

施設名	部署	責任者
兵庫医科大学医学部附属病院	循環器内科	大柳 光正
兵庫県立淡路病院	内科	坂本 丞
宝塚病院	内科	馬殿 正人

7. 中国地区

施設名	部署	責任者
岡山赤十字病院	内科・循環器科	飛岡 徹
川崎医科大学医学部附属病院	循環器内科	吉田 清
厚生連 周東総合病院	循環器内科	弘本 光幸
国立岩国病院	循環器内科	斎藤 大治
国立下関病院	循環器科	木村 芳夫
国立病院岡山医療センター	循環器科	三河内 弘
心臓病センター 榊原病院	循環器科	岩崎 孝一郎
広島大学大学院医歯薬総合研究科	心臓血管生理医学	吉栖 正生
土谷総合病院	循環器科	林 康彦
広島市民病院	循環器内科	井上 一郎
福山循環器病院	循環器内科	治田 精一
山口県立中央病院	循環器内科部長	森谷 浩四郎
岡山大学大学院医歯学総合研究科	循環器内科学	大江 透
広島赤十字・原爆病院	循環器科	加世田 俊一
済生会山口総合病院	循環器内科部長	小野 史朗
山口大学医学部附属病院	器官制御医科学	松崎 益徳
社会保険徳山中央病院	循環器内科	小川 宏

施設名	部署	責任者
倉敷中央病院	循環器内科	光藤 和明
総合病院山口赤十字病院	循環器内科部長	村松 浩平
鳥取県立中央病院	循環器科	吉田 泰之
鳥取大学医学部附属病院	病態情報内科	久留 一郎
島根県立中央病院	循環器科	塩見 浩太郎
済生会下関総合病院	循環器科	百名 英二
下関市立中央病院	循環器科	一木 和也
下関厚生病院	循環器科	佐田 孝治

8. 四国地区

施設名	部署	責任者
徳島赤十字病院	循環器内科	日浅 芳一
徳島県立中央病院	循環器科	仁木 敏晴
高知医科大学	老年病科	土居 義典
高知県立安芸病院	循環器内科	杉本 和彦
高知県立幡多けんみん病院	循環器内科	矢部 敏和
土佐市立土佐市民病院	循環器内科	秋澤 雅史
近森病院	循環器内科	川井 和哉
愛媛県立中央病院	循環器内科	風谷 幸男
松山赤十字病院	循環器内科	福山 尚哉

9. 九州地区

施設名	部署	責任者
九州大学医学部	循環器内科学	竹下 彰
浜の町病院	内科	丸岡 雄二
福岡赤十字病院	内科	稲生 哲治
済生会二日市病院	循環器科	安藤 真一
国立病院九州医療センター	循環器内科学	酒井 喜久雄
済生会福岡総合病院	循環器科	岡部 眞典
済生会福岡総合病院	循環器科	山本 雄祐
飯塚病院	循環器科	岡松 秀一
(財)厚生団九州厚生年金病院	循環器科	山本 英雄
北九州医療センター	循環器内科	浦部 由利
久留米大学病院	第三内科	今泉 勉
聖マリア病院	循環器内科	山本 邦彦
長崎大学医学部附属病院	第三内科	矢野 捷介
長崎大学医学部附属病院	第二内科	河野 茂
長崎大学医学部附属病院	第二内科	宮原 嘉之
日赤長崎原爆病院	循環器内科	森 秀樹
長崎市立市民病院	循環器科	鈴木 伸
光晴会病院	循環器内科	岩崎 義博
佐賀医科大学	循環器内科学	野出 孝一
佐賀県立病院好生館	循環器科	林田 潔
熊本大学医学部附属病院	循環器内科	小川 久雄
済生会熊本病院	心臓血管センター内科	本田 喬

施設名	部署	責任者
熊本中央病院	循環器科	斉藤 太郎
国立熊本病院	循環器科	宮城 宏生
新別府病院	循環器科	中村 夏樹
九大生医研病院	気候内科	牧野 直樹
鹿児島大学医学部附属病院	第一内科	鄭 忠和
国立病院九州循環器病センター	第一循環器科	松岡 樹
鹿児島市医師会病院	循環器内科	鳥居 博行
鹿児島市立病院	循環器内科	戸田 仁
宮崎市郡医師会病院	内科	柴田 剛徳

IV. 試験計画書

試験計画書

慢性心不全における β 遮断薬による 治療法確立のための大規模臨床試験

Assessment of Beta-Blocker Treatment in Japanese Patients with Chronic Heart Failure
(J-CHF)

試験計画書番号：Version III-1.

試験計画書作成：プロトコール作成委員会

事務局：J-CHF 事務局

試験計画書作成年月日：2003年4月21日

秘密の保全

本試験計画書には、本試験の関係者に限定して提供される情報が含まれます。本試験計画書中に記載された内容を第三者に開示する場合には、事前に J-CHF 事務局の同意を文書により得るようお願いいたします。

略号および用語一覧

略号・用語	定義・内容等
%FS	Fractional shortening
ACE	Angiotensin converting enzyme
BNP	Brain natriuretic peptide
CABG	Coronary aortic bypass graft
CO	Cardiac output
CTR%	Cardiothoracic ratio
DT	Deceleration time
IVRT	Isovolumic relaxation time
J-CHF	Assessment of Beta Blocker Treatment in Japanese Patients with Chronic Heart Failure
LVDd	Left ventricular end・diastolic dimension
LVDs	Left ventricular end・systolic dimension
Mets	身体活動能力指数
MMP	Matrix metalloproteinase
NYHA	New York Heart Association
OGTT	Oral glucose tolerance test
PTCA	Percutaneous transluminal coronary angioplasty
SMO	Site management organization

概 要

試験の目的	慢性心不全患者を対象として、β遮断薬カルベジロール3用量群の有効性、安全性の比較により至適用量を知り、レスポonder、ノンレスポonder患者の背景検索を行い、本治療法におけるテーラー・メード医療を確立するため、多施設共同オープン・ラベル無作為化群間並行比較試験を実施する。
試験デザイン	非盲検無作為化並行群間比較試験
実施医療機関	全 300 施設
対象	<p>対象疾患：慢性心不全</p> <p>選択基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 基礎疾患：症状の安定した慢性心不全患者（観察期開始前 1 ヶ月間で NYHA 心機能分類に変動がない患者） 2) 重症度：NYHA 心機能分類が II 度または III 度、かつ EF が 40% 以下の患者。 3) 年齢：観察期開始時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満の患者。 4) 入院・外来：入院あるいは外来は問わない。 5) 性別：性別は問わない。 <p>除外基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 弁狭窄を主とする患者あるいは重篤な弁逆流を有する患者。 2) 肥大型閉塞性心筋症（拡張相肥大型心筋症を除く）、拘束型心筋症あるいは不整脈原性右室心筋症の患者、進行性の心筋炎。 3) 心原性ショックの患者あるいは収縮期血圧が 80mmHg 未満の患者。 4) 重篤な不整脈（持続性心室頻拍、心室細動など）、徐脈（50 拍/分未満）あるいは II 度以上の房室ブロックのある患者。 5) 同意日前 3 ヶ月以内の急性心筋梗塞を発症した患者。 6) 不安定狭心症または冠攣縮性・安静狭心症の患者。 7) 同意日前 3 ヶ月以内 CABG を、同意日前 3 ヶ月以内 6 ヶ月以内に PTCA を施行した患者、あるいは試験期間中に CABG または PTCA の予定がある患者。 8) 同意日前 6 ヶ月以内に脳血管障害（脳出血、脳梗塞、くも膜下出血など）を発症した患者。 9) 気管支喘息あるいはその他の慢性呼吸器疾患、肺性心を有する患者。 10) 同意取得日 5 年以内に悪性腫瘍など予後の悪い生命を脅かす疾患の既往のある患者。 11) 動脈硬化末梢動脈閉塞症（ASO）の患者（Fontaine 分類 2 度以上）。 12) コントロール困難な糖尿病患者（治療によっても HbA1c 8.0% 以上が継続する等）。 13) 重篤な以下の疾患を合併した患者：腎障害（クレアチニン 3.0mg/dL 以上が持続するなど）、肝障害（AST, ALT 100 単位以上が持続するなど）、貧血（Hb 6.0mg/dL 以上が持続するなど） 14) 治療でコントロールが困難な甲状腺機能障害 15) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある患者、あるいは試験期間中に妊娠を希望する患者。 16) カルベジロールに対する薬物過敏症の既往のある患者。 17) カルベジロール投与が禁忌と考えられる患者。 18) 文書による同意の得られない患者。 19) その他、担当医師が本試験の対象として不相当と判断した患者。

試験薬	アーチスト錠 1.25 mg, 2.5mg および 10mg (カルベジロールとして 1.25 mg, 2.5mg または 10mg を含有するフィルムコート錠)								
治療薬群および目標症例数	2.5mg 群, 5 mg 群, 20mg 群 (各群 500 例, 合計 1500 例)								
用法 および 用量	<p>観察期 (ステップ 0.) : 試験薬剤投与開始前、2 週間以上を観察期とし、観察期開始前 1 ヶ月間で NYHA 心機能分類に変動がなく、心不全症状が安定していることを確認する。また、用量設定期に移行する際には患者の背景因子などを登録画面に入力のうえ症例登録を行い、薬剤割付けを受ける (ステップ 0.)。</p>								
	<p>用量設定期 (ステップ 1. 2. 3. 4.) : 下表の用法・用量にしたがいカルベジロールを経口投与する。</p>								
	<table border="1" data-bbox="469 680 1394 719"> <thead> <tr> <th data-bbox="469 680 651 719">投与群</th> <th data-bbox="651 680 1394 719">内容</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="469 719 651 875">2.5mg/日群</td> <td data-bbox="651 719 1394 875">カルベジロール 1.25mg 錠を 1 回 1 錠, 1 日 2 回 (朝・夕食後) 連日経口投与する (ステップ 1.)。2.5mg/日を 1~4 週間投与し、担当医師の判断により忍容性に問題がなければ固定期 (ステップ 5.) に移行する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="469 875 651 1061">5mg/日群</td> <td data-bbox="651 875 1394 1061">カルベジロール 1.25mg 錠を 1 回 1 錠, 1 日 2 回 (朝・夕食後) 1~2 週投与する (ステップ 1.)。担当医師の判断により忍容性に問題がなければ (2.5mg 錠 1 回 1 錠, 1 日 2 回) へと増量 (ステップ 2.) 1~2 週投与し、固定期 (ステップ 5.) に移行する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="469 1061 651 1361">20mg/日群</td> <td data-bbox="651 1061 1394 1361">カルベジロール 1.25mg 錠を 1 回 1 錠, 1 日 2 回 (朝・夕食後) 1~2 週投与する (ステップ 1.)。担当医師の判断により忍容性に問題がなければ (2.5mg 錠 1 回 1 錠, 1 日 2 回) へと増量 (ステップ 2.) 1~2 週投与し、以下同様の手順により、10mg (2.5mg 錠 1 回 2 錠, 1 日 2 回, ステップ 3.)、20mg (10mg 錠 1 回 1 錠, 1 日 2 回, ステップ 4.) へと増量し、固定期 (ステップ 5.) に移行する。</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	内容	2.5mg/日群	カルベジロール 1.25mg 錠を 1 回 1 錠, 1 日 2 回 (朝・夕食後) 連日経口投与する (ステップ 1.)。2.5mg/日を 1~4 週間投与し、担当医師の判断により忍容性に問題がなければ固定期 (ステップ 5.) に移行する。	5mg/日群	カルベジロール 1.25mg 錠を 1 回 1 錠, 1 日 2 回 (朝・夕食後) 1~2 週投与する (ステップ 1.)。担当医師の判断により忍容性に問題がなければ (2.5mg 錠 1 回 1 錠, 1 日 2 回) へと増量 (ステップ 2.) 1~2 週投与し、固定期 (ステップ 5.) に移行する。	20mg/日群	カルベジロール 1.25mg 錠を 1 回 1 錠, 1 日 2 回 (朝・夕食後) 1~2 週投与する (ステップ 1.)。担当医師の判断により忍容性に問題がなければ (2.5mg 錠 1 回 1 錠, 1 日 2 回) へと増量 (ステップ 2.) 1~2 週投与し、以下同様の手順により、10mg (2.5mg 錠 1 回 2 錠, 1 日 2 回, ステップ 3.)、20mg (10mg 錠 1 回 1 錠, 1 日 2 回, ステップ 4.) へと増量し、固定期 (ステップ 5.) に移行する。
	投与群	内容							
	2.5mg/日群	カルベジロール 1.25mg 錠を 1 回 1 錠, 1 日 2 回 (朝・夕食後) 連日経口投与する (ステップ 1.)。2.5mg/日を 1~4 週間投与し、担当医師の判断により忍容性に問題がなければ固定期 (ステップ 5.) に移行する。							
5mg/日群	カルベジロール 1.25mg 錠を 1 回 1 錠, 1 日 2 回 (朝・夕食後) 1~2 週投与する (ステップ 1.)。担当医師の判断により忍容性に問題がなければ (2.5mg 錠 1 回 1 錠, 1 日 2 回) へと増量 (ステップ 2.) 1~2 週投与し、固定期 (ステップ 5.) に移行する。								
20mg/日群	カルベジロール 1.25mg 錠を 1 回 1 錠, 1 日 2 回 (朝・夕食後) 1~2 週投与する (ステップ 1.)。担当医師の判断により忍容性に問題がなければ (2.5mg 錠 1 回 1 錠, 1 日 2 回) へと増量 (ステップ 2.) 1~2 週投与し、以下同様の手順により、10mg (2.5mg 錠 1 回 2 錠, 1 日 2 回, ステップ 3.)、20mg (10mg 錠 1 回 1 錠, 1 日 2 回, ステップ 4.) へと増量し、固定期 (ステップ 5.) に移行する。								
<p>1) 原則的に、増量の目安は、日中安静時の収縮期血圧が 85mmHg 以上で心拍数 55 拍/分以上とする。収縮期血圧が 85 mm Hg 未満、徐脈 (55 拍/分未満) の患者では、基礎治療薬であるジギタリスあるいは刺激伝導系を抑制する薬剤、血管拡張薬の減量または投与中止により調節する。</p>									
<p>2) 担当医師の判断で、忍容性が増量可能な状態まで改善された場合には、次ステップの用量を投与する。増量が不可能と判断された場合には、その用量で固定期 (ステップ 5.) に移行する。基礎治療薬の調節で忍容性が改善されない場合には、前の用量へとステップダウンし固定期 (ステップ 5.) に移行するか、あるいはカルベジロールの投与を中止する。</p> <p>3) ステップ 1. で、1.25mg 錠の剤形がない場合、2.5mg を 1/2 錠 1 日 2 回投与する。1.25mg 錠も 2.5mg 錠のいずれも無い場合、散剤として等量を 1 日 2 回投与する。</p> <p>4) 症例に応じより細かな増量のための用量設定は可とする (例: 1.25mg/日から開始する。あるいは、20mg/日群で、5mg/日と 10mg/日の間に 7.5mg/日を投与する、など。但し、用量設定期は原則 1~8 週間とす</p>									

	<p>る。)</p> <ol style="list-style-type: none"> 5) 投与量の増減あるいは投与中止等の何らかの変更があった場合は、担当医師は変更内容（投与量，変更中止年月日，理由等）を調査表に記入する。 6) 担当医師は，固定期（ステップ 5.）に移行した後に増量することがないように，用量設定期間中に基礎治療薬を調節しながら可能な限り割り付けられた用量に到達しておく。 7) 担当医師は，用量設定期間中は基礎治療薬の用法・用量の変更，入院→外来の変更を行うことができる。 8) カルベジロールの投与中止または減量にあつたては，1 週間程度の期間を設け漸減することが望ましい。 <p>固定期（ステップ 5.）：</p> <p>用量設定期で決定した用量を 1 日 2 回（朝・夕食後）連日経口投与する。投与期間は 48 週間とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 担当医師は，固定期に移行する際、(財) 公定書協会の「臨床研究データセンター」の Web サイトにアクセスし、患者の背景因子などを登録画面に入力のうえ症例登録を行い、固定期登録を行う。 2) (財) 公定書協会の「臨床研究データセンター」は，当該症例の固定期登録の確認を担当医師に連絡する。 3) 用量設定期で決定した用量を 1 日 2 回（朝・夕食後）連日経口投与する。投与期間は 48 週間以上とする。固定期終了後はカルベジロール投与継続が望ましいが、用量の設定は任意とする。 4) 各用量間の変更，基礎治療薬の新規追加，用法・用量の変更および外来→入院への変更は行わないものとする。止むを得ず変更する場合には，その理由，薬剤名，用法・用量，投与期間等を詳細に登録画面に入力する。
<p>観察，検査 および 調査項目</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) 自覚症状：息切れ・息苦しさ（昼・夜間），動悸，胸部圧迫感，易疲労感・倦怠感，四肢冷感，咳嗽・喀痰および食欲不振 2) 重症度：NYHA 心機能分類（I～IV 度） 3) 身体活動能力指数 4) 身体所見：チアノーゼ，胸部ラ音，ギャロップ，頸静脈怒張，肝腫大，浮腫および腹水 5) 血圧，心拍数および体重 6) 臨床血液検査（血液学的検査，生化学的検査，尿検査，BNP） 7) 理学的検査 <ol style="list-style-type: none"> i) 胸部 X 線（心胸郭比，胸水，肺うっ血所見）， ii) 安静時 12 誘導心電図（V. サブスタディ参照） iii) ホルター心電図（可能な場合実施） iv) 心エコー図 (LVDD, LVDs, %FS, 左室駆出率) {米国心エコー学会の推奨する、断層心エコー法（心尖部左室二腔像と四腔像の 2 断面を用いた modified Simpson 法）を用いた容積計測に基づき算出する。 （但し、心エコーでの LVEF の計算法（計測に適切な画像が得られることが条件であり、画質が不十分な症例では、心プールシンチなど他の画像診断法を用いる。） v) 核医学的検査

	<p>心プールシンチグラフィ（LVEF） 心エコー図の画質が不十分な症例や心室壁の運動失調（asynergy）を呈する場合には QGS を用いて可能な限り本検査を実施する。</p> <p>vi) 運動耐容能（可能な場合以下の測定を行う。） 運動負荷装置：坐位自転車エルゴメータ（ramp 負荷による症候限界試験） 測定・記入項目：用いた漸増負荷量（W/min）、最高負荷量（W）安静時および最高負荷時の心拍数・血圧、最高酸素摂取量（peakVO₂）、換気閾値（AT）</p> <p>vii) サブスタディ資料項目（V. サブスタディ参照） 遺伝子多型性解析 血漿中カルベジロール未変化体濃度 心筋炎症・障害・線維化マーカー β1 アドレナリン受容体自己抗体 心エコー：ドプラ法を用いた左室拡張動態指標 心電図：経口ブドウ糖負荷試験による QT 時間の変動 核医学的検査（MIBG シンチ）</p> <p>8) 有害事象 9) 服薬状況</p>
<p>評価項目 (検査スケジュール 参照)</p>	<p>有効性の評価 主要評価項目： 全死亡または全心血管系の原因による入院</p> <p>二次的評価項目： 1) 全死亡 2) 心血管系の原因による入院 3) 心不全死 4) 突然死（不整脈を含む） 5) 心不全の悪化による入院または心不全悪化による併用薬の投薬の中止 併用薬の追加・増量（用量設定期より 50%以上の増量が 3 日以上持続） 抗心不全薬の新規追加（追加後 3 日以上経過した場合） 6) 全入院 7) SAS1Met 以上の悪化，NYHA 心機能分類 1 度以上の悪化 8) 左室駆出率</p> <p>安全性の評価項目： 1) 有害事象 2) 臨床検査値，BNP</p> <p>その他の評価項目： 遺伝子多型性 血漿中カルベジロール未変化体濃度 心筋炎症・障害・線維化マーカー 自己抗体（β1 アドレナリン受容体） 心電図：経口ブドウ糖負荷試験による QT 時間の変動 心エコー：ドプラ法を用いた左室拡張動態 MIBG シンチ</p>
	<p>2003 年 7 月 5 日から 2005 年 10 月（予定）</p>

倫理	本試験は「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」の精神に基づき、患者の人権および福祉を守り、試験の科学的な質と信頼性および安全性を確保するために GCP 基準を遵守、かつ、文部科学省・厚生労働省のヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針等のガイドラインを遵守のうえ実施する。
備考	本試験計画書作成時、厚生労働省による医師主導の治験の実施基準が検討中であり、作成され次第、遵守のうえ実施する。

表 6.1 試験スケジュール

時期	観察期	症例登録	用重設定期				固定期											
			登録				1	5	9	11	17	21	25	29	33	37	41	45
			0週	1~2	3~4	5~6	7~8	~4	~8	~12	~16	~20	~24	~28	~32	~40	~44	~48
臨床検査*	経過週数	-2~0	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	診察 (基礎疾患, 合併症, 基礎治療薬, 併用薬等)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
	同意取得	●																
	症例登録	●																
	自覚症状	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	重症度 (NYHA 心機能分類)	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	身体活動能力指数	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	身体所見	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	血圧, 心拍数	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	体重	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
理学的検査	血液学的検査	●																
	生化学的検査	●																
	尿検査	●																
	BNP	●																
	12誘導心電図	●																
	ホルター心電図**	○																
	心エコー・ドプラ	●																
	心アール・ドゥ・カール***	○																
	運動負荷***	○																
	遺伝子多型性解析																	
サブスタディ採血検査	血漿中カルベジロール未変化体濃度	●																
	心筋炎症・心筋障害・線維化マーカー	○																
	β1受容体自己抗体	○																
サブスタディ理学的検査	糖負荷12誘導心電図***	○																
	心エコー・ドプラ法による左室拡張動態	○																
	MIBG シンチグラフィ	○																

*臨床検査 (実施医療機関で検査)、**可能な場合実施、***可能な場合実施、但し、心エコーで良質な画像が得難い場合は必須、**** ramp 負荷による症候限界試験

表 6.2 投与スケジュール

	観察期 (2 週間以上)	用量設定期 (1~8 週間)					固定期 48 週間
		ステップ 0. (1~2 週間)	ステップ 1. (1~2 週間)	ステップ 2. (1~2 週間)	ステップ 3. (1~2 週間)	ステップ 4. (1~2 週間)	
	ステップ 0.						ステップ 5.
	試験薬剤投与開始前 薬剤割付けを受ける。 患者情報入力を行う。	割り付けられた用量を投与。 原則的に、カルベジロール 2.5mg/日から投与開始 (ステップ 1.)。忍容性に問題がなければ、5mg/日群ではステップ 2. に、20mg/日群では、さらに、ステップ 3.、ステップ 4. に担当医師の判断により増量する。					用量設定期で決定した用量を 1 日 2 回 (朝・夕食後) 連日経口投与する。
20mg 投与群							
5mg 投与群							
2.5mg 投与群							

忍容性がないための減量、増量中止、
➤

()内は減量、増量中止による服薬

1. 背景	47
2. 試験の目的	48
3. 対象	48
3.1. 選択条件	48
3.2. 除外基準	49
4. 患者の同意	49
5. 試験薬	51
6. 試験方法	51
6.1. 試験デザイン	51
6.2. 割り付け	51
6.3. 投与方法および投与量	51
6.3.1. 観察期（ステップ0.：2週間以上）	51
6.3.2. 症例登録	51
6.3.3. 用量設定期（ステップ1.2.3.4.：各ステップ1～2週間）	51
6.3.4. 固定期（ステップ5.：48週間）	53
6.4. 併用薬	53
6.4.1. 併用禁止薬（別添資料6）	53
6.4.2. 基礎治療薬・併用可能薬	53
6.4.3. 合併症治療薬	53
7. 観察・検査項目および時期	54
7.1. 自覚症状	54
7.2. 重症度	55
7.3. 身体活動能力指数	55
7.4. 身体所見	55
7.5. 血圧、心拍数および体重	55
7.6. 臨床検査	55
7.7. 理学的検査所見	56
7.7.1. 胸部X線	56
7.7.2. 安静時12誘導心電図	57
7.7.3. ホルター心電図（可能な場合実施）	57
7.7.4. 心エコー図	57
7.7.5. 核医学的検査（可能な場合実施）	57
7.7.6. 運動負荷検査（可能な場合実施）	57
7.8. サブスタディ検査項目	57
7.8.1. 遺伝子多型性解析	57

7.8.2.	血漿中カルベジロール未変化体濃度（詳細はサブスタディ資料（別添資料7）参照）	59
7.8.3.	心筋炎症・障害・線維化マーカー（背景，目的，方法等の詳細については， 別添資料7.参照。）	59
7.8.4.	β 1アドレナリン受容体自己抗体（背景，目的，方法等の詳細については， 別添資料7.参照。）	59
7.8.5.	経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）による慢性心不全患者のQT時間の変動および β 遮断薬治療による影響	59
7.8.6.	ドプラ法を用いた左室拡張動態指標による評価	60
7.8.7.	核医学的検査：MIBGシンチ（サブスタディ項目参照）	60
7.9.	有害事象	60
7.10.	服薬状況	61
8.	評価項目	62
8.1.	有効性の評価項目	62
9.	脱落および中止の取り扱い	63
9.1	脱落	63
9.2	中止	63
9.3	逸脱	64
10.	標症例数および試験期間	64
10.1.	目標症例数 1500例	64
10.1.1.	仮説	64
10.1.2.	目標症例数の設定根拠	64
10.2	試験期間	65
11.	統計解析	65
11.1.	解析データセット	65
11.2.	有効性の評価項目に関する統計解析	65
11.3.	安全性の評価項目に関する統計解析	65
11.4.	その他の評価項目に関する統計解析	65
11.5.	血漿中カルベジロール未変化体濃度に関する解析	65
11.6.	中間解析	66
12.	記録の提出	66
13.	試験計画書の変更，試験の中止	66
13.1.	試験計画書の変更	66
13.2.	試験の中止	66
14.	倫理	66
15.	結果の公表	67

16. 金銭の支払いおよび保険	67
16.1. 健康被害補償および保険	67
16.2. 検査、交通費等の費用に関する金銭の支払い	67
17. 組織	67
17.1. 実施医療機関	67
17.2. J-CHF 事務局：北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学	67
17.3 中央委員会	67
17.4. 運営推進委員会（地区別代表施設）	68
17.5. プロトコール作成委員会	69
17.6. 安全性評価委員会	69
17.7. イベント評価委員会 (Endpoint Classification Committee)	69
17.8. 登録・解析センター (Administration and Monitoring Office)	70
17.9. 遺伝子解析実施施設	70
17.10. 血漿中カルベジロール未変化体濃度測定実施施設	70
17.11. 治験施設支援機関 (SMO)	70
17.12. 監査	71
17.13. 検体の回収・輸送	71
17.14. 後援	71
18. 引用文献	71

1. 背景

1) はじめに

心不全領域において、欧米では数多くの大規模臨床試験が行われ、その結果に基づく治療戦略の確立、いわゆる EBM の展開が計られた。慢性心不全におけるβ遮断薬についても、1975年スウェーデンの Waagstein らが拡張型心筋症患者治療に有効であることを最初に報告¹⁾して以来多くの検討がなされ、最近の MERIT-HF²⁾、CIBIS-II³⁾、COPERNICUS⁴⁾という一連の大規模臨床試験の結果、生命予後改善効果が確認された。ACC/AHA ガイドライン⁵⁾でも、器質的心疾患を伴うが心不全症状の無い患者、NYHA I 度に相当する Stage B でクラス I の適用、すなわち、駆出率低下の有無に関わらず、心筋梗塞を最近発症した患者でβ遮断薬を投与する（レベル A）、あるいは、心筋梗塞既往の有無に関わらず、駆出率が低下している患者でβ遮断薬を投与する（レベル B）ことが推奨されている。にもかかわらず、一般医家において、心不全に対するβ遮断薬の処方率は低く、本治療が普及しているとは言い難い。従来β遮断薬投与は心不全での使用は禁忌とされ、また、入院での投与が原則とされ、極少量からの漸増療法が一般的であったことにもよる。用法用量は施設毎、症例毎に異なり、定まった投与方法は確立していない。さらに、β遮断薬に対し non-responder と responder が存在し、個々人により反応性が異なる。こうした背景が今後のβ遮断薬の治療展開を困難なものにする可能性があると考えられる。

2) β遮断薬の用量：認容性と改善効果

我が国において、心不全の大規模臨床試験の報告は少なく、II/III 度の慢性心不全患者を対象とした EPOCH⁶⁾ / MUCHA⁷⁾ / ARCH⁸⁾ 3試験の総計 727 例の登録者の内、死亡は 11 例で年間死亡率は約 1.4%と極めて低い。従って、登録症例数や倫理的な問題もあり、今後我が国でβ遮断薬の生命予後改善効果を大規模臨床試験により証明することは困難な状況にある。

どのβ遮断薬が良いか、どの用量が至適かについて必ずしも解明されていない。米国の MOCHA 試験⁹⁾では、軽・中等症の慢性心不全患者 345 例にカルベジロール 12.5 mg/日、25 mg/日、50mg/日またはプラセボ群に無作為に割り付け 6ヶ月間観察された。その結果、左室駆出率と生存率は用量依存性に有用性が認められた。これに対し、本邦では、MUCHA⁷⁾試験の結果、軽症から中等症の慢性心不全において、β遮断薬カルベジロール投与は用量依存的に心血管系の原因による入院率を減少させ、左室駆出率、NYHA 心機能分類の改善が認められた。また、徐々に増量することにより高い忍容性が得られ、1回 2.5mg-10mg 1日 2回が至適な維持用量と考えられた。MOCHA と MUCHA いずれの試験も試用期間を設け、認容性のある患者が登録され、脱落率はそれぞれ、8.2%と 9.8%と少数であった。MUCHA 試験では、生命予後の改善効果が明らかにされることはなく、また、5mg/日投与群で 21%、20mg/日投与群では 33%が認容性無く脱落し、高用量での脱落が多いため、低用量で十分か高用量の投与が必要かについての検討は不十分であった。COPERNICUS⁴⁾では、認容性があればカルベジロール 50mg/日迄増量することが勧められているが、認容性は心不全の重症度が増すにつれ低下することも指摘され、我が国では推奨用量を投与するには問題点も指摘されている。高血圧や狭心症の場合と同様に、欧米の 1/3-1/2 量が適当との意見もあり、認容性と改善効果を勘案し、どの程度の用量で至適効果が得られるのか検討の余地があるものと考えられる。

3) β遮断薬の responder

β遮断薬投与により左室駆出率あるいは臨床症状が改善する good responder と、改善が認められない

poor responder、あるいは、悪化する bad responder が存在する。概ね左室駆出率の改善は臨床症状の改善とも対応する。COPERNICUS 試験で全般改善度が中等度以上に改善した割合は 49.6% (プラセボ群 40.0%) と有意に高いことが報告されている¹⁰⁾。しかし、従来の検討結果からβ遮断薬による反応性を長期的に予測することは困難との指摘がなされている。

β遮断薬の投与量における著しい個体差は原疾患の病態や重症度だけでなく、遺伝的素因に基づく薬力学的あるいは薬物動態的な個体差が関与すると想定されている。薬力学的因子として、第一にβアドレナリン受容体が考えられる。β1受容体の145番目の塩基置換 (Ser49Gly) において塩基置換のない心不全患者で予後が短縮することが報告され¹¹⁾、β2受容体では、Thr164Ile、Arg16Gly、Glu27Gln 変異などが運動耐容能改善や心不全の経過に影響を及ぼすことが報告されている¹²⁾。しかし、β遮断薬の responder とβアドレナリン受容体遺伝子多型性との関係は必ずしも明らかにされていない。

一方、β遮断薬の多くはチトクローム P450 の分子種 CYP2D6 で代謝を受け、不活性な代謝物に変換される。CYP2D6 遺伝子は 50 以上の遺伝子多型が存在する。CYP2D6 多型では、代謝活性が個人間で大きく異なり、基質となる薬物の血漿中濃度を左右する¹³⁾。すでに、日本人で活性低下を認める集団が約 30% 存在し、その原因が CYP2D6*10 遺伝子にあること、欧米白人では数%しか存在せず人種差が確認されている。また、日本人において、全く活性を示さない遺伝子 (CYP2D6*5) のみならず、高度に活性が低下する多型 (CYP2D6*36) の存在も確認されている¹⁴⁾。これら遺伝子を有するヒトでは常用量のβ遮断薬でも血漿中濃度が有意に高値となる。したがって、Responder の特性を知り、薬剤を効率的にしかも個別的 (テーラー・メイド) な治療として普及を可能にするには、遺伝子情報の SNPs を含めた多型性 (polymorphism) 解析が有用な方法と考えられる。

以上の現状に鑑み、慢性心不全患者を対象として、β遮断薬カルベジロール 3 用量群の有効性、安全性の比較により至適用量を知り、レスポナー、ノンレスポナー患者の背景検索を行い、本治療法におけるテーラー・メイド医療を確立することを目的として、本多施設共同オープン・ラベル無作為化群間並行比較試験が計画された。

2. 試験の目的

慢性心不全患者を対象として、β遮断薬カルベジロール 3 用量群の有効性、安全性の比較による至適用量を知り、レスポナー、ノンレスポナー患者の背景検索を行い、本治療法におけるテーラー・メイド医療を確立するため、多施設共同オープン・ラベル無作為化群間並行比較試験を実施する。

3. 対象

3.1. 選択条件

観察期の診断および検査の結果、担当医師が、以下の全ての条件を満たすと判断した患者を本試験の対象とする。

- 1) 基礎疾患：症状の安定した慢性心不全患者 (観察期開始前 1 ヶ月間で NYHA 心機能分類に変動がない患者)

安定の定義：薬剤投与開始前 1 ヶ月間で NYHA 心機能分類 (資料) に変動がないこととする (なお、IIM→III または III→IIM の変動は安定と解釈する)。

- 2) 重症度

NYHA 心機能分類：II あるいは III かつ EF が 40%以下の患者。

3) 年齢

観察期開始時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満の患者。

4) 入院・外来

入院あるいは外来は問わない。なお、変更が生じた場合は期間および理由を調査表に記入する。

5) 性別

性別は問わない。

3.2. 除外基準

観察期の診断および検査の結果、担当医師が、以下のいずれかの条件に抵触すると判断した患者は本試験の対象から除外する。

除外基準：

- 1) 弁狭窄を主とする患者あるいは重篤な弁逆流を有する患者。
- 2) 肥大型閉塞性心筋症（拡張相肥大型心筋症を除く）、拘束型心筋症あるいは不整脈原性右室心筋症の患者、進行性の心筋炎。
- 3) 心原性ショックの患者あるいは収縮期血圧が 80 mm Hg 未満の患者。
- 4) 重篤な不整脈（持続性心室頻拍、心室細動など）、徐脈（50 拍/分未満）あるいは II 度以上の房室ブロックのある患者。
- 5) 同意日前 3 ヶ月以内の急性心筋梗塞を発症した患者。
- 6) 不安定狭心症または冠攣縮性・安静狭心症の患者。
- 7) 同意日前 3 ヶ月以内 CABG を、同意日前 3 ヶ月以内 6 ヶ月以内に PTCA を施行した患者、あるいは試験期間中に CABG または PTCA の予定がある患者。
- 8) 同意日前 6 ヶ月以内に脳血管障害（脳出血、脳梗塞、くも膜下出血など）を発症した患者。
- 9) 気管支喘息あるいはその他の慢性呼吸器疾患、肺性心を有する患者。
- 10) 同意取得日 5 年以内に悪性腫瘍など予後の悪い生命を脅かす疾患の既往のある患者。
- 11) 動脈硬化末梢動脈閉塞症（ASO）の患者（Fontaine 分類 2 度以上）。
- 12) コントロール困難な糖尿病患者（治療によっても HbA1c8.0%以上が継続するなど）。
- 13) 重篤な以下の疾患を合併した患者：腎障害（クレアチニン 3.0mg/dL 以上が持続するなど）、肝障害（AST、ALT100 単位以上が持続するなど）、貧血（Hb6.0mg/dL 以上が持続するなど）
- 14) 治療でコントロールが困難な甲状腺機能障害
- 15) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある患者、あるいは試験期間中に妊娠を希望する患者。
- 16) カルベジロールに対する薬物過敏症の既往のある患者。
- 17) カルベジロール投与が禁忌と考えられる患者。
- 18) 文書による同意の得られない患者。
- 19) その他、担当医師が本試験の対象として不相当と判断した患者。

4. 患者の同意

本試験の実施に際し、担当医師または試験協力者は、観察期開始前あるいは観察期に患者本人に対して試験審査委員会の承認を得た同意・説明文書を使用して下記の内容について十分説明し、患者本人