

2004-00570 A

厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患等総合研究事業

家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療  
に関する大規模臨床研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

平成17 (2005) 年4月

主任研究者 河野雄平  
(国立循環器病センター)

厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患等総合研究事業

家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療  
に関する大規模臨床研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

平成17（2005）年4月

主任研究者 河野雄平  
(国立循環器病センター)

# 目 次

## I. 総括研究報告

家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究

国立循環器病センター 内科部長 河野 雄平 . . . . . 1

## II. 分担研究報告

1. 家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究  
の情報管理に関する研究

国立循環器病センター 病院長 友池 仁暢 . . . . . 7

2. 「ゲノム時代の Common Disease と質の高い臨床試験実施体制の確立」  
-臨床試験登録制度、AROとHOSP研究-

国立循環器病センター

臨床試験開発室長 医長 佐瀬 一洋 . . . . . 9

3. 家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究  
香川大学医学部

衛生・公衆衛生学 助教授 万波 俊文 . . . . . 14

4. 高血圧治療の実態に関する研究

国立病院機構静岡医療センター 副院長 小嶋 俊一 . . . . . 16

5. 日本人における動脈硬化危険因子評価への Framingham risk score  
の応用について

国立病院機構大阪医療センター 統括診療部長 恵谷 秀紀 . 18

6. 家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究

国立病院機構岩国医療センター 病院長 斎藤 大治 . . . . . 19

7. 家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究

国立病院機構九州医療センター 内科医長 土橋 卓也 . . . . . 22

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 23

IV. 研究成果の刊行物・別刷 . . . . . 25

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）  
総括研究報告書

家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究

主任研究者 河野 雄平 国立循環器病センター内科部長

本研究は、国立循環器病センターと国立病院機構の施設を中心として、臨床研究を推進する組織作りを行い、朝の家庭収縮期血圧に基づいた降圧薬の無作為割り付けによる高血圧の大規模臨床研究を施行し、わが国における降圧治療指針の資料となる成績を得ることを目的とする。本年度の研究成果として、1)朝の家庭収縮期血圧に基づいた高血圧治療の多施設共同無作為介入試験（HOSP研究）の症例登録を推進した。2段階の降圧レベル（130mmHg未満と140mmHg未満）と2種類の降圧薬（Ca拮抗薬アムロジピンとAⅡ拮抗薬ロサルタン）の効果を検討するもので、主要評価項目は心血管予後であり、目標症例は2,000名、追跡期間は5年間である。全国の各地域より90施設の参加が得られ、これまでに約500例が登録された。また、各施設と定期的な連絡をとり、HOSPニュースを発行し、研究案内のパンフレットとポスターを作成した。2)パイロット研究を継続し中間解析を行った。本研究のパイロット研究は平成12年より開始され、10施設より約170名の症例登録がなされており、本年度はこれを継続するとともに3年後の中間解析を行った。降圧目標別の2群は、各々目標血圧が達成されていた。心血管イベントは10例にみられ、130mmHg未満は140mmHg未満より、Ca拮抗薬群はAⅡ拮抗薬群より少ない傾向を示した。また、サブスタディとして検討した頸動脈の内中膜厚は、いずれの群も増加したが、130mmHg未満ではその進行が抑制されていた。家庭血圧の厳格なコントロールが緩和なコントロールよりも臓器保護に効果的であることが示唆される。本研究の継続により、降圧治療の指針の資料となる成果が得られ、家庭血圧の意義や至適血圧値、Ca拮抗薬とAⅡ拮抗薬の有用性や問題点が明らかになると考えられる。

分担研究者名

友池仁暢 国立循環器病センター  
病院長  
佐瀬一洋 国立循環器病センター  
臨床試験・開発室医長  
万波俊文 香川大学医学部  
衛生・公衆衛生学助教授  
小嶋俊一 国立病院機構  
静岡医療センター副院長  
恵谷秀紀 国立病院機構  
大阪医療センター内科部長  
斎藤大治 国立病院機構  
岩国医療センター院長  
土橋卓也 国立病院機構  
九州医療センター内科医長

A. 研究目的

本研究は、高血圧の大規模臨床研究に関し、国立循環器病センターと国立病院機構の施設を中心として臨床研究を推進する組織作りを行い、朝の家庭収縮期血圧に基づいた降圧薬の無作為割り付けによる臨床試験を施行し、わが国における降圧治療指針の資料となる成績を得ることを目的とするものである。

高血圧は種々の循環器病の重要な危険因子であるが、高血圧に関連した循環器病の実態は日本と欧米では異なっている。高血圧の大規模臨床研究はわが国でも試みられたが、十分な成績は得られていない。収縮期血圧は

拡張期血圧より、家庭血圧は外来血圧より、臓器障害や予後に強く関連することが知られている。これまでの臨床試験は主に外来血圧に基づいて行われており、家庭血圧による高血圧治療のエビデンスは乏しい。また、朝の血圧上昇は心血管事故に関与すると考えられているが、早朝の血圧のコントロールを目標とする高血圧治療試験はなされていない。降圧薬に関しては、Ca拮抗薬がわが国では最も多く用いられており、AII拮抗薬の使用は急速に増加しているが、いずれの薬剤が第一選択薬として優れているかは明らかではない。これらの背景より、わが国においても大規模臨床試験による標準的降圧療法のガイドラインの資料となる成績が求められる。また、そのような臨床試験の施行が可能となるような組織作りが必要と考えられる。適切な降圧レベルと降圧薬の決定は、医療経済上からも重要な問題と考えられる。

本研究は、朝の家庭収縮期血圧に基づいた降圧治療の無作為介入試験であり、高血圧の至適治療を異なった目標血圧と降圧薬により検討するものである。本研究により、わが国における循環器疾患の発症を予防するための標準的降圧療法の確立についての重要な資料が得られることが期待される。また、降圧治療における家庭血圧の意義や降圧薬の差についての新しい知見が得られると考えられる。本研究の結果は、個々の高血圧患者へのよりよい治療への指針の資料となるとともに、国民や社会全体における循環器疾患の予防に貢献し得ると考えられる。

## B. 研究方法

本研究は、主任研究者と分担研究者および多数の研究協力者による多施設共同研究であり、HOSP研究 (Hypertension Control Based On Home Systolic Pressure Study) と略称する。本研究のデザインはPROBE (Prospective Randomized Open Blinded Endpoint) で、オープンであるが無作為で、日常診療に近い形で臨床試験を行うことが可能であり、独立した解析者により客観的な評価ができると考えられる。

主任研究者の河野は、研究全体の総括と臨床試験の推進にあたる。また、パイロットス

タディおよびサブスタディを施行、継続する。分担研究者の友池は、モニタリング委員会の主任としてモニタリングを担当する。佐瀬は登録管理者として、登録症例の割付を担当する。万波は解析評価委員会の主任として、解析、評価を担当する。小嶋、恵谷、斎藤、土橋は、ステアリング委員として臨床試験を推進する。研究参加施設は、国立循環器病センターおよび高血圧の診療を行っている全国の国立病院機構の施設等、約100施設を予定している。また、研究組織には安全性評価委員、生物統計学者、リサーチレジデント、リサーチナースが含まれる。

本研究は、朝の家庭収縮期血圧に基づいて、2種類の降圧薬 (Ca拮抗薬あるいはAII拮抗薬) と、2段階の降圧レベル (厳格あるいは緩和なコントロール) による、降圧治療の効果を検討する無作為介入試験である。対象は未治療あるいは治療中の40才以上80才未満の高血圧患者で、重篤な合併症を伴わない者である。4週間の観察期の後、降圧目標と降圧薬を無作為に割り付けて治療を行う。降圧目標は、1. 朝の家庭収縮期血圧140mmHg未満 (130mmHg以上)、2. 同130mmHg未満である。降圧薬は、A. アムロジピン2.5-5mg、1×朝、B. ロサルタン25-50mg、1×朝とし、はじめの3か月間は単剤により治療を行う。降圧が不十分な場合には、A群はAII拮抗薬、ACE阻害薬以外、B群はCa拮抗薬以外の降圧薬を追加する。主要エンドポイントは心血管イベントおよび死亡であり、その他に臓器障害や血圧コントロールと併用薬、副作用などについて評価する。目標症例数は2000例であり、Follow-upは5年間を予定している。登録症例の割付は、国立循環器病センターにおいてコンピューターにより行う。以後の連絡は、インターネットあるいはFAXを利用して行う。また、サブスタディとして24時間血圧測定や尿アルブミン排泄量測定、心や頸動脈エコー検査、脈波速度測定などを行い、より精密な血圧や臓器障害、動脈硬化の評価を行う。1年度は共同研究の組織作りを行い、症例登録を開始する。2年度は症例登録を推進し、試験開始前のデータを解析する。3年度は症例登録を完了し、中間評価を行い、さらに長期のFollow-upの体

制を確立する。なお、本研究のパイロットスタディは、10施設の共同研究として平成12年に開始されている。

(倫理面への配慮)

本研究は、各施設の倫理委員会の承認下で、インフォームド・コンセントを得た上で実施され、個人情報には守秘される。用いる薬剤は既に広く用いられており、すべての症例は降圧薬による治療を受けることから、倫理的問題は小さいと考えられる。

### C. 研究結果

本年度は、HOSP 研究の実施を推進した。その結果として、参加施設および登録症例数が増加し、これまでに90施設の参加が得られ、約500例の登録がなされた。また、参加施設との連携を深め症例登録を促進するために、各施設と定期的な連絡をとり、HOSP ニュースを3回発行し、研究案内のパンフレットとポスターを作成、配布した。しかし、登録症例数はまだ目標に達せず、登録機関を予定より1年間延長することになった。平成16年12月までに登録された423例についての割り付け状況と観察期のデータの検討では、男213、女210例で、平均年齢は61.2歳であった。観察期の外来血圧は平均155/91 mmHg、朝の家庭血圧は148/90 mmHg、夜の家庭血圧は146/87 mmHgであった。割り付けは各群ほぼ同数であり、各群の外来および家庭血圧値も同等であった。

本研究のパイロット研究 (HOSP pilot study) は、約170名の症例登録がなされている。本年度は、これを継続するとともに3年後の中間解析を行った。3年後の成績はこれまで102例で得られた。朝の家庭血圧の平均値は、目標血圧140 mmHg未満の群では132/81 mmHg、130未満の群では125/78 mmHgであり、各群とも目標を達成できていた。他の降圧薬の併用率は、各々35%および58%であった。アムロジピン群とロサルタン群の血圧はほぼ同等で、降圧薬の併用率は後者が高かった。心血管イベントは10例で、130未満群は140未満群より、アムロジピン群はロサルタン群より少ない傾向を示した。また、サブスタディとして頸動

脈の内中膜厚の変化を検討した。頸動脈の内中膜厚はいずれの群も3年間に増加したが、130 mmHg未満ではその進行が抑制されていた。

### D. 考察

本研究により、国立循環器病センターと全国の国立病院機構の施設を主体とする高血圧の大規模臨床試験の施行体制が整備された。この共同研究により、高血圧治療における家庭血圧の意義や、降圧治療における至適血圧値、およびCa拮抗薬とAⅡ拮抗薬の臨床的有用性が明らかになると考えられる。また本研究により、わが国における降圧治療の指針の資料となる成果が得られることが期待される。

本年度は症例登録を推進し、昨年度より登録症例数はかなり増加した。また、割り付けは均等に配分されており、各群の観察期の血圧値に差はないことが確認された。このことは本研究の方法に問題はないことを示しており、長期の治療の結果が待たれる。しかし、登録症例数は種々の努力にもかかわらず、当初の目標に達しなかった。わが国におけるこれまでの大規模臨床試験においても同様のことが経験されており、臨床試験の施行における大きな問題であろう。本研究は、さらに多くの症例を確保するために、登録期間を予定より1年延長することとした。

パイロット研究の結果は、目標血圧別に割り付けられた各群が長期にわたり目標を達成できていたことを示している。このことは、本研究の第1の目的である家庭血圧の差が予後に及ぼす影響を検討する上で重要であり、多施設共同研究がよく機能していることを表すものであろう。またサブスタディの結果より、家庭血圧の厳格な降圧が緩和な降圧より動脈硬化の進展に対する効果は大きいことが示唆された。前年の尿アルブミン排泄量の検討でも低い血圧群では改善しており、臓器保護のためには家庭血圧を130 mmHg未満にコントロールすることが効果的と考えられる。心血管イベントはまだ少なかったが、これも厳格降圧群が緩和な降圧群より少ない傾向にあった。本研究の推進により、今後さらに明らかにされるであろう。

## E. 結論

家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究に関して、国立循環器病センターと国立病院機構の施設を中心とする共同研究として、朝の家庭収縮期血圧に基づいた降圧薬の無作為割り付けによる前向き臨床試験（HOSP研究）を実施した。本年度は症例登録を推進し、登録症例は約500例となった。また、パイロット研究の3年後の解析では、降圧目標別の2群は各々目標血圧が達成されており、130 mmHg未満にコントロールすることが臓器保護に効果的であることが示唆された。本研究の継続により、わが国における降圧治療の指針の資料となる成果が得られることが期待される。

## F. 健康危険情報 特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Takiuchi S, Kamide K, Miwa Y, Tomiyama M, Yoshii M, Matayoshi T, Horio T, Kawano Y: Diagnostic value of carotid intima-media thickness and plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension. *Journal of Human Hypertension* 18: 17-23, 2004.
- 2) 河野雄平: 降圧薬の多剤併用療法. *治療学* 38: 167-170, 2004.
- 3) Miwa Y, Tsushima M, Arima H, Kawano Y, Sasaguri T: Pulse pressure is an independent predictor of the progression of atherosclerotic calcification in patients with controlled hyperlipidemia. *Hypertension* 43: 536-540, 2004.
- 4) Kawano Y, Abe H, Kojima S, Takishita S, Matsuoka H: Effects of repeated alcohol intake on blood pressure and sodium balance in Japanese males with hypertension. *Hypertension Research* 27: 167-172, 2004.
- 5) 河野雄平: 高血圧の個別管理と集団管理.

*日本循環器病予防学会誌* 39: 132-138, 2004.

6) 河野雄平: 第2 JATE: 高齢者高血圧に対する降圧薬治療の効果に関する調査研究Ⅱ. *循環器科* 55: 460-462, 2004.

7) Takiuchi S, Fujii H, Kamide K, Horio T, Nakatani S, Hiuge A, Rakugi H, Ogihara T, Kawano Y: Plasma asymmetric dimethylarginine and coronary and peripheral endothelial dysfunction in hypertensive patients. *American Journal of Hypertension* 17: 802-808, 2004.

8) Matayoshi T, Kamide K, Takiuchi S, Yoshii Y, Miwa Y, Takami Y, Tanaka C, Banno M, Horio T, Nakamura S, Nakahama H, Yoshihara F, Inenaga T, Miyata T, Kawano Y: Thiazide-sensitive Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransporter gene, C1784T, and adrenergic receptor β3 gene, T727C, may be gene polymorphisms susceptible to the antihypertensive effect of thiazide diuretics. *Hypertension Research* 27: 821-833, 2004.

9) 河野雄平: 早朝高血圧管理が予後に及ぼす影響をみる. *血圧* 12: 75-79, 2005.

10) 河野雄平: 仮面高血圧: その診断と治療. *EBM ジャーナル* 6: 226-228, 2005.

### 2. 学会発表

1) Kawano Y, et al: Evaluation and management of hypertension. 2<sup>nd</sup> Nephrology Seminar for Renal Disease and Hypertension, Ulaanbaatar, Mongolia, 2004 (Invited lecture).

2) Kawano Y, et al: Drug and non-drug treatment of hypertension. 2<sup>nd</sup> Nephrology Seminar for Renal Disease and Hypertension, Ulaanbaatar, Mongolia, 2004 (Invited lecture).

3) 河野雄平, 他: 家庭血圧に基づいた高血圧治療の臨床試験 (HOSP 研究): Pilot study の中間結果と Main study の概要. 第27回日本高血圧学会総会、宇都宮、2004.

4) 河野雄平: 高血圧患者の生活指導: 嗜好品、運動など、第27回日本高血圧学会総会、



宇都宮、2004（教育講演）

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし



## II. 分担研究報告

厚生科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）  
分担研究報告書

家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する  
大規模臨床試験の情報管理に関する研究  
分担研究者 友池仁暢 国立循環器病センター病院長

研究要旨

多施設共同の無作為介入試験として大規模臨床研究を実施する場合には、症例登録の推進とともに登録された症例についての調査票の回収や追跡が重要と考えられる。家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究（HOSP 研究）について、登録状況や登録症例のモニタリングを行った。登録症例数は昨年度に比べてかなり増加したが、目標には達しなかった。観察期の調査票は全例について得られ、1年後の調査票も回収されつつあった。また、4年前に開始された HOSP パイロット研究においては、脱落率は約 20%であり、調査票は高率に回収されていた。中止や脱落の主な理由は、転居や転医、心血管イベント、他の合併症であった。

A. 研究目的

多施設共同研究として無作為介入大規模臨床試験を実施する場合、症例登録の推進とともに登録された症例についての調査票の回収や追跡などの管理が適切になされることが重要となる。家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究（HOSP 研究）に関し、モニタリング委員として症例登録や調査票の提出、追跡調査の状況について検討することを目的とした。

B. 研究方法

HOSP 研究は、高血圧患者を対象とする無作為の多施設オープン臨床試験である。本研究は、朝の家庭収縮期血圧に基づいて、2種類の降圧薬（Ca拮抗薬あるいはAII拮抗薬）と2段階の降圧レベル（厳格あるいは緩和なコントロール）による降圧治療の効果を検討するものである。2003年度より60施設が参加して症例登録が開始された。2004年度には参加施設は約90施設となった。症例登録および調査票の送付は、各施設と国立循環器病センター内のHOSP研究事務局との間で、インターネットあるいはFAXを用いて行われる。

また、本研究のパイロット研究は、2000年度より10施設が参加し、約170例が登録されて継続中である。調査票は、観察期および3ヶ月、1年、2年、3年、4年、5年後に提出される。本年度のHOSP研究および同パイロット研究の症例登録や調査票の状況について検討した。

C. 研究結果

HOSP 研究への症例登録状況は、本年度は昨年度に比べて約2倍であり、これまでにパイロット研究と合わせて約500例の症例が登録された。しかし、目標症例数には達しなかった。登録状況には施設間の差が大きく、数十例を登録した施設もあれば、登録なしの施設もあった。観察期の調査票は全例について得られ、1年後の調査票も回収されつつあった。中止脱落は、10%未満であった。また、HOSPパイロット研究においては、3年以上継続されている症例は約80%であった。中止の主な理由は、転居や転医、心血管イベント、他の合併症であった。

D. 考察

多施設共同の大規模臨床研究の実施に

#### 別紙 4

においては、研究組織を確立して症例登録を推進するとともに、登録された症例についての調査票の回収や追跡などの管理が適切になされることが重要となる。また、それらの情報管理を客観的に評価することも必要であろう。HOSP 研究においては、事務局が各施設に定期的に連絡をとり、またモニタリング委員会により進捗状況の評価がなされている。本年度の検討では、HOSP 研究への登録症例数は目標（2000 例）に及ばなかったが、昨年度に比べると大幅に増加した。各参加施設における実施体制が整ったためであろうと考えられる。しかし、登録状況には施設間に大きな差がみられ、未登録の施設も少なくなかった。登録された症例に関しては、調査票の提出はほぼ適切になされていた。また、HOSP パイロット研究においては、中止脱落の割合は大きくなく、調査票は高率に回収されていた。本研究をさらに継続することにより、家庭血圧と高血圧治療についての有用な知見が得られると考えられる。

#### E. 結論

HOSP 研究において、登録状況と登録症例についてのモニタリングを行った。本年度の症例登録は昨年度に比べて増加したが、目標症例数には達しなかった。観察期調査票は全例について得られ、中止脱落は 10%未満であった。また、HOSP パイロット研究においては 3 年間の中止脱落は約 20%であり、追跡時の調査票は高率に回収されていた。

#### F. 健康危険情報

特に無し

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Iwai N, Tago N, Yasui N, Kokubo Y,

Inamoto N, Tomioke H, Shoji K: Genetic analysis of 22 candidate genes for hypertension in the Japanese population. *J Hypertens* 2004;22:1119-1126.

2) Komamura K, Tatsumi R, Miyazaki J, Matsumoto K, Yamato E, Nakamura T, Shimizu Y, Nakatani T, Kitamura S, Tomoike H, Kitakaze M, Kangawa K, Miyatake K: Treatment of dilated cardiomyopathy with electroporation of hepatocyte growth factor gene into skeletal muscle. *Hypertension* 2004;44:365-371.

3) Miyamoto T, Takeishi Y, Takahashi H, Shishido T, Arimoto T, Tomoike H, Kubota I: Activation of distinct signal transduction pathways in hypertrophied hearts by pressure and volume overload. *Basic Res Cardiol* 2004;99:328-337.

4) Kokubo Y, Kamide H, Inamoto N, Tanaka C, Banno M, Takiuchi S, Kawano Y, Tomoike H, Miyata T: Identification of 108 SNPs in TSC, WNK1, and WNK4 and their association with hypertension in a Japanese general population. *J Hum Genet* 2004;49:507-515.

5) Kokubo Y, Iwai N, Tago N, Inamoto N, Okamoto A, Yamawaki H, Naraba H, Tomoike H: Association analysis between hypertension and CYBA, CLCNKB, and KCNNB1 functional polymorphisms in the Japanese population—the Suita Study. *Circ J* 2005;69:138-142.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 特に無し

2. 実用新案登録 特に無し

3. その他 特に無し

平成 16 年度厚生科学研究費補助金(循環器疾患等総合研究事業)  
分担研究報告書

「家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究(H16-循環器(生活)-001)」

「ゲノム時代の Common Disease と質の高い臨床試験実施体制の確立」  
- 臨床試験登録制度、ARO と HOSP 研究-

分担研究者: 佐瀬 一洋 (国立循環器病センター 臨床試験開発室長)

【研究要旨】 高血圧、糖尿病などの Common Disease は、遺伝素因と環境因子が複雑に作用する多因子疾患である。最終年度は、出版バイアスや臨床試験登録への対応、利益相反に配慮して臨床試験を計画・実施・解析する支援体制の整備、および HOSP 研究により得られた研究者主導型試験における科学性・倫理性・信頼性向上とスピード・質・コスト改善のノウハウ活用のための研究を実施した。今後、ゲノム情報をもとにした予防・診断・治療のパラダイム・シフトが期待されるが、genotyping, haplotyping の急速な進歩と比較して、phenotyping の精度には改善の余地がある。今後とも、HOSP 研究の成果である質の高い臨床試験を実施する体制を活用し、治験の空洞化防止や医療の質向上のために、世界に向けた情報発信を続けたい。

#### A. 研究目的

循環器領域における生活習慣病に対する質の高い大規模臨床試験実施体制を確立する。

#### B. 研究方法

高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究の支援システムを作成する。具体的には、橋渡し研究のスピード、質、コストおよび被験者保護の改善を目標に、臨床研究の計画・実施・評価の各段階について生物統計家やデータマネージャー等の人材を育成し支援体制を構築するための必要要件を検討する。

(倫理面への配慮)

HOSP 研究は、ヘルシンキ宣言および臨床研究の倫理指針に従い、各実施医療機関の倫理審査委員会において研究実施計画書および説明同意文書の審議・承認を得た多施設共同試験である。

#### C. 研究結果

分担研究者らは、HOSP 研究の最終年度である平成 16 年度、これまでに確立された研究計画に沿って研究を推進するとともに、臨床試験登録制度への対応、ARO (Academic Research Organization) の整備、および HOSP 研究で得られたノウハウをゲノム時代に活かすための準備についての研究を行った。

##### ・ (1)臨床試験登録制度への対応

いわゆる出版バイアスの存在は以前から知られてきた。臨床試験を適切に実施するためには多大なる労力を必要とするが、症例数不足や実施計画違反など、試験の精度が低下して結果的に評価が困難となる場合が多い。また、スポンサーあるいは主任研究者の期待に反した結果が得られた場合、本来なら試験の失敗ではなくネ

ガティブ・データとして公表されるべきであるが、現実的には利益相反問題があり、開始された臨床試験の約半数は未公表であることが知られている。従って、エビデンスに基づく医療 (EBM) の基本となるシステマティック・レビューの検出力を弱め、無効あるいは有害な治療が繰返される可能性がある。倫理的にも、研究結果の公表を義務付けているヘルシンキ宣言からみて問題である。

2004 年(平成 16 年)、米国ニューヨーク州当局が、臨床試験結果を隠していた疑いで、製薬企業を告訴した。公判の過程では、期待された有効性が示されずむしろ安全性の懸念が示された小児対象の試験結果を公表することに対して消極的な社内文書が明らかになり、最終的に全ての臨床試験を登録することを条件に和解が成立した。この一件をきっかけにマスコミによる臨床試験への注目が高まり、2004 年 9 月、New England Journal of Medicine 誌、Lancet 誌、JAMA 誌などからなる国際医学雑誌編集者委員会 (ICMJE) は、2005 年 7 月以降、論文掲載の条件として臨床試験の登録を求める共同声明を発表した。

分担研究者らは、「臨床試験の登録と公開—医療機関の視点から—」と題した論文を臨床評価誌に投稿 (in press) し、院内・院外で研究会も開催した。医療機関では、なぜ登録するのか、どの試験を登録するか、いつ登録するか、何を登録するか、いつ更新するか、何をいつ公開するか、誰が登録システムを運営するか、どのようにコンプライアンスを確保するかを確認し、患者、被験者、医療従事者、医学雑誌、学会・公的研究機関、研究資金提供者、医療保険、規制当局、そして登録システム等の各関係者と連

携することが重要である。

#### ・(2)ARO (Academic Research Organization) の整備

ヒトを対象とした臨床試験の実施にあたっては、その科学性・倫理性・信頼性を向上し、スピード・質・コストを改善するために、計画・実施・解析の全ての段階をバランスよく支援するシステム作りが重要である。

我が国では治験空洞化への対応として医療機関における試験実施段階支援、すなわち、SMO (Site Management Organization) 的機能に重点が置かれてきた。具体的には、治験事務局・治験審査委員会事務局の諸規程・手順書整備や記録保存、治験責任医師業務の責務であるインフォームド・コンセント、プロトコル遵守、症例報告書作成等に対する治験コーディネーター (CRC) の補助が充実しつつある。

分担研究者らは、CRC 養成に必要な講義資料の作成、講習や実習の実施に加え、治験責任医師や治験事務局を対象としたセミナーやワークショップを通じて、治験活性化 3 ヶ年計画の推進に貢献すべく活動を続けている。

近年、我が国でも医師主導型の治験および臨床試験の必要性に関心が高まりつつあり、臨床研究の計画・調整管理を支援、ARO (Academic Research Organization) 的な臨床研究支援体制整備が必要とされている。そもそも治験とは薬事法で定義された「医薬品および医療機器の承認申請を目的として実施される臨床試験の一部」に過ぎない。医療の質向上を目的とした臨床試験、例えば真のエンドポイントを長期的に追跡する試験や外科治療、放射線療法、生活習慣改善も視野に入れた二次予防、三次予防試験など、承認申請を目的としない臨床試験 (HOSP 研究もこれに該当する) については、利益相反に配慮しつつ、公的研究費、企業主導型治験、あるいは財団や NPO 法人などの中立的機関による支援のバランスを取ることが重要と考えられる。

試験の計画段階や解析段階では、バイアスの軽減、精度向上や一般可能性の検討のため、生物統計家の関与が重要である。また、ランダム化比較試験の場合には、独立データ安全性評価委員会 (DSMB) を設置するとともに試験中あるいは国内外からの安全性情報 (有害事象報告、研究報告、規制当局の措置など) の収集・検討に努め、被験者保護のための組織や業務手順書 (SOP) が必要である。多施設共同試験では、症例登録を促進し、プロトコル遵守やデータの品質保証のために、施設訪問や電話紹介、医師・CRC のミーティングが必要であり、ARO のデータ・

マネージャーが重要な役割を果たす。

分担研究者らは、HOSP 研究の実施計画書の作成にあたり、疾患の自然史、現時点における最善の治療法、当該試験の必要性と目的をまず明らかにして、試験のデザイン (比較群、ランダム化、盲検化など)、対象患者、エンドポイント、評価時期、解析方法等を予め実施計画書に明記した。更に、ARO として質・量ともに世界有数の実績を誇る Duke 大学の臨床研究センターと連携し、国際共同同時試験の計画・実施を視野に入れた「Harmonization by Doing」という活動を開始した。平成 16 年度は、各学会の学術集会の機会を利用して、東京、京都、大阪、ワシントン DC 等で厚生労働省や米国 FDA を交えた産学官のタウンホール・ミーティングを開催した。

#### ・(3)HOSP 研究で得られたノウハウの活用

HOSP 研究においては、初年度に研究組織構築および研究実施計画書作成の補助、2 年目に各医療機関への支援 (SMO 的業務) および改正薬事法施行と臨床研究倫理指針告示への対応を進めた。

最終年度は、臨床試験の登録制度への対応や、ARO 的支援体制の確立、更に HOSP 研究により得られた人材やノウハウの活用を通じて社会に対する説明責任を果たしつつ産学官が連携することを目指して活動を行った。

基礎研究と異なり、ヒトを対象とした臨床試験では CRC や生物統計家などの人材が重要である。新 GCP で育成された人材を活用し、簡素で標準的なシステムを作ることは、治験の活性化・空洞化防止策に限らず、国際多施設共同試験の実施やゲノム時代への対応につながる。その意味で、今回、厚生科学研究費に臨床研究チームが加わった意義は大きい。今後、多施設共同試験の実施という観点から、公的臨床研究費に加えて企業による治験および市販後臨床試験や、財団・NPO 等による研究費が増加するとともに、医療機関側でもそれを受けるための SMO 的組織や ARO 的組織を整備することが重要である。その際、治験届の数のみを指標にすることなく、臨床試験研究の成果である日本発のエビデンスがどれだけ世界に発信されたかを指標することが重要である。

#### D. 考察

ゲノム時代を迎え、疾患概念の再定義や創薬ターゲットの開発など、診断や治療にパラダイム・シフトが始まった。新たな技術のシーズを臨床のニーズと結びつけるためのトランスレーショナル研究の必要性が高まっているが、高齢

化社会を迎えた我が国ではいわゆる治験の空洞化に代表されるように、診療・教育と比較して臨床研究の重要性に対する認識を高める必要が指摘されている。臨床研究には疫学研究、症例報告、後ろ向き調査、前向き登録、そして介入試験等の種々の方法論があるが、治験は薬事法上の承認を取得するための介入試験の一部にすぎず、実施計画書を作成するためには非臨床、臨床の全てを総合的に判断する必要がある。

分担研究者は、平成16年度、「Common Diseaseの遺伝子診断」と題した論文をJIM誌に投稿した。高血圧、糖尿病等の生活習慣病についても、臨床家は、ゲノム研究の進歩に対応して、患者や市民の立場で予防・診断・治療法を評価するとともに、倫理的・社会的側面についても貢献が期待されている。

高血圧症は一般人口の15～20%が罹患し、臓器合併症や生命予後の改善が急務とされている。双生児研究や家系解析の結果、血圧、食塩感受性、ストレス応答などについて、遺伝素因の存在が示唆されている。多因子疾患の病態解明は困難であるが期待も高い。すでにレニン-アンジオテンシン系や交感神経系などの生理的機序に基づく解析、SHR、Dahl食塩感受性ラット、Milan高血圧ラットなどのモデル動物のゲノム研究、そして全ゲノムスキャン・プロジェクトなど、現在本態性高血圧症としてひとくくりにされている領域や、薬剤の代謝や作用に個人差がある場合において、近い将来、オーダーメイド医療の実現が期待されている。

一方、ゲノム時代の幕開けは、個人や社会に対して新たな問題を提起している。倫理面では、診断が先行し、予防・治療の開発が遅れた場合、健康保険、生命保険、就職、結婚などで遺伝的素因による差別を受ける懸念が指摘されている。

分担研究者らは、現在、HOSP研究で培った臨床研究の科学性、倫理性、信頼性を高めるシステムを活かし、ゲノム時代に対応した質の高い臨床試験を引き続き実施するための準備を進めている。

## E. 結論

循環器領域における生活習慣病やCommon Diseaseに対して、質の高い大規模臨床試験実施体制の確立が求められている。

分担研究者らは、高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究(HOSP研究)への支援として、初年度に研究組織構築および研究実施計画書作成の補助、2年目に各医療機関への支援(SMO的業務)および改正薬事法施行と臨床研究倫理

指針告示への対応を進めた。

最終年度は、出版バイアス問題や臨床試験登録への対応、科学性・倫理性・信頼性向上とスピード・質・コスト改善のための中央事務局(ARO的業務)整備、および本研究によって得られた人材やノウハウを活用するための研究を実施した。

今後とも、国際共同試験の実施やゲノム情報を含めたトランスレーショナル研究の実施を通じ、日本から世界にエビデンスを発信すべく研究を続けたい。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 【1. 論文発表】

- 1) 佐瀬一洋、土井香、嘉田晃子. 臨床試験の登録. 臨床評価. 2005: (in press)
- 2) 佐瀬一洋. ヘパリン起因性血小板減少症(総説). 呼吸と循環 (in press)
- 3) 佐瀬一洋. ヘパリン起因性血小板減少症(HIT). Cardiac Practice. 2005;16: (in press)
- 4) Miyata S, Kawai T, Yamamoto S, Takada M, Iwatani Y, Uchida O, Imanaka H, Sase K, Yagihara T, Kuro M. Network Computer-Assisted Transfusion Management System for Accurate Blood Component-Recipient Identification at the Bedside. Transfusion. 44;364-372:2004
- 5) 佐瀬一洋、角地祐幸、野々木宏. 循環器救急とモバイルテレメディシン. 月刊新医療. 2004年11月号. p82-84.
- 6) 佐瀬一洋 Common Diseaseの遺伝子診断. JIM.14; 118-123; 2004
- 7) 佐瀬一洋 医師主導型治験を支える医療機関のサポート体制. 月刊薬事. 46; 877-887: 2004.
- 8) 佐瀬一洋. 循環器系の薬のnot to do. レジデントノート. 6;1249-1255: 2004.

### 【2. 学会・シンポジウム】

- 1) Sase K. Post-marketing Evaluation - From a viewpoint of international academics - Global Perspectives of Harmonization of Pre- and Post-Market Device Evaluation. Workshop With the FDA: Regulatory Think-Tank Sessions. Cardiovascular Revascularization Therapies 2005. (Hilton Washington, DC & Towers, USA). March 28, 2005
- 2) Sase K. Harmonization by Doing. - A Systems Approach to Conducting Responsible Research - ラウンドテーブル・ディスカッション. 「本邦における抗血栓薬の開発を巡って」第69回日本循環器学会学術集会.(パシフィコ横浜、神奈川)平成17年3月19日. (Circulation Journal. 2005;69 suppl I; 79)
- 3) Hara H, Sase K, Kozuma K, Nakamura M, Miyazaki S. First Japanese Human Experience of Sirolimus Eluting Stent. 8-month Angiographic and Intravascular Ultrasound Follow up. 69th Annual Meeting, Japanese Circulation Society (Yokohama). March 20, 2005.



- 4) 佐瀬一洋. 「医療機器治験の国際ハーモナイゼーション」タウンホール・ミーティング. 第14回倉敷PCIライブデモンストレーションコース. 中国地区心血管インターベンション研究会.(ホテルグランヴィア岡山)平成17年2月24日.
- 5) Sase K. Research Infrastructure in Japan.- View from Japan - Japan-U.S. Harmonization by Doing (HBD) Think Tank 2005. (Tokyo). January 28, 2005.
- 6) Kakuchi H, Sase K, Kasahara Y, Nakano A, Nonogi H. Mobile telemedicine for cardiovascular emergency. -Impact of Standard Technologies - American Telemedicine Association 9th Annual Meeting (Tampa, FL), May 3, 2004.
- 7) 佐瀬一洋. メード・イン・ジャパン: 医療機器を世界へ. 「国立循環器病センターにおける治験の実務経験からみた提言」. 第42回人工臓器学会シンポジウム人工臓器の臨床試験(治験)をどうするか.(京王プラザ・東京)平成16年10月7日
- 8) 佐瀬一洋. 薬剤溶出型ステント 新時代を迎えて. 医師の立場からみた医療機器治験の国際化. 第4回日本心血管カテーテル治療学会学術総会タウンホールミーティング. より良い医療を提供するためには.(国立京都国際会館)平成16年9月23日.
- 9) 佐瀬一洋. 循環器領域における医師主導型治験. 臨床薬理学会.(静岡コンベンションセンター)平成16年9月18日
- 10) 河野雄平、万波俊文、小嶋俊一、恵谷秀紀、斎藤大治、土橋卓也、品川達夫、桑島巖、今井潤、瀧下修一、佐瀬一洋、佐藤俊哉、柗山幸志郎、友池仁暢. HOSP 研究グループ. 家庭血圧に基づいた高血圧治療の臨床試験 HOSP 研究): Pilot study の中間結果と Main study の概要. 第27回日本高血圧学会総会(栃木県宇都宮市). 2004年10月7日
- 11) 佐瀬一洋. 循環器領域における医師主導型治験. 第16回心血管代謝研究会.(ホテルグランヴィア大阪 20F 鳳凰の間、大阪)平成16年8月27日
- 12) 佐瀬一洋. 薬剤溶出型ステント 時代における冠動脈インターベンションの将来. 日本における医療機器開発に必要なインフラストラクチャー. 第36回日本動脈硬化学会学術総会 シンポジウム8.(博多)平成16年7月24日
- 13) 佐瀬一洋. ミニレクチャー: トランスレーショナルリサーチを考える. 医師主導型の治験を考える. 第4回 心血管再生・アポトーシスフォーラム.(東京ビッグサイト会議棟6F 07 +608、東京)平成16年7月3日
- 14) 角地祐幸、佐瀬一洋、笠原洋一郎、野々木宏. 循環器救急における Mobile Telemedicine の構築について. 臨床救急医学会(神奈川県横浜市). 2004年5月15日.
- 【3. 教育講演】
- 1) Sase K. Role of the Clinical Research Coordinator (CRC) in Human Clinical Investigation. CRC Symposium, Duke Clinical Research Institute (Tokyo, Japan). January 29, 2005.
- 2) 佐瀬一洋. 治験薬概要書及び治験実施計画書の読み方. 平成16年度大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業-医師対象研修会-. 主催:(独)国立病院機構.(国立病院機構福岡病院、福岡)平成17年3月5日
- 3) 佐瀬一洋. 治験実施経験談-医師にとってのインセンティブ-. 平成16年度大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業-医師対象研修会-. 主催:(独)国立病院機構.(国立病院機構福岡病院、福岡)平成17年3月5日
- 4) 佐瀬一洋. 治験薬概要書及び治験実施計画書の読み方. 平成16年度大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業-医師対象研修会-. 主催:(独)国立病院機構.(国立病院機構三重中央医療センター)平成17年2月26日
- 5) 佐瀬一洋. 治験薬概要書及び治験実施計画書の読み方. 平成16年度大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業-医師対象研修会-. 主催:(独)国立病院機構.(国立病院機構道北病院、旭川)平成17年2月19日
- 6) 佐瀬一洋. 治験薬概要書及び治験実施計画書の読み方. 平成16年度大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業-医師対象研修会-. 主催:(独)国立病院機構.(国立病院機構千葉医療センター、千葉)平成17年2月5日
- 7) 佐瀬一洋、土井香、嘉田晃子、米本直裕. 長く生きたい、良く生きたい-臨床試験って何だ?-. 平成16年度看護学会特別講演. 国立循環器病センター.(国立循環器病センター、大阪). 平成17年2月4日.
- 8) 佐瀬一洋. 実施医療機関で期待される CRC の役割.(シンポジウム: 医師主導の治験における CRC の役割-医師主導の治験を始めてわかってきたこと-. 第9回臨床試験コーディネーター実務者研修会. 主催:(財)先端医療振興財団.(TRI 臨床研究情報センター)平成17年1月23日
- 9) 佐瀬一洋. メイド・イン・ジャパン: 世界に通用する臨床試験-国際共同試験から学ぶ科学性・倫理性・信頼性-. 第2回東京医科歯科大学治験セミナー(東京医科歯科大学)平成16年12月8日
- 10) 佐瀬一洋. シンポジウム 「治験実施医療機関への要望と期待」 コメンテーター: 医療機関の立場から第9回医薬品開発基礎研究会学術集会(昭和大学上條講堂、東京)平成16年12月3日
- 11) 佐瀬一洋. 医師主導型の治験と CRC の役割. 平成16年度治験研修会「医療機器の治験」 主催:(独)国立病院機構総合本部(国立病院機構研修センター、東京)平成16年10月28日
- 12) 佐瀬一洋. 循環器領域の医師主導型の治験と CRC の役割. ランチョンセミナー3. 第4回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2004 in 宇部. 主催(社)日本病院薬剤師会/日本臨床薬理学会/(社)日本看護協会/(財)日本薬剤師研修センター/日本製薬工業協会/(社)日本臨床衛生検査技師会.(国際ホテル宇部、山口県宇部市)平成16年10月10日
- 13) 佐瀬一洋. 医療機関内でのエントリー推進策(治験担当医師の立場)-医師による臨床評価を中心とした被験者スクリーニング-. 第4回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2004 in 宇部. シンポジウムA: エントリーの推進.(渡辺翁記念会館大ホール、山口県宇部市)平成16年10月9日
- 14) 佐瀬一洋. ヘパリン起因性血小板減少症と医師主導型治験 平成16年9月24日(金) 第4回日本心血管カテーテル治療学会 学術集会 ランチョンセミナー
- 15) 佐瀬一洋. CRC 養成研修 2004. 「医療機器の治験」. 主催:(独)医薬品医療機器総合機構実施:(財)日本

薬剤師研修センター(北里大学薬学部1号館5階大講義室、東京)平成16年9月7日

- 16) 佐瀬一洋. 医薬品医療機器総合機構への期待. 研究者・医療機関の立場から. 神戸大学治験管理センター ISO9001 認証取得記念シンポジウム. 平成16年7月15日
- 17) 佐瀬一洋. 医師主導の治験とCRCの役割. 文部科学省国公立私立大学治験コーディネーター養成研修(東京). 2004年6月11日.
- 18) 佐瀬一洋. 医学講座. 我が国における大規模臨床試験の動向. ラジオNIKKEI. 平成16年5月26日20:40放送.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)  
特許取得・実用新案登録 なし

## 厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）分担報告書

### 家庭血圧に基づいた高血圧の至適治療に関する大規模臨床研究 (H16—循環器（生活）—001)

分担研究者 万波俊文 香川大学医学部 衛生・公衆衛生学 助教授

#### 研究要旨

本研究の preliminary study 的な意味合いのある、Hypertension Control Based On Home Systolic Pressure (HOSP) study の main study の解析結果を検討した。この HOSP study の内容は、家庭収縮期血圧に基づいた高血圧治療の無作為介入試験で、目標降圧レベルとして2つの血圧値(140mmHg 以下群と 130mmHg 以下群。)を、第一選択薬としては2種類の降圧薬(カルシウム拮抗薬とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬。)を設定し、目標血圧値の達成度や臓器障害、心血管事故などについて検討することを目的としたものであった。

#### A. 研究目的

本研究を開始する前段階として、Hypertension Control Based On Home Systolic Pressure (HOSP) study を立ち上げた。つまり HOSP study も、家庭収縮期血圧に基づいた高血圧治療の無作為介入試験で、目標降圧レベルとして2つの血圧値を、第一選択薬としては2種類の降圧薬を設定し、目標血圧値の達成度や臓器障害、心血管事故などについて検討することを目的としたもので、pilot study が2000年4月に、main study が2003年4月に始まった。そこで今回は、main study の解析結果を検討することを目的とする。

#### B. 研究方法

研究デザインは Randomized、prospective、open、blinded、endpoint (PROBE)である。対象は40歳以上80歳未満の高血圧患者で、降圧薬の休薬は不要とした。また観察期の血圧の基準もなしとし、降圧目標と降圧薬を無作為に割り付けて治療を行うというものであった。降圧目標は、1. 朝の家庭収縮期血圧 140mmHg 以下、2. 同 130mmHg 以下である。A. アムロジピン(Am)2.5mg→5mg、1×朝、B. ロサルタン(Los)25mg→50mg、1×朝とし、はじめの3ヶ月間は単剤により治療を行う。降圧が不十分な場合には、A群は Ang 拮抗薬および ACE 阻害薬以外、B群は Ca 拮抗薬以外の降圧薬を追加する。共通の評価項目は、家庭血圧、外来血圧、心電図、検尿、血液生化学、副作用、使用薬剤、心血管事故、死亡などである。目標症例数は2600例で、Follow-up 期間としては5年間、ということであった。今回の、主な解析としては、main study の登録時のデータを比較検討することである。

#### C. 研究結果

今までに201例が登録され、男性102例、女性99例で平均年齢は63.4歳であった。登録者の基礎集計としては、高脂血症48.7%、糖尿病14.0%、高尿酸血症12.0%、心血管障害12.9%、飲酒者39.3%、喫煙者20.5%であった。登録時の平均外来血圧は、目標140mmHg以下の群で外来150/87mmHg、家庭血圧は朝145/87mmHg、夜144/85mmHg、目標130mmHg以下の群では

各々149/87mmHg、144/87mmHg、142/85mmHgであった。一方併用率は、Am140群55%、Los140群54%、Am130群66%、Los130群58%であった。また主な副作用としては、140mmHg群において頭痛が13.1%、めまいが5.0%、130mmHg群において頭痛が11.8%、めまいが10.9%認められた。

#### **D. 考察**

まだ登録数が少ないが、今後 main study を推進していくことにより、目標達成率や併用率、主な副作用についての貴重なデータを得ることができ、高血圧の至適治療に関する新知見が期待される。

#### **E. 結論**

現在のところ割付時の血圧の差はなく、割付は順調に進んでいると思われるが、目標登録数にはまだまだ少なく、今後登録数を今まで以上のペースで増やしていく必要があると考える。

#### **F. 健康危険度情報**

特になし

#### **G. 研究発表（→主任研究者報告書参照）**

#### **H. 知的所有権の取得状況**

1. 特許取得 なし
2. 実用新案特許 なし
3. その他 なし