

Vascular Street

特集

第3回高血圧薬物研究会

高血圧薬物治療に関する大規模臨床比較研究
—研究参加医師による市販後の臨床研究—

Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial (COPE Trial)

後援:日本高血圧学会



金谷内科クリニック
院長
医学博士
金谷 久司 先生

はじめに

Evidence Based Medicine (EBM)の一般医療への啓発は、本邦でも多くの診療ガイドラインの作製や提唱に結びついたと感じる今日この頃である。インターネットで「ガイドライン(日本語)」を検索すると約107,000,000件でてくる。私たちの日常生活はすでにガイドラインに占拠され、一般的な事象や行動に、エビデンスがあるか否かを論じている。独創性、創造性などといった言葉がむしろ新鮮にきこえるが、新しい臨床研究をプロデュースすること、多くの臨床試験に積極的に参加することは、医師として大変、クリエイ

ティブなことである。本日は、日本高血圧学会の共催・後援によるCOPE Trialを紹介し、臨床研究の必要性、研究に参加するモチベーション、問題点等を、金谷内科クリニック院長 金谷久司先生、福岡大学臨床研究支援センター長・助教授 野田慶太先生、福岡大学臨床研究支援センター室長 細井薰先生の3氏にさまざまな角度からコメントいただいた。



COPE Trial



第3回 高血圧薬物研究会にご出席頂きまして、ありがとうございます。本日はCOPE-Trialに参加していただいた先生を中心には、さらにエントリーを増やすことを目的に、様々なディスカッションをしていこうと思います。まず、COPE-Trialの実施要綱と登録状況について、野田先生、説明をお願いします。

野田 COPE-Trialの実施要綱と登録状況について説明をします。概要を表1に示します。目的ですが、Ca拮抗薬のコニール(塩酸ベニジピン)を基礎薬として、日本人の高血圧

患者において3種類の降圧薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、β遮断薬、サイアザイド系類似利尿薬の併用を行い、どの組み合わせが一番優れているかを検討するものです。対象患者は治療の有無にかかわらず、収縮期血圧140mmHg以上あるいは拡張期血圧90mmHg以上の併用療法必要とする本態性高血圧患者です。目標症例数は、最終的には、3000例を割り付けた状態で、有効性を比較します。その前に仮登録のステップで4200例を目指しております。主要評価項目としては、脳心血管系イベント、血圧および降圧目標値への達成度があげられています。本試験の登録期間が2004年10月～2006年5月末日になっており、その後、フォローアップ期間として試験全体の終了が2009年5月です。累積の進捗状況を見てみると、仮登録の目標が4200例に対し、現在2800例程度、本登録が3000例に対して1800例程度で3分の2程度の進行です。図1にCOPE Trialパilot累積進捗状況を示します。

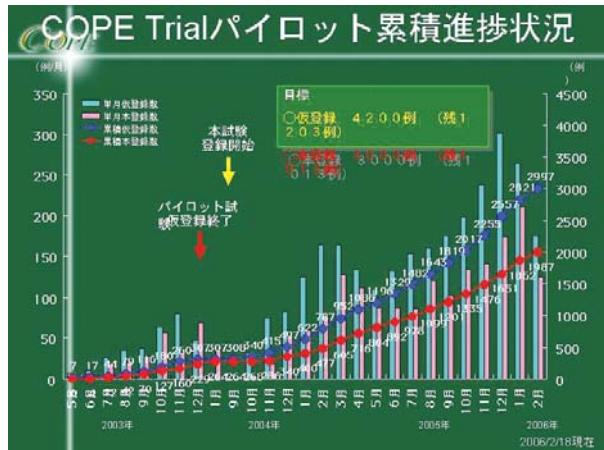


図1

朔 COPEの参加ネットワークは、日本全国900施設です。私達は、福岡大学ネットで参加しております。福岡大学ネットワークの登録状況としては、福岡大学第二内科を中心に、開業医・クリニック15施設で行っており、仮登録36例、本登録19例(表2)になってます(2005年2月2日現在)。野田先生、エントリーの方法をわかりやすく説明お願いします。



野田慶太先生

野田 COPE-Trialエントリー方法として、表3をご覧ください。仮登録時の対象患者を示しますが、表3の①～③で、SBP140mmHg以上またはDBP90mmHg以上で脱落基準に該当しない患者さんが対象になります。

仮登録時の手続き(表4)事項として、
1) 血圧・脈拍測定、2) 同意の取得と同意書へのサイン、
3) 患者にアンケート用紙(黄色)を記入、4) 採血・採尿・心電図(3ヶ月遡って代用可能)、5) 仮登録票(青色)に必要事項を記入し、FAXする。そして、6) コニール4mgを処方(既治療例は継続)します。仮登録後「コニール4mg単独投与」で、収縮期血圧140mmHg以上あるいは拡張期血圧90mmHg以上の患者様が、本登録可能です(表5)。

COPE Trialの概要	
目的	Ca拮抗薬の塩酸ベニジビンを基礎薬として、日本人の高血圧患者においてアンジオテンシンII受容体拮抗薬、β遮断薬、サイアザイド系類似利尿薬のいずれの併用薬との組み合わせが優れているかを検討する。
基礎薬	塩酸ベニジビン
併用薬	・アンジオテンシンII受容体拮抗薬 ・β遮断薬 ・サイアザイド系類似利尿薬
対象患者	治療の有無にかかわらず、収縮期血圧140mmHg以上あるいは拡張期血圧90mmHg以上の併用療法を必要とする本態性高血圧患者
目標症例数	3,000例 仮登録4,200例
主要評価項目	脳心血管系イベント、血圧および荷重目標値への達成度
全研究期間	2003年～2009年(観察期間3年)

表1

福岡大学networkでの登録状況		
施設名	施設代表医師	仮登録
福岡大学病院	朝 喜二郎	42
医療法人幸徳会古賀病院	古賀 雅樹	3
みじの内科循環器科クリニック	浦野 正典	0
医療法人千葉会	千葉 俊樹	2
日本内科医院	榎本 正和	1
医療法人三樹会 くすだクリニック	橋田 三樹子	22
金谷内科医院	金谷 久司	5
接木内科循環器科	牧吉 哲二	0
森内科循環器科医院	森 真	0
宮瀬内科クリニック	宮瀬 光弘	0
占部医院	占部 雄男	0
今村内科循環器科クリニック	今村 光秀	0
椎藤内科医院	椎藤 公和	0
山崎内科クリニック	山崎 雄一	0
医療法人かめい内科クリニック	鶴井 伸	1
合計	39	19

2006/02/20現在

表2

COPE エントリー方法		
<u>仮登録時の対象患者</u>		
①未治療症例		
②他の降圧薬を服用症例		
③コニール4mg単剤治療症例		
①-③で、SBP140mmHg以上 or DBP90mmHg以上で脱落基準に該当しない患者さんが対象となります。		

表3

COPE エントリー方法		
<u>仮登録時の手続き</u>		
①血圧・脈拍測定 (対象: SBP140mmHg or DBP90mmHg)		
②同意の取得と同意書へのサイン		
③患者にアンケート用紙(黄色)を記入		
④採血、採尿、心電図 (3ヶ月遡って代用可能)		
⑤仮登録票(青色)に必要事項を記入し、FAX		

表4

COPE エントリー方法		
<u>本登録可能な患者</u>		
仮登録後「コニール4mg単独投与」で、SBP140mmHg以上あるいはDBP90mmHg以上の患者さん		
<u>本登録時の手続き</u>		
①血圧・脈拍測定 (対象: SBP140mmHg or DBP90mmHg)		
②割付依頼票(青色)に必要事項を記入しFAX		
③返信FAXに記載された割付薬に相当する降圧薬を処方		
④血圧計を貸与 (機器貸与に関する覚書を交わす)		

表5

本登録時の手続きは、1) 血圧・脈拍測定、2) 割付依頼表(青色)に必要事項記入しFAX、3) 返信FAXに記載された割付薬に相当する降圧薬を処方、4) 血圧計を貸与します。

朔 COPEはFDA(米国食品医薬品局)のClinical Trial.govの臨床試験リストに登録されました(表6)。このことにより、COPEが海外一流雑誌に掲載される準備が整いました。日本の高血圧研究でClinical Trial.govに登録されている研究は8種類のみですが、COPEは世界的に認められるスタディになります。

The screenshot shows the COPE trial entry on ClinicalTrials.gov. Key details include:

- Title:** The Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events (COPE) Trial
- Description:** This study is currently recruiting patients.
- Sponsors and Collaborators:** COPE Trial Group, The Japanese Society of Hypertension, Yamaguchi University, Kyorin University Kogyo Co., Ltd.
- Information provided by:** COPE Trial Group, NCT0135551
- Purpose:** A number of major clinical trials have demonstrated the clinical benefit of lowering blood pressure and have indicated that a majority of patients with hypertension will require more than one drug to achieve optimal blood pressure control.
- Condition:** Essential Hypertension, Cardiovascular Disease
- Intervention:** Drug Benazepril hydrochloride, Drug losartan receptor blockers, Drug flosartan, Drug flunarizine
- Phase:** Phase III
- MedlinePlus related topics:** Heart Diseases, High Blood Pressure, Vascular Diseases
- Study Type:** Interventional
- Study Design:** Prevention, Randomized, Open Label, Active Control, Parallel Assignment, Safety/Efficacy Study
- Further Study Details:** Primary Outcome: 1) A composite of fatal and non-fatal cardiovascular events; 1. Sudden death (acute onset and intrinsic death within 24 h); 2. Fatal or nonfatal stroke (new onset or recurrence); 3. Fatal or nonfatal myocardial infarction (new onset or recurrence), hospitalizations due to unstable angina, new onset of heart failure (Class II, III, or IV); sudden cardiac death; 4. New onset or worsening of preexisting arterial disease; 5. New onset or worsening of renal failure (as indicated by a serum creatinine level that is at least double its normal level).

表6

細井 今のスライドを見て頂いた通り、研究内容がインターネットに登録されオープンにされないと臨床試験として認められない時代になりました。従って、雑誌に投稿してもこれがないと受け付けてもらえないということです。

野田 自主研究をやっても、それが良いジャーナルに載るか載らないかはオープンにして、策定した研究デザインを認定されるべき点が一番厳しい部分ですね。

朔 それでは、創薬における臨床研究の進め方について福岡大学病院臨床支援センター 室長 細井薰先生にお話を伺います。

細井 新しい薬が誕生するまでを、出来るだけ分かり易く説明するため工夫をしました。(最後に明かされるのですが、顔のシミを防ぐ作用が中国の奥地で飲用されているお茶になると仮定しフィクション仕立てでの話です。) 薬の発見はどちらかのアイディアが切っ掛けになります。紫外線の強い高地生活していながらシミのない部族がいる。その秘密があると推定する訳です。このような仮説を実証していくことになり、

お茶の成分から多くの抽出物が分画されます。沢山の分画を評価しますので効果的で単純なスクリーニング系を用いても、成分を特定するのに数年かかります。

ただ、これが直、薬になるのでなくリード化合物となり、これに近似した多くの誘導体、類縁化合物が作られ、動物での安全性試験および有効性としての薬理作用を用いて評価を繰り返す言ふ地道な研究が行われわけです。その結果として2つの開発候補物質に辿りつくのです。表7の非臨床試験の結果

表7 非臨床試験比較

検討項目	S-1128	S-4989
物理化学的性状 - 溶解度 (水)	1.05mg/ml	2mg/ml
安定性	室温3年以上	
急性毒性試験 (マウスLD ₅₀)	>	525mg/kg
亜急性毒性試験 (ウサギ、最大無毒性量)	1990mg/kg	250mg/kg
慢性毒性試験 (イヌ、最大無毒性量)	100mg/kg	50mg/kg
遺伝毒性試験	細菌変異試験 小核試験	細菌変異試験± 小核試験-
生殖発生毒性試験	なし	なし
抗原性試験	なし	なし
免疫毒性試験	なし	なし
一般薬理試験 (痙攣誘発作用: マウス)	100mg/kg	50mg/kg
効力薬理試験 (メラノーマB16脱メラ)	<3ng/ml	<2ng/ml
生物活性 (吸収率)	34.5%	67.0%

表7

果がこれで、2つの薬を比較検討するのです。どちらを選ぶかが鍵で、間違えるとこれまでの研究および今後の臨床試験が無駄になる可能性があります。皆様でしたらどちらを選びますか。

金谷 かなり難しい選択ですね。毒性と効力をどう考えるかですね。



細井 薫先生

細井 そうなんです。簡単には決められませんよね。しかし、多くの会議の後、開発候補物質が決定され、非臨床試験、臨床第I相試験、臨床第II相試験そして臨床第III相試験に進んで行きます。

少し古いデータですが、この図2にあるように薬が世に出るまでには、各ステージで候補物質は多く脱落し、最後まで辿り着けるのは極僅かです。また、15年～17年と長い年月と500億円とも言われている多額の開発費を要しますので、まさにリスクの固まりであり、このリスクを越えてクスリになります。最後に、臨床研究、臨床試験及び治験の関係ですが、図3に示すように臨床研究の中に臨床試験があり、治験も臨床試験の一つです。

朔 治験は新薬を開発する目的で行われますが、臨床試験は

EBMに繋がりますね。今回のCOPE-TrialもEBMを求めるための臨床試験になるわけですね。



図2

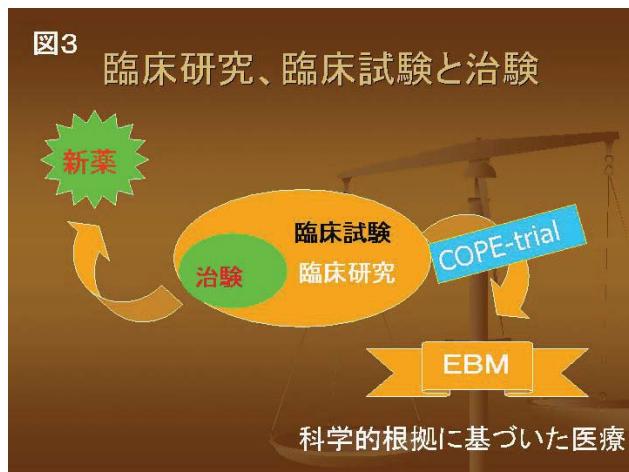


図3

Discussion

臨床研究参入の難しさ

朔 金谷先生、COPE-Trialの登録における問題はありますか？

金谷 クリニックにおけるCOPE-Trialの取り組みですが、第二回高血圧治療研究会までは、仮登録も0例だったので、12月から仮登録が進み、今は仮登録5例に進んだ理由を話します。やろうと思えば高血圧患者は沢山いるわけで、どうしてしなかったかというと、色々な治験を抱えているという理由もありますが、多忙な中で同意を取るのが、一步前に踏み出せない雰囲気になっていました。また、同

意文書においても、細かく書かれた文章であったのに対し、イラスト版COPE-Trialに同意くださいという案内に代わり使用しやすくなりました。1例目の仮登録に関しても、同意取得に当初戸惑っていましたが、実際、患者様に説明すると、気持ちよく参加いただきました。

朔 同意取得に、イラスト版同意書が役立ったということですね。それがひとつの1歩前に踏み出す要因になった。このようなイラスト（漫画）様同意書は特に問題ないのでですか？

細井 金谷先生からイラスト（漫画）様同意書を用いる事が、非常に説明しやすくなったとの話がありました。実際にそうですね。同意文書に書かなくてはいけないものがいくつか規定されているのですが、堅い文章で書いてあっては、そのまま患者様に理解できるとは思えない。出来るだけ同意説明文書は、わかりやすく書くことが治験や臨床研究のガイドラインでも指示されています。わかりやすく書く＝イラスト（漫画）様同意書は必要項目が書かれていれば、倫理的に問題ありません。

金谷 もう1つの理由ですが、日本人の民族性が少し代わってきています。以前、患者様からモルモットにされていると思われていた事もありましたが、現在はだんだん治験を理解してもらえるような文化的な土壌になってますね。美人コーディネーターの町田さんのサポートが、非常に丁寧でテキパキとしていて、大変助かる。それと私のクリニックの優秀な看護師長さんのお陰で、自身が研究を完全に理解しなくても、フォローしてもらえる。1例やると以外に簡単です。

朔 臨床研究コーディネーター（CRC）などの臨床研究支援システムは必要ですか？

金谷 普段の治験は自分1人で行っていましたが、COPE-Trialは臨床支援のCRCが来てくれる事、周りのスタッフの支援もあり、助かっています。とくにCRCはカルテに付箋をつけて、手際よくやってくれます。

細井 依頼者の立場でもって、先生方と話をするとき、先生の回りのスタッフの協力がどのように得られるかによって研究の進行が違います。その先生がいくら評判のいい先生であっても、まわりのスタッフの協力がないと、治験は難しいですね。



朔 金谷先生、同意取得に関してですが、昔の治験と今の治験で大きく変わった部分はどこですか？

金谷 昔は同意は要らなかったのです。今はヒトが主役で、同意は必ず文書で取る。最近は治験慣れしたかもしれません、治験に関する意識が変わってきたと思います。

朔 公開講座等において治験がモルモットにされているのではないかと一般市民から質問される事がありますが、どのように回答をされますか？

野田 アンケートを治験センターで組んでみました。創薬に対するボランティアと医療の発展のためのボランティア、このようなコンセプトをわかりやすく、丁寧に説明する事が大切です。時間がかかるのですが、丁寧な対応が一番の近道である事がアンケート調査から学んだ事ですね。

朔 治験にもいろいろな治験がありますが、患者様にインセンティブを貰っていただくスタイルの方がいいのでしょうか。

細井 治験でも臨床試験でも参加していただく方は、お医者様に良く診てもらえる事がインセンティブになっている反面、かなり通常の診療よりも時間的拘束を受けたり、少し頻度を高く来院することが生じます。そのため、負担を軽減する必要があります。治験で言いますと負担軽減費の支払いが行われています。額としては各医療機関で決めているのですが、だいたい7千～1万円の軽減費が支払われています。しかし、臨床試験においては、特にルールが定められているわけではありませんが、被験者が病院に来る時間的負担や交通費に対して何らかの負担軽減する形でのインセンティブを考えるのも一つの手であると思います。

朔 現在、COPE-Trialが本登録3000例に対して、1800例と三分の二まではいってますが、登録が進まない理由として、デザインや性質が少し影響しているのですか？

野田 参加して頂いた先生方から1つ出たのは、本登録時に割付薬が意にそわない場合、つまり患者様が良い薬に当たらなかった場合、特にサイザイド系類似利尿薬に当たった時などは、日本では利尿薬の使用頻度が少ないため、やりにくくなっているかもしれません。

金谷 ある患者様はシステムプレッシャーが強いのでβ遮断薬の方が良いと思う事もあったのですが、割付薬はそうではありませんでした。まあ、ちょっとした希望は確かにありますけど。

朔 臨床研究を開業医の先生方にさらに魅力的にする方向性や方略は具体的にどのようなことをしたら良いでしょうか？

野田 大学で臨床研究に携わっている形で見させていただいてます。臨床研究を行い、最終的に結果ができるのですが、臨床研究に参加・実施した証明、得られたエビデンスを構築した証明書等を院内に貼ったり、臨床試験で出したデーターを患者様の目の着くところにポスターやパンフレットとして置いたりして、患者様がそれらを見て、高血圧治療の専門家であるとか、先生はこういうデーターに基づいて診療されているということを見せるのも良い手法になると思います。

細井 単純に臨床試験に参加して専門雑誌に掲載されてしまうと患者様の目には届かない。自分の主治医が実際にこのような研究に参画していたか、そういうことをはっきりさせた方が良いのかもしれませんね。

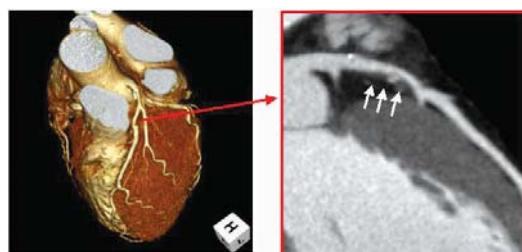
朔 本日は、第三回 高血圧薬物研究会、COPE-Trialの中間報告をさせていただきました。金谷先生、野田先生、細井先生、臨床研究のあり方の話をして頂き、ありがとうございました。

One-point lesson for medical students

【症例】64歳 男性

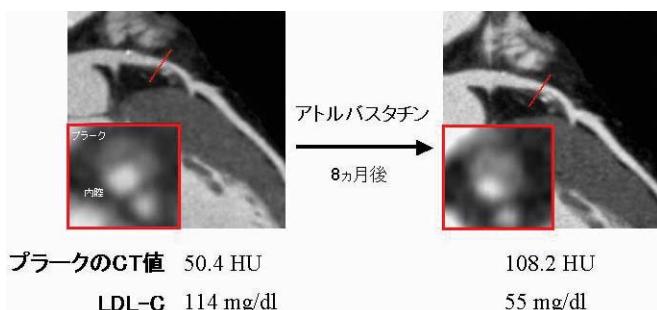
主訴：胸部圧迫感

現病歴：糖尿病、高血圧の既往あり。軽労作にて胸部圧迫感を認めるようになり、外来にて冠動脈CTを施行した。



Q.どのような治療が適切ですか？

- 1.経過観察
- 2.冠動脈バイパス術
- 3.高用量スタチン投与
- 4.PCI（経皮的冠動脈形成術）



[解説]

入院後、冠動脈造影術(CAG)を施行した。冠動脈CTで認められた左前下行枝の狭窄は、CAGでも50%程度であり、PTCAの適応はなかった。

外来で行った冠動脈CTでの左前下行枝のプラーカのCT値は50HU台と低値であり、急性冠症候群(ACS)の原因となるソフトプラーカ(破裂しやすい)と考えられた。そのため、プラーカの安定化を目的に、脂溶性スタチンの高用量投与を行った。8ヵ月後に施行したフォローアップの冠動脈CTでは、プラーカCT値の上昇(50.4→108.2 HU)を認め、プラーカの安定化が示唆された。このような病変には、脂溶性ストロングスタチンを積極的に用いるのが推奨される。



光武 良晃先生

福岡大学医学研究科

循環生理化学