

図1 臨床研究と治験

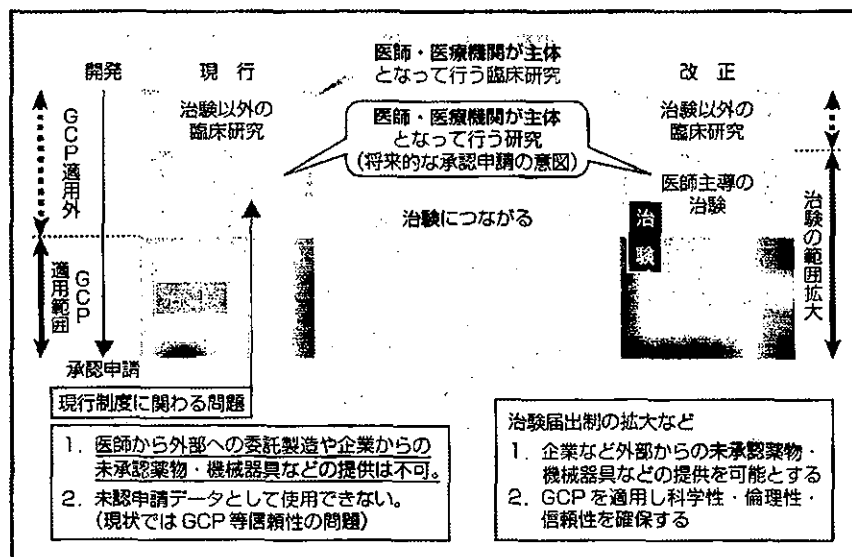


図2 改正薬事法と医師主導型治験

適応外使用されているという現実に直面せざるを得ない。したがって、医療現場においても、承認・許可(薬事法)と保険適用(健康保険法)の両面について、より深い理解が必要となっている。

平成15年7月30日に改正薬事法が施行され、「自ら治験を実施しようとする者による治験届制度」としていわゆる「医師主導型治験」が新たに定義づけられた(図2)。厚生労働大臣に対する

治験届の提出とGCPの適用を条件に、未承認薬剤・機械器具の提供や特定療養費制度による治験期間中の保険適用に道を開くものといわれる¹⁵⁾。

ICH-GCPにおける“sponsor-investigator”に似た概念も受け取れ、今後の関連諸通知や諸規程、標準的業務手順書などの整備の必要性とともに、被験者保護の具体的方策や費用の負担などについて注目されている。

表1 医師主導の治験に関連する法令・諸通知の例

- (1) 薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律
(平成14年法律第96号)
- (2) 薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の一部の施行について
(平成15年5月15日医薬発第0515017号厚生労働省医薬局長通知)
- (3) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令
(平成15年厚生労働省令第106号) ICH-E6 いわゆるGCP
- (4) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について
(平成15年6月12日医薬発第0612001号厚生労働省医薬局長通知)
- (5) 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について
(平成9年5月29日薬審第445号, 薬安第68号: 現在改訂作業中)
- (6) 自ら実施する薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて
(平成15年6月12日医薬審発第0612001号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
- (7) 「薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」の一部改正について
(平成15年6月12日医薬審発第0612004号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
- (8) 薬事法施行規則の一部を改正する省令
(平成15年5月15日厚生労働省令第89号)
- (9) 治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて
(平成7年3月20日薬審第227号) ICH-E2A
- (10) 自ら治験を実施する者に係る治験薬の副作用等報告に関する取扱いについて
(平成15年8月5日薬食審発第0805007号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- (11) 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン
(平成8年5月1日薬審第335号) ICH-E3
- (12) 臨床試験の一般指針
(平成10年4月21日医薬審第380号) ICH-E8
- (13) 「臨床試験のための統計的原則」について
(平成10年11月30日医薬審第1047号) ICH-E9
- (14) 「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について
(平成13年2月27日医薬審発第136号) ICH-E10

医師主導型治験と改正GCP

1) 被験者の保護とCommon Rules

わが国におけるヒトを対象とした臨床試験の実施における被験者保護の枠組みは、GCP (Good Clinical Practice) やIRB (Institutional Review Board) というICH (日米EU医薬品規制調和国際会議)¹⁰⁾の流れの中で、薬事法の関連規程としての整備が先行した(表1)。米国では、国家研究法(1974)や45CFR46(1991, いわゆるCommon Rules)として、FDA(連邦食品医薬品局)やNIH(米国公衆衛生研究所)をはじめとする政府

機関に共通のルールとされている。平成15年7月に臨床研究の倫理指針が告示されたが、医師主導の治験を支える医療機関のサポート体制は、治験に限らず広く臨床研究を実施するという流れの中で確立されるべきであろう。

2) 改正GCP

改正GCPの基本原則として、①企業が主体となって行う治験と同様に、現行のGCPと同様の水準と内容を網羅し、国際標準(ICH-GCP)との整合性にも配慮すること、②現行GCPにおける治験依頼者の責務に関して、原則として、「自ら治験を実施しようとする者」または「自ら治験を実

表2 用語の定義 (改正GCP第2条)

治験の計画を届け出ようとする者
企業主導:「治験を依頼しようとする者」
医師主導:「自ら治験を実施しようとする者」
治験の計画を届け出た者
企業主導:「治験依頼者」
医師主導:「自ら治験を実施する者」
治験責任医師
企業主導:「治験責任医師」
医師主導:「治験責任医師/自ら治験を実施する者」
治験薬を提供する者
企業主導:「治験依頼者」
医師主導:「治験薬提供者」

施する者」(医師, 歯科医師)が「治験依頼者」と同等の責務を負うものとする事が示されている(厚生労働科学特別研究班「医師主導の治験の実施の基準のあり方に関する研究」, 主任研究者・上田慶二, www.mhlw.go.jp/shingi/kousei.html)。

改正GCP第2条では、「自ら治験を実施しようとする者」(治験の計画を届け出ようとする者, 企業主導型では「治験を依頼しようとする者」), 「自ら治験を実施する者」(治験の計画を届け出た者, 企業主導型では「治験依頼者」と「治験責任医師」に分かれている), 「治験薬提供者」の3者が新たに定義された(表2)。

改正前のGCPと比較すると, 言葉の定義に加え, ①治験届提出に先立って医療機関の長による治験実施の承認が必要であること, ②モニタリング・監査の実施について医療機関の長と治験審査委員会がチェックを行うこと, ③治験施設支援機関(SMO)に係る規定, ④被験者のプライバシーと秘密の保全に関する規定がそれぞれ追加された。

とくに, 「自ら治験を実施する者」が「治験依頼者」と同一主体であることから, 品質管理・品質保証(モニタリング・監査), 副作用被害に対する補償, 治験実施計画書の作成, 治験薬概要書

表3 医師主導の治験を実施するにあたって

治験とは
医薬品や医療機器の承認申請資料の収集を目的とする臨床試験(薬事法第2条)
自ら治験を実施しようとする者の責務
(1) 治験実施計画書作成
(2) 治験薬概要書作成
(3) 実施医療機関の長の承諾を得る (治験審査委員会の審議が必要)
(4) 厚生労働大臣に治験届を提出
(5) GCPを遵守(被験者保護, データの信頼性確保)

の作成, 重篤な有害事象報告, 治験薬管理, 治験薬提供, 総括報告書作成, 治験審査委員会(IRB)の審査機能の確保, 「自ら治験を実施する者」と医療機関の長および治験責任医師の関係, その他(治験届の範囲・内容, 治験の妥当性の確保, 治験データの所有権および譲渡, 多施設で行う場合の留意点など)についての修正がなされている。

医師主導型治験の実際

医師主導型治験は, 医薬品の候補となる化合物といった技術的シーズから出発することが多い企業主導型の治験とは反対に, 罹患率, 自然歴, 最善の治療法といった臨床的ニーズから出発することが特徴である。したがって, 企業主導型では治験の実施が期待できない領域, すなわち医薬品の適応外使用や個人輸入の問題についても十分に議論を重ねた上で, 必要があれば実施されるものと予想されている。

しかしながら, いわゆる自主研究との大きな違いは, 本制度は薬事法に基づき医薬品の承認申請の資料とする目的で行うものであり, 厚生労働大臣に対する治験計画の届出が必要になることである(表3)。さらに, 治験届の提出に先立ち, 治験審査委員会の承認を踏まえた実施医療機関の長の

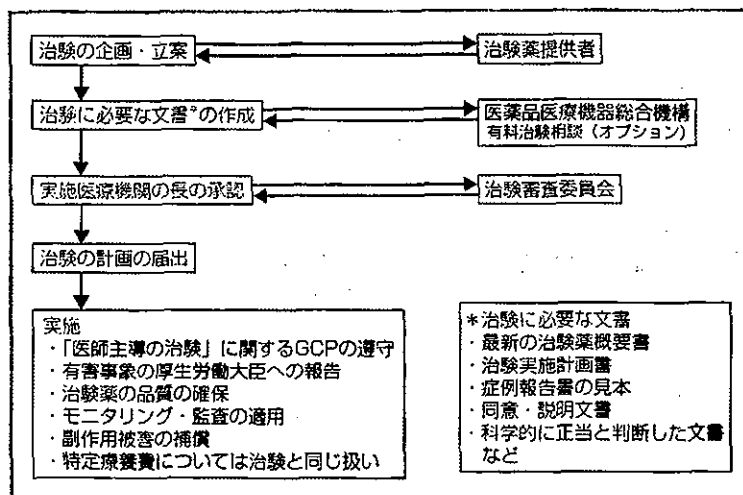


図3 医師主導の治験の流れ

承認が必要とされている（改正GCP第15条の7）。

したがって、医師主導型治験の流れとしては、治験薬概要書の作成、治験実施計画書などの作成、施設における治験審査委員会の承認を踏まえた実施医療機関の長の承認、その後の厚生労働省への治験計画届提出の順となる（図3）。

医師主導型治験の実際については、企業主導型の治験との類似点や相違点に注目しつつ、治験の流れに沿って検討することが重要である。

本稿では、医師主導型治験の実際について、以下の3部分に分けてまとめた。

- ①治験の計画に関する研究：予算の申請、治験実施計画書（案）作成、実施予定医療機関の選定など
- ②治験の実施に関する研究：いわゆる施設支援機関（SMO：Site Management Organization）的業務
- ③治験の調整に関する研究：いわゆる受託開発機関（CRO：Contract Research Organization）的業務

1) 治験の計画に関する研究

治験届を提出する前に、治験実施計画書、治験薬概要書の作成、治験相談の実施（必要があれば）、実施医療機関の長への申し込み、施設の治験審査委員会に諮問、実施医療機関の長による承認というプロセスが必要である。

治験実施計画書（Protocol）は、「自ら治験を実施する者」が、必要な情報を契約などにより企業から入手して作成する（改正GCP第7条、第15条の4）。計画段階では試験の外的妥当性、内的妥当性について検討し、独立した治験審査委員会による審査を受ける。

治験薬概要書（Investigator's Brochure）は、いわゆる非臨床試験や臨床試験の結果をまとめたもので、被験薬の物理的、化学的および製剤学的性質、薬理、毒性、薬物動態、薬物代謝に関連する理化学試験、動物試験、他の臨床試験などの結果が含まれる。「自ら治験を実施する者」は、予定されている臨床試験が十分安全であることを示すために治験薬概要書を作成する（第8条）。治験薬提供者は、必要な資料または情報を提供する（第15条）。

治験薬提供者との協議も重要である。医師主導型治験における治験薬の品質確保（治験薬GMP関連）については、治験薬提供者とあらかじめ文書などによる明確な取り決めが義務付けられた（局長通知第26条の3関係）。さらに、治験外の患者に対する利用防止策、特に薬事法違反回避のため治験薬の提供を治験計画届受理後に限ることが明記されている（第16条）。

2) 治験の実施に関する研究（SMO的業務）

本稿では、企業主導型の治験における実施医療機関の責務に相当する部分や、いわゆるSMOに委託可能な部分（第39条の2）を治験の実施に関する研究としてまとめた。

各施設の「自ら治験を実施しようとする者」は、厚生労働省への治験届の提出に先立ち、実施医療機関の長の承認を受ける必要がある。実施医療機関の長は、承認に当たって治験実施計画書や標準的業務手順書（SOP）など、必要な資料について治験審査委員会の意見を聞く（第15条の7）。同一プロトコルで実施される多施設共同試験については、治験調整医師がまとめて連名で治験届を提出することができる。

治験届が受理された後は、基本的には企業主導型の治験を受託する場合と類似した業務の流れとなる。

実施医療機関の長は、わが国では治験の実施に当たり、承認の決定や契約の主体となっている（第10条および第13条）。医師主導の治験でも契約書に代わって実施医療機関の長による承認書が必須文書となる。また、治験開始後は、副作用報告（第31条関係）、治験薬管理（第39条）、モニタリング・監査（第36条の3、第37条）、治験の中止（第40条）など、緊急回避のための逸脱（第46条）などに関連し、治験を中止させることを含め、実施医療機関の長は必要な措置を講ずることが求め

られている（第32条第3項）。また、直接閲覧に際して被験者の個人情報を守るため、実施医療機関の長は必要な措置を講じなければならない（第36条関係）。

治験審査委員会（IRB）は、医師主導の治験において、より重要な役割を担う（第32条）。新たに厚生労働大臣への治験届提出に先立つ審査、モニタリング・監査報告の審査（第31条第3項）などの規定が追加され、治験責任医師からの独立性をさらに担保するため、モニタリング・監査に関する計画書、業務手順書の作成（第10条第5号および第6号）、モニタリング・監査の実施（第23条第1項、第22条第2項）も規定された。厚生科学特別研究班ではIRBの審査機能確保のため、IRBを指導・監督することが必要であるとして、治験計画届の受理の際に、IRBの審査体制やIRB委員の教育体制などを審査すること、IRBのレベル向上のため、IRBに係るガイドラインの策定およびその周知、IRB委員の教育および研修の実施を行うことを提言している¹⁴⁾。

治験責任医師の要件と責務は、分担医師・協力者の一覧表作成（第43条）、被験者のスクリーニング（第44条）、被験者に対する説明や措置（第45条）、プロトコル遵守（第46条）、症例報告書作成（第47条）、副作用報告（第48条）、治験の中止（第49条）、ならびにインフォームドコンセント（第50条～第55条）と多岐にわたる。

3) 治験の調整に関する研究（CRO的業務）

本稿では、企業主導型の治験における治験依頼者の責務に相当する部分について、治験調整委員会への委託（第26条の4）や、CROに委託可能な部分（第12条、第15条の8）を、治験の調整に関する研究としてまとめた。

多施設共同試験の場合の特例として、治験届の提出に際して、各施設の治験責任医師が連名で一

つの治験の計画を提出しても差し支えないとされている。その場合、各治験責任医師が「自ら治験を実施する者」となるが、治験計画の届出、厚生労働大臣や各実施医療機関への副作用報告に関する調整業務を、治験調整医師または治験調整委員会に委嘱できる（第26条の4）。

医師主導型治験においては、従来型の治験における治験依頼者の責務として、治験薬の管理、副作用情報の収集・検討、モニタリング・監査の実施と報告、治験中止の判断など（第26条の1～12）多くの業務が発生する。したがって、治験の準備として標準的業務手順書の作成（第15条の2関係）が求められている。

効果安全性評価委員会は、治験の継続の適否または治験実施計画書の変更について審議するための委員会であり、治験の進行、安全性データおよび重要な有効性エンドポイントを適切な間隔で評価する（第26条の5関係）。

治験薬提供者との関係も明確にする必要がある。知的所有権は製薬企業の生命線ともいえることから、秘密保持契約の締結・遵守などは重要である。一方、有害事象や期待に反する試験解析結果の取り扱いは利益相反問題が生じる可能性がある。当該治験により収集された臨床試験成績に関する資料が承認申請書に添付されないことを知り得た場合、その旨およびその理由を実施医療機関の長に文書により通知することが求められる（第26条の10関係）。

総括報告書の作成（第25条）は、ICH-E3（表3）に基づき、「自ら治験を実施する者」が作成すべきとされている。その内容については、承認申請に必要な最低限の情報を網羅する必要がある。

医師主導型治験を支える医療機関の支援体制

新GCP施行後の治験推進策は、医療機関における試験の実施、すなわちSMO的機能に重点が置かれてきた。今後、試験の計画や調整、すなわち、CRO的機能に焦点を当てた臨床研究支援体制整備も必要である。

1) 治験の実施の支援

新GCPでは、科学性・倫理性・信頼性の向上を目的に、治験依頼者、治験審査委員会、治験実施医療機関の長、治験責任医師の各実施主体の要件と責務が明示された（図4）。現在、多くの医療機関では治験管理室や臨床試験センターなどの名称で、試験コーディネーター（CRC）の配備に代表される、治験を受託して実施するSMO的機能を中心に整備が進んでいる。

実施医療機関でもっとも重要なことは、治験責任医師を中心としたチームを確立することである。スタートアップミーティングとして、治験分担医師、治験協力者を集め、GCPの遵守、プロトコル遵守を確認する。原資料の定義や必須文書管理、治験薬管理の重要性を徹底しなければならない。また、緊急時の対応や、放射線、検査、看護、事務など院内各部門との連携も被験者保護のために重要である。

治験協力者としてのCRCは、治験責任医師を補助する支援業務として導入され、被験者の募集、選択・除外基準の確認、インフォームドコンセント、プロトコル遵守、スケジュール管理、安全性情報の共有、有害事象への対応、および品質管理、品質保証活動（モニタリング、監査）は、その上に成り立っている。医師主導の治験においては、いわゆる治験依頼者の存在がないことから、施設CRCの量的確保と質の向上が急務である。

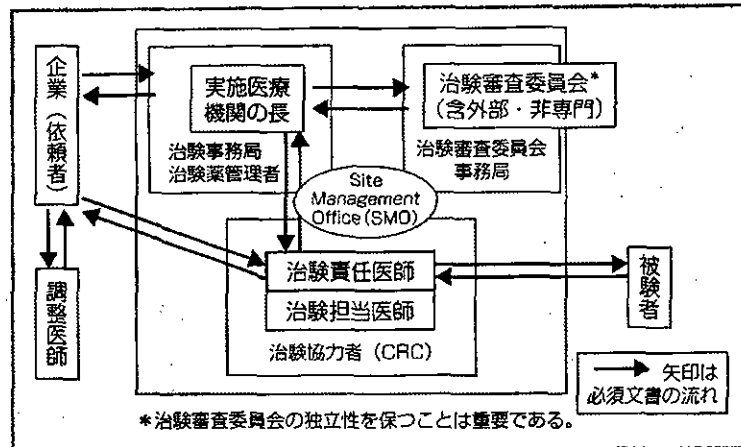


図4 実施医療機関と責任医師

さらに、治験審査委員会 (IRB: Institutional Review Board) の審査機能の確保が課題である。医師主導の治験においては、被験者保護として、IRBが非常に重要な役割を担うことから、治験計画届の受理の際に、IRBの審査体制やIRB委員の教育体制などの審査や、IRBに係るガイドラインの策定およびその周知、IRB委員の教育および研修の実施を行うことが検討されている。

なお、業務の一部を、医療機関外部 (SMO) に委託することができる (第39条の2関係)。

2) 治験の計画・調整の支援

医師主導の治験の計画・調整に当たっては、医療機関におけるCRO的機能の支援体制強化が急務である。医師・生物統計家、データマネジャー、リサーチナース、臨床薬理専門家、生命倫理専門家、規制担当、法律顧問などの人材育成や業務委託により、治験実施計画書や治験薬概要書の作成、データマネジメント、薬剤管理など、質の高い臨床試験の計画・運営ができる臨床研究センターを整備することが必要である (図5)。

臨床疫学、臨床薬理学などの専門家は、医師主導型の治験の計画においてもっとも重要な部分と

もいえる治験実施計画書の外的妥当性の検討に重要な役割を果たす。①有病率、罹患率、自然歴といった臨床疫学的側面、②外科治療や放射線治療、生活習慣改善など、最善の治療についての医学的側面、③提案する治療法に関する非臨床・臨床を総合的に判断し、予測されるリスクとベネフィットを明らかにする。

生物統計家やデータマネジャーの参画は、内的妥当性の検討に不可欠である。臨床試験の目的、デザイン、治験薬の用法・用量、評価項目とスケジュール、解析計画などについて、試験の相や目的に応じて、各種ガイドライン (表1) も参考に、治験実施計画書に明確に記述する。

治験薬概要書の作成に当たり、医薬品医療機器総合機構²¹⁾を含む行政や企業と十分に議論することが必要である。既承認薬の場合は添付文書などの公開された情報が利用できることとされているものの、開発中止届けや有害事象報告などの非公開情報が存在する可能性があることに注意が必要である。

また、事務局機能としては、安全性情報の迅速なハンドリングと、各種委員会の開催による調整機能の発揮が重要である。治験調整委員会は、治

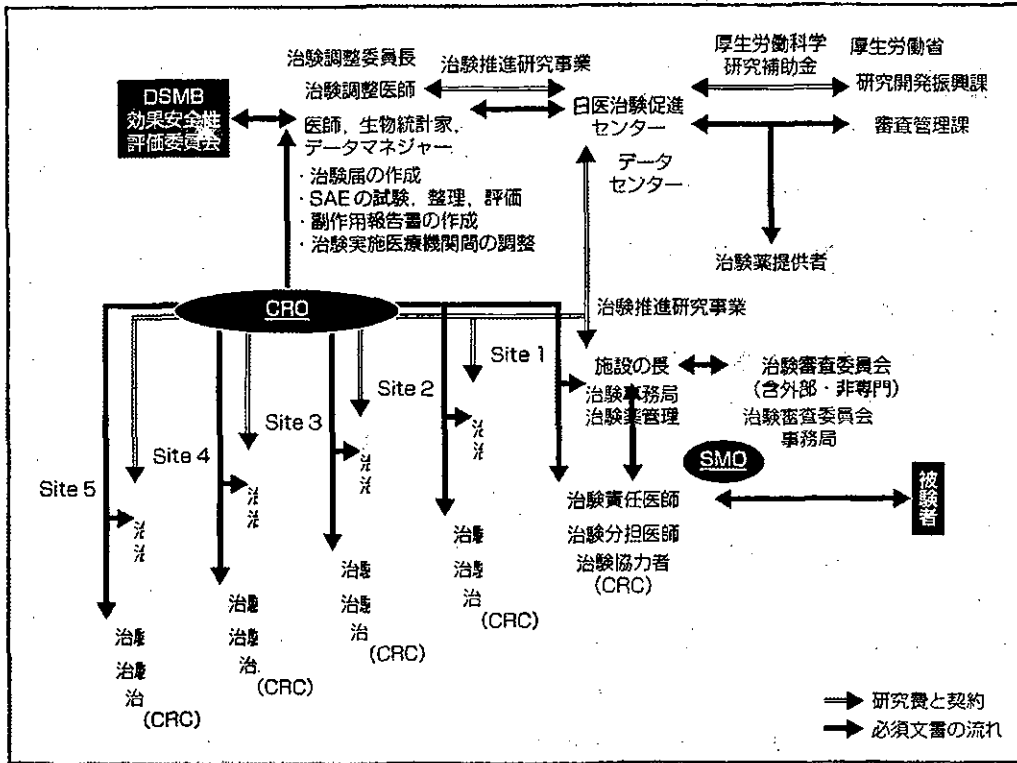


図5 治験調整委員会の役割 (案)

験の計画に当たり、各施設の自ら治験を実施しようとする者（治験責任医師）のコンセンサス醸成に、実施段階では安全性情報などへの対応に必要な不可欠の存在である。また効果安全性評価委員会は、統計学を含む適切な学識を持った臨床試験の専門家から構成されるべきである（ICH-E6）。独立性を保つため、自ら治験を実施する者、治験責任医師など、治験調整医師、治験審査委員会の委員、治験薬提供者および実施医療機関の長は、効果安全性評価委員会の委員になることはできない。

被験者保護の観点から、治験中に内外から得られる安全性情報に対しては迅速かつ適切に対応しなければならない（第20条、第48条）。用語の定義（有害事象、副作用、予測できない副作用など）、取り扱い（報告すべきもの、報告期限（7日報告、15日報告など）、報告方法など）に注意が必要で

ある（表1）。外部からの重篤な有害事象の報告、とくに海外副作用情報の把握方法や治験薬提供者との連携が課題として残されている。

モニタリングおよび監査は治験の品質管理・品質保証活動である。医師主導の治験では「自ら治験を実施する者」の責任となるが、実施主体はノウハウを有する第三者（実施医療機関、IRB（実施医療機関のIRB、他のIRB）、製薬企業、CROなど）が行ってもよいとされており、公正性確保と守秘義務に留意して計画すべきである（第21条、第22条、第23条）。

なお、治験の実施の準備及び管理に係る業務の一部を医療機関外部（CRO）に委託することができる（第15条の8関係）。契約の主体や費用負担等、実際の運用に当たっては関係各方面の調整が必要となろう。

3) 支援体制整備とコスト

医師主導型の治験の支援体制については、医療機関が保険診療と医業収入の範囲のみから負担することは困難と考えられる。

文部科学省、厚生労働省による「全国治験活性化3カ年計画」では、①治験のネットワーク化の推進として、大規模治験ネットワークの構築、オーファンドラッグなどの治験の推進、地域ネットワークなどへの支援を進める、②医療機関の治験実施体制の充実などとして、治験コーディネーター(CRC)の養成確保(2005年までに5,000人)、実施研究者などのインセンティブの向上、医療機関における治験実施施設などの整備、医療関係者への治験に関する理解の促進、国立病院などにおける治験実施体制の充実、SMOやCROの養成を進める、③患者の治験参加支援として、国民に対する普及啓発、被験者に対する治験実施状況の情報提供、医療機器治験の充実、企業の治験負担軽減、そして臨床研究全体の推進が示されている。

利益相反問題が解決すれば、企業との契約についても見直しが必要である。治験データの所有権および譲渡について、薬事法上、承認申請を行う者は企業であることから、医師主導の治験で得られたデータの提供などについては、「自ら治験を実施する者」と企業が契約を締結することが妥当であろう。TLO(Technology Licensing Organization)の整備は試験実施医療機関へのインセン

ティブを通じて医療の質向上に役立つと思われる。

平成15年10月、厚生労働省の治験推進事業を受けて、日本医師会に治験促進センターが設立された(www.jmacct.med.or.jp)。初年度はがん、循環器、小児の3疾患領域で医師主導型の治験などの実施を通じたネットワークづくりを開始し、最終的に10疾患領域をカバーすることを目指すという。公的補助金を受けた事業として、説明責任と透明性を確保しつつ、臨床研究のインフラづくりが進むことを期待したい。

おわりに

薬事法が改正され、医師主導型治験が可能となった。その本質は、技術的シーズから出発するのではなく、臨床的ニーズから出発することであり、適切に実施されれば、医薬品の個人輸入や適応外使用の問題に対する一つの選択肢になり得る。

しかしながら、これまで治験依頼者としての企業の責務が、自ら治験を実施する者として医師にかかることで解決すべき問題は多い。医療機関では、治験・臨床試験の科学性、倫理性、信頼性を担保し、スピード、質、コスト、被験者保護の問題を改善するために、企業主導型治験や自主研究との類似点・相違点を踏まえて、簡素で標準的な支援体制を構築することが重要である。

【参考文献】

- 1) Guttmacher A.E., Collins F.S.: Welcome to the Genomic Era. *N. Engl. J. Med.*, 349: 996-998, 2003.
- 2) Collins F.S., et al.: A vision for the future of genomics research. *Nature*, 42: 835-847, 2003.
- 3) Ommen G.J.B. et al.: The human genome project and the future of diagnostics, treatment, and prevention. *Lancet*, 354(suppl): SI 5-11, 1999.
- 4) King R.A., Rotter J.L., Motulsky A.G. Eds.: *Genetic Basis of Common Diseases*. (2nd Ed.), Oxford Press, New York, 2002.
- 5) Drews J.: *Drug Discovery: A Historical perspective*. *Science*, 287: 1960-1964, 2000.
- 6) Evans W.E. et al.: *Pharmacogenomics-Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects*. *N. Engl. J. Med.*

- 348 : 538-549, 2003.
- 7) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report : effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 321 : 406-412, 1989.
- 8) Cohn J.N., Goldstein S.O., Greenberg B.H., Lorell B.H., Bourge R.C., Jaski B.E., Gottlieb S.O., McGrew F. 3rd, DeMets D.L., White B.G. : A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 339 : 1810-1816, 1998.
- 9) Chung E.S., Packer M., Lo K.H., Fasanmade A.A., Willerson J.T. : Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure : results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*, 107 : 3133-3140, 2003.
- 10) Fukui T. : Contribution of Research in basic and Clinical Science in Japan. *Intern. Med.*, 41 : 626-628, 2002.
- 11) Hashino Y, et al. : Japan's Contribution to Research on Cardiovascular Disease. *Circ. J.*, 67 : 103-106, 2003.
- 12) 藤原康弘 : トランスレーショナルリサーチを成功させる秘訣-臨床研究のインフラストラクチャー整備。医学のあゆみ, 200 : 544-548, 2002.
- 13) BT戦略会議 : バイオテクノロジー戦略大綱。BT戦略会議最終答申 (平成14年12月6日), <http://www.kantei.go.jp/jp/koizumiphoto/2002/12/06bt.html>.
- 14) 文部科学省・厚生労働省 : 全国治験活性化3カ年計画, 平成15年4月30日, <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/kasseika.html>.
- 15) 山田雅信 : 医師主導の治験の制度の導入について。日医雑誌, 第130巻第7号 : 平成15年10月1日
- 16) Normile D. U.S. : Europe, Japan Look to Speed Up Drug Reviews. *Science*, 287 : 1958-1959, 2000.
- 17) 藤原康弘 : 医師主導型治験に関する情報の集約とその倫理的背景 (改正GCP) を中心に, 日本癌治療学会シンポジウム, 平成15年10月24日, 札幌。
- 18) 佐瀬一洋 : 薬事法改正と臨床研究の指針策定の経過および試案へのコメント。 *Jpn. J Clin. Pharmacol. Ther.*, 34 : 533S-534S, 2003.
- 19) 佐瀬一洋 : 薬事法改正と臨床研究の指針。 *臨床医薬*, 19 : 1054-1065, 2003.
- 20) 佐瀬一洋 : 医師主導の治験及び臨床試験。 *Pharm Stage 3* ; 42-51 : 2003.
- 21) 佐瀬一洋 : 独立行政法人医薬品医療機器総合機構。 *Cancer Frontier*, 5 : 126-130, 2003.
- 22) Steinbrook R. : Protecting research subjects—the crisis at Johns Hopkins. *N. Engl. J. Med.*, 346 : 716-720, 2002.
- 23) Federman D.D., Hanna K.E. and Rodriguez L.L. : Responsible Research : A Systems Approach to Protecting Research Participants. Eds. Committee on Assessing the System for Protecting Human Research Participants. National Academy Press, 2002.

〈抄録〉 第25回 日本臨床薬理学会年会 2004年9月17~18日 静岡
シンポジウム7 (臨床試験分野) : 医師主導の治療実施の現状と問題点

2. 循環器領域における医師主導の治験の現状

佐 瀬 一 洋*

臨床研究は、技術のシーズを臨床のニーズと結びつけるトランスレーショナル・リサーチの最終段階として、益々重要性が高まっている。バイアスや利益相反は永遠の課題であるが、わが国では、諸外国と比べて臨床研究のスピード・質・コストの改善が必要とされている。

いわゆる医師主導型治験とは、平成15年7月30日に施行された改正薬事法により、「自ら治験を実施しようとする者による治験届制度」として新たに定義されたものである^{(1),(6)}。厚生労働大臣に対する治験届の提出とGCPの適用を条件に、未承認薬剤・機械器具の提供や特定療養費制度による治験期間中の保険適用に道を開くものといわれる。いわゆる自主研究との大きな違いは、本制度は薬事法に基づき医薬品の承認申請の資料とする目的で行うものであり、厚生労働大臣に対する治験計画の届出が必要になることである。更に、治験届の提出に先立ち、治験審査委員会の承認を踏まえた実施医療機関の長の承認が必要とされている。

平成15年10月、厚生労働科学研究補助金による治験推進事業の一環として日本医師会に治験促進センターが設立された (<http://www.jmacct.med.or.jp/>)。初年度は、がん、小児、循環器の3領域における医師主導型の治験を実施することとして、循環器領域では日本医師会治験促進センターによりアルガトロバンのヘパリン起因性血小板減少症 (HIT: Heparin-induced Thrombocytopenia) を対象とした臨床試験 (主任研究者: 友池仁暢) の実施が決定され⁽⁶⁾、3月に治験相談実施、6月にCRO業務の受託者公募 (日本医事新報第4182号)、7月には実施医療機関選定が行われた。

HITは、免疫学的機序による血小板減少を特徴とする症候群である⁽⁷⁻¹⁰⁾。致死性の血栓症を高率に合併することから、診断・治療の対策が急務とされている。急性期 HIT 患者に対しては、(a)ヘパリンを全て中止する、(b)必要に応じ代替抗凝固療

法を開始する、(c)ワルファリン単独治療は行わず、血小板数が回復したら切り替える、(d)HIT抗体検査をオーダーする、(e)下肢深部静脈血栓症等の精査を開始する、(f)血小板の予防的輸注をしない。

代替抗凝固療法としては、米国では既に直接抗トロンビン薬 (腎排泄型のヒルジンと肝代謝型のアルガトロバン) がFDAにより承認されているが、日本ではヒルジンは未発売、アルガトロバンも適応外となっている。HIT情報センター (<http://homepage3.nifty.com/Kessen-projects/>) による情報提供などがきっかけとなり、症例報告が増加しつつあり、急性冠症候群患者を対象に実施された前向き調査研究でも、欧米と同程度の発症頻度がある可能性が示唆された⁽¹¹⁾。最近、心臓外科手術後患者を対象とした同様の研究も開始された⁽¹²⁾。更に、ガイドラインの作成など、診断・治療の確立に向けた動きが活発化している⁽¹³⁾。

Argatroban (アルガトロバン) は日本で合成された肝代謝型の選択的・可逆的抗トロンビン剤である。予測可能な用量・反応作用を持ち、抗凝固作用の発現・回復が速やかで、HIT抗体と交叉反応せず、薬物特異抗体の誘導がない等の、HITに対する理論的有用性を検証するために、米国において臨床試験が実施され⁽¹⁴⁻¹⁶⁾、2000年にHIT治療薬として承認された⁽¹⁶⁾。わが国でも希少疾病用医薬品 (オーファンドラッグ) に指定されたが、海外データを活用したいわゆるブリッジング試験的な治験が必要と考えられる。

米国承認用量は、aPTTを基準値の1.5~3.0倍に調整することとなっている。PT-INRへの影響が知られているため、経口抗トロンビン剤 (ワルファリン) への切り替えに際しては注意が必要である。肝機能低下症例では、薬物クリアランス低下により半減期が延長するため、開始量を1/4に調節することが推奨されている⁽¹⁶⁾。なお、外科手術後については集中治療室での副作用出現例が報告されており、今後有効性と安全性の評価が必要である^(17,18)。

医師主導型治験の実施体制の例として、日本医師会治験促進センター治験推進研究事業の実施要

* 国立循環器病センター臨床試験開発室
〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1

領・事務取扱基準では、大きく治験の計画、調整管理、実施の3部門に分けている。また、改正GCPでは治験届提出の前後で「自ら治験を実施しようとする者」、「自ら治験を実施する者」として企業主導型治験における「治験依頼者」と同等の責務を医師主導型治験でも定義している。従って、治験の計画に関する研究および調整管理に関する研究では、いわゆる受託開発機関（CRO: Contract Research Organization) 的支援業務が、治験の実施に関する研究ではいわゆる施設支援機関（SMO: Site Management Organization) 的支援業務が重要となる⁴⁾。

実際の業務にあたっては、「自ら治験を実施する者」が「治験依頼者」と同一主体であることから、品質管理・品質保証（モニタリング・監査）、副作用被害に対する補償、治験実施計画書の作成、治験薬概要書の作成、重篤な有害事象報告、治験薬管理、治験薬提供、総括報告書作成、治験審査委員会（IRB）の審査機能の確保、「自ら治験を実施する者」と医療機関の長及び治験責任医師の関係、その他（治験届の範囲・内容、治験の妥当性の確保、治験データの所有権及び譲渡、多施設で行う場合の留意点等）について、十分な準備が必要である。治験薬提供者との関係も明確にする必要がある。知的所有権は製薬企業の生命線ともいえることから、秘密保持契約の締結・遵守等は重要である。一方、有害事象や期待に反する試験解析結果の取扱いでは利益相反問題が生じる可能性がある。総括報告書の作成は、ICH-E3に基づき、「自ら治験を実施する者」が作成すべきとされている。その内容については、承認申請に必要な最低限の情報を網羅する必要がある。また、多施設共同試験の実施にあたっては、治験調整医師や調整委員会の位置づけ、副作用情報の取扱等について、各施設のSOPを調整する必要がある。

薬事法が改正され、医師主導型の治験が可能となった。その本質は、技術的シーズから出発するのではなく、臨床的ニーズから出発することであり、適切に実施されれば、医薬品の個人輸入や適応外使用の問題に対する一つの選択肢になり得る。しかしながら、これまで治験依頼者としての企業の責務が、自ら治験を実施する者として医師にかかることで解決すべき問題は多い。世界的な被験者保護の流れと合わせ、医療機関では被験者保護を念頭にスピード・質・コストを改善するための簡素で標準的なサポート体制を創ることが重要である。

- 佐瀬一洋 薬事法改正と臨床研究の指針策定の経過 および試案へのコメント. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 2003; 34: 533S-534S
- 佐瀬一洋 薬事法改正と臨床研究の指針. *臨床医薬* 2003; 19:1054-1065.
- 佐瀬一洋 医師主導の治験及び臨床試験. *PharmStage* 2003;3:42-51:2003.
- 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*. 2004; 46: 877-887.
- 竹内正弘ほか監訳. NIH 臨床研究の基本と実際. Gallin JI eds. 井村裕夫監修, 丸善株式会社. 2004.
- 医師主導治験の研究課題. 日本医師会治験促進センター.
<http://www.jmacct.med.or.jp/topic10.html>
- Warkentin TE. Heparin-Induced Thrombocytopenia: Diagnosis and Management. *Circulation*. 2004;110:e454-e458.
- Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2001; 344:1286-1292.
- Hirsh J, et al. Guide to Anticoagulant Therapy: Heparin. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103:2994-3018.
- Greinacher A., Warkentin TE. Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia: an overview. In: Warkentin TE, Greinacher A. eds. *Heparin-Induced Thrombocytopenia*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, Inc; 2004: 335-370.
- Tomaru T, et al. Multicenter epidemiological study on the incidence of heparin-induced thrombocytopenia (HIT). *Circul J* 2003;67(Suppl):364.
- 峰松一夫. 循環器疾患における抗血栓療法の問題点と対策. 循環器病委託研究 15 公-1. <http://www.ncvc.go.jp/kenkyu/itaku/h15itaku/uhikeka.html>
- 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン(2002-2003 年度合同研究班報告). *Circul J* 2004;68(Suppl IV):1153-1219.
- Lewis BE et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. (ARG-911 Study). *Circulation*. 2001; 103:1838-43
- Lewis BE et al. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. (Argatroban-915 Study). *Arch Intern Med*. 2003;163:1849-1856.
- Argatroban Injection. Physician's Desk Reference. 2004.
- Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:2121-2131.
- Reichert MG et al. Excessive argatroban anticoagulation for heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2003;37:652-654

Original Article

Comparison between Cilnidipine and Amlodipine Besilate with Respect to Proteinuria in Hypertensive Patients with Renal Diseases

Shunichi KOJIMA, Mikio SHIDA, and Hiroyuki YOKOYAMA*

Unlike other dihydropyridine calcium channel blockers (CCBs), cilnidipine has been reported to exert an N-type calcium-channel-blocking activity and to reduce sympathetic hyperactivity. This study compared cilnidipine and amlodipine with respect to their effects on renal function and proteinuria. Twenty-eight proteinuric hypertensive outpatients (13 men and 15 women, aged 62 ± 2 years) who had been maintained on CCBs for more than 3 months were randomly assigned to a group receiving amlodipine besilate (14 patients) or a group receiving cilnidipine (14 patients). CCBs were increased in dosage or other drugs were added until blood pressure decreased below 140/90 mmHg, but no inhibitors of the renin-angiotensin (RA) system were added or changed in dosage. Before and at 6 and 12 months after randomization, the concentrations of urine protein, urine albumin, serum and urine creatinine (Cr), and serum β_2 -microglobulin were determined. The amlodipine group showed a significant increase in proteinuria, while the increase was suppressed in the cilnidipine group. The rate of increase in proteinuria at 12 months was 87% (95% confidence interval (CI) -10 to 184) of the baseline value with amlodipine and 4% (95% CI -69 to 77) of baseline with cilnidipine, a significant intergroup difference ($p < 0.05$). The mean blood pressure remained in the 96–99 mmHg range until 12 months after randomization, showing no significant difference between the two groups. The cilnidipine group showed an increase in serum Cr levels (baseline vs. 12 months, 1.36 ± 0.20 vs. 1.50 ± 0.23 mg/dl, $p < 0.01$). Overall, an inverse correlation existed between the changes in Cr and proteinuria ($r = -0.477$, $p < 0.01$). These results suggest that cilnidipine results in a greater suppression of the increase in proteinuria and greater reduction in glomerular filtration rate than amlodipine, and that these effects are similar between cilnidipine and RA inhibitors. However, additional large-cohort and longer-term studies will be needed to clarify whether cilnidipine is superior to other CCBs in maintaining renal function.

(*Hypertens Res* 2004; 27: 379–385)

Key Words: calcium channel blocker, proteinuria, N-type calcium channel, renal function

Introduction

Many large-scale studies have shown that renin-angiotensin (RA) inhibitors such as angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin type 1 receptor blockers (ARBs) have renoprotective effects (1–6). However, in many cases, adequate antihypertensive effects are not achieved

with RA inhibitors alone, and many large-scale studies have reported that a combination of two to three antihypertensive drugs is needed to achieve the desired blood pressure goal (7). Combination therapy options, when adequate antihypertensive effects are not achieved with RA inhibitors alone, include calcium channel blockers (CCBs).

CCBs are divided structurally into the dihydropyridine-type and the nondihydropyridine-type. Moreover, various

From the Division of Internal Medicine and *Division of Cardiology, National Hospital Organization Shizuoka Medical Center, Shizuoka, Japan. This study was supported in part by a Research Grant for Cardiovascular Diseases (13C-5) from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. Address for Reprints: Shunichi Kojima, M.D., Division of Internal Medicine, National Hospital Organization Shizuoka Medical Center, Nagasawa 762-1, Shimizu-cho, Sunto-gun, Shizuoka 411-8611, Japan. E-mail: skojima@jun.ncvc.go.jp
Received October 29, 2003; Accepted in revised form March 10, 2004.

subtypes of Ca^{2+} channels exist, such as L, N, T, P/Q, and R (8, 9). The calcium channel specificity and pharmacological effect have been reported to vary with the CCB class (10). For example, nondihydropyridine CCBs have the same anti-proteinuric effect as the ACE inhibitor lisinopril (11). Among dihydropyridine CCBs, amlodipine has a weaker anti-proteinuric effect than an ACEI, ramipril (2), or an ARB, irbesartan (5), whereas efonidipine has an anti-proteinuric effect similar to that of ACEIs (12).

Cilnidipine has attracted attention as a CCB that blocks N-type calcium channels distributed in sympathetic nerve endings as well as L-type calcium channels (13, 14). In spontaneously hypertensive rats (SHR) treated with *N*- ω -nitro-L-arginine methylester (L-NAME), cilnidipine dilates afferent and efferent arterioles in the kidney and decreases glomerular capillary pressure, thereby reducing proteinuria and improving glomerulosclerosis and arteriolar lesions (15). In addition, a comparative study of cilnidipine and an ACEI, benazepril, has shown that both regimens similarly reduced urine albumin (16).

To date, there have been few or no studies clinically comparing the effects of dihydropyridine CCBs. In this study, we compared the effects on renal function between cilnidipine and amlodipine in hypertensive patients with proteinuria, and found that amlodipine increased proteinuria, whereas cilnidipine suppressed the increase in proteinuria.

Methods

Patients and Protocol

This trial enrolled hypertensive patients whose casual urine specimens collected at an outpatient visit contained 30 mg/dl protein or more and who had been maintained on CCBs other than cilnidipine for more than 3 months. Participant enrollment was undertaken in Tohsei National Hospital between September 1999 and December 1999. The patients with moderate renal dysfunction (serum creatinine >3.0 mg/dl) or severe hypertension (baseline blood pressure $>180/100$ mmHg) were excluded from the study. The final study group thus consisted of 28 patients (13 men and 15 women, aged 62 ± 2 years old), who were randomly assigned to the cilnidipine or amlodipine group. In this open-labeled trial, the prior CCBs were replaced with cilnidipine (10 mg/day) or amlodipine (5 mg/day) without a washout period. Office blood pressure and heart rate were measured every month, and the dosage was adjusted so that blood pressure was maintained below 140/90 mmHg. In the patients of the amlodipine group who had already been treated with 10 mg/day of amlodipine, the same dose was continued after a run-in period. If blood pressure was not reduced to the desired goal, other antihypertensive drugs were added. RA inhibitors had already been given in nine patients (imidapril hydrochloride, 5 to 10 mg/day, five patients; enalapril maleate, 5 to 10 mg/day, two patients; trandolapril, 1 mg/day, one patient; de-

lapirol hydrochloride, 15 mg/day, one patient) in the cilnidipine group and 12 patients (imidapril hydrochloride, 2.5 to 10 mg/day, seven patients; enalapril maleate, 5 mg/day, two patients; trandolapril, 1 mg/day, one patient; losartan potassium, 25 mg/day, two patients) in the amlodipine group more than 3 months before randomization, but addition or change of RA inhibitors after the run-in period was avoided. In five patients whose serum Cr levels were over 2 mg/dl before randomization, the patients had already been instructed to restrict their dietary protein intake to 0.6 g/kg/day and to maintain it throughout the trial. In other patients, no special instructions were given in regard to protein intake.

At the time of randomization and at 6 and 12 months later, the concentrations of urine protein, urine albumin, urine creatinine (Cr), serum Cr, and serum β_2 -microglobulin were determined. The urinary protein content and the urinary excretion of albumin were standardized for a urinary excretion of 1 g creatinine. Values represent the mean of two measurements at each time point during the observation period and 12 months later. The study protocol was approved by the Ethical Committee at Tohsei National Hospital. Informed consent was obtained from the each patient.

Statistical Analysis

All data are expressed as the mean \pm SEM. Test data for the groups were analyzed by repeated measures ANOVA. In the case of a significant interaction effect, a post hoc, Fisher's PLSD test was performed to identify significant differences among mean values. With changes (decrease or increase) in proteinuria as the dependent variable, and other factors as independent variables, logistic regression analysis was also performed. The unpaired Student's *t*-test was used to determine the significance of differences between the cilnidipine and amlodipine group. χ^2 analysis was used for discrete data. Values of $p < 0.05$ were considered to indicate statistical significance.

Results

Table 1 shows the patient characteristics. There were no differences in background factors between the cilnidipine and amlodipine groups. The most common CCB before randomization was amlodipine besilate (18 patients), followed by manidipine hydrochloride (4 patients), efonidipine hydrochloride (3 patients), and slow-release nifedipine (3 patients). There were no differences in the concomitant use of other drugs. Except for one patient of the amlodipine group, for whom doxazosin mesilate 4 mg/day was added, antihypertensive drugs were not added or changed in either patient group during the follow-up period. There was no significance difference in the number of antihypertensive drugs at 12 months (cilnidipine vs. amlodipine, $4.0 \pm 0.7/\text{day}$ vs. $2.9 \pm 0.3/\text{day}$). The primary diseases causing proteinuria in the cilnidipine group were diabetes mellitus in 6 patients

Table 1. Baseline Characteristics

	Cilnidipine (n=14)	Amlodipine (n=14)	p value
Age (year)	63 ± 3	61 ± 3	0.58
Sex (man/woman)	8/6	5/9	0.45
Number with diabetes	6	10	0.12
Calcium channel blockers before randomization			
Amlodipine	8	10	0.90
Efonidipine	2	1	
Manidipine	2	2	
Nifedipine	2	1	
Combined drugs			
Diuretics	6	2	0.09
β-Blocker	7	5	0.44
ACEI or ARB	9	12	0.19
α-Blocker	2	1	0.54
Body length (cm)	156.5 ± 1.8	159.9 ± 2.5	0.27
Body weight (kg)	61.0 ± 3.0	61.6 ± 1.9	0.88
SBP (mmHg)	135 ± 5	141 ± 4	0.36
DBP (mmHg)	78 ± 3	77 ± 2	0.84
MBP (mmHg)	97 ± 3	99 ± 2	0.64
Serum creatinine (mg/dl)	1.36 ± 0.20	1.11 ± 0.16	0.35
Proteinuria (g/g Cr)	0.93 ± 0.23	0.86 ± 0.21	0.82
Albuminuria (mg/g Cr)	523 ± 136	611 ± 164	0.86
BUN (mg/dl)	24.1 ± 2.72	19.0 ± 2.52	0.18
β ₂ -Microglobulin (mg/dl)	3.03 ± 0.48	2.64 ± 0.35	0.52

ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MBP, mean blood pressure; Cr, creatinine; BUN, blood urea nitrogen.

Table 2. Comparison of Clinical Parameters between Cilnidipine and Amlodipine Groups

		Baseline	6 month	12 month
SBP (mmHg)	Cilnidipine	135 ± 5	133 ± 5	136 ± 5
	Amlodipine	141 ± 4	139 ± 4	138 ± 5
DBP (mmHg)	Cilnidipine	78 ± 3	76 ± 3	76 ± 3
	Amlodipine	77 ± 2	76 ± 3	73 ± 3
MBP (mmHg)	Cilnidipine	97 ± 3	95 ± 3	96 ± 3
	Amlodipine	99 ± 2	97 ± 2	95 ± 3
HR (beats/min)	Cilnidipine	75.6 ± 1.1	71.0 ± 1.4 [#]	72.7 ± 2.1
	Amlodipine	76.9 ± 1.7	74.6 ± 2.0	75.0 ± 1.9
Proteinuria (g/g Cr)	Cilnidipine	0.93 ± 0.23	0.84 ± 0.18	0.82 ± 0.20
	Amlodipine	0.86 ± 0.21	1.18 ± 0.27	1.47 ± 0.44 [*]
Albuminuria (mg/g Cr)	Cilnidipine	523 ± 136	508 ± 117	589 ± 154
	Amlodipine	611 ± 164	795 ± 180	879 ± 251
Serum creatinine (mg/dl)	Cilnidipine	1.36 ± 0.20	1.47 ± 0.21 [#]	1.50 ± 0.23 ^{##}
	Amlodipine	1.11 ± 0.16	1.11 ± 0.18	1.14 ± 0.18
BUN (mg/dl)	Cilnidipine	24.1 ± 2.7	26.5 ± 3.5	27.1 ± 2.9
	Amlodipine	19.0 ± 2.5	18.7 ± 2.8	20.4 ± 3.4
β ₂ -Microglobulin (mg/dl)	Cilnidipine	3.03 ± 0.48	3.34 ± 0.50	3.48 ± 0.52
	Amlodipine	2.64 ± 0.35	2.67 ± 0.32	2.87 ± 0.38

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MBP, mean blood pressure; HR, heart rate; Cr, creatinine; BUN, blood urea nitrogen. [#] *p* < 0.05, ^{##} *p* < 0.01 (vs. baseline value of cilnidipine group), ^{*} *p* < 0.05 (vs. baseline value of amlodipine group).

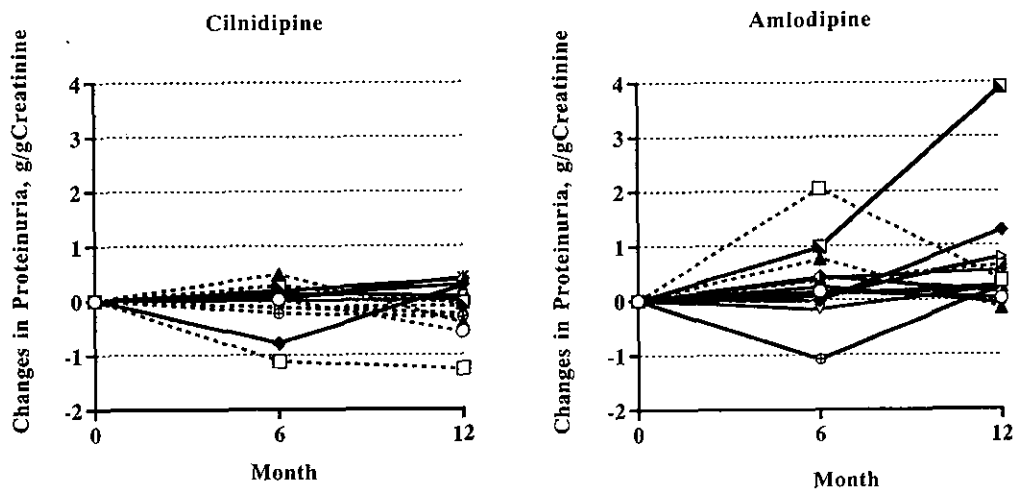


Fig. 1. Changes in proteinuria in each patient from the baseline level over 12 months. Left column, changes in the cilnidipine group; right column, changes in the amlodipine group.

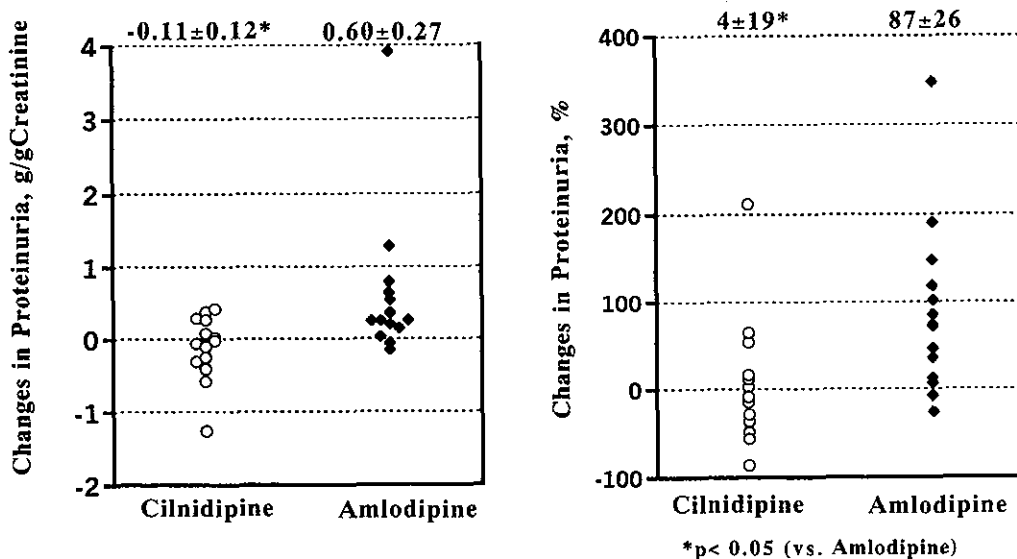


Fig. 2. Changes in proteinuria at 12 months compared to the baseline levels. Left column, changes in mg/g creatinine; right column, percent changes. The amlodipine group showed significantly higher levels than the cilnidipine group ($p < 0.05$).

(43%) and chronic glomerulonephritis in 8 patients (57%), and those in the amlodipine group were diabetes mellitus in 10 patients (71%) and chronic glomerulonephritis in 4 patients (29%). There was no significant deviation in any background factor, such as age, gender, or serum Cr (Table 1).

During the trial, no significant changes were observed in systolic or diastolic blood pressure. In addition, no significant differences in systolic or diastolic blood pressure were noted between the two groups. The mean blood pressure remained in the 96–99 mmHg range throughout the follow-up period, and showed no significant difference between the two groups. Heart rate tended to be slower in the cilnidipine group, and the decrease from the baseline value was significant

($p < 0.05$) at 6 months after randomization (Table 2).

The mean urinary excretion of protein in a casual urine specimen during the observation period was 0.86 ± 0.16 g/g Cr on the first occasion, and 0.93 ± 0.15 g/g Cr on the second occasion, with no significant difference. There was a good correlation between the measurements on the first and second occasions ($r = 0.93$, $p < 0.0001$), suggesting that the evaluation of proteinuria standardized for Cr is appropriate. An increase in proteinuria was noted in the amlodipine group, but not in the cilnidipine group (Table 2, Fig. 1). The amlodipine group showed a significantly ($p < 0.05$) higher level and rate of change in proteinuria 12 months after randomization (Fig. 2). When analysis was restricted to those patients

Table 3. Logistic Regression Analysis for the Changes in Proteinuria

Variable	Partial correlation coefficient	χ^2 value	<i>p</i>
Baseline serum Cr	0.127	2.589	0.108
Changes in SBP	0.000	0.379	0.538
Changes in DBP	0.000	0.002	0.966
Class of CCB (amlodipine or cilnidipine)	0.249	4.266	0.039
Cause of renal diseases (diabetes or glomerulonephritis)	0.000	0.011	0.916
ACEI or ARB (with or without)	0.000	0.138	0.711

Cr, creatinine; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; CCB, calcium channel blocker; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blocker.

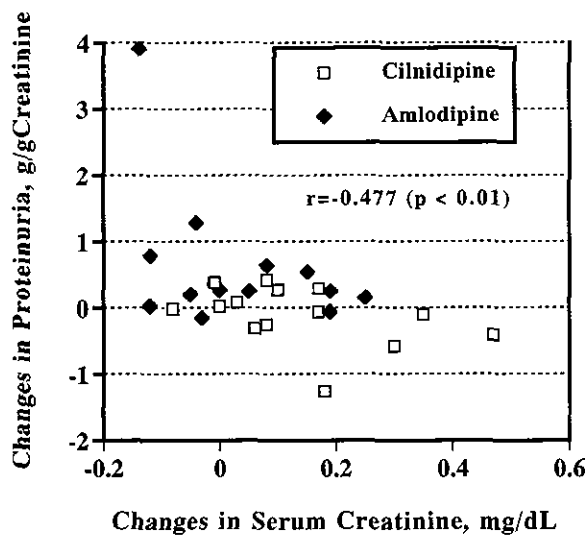


Fig. 3. Correlation between changes in serum creatinine (Cr) levels and changes in proteinuria. A significant inverse correlation was observed ($r = -0.477$, $p < 0.01$). The values for the cilnidipine group are distributed in the lower right area, and those for the amlodipine group in the upper left region.

who were given amlodipine before randomization, the same changes in proteinuria were observed (cilnidipine vs. amlodipine, -0.05 ± 0.11 g/g Cr vs. $+0.29 \pm 0.10$, $p < 0.05$). The urinary excretion of albumin tended to increase in the amlodipine group in comparison with the cilnidipine group ($p < 0.1$, Table 2). Analysis of the rate of change in proteinuria in each patient after 12 months showed a more than 25% decrease in proteinuria in 6 (43%) of the 14 patients in the cilnidipine group. In contrast, a more than 50% increase in proteinuria was observed in 7 patients (50%) in the amlodipine group. As shown by logistic regression analysis in Table 3, only the CCB class was a significant variable for predicting the changes in proteinuria. The cause of renal diseases or the combined use of RA inhibitors did not influence the effects of CCBs on urinary protein excretion.

Follow-up of renal function showed a significant increase in serum Cr in the cilnidipine group (Table 2). Serum β_2 -mi-

croglobulin also tended to increase in the cilnidipine group, but not significantly in comparison with the amlodipine group (Table 2). As shown in Fig. 3, an inverse correlation existed between the increase in serum Cr and that in the urinary excretion of protein ($r = -0.477$, $p < 0.01$).

Discussion

The results of this study suggest that the effects of dihydropyridine CCBs on proteinuria and renal function vary with the channel blocker class. In contrast to amlodipine, the 12-month administration of cilnidipine, an N-type CCB, in combination with other antihypertensive drugs suppressed the increase in proteinuria, and mildly reduced the glomerular filtration rate. When the effects of cilnidipine and amlodipine were combined, a significant inverse relationship was observed in the changes between proteinuria and serum creatinine (Fig. 3). These effects of cilnidipine on proteinuria and renal function resembled those of RA inhibitors.

The kidney is densely innervated by the renal sympathetic nerves. The renal sympathetic nerves run together with the renal artery, enter the kidney at the renal hilum, and supplies the interlobar arteries, arcuate arteries, afferent arterioles, and efferent arterioles. Sympathetic innervation of the renal tubules has also been reported (17). The uptake of tritium-labeled norepinephrine has been shown to be most intense in the afferent arterioles, followed by the efferent arterioles, interlobular arteries, cortical capillaries, and arcuate arteries (18). In another study, an L-type CCB, nifedipine, failed to suppress the norepinephrine release by electric stimulation of the renal nerve, whereas cilnidipine suppressed its release (19), indicating that unlike nifedipine, cilnidipine has N-type calcium channel antagonistic action.

L-type calcium channels are distributed mainly in the smooth muscle cells of afferent arterioles, but not of efferent arterioles (20). It is well known that almost all dihydropyridine CCBs, including cilnidipine and amlodipine, have the ability to block L-type calcium channels, leading to dilatation of the afferent arterioles. In addition, an analysis of the effects of CCBs on glomerular hemodynamics showed that cilnidipine dilated both afferent and efferent arterioles to a similar extent, whereas nifedipine selectively dilated afferent

arterioles (21). Dilatation of efferent arterioles due to cilnidipine was markedly suppressed by the pretreatment with ω -conotoxin GVIA, a selective inhibitor of N-type calcium channels (21). Further, a renal micropuncture study in L-NAME-exacerbated SHR has shown that cilnidipine decreases glomerular capillary pressure, and afferent and efferent arteriolar resistance (15). These results indicate that cilnidipine dilates efferent arterioles by blocking N-type calcium channels of renal nerve endings, leading to reduced pressure load on the glomeruli.

The increase in serum Cr in the cilnidipine group appears to signify a functional decrease in intraglomerular pressure due to efferent arteriolar dilatation. On the other hand, amlodipine dilated mainly afferent arterioles, leading to glomerular hypertension and an increase in proteinuria. It has been reported that the pressure load on the renal glomeruli is profoundly involved in the progression from glomerular diseases to chronic renal failure. In the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) trial, in which patients with hypertensive renal disease were enrolled, a significantly greater increase in proteinuria was observed in the amlodipine group than in the ACE inhibitor group, and the trial in the amlodipine group was discontinued (2). The current study, which included patients with chronic glomerulonephritis and diabetic nephropathy, showed a more than 50% increase in proteinuria in half of the patients who continued to receive amlodipine and, much like the AASK trial, suggested a risk of renal function deterioration due to amlodipine administration. However, because the duration of our study was only 12 months, we cannot conclude that the decrease in renal function in the cilnidipine group would be overcome by longer-term treatment. In the AASK trial (2), the treatment with amlodipine increased renal function during the initial 12 months. About 36 months were required until the renal function in the amlodipine group decreased to the level of that in the ramipril group.

In the current study, heart rate decreased by changing from other CCBs to cilnidipine, suggesting the ability of cilnidipine to suppress the reflex tachycardia due to other CCBs. This finding is in agreement with several previous studies (22–25) in which cilnidipine suppressed sympathetic nervous activity, especially under a stress-induced hyperactive condition.

An experiment in which N-type calcium channels were expressed in *Xenopus laevis* oocytes found that amlodipine also had N-type calcium channel inhibitory activity (26). However, the selectivity of cilnidipine for N-type calcium channels, shown as the ratio of IC_{50} of CCB for N-type and L-type channels, was about 50 times that of amlodipine (27). In humans, amlodipine-induced blood pressure reduction is known to increase skeletal muscle sympathetic-nerve activity (28). In addition, myocardial scintigraphy with ^{123}I -miodobenzylguanidine showed that cilnidipine suppressed cardiac sympathetic activity to a greater extent than amlodipine

(29). We consider that the N-type calcium channel inhibitory activity of amlodipine is not as definite as that of cilnidipine.

In the current study, almost all patients were treated with a combination of CCB and RA inhibitors. The combined use of RA inhibitors and CCBs with excellent antihypertensive activity to achieve blood pressure control and organ protection is a useful regimen of antihypertensive drugs for patients with nephropathy (30, 31). The combination of an ACE inhibitor and either a nondihydropyridine CCB (30) or amlodipine (31) reduced urinary protein excretion to a greater extent than the use of any of these drugs singly. In the former study (30), the decrease in proteinuria was explained by the reduction in the glomerular-size selectivity of proteinuria due to an ACE inhibitor and nondihydropyridine CCB. In the latter study (31), the greater reduction in albumin excretion was ascribed to the greater improvement in glomerular hypertension by the combination therapy. Since the mechanism by which cilnidipine dilates efferent arterioles is different from that of RA inhibitors, additive effects on efferent arteriolar dilatation and proteinuria can be expected by combination therapy with RA inhibitors. However, the effects on glomerular-size selectivity cannot be excluded in the current study.

The current study has several limitations. Despite the use of a randomized, prospective trial, the number of patients was small. Moreover, our study was not designed to assess the long-term effects of CCBs on deterioration of renal function. Further large-cohort and longer-term studies will be needed to demonstrate the reno-protective effects of cilnidipine.

In conclusion, the current study suggests that the effects of CCBs on proteinuria and renal function vary with the antagonist class. Cilnidipine and other CCBs may reduce proteinuria *via* their dilation of the efferent arterioles. Longer-term observation will be needed to clarify whether cilnidipine is superior to other CCBs in maintaining renal function.

References

1. Ruggenti P, Perna A, Ghaerardi G, *et al*: Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; **354**: 359–364.
2. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, *et al*: African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group: effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; **288**: 2421–2431.
3. Brenner BM, Cooper ME, deZeeuw D, *et al*, for the RENAAL study investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; **345**: 861–869.
4. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P: Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group: the effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; **345**:

- 870–878.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al: Collaborative Study Group: renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type-2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; **345**: 851–860.
 6. Makino H, Nakamura Y, Wada J: Remission and regression of diabetic nephropathy. *Hypertens Res* 2003; **26**: 515–519.
 7. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al, for the National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kid Dis* 2000; **36**: 646–661.
 8. Ertel, EA, Campbell KP, Harpold MM: Nomenclature of voltage-gated calcium channels. *Neuron* 2000; **25**: 533–535.
 9. Catterall WA: Structure and regulation of voltage-gated Ca²⁺ channels. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000; **16**: 521–555.
 10. Saruta T, Kanno Y, Hayashi K, Konishi K: Antihypertensive agents and renal protection: calcium channel blockers. *Kidney Int* 1996; **55** (Suppl): S52–S56.
 11. Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S: Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996; **50**: 1641–1650.
 12. Hayashi K, Kumagai H, Saruta T: Effect of efonidipine and ACE inhibitors on proteinuria in human hypertension with renal impairment. *Am J Hypertens* 2003; **16**: 116–122.
 13. Uneyama H, Takahara A, Wakamori M, Mori Y, Yoshimoto R: Pharmacology of N-type Ca²⁺ channels distributed in cardiovascular system. *Int J Mol Med* 1999; **3**: 455–466 (Review).
 14. Takahara A, Fujita S, Moki K, et al: Neuronal Ca²⁺ channel blocking action of an antihypertensive drug, cilnidipine, in IMR-32 human neuroblastoma cells. *Hypertens Res* 2003; **26**: 743–747.
 15. Zhou X, Ono H, Ono Y, Frohlich ED: N- and L- type calcium channel antagonist improves glomerular dynamics, reserves severe nephrosclerosis, and inhibits apoptosis and proliferation in an L-NAME/SHR model. *J Hypertens* 2002; **20**: 993–1000.
 16. Rose GW, Kanno Y, Ikebukuro H, et al: Cilnidipine is as effective as benazepril for control of blood pressure and proteinuria in hypertensive patients with benign nephrosclerosis. *Hypertens Res* 2001; **24**: 377–383.
 17. Barajas L, Powers K, Wang P: Innervation of the renal cortical tubule: a quantitative study. *Am J Physiol* 1984; **247**: F50–F60.
 18. Barajas L, Powers K: Monoaminergic innervation of the rat kidney: a quantitative study. *Am J Physiol* 1990; **259**: F503–F511.
 19. Takahara A, Dohmoto H, Hisa H, Satoh S, Yamamoto R: Cilnidipine attenuates renal nerve stimulation-induced renal vasoconstriction and antinatriuresis in anesthetized dogs. *Jpn J Pharmacol* 1997; **75**: 27–32.
 20. Navar LG, Inscho EW, Imig JD, Mitchell KD: Heterogeneous activation mechanisms in the renal microvasculature. *Kidney Int* 1998; **67** (Suppl): s17–s21.
 21. Fujii S, Okazaki Y, Yatabe Y, Hosono M, Kimura K: Potent vasodilative action of cilnidipine on glomerular arterioles in rat hydronephrotic kidney. *Jpn Pharmacol Ther* 1999; **27**: 163–168.
 22. Takeda S, Ueshiba H, Hattori Y, Irie M: Cilnidipine, the N- and L-type calcium channel antagonist, reduced on urinary 24-h urinary catecholamines and C-peptide in hypertensive non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; **44**: 197–205.
 23. Minami J, Ishimitsu T, Higashi T, Numabe A, Matsuoka H: Comparison between cilnidipine and nisoldipine with respect to effects on blood pressure and heart rate in hypertensive patients. *Hypertens Res* 1998; **21**: 215–219.
 24. Tomiyama H, Kimura Y, Kuwabara Y, et al: Cilnidipine more highly attenuates cold pressor stress-induced platelet activation in hypertension than does amlodipine. *Hypertens Res* 2001; **24**: 679–684.
 25. Morimoto S, Takeda K, Oguni A, et al: Reduction of white coat effect by cilnidipine in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2001; **14**: 1053–1057.
 26. Fukuhara T, Yamakawa T, Midera T, Sagawa T, Mori Y, Nukada T: Selectivities of dihydropyridine derivatives in blocking Ca²⁺ channel subtypes expressed in *Xenopus* oocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; **280**: 1184–1191.
 27. Uneyama H, Uchida H, Konda T, Yoshimoto R, Akaike N: Selectivity of dihydropyridines for cardiac L-type and sympathetic N-type Ca²⁺ channels. *Eur J Pharmacol* 1999; **373**: 93–100.
 28. Ligtenberg G, Blankestijn PJ, Oey PL, et al: Reduction of sympathetic hyperactivity by enalapril in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1999; **340**: 1321–1328.
 29. Sakata K, Shirotani M, Yoshida H, et al: Effects of amlodipine and cilnidipine on cardiac sympathetic nervous system and neurohormonal status in essential hypertension. *Hypertension* 1999; **33**: 1447–1452.
 30. Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG: Effects of an ACE inhibitor/Ca antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; **54**: 1283–1289.
 31. Shigihara T, Sato A, Hayashi K, Saruta T: Effect of combination therapy of angiotensin-converting-enzyme inhibitor plus calcium channel blocker on urinary albumin excretion in hypertensive microalbuminuric patients with type II diabetes. *Hypertens Res* 2000; **23**: 219–226.

Relationship Between C-Reactive Protein and Progression of Early Carotid Atherosclerosis in Hypertensive Subjects

Hiroyuki Hashimoto, MD, PhD; Kazuo Kitagawa, MD, PhD; Hidetaka Hougaku, MD, PhD; Hideki Etani, MD, PhD; Masatsugu Hori, MD, PhD

Background and Purpose—Hypertensive outpatients were investigated for C-reactive protein (CRP) and carotid atherosclerosis because the influence of CRP on the progression of subclinical atherosclerosis in hypertensives remains unclear.

Methods—A total of 124 outpatients (aged 40 to 79 years) in treatment for hypertension were enrolled. They underwent repeated ultrasonographic evaluation of the carotid arteries for 35 ± 12 months. Focal intima-media thickening of ≥ 1.1 mm was defined as plaque, and the plaque number, plaque score, and the sum of all plaque thickness were calculated.

Results—Multivariate linear regression analysis revealed that CRP, pulse pressure, and systolic blood pressure were related to the annual change of plaque number ($\beta=0.34, 0.27,$ and 0.30 ; all $P<0.01$) and plaque score ($\beta=0.38, 0.27,$ and 0.23 ; $P<0.001, P<0.01,$ and $P<0.05,$ respectively) independently of other risk factors. In 64 patients taking antihypertensive medications with a blood pressure of $<140/90$ mm Hg, CRP and the pulse pressure were related to the annual change of plaque number ($r=0.40$ and 0.26 ; $P<0.01$ and $P<0.05,$ respectively) and plaque score ($r=0.44$ and 0.31 ; $P<0.001$ and $P<0.05,$ respectively).

Conclusions—In hypertensive patients being managed by drug therapy or lifestyle modification, CRP is an equivalent or superior independent predictor of the progression of carotid atherosclerosis than the pulse pressure or systolic blood pressure. (*Stroke*. 2004;35:1625-1630.)

Key Words: atherosclerosis ■ hypertension ■ carotid artery ■ inflammation ■ ultrasonography

Hypertension is 1 of the major traditional risk factors for atherosclerosis. The management of hypertension is very important, but its treatment and that of other traditional risk factors does not completely inhibit the development of atherosclerosis or prevent cardiovascular events.¹ Atherosclerosis is now considered to be partly attributable to an inflammatory response,² and there is evidence of a link between atherosclerosis^{3,4} or cardiovascular disease (CVD)^{5,6} and elevated serum levels of C-reactive protein (CRP). With regard to the contribution of CRP to the relationship between hypertension and CVD, a recent study showed that the risk of myocardial infarction was marginal in hypertensives without a simultaneous high CRP level.⁷ Several other inflammatory serum proteins are reported to be associated with an increased risk of stroke among men with a high systolic blood pressure (SBP).⁸ New guidelines suggest that patients who have an intermediate risk of CVD based on traditional risk factors may benefit from the measurement of high-sensitivity CRP (hs-CRP).⁹ However, there have been no reports about the influence of CRP on the progression of subclinical atherosclerosis in patients with hypertension. It is well known that

the severity of carotid atherosclerosis is closely related to the presence of CVD and the risk of CVD events. In the present study, we tested hs-CRP and office blood pressure as predictors of the progression of carotid atherosclerosis in hypertensive patients.

Materials and Methods

Patients

Between September 1996 and March 1998, we examined outpatients aged 40 to 79 years who were attending the Department of Internal Medicine and Therapeutics at Osaka University Hospital for carotid atherosclerosis because of the presence of risk factors for CVD. Each patient gave written informed consent to the collection of blood samples and follow-up for at least 2 years to evaluate the development of carotid atherosclerosis. Patients were excluded from the study if they had experienced a cardiovascular event during the previous year ($n=2$) or if they had advanced carotid atherosclerosis ($n=25$) or other diseases that could increase the hs-CRP level (18 had aortitis, 2 had collagen diseases, 2 had malignant tumors, and 1 had chronic bronchitis). During the follow-up period, 8 patients experienced a new cardiovascular event, 5 of whom did not undergo follow-up carotid ultrasonography. Another 5 patients developed malignant tumors, and 2 patients were lost to follow-up. A total of 12

Received September 12, 2003; final revision received March 17, 2004; accepted March 18, 2003.

From the Department of Internal Medicine (H. Hashimoto, H.E.), Osaka National Hospital, Osaka, Japan; and the Department of Internal Medicine and Therapeutics (K.K., H. Hougaku, M.H.), Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan.

Correspondence to Dr Hiroyuki Hashimoto, Department of Internal Medicine, Osaka National Hospital 2-1-14, Hoenzaka, Chuo-ku Osaka 540-0006, Japan. E-mail hashih@onh.go.jp

© 2004 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://www.strokeaha.org>

DOI: 10.1161/01.STR.0000130422.89335.81