその必要はなく）、ランダムとみなさざるをえない（あるいはランダムとみなして操作上は差し支えない）バラツキをランダム誤差と呼び、これを小さくすることが clarity の要求である。このためのもっとも強力な対策はサンプルサイズを増やすことであり、あるいは誤差の小さな反応変数をエンドポイントとすることである。予後に大きな影響を及ぼす予後因子を計画時から考慮し（ランダム化を層化して行う、あるいは後述の動的割付け法の変数に用いる）、解析時に層別あるいは数学モデルにより調整することによっても研究の精度は向上する。測定やデータ管理における品質管理も重要な手段である。

Comparability の要求とは、系統誤差すなわちバイアスを減らすことに対応し、研究の正確性を向上させることと言い替えてもよい。もっとも強力な手段はランダム化であり、既知の因子については、層化要因あるいは動的割付け法の変数として考慮する（当然解析時には、精度を上げるため調整の対象とすべきである）ことも重要な手段である。介入手段（通常は薬剤）の種類を医師・患者双方に対し識別不能とする2重盲検法は患者選択と管理・評価にわたって comparability を高く保つための手段である。なお、2重盲検試験で

ランダム化 randomization 内的妥当性の保証
無作為抽出 random sampling 外的妥当性の保証



無作為抽出：多くの統計理論において理論上重要な概念であるが、臨床試験においてはほとんど現実味をもたない。私見であるが、不用で誤解を招く概念。

Senn, S(1997), *Statistical Issues in Drug Development*, Wiley: glossary.

図2 ランダム化と無作為抽出。

は、データ管理や解析の担当者も盲検化されており、この意味で3重盲検と呼ぶほうがふさわしい。

リストの最後にある generalizability は、しばしば混同して用いられる無作為抽出（random sampling）とランダム割付け（random allocation）を対比させることにより理解がしやすくなる。図2に示すように、臨床研究では、研究成果を適用する目標集団（target population）と実際に研究が行われる対象集団（study population）の間には数の上でも質の上でも大きな隔たりが生じる可能性が高い。まず、安全性の考慮から患者除外条件が設定され参加施設の選択がこれに続く。（例えば試験参加医師の外来担当日にたまたま来院したなど）ランダムに対象が選ばれる側面も多少はありうるが、研究に同意し参加する患者はランダム標本とは考えられない。すなわち、臨床試験研究においては（世論調査や社会調査などで統計手法の妥当性の根拠となる）無作為標本やこれを保証する無作為抽出は存在しない。この、偏りを含み得る対象集団から妥当な結論を引き出すための方法がランダム化であり、この妥当性を internal validity と呼ぶ。比較試験結果の検定に際しては、無作為標本であることは必ずしも前提として必要ではなく、ランダム化によっても、検定の妥当性は保証される（なお、臨床試験においては、E9の翻訳において無作為化でなく「ランダム化」を標準用語として採択した。これは、後述するように単純な無作為化ではなく、多様な患者背景のバラツキを減ずるように、ランダムな要素を伴って割付けが行われる実態を強調するためである）。

したがって、厳密に言えば、得られた結論の適用範囲は当該の対象患者のみであり、この結論が目標集団まで外挿できるかどうか一般化可能性あるいは外的

妥当性 (external validity) の議論である。対象集団の背景分布が目標集団のそれと著しく異なる場合には一般化可能性は低いだろう。患者を性・年齢・疾患重症度などの背景要因によって層別し、これによって得られる部分集団 (層) を解析し治療効果の差が層毎に異ならないなら、あるいは多施設共同試験では、施設内の治療効果差が施設毎に大きく異ならないなら、一般化可能性は高いだろう。アメリカの薬品・食品の認可当局 FDA (Food Drug Administration) は、第 III 相試験を最低 2 つ行うことを原則として義務付けている。これも一般化可能性を高めるためであり、メタアナリシスも一般化可能性を検討する手段である。

5. バイアスの制御とランダム化

偏り (バイアス) とは何らかの原因により、結論が系統的に真実からずれる現象であり、臨床研究においては以下の 3 つが主な原因とされている。

- (1) 対象の選択
- (2) 試験の実施 (情報収集と評価)
- (3) 交絡 (Confounding)

交絡とは、患者反応に影響を及ぼす因子の分布が群間でアンバランスとなり、介入効果が正しく反応に反映しない現象である。重症の患者に薬剤が選択的に投与される結果、薬剤投与群が非投与群に劣る現象がその例である。臨床試験においては、上記 (2) に対しては盲検化によって、(1) と (3) とくに未知の因子による交絡に対してはランダム化による防止策が採用される。そして、臨床医学に対する統計学の最大の貢献はこのランダム化の導入であり、技術評価として 1930 年代に R.A. Fisher によって提唱された実験計画法とされている。新種や肥料を評価する農事試験を対象として Fisher が創案した実験計画法の基本的な考え方は、以下の概念にまとめられる。

1. バラツキの大きさを評価し、同時に推論の感度を向上させるための反復
2. 系統的なバラツキを小さくするための局所管理
3. 局所管理によっても除去しえない潜在的な、あるいは未知の要因によるバラツキを偶然誤差に転化し、確率論に基づく評価を可能とする、言い替えれば平均的に均質で比較可能な群を作るためのランダム化

4. 多数の因子の影響を効率的に評価できるよう、それらを同時に変化させて割付けを行う多因子要因実験

Fisher の実験計画法は、1947 年に英国 Medical Research Council によって開始された結核患者に対するストレプトマイシンの評価に採用され、その成功を通じて、臨床試験においても方法論としての有効性が確立されたと考えられている。臨床試験において、1 はそのまま採用された。2 は農事試験においては圃場をブロックという区画に分割することによって達成されるが、臨床試験においては重要な予後因子や参加施設で患者を事前層別することによって行われる。同一の患者に異なる治療を行う (経口薬の場合であったら日を変えて、塗布薬であったら場所を変えて) クロスオーバー試験は、患者個人をブロックとした研究計画である。3 は、説明と理解の上での同意という農事試験には存在しない重大な倫理的問題を引き起こしたが、臨床試験にも採用され、4 は、癌や循環器の大規模な予防研究等において積極的に採用されるに至っている。

6. 臨床試験に対する生物統計家の貢献

臨床試験に携わる生物統計家の役割の第一は、これまでの知識・先行研究を受け、臨床家との討議を通じ、データ解析によって証明できる形に仮説を設定することにある。このためには何をもって試験治療を有効とするか、いわゆる研究のエンドポイントを設定することが前提となる。新しい分野であれば、このエンドポイントの信頼性・妥当性を事前に評価することも必要となる。ランダム化試験の場合に割付けの方法を検討すること、仮説を証明するために必要最小な症例数を設定すること、偏りのない、かつ感度の高い解析法を提案すること、より探索的な相においてはデータを適切に要約するモデルを検討することも統計家の役割であり、参加患者の利益を考慮し、不必要に試験を継続しないような中間解析の方法も事前に検討される。実際のデータ解析・報告書作成に協力することも、もちろん統計家の役割である。以下、統計家の課題をやや詳しく述べよう。

- (1) 証明すべき仮説は明確に、データ解析によって検証できる形に述べられているか。

検定によって新しい治療法が有意に優れることを示

す場合が多いだろうが、毒性が強い実施が困難な標準治療に対しては、試験治療の存在意義を非劣性（著しく劣っていない）の形で示せば十分な場合もある。この場合には閾値の設定と試験感度（assay sensitivity：本当に有効な治療が「有効」と結論されるかどうか）の確保が問題となる。後者は試験の品質管理に依存するところ大である。

現在、非劣性の検証は、臨床的に同等とみなせる差を試験治療に「上乗せ」して「明らかに劣る」という仮説を棄却し「同等以上」であることを示す検定に準じた方法と、試験治療と対照の効果の差（あるいは比）の信頼区間を計算し、これを上記の許容できる範囲と比較する方法とが用いられている。

(2) サンプルサイズの設定の根拠と方法は妥当か？

実は「必要サンプルサイズ」はきわめて曖昧で、およそその目安を与えるにすぎない。結局は、当該分野である程度のコンセンサスを得て「臨床的に意味のある差」を設定し計算するのが実態である。十分なサンプルサイズが確保できないことが明らかならば、（必要なら海外との共同研究の形で）メタアナリシスを初めから考慮した計画とすることも考えられる。また、十分な事前情報が存在しない場合には、盲検化でこれまでのデータを中間解析し、必要サンプルサイズあるいは（長期追跡研究の場合であれば）追跡期間を延長することも行われる。最近では、独立データモニタリング委員会が開鍵した解析を行い、その結果に基づき症例数追加・追跡期間延長勧告を行う試験デザインの妥当性が議論されている。

(3) 割付け方法は妥当か？

盲検化が実施困難ながんの多施設共同研究においては、ファクシミリや電話さらには Web を用いた中央登録法はすでに常識化されている。盲検化が可能な（試験の）場合であっても、試験実施状況を迅速に把握し予後要因の偏りを防ぐ意味で、中央登録が行われる例が増えてきた。

割付けにおいて層別するとすればどのような要因を用いるか、それまでの患者の登録状況（背景要因の分布）に応じ偏りがより小さくなる方向に割付ける可能性を増やす「動的割付け法」を用いる場合には、どの因子を用いるか、施設をどう考慮するか、などが問題となる。層別要因はせいぜい 1-2、動的割付けの場合なら施設以外に 2-5 程度の因子を考慮することが可能

である。施設に関しては、予見性を少なくし、かつ治療群の偏りを防ぐために動的割付けの因子とするか、極端な偏りが生じないように調整法（偏りの大きさに応じて割付確率を変える「偏コイン法」など）が用いられている。

(4) 中止・脱落・治療不遵守（違反例）例の取扱い は妥当か？

研究の目的をよく理解し、また取扱いによって選択バイアスがどのように生じるかを予測すれば、症例の取扱いは多くの場合はほぼ自明である。例えば経口剤を用いた予防研究の場合であつたら、いわゆる intent-to-treat の方針に従って、有害薬物反応や患者の（途中での）投薬拒否例は分母から除くべきではないことは明らかである。有害薬物反応あるいは飲みにくさ自体が薬の負の効果であり、患者選択によって予後不良の可能性の高い患者が除かれるからである。一方、治療開始後の不適格判明については、その判定が割付けられた治療群や、治療結果に依存していないことが示されれば、解析から除くことも当然ありうる。現在では、有効性と安全性について解析対象集団を事前にプロトコルに定義するのが普通である。また、対象の取扱いによって結果がどのように変化するか「感度解析」を行うことを明記するプロトコルも増えている。

(5) 解析計画は妥当であるか、また解析結果の解釈は適切か？

検定のみならず、治療効果の推定を行うべきであることが近年強調されている。もちろん、その前提として、治療効果を単一のパラメータに縮約できるかどうかの検討が必要であり、推定結果の信頼性も信頼区間という形で示さねばならない。なお、予後に影響しない因子については、それが群間で偏りがあつたとしても、調整に用いる必要はない。逆に予後に強く影響する因子については偏りが存在しなくとも解析感度（精度）を上げる意味で調整に用いるべきであり、このことはプロトコルに事前に明記することが望まれる。調整の方法としては、層別と結果の併合（連続反応変数なら分散分析、0-1 あるいは順序反応変数あるいは Time-to-event なら Cochran-Mantel-Haenszel 流のアプローチ）あるいは回帰分析型の統計モデル（連続反応変数なら重回帰分析、0-1 反応変数ならロジスティック重回帰分析、time-to-event であつたら Cox 回帰）を用いるという 2 つのアプローチが用いられる。前者はラン

ダム化に確率計算の基本を置く design-based な解析法であり、後者は説明変数と反応変数の間の関連、および反応変数のバラツキに確率モデルを想定することから、model-based な方法と呼ばれている。

繰り返し測定データに対する Generalized Estimating Equations, 混合効果モデル, 並べ替え検定など高度・コンピュータインテンシブな手法の利用も, 統計パッケージの普及もあってはもはや常識的である。

(6) 中間解析

予想以上の効果が早期から試験治療群に見られた場合,あるいは逆にこれ以上試験を継続しても試験治療の優越性(あるいは非劣性)を証明できないことが強く予想された場合に,試験を打ち切るための統計的な基準・方法が種々考案されている。代表的な方法が,事前に設定した回数の検定を多重性を考慮し行う群逐次検定(group sequential method)である。しかし,統計的基準以上に重要なことは,迅速に解析に必要なデータを収集・集計する統計センターを含むデータ管理体制であり,また,研究者とは独立な立場で評価を行うことのできる独立データモニタリング委員会(効果・安全性評価委員会)の存在である。データ固定の方法,試験途中での固定に適した調査票の設計も実務上は重要である。

臨床試験の統計的側面に関する参考文献

臨床試験の計画と統計解析に要求される水準は,近年きわめて高くなりつつあり,その状況を見るには最初の2つのガイドラインが適切であろう。1992年のわが国の統計解析ガイドラインは,2)の国際合意(ICH)ガイドラインを受け廃止された。臨床試験の統計的側面について全般については3,4)が,大規模試験の実施については5)が,がん臨床試験については7,8)が優れた教科書である。6)は入門として価値がある。最近の動向を知るには9)が参考となろう。サンプルサイズの設定については10)がまとまっている。11)から15)は最近の教科書で,11)はがんを中心とし倫理面の記述が多いことが特徴。13)は新薬開発を対象としているが,皮肉とウイットの効いた著述スタイルが面白い(日本語訳は困難)。12)はアメリカ最大のがん共同研究機構 SWOG の統計センター

のスタッフによるコンパクトな医師向けのテキスト。14)は臨床薬理全般の教科書であるが,医薬品開発と統計的側面にも詳しい。16)は専門家向けの包括的な参考書(辞典)である。17)は,わが国のがん共同研究機構である JCOG のプロトコルマニュアルであり,実務上きわめて詳細かつ有用である。

- 1) 薬審第 335 号 (1996 年 5 月 1 日):「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン (E3)」。
- 2) 薬審第 1047 号 (1998 年 11 月 30 日):「臨床試験のための統計的原則 (E9)」。
- 3) Pocock (著)・コントローラ委員会訳:「クリニカル・トライアル」,篠原出版,1989。
- 4) Friedman, L.M., Furberg, C. and DeMets, D.: *Fundamentals of Clinical Trials*, Third ed. Springer, 1998。
- 5) Meinert, C.: *Clinical Trials*, Oxford Univ. Press, 1986。
- 6) 折笠秀樹:「臨床研究デザイン」,真興交易医書出版社,1994。
- 7) Leventhal, B. and Wittes, R. (著)・福島雅典・大橋靖雄(監訳):「がん臨床研究の方法」,メディカルブックサービス,1995。
- 8) Buyse, M. et al. ed.: *Cancer Clinical Trials*, Oxford Univ. Press., 1985。
- 9) Thall, P.: *Recent Advances in Clinical Trial: Design and Analysis*, Kluwer Academic Publications, 1995。
- 10) Machin, D. and Campbell, M.: *Statistical Tables for the Design of Clinical Trials*, Blackwell Scientific Publications, 1987。
- 11) Piantadosi, S.: *Clinical Trials, A Methodologic Perspectives*, Wiley, 1997。
- 12) Green, S., Benedetti, J. and Crowley, J.: *Clinical Trials in Oncology* second edition, Chapman and Hall, 2003。
- 13) Senn, S.: *Statistical Issues in Drug Development*, Wiley, 1997。
- 14) 日本臨床薬理学会編:「臨床薬理学 第二版」,医学書院,2003(とくに I 章 E. 医薬品の開発)。
- 15) 丹後俊郎:「無作為化比較試験」,朝倉書店,2003。
- 16) Redmond, C. and Colton, T. ed.: *Biostatistics in Clinical Trials*, Wiley, 2001. (Wiley Reference Series in Biostatistics)。
- 17) JCOG プロトコルマニュアル
<http://jcogweb.res.ncc.go.jp/>

(おおはし・やすお, 東京大学大学院医学系研究科,
NPO 法人・日本臨床研究支援ユニット理事長)

日本メディカルライター協会 (JMCA) 第3回総会・講演会 —演題1—

日本の医療情報伝達分野における問題点

日本メディカルライター協会代表理事
東京大学医学系研究科生物統計学/疫学・予防保健学
NPO 日本臨床研究支援ユニット理事長

大橋 靖雄

はじめに

保健、医療に関する情報は膨大であり、正確な情報を入手するのは難しいことである。情報のなかには正確でないものも多く、伝え方がよくない場合もある。また、受け取る側にそれだけの力がないため誤って受けとめられ、健康や医療の水準を悪い方向におとしめる可能性もあるだろう。逆にいうとコミュニケーションを円滑にし、効率的にすることによって、医療や保健の水準を上げることもあるかもしれないのである。効果のない抗がん剤を開発するよりも、そのほうがどれだけ国民の健康に寄与するかもしれない。

EBMには、evidenceを作り、評価・伝達し、利用するというステップがある。evidenceは臨床研究や疫学研究から生まれるが、われわれはそれを伝える努力をこれからしていかなければならないのである。

医学研究情報の氾濫

Index Medicusは1800年代末からある抄録誌である。東大図書館では現在のように情報検索にPubMed, Medlineを使用する前には、このIndex Medicusが並んでいる書庫が入り口のところにあった。あるとき、Index Medicusの重さを量ってみたところ、抄録誌が1年間で50 kgを超えていた。現在、その情報量はこの何倍にもなっており、コンピュータを使わなければ見ることができなくなっている。この膨大な情報のなかから必要な情報をいかに見分

けるかという観点から、Critical Readingとか、Clinical Epidemiologyという、医師が情報をどう利用するかを教授する分野が出てきたのである。しかし、これが予防保健活動となると国民全体が利用することになるにもかかわらず、国民への教育はなく、国民を教育する立場の専門家の教育もされていない。

EBMのブームで、evidenceを作るということについては、医療関係者間にも理解が浸透しているといえるが、受け手がどう理解するかというevidenceを評価・伝達する視点が欠けている。どのような媒体に、どう発信するのか、つまり量と頻度と表現方法である。また、どの段階で発信するのかというのが医療では非常にクリティカルで難しい問題である。これらの問題にまだ答えはないが、いくつかの事例を紹介し、問題提起をしてみたい。

Physicians' Health Studyでのロイター報道事件

日本ではあまり知られていないが、1988年にPhysicians' Health Studyという大規模臨床試験にからんで起こったロイター報道事件について紹介したい。

Physicians' Health Studyはアスピリンが心血管死を減少させるか、またβカロチンが癌の発生を減少させるかを検討するために、無作為割付け、プラセボ対照、二重盲検、2×2 factorial デザインで行われ、2万2千人の医師が参加した試験である。1988年1月27日のニューヨークタイムズ等の主要紙に、心筋梗塞リスクがアスピリンを摂ることによって半減する

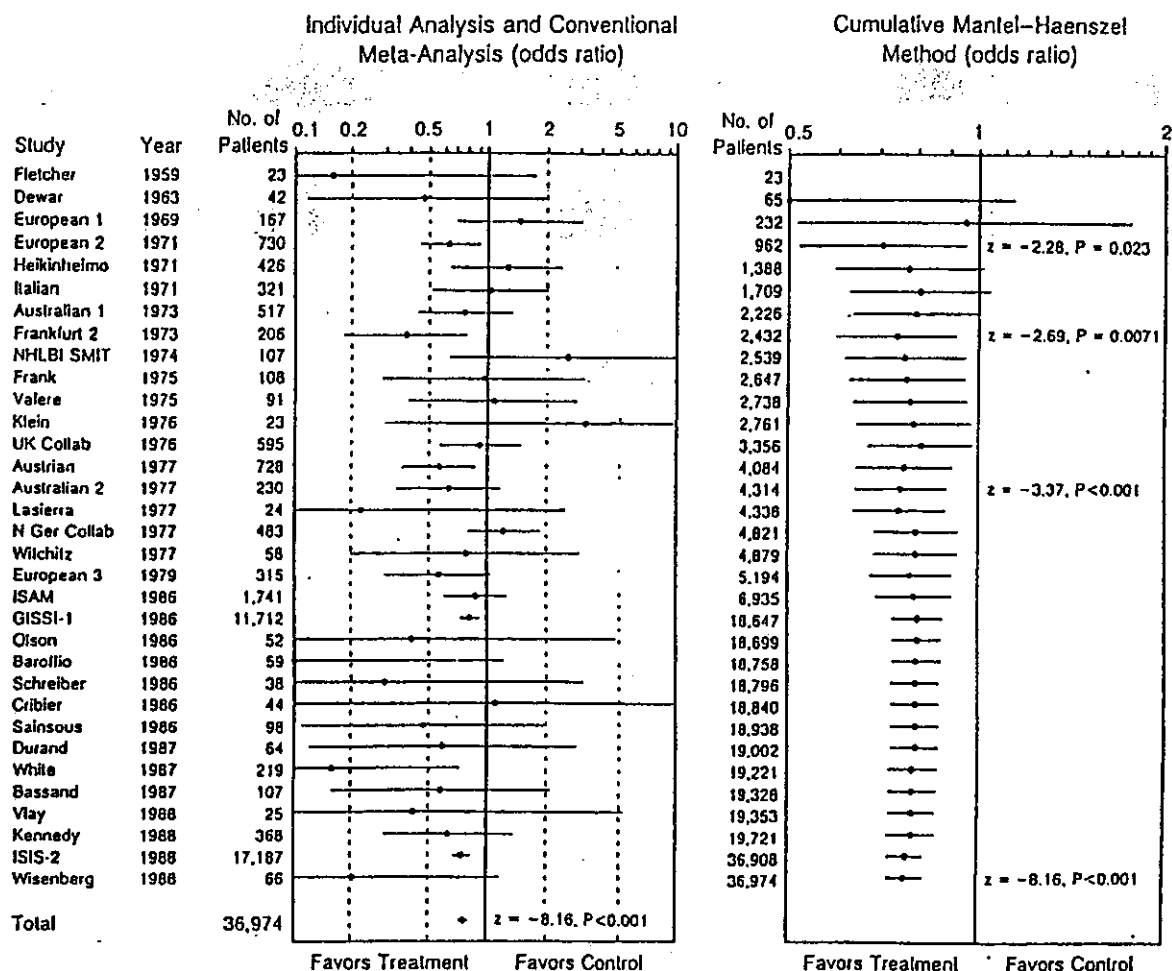


図 1

(Lau J, et al. N Engl J Med. 1992 Jul 23; 327(4): 248-54 より)

という記事が掲載された。

この結果は、「Ingelfingerの原則」に従い New England Journal of Medicine (NEJM) に報告された (N Engl J Med 1989; 321:129)。国民に対する影響が大きいため、1988年12月18日に中止勧告が出た後、緊急報告として論文が書かれ、2週間で審査終了、3週間で印刷され、1月28日に発行されたが、このような迅速な対応はおそらくこれまでなかっただろう。

「Ingelfingerの原則」とは、NEJMが1982年に経験した苦い事件を教訓にして、編集者である Ingelfinger が作った原則である。これは糖尿病患者を対象とした大規模臨床試験である the University Group Diabetes Program (UGDP) の結果から、経口の血糖降下剤を飲むことにより、心臓疾患死が増えるというデータが論文発表前にマスコミに流れてし

まったため、医師のもとに、「私が飲んでいる薬はあれではないか」という患者が殺到しパニックになったという事件である。この時、医師は情報をまったく持っていなかったため、その後NEJMは、研究者や医療者に情報が十分行き渡るまでは、一般への情報公開は禁止するとして、逆にそれを守らなければ論文を載せないという方針を作ったのである。そして、この教訓に従い1月21日に印刷論文250部をマスコミに送付し、1週間後の28日を解禁日としたが、ロイターが解禁日前にこれを報道してしまった。これに対し、NEJMは情報送付停止という報復措置をとったが、この報復に対して、試験に参加していた医師の間から「私はこの治験に参加していたが、もっと早く情報を提供すべきではなかったか。NEJMのやり方はあまりにも硬直的ではないか。12月18日の段階で

報道されていれば、全米で100人以上の命が救えたはずだ」と非難が起こったのである。

この事件は、情報の曖昧さとコミュニケーション、そして意思決定が複雑に絡み合い、慎重な対応を要求するという問題提示を含んでいる。そしてここにインフォームド・コンセントがからんでくることにより、さらに微妙な問題が生じてくるのである。

情報の流通と Cumulative Meta Analysis

図1はNEJMに1992年に報告された論文から引用したものであるが (Lau J, et al. N Engl J Med. 1992 Jul 23; 327(4): 248-54), 最近よく教科書に載るようになった例である。

急性心筋梗塞に対するstreptokinaseの有効性を検討した試験が1959年から行われているが、最終的にこの問題に決着がついたのは、GISSI-1というイタリアで行われた大規模なトライアルの結果からである。1万1000人を対象にした大規模臨床試験で、ポジティブなデータが出た。しかしそれでも十分ではなかったので、1988年に1万7000人を対象にしたISIS-2という試験を行った。ここで15%ぐらいのrisk reductionが証明され、streptokinaseが心筋梗塞に対して有効な治療であるということを世の中が認知するようになった。この知識が教科書に載るまでに、1959年に行われた最初の臨床試験から数えて30数年かかったわけである。もしCumulative Meta Analysisという手法ですべての臨床試験が登録され逐次解析されていたら、1970年の段階で決着がついていたことになる、この情報が適切に患者に流されていたら、1万1000人や1万7000人を対象にした二つの大規模臨床試験はおそらくは実施不可能ではなかったか、というのがこの著者たちの結論である。

情報がどこまで提示されているかによって、実はインフォームド・コンセントのあり方も変わる。ということは、臨床試験の根幹まで変わってしまうという事例である。

わが国でのマスコミ報道の事例から

プラバスタチン(メバロチン)は三共が創った新薬であるが、これによる脂質低下が心筋梗塞を減らすか、という仮説はスコットランドで行われた大規模臨床試験WOSCOPSで証明され、1995年のNEJMに

[illegible]

図2
(読売新聞 1995年11月22日より)

論文が掲載されている。これも「Ingelfingerの原則」に従って情報開示され、11月の米国心臓病学会の翌日に新聞報道がいつせいになされた。記事はすべて用意されており解禁日をもって流されたわけである。

しかし、このときわれわれは8000例を目標として、メバロチンの有効性を日本人で検証するための臨床試験の登録を行っていた。われわれはこの情報を1週間前に入手していたが、もしこれが報道されたら、患者の同意撤回がいつせいに起こり試験が中止になるのでは危惧した。三共としても最善を尽くすということで、びりびりとした緊張感のなか、マスコミ二十数社を集めてプレスリリースを行ったが、読売新聞の夕刊に小さな記事が出たのみで(図2)、WOSCOPSの結果を伝えたマスコミはほとんどなかったのである。患者からの同意撤回もほとんどなかった。

日本のマスコミは副作用については敏感で過剰なまでの報道を行うが、効いたということ、それがどういふ意味があるかということについてはかなり無頓着である。幸いこの臨床試験は、その後倫理委員会

が検討を重ね、日本人に対する情報が十分ではないから、WOSCOPSのデータがあったとしても継続すべきである、という結論が出されて進行された。現在8214例のフォローアップがすべて終わり解析を待つ段階である。もしあのとき、大新聞が大々的に1面で報道していたらどうなっていただろうか。これもまたコミュニケーションの怖さを考えさせられたひとつの事例である。

おわりに

「麦飯を食べたらコレステロールが下がった。したがって動脈硬化が改善する」等といった情報が新聞に載ることがある。これらの情報は比較のない1群のデザインであり、エビデンスレベルからするとほとんどゼロである。また、最近、インフルエンザ脳症に解熱剤であるボルタレンを使うと死亡率が上昇するという報道があった。正確な研究データは「オッズが10倍になった」のである。ところが新聞には「薬によって死亡が10倍になった」と出ている。オッズ比とリスク比を混同した例である。オッズ比とは、確率と1から確率を引いたものの比で、これが10倍

になったのである。基本的な疫学用語であるが、情報発信側が科学的な専門用語を知らないためしばしば誤解して使われている。先の麦飯のように、最近のダイエットブームを反映して、何々を食べるとやせる、といったあやしげな情報が氾濫しているが、さすがにこれではいけないということで、医師や専門家の立場から「さまざまな健康情報から真実を見きわめよう」という記事が一般雑誌にも載るようになってきている。

このように、国民は健康、保健、医療に関する情報を欲しがっているが、それが正しく選択され、適切なタイミングで、受け手を考えて流されているかという点、そうではないというのが現実である。JMCAでは、11月に行われるシンポジウムと公開講座を、“医学論文等のメディカルライティング”と“一般向け医療情報伝達”の二つの側面から計画しており、そのワーキンググループを発足させることにした。また協会をNPO化し、速やかにホームページを立ち上げ、必要な情報を適宜会員に発信できるようにしたいと考えている。

Original Article

Renoprotective Effect of Losartan in Comparison to Amlodipine in Patients with Chronic Kidney Disease and Hypertension—a Report of the Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study

Yasuhiko IINO^{*1}, Matsuhiko HAYASHI^{*2}, Tetsuya KAWAMURA^{*3}, Tatsuo SHIIGAI^{*4}, Yasuhiko TOMINO^{*5}, Kenichi YAMADA^{*6}, Takeyuki KITAJIMA^{*3}, Terukuni IDEURA^{*7}, Akio KOYAMA^{*8}, Tetsuzo SUGISAKI^{*9}, Hiromichi SUZUKI^{*10}, Satoshi UMEMURA^{*11}, Yoshindo KAWAGUCHI^{#1}, Shunya UCHIDA^{#2}, Michio KUWAHARA^{#3}, and Tsutomu YAMAZAKI^{#4}, for the Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study Investigators

A 12-month, multicenter (57 clinical institutions), randomized, open-labeled trial was undertaken to compare the efficacy of the angiotensin II receptor antagonist losartan and the calcium channel blocker amlodipine in patients with proteinuric chronic kidney disease (CKD) and hypertension. A total of 117 patients (79, chronic glomerulonephritis; 14, diabetic nephropathy; 24, other CKD) were randomly allocated into two treatment groups. Losartan and amlodipine exerted the same efficacy for blood pressure (BP) control; however, losartan significantly reduced the 24-h urinary protein excretion at months 3, 6, and 12, with the reduction of 20.7%, 35.2%, 35.8%, whereas amlodipine did not change the amount of proteinuria over the 12-month study period. When patients were stratified into groups according to the level of BP control at 3 months, the reduction in urinary protein excretion by losartan was evident in the group for which a BP of <140/90 mmHg was achieved, as well as in the group for which the goal BP (<130/85 mmHg) for treatment of CKD was not achieved. When patients were stratified according to baseline urinary protein excretion, those with ≥ 2 g/day showed a reduction in proteinuria by losartan of 23.3%, 39.4%, and 47.9% at months 3, 6, and 12, and those with <2 g/day showed a reduction of 18.5% and 31.2% at months 3 and 6, respectively. No fatal adverse

* Coordinating Committee. # Independent Data-Monitoring Committee.

From the ^{*1}Second Department of Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Japan, ^{*2}Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan, ^{*3}Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan, ^{*4}Department of Internal Medicine, Toride Kyodo General Hospital, Toride, Japan, ^{*5}Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan, ^{*6}Department of Internal Medicine, Sakura National Hospital, Sakura, Japan, ^{*7}Division of Nephrology, Showa University Fujigaoka Hospital, Yokohama, Japan, ^{*8}Department of Internal Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan, ^{*9}Department of Nephrology, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan, ^{*10}Department of Nephrology, Saitama Medical School, Saitama, Japan, ^{*11}Department of Medical Science and Cardiorenal Medicine, Yokohama City University Postgraduate School of Medicine, Yokohama, Japan, ^{#1}Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan, ^{#2}Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan, ^{#3}Homeostasis Medicine and Nephrology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan, and ^{#4}Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan. Address for Reprints: Yasuhiko Iino, M.D., Second Department of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5, Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan. E-mail: iinoy@nms.ac.jp

Received July 31, 2003; Accepted in revised form October 9, 2003.

events were experienced in either drug group. We conclude that losartan reduced proteinuria in patients with CKD and hypertension. This positive effect may contribute to the renal protective benefit of losartan, and is beyond the magnitude of BP control. (*Hypertens Res* 2004; 27: 21–30)

Key Words: losartan, angiotensin, proteinuria, hypertension, renoprotection

Introduction

On the basis of understanding the role of angiotensin II in circulation and renal functions, the relevance of intervention of the renin-angiotensin system (RAS) for therapy of hypertension and kidney diseases has so far been extensively discussed (1, 2). High blood pressure (BP) strongly affects the structure and functions of nephrons, and inversely, impaired renal function elevates the systemic BP level in patients with kidney diseases. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors are now one of the most frequently used drugs for hypertension, and a number of evidences are available with regard to the effect of ACE inhibition to ameliorate kidney diseases, especially proteinuria as a symptom (3). Indeed, in many clinical studies dealing with kidney diseases, proteinuria has been adopted as a surrogate endpoint, because proteinuria is not merely a marker of permselectivity of the glomerular membrane, but is toxic to the kidney *per se*, and plays a key role in the progression of kidney diseases, eventually leading to end-stage renal disease (ESRD) (4–7).

With reference to the effect of ACE inhibitors, the use of angiotensin II receptor antagonists for the treatment of kidney diseases has also been discussed. The RENAAL study, an international multicenter clinical trial of the angiotensin II receptor antagonist losartan, was published in 2001 (8). This trial studied the effect of losartan in patients with type 2 diabetic nephropathy. The results clearly demonstrated that losartan retarded the elevation of serum creatinine and decreased the rate of onset of ESRD. On the other hand, the effects of intervention of the actions of angiotensin II in patients with non-diabetic chronic kidney disease (CKD) and hypertension has been still a subject of debate with regard to relation to BP lowering effect. Any pharmacotherapy to lower BP may be effective for protection of renal functions; however, whether blockade of angiotensin II receptors confers renal protection in excess of that due to BP control has not been clearly answered. There is thus need of accumulation of evidences of comparative study with other classes of antihypertensive drugs in patients with CKD and hypertension. For this reason, we have performed a 12-month study comparing the effects of the angiotensin II receptor antagonist losartan and the calcium channel blocker amlodipine. A portion of the results were previously disclosed as an interim report at 3 months (9) with the full analysis set (FAS) (10). We here report our final results based on the final selection of patients by the Coordinating Committee. Our findings show that, although losartan and amlodipine exerted the same degree of BP control, only losartan induced a signifi-

cant reduction in urinary protein excretion over the 12-month observation period.

Methods

This study was a 12-month, multicenter, randomized, open-labeled, clinical trial designed to compare the effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan and the calcium channel blocker amlodipine to reduce proteinuria in patients with CKD and hypertension. Fifty-seven affiliated clinics in Japan contributed to this study. The overall design of the study has been described previously in an interim report presented at 3 months (9). Males and female outpatients, aged 20–74 years, who had CKD and hypertension and who met the following criteria during the 8-week pretreatment screening period were eligible for the study:

- 1) CKD: serum creatinine (Scr) levels of $1.5 \leq \text{Scr} < 3.0 \text{ mg/dl}$ in males of body weight (BW) $\geq 60 \text{ kg}$, and of $1.3 \leq \text{Scr} < 3.0 \text{ mg/dl}$ in females, or males of BW $< 60 \text{ kg}$.
- 2) Hypertension: systolic BP (SBP) $\geq 140 \text{ mmHg}$ or diastolic BP (DBP) $\geq 90 \text{ mmHg}$ as measured in a sitting position at least two separate times at their visits to clinics.
- 3) Proteinuria: urinary protein excretion of $\geq 0.5 \text{ g/day}$.

The overview of study design is shown in Fig. 1. The randomization method was modified by dynamic balancing for Scr, the 24-h urinary protein excretion that was measured at the time of registration, and presence or absence of diabetic nephropathy, so that patients were allocated to the two groups avoiding significant difference of baseline characteristics in average. Patients of the two groups received either losartan 25 mg as a starting dose to up to 100 mg once daily, or amlodipine 2.5 mg as a starting dose to up to 5 mg once daily, respectively. However, in cases in which a patient's compliance was judged by investigator(s) to be sufficiently good for the administration of a higher dose, either 50 mg of losartan or 5 mg of amlodipine was adopted as a starting dose.

The target BP was $< 130/85 \text{ mmHg}$, and patients were not allowed combination therapy with other antihypertensive agents during the first 3 months. However, after 3 months, if a BP of $< 130/85 \text{ mmHg}$ was not achieved, antihypertensive combination therapy with α -blockers, β -blockers, $\alpha\beta$ -blockers, diuretics (excepting potassium-sparing diuretics), and other calcium channel blockers were considered as appropriate. Guidance was given to patients to maintain their usual diet, especially for those under dietary restrictions. The study protocol was reviewed and approved by the Institutional Review Boards of all clinics contributing to the study. Written informed consent was obtained from all enrolled pa-

Table 1. Baseline Characteristics of Patients Enrolled in the Study

	Losartan group	Amlodipine group	p value
N	58	59	
Age (years)	55.7±13.6	57.5±11.9	NS*
Male/female	36/22	41/18	NS†
BMI (kg/m ²)	23.9±3.7	22.9±3.2	NS*
Systolic BP (mmHg)	156.5±12.2	155.4±13.5	NS*
Diastolic BP (mmHg)	94.0±9.2	93.5±8.6	NS*
Serum creatinine (mg/dl)	2.04±0.48	1.97±0.52	NS*
Urinary protein (g/day)	2.85±2.65	2.50±2.07	NS*
Serum albumin (g/dl)	3.79±0.48	3.80±0.47	NS*
Diagnoses (No. of patients)			
Chronic glomerulonephritis	38 (11#)	41 (12#)	
Diabetic nephropathy	7	7	
Hypertensive nephrosclerosis	11	9	
Tubulointerstitial nephritis	1	0	
Polycystic kidney disease	1	0	
Renal amyloidosis	0	1	
Castleman's disease	0	1	

Mean±SD. * Unpaired *t*-test; † Fisher's exact test. # IgA nephropathy. BMI, body mass index; BP, blood pressure.

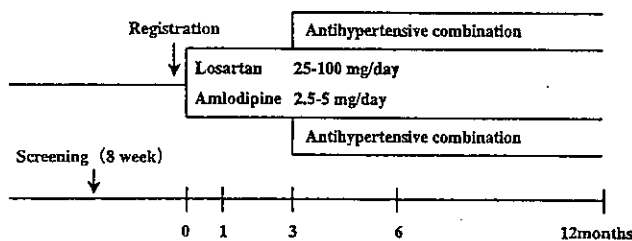


Fig. 1. Study design for treatment of patients with proteinuric CKD and hypertension. Antihypertensive combination therapy was allowed after the first 3 months, if necessary. For this alternation, the target goal BP setting was <130/85 mmHg.

tients.

Exclusion criteria were as follows:

- 1) DBP ≥ 120 mmHg.
- 2) Renovascular hypertension or endocrine hypertension.
- 3) BP control treatment with antihypertensive agent(s).
- 4) Patients in whom antianxiety drugs could not be discontinued.
- 5) Pregnancy, possibility of pregnancy, or in a period of lactation.
- 6) Patients that the chief investigator judged not to be eligible.

BP was measured at patients' visit to the clinic with the patient in a sitting position.

A 24-h urine collection was performed from 8:00 AM of the day before to 8:00 AM of the day of the clinic visit, and was used to obtain the 24-h urine volume, urinary protein excretion, urinary creatinine level, and the amount of sodium

excretion. The creatinine clearance (Ccr) was calculated as $Ccr = Ucr \times V / Scr \times 1.73 / A$, where Ccr is the creatinine clearance (ml/min), Ucr is the urinary creatine (mg/dl), V is the urine volume (ml/min), Scr is the serum creatine (mg/dl), and A is the body surface area. The rate of renal impairment as a function of time was expressed with a reciprocal slope of Scr (1/Scr).

Protein intake was estimated by measurement of urea nitrogen plus protein concentration using the following formula: Protein intake (g/day) = [urinary urea nitrogen (g/day) + 0.031(g) × BW(kg)] × 6.25 + urinary protein excretion (g/day) (11). Sodium chloride (NaCl) intake was measured by NaCl concentrations in the collected urine using the following formula: NaCl intake (g/day) = urinary sodium excretion (mEq/day)/17.

All values were expressed as the mean±SD. The baseline characteristics of the enrolled patients were tested for comparability between the losartan group and the amlodipine group using unpaired *t*-test or Fisher's exact test. The differences in changes in SBP and DBP between the two groups were tested by repeated-measures analysis of variance with treatment effect, period effect, and the interaction between treatment and period effect. Changes in urinary protein excretion, Scr, and Ccr within each group were analyzed by paired *t*-test. Unpaired *t*-test was used to compare the percent changes of urinary protein excretion, Scr, and Ccr between the losartan group and the amlodipine group. Values of *p* < 0.05 were considered to indicate statistical significance.

Results

In all patients enrolled during the term from December 1999

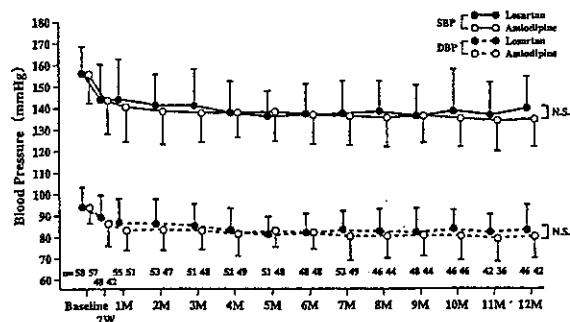


Fig. 2. SBP and DBP changes (mmHg) throughout 12 months in groups treated with losartan and amlodipine. Circles and bars indicate the mean and SD. SBP and DBP were not significantly different between the losartan and amlodipine groups.

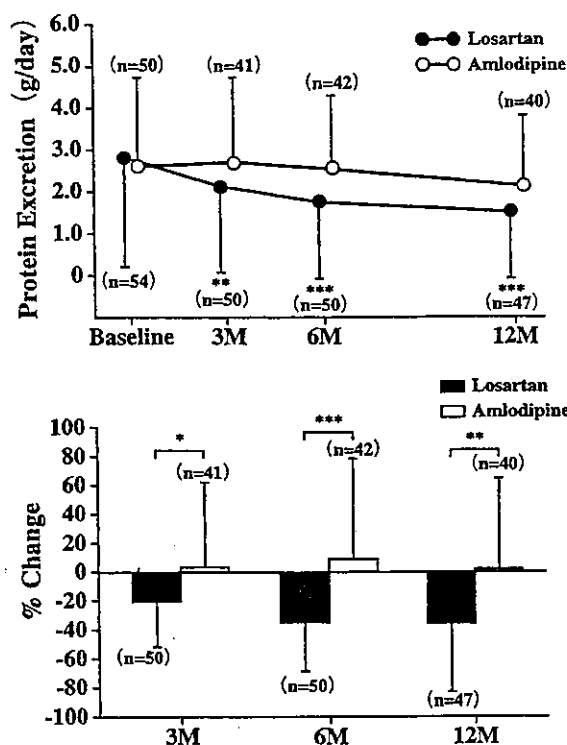


Fig. 3. Changes in 24-h urinary protein excretion (upper panel) and respective percent changes (lower panel) from baseline. Circles and bars indicate the mean and SD. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

to March 2002, 117 patients (58 for losartan and 59 for amlodipine) were eligible, as their baseline characteristics are shown in Table 1. A large number of patients were diagnosed with chronic glomerulonephritis, including IgA nephropathy. Patients with diabetic nephropathy and hypertensive nephrosclerosis were also included. The characteristics of the two treatment groups were similar. Forty-seven patients in the losartan group and 40 patients in the amlodi-

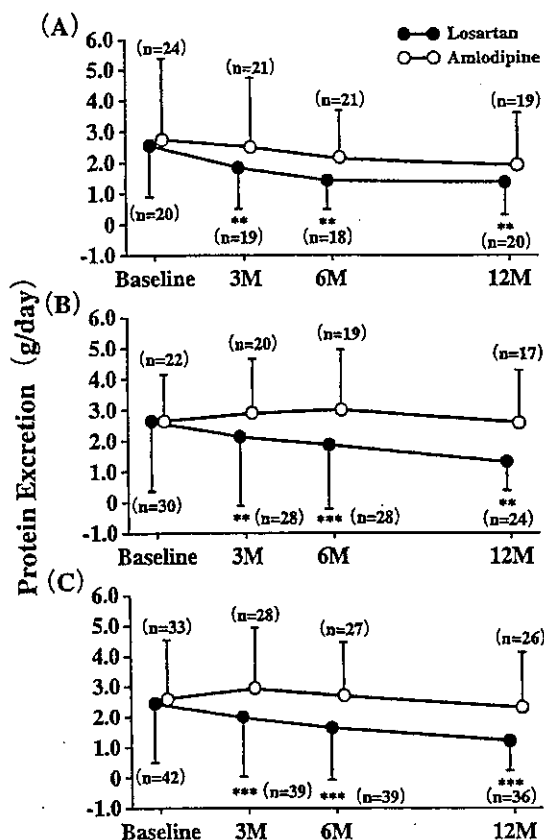


Fig. 4. Changes in urinary protein excretion in patients stratified in response to BP control measured at month 3. (A) $BP < 140/90$ mmHg. (B) $BP \geq 140/90$ mmHg. (C) $BP \geq 130/85$ mmHg. Note that patients in group C are included in either the group A or B because of respective BP ranges, as a consequence. Circles and bars indicate the mean and SD. ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

pine group completed the 12-month study for measurement of urinary protein endpoint. The dietary compliance assessment of 24-h urinary urea nitrogen plus proteins and sodium showed that, there was no significant difference in total protein and NaCl intake between the two drug treatment groups at baseline and no change from baseline to month 3, as reported previously (9). At month 12, again, there was no change from baseline and therefore no difference between the losartan group and the amlodipine group in protein intake or NaCl intake (protein [g/day]: losartan, 50.7 ± 19.7 ; amlodipine, 53.5 ± 17.0 ; NaCl [g/day]: losartan, 8.0 ± 3.8 ; amlodipine, 9.6 ± 3.5).

The BP-lowering effect, in both systole (SBP) and diastole (DBP), was similar with losartan and amlodipine. Figure 2 shows changes in SBP and DBP measured at week 2 and at every month. In the losartan group, SBP was reduced from 156.5 ± 12.2 mmHg at baseline to 139.5 ± 14.8 mmHg at month 12 ($-11.3 \pm 9.2\%$), and DBP from 94.0 ± 9.2 mmHg at baseline to 83.0 ± 11.7 mmHg at month 12 ($-12.2 \pm 10.8\%$), and in the amlodipine group, the reduction in SBP

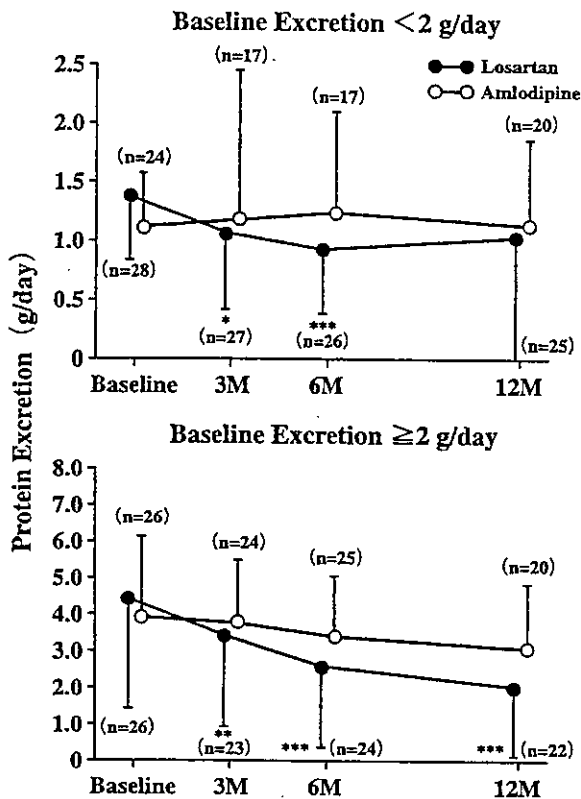


Fig. 5. Changes in urinary protein excretion from baseline in patients stratified into two groups showing proteinuria of <2 g/day (upper panel) and ≥2 g/day (lower panel) as measured at baseline. Circles and bars indicate the mean and SD. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

was from 155.7 ± 13.6 mmHg at baseline to 134.3 ± 13.1 mmHg at month 12 ($-12.7 \pm 10.0\%$), and that of DBP was from 94.1 ± 7.9 mmHg at baseline to 79.7 ± 10.1 mmHg at month 12 ($-15.1 \pm 12.5\%$), respectively.

However, urinary protein excretion was significantly reduced only in the losartan group. The upper panel of Fig. 3 shows the change in urinary protein excretion and the lower panel shows the percent change from the respective baselines. The apparent changes in percent were -20.7% , -35.2% , and -35.8% at months 3, 6, and 12, respectively. We then analyzed the relationship between BP control and reduction of proteinuria in patients treated with losartan.

The responsiveness to the drug was assessed by BP measured at month 3. In this analysis, patients whose BP was controlled to $<140/90$ mmHg as well as those whose BP was not controlled at month 3 showed a statistically significant reduction in urinary protein excretion from baseline at each of months 3, 6, and 12. Although the JNC-VI guidelines recommend a BP goal of $<130/85$ mmHg for hypertensive patients with CKD (12), patients in whom this goal was not achieved still showed a statistically significant reduction in urinary protein excretion by losartan (Fig. 4). In the losartan group with a BP of $<130/85$ mmHg, there was

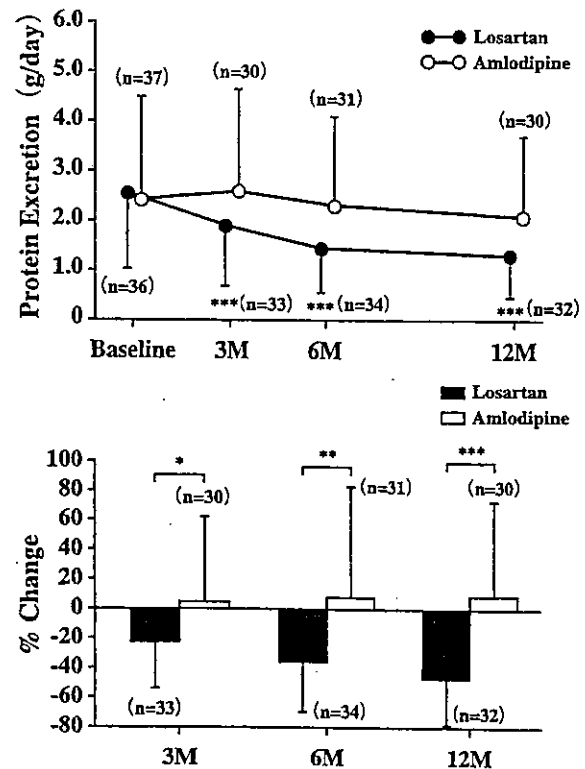


Fig. 6. Changes in urinary protein excretion (upper panel) and respective percent changes (lower panel) in patients with chronic glomerulonephritis. Circles and bars indicate the mean and SD. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

an apparent reduction in urinary protein excretion, but without statistical significance.

Although at baseline there was no statistically significant difference between treatment groups in the ratio of males to females (Table 1), the number of female patients in the amlodipine group decreased during the study. However, in the losartan group, changes in proteinuria were almost comparable between males and females: -21.0% ($n=31$) and -20.2% ($n=19$) at month 3, -35.5% ($n=31$) and -34.6% ($n=19$) at month 6, and -35.2% ($n=29$) and -36.9% ($n=18$) at month 12 in males and females, respectively. Likewise, although no effect was observed with amlodipine, changes in the amount of proteinuria in males and females were $+7.1\%$ ($n=31$) and -8.0% ($n=10$) at month 3, $+13.6\%$ ($n=30$) and -4.6% ($n=12$) at month 6, and -1.5% ($n=30$) and $+10.6\%$ ($n=10$) at month 12, respectively.

In order to examine whether the magnitude of proteinuria affected the result of treatments with losartan and amlodipine, we stratified patients into two subgroups: those with proteinuria <1 g/day and those with proteinuria ≥ 1 g/day at baseline. In these subgroups, the change in urinary protein excretion from baseline was not significantly different between the losartan group and the amlodipine group. We next stratified patients with proteinuria levels of <2 g/day and

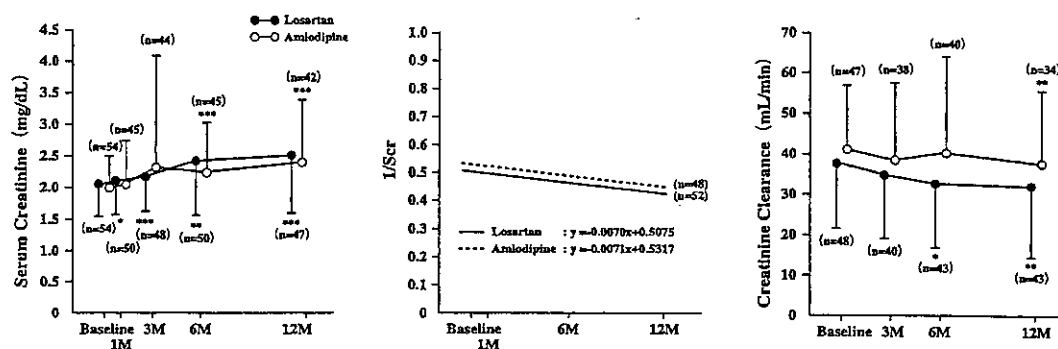


Fig. 7. Changes in Scr (left panel), $1/\text{Scr}$ (middle panel), and creatinine clearance (right panel) in patients treated with losartan for Scr and $1/\text{Scr}$. Circles and bars indicate the mean and SD. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. There was no difference for the slope of $1/\text{Scr}$ between the losartan and amlodipine group.

≥ 2 g/day at baseline. As shown in Fig. 5, the reduction in urinary protein excretion was evident in losartan groups of both < 2 g/day and ≥ 2 g/day. Again, amlodipine did not significantly reduce urinary protein excretion in both groups of < 2 g/day and ≥ 2 g/day.

With respect to the diagnosis of patients, 38 patients in the losartan group and 41 in the amlodipine group had chronic glomerulonephritis, and 7 in the losartan group and 7 in the amlodipine group had diabetic nephropathy. Analysis of the patients with diabetic nephropathy revealed an apparent decrease from baseline in urinary protein excretion in the two treatment groups, with no statistically significant difference between the groups (data not shown). Analysis of the subgroup with chronic glomerulonephritis exhibited a statistically significant reduction in proteinuria in the losartan group at months 3, 6, and 12. Because amlodipine did not reduce proteinuria in patients with chronic glomerulonephritis, there was a prominent difference in the percent reduction in urinary protein excretion from baseline between the two treatment groups (Fig. 6).

Changes in Ccr and Scr and the slope of $1/\text{Scr}$ did not differ between the two treatment groups. Scr slightly increased from the baseline to month 3 in both groups. Ccr showed a tendency of decline (Fig. 7).

Adverse events considered to be possibly related to the study were reported for increases in aspartate aminotransferase (AST; GOT) (2 cases), alanine aminotransferase (ALT; GPT) (1 case) and γ -GTP (4 cases). These changes were mild and the incidence was almost the same between the losartan group and the amlodipine group. An increase in serum uric acid (2 cases) was reported in the amlodipine group, but was not observed in the losartan group. Hyperkalemia ranging from 5.1 to 6.9 mEq/l was reported in the losartan group (3 cases) and in the amlodipine group (2 cases). Two cases of dizziness and 1 case of transient ischemic attack were reported in the losartan and amlodipine groups. No fatal adverse events were observed in either group during the 12-month study.

Discussion

The present study demonstrated that, in patients with proteinuric CKD and hypertension, losartan effectively reduced proteinuria while amlodipine did not. It is noteworthy that the potency of BP-lowering of losartan and amlodipine was same throughout the entire 12-month study period. Allocation of patients resulted in an almost comparable male to female ratio between the treatment groups at baseline. However, more number of female patients decreased in the amlodipine group than in the losartan group as the study progressed. Consequently, at month 12, in the losartan group, the male/female ratio was 29/18, while in the amlodipine group it was 30/10. Although the losartan group included a greater number of female patients than the amlodipine group at months 3, 6, and 12, the percent reduction in urinary protein excretion in males was comparable to that in females in the losartan group. Therefore, it was unlikely that a sex hormone such as estrogen played a role in the vascular protection in this study. The fact that a large majority of female patients in the losartan group at baseline were aged (22 females: 54–59 year-old, 4; in their 60's, 9; in her 70's, 1) may warrant this discussion, because female patients of mid-50's or older were probably undergoing menopause.

In the present study, we first stratified patients into 3 subgroups with regard to BP reduction measured at month 3. The first 3 months was a meaningful period because no other drugs was added on either losartan or amlodipine during this period. Losartan reduced both BP and proteinuria. However, it was also true that not all patients responded to losartan to reach the goal BP of $< 130/85$ mmHg that was recommended by the JNC-VI (12). In fact, the goal BP was achieved in only 8 patients in the losartan group and 13 patients in the amlodipine group. It was expected that patients who reached the goal BP of $< 130/85$ mmHg would show a prominent decrease in urinary protein excretion. However, there was no significant change in urinary protein excretion from baseline in either the losartan group or the amlodipine group, al-

though in the losartan group urinary protein tended to decrease. The reason for this finding is unclear; however, since the number of patients in each group was very small, this might be the reason why we failed to demonstrate statistical significance, especially in the losartan group. Nonetheless, even in patients who did not accomplish the BP goal, reduction of proteinuria was evident. Likewise, patients who achieved a BP of $<140/90$ mmHg represented the anti-proteinuric effect of losartan. A striking evidence was that patients who did not accomplish the level of BP $<140/90$ mmHg also showed the reduction in proteinuria, the degree of which did not largely differ from those in the group of BP $<140/90$ mmHg.

It must not be a conclusion that, in patients with CKD and hypertension, it is sufficient to pursue a reduction in proteinuria without a corresponding reduction in BP. It should be emphasized that BP control is still an important strategy in treating patients with CKD and hypertension, as the JNC-VI recommends. Our results can only be taken to indicate that losartan may still be effective to reduce proteinuria, even if BP can not reach the BP goal of the JNC-VI guidelines (12). In this aspect, losartan should be used in clinical practice under the condition of exerting anti-hypertensive effect. The goal BP of $<130/80$ mmHg for patients with CKD which was currently recommended by JNC-VII guideline (13) should also be taken into account. Thus, the use of losartan will bring better outcomes for patients with CKD and hypertension with concomitant BP control.

Although we failed to find a difference in anti-proteinuric effect between losartan and amlodipine when patients were stratified with the baseline proteinuria of <1 g/day and ≥ 1 g/day, further stratification with levels of <2 g/day and ≥ 2 g/day clearly demonstrated the anti-proteinuric effect of losartan at all assay points in the group of ≥ 2 g/day. These results suggest that losartan was effective to reduce severe proteinuria of probably glomerular origin. The effect was still observable in the group of <2 g/day at months 3 and 6, but was not statistically significant at month 12, probably due to a wide range of standard deviation from the mean value. Very recently, Tojo *et al.* (14) reported that, in streptozotocin-induced diabetic rats, intervention of actions of angiotensin II by either an ACE inhibitor or an angiotensin II antagonist restored albumin reabsorption in the proximal tubules without changing blood glucose *via* restoration of the expression of megalin, a glycoprotein responsible for reabsorption of proteins in the proximal tubules, resulting in the reduction in urinary protein excretion. The authors suggested that expression of megalin is suppressed in the proximal tubules when the kidney is impaired for tubular dysfunction. This evidence may explain, at least in part, our results on the effect of losartan on proteinuria, a part of which may be of tubular origin.

While the RENAAL study (8) was conducted in patients with type 2 diabetes, a large majority of the patients enrolled in the present study had chronic glomerulonephritis includ-

ing cases of immunoglobulin A (IgA) nephropathy. In these patients, losartan effectively reduced urinary protein excretion. Chronic glomerulonephritis involves many factors in its etiology, and the complicated proteinuria is not solely a result of hyperfiltration of glomeruli. Rather, remodeling of the glomerulus must be considered. Since amlodipine did not affect the protein excretion in such patients, the present result is of particular interest in considering the direct actions of angiotensin II on the structure and functions of glomeruli. Patients with diabetic nephropathy in the losartan group and the amlodipine group were 7 and 5 on the day of start and only 5 and 4 patients completed the study, respectively. Because of this limited number of diabetic patients, there was no statistically significant change in urinary protein excretion in either drug treatment group, although the magnitude of the mean reduction of urinary protein ranged from -30% to -50% . We therefore cannot conclude from these results that these drugs have no anti-proteinuric effect in patients with diabetic nephropathy.

With respect to the pharmacotherapy of patients with CKD, the therapeutic benefit of interfering with the actions of angiotensin II has been extensively documented with ACE inhibitors over the last decade. The breakthrough evidence that direct blockade of angiotensin II receptors protects the kidney in patients with type 2 diabetic nephropathy was provided by the RENAAL study (8) with losartan, and the IDNT study with irbesartan (15).

Recent publications provided evidences that the angiotensin II receptor antagonist candesartan was effective in Japanese patients with type-2 diabetic nephropathy, with a dose as low as 4 mg/day to prevent aggravation of proteinuria (16), or reduce urinary protein excretion by combination therapy with amlodipine (17), supporting previous evidences on losartan and irbesartan for diabetic nephropathy. The results of our present study provide the additional information useful in clinical practice, that losartan is effective not only for patients with type 2 diabetic nephropathy, but also those with a variety of types of CKD. Nakao *et al.* (18) recently studied the effect of combination therapy and monotherapy with losartan and the ACE inhibitor trandolapril in patients with non-diabetic renal disease. They demonstrated that losartan as well as trandolapril effectively lowered urinary protein excretion, although the combination of these two drugs exerted a more favorable effect on proteinuria. Taken together, the antiproteinuric effect of losartan may play a major role in its renoprotective effect.

The therapeutic benefit of losartan for kidney diseases in comparison to other antihypertensive drugs is still not fully explained. As is indicated in the JNC-VI (12) and JNC-VII (13) guidelines and several clinical reports, aggressive blood pressure control is mostly important. On the other hand, many clinical trials have demonstrated that blood pressure control is not the only factor pertinent for renoprotection; rather, ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists provide additional benefit in patients with kidney dis-

eases.

The RAS is now well understood to be involved in the pathogenesis of renal impairment independent of its vasoconstrictive actions, inducing disturbance of glomerular and tubular functions. The direct actions of angiotensin II in the kidney include an increase in tubular sodium reabsorption and an influence on glomerular filtration rate (GFR), but morphopathological changes such as accumulation of extracellular matrix and mesangial cell proliferation and hypertrophy (19, 20) are of more importance for pathogenesis of renal impairment. These concepts clearly constitute the theory of usefulness of blocking the actions of angiotensin II in kidney diseases. Although the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) (21) concluded that the effects of ACE inhibitor captopril and the β -blocker atenolol were similar in reducing the risk of macrovascular and microvascular complications related to type 2 diabetes, the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study (22), which compared the effects of the ACE inhibitor ramipril, the calcium channel blocker amlodipine, and the β -blocker metoprolol on the progression of hypertensive renal disease in African-Americans, showed that ramipril induced a slower decline in GFR and a lower risk of clinical end points compared to amlodipine.

The mechanism and mode of action of losartan and amlodipine to explain the exertion of different effect of renoprotection are not thoroughly explained and are controversial. Documents are available to explain the renoprotective efficacy of calcium channel blockers, including amlodipine. However, whether calcium channel blockers exert unique anti-proteinuric effects is still controversial. In the AASK Study (22), proteinuria was not decreased with amlodipine. The Japan Multicenter Investigation of Antihypertensive Treatment for Nephropathy in Diabetes (J-MIND) study (23) reported that nifedipine retard and enalapril had a similar effect on nephropathy in hypertensive type 2 diabetic Japanese patients, but albumin excretion rate was not reduced with either drug despite the effective BP lowering. Kumagai *et al.* (24) reported the comparative evaluation of amlodipine with ACE inhibitors enalapril or captopril for renoprotective effect in hypertensive patients with renal dysfunction. They concluded that the effect of 1-year treatment with amlodipine on renal function was likely the same as that of ACE inhibitors. They also showed that urinary protein excretion tended to be reduced by either ACE inhibitor or amlodipine, but without statistical significance. These evidences suggest that, while a strong argument has been made for proteinuria as a risk factor for progression of renal disease (25), there is still a discrepancy between renoprotection as a final goal and urinary protein excretion as an important clinical sign for renal dysfunction.

There is thus a strong body of evidence suggesting that the pathways by which angiotensin II aggravates renal functions are mediated by angiotensin II type 1 (AT₁) receptors. Calcium channel blockers act to dilate the microvasculature, im-

proving regional circulation by regulating the voltage-dependent calcium channels. The blockade of angiotensin II receptors results in a reduction in renal perfusion pressure in addition to dilation of the efferent arterioles to a greater extent than the afferent arterioles because of their different manner of constriction in response to angiotensin II, and thus angiotensin II antagonists reduce the glomerular filtration pressure to same extent. On the other hand, the action of angiotensin II is not solely to constrict macrovascular and microvascular trees, but a variety of cellular actions are evident. A number of reports have described roles of angiotensin II through AT₁ receptors to produce extracellular matrix as well as to stimulate proliferation and/or hypertrophy of many types of cells, via the direct stimulation of mitogen-activated protein kinase (MAPK), transforming growth factor (TGF- β), nuclear factor (NF- κ B), induction of proto-oncogenes, and so on (19, 20, 26). Thus, although there is still no confirmatory theory, wider biological functions of angiotensin II may explain the diversity of renoprotective activity of the two drugs without depending on their BP lowering efficacy. The precise mechanism of the action of these drugs should be further investigated.

In the present study, there was no change in Ccr either in the losartan or amlodipine groups. Andersen *et al.* (27) conducted a 2-month, randomized, double-blind cross-over clinical trial to evaluate the effect of losartan and the ACE inhibitor enalapril in patients with type 1 diabetic nephropathy, and reported that angiotensin II blockade reduced urinary protein excretion without changing GFR. In the RENAAL study (8), the risk of a doubling of the serum creatinine concentration in the losartan treatment group and the placebo group was almost the same until 12 months from initiation of the study, although the reduction in urinary protein excretion was observed in the losartan treatment group within 6 months. The IDNT study (15) with irbesartan also reported no difference in the change in serum creatinine in comparison to placebo and amlodipine within 12 months. Thus, it is likely that effects on proteinuria and on Ccr differ in response to blockade of angiotensin II receptors, although the reason is not explained. The present study was completed at 12 months. It might be expected that longer-term treatment of the patients with CKD and hypertension with losartan would have more beneficial effects on renal functions such as improvement of GFR in patients beyond the effect to reduce proteinuria.

In conclusion, a term of total 12 months treatments of Japanese patients with proteinuric CKD and hypertension with losartan reduced proteinuria more effectively than amlodipine, although BP lowering effect was not different between the two drug-treated groups. Since the effect was beyond the blood pressure control, losartan is effective in patients with CKD manifesting proteinuria and hypertension.

Acknowledgements

The authors appreciate the investigators listed below, in this study. Investigators: T. Konta, S. Takasaki, T. Matsunaga, T. Ishimitsu, H. Matsuda, S. Komatsumoto, T. Utsugi, S. Tomono, S. Nagase, K. Yamagata, K. Hirayama, K. Mase, K. Aoyagi, M. Kobayashi, H. Nakamura, H. Kikuchi, Y. Maeda, T. Okado, H. Nakamoto, S. Sugawara, Y. Handa, C. Iwahashi, T. Kashiwagi, S. Matsunobu, T. Hosoya, G. Tokudome, Y. Utsunomiya, H. Yamamoto, H. Okonogi, T. Shigematsu, Y. Miyazaki, K. Funabiki, S. Horikoshi, M. Fukui, H. Ohmuro, K. Tashiro, T. Saruta, K. Hayashi, T. Nakao, T. Okada, H. Ohi, T. Fujita, K. Nakabayashi, S. Ishizuka, A. Hasegawa, S. Mizuiri, K. Sakai, T. Suzuki, C. Ibuki, H. Yamanaka, T. Tadera, K. Nagasawa, A. Yoshimura, E. Kinugasa, H. Morita, S. Uda, S. Hara, Y. Ubara, H. Katori, F. Takemoto, T. Tagami, M. Yokota, A. Yamada, Y. Matsushita, T. Sugimoto, H. Tagawa, Y. Komatsu, T. Ohiwa, M. Futatsuyama, K. Kitazawa, T. Shibata, K. Honda, M. Endo, A. Ando, K. Ikeda, M. Yasuda, T. Ito, T. Takahashi, Y. Hori, M. Fukagawa, T. Oose, T. Shinoda, H. Yoshimoto, H. Miyakawa, N. Makita, R. Kuriyama, K. Muroga, T. Ito, W. Kitajima, T. Suzuki, H. Tsuganezawa, S. Wakai, T. Ida, Y. Chida, R. Ando, K. Yamanouchi, Y. Yamashita, M. Suenaga, K. Asano, M. Ogawa, N. Hayama, H. Rinno, Y. Kimura, M. Ogura, T. Mochizuki, T. Hasegawa, T. Nakazato, S. Owada, T. Maeba, T. Sato, T. Fujino, S. Kondo, Y. Kobayashi, T. Matsuo, N. Takagi, Y. Toya, N. Hirawa, M. Kihara, T. Murasawa, Y. Sakai, G. Yasuda, N. Ogawa, M. Iyori, T. Nishikawa, H. Tsuji, H. Sugiura, H. Ito, A. Saito, A. Soyama, T. Takei, Y. Ikeda, T. Iwamoto, K. Hasegawa, T. Isozaki, M. Sakakima, T. Hatta, Y. Bito, K. Maki, Y. Kawano, T. Inenaga, H. Nakahama, K. Kamide, T. Horio, S. Nakamura, O. Sasaki, S. Suga, S. Takiuchi, T. Kuwahara, S. Ueda, A. Tanaka, T. Doi, A. Mizuno, S. Ohashi, H. Abe, K. Kawahara, S. Kawashima, J. Minakuchi, K. Ishihara.

References

1. Burnier M, Brunner HR: Comparative antihypertensive effects of angiotensin II receptor antagonists. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: S278-S282.
2. Aros C, Remuzzi G: The rennin-angiotensin system in progression, remission and regression of chronic nephropathies. *J Hypertens* 2002; 20(Suppl 3): S45-S53.
3. Jafar TH, Schmid CH, Landa L, et al: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
4. Remuzzi G, Bertani T: Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990; 38: 384-394.
5. Powrie JK, Thomas S: Microalbuminuria: should lowering albumin excretion be a therapeutic goal? *Int J Clin Pract* 1999; 53: 492-493.
6. Fassbinder W, Quarder O, Waltz A: Treatment with carvedilol is associated with a significant reduction in microalbuminuria: a multicentre randomized study. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 519-522.
7. de Boer E, Navis G, Wapstra F-H, de Jong PE, de Zeeuw D: Effect of proteinuria reduction on prevention of focal glomerulosclerosis by angiotensin-converting enzyme inhibition is modifiable. *Kidney Int* 1999; 56(Suppl 71): S42-S46.
8. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.
9. Iino Y, Hayashi M, Kawamura T, et al: Interim evidence on the renoprotective effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan versus the calcium channel blocker amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension: a report of Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT STUDY). *Clin Exp Nephrol* 2003; 7: 221-230.
10. Proceedings of International Conference on Harmonization. Statistical Principles for Clinical Trials. February 5, 1998.
11. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE: A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1985; 27: 58-65.
12. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
14. Tojo A, Onozato ML, Kurihara H, Sakai T, Goto A, Fujita T: Angiotensin II blockade restores albumin reabsorption in the proximal tubules of diabetic rats. *Hypertens Res* 2003; 26: 413-419.
15. Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
16. Maruyama S, Hirano T, Sakaue T, Okada K, Ikejiri R, Adachi M: Low-dose candesartan cilexetil prevents early kidney damage in type 2 diabetic patients with mildly elevated blood pressure. *Hypertens Res* 2003; 26: 453-458.
17. Kuriyama S, Tomonari H, Tokudome G, et al: Antiproteinuric effects of combined antihypertensive therapies in patients with overt type 2 diabetic nephropathy. *Hypertens Res* 2002; 25: 849-855.
18. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takeda M, Kayano T, Ideura T: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-124.
19. Weir MR, Dzau VJ: The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management. *Am J Hypertens* 1999; 12: 205S-213S.
20. Nishimura H, Ichikawa I: What have we learned from gene targeting studies for the renin angiotensin system of the kidney? *Intern Med* 1999; 38: 315-323.
21. UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-720.

22. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, *et al*: Effect of ramipril vs. amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized control trial. *JAMA* 2001; 285: 2719–2728.
23. Baba S, The J-MIND Study Group: Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 54: 191–201.
24. Kumagai H, Hayashi K, Kumamaru H, Saruta T: Amlodipine is comparable to angiotensin-converting enzyme inhibitor for long-term renoprotection in hypertensive patients with renal dysfunction: a one-year, prospective, randomized study. *Am J Hypertens* 2000; 13: 980–985.
25. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, *et al*: Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 1131–1140.
26. Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egido J: Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension* 2001; 38: 635–638.
27. Andersen S, Tarnow L, Rossing P, Hansen B, Parving H-H: Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57: 601–606.