

■多発筋炎、皮膚筋炎の治療

ステップ1:ステロイド(重症例では、ステップ2,3の薬剤を併用する)

ステップ2:免疫抑制薬

ステップ3:IVIg(ステロイド療法の効果がないことを確認する)

■ステロイド薬(プレドニン、パルス療法)ランダム化二重盲検対照試験(-)

■免疫抑制薬(アザチオプリン、メトトレキサート、シクロホスファミド、シクロスポリン、タクロリムス)ランダム化二重盲検対照試験は一部

■IVIg ランダム化二重盲検対照試験(+)、多発筋炎は1試験のみ

有効性の検討は、症例検討がほとんど。

■多発性硬化症治療

ステロイド療法、パルス療法
First-line治療薬として

ランダム化二重盲検による臨床試験はない

ALS治験状況

薬理作用	薬剤名	投与方法	日本	欧米
グルタミン酸抑制	リルズール	経口	承認	承認
	ギバベンテン	経口	(-)	第三相試験で有効性なし
	LY300184	経口	(-)	採用中止
	SLJ1638	経口	(-)	臨床試験中断
	トドラメイト	経口	(-)	二重盲検試験中
神経伝達阻害	SLI74A	経口	第二相試験終了	第三相試験終了
	r-wr1820F	皮下注	(-)	二重盲検試験中
	r-wr1820F	経口	(-)	第二相試験中
	r-wr1820F	皮下注	(-)	採用中止
	IGF-1	皮下注	第三相試験終了	第三相試験終了
神経伝達阻害	ニューロイムノフィリン	経口	(-)	第一相試験中
	SLI74A	経口	(-)	臨床試験中断
神経伝達阻害	Ca ²⁺ 拮抗薬	経口	(-)	オープン試験中
糖代謝改善	クレアチン	経口	小規模試験	二重盲検試験中
神経毒性阻害	大量メチルコバラミン	経口	小規模試験	(-)

■オーファンドラッグ

平成5年4月「オーファンドラッグ等開発促進制度」が発足
<指定基準>

- ① 患者数5万人未満の重症な疾病が対象
- ② 医療上、特にその必要性が高いこと(代替医薬品や治療法がない、他の医薬品に比べ高い有効性と安全性が期待される)
- ③ 開発の可能性が高いこと

<優遇措置>

- ① (独)医薬品基盤研究所によるオーファンドラッグ等開発促進制度(助成金の交付、開発助言・指導)
- ② 試験研究費の税額控除
- ③ 優先審査
- ④ 再審査期間の延長

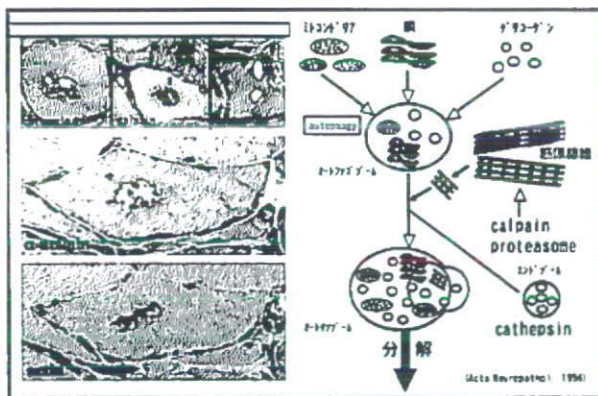
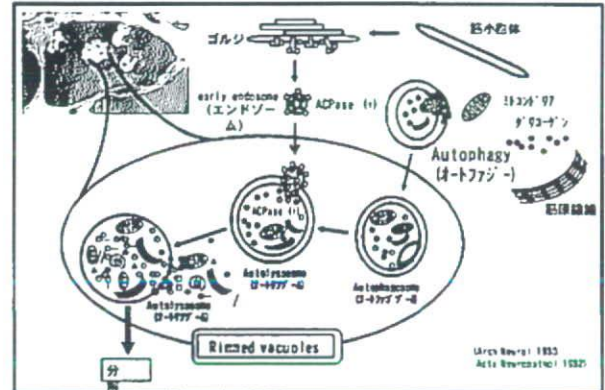
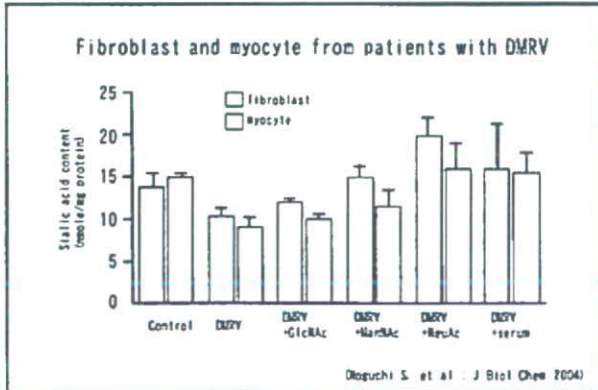
■平成17-20年度に指定された希少疾病等医薬品の実績

医薬品の名前	予定される効果または効果	申請者の名称	指定日
タクロリムス水溶液	重症筋無力症	アステラス製薬㈱	H20.6.8
ナタリズマブ	再発型多発性硬化症の進行抑制及び再発予防多発性硬化症	バイオジェン・アイデック・ジャパン㈱	H20.5.21
FTY720	多発性硬化症の再発予防及び進行抑制	三菱ウエルファーマ㈱、ノバルティスファーマ㈱	H19.9.13
前駆リュープロレチン	辺り慢性筋萎縮症	武田薬品工業㈱	H18.6.9
エダラボン	筋萎縮性側索硬化症	三菱ウエルファーマ㈱	H17.6.20

■ヒトゲノム研究

・薬事法に準ずる臨床試験
ヒトゲノムに関する研究は、IRBで審査

・自主研究
ヒトゲノム研究倫理審査会で審査。
但し、臨床試験に関するものはIRBで審査する。



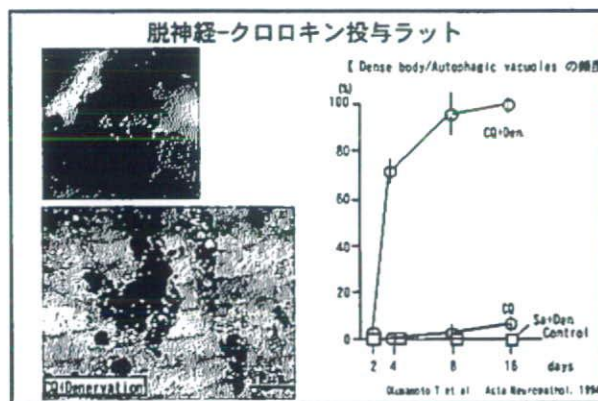
脱神経-クロロキン投与ラット

Wistar系ラット
 一側坐骨神経結紮
 Chloroquine chloride
 50 mg/kg/day, 連日腹腔内注射
 ヒラメ筋
 0, 4, 8, 16日目

CQ + Innervation

CQ + Denervation

Color-Image Sites



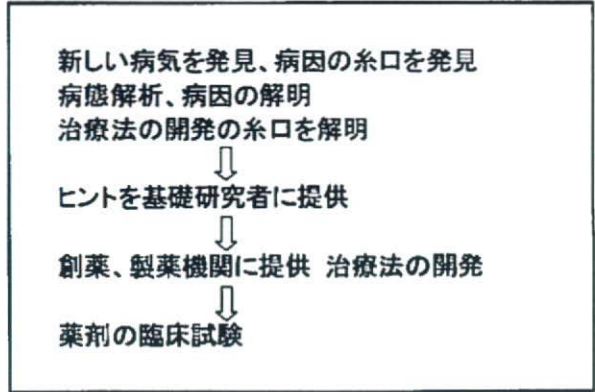
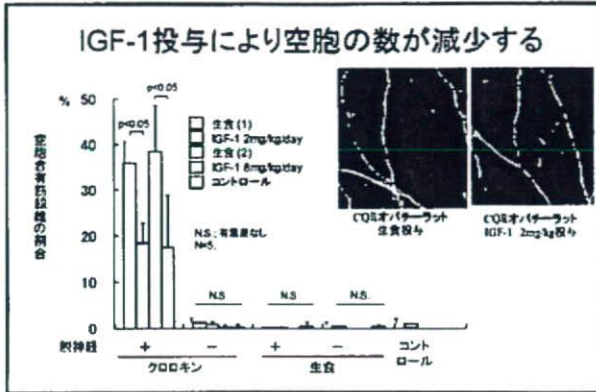
治療の展望

- 細胞レベル
- E64 (カテプシン・インヒビター)
- BDA-410 (カルパイン・インヒビター)
- IGF-1 (ユビキチン・プロテアソーム)

CQ+Denervation rat

Dense body 出現頻度 (目目)

平均筋繊維断面積 (目目)

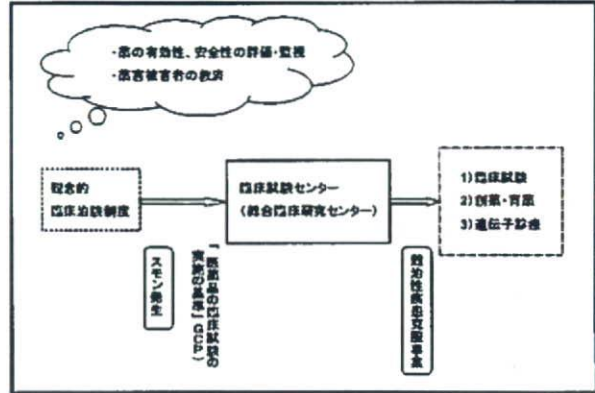


■ 臨床試験を取り巻く社会情勢

国 (内閣府): 臨床研究の総合的推進、とくに臨床試験
 世界水準のEBMに耐えられる大規模臨床試験
 医師・研究所主導型の臨床試験の推奨

- ・トランスレーショナル研究
- ・個別研究
- ・他施設共同研究

製薬会社: 世界規模の新薬開発が可能な経済的基盤(資本)をもつ大規模企業体への変貌



■ 臨床研究のあり方

- 1) 科学性の高い臨床試験(学)の確立
- 2) 小規模治験の統合(臨床試験センター)
- 3) 医師・研究所主導型の臨床試験の実践
- 4) 産学連携は必要。しかし、independentであること。
資金獲得のための研究から、真の治療研究へ
- 5) 科学性と倫理性、そして感性と技術
- 6) 病態解明とモデル動物・細胞の開発と治療実験、そして発表

■ 臨床研究促進のために

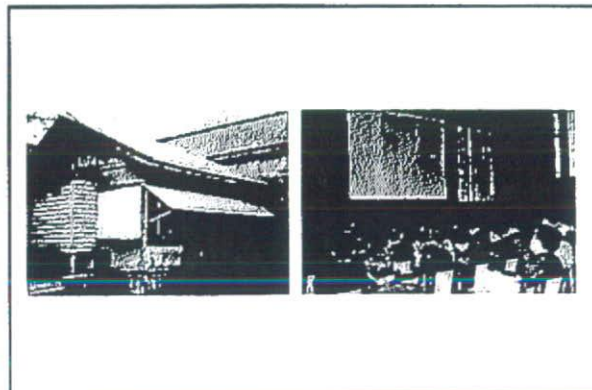
- ・臨床試験に関する卒前・卒後教育の充実化(人材の育成)
- ・総合臨床研究センター(研究シーズ、プロジェクトの発掘と支援)

臨床治験
 薬剤疫学研究
 トランスレーショナル研究
 医療の質研究
 アウトカム研究

- ・研究費の確保
- ・高度の科学性と倫理性

■まとめ

- 1) スモンは薬害・医病の原点。厚生行政・難病医療の制度化を促進。
- 2) 臨床研究における国・企業・医療人の科学性、倫理性の欠如。無知。国家・社会の未成熟さによる。
- 3) 問われた科学的、倫理的問題点は、今なお内在している。(Remember SMON)
- 4) 神経難病の臨床試験では、臨床試験は少ない。
 - ・希少疾患、原因・病態が不明、遺伝性疾患、再生が困難
 - ・ヒトゲノム研究、再生医学の導入
- 5) 臨床研究の促進
 - ・大規模臨床試験への参加
 - ・臨床試験に関する卒前・卒後教育の充実化
 - ・総合臨床研究センターによる研究シーズやプロジェクトの発掘と支援
- 6) 少ない臨床研究費の是正。資金獲得のための臨床試験から真の治療へ
- 7) 高度の科学性と倫理性に基づく臨床研究、特に臨床試験



医薬品機構 <http://www.kiko.go.jp/>

名称：医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(略称：医薬品機構)

医薬品副作用被害救済基金法(昭和54年法律第55号)に基づき、「医薬品副作用被害救済基金」として設立。その後の法律改正を経て、現在の「医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構」に至る。オーファンドラッグの開発振興等を行なっている。

臨床研究推進公開セミナー

*** 特別講演 ***

**「高血圧治療における
臨床試験の現状と今後
～臨床研究推進のために～」**

慶應義塾大学医学部 名誉教授

日本学術会議 臨床医学・薬学委員会委員長

さるた たかお
猿田 亨男 先生

日時:平成21年1月22日(木)18:00～19:30

場所:大分大学医学部 臨床中講義室

***** 多数のご参加をお待ちしております。*****



お問合せ先:大分大学医学部附属病院

総合臨床研究センター(臨床薬理学)

097-586-5952(須崎・松本)

高血圧治療における臨床試験の現状と今後 ～臨床研究推進のために～

慶應義塾大学名誉教授
東京都済生会中央病院特別顧問
横浜市済生会東部病院特別顧問
篠田亨男

主要降圧薬の開発の歴史

1950	交感神経遮断薬 交感神経抑制薬 血管拡張薬 サイアザイド系利尿薬	ヘキサメニウム ラウオルフイアルカロイド ヒドララジン クロロチアジド
1950	中枢性交感神経抑制薬 βアドレナリン薬	メチルドパ スピロノラクトン
1970	β遮断薬 Ca拮抗薬	プロプラノロール ニフェジピン
1980	ACE阻害薬 ARB薬	カプトプリル ラズシジン
1990	直接作用型Ca拮抗薬 ARB受容体拮抗薬	アムロジピン ロスルチンなど
2005	ARB受容体拮抗薬と利尿薬の合剤	ロスルチンとヒドロクロロチアジドの合剤
2007	選択性βアドレナリン薬	エプレレノン

WHOによる血圧分類の変遷

- 1962年
正常血圧 収縮期血圧 < 140mmHg かつ
拡張期血圧 < 90mmHg
- 1878年
正常血圧 収縮期血圧 ≤ 140mmHg かつ
拡張期血圧 ≤ 90mmHg
高血圧 収縮期血圧 ≥ 160mmHg かつ
拡張期血圧 ≥ 95mmHg
- 1999年(米国JNC-VIと統一)
高血圧 収縮期血圧 ≥ 140mmHg かつ
拡張期血圧 ≥ 90mmHg

欧米における降圧薬の臨床試験の経緯

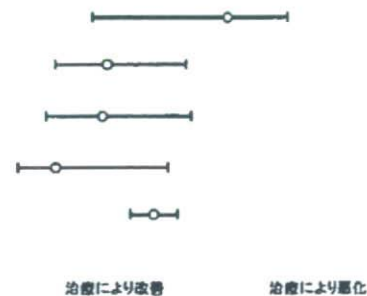
- 1967～1980年
 - 利尿薬、交感神経抑制薬(レセルピン、メチルドパ)、β遮断薬およびヒドララジン等の降圧薬とプラセボの比較。
- 1980～2000年
 - 利尿薬やβ遮断薬と新しいタイプの降圧薬(ACE阻害薬やCa拮抗薬など)との比較試験。
 - 諸種合併症(糖尿病、腎疾患、脳・心疾患)を有する高血圧での比較試験。
- 2000年～
 - 新しいタイプの降圧薬同士の比較試験。Ca拮抗薬とARBやACE阻害薬との比較やARBとACE阻害薬の比較。
 - 併用療法同士の比較 利尿薬+β遮断薬群とCa拮抗薬+ACE阻害薬群あるいは利尿薬+ACE阻害薬群とCa拮抗薬+ACE阻害薬群の比較

世界における降圧薬の臨床試験の初期

	対象者数		開始時拡張期血圧 (mmHg)	年齢 (歳)	期間 (年)	平均拡張 期血圧
	プラセボ	降圧薬				
VA研究 (1967)	70	73	115-129	50	3	26.5
VA研究 (1970)	194	186	90-114	52	5	18.6
オーストラリア研究 (1980)	1706	1721	95-109	50	4	8.6
オスロー研究 (1980)	379 (無効症)	406	-110	45	5	10

使用薬剤 VA:サイアザイド、レセルピン、ヒドララジン
オーストラリア:1. サイアザイド、2. メチルドパ、β遮断薬
オスロー:1. サイアザイド、2. メチルドパ、β遮断薬

VA研究、オーストラリア研究およびオスロー研究における 実薬群とプラセボ群の心血管死亡への効果



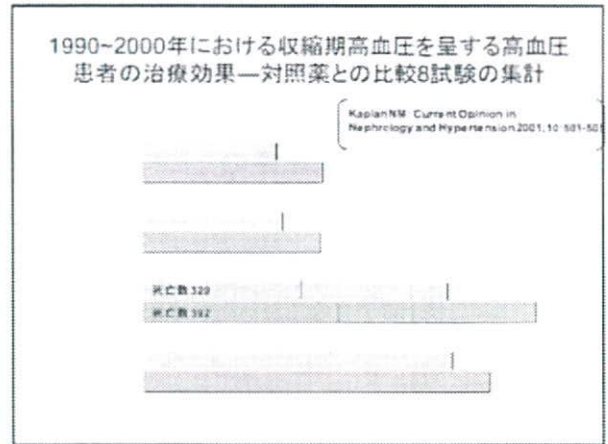
(Kaplan NM: Clinical Hypertension 第7版より)

1990～2000年における 高血圧の無作為比較試験結果

プラセボ群に対するRelative risk

	脳卒中	冠疾患	心不全	心血管疾患による死亡
高用量利尿薬 (50-100mg)	0.49	0.99	0.17	0.78
低用量利尿薬 (1.25-25mg)	0.66	0.72	0.58	0.76
β遮断薬	0.71	0.93	0.58	0.89

(Kaplan NM. Current Opinion in Nephrology and Hypertension 2007;10:501-505)



ALLHAT

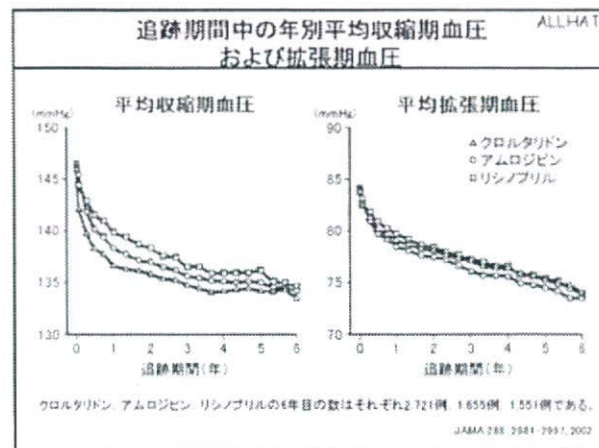
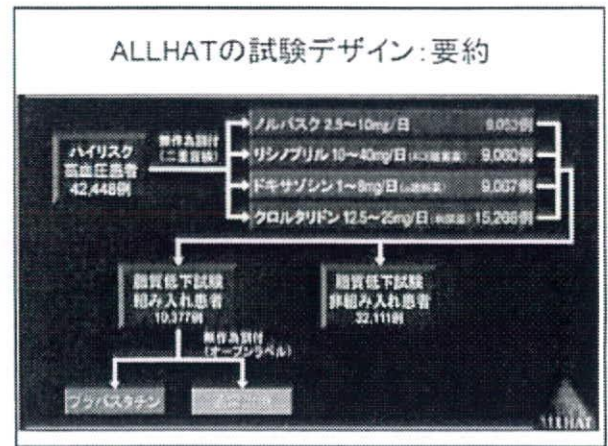
(The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)

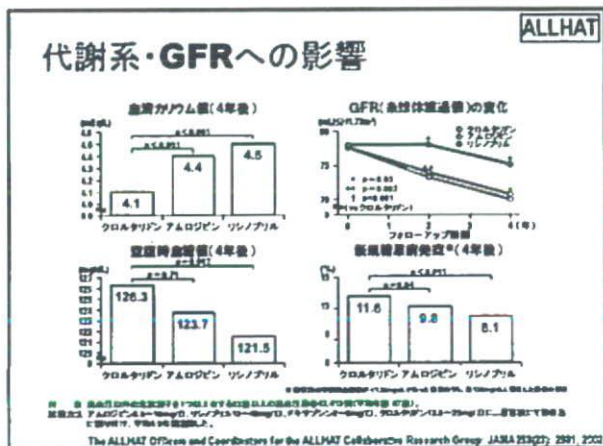
背景: 降圧療法が高血圧関連の心血管系疾患を予防することは十分に証明されているが、第一段階の最適な治療法はまだ明らかにされていない

目的: 既に効果が確立されている利尿薬に比べ、Ca拮抗薬またはACE阻害薬が冠動脈疾患や他の心血管系疾患の発症を抑制するか否かを多施設無作為化二重盲検比較試験で検討する

対象: 下記の条件を満たす 33,357 例

- 1) 年齢: 55歳以上
- 2) 血圧: 降圧治療中で160/100mmHg以下、または無治療で140/90～180/110mmHg
- 3) 高血圧以外に少なくとも1つ以上の冠動脈疾患リスクファクターを有する





LIFE Trial (Losartan For Endpoint Reduction)

座位血圧 160-200/95-115mmHgで左室肥大が確認された本態性高血圧患者(平均年齢66.9歳)を対象とした、ARBのロサルタン群(4605名)とβ遮断薬のアテノロール群(4588名)とにおいて、心血管疾患および死亡の抑制効果を検討。追跡期間平均4.8年、降圧十分な場合にサイアザイド薬を追加。

- 血圧の変化 ARB 174.3/97.9 → 144.1/81.3mmHg
β遮断薬 174.5/97.7 → 145.4/80.9mmHg
- 一次エンドポイント
複合: A群 11% 23.8例/1000人・年 B群 13% 27.9例/1000人・年
心血管死: A群 4% 9.2例/1000人・年 B群 5% 10.6例/1000人・年
全心的筋梗塞: 4%ずつで差なく、全脳卒中 A群5% B群7%

メタ解析探択試験

BPL TTC

29試験 n = 162,341

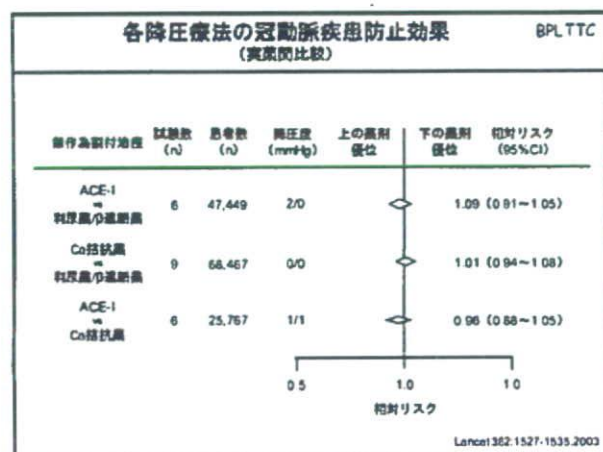
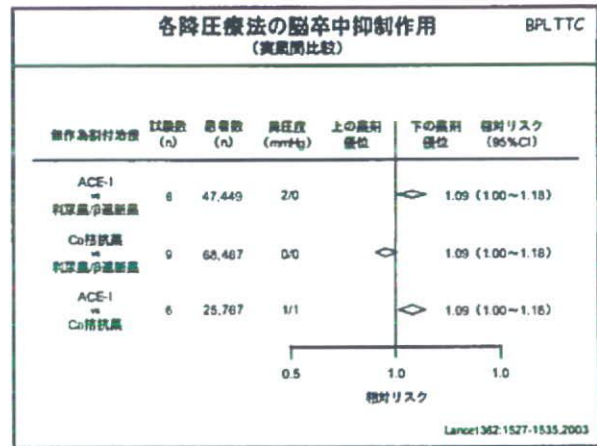
第1期報告からの探択試験

- ABCD(H) ●HOT ●NORDIL ●QUIET ●SYST-EUR
- CAPPP ●INSIGHT ●PART-2 ●SCAT ●UKPDS-HDS
- HOPE ●NICS-EH ●PREVENT ●STOP2 ●VHAS

第2期報告において新たに探択された試験

- AASK ●ANBP2 ●IDNT ●NICOLE ●SCOPE
- ABCD(N) ●CONVINCE ●JMIC-B ●PROGRESS ●SHELL
- ALLHAT ●ELSA ●LIFE ●RENAAL

Lancet 362: 1527-1535, 2003



日本高血圧学会における専門医制度と臨床研究に関する教育制度

- 2009年4月から正式に専門医制度がスタートする。これまでは日本高血圧学会の特別正会員が認定医に相当する医師として扱われてきた。
- これまで日本高血圧学会には「臨床研究を適正に行えるような医師」を育成するための教育システムは出来上がっていない。
- 降圧薬等の新薬開発のための試験に関しては、高血圧学会の理事・評議員の一部の方が参加して作成された「抗高血圧薬の臨床評価方法に関する研究班(主任研究者:金子好宏)」のガイドラインに従って行われてきた。

わが国における降圧薬臨床評価のガイドラインの策定

- 1979年 臨床薬の臨床評価方法に関する研究班 (班長: 村上元孝)
- 1989年 抗高血圧薬の臨床評価方法確定に関する研究班 (主任研究者: 金子好宏)
- 2002年 降圧薬の臨床評価に関する原則について (委員長: 石井當男)

1978年～2002年の降圧薬の臨床評価の骨子

- ◆ 対象: 収縮期血圧160mmHg以上かつ拡張期血圧95mmHg以上の高血圧患者

新薬開発の臨床試験

パイロット試験	4～8週間
血圧日内変動測定試験	
用量設定試験	8～12週間
二重盲検試験	12週間以上
長期試験	1年間
(安全性、忍容性および有効性)	

降圧薬の臨床試験の効果測定

降圧度判定基準(単位はmmHg、金子班)

	下降	下降傾向	不変	上昇
収縮期血圧	-20以上	-19～-10	±9	10以上
拡張期血圧	-10以上	-9～-5	±4	5以上
平均血圧	-13以上	-12～-7	±6	7以上

降圧度判定

降圧効果と概括安全度とから有用度判定
有用 やや有用 無用 禁使用 判定不能

National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives (NICS-EH)

老年者高血圧長期治療計画 (Hypertension 1999;34:1129)

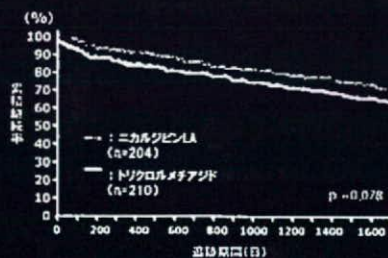
- 目的: 脳・心血管合併症の発症に対するベルジピンLAとトリクロルメチアジドの効果比較
- 登録: 60歳以上の老年者高血圧症患者 429名
- 方法: 無作為二重盲検法による群間比較(5年)
- 主要効果: 脳・心血管合併症の発症に両薬剤間に有意差なし

●この研究の問題点

血圧のコントロールが悪く、200/100mmHg以上に血圧が上昇したら中止とし、利尿薬は16名で中止、Ca拮抗薬は8名で中止。

NICS-EH

脳心血管合併症、血圧上昇、過度降圧、副作用などの医学的イベント

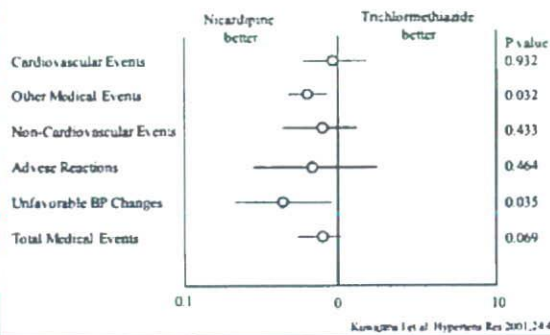


● Kuzamola, K. et al.: Hypertension 34: 1129 (1999)

NICS-EH研究における非心血管系イベント、副作用および血圧の異常変動の頻度

副作用	Ca拮抗薬群 (2.9%)	利尿薬群 (4.3%)
倦怠感	1	3
しびれ感	0	1
肝障害	1	1
消化器障害	1	1
発疹	1	2
関節痛	1	0
高尿酸血症	0	1
末梢性浮腫	1	0
非心血管系イベント	14(6.9%)	16(7.6%)
脳	5	5
新陳代謝病	0	4
うつ病、倦怠	4	1
その他	5	6
血圧の異常変動	11(5.4%)	12(10.5%)
総計	31(15.2%)	47(22.4%)

NICS-EH研究におけるRelative riskの比較



医療技術評価推進検討会報告書

(部長 高久史郎教授 1999年)

1998年6月に本検討会が設置され、医療技術評価の成果を通じて「科学的な根拠に基づく医療(EBM)」の普及および推進等について検討された。その際、EBM推進の1つの方策である診療ガイドラインの策定についても検討され、しつかりしたガイドラインを作成することが必要とされた。そしてこのような検討会の内容を実際に推進していくことにより、一層医療の質を高めることが可能であるとされた。

厚生労働省の医療技術評価推進検討会でガイドラインの作成が必要とされた上位10疾患

1. 本態性高血圧症
2. 糖尿病
3. 喘息
4. 急性心筋梗塞およびその他の虚血性心疾患
5. 白内障
6. 慢性関節リウマチ
7. 脳梗塞
8. 腰痛症
9. 胃潰瘍
10. くも膜下出血およびその他の脳出血

JSH 2000

日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン 2000年版

JSH 2000

日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会
Guidelines Subcommittee of the Japanese Society of Hypertension

日本高血圧治療ガイドライン2000年版の作成時に参考とされた降圧薬の効果に関する日本の臨床研究

研究名	対象数	観察年	使用降圧薬	心血管病発生の薬物間の有意差
NICS-EH	414	5	Ca拮抗薬対利尿薬	なし
GLANT	2,042	1	Ca拮抗薬対ACE阻害薬	なし
Kelo	409	5	Ca拮抗薬対ACE阻害薬対β遮断薬	なし
石井	5,039	2	Ca拮抗薬	—
PATE-Hypertension	1,748	3	Ca拮抗薬対ACE阻害薬	なし

JSH 2000

降圧薬の積極的な適応と禁忌

	積極的な適応	禁忌
Ca拮抗薬	脳動脈、脳心臓、脳血管障害、狭心症	心ブロック(ジフルアゼム)
ACE阻害薬	糖尿病、心不全、心筋梗塞、左室肥大、腎臓の腎臓病、脳血管障害、脳動脈	妊娠、高カリウム血症、口腔留置型吸引器
ARB受容体拮抗薬	ACE阻害薬と同様、特にACE阻害薬が使用できない患者	妊娠、高カリウム血症、口腔留置型吸引器
利尿薬	脳動脈、心不全	低血、高尿酸血症
β遮断薬	心筋梗塞後、脳心臓、狭心	喘息、心ブロック、薬剤性心不全
α遮断薬	閉塞性肺疾患、不安定な大動脈動脈硬化	起立性低血圧

日本人の著者比率(2001 - 2005)

	日本人比率(%)	順位	論文数
Nature	8.6	4	432
Science	7.2	5	312
Nature Medicine	10.9	3	81
Cell	7.4	3	91
N Engl J Med	1.9	15	28
JAMA	0.6	20	9
Lancet	2.5	16	59
Ann Intern Med	1.2	14	9
BMJ	0.2	35	5

日本で評価できる降圧薬に関する主な大規模臨床試験

2000年以前	2000～2004	2004～2007
NICS-EH Ca拮抗薬 対 利尿薬 (414名) GLANT Ca拮抗薬 対 ACEI (2042名) KEIO Ca拮抗薬、β遮断薬、ACEI (409名) 石井ら Ca拮抗薬の市販後調査 (5039名) PATE-Hypertension Ca拮抗薬とACEI (1748名)	J-MIND 糖尿病併発でCa拮抗薬とACEI (437名) J-MICB 冠疾患を有する高血圧、Ca拮抗薬とACEI (1650名) J-ATRO 腎障害を有する高血圧、Ca拮抗薬とACEI (442名) J-MUBA ABPMによる「ルニジピン」の血圧日内変動への効果の検討	CASE-J Ca拮抗薬とARB (4278名) JATOS 高齢者の降圧目標 (4418名) JIXE HEART ARBの効果と副作用と比較 (3031名) JMS-I 早期高血圧に対するα遮断薬の効果 (611名) HLJ-CREATE 冠疾患の少ない高血圧患者のARBの効果 (2049名)

JMIC-B試験 (The Japan Multicenter Investigation for cardiovascular Disease B)

目的: 日本人の冠動脈疾患を有する高血圧患者において、ニフェジピンとACE阻害薬のイベント抑制効果の検討。

対象者: 75歳未満の冠動脈疾患を有する1650例
このうちMI既往患者4.2%(N群38%, A群46.4%)

評価項目: 1次項目 全心イベント(突然死、MI、狭心症、重篤な不整脈等)
2次項目 脳イベント、腎不全、非心血管イベント、全死亡
PROBE法で評価

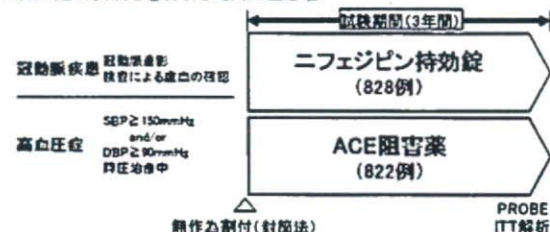
期間・施設: 354施設で追跡期間3年

治療方法: ニフェジピン持効錠 10~20mg × 2/日 (828例)とACE阻害薬 (822例)にランダム割付。
降圧目標: 150/90mmHg未満

試験の概要

J-MIC(B)

対象: 冠動脈疾患を合併した高血圧患者



- 1次エンドポイント/心事故
- (1) 心臓死
 - (2) 心筋梗塞の発症
 - (3) 狭心症の発症(初発または増悪)
 - (4) 血行再建術の(PTCA, CABG, スtent)
 - (5) 心不全の発症
 - (6) 重篤な不整脈

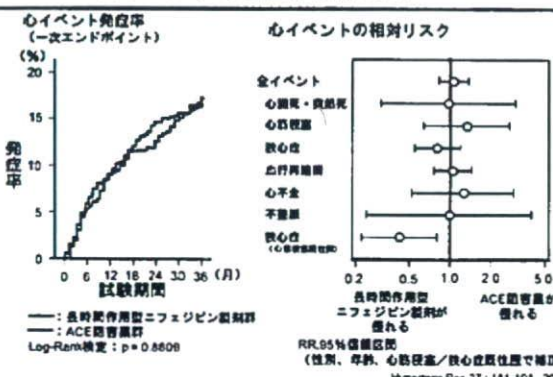
試験開始時の患者背景

	ニフェジピンLA 828例	ACE阻害薬 822例
性別(男/女)	67.6/32.4	70.0/30.0
年齢	65±8	64±9
心疾患の罹患率		
心筋梗塞	315 (38.0%)	381 (46.4%)
狭心症	586 (68.4%)	507 (61.7%)
無症候性心筋虚血	95 (11.5%)	104 (12.7%)
喫煙率	277 (33.5%)	286 (34.8%)
血圧 収縮期 (mmHg)	147±19	145±20
拡張期 (mmHg)	82±11	82±12
心拍数 (拍/分)	72±10	72±10
BMI (Kg/m ²)	24.1±3.0	24.0±2.9
血清クレアチニン (μmol/L)	82.2±32.7	81.3±32.7
血清コレステロール (mmol/L)	5.25±0.96	5.12±0.85

結果は平均値±標準偏差

心イベントの発症と相対リスク

J-MIC(B)



有害事象に起因した投薬の中止

症状	ニフェジピン n=828	ACE阻害薬 n=822
過度降圧	8**	2
動悸、頻脈	7**	0
浮腫	7**	0
顔面紅潮、ほてり	6*	0
空咳	0	60*
閉塞、閉塞感	3	3
骨肉肥厚	3	1
消化器系障害	2	3
倦怠感、疲労	3	0
その他	2	3
合計	41	72

*P<0.05 **P<0.01

J-MIND研究

Baba S: The J-MIND Study Group
(Diabetes Res Clin Pract 2011;94:191-201)

高血圧を有する2型糖尿病患者436名を対象として、Ca拮抗薬(ニフェジピン)とACE阻害薬の効果を2年間で比較。

(結果)

両薬剤の降圧効果、尿アルブミンの減少度、腎機能の変化の程度に差がみられなかった。心血管系イベントの発症に関しても差がみられなかった。

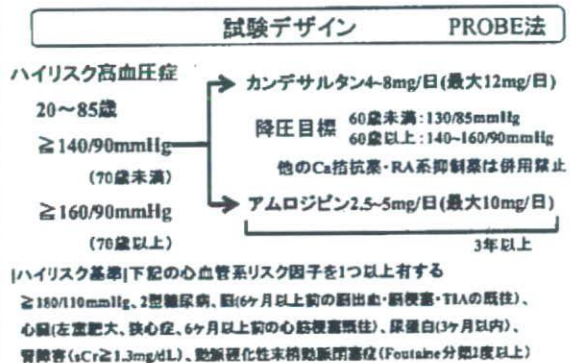
主要降圧薬の積極的な適応と禁忌

降圧薬	積極的な適応	禁忌
Ca拮抗薬	脳血管疾患後、狭心症、左室肥大、糖尿病、高齢者	房室ブロック(2度以上、ジルクアゼム)
アンジオテンシンII(AII)受容体拮抗薬(ARB)	脳血管疾患後、心不全、左室肥大、腎障害、糖尿病、高齢者	妊婦、高カリウム血症、両側腎動脈狭窄
ACE阻害薬	脳血管疾患後、心不全、腎不全(ループ利尿薬)、高齢者	妊婦、高カリウム血症、両側腎動脈狭窄
利尿薬	脳血管疾患後、心不全、腎不全(ループ利尿薬)、高齢者	痛風
β遮断薬	狭心症、心筋梗塞後、心不全、頻脈	喘息、房室ブロック(2度以上)、末梢循環障害
α遮断薬	急激な血圧、前立腺肥大	直立性低血圧

CASE-J研究会:組織図 (敬称略)

研究代表者	プロトコル作成委員会委員長
猿田孝男 (慶應義塾大学)	福井次矢 (慶應義塾大学)
研究責任者	運営委員会委員長
(京都大学ESM共同研究センター員)	萩原俊男 (大阪大学)
中尾一和 (京都大学)	独立データモニタリング委員会委員長
	故園正敏 (九州大学)
	イベント委員会委員長
	株山幸志郎 (門司病院)

CASE-J研究の概要



且原啓介, 第27回日本高血圧学会, 2005(総則)

評価項目

主要評価項目 複合心血管系イベント

突然死、脳イベント、心イベント
腎イベント、血管イベント

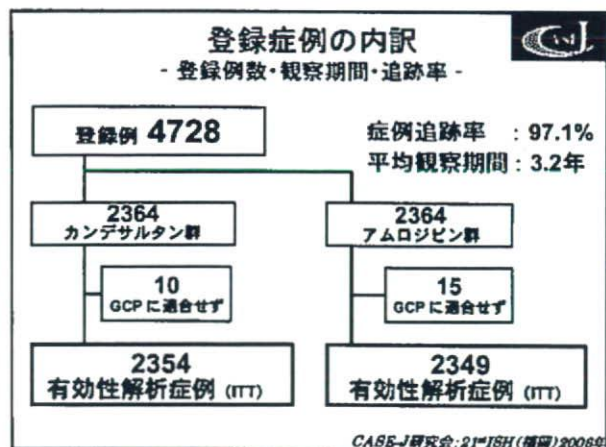
副次評価項目 全死亡、心肥大の退縮、離脱率

事前設定された評価項目 糖尿病の新規発症

評価法: PROBE法

独立イベント評価委員会でイベントを評価

CASE-J研究会: 第1回ISH(福岡)2006年



患者背景(1)

	カンデサルタン群	アムロジピン群
症例数	2354	2349
男性(%)	1262 (53.6%)	1335 (56.8%)
年齢(歳)	63.8±10.5	63.9±10.6
BMI(kg/m ²)	24.6±3.7	24.5±3.6
SBP(mmHg)	162±14	163±14
DBP(mmHg)	92±11	92±11

mean±SD

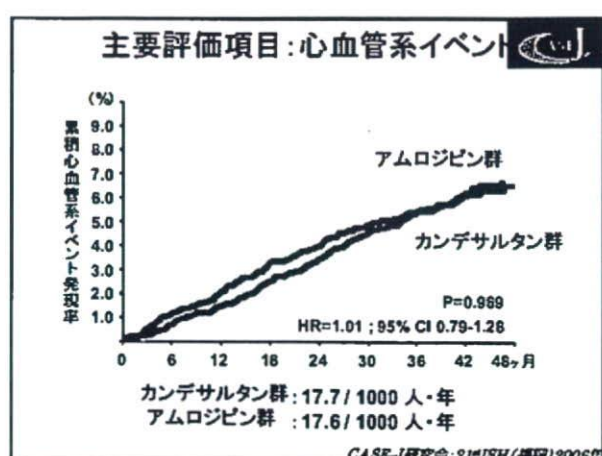
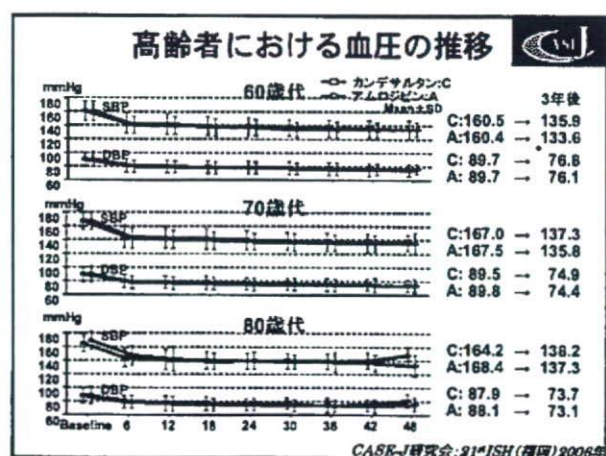
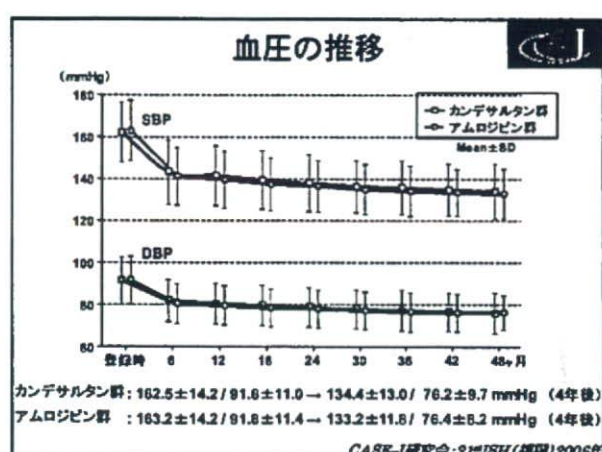
CASE-J研究会・21stISH(福岡)2006年

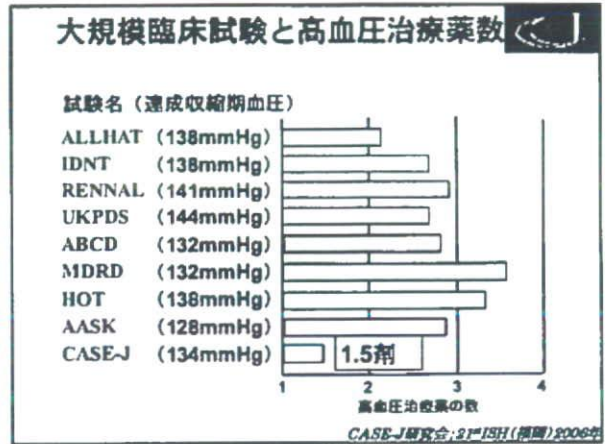
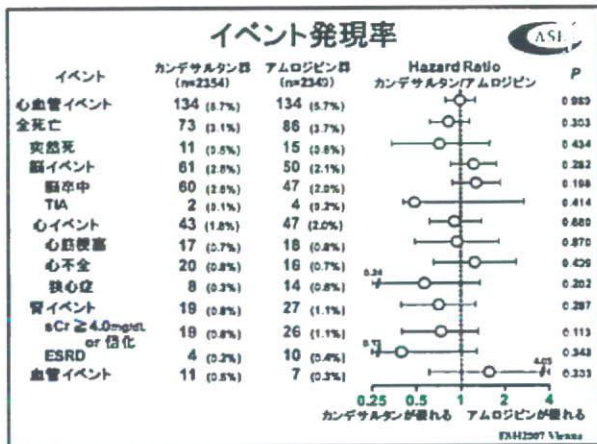
患者背景(2)

心血管系危険因子(重症例を含む)

	カンデサルタン群 (n=2354)	アムロジピン群 (n=2349)	
重症高血圧 (≥180 and/or 110 mmHg)	454 (19.3%)	483 (21.0%)	
2型糖尿病	1011 (42.9%)	1007 (42.9%)	
脳疾患関連危険因子	脳出血	42 (1.8%)	44 (1.9%)
	脳梗塞	165 (7.0%)	159 (6.8%)
	TIA	48 (2.0%)	28 (1.1%)
心疾患関連危険因子	左室肥大	799 (33.9%)	813 (34.6%)
	狭心症	192 (8.2%)	177 (7.5%)
	心筋梗塞	127 (5.4%)	140 (6.0%)
腎疾患関連危険因子	蛋白尿(+)	460 (19.5%)	445 (18.9%)
	sCr ≥1.3mg/dL	193 (8.2%)	174 (7.4%)
血管系の危険因子	ASD	29 (1.2%)	24 (1.0%)

CASE-J研究会・21stISH(福岡)2006年





有害事象(1)

症状、所見	カンデサルタン (n=2333)	アムロジピン (n=2327)	P値
めまい	64 (2.7%)	52 (2.2%)	0.266
動悸	40 (1.7%)	30 (1.3%)	0.288
ほてり	0 (0.0%)	4 (0.2%)	0.045
浮腫	26 (1.1%)	35 (1.5%)	0.241
肺炎	3 (0.1%)	12 (0.5%)	0.020

発現率 > 1% もしくは薬剤間で発現率に有意差を認めた症状、所見

CASE-J研究会: 2nd ISH (福岡) 2006年

臨床検査値異常

	カンデサルタン群 (n=2354)	アムロジピン群 (n=2349)	P Value
赤血球減少	39 (1.7%)	43 (1.8%)	0.646
ALT 上昇	48 (2.1%)	57 (2.5%)	0.366
ALP 上昇	19 (0.8%)	36 (1.5%)	0.020
BUN 上昇	39 (1.7%)	37 (1.6%)	0.827
クレアチニン上昇	45 (1.9%)	51 (2.2%)	0.526
コレステロール上昇	25 (1.1%)	37 (1.6%)	0.122
トリグリセリド上昇	36 (1.5%)	42 (1.8%)	0.485
血清カリウム上昇	23 (1.0%)	8 (0.3%)	0.007

発現率 > 1.5% もしくは薬剤間で発現率に有意差を認めた臨床検査値異常

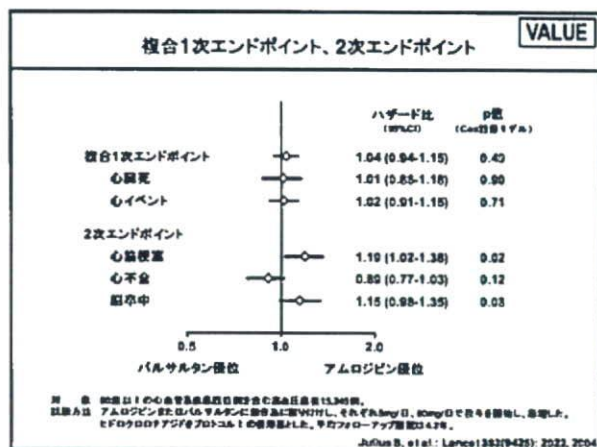
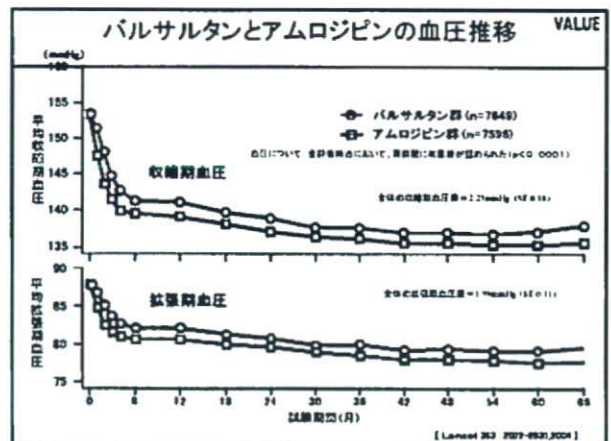
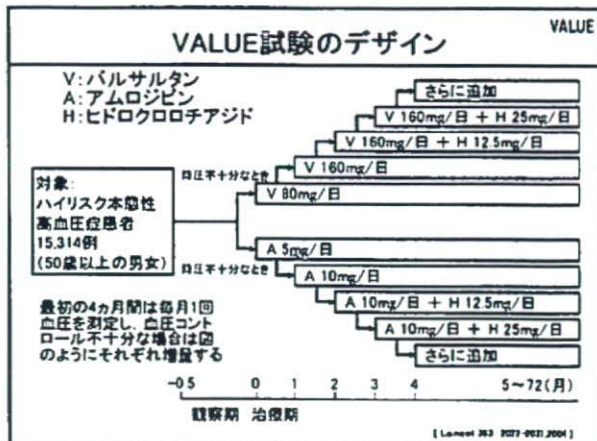
CASE-J研究会: 2nd ISH (福岡) 2006年



VALUE

(Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evolution)

目的	ハイリスク高血圧患者におけるARB (バルサルタン) とCa拮抗薬 (アムロジピン) の予後改善効果を検討する
対象	50歳以上のハイリスク (心血管疾患既往例を含む) 高血圧患者15,314例 (31カ国, 947施設) リスクファクター: 高コレステロール血症, 糖尿病, 喫煙, 蛋白尿, 左室肥大 合併症: 冠動脈疾患, 脳卒中または一過性脳虚血発作, 末梢動脈疾患 試験開始時血圧154.7/87.5mmHg
評価項目	第一次: 心イベントの発症および死亡 第二次: 総死亡, 心イベント, 脳卒中など



めまい*	1,083 (14.3%)	1,257 (16.5%)	<0.0001
頭痛*	947 (12.5%)	1,120 (14.7%)	<0.0001
下痢	515 (6.8%)	670 (8.8%)	<0.0001
狭心症	485 (6.4%)	708 (9.3%)	<0.0001
重篤な狭心症	234 (3.1%)	335 (4.4%)	<0.0001
重篤な失神	75 (1.0%)	129 (1.7%)	<0.0001
末梢性浮腫*	2,492 (32.9%)	1,135 (14.9%)	<0.0001
物の部分の浮腫	402 (0.1%)	243 (3.2%)	<0.0001
低K血症	469 (6.2%)	266 (3.5%)	<0.0001
疲労*	674 (8.9%)	739 (9.7%)	0.0750
心房細動	181 (2.0%)	182 (2.4%)	0.1197

Event Rate Comparison: CASE-J and VALUE

CASE-J	Candesartan /1000pts-year	Amlodipine /1000pts-year	VALUE	Valsartan /1000pts-year	Amlodipine /1000pts-year
Cardiac	5.6	6.1	MI	11.4	9.4
Cerebrovascular	8.0	6.5	HF	11.0	12.4
Renal	2.5	3.5	Stroke	10.0	8.7
Vascular	1.4	0.9			
Sudden death	1.4	1.9			
All cause death	9.4	11.1	AD cause death	25.6	24.8
DM onset	N.A.	N.A.	DM onset	32.1	41.1
Total	17.7	17.6	Primary Composites	25.5	24.7

CASE-J Study (2005) (丸岡 隆夫 et al.) 2006 | S Yusuf, et al. Lancet 2004 363: 2022-31

米国における臨床試験の現場

- 臨床試験への参加希望者を募る提示が病院内等、いろいろなところに出される。
- 自分が参加可能と思われる患者が応募。第1次のスクリーニング(高血圧や高脂血症に関する治療研究の基準)をパスすると、同意書をとります。プラセボを投与。
- プラセボ投与で不平もいわず、指示に従う患者を選んで本試験への参加とし、試験が開始される。

試験参加者のメリット: 治療が無料で受けられる上、交通費、食事代、+αの金銭が受診日ごとに支給される。

米国での臨床試験の問題点

1. 生活レベルの低い人が応募してくる
2. 試験条件にやっと該当する患者が多い
— 肥満、血液検査、生活様式等—
3. いろいろな人種の患者が参加する
4. 服薬などの指示をきちんと守っているのか不明な点がある

Ca拮抗薬とARBの効果に関して

ARB (カンデサルタン、バルサルタン等) はCa拮抗薬 (アムロジピン) より降圧効果はやや劣るが、新規糖尿病の発症の阻止効果など代謝面に優れ、降圧を超えた臓器保護効果を有する。心肥大の退縮作用や腎保護効果においてCa拮抗薬よりもARBが明らかに優れている。

- CASE-J Trial (Hypertension 2008;51:393)
- VALUE Trial (Lancet 2004;363:2002)



JIKEI HEART Study

- 医師主導研究
- 試験デザイン: PROBE
(Prospective, Randomised, Openlabel, Blinded Endpoint)
バルサルタン投与群
vs. 従来降圧治療強化群 (非ARB群)
- 高血圧、冠動脈疾患、心不全のいずれかを単独または合併で有する患者3,081例
- 厳格な降圧目標: 130/80 mm Hg

Mackenzie et al. for the Jikei heart study group: Lancet 2007; 369: 1431-9

Endpoint

Primary Endpoint

Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)

1. Death from cardiovascular cause
 2. Non fatal myocardial infarction
 3. Unstable angina pectoris
 4. Heart failure
 5. Stroke
 6. Other cardiovascular events
- requiring hospitalization

Secondary Endpoints

- Revascularization
- New-onset diabetes mellitus



ベースラインの患者背景

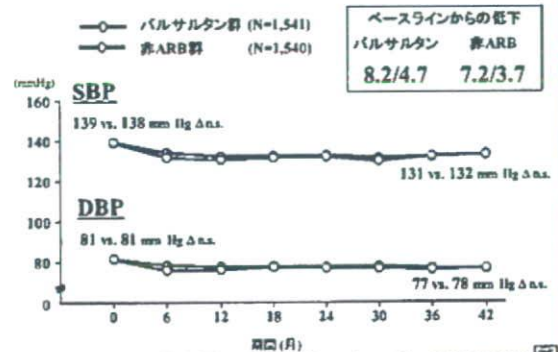
	バルサルタン群 (N=1,541)	非ARB群 (N=1,540)
女性	521 (34%)	517 (34%)
年齢	65 (10)	65 (10)
Body-mass index (kg/m ²)	24 (3)	24 (3)
喫煙中	259 (17%)	262 (17%)
収縮期血圧 (mmHg)	139.2 (11.4)	138.8 (10.6)
拡張期血圧 (mmHg)	81.4 (10.5)	81.4 (10.8)
心拍数 (拍/分)	71 (11)	71 (11)

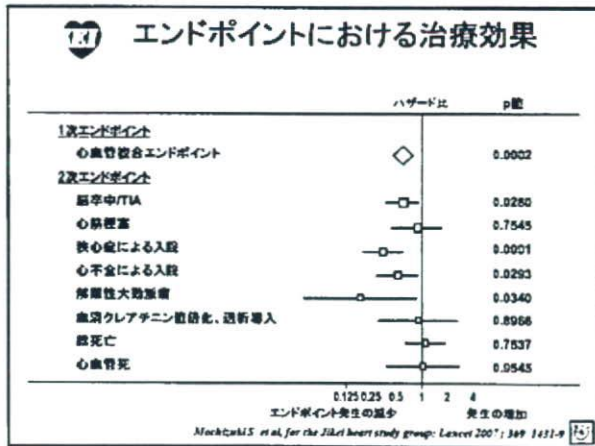
Data on file

Mackenzie et al. for the Jikei heart study group: Lancet 2007; 369: 1431-9



結果: 血圧推移

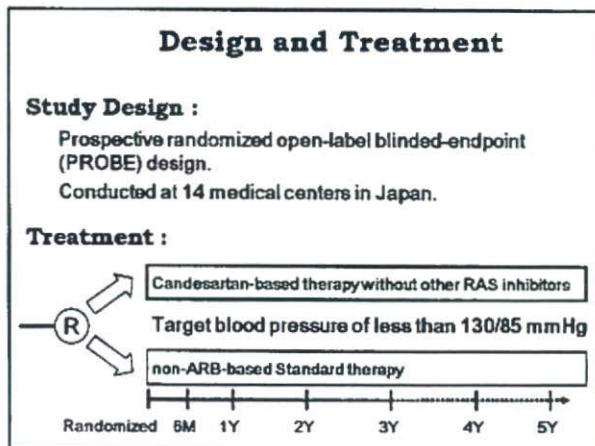




Randomized Trial of ARB-based versus Non-ARB Standard Therapy in Patients with CAD and Hypertension

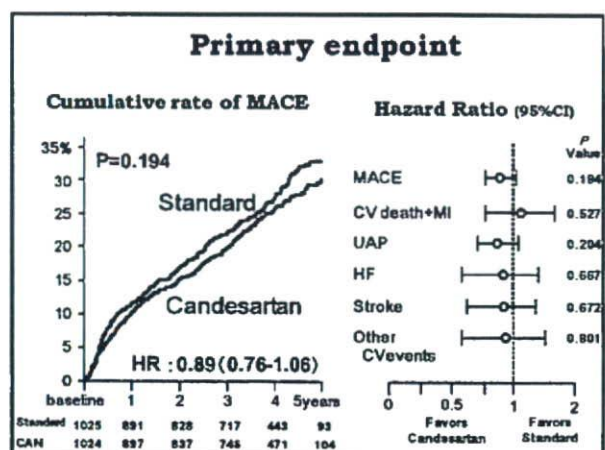
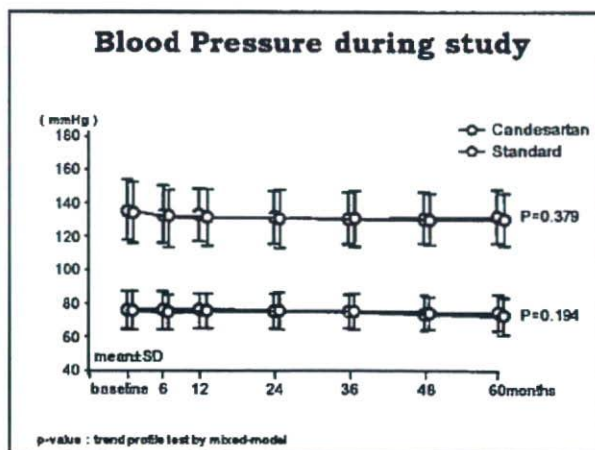
The Heart Institute of Japan Candesartan Randomized trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE)

Hiroshi Kasanuki, M.D.
for
The HIJ-CREATE Investigators



Characteristics (1)

	Candesartan (n=1024)	Standard (n=1025)
Age	65 ± 9	65 ± 9
Women	186 (18%)	219 (21%)
BMI (Kg/m ²)	25 ± 3	25 ± 3
SBP (mmHg)	135 ± 19	136 ± 18
DBP (mmHg)	76 ± 12	76 ± 12
treated Hypertension	933 (91%)	960 (94%)
Heart Rate (beats/min)	69 ± 11	69 ± 10
Diabetes	379 (37%)	401 (39%)
Hypercholesterolemia	604 (59%)	612 (60%)
Smoking	401 (39%)	377 (37%)
Cerebrovascular disease	111 (11%)	94 (9%)
Atrial fibrillation	58 (6%)	77 (8%)



ARBとACE阻害薬の効果に関して

ARBはACE阻害薬に比し、降圧効果さらに脳、心、腎障害の発症防止効果に関して同等あるいはそれを上回る効果を有する。

- JIKEI Heart Trial (Lancet 2007;369:1431)
- HIJ-CREATE Trial (第80回AHA2007での報告)
- ONTARGET Trial (N Eng J Med 2008;358:1547)

高血圧治療ガイドライン2009の特徴

一般医家の日常診療に有用でプラクティカルであることを基本方針とし、加えてアカデミックかつ我が国における最新のエビデンスをも取り入れたアップデートな内容とされた。具体的な内容として

- 成人の血圧分類はこれまでのガイドラインと同じとされたが、家庭血圧測定値の利用が一層重視された。
- 降圧目標はこれまでと同様で低く設定されており、その目標値までしっかりと降圧させることが強調された。
- 食塩摂取量6g/日未満、BMI25未満とし、1日30分以上の運動など生活習慣の修正が重視された。
- 最初に使用する降圧薬は、Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、利尿薬およびβ遮断薬のなかから選択する。厳格な降圧のためには併用療法が必須である。

主要降圧薬の積極的適応

	利尿薬	Ca拮抗薬	ACE阻害薬	ARB	β遮断薬
左室肥大		●	●	●	
心不全	●		●	●	●
心房細動			●	●	
頸脳		● ²			●
狭心症		●			●
心筋梗塞後			●	●	●
蛋白尿			●	●	
腎不全	● ¹		●	●	
脳卒中後	●	●	●	●	
糖尿病/MS ³			●	●	
高齢者	●	● ⁴	●	●	

1: 腎不全ではループ利尿薬、2: 非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬、3: メタボリックシンドローム、4: ジヒドロピリジンCa拮抗薬

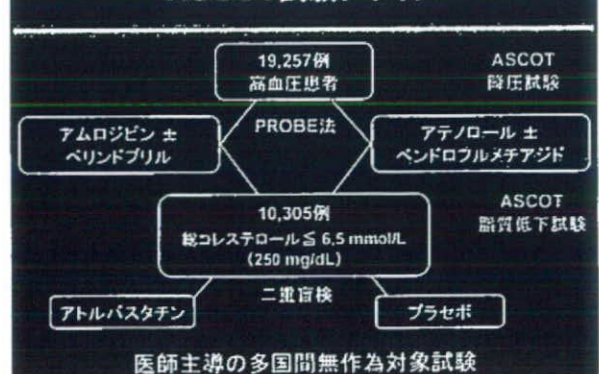
診察室血圧と家庭血圧の降圧目標

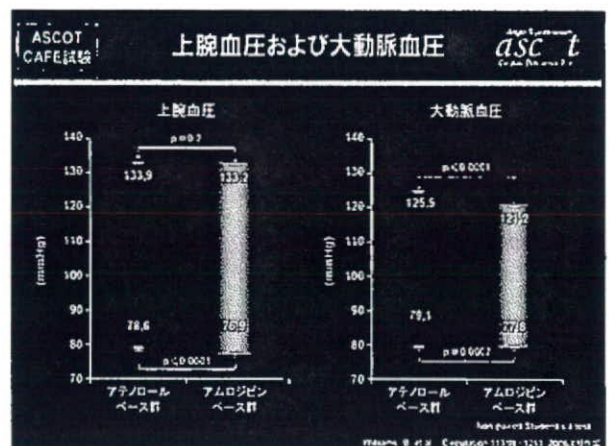
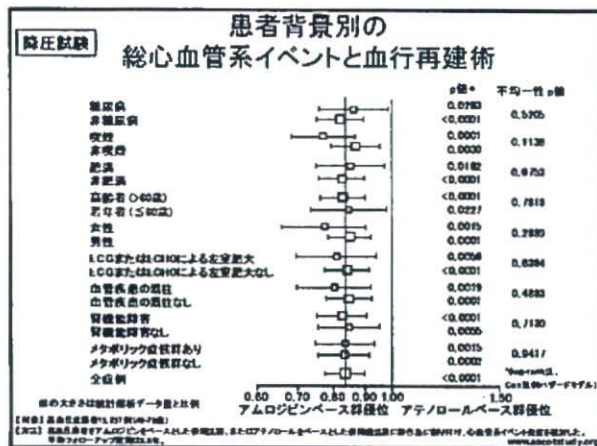
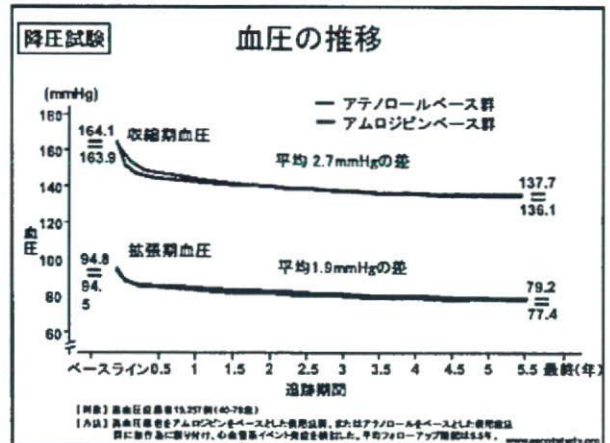
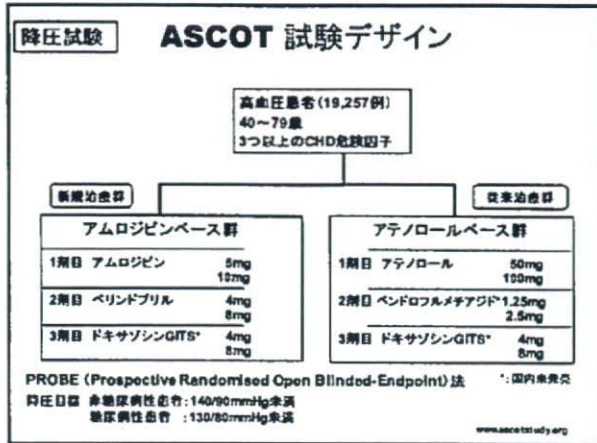
	診察室血圧	家庭血圧
若年者・中年者	130/85mmHg未満	125/80mmHg未満
高齢者	140/90mmHg未満	135/85mmHg未満
糖尿病患者 腎臓病患者 心筋梗塞後患者	130/80mmHg未満	125/75mmHg未満
脳血管障害患者	140/90mmHg未満	135/85mmHg未満

2薬の併用療法

- Ca拮抗薬とARB
- Ca拮抗薬とACE阻害薬
- Ca拮抗薬(ジヒドロピリジン系)とβ遮断薬
- Ca拮抗薬と利尿薬
- ARBと利尿薬
- ACE阻害薬と利尿薬
- β遮断薬と利尿薬
- β遮断薬とα遮断薬

ASCOT試験デザイン





Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension

Kenneth Jamerson¹, George L. Bakris², Bjorn Dahlöf³, Bertram Pitt⁴,
 Eric J. Velazquez⁵, and Michael A. Weber⁶
 for the ACCOMPLISH Investigators

University of Michigan Health System, Ann Arbor, MI¹; University of Chicago-Pritzker School of Medicine, Chicago, IL²; Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden³; Duke University School of Medicine, Durham, NC⁴; SUNY Downstate Medical College, Brooklyn, NY⁵

