

の自由意思による同意を文書で得る。また、患者からの質問の機会と試験参加を判断するのに十分な時間を与えるとともに、患者からのすべての質問に対し患者が十分理解できるように答える。さらに、遺伝子解析を行う場合には、観察期開始前あるいは観察期に患者本人に対して説明資料を使用して下記の内容について説明し、患者本人の自由意思による同意を文書で得る。なお、同意文書の原本の取り扱いは、医療機関に規定がある場合には、その規定に従うが、規定がない場合、同意書は保管し、同意年月日を調査表に記載し、診療録と共に保管する。

ア) (遺伝子解析を含まない) 臨床試験の場合

- 1) 臨床試験とは
- 2) 試験参加への同意と撤回の自由
- 3) 試験の目的
- 4) 試験へ参加される予定の患者さんの人数
- 5) 試験の方法
- 6) 予想される試験上の利益および不利益
- 7) 慢性心不全における他の治療法
- 8) 試験への参加を中止頂く場合
- 9) 副作用や健康被害が起きた際の処置および補償について
- 10) 試験および試験薬に関する新たな情報が得られた場合
- 11) プライバシーが守られること
- 12) 試験中の医療費について
- 13) 金銭などの支払い
- 14) 守って頂きたいこと
- 15) 試験についてのあらゆる事項に関する相談窓口

イ) (遺伝子解析を含む) 臨床試験の場合

- 1) 遺伝子と病気について
- 2) 遺伝子検査・解析の目的と意義
- 3) 検査の方法、予期される効果および副作用
- 4) 検査の外部委託
- 5) 検査の費用
- 6) 遺伝子検査・解析結果の説明
- 7) 遺伝子検査の利益と不利益、およびプライバシーの保護
- 8) 検査の任意性、同意撤回の自由
- 9) 当該疾患に対する他の治療方法の有無およびその内容
- 10) 学術発表など
- 11) 記録の保管・管理・責任者
- 12) 残った試料の取り扱いと研究協力の依頼
- 13) 遺伝カウンセリング

5. 試験薬

本試験においては、医療機関において使用されている以下の市販薬剤を用いる。

アーチスト錠 1.25 mg (カルベジロールとして 1.25 mgを含有するフィルムコート錠)

アーチスト錠 2.5 mg (カルベジロールとして 2.5 mgを含有するフィルムコート錠)

アーチスト錠 10 mg (カルベジロールとして 10 mgを含有するフィルムコート錠)

6. 試験方法

6.1. 試験デザイン

非盲検無作為化群間並行比較試験

中央登録方式。原則として、インターネットでの中央登録方式による。

6.2. 割り付け

1) 試験薬割付責任者は、(財)公定書協会の「臨床研究データセンター」内

山崎 力 東京大学医学部クリニカル・バイオインフォマテイクス教授

試験開始前に試験薬割付表を作成し、試験期間中保管する。

2) 「臨床研究データセンター」は、選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも抵触しない登録申請患者を、割付表にしたがい以下の3治療群に無作為に割り付ける。

但し、基礎疾患、重症度、年齢、入院・外来の別、性別については層化割付を行う。

2.5mg 群/日 500 例 (目標症例数)

5 mg 群/日 500 例 (目標症例数)

20mg 群/日 500 例 (目標症例数)

6.3. 投与方法および投与量

6.3.1. 観察期 (ステップ 0. : 2 週間以上)

担当医師は、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。

担当医師は、本試験の被験者 (候補) に対し文書による説明および同意を取得した後、所定の検査を実施し、選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも抵触しないことを確認する。

6.3.2. 症例登録

1) 担当医師は、適格と判断した患者について、用量設定期に移行する際、(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、薬剤割付けを受ける。

2) (財)公定書協会の「臨床研究データセンター」は、受領した症例登録データにより適格性を判定し、症例登録の可否および割り付け結果 (適格例の場合) を担当医師に連絡する。

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)

表 6-1 の用法・用量にしたがいカルベジロールを経口投与する。

表 6-1 用量設定期の試験薬の用法・用量

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。

- 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。
- 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。
- 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。
- 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、用量設定期間は原則 1~8 週間とする。)
- 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。

6.3.4. 固定期（ステップ5.：48週間）

- 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。

表 6-2 基礎治療薬および入院・外来の変更基準

	基礎治療薬の用法・用量 の変更および新規追加	入院・外来の変更
観察期	×	×
用量設定期	○	△ (入院→外来への変更は可)
固定期	×	△ (入院→外来への変更は可)

○：可，×：不可，△：一部可

6.4. 併用薬

6.4.1. 併用禁止薬

他のβ遮断薬、αβ遮断薬、α遮断薬、ジギタリスを除く強心薬（ノルエピネフリン、エピネフリン、イソプロテレノール、ドパミン、ドブタミン、デノパミン、ベスナリノン、ピモベンダン等）、塩酸ジルチアゼム注射薬、塩酸ベラパミル注射薬または他の治療薬。

6.4.2. 基礎治療薬・併用可能薬

利尿薬、ジギタリス、ACE阻害薬、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬等の血管拡張薬および抗不整脈薬は併用可能とする。但し、観察期以前より使用していることとし、観察期間中に状態が安定していることを確認する。

観察期および固定期間中は、原則として基礎治療薬の変更および新規追加は行わない。

併用薬の用法・用量を変更する場合および止むを得ず新たな薬剤を使用する場合は、その理由、薬剤名、用法・用量、投与期間を詳細に調査表に記入する。

6.4.3. 合併症治療薬

観察期以前から使用中の合併症治療薬は、併用可能とする。

合併症治療薬の用法・用量は、観察期・治療期を通し、原則として変更しない。

治療上の必要性から、合併症治療薬の用法・用量を変更する場合、止むを得ず新たな薬剤を使用する場合は、その理由、薬剤名、用法・用量、投与期間を詳細に調査表に記入する。

7. 観察・検査項目および時期

担当医師は、スケジュール表に示す所定の時期に、以下の項目について観察および検査を実施する。

- 1) 自覚症状
- 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
- 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）

以下の血液検査はサブスタディ資料（別添資料 7）を参照。

1. 遺伝子多型性解析
2. 血漿中カルベジロール未変化体濃度
3. 心筋炎症・障害・線維化マーカー
4. β 1 アドレナリン受容体自己抗体

7) 理学的検査

- i) 胸部 X 線,
- ii) 安静時 12 誘導心電図
- 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）
- v) 核医学的検査（可能な場合実施。）心プールシンチグラフィ（LVEF）
- vi) 運動耐容能（可能な場合実施。）

以下の理学的検査はサブスタディ資料（別添資料 7）を参照。

5. 安静時 12 誘導心電図（経口ブドウ糖負荷試験前後の QT 時間の変動）
6. 心エコー：ドプラ法を用いた左室拡張動態指標
7. 核医学的検査・MIBG シンチ

有害事象

服薬状況

7.1. 自覚症状

担当医師は、問診により下記の項目についてその程度を確認し調査表に記録する。

表 7-1 自覚症状の調査項目および程度

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、食欲不振
程度	・なし、+軽度、#中等度、##重度

7.2. 重症度

担当医師は、NYHA 心機能分類（Ⅰ～Ⅳ度）を判定し調査表に記録する。

表 7-2 NYHA 心機能分類

ClassⅠ	心疾患を有するがそのために身体活動が制限されることのない患者。通常の身体活動はとくに疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心症状はきたさない。
ClassⅡ	心疾患を有しそのために身体活動が軽度制限される患者。安静時は無症状である。通常の身体活動で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心症状をきたす。 ClassⅡ _s : Slight limitation of physical activity (身体活動の軽度制限) ClassⅡ _m : Moderate limitation of physical activity (身体活動の中等度制限)
ClassⅢ	心疾患を有しそのために身体活動が高度に制限される患者。安静時は無症状であるが、通常以下の身体活動で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心症状をきたす。
ClassⅣ	心疾患を有しそのために非常に軽度の身体活動でも愁訴をきたす患者。安静時においても心不全あるいは狭心症状を示すことがある。少しの身体活動でも愁訴を増加する。

7.3. 身体活動能力指数

担当医師は、登録患者に身体活動能力質問表の記載・回収を依頼し、その記載内容に基づき身体活動能力指数（Mets 数）を調査表に記録する。

7.4. 身体所見

担当医師は、下記の項目についてその程度を判定し調査表に記録する。

表 7-4 身体所見の調査項目および程度

症状	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
程度	・なし、+軽度、++重度

7.5. 血圧、心拍数および体重

担当医師は、安静時に血圧（収縮期・拡張期）および心拍数を座位で測定し調査表に記入する。

担当医師は、体重を測定し調査表に記入する。

7.6. 臨床検査

検体の採取と処置

- ・担当医師は、表 7-5 に定めた時期に、静脈血を前腕部皮静脈よりヘパリンナトリウム加真空採血管を用いて採血する（1回あたりの採血量は、別添資料 9 を参照）。
- ・担当医師は、常法により採血後直ちに全血検体、血漿検体または血清検体を調整し-20℃以下で保存する。また、担当医師は、採尿後直ちに尿検体を-20℃以下で保存する。

表 7-5 の検査項目については実施医療機関において測定する。臨床検査以外の測定のため、担当医師は、(株) エスアールエルに検体の回収を連絡・依頼する。

臨床検査

- ・担当医師は、表 7-5 の項目に関する実施医療機関における検査結果を調査表に記録する。
- ・担当医師は、異常変動が認められた場合には、原則として追跡調査を行うとともに試験薬との関連性を調査表に記載する。

異常変動の定義：実施医療機関の定める正常範囲からの逸脱、あるいは試験薬投与前からの異常値が悪化した場合、異常変動として取り扱う。

臨床検査項目の基準値を表 7-6 として添付する。

肝臓、腎臓、血液、呼吸器、消化器、精神・神経系、代謝・電解質の異常は、平成 4 年 6 月 29 日 薬安第 80 号 厚生省薬務局安全課長通知による「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(表 7-7) を参考に記載・報告を行う。

表 7-5 臨床検査項目

血液学的検査	赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数
生化学的検査	総蛋白、総ビリルビン、AST (GOT) , ALT (GPT) , Al-P, LDH, BUN, クレアチニン、尿酸、CPK、総コレステロール、空腹時血糖、インシュリン、Na, K, Cl, Ca, Mg
尿検査	蛋白、糖
その他	BNP

7.7. 理学的検査所見

担当医師は、下記の項目について調査し調査表に記録する。

表 7-7 理学的検査所見の調査項目および程度の評価

7.7.1. 胸部X線	項目	心胸郭比 (CTR%) , 胸水, 肺うっ血所見
	程度	・なし, +わずかに認められる, #明らかに認められる, ##著明に認められる

7.7.2. 安静時12誘導心電図	安静時12誘導心電図より異常所見の有無を観察し記録する。
7.7.3. ホルター心電図 (可能な場合実施)	ホルター心電図より異常所見の有無を観察しLown分類に従い記録する。
7.7.4. 心エコー図	{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。 左室拡張末期径(LVDd)、左室収縮末期径(LVDs)、内径短縮率(%FS)、左室駆出率(但し、心エコーでのLVEFの計算法(計測に適当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。) 心エコー：ドプラ法を用いた左室拡張動態指標
7.7.5. 核医学的検査 (可能な場合実施)	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。
7.7.6. 運動負荷検査(可能な場合実施)	C P Xを施行可能な施設では坐位自転車エルゴメータを用い、ramp負荷による症候限界試験(原則として15W/minの負荷量増加とする。warming upは0W設定で2-4分間(立上り時定数を求める場合などは各施設で設定可(原則15W以下)) 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)、 $\Delta VO_2 / \Delta WR$ 、 $VE - VCO_2$ slope

7.8. サブスタディ検査項目

臨床血液検査

7.8.1. 遺伝子多型性解析

1) 遺伝子解析のための説明および同意書の取得

担当医師は、本試験の患者(候補)に対し文書による説明および同意を取得した後、所定の検査を実施する。

2) 遺伝子解析用検体の調製

担当医師は、患者末梢血静脈血を前腕部皮静脈よりヘパリンナトリウム加真空採血管を用いて採血する(1回あたりの採血量は10ml)。(株)エスアールエルに回収の連絡をする。回収まで、採血管は室温ないし4度Cで保存する。連絡表に識別コードを記載し、連絡表と採血管を(株)エスアールエル担当者に渡す。

3) 遺伝子多型性解析項目

以下の項目について、遺伝子多型性の解析を行う。(背景, 目的, 方法実施手順書・統計解析方法等々の詳細については、サブスタディ項目参照。)

3)-1 CYC2D6 および CYC2C9 遺伝子多型性

CYC2D6*5 (deletion type), CYC2D6*10 および CYC2D6*36 を中心に日本人で出現する CYC2D6 (CYC2D6*4, *14, *18, *21) および CYC2C9*3 (基質結合性の変化) について、解析する。

3)-2 β 1 受容体および β 2 受容体遺伝子多型性

β 1 受容体 (Ser49Gly, Arg389Gly, アミノ酸置換) および β 2 受容体 (Arg16Gly, Thr164Ile, Glu27Gln) 遺伝子多型性について解析する。

3)-3 レニン・アンジオテンシン系遺伝子 (ACE 遺伝子、アンジオテンシノーゲン遺伝子多型性等)

ACE 遺伝子、アンジオテンシノーゲン遺伝子多型性等について解析する。

3)-4 マトリックスメタロプロテアーゼ (Matrix metalloproteinase, MMP) 遺伝子多型性

心筋リモデリング過程に関与する MMP-1, MMP-3, MMP-9 および MMP-12 遺伝子多型性について解析する。

3)-5 ミトコンドリア酸化ストレス関連遺伝子多型性

ミトコンドリア酸化ストレス関連遺伝子多型性について解析する。

3)-6 その他の遺伝子多型性解析項目

文書による説明および同意が得られている場合には、上記に記載した項目以外の新たな探索的な遺伝子解析のため、遺伝子解析用検体を実施医療機関において保存することができる。

4) 記録の保管・管理・責任者

検査・解析結果は北海道大学医学部附属病院・循環器科 (責任者: 北島 顕) および大阪大学大学院 薬学研究科臨床薬効解析学 (責任者: 東 純一) で厳重に保管・管理する。各施設の個人識別情報管理者は遺伝子解析に関する情報の管理を行う。また、遺伝子解析に関する情報管理は北海道大学医学部附属病院・循環器科と大阪大学大学院 薬学研究科臨床薬効解析学とが責任をもって行う。

5) 遺伝子解析実施施設

大阪大学大学院 薬学研究科臨床薬効解析学教授東 純一は、本試験計画書に定めた遺伝子解析業務を標準業務手順書にしたがい実施・担当し、報告書として中央委員会委員長に報告する

解析した結果は、解析実施施設から担当医に連絡される。担当医は解析した結果を患者の希望に応じて患者本人に伝える。患者の同意がない限り、個人の検査結果を決して他の人には伝えない。また、電話などによる外部からの問い合わせにも応じない。

遺伝子の分析結果や疾患に関する情報は基礎資料として利用され、学会や医学雑誌などで公表される。この場合、個人情報はずべて匿名化し、個人が特定されないことがないよう格別の配慮を要する。また、研究により生じた知的財産権や経済的利益は、資料提供者や代諾者には属さない。

検査・解析後に残った試料は原則として匿名化して破棄する。また、検査の結果、診断に至らなかった場合においては、5年を限度として保管した上で破棄する。ただし、同意が得られれば、試料を今後の遺伝子解析研究のために保管・管理する。この場合は、北海道大学医学研究科の「医の倫理委員

会」の承認を得た場合のみに使用する。

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項目参照）

1) 採血方法と処置

採血時期は定常状態に入ってから、すなわち同じ投与量で3から4日以上経過した後が好ましい。担当医師は、固定期移行後、任意に1ないし2回、血漿中カルベジロール未変化体濃度測定用の採血を行う。

担当医師は、患者の前腕部皮静脈より、1回3 mLの静脈血をヘパリンナトリウム加真空採血管を用いて採血する（但し、遺伝子解析検査と合わせ行う際には1回10 mLの静脈血を採血する）。

外来患者では原則として投与直前（トラフ）とし、やむを得ず服用後に採血する場合には服用後の経過時間が明らかな場合のみとする。

入院患者では可能であれば、投与直前に加え、投与1、2、4、6、10時間後にも採血する。末梢から2 mLずつ採血する。採血管の抗凝固剤の種類は問わないが、採血後は速やかに遠心分離し、血漿を濃度測定まで-20℃で凍結保存する。（株）エスアールエルに回収の連絡をする。

担当医師は、採血日時、服薬日時（採血前の3回の服薬）を調査表に記載する。連絡表に識別コードを記載し、連絡表と採血管を（株）エスアールエル担当者に渡す。

得られた血中濃度データより、血中濃度と臨床効果、副作用との関係を考察するとともに、母集団薬物動態パラメータを算出する。経時的採血が可能であった症例での薬物動態の解析は、MULTI Iを用いて1コンパートメントモデルに当てはめた後、患者個々の吸収速度定数（ka）、消失速度定数（ke）、分布容積（Vd）、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）等を算出する。また、モーメント解析を行い、血中濃度下面積（AUC）、平均滞留時間（MRT）、体内滞留時間の分散（VRT）もあわせて算出する。これらのパラメータと臨床効果や副作用の発現状況から、有効血中濃度範囲や副作用発現域の設定を検討する。

測定方法

血漿中カルベジロール未変化体濃度の定量は、蛍光を用いたHPLC法により測定する。

採血量

本試験における採血量の合計（観察期～用量設定期～固定期～終了後検査の合計）は、10mL（全血換算）である。

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、V.サブスタディ参照。）

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、V.サブスタディ参照。）

理学的検査

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

用量設定期の初回治療開始前および固定期終了前でOGTTを実施し、OGTT前後のQT時間を測定する。

(背景, 目的, 方法等の詳細については, V. サブスタディ参照。)

7.8.6. ドプラ法を用いた左室拡張動態指標による評価

(背景, 目的, 方法等の詳細については, V. サブスタディ参照。)

- ・本試験において, 心エコー・ドプラ検査を行う際に同時に評価する。
- ・肺静脈血流速波形, 僧帽弁輪運動速波形については, 計測可能な場合に測定する。
- ・以下の項目を測定する。
- ・左室流入血流速波形: 拡張早期ピーク血流速 (E), 心房収縮期ピーク血流速 (A), E/A, 等容性弛緩時間 (IVRT), 拡張早期波減速時間 (DT), 心拍数
- ・肺静脈血流速波形: 収縮期順行性ピーク血流速 (S), 拡張期順行性ピーク血流速 (D), S/D, 心房収縮期逆行性ピーク血流速 (A-PV), 心音図
- ・僧帽弁輪運動速波形: 拡張早期ピーク速 (E'), 心房収縮期ピーク速 (A')

7.8.7. 核医学的検査: MIBG シンチ (V. サブスタディ参照)

本試験に核医学検査を追加することによって, 治療効果判定の精度を高めること, および核医学的手法によって治療効果の予測が可能かどうかを明らかにすることを目的とし, 観察期に I-123-MIBG スキャンを施行し, 臨床検査各指標との対比を行う。

7.9. 有害事象

有害事象の定義および取り扱い

有害事象とは, 試験薬との因果関係の有無に関わらず試験薬を投与された患者に生じたあらゆる好ましくない, あるいは意図しない徴候, 症状, または病気をいう。

担当医師は, 有害事象が発生した場合には, 内容, 発現・消失時期, 発現時用量, 分類, 程度, 試験薬の処置, 処置 (薬剤・療法等), 転帰, 試験薬との因果関係, 因果関係の判定理由を記入する (臨床検査値異常変動は所定の欄に記入する)。

試験薬との関連性が「2. ないとはいえない」「3. あり」または「4. 不明」と判定した場合には, 副作用として取り扱う。

表 8-1 有害事象の程度の判定基準

程度	定義
1. 軽度	通常の活動に支障をきたさない場合。
2. 中等度	通常の活動に支障をきたす場合。
3. 高度	通常の活動に大きな支障をきたす場合。

表 8-2 有害事象に対する試験薬の処置

処置	定義
1. 中止	試験薬の投与を中止した場合。
2. 継続	試験薬の投与を継続した場合。
3. 休薬	試験薬の投与を一時中止し, その後投与を再開した場合。

表 8-3 有害事象発現後の転帰

転帰	定義
1. 消失	有害事象が消失し、投与前に復した場合。
2. 軽快	有害事象が消失しないが、程度の改善が認められた場合。
3. 持続	有害事象の程度に変化が認められず持続した場合。
4. 悪化	有害事象の程度が経時的に悪化した場合。

表 8-4 有害事象と試験薬との因果関係の判定基準

因果関係	定義
1. なし	有害事象の発現時期と試験薬投与に時間的な相関関係がない場合。 原疾患、合併症、偶発症、併用薬、併用療法等によると考えられる場合。
2. ないとはいえない	有害事象の発現時期と試験薬投与に時間的な相関関係がある場合。 原疾患、合併症、偶発症、併用薬、併用療法等による関連性が否定できない場合。 試験薬の関連性が否定できない場合（例：試験薬の毒性・薬理作用等により）。
3. あり	有害事象の発現時期と試験薬投与に時間的な相関関係がある場合。 原疾患、合併症、偶発症、併用薬、併用療法等の関連性が否定される場合。 明らかに試験薬の関連性が考えられる場合（例：試験薬の毒性・薬理作用等により）。
4. 不明	以上のいずれにも該当しない場合。

重篤な有害事象が発現した場合の対応

- 1) 試験実施中に重篤な有害事象が発現した場合、担当医師は、直ちに必要かつ適切な処置を施し患者の安全性確保に努める。
- 2) 担当医師は、試験薬との因果関係の有無にかかわらず速やかに当該実施医療機関の長、事務局に報告する。

担当医師は、速やかに調査表に記入するとともに詳細について文書での報告を事務局に行う。

7. 10. 服薬状況

担当医師は、患者の来院時に試験薬の服薬状況を下記の基準で判定し調査表に記載する。

表 8-5 試験薬の服薬遵守の判定基準

1	指示通り服薬した。
2	時々忘れた。
3	半分ぐらい残っている。
4	ほとんど服薬しなかった。

8. 評価項目

以下の有効性評価項目（および安全性評価項目）により、カルベジロールの慢性心不全患者に対する至適用量を検討する。

8.1. 有効性の評価項目

主要評価項目（プライマリー・エンドポイント）

全死亡または全心血管系の原因による入院

二次的評価項目（セカンダリー・エンドポイント）

- 1) 全死亡
- 2) 心血管系の原因による入院
- 3) 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）
- 4) 不全死
- 5) 突然死（不整脈を含む）
- 6) 全入院
- 7) SASIMet 以上の悪化，NYHA 心機能分類 1 度以上の悪化
- 8) 左室駆出率

安全性の評価項目

- 1) 有害事象
- 2) 臨床検査値，BNP

その他の評価項目

1) 遺伝子多型解析

以下の遺伝子多型性に関する解析を実施し，カルベジロールの薬効発現や慢性心不全の発症との関連性等について探索的な検討を行う。

CYC2D6*5 (deletion type), CYC2D6*10 および CYC2D6*36 を中心に日本人で出現する CYC2D6 (CYC2D6*4, *14, *18, *21) および CYC2C9*3 (基質結合性の変化)

β 1 受容体 (Ser49Gly, Arg389Gly, アミノ酸置換), β 2 受容体 (Arg16Gly, Thr164Ile, Glu27Gln)

その他, ACE 遺伝子多型性, MMP 遺伝子多型性 (MMP-1, MMP-3, MMP-9, MMP-12)

ミトコンドリア酸化ストレス関連遺伝子多型性 (本試験の結果に基づき, 必要に応じて探索的な遺伝子解析を行う。)

2) 血漿中カルベジロール未変化体濃度

血漿中カルベジロール未変化体動態パラメータを算出し, 遺伝子多型性との関連性について検討する。

3) 心筋炎症・酸化ストレスマーカー

以下のマーカーを測定し, 心不全の重症度との相関を明らかにする。さらに, カルベジロールにおけ

るこれらのマーカーの変動を検討することにより、カルベジロールの有効性における心筋炎症・線維化の関与について明らかにする（詳細はサブスタディ項目参照）。

心筋炎症マーカー（過酸化脂質、尿中 8-iso-PGF2 α 、血漿中 8-iso-PGF2 α 、尿中 8-OH-dG, TNF α 、STNF-R1, STNF-R2, IL-6, MCP-1, 高感度 CRP (hsCRP)）

心筋障害マーカー（トロポニン T）

心筋線維化マーカー（PICP, PINP, PIIINP, MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2）

4) β 1 アドレナリン受容体自己抗体

5) 経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）による QT 時間の変動および β 遮断薬治療による影響

慢性心不全患者における、OGTT 前後の QT 時間を比較し、その変化がカルベジロールによってどのように改善したかを観察し、電気的モデリングがどの程度改善したかを推測する（詳細はサブスタディ項目参照）。

6) ドプラ法を用いた左室拡張動態指標による評価

慢性心不全患者における左室拡張動態指標として、左室流入血流速波形、肺静脈血流速波形、僧帽弁輪運動速波形について評価する（詳細はサブスタディ項目参照）。

7) 核医学的検査：MIBG シンチ（詳細はサブスタディ項目参照）

観察期に I-123-MIBG スキャンを施行し、治療前の H/M および washout rate を評価し、臨床検査各指標との対比を行う。

9. 脱落および中止の取り扱い

9.1 脱落

脱落例の定義

患者の都合により試験薬の投与継続が不能となった患者を、脱落例と定義する。

脱落例の取り扱い

担当医師は、可能な限り追跡調査し、その時期・理由・その後の経過を調査表に記載する。

担当医師は、脱落例が認められた場合、速やかに調査表を事務局に提出する。

9.2 中止

中止例の定義

担当医師の判断により、試験薬の投与を中止した患者を中止例と定義する。

中止例の取り扱い

1) 下記の場合には投与量を徐々に減量のうえ中止し、その時期・理由・状態を調査表に記載し、中止時点での評価を行う。

- ・患者から試験薬剤服用中止の申し出があった場合。
- ・重篤な副作用または臨床検査の異常値が発現し、試験継続が不適当な場合。

- ・重篤な疾患の併発が認められた場合。
 - ・症状の悪化のため試験継続が不適当な場合。
 - ・拡張期血圧 80mmHg 以下、40 拍/分未満の徐脈、あるいはホルター心電図との最低心拍数 35 拍/分以下、または max R-R 3.5 秒以上が認められるとき。
 - ・その他、担当医師の判断により試験継続が不適当と判断された場合。
- 2) 担当医師は、中止例が認められた場合、速やかに調査表を事務局へ提出する。
 - 3) 重篤な有害事象発現等の緊急時には、担当医師の判断で試験薬の投与を中止することができる。

9.3 逸脱

逸脱例の定義

本試験計画書から、何らかの逸脱が認められた患者を逸脱例と定義する。

逸脱例の取り扱い

逸脱例について、担当医師は、可能な限り追跡調査し、その時期・理由・その後の経過を調査表に記載する。担当医師は、逸脱例が認められた場合、速やかに調査表を事務局へ提出する。

10. 標症例数および試験期間

10.1. 目標症例数 1500 例

10.1.1. 仮説

2.5mg 群, 5mg 群, 20mg 群における用量相関性

2.5mg 群に対する 5mg 群の優越性

10.1.2. 目標症例数の設定根拠

本試験の主要評価項目は、全死亡および心不全悪化による入院率である。症例数設定では、この主要評価項目に対し上記の仮説を同時に検証するための必要症例数を算出した。

〔設定根拠〕

本試験の主要評価項目は、全死亡または全心血管系の原因による入院である。症例数設定では、この主要評価項目に対し上記の仮説を同時に検証するための必要症例数を算出した。

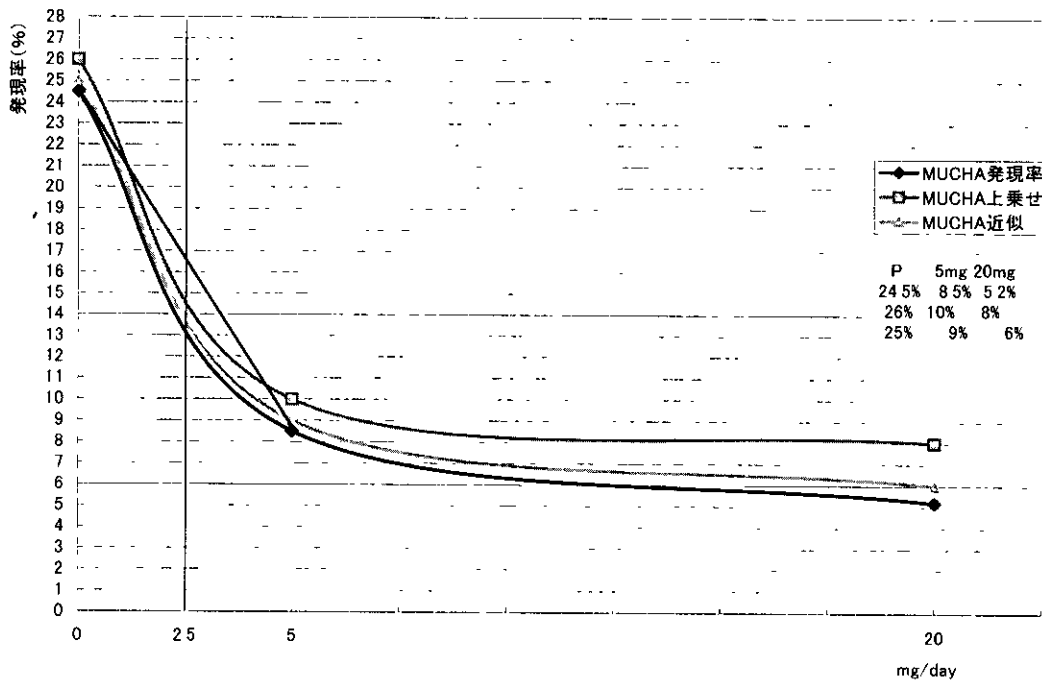
MUCHA および MOCHA の成績から、placebo 群, 5mg/日群, 20mg/日群のイベント発現率を、各試験での実数より若干の上乗せを行い、それぞれ 25%, 9%, 6%と設定した。2.5mg/日のデータは未知なため、イベント発現率を下記双曲線グラフから 15%と仮定した。MUCHA 試験での 5mg のイベント発現率の 95%信頼区間上限値は 16.4%であるため、概ね妥当な数値と考えられた。そこで有意水準を両側 5%, 検出力を 80%とし以下の手順によるシミュレーションを行い必要症例数を算出した。

- 1) 二項乱数の生成 (SAS Release6.12) の Ranbin 関数: シード 2466)
- 2) Cochran - Armitage 検定 (対比 2.5mg 群 5mg 群: 20mg 群 = -1:0:1) を用いた直線性の検定
- 3) 2.5mg 群と 5mg 群との比較にカイ 2 乗検定 (連続修正なし)
- 4) 2) および 3) の検定でいずれも有意となることによる用量反応性および 2.5mg/日投与群に対する優越性の確認

その結果、各群 461 例、合計 1383 例と算出された。10%前後の中止・脱落例を見込んで投与症例数と

して各群 500 例，合計 1500 例とした。

MUCHA 全死亡+全心血管系の原因による入院



10.2 試験期間

本試験は，症例登録期間，観察期（約1ヶ月），用量設定期（1週間～8週間），固定期（48週間）から構成されることから，それらの合計から試験期間を約1年間と設定した。

11. 統計解析

以下の項目および手順により本試験で得られたデータの統計学的な解析・検討を実施する。

なお，解析手法等の詳細については解析計画書に定める。

11.1. 解析データセット

解析対象集団の構成

有効性，安全性，遺伝子解析対象集団，薬物動態解析対象集団とその取り扱い等の詳細については解析計画書に定める。

11.2. 有効性の評価項目に関する統計解析

11.3. 安全性の評価項目に関する統計解析

11.4. その他の評価項目に関する統計解析

11.5. 血漿中カルベジロール未変化体濃度に関する解析

得られた血中濃度データより，血中濃度と臨床効果，副作用との関係を考察するとともに，母集団薬物動態パラメータを算出する。経時的採血が可能であった症例での薬物動態の解析は，MULTI I を用いて1コンパートメントモデルに当てはめた後，患者個々の吸収速度定数（ka）、消失速度定数（ke）、分布容積（Vd）、消失半減期（t_{1/2}）等を算出する。また，モーメント解析を行い，血中濃度下面積（AUC）、平均滞留時間（MRT）、体内滞留時間の分散（VRT）もあわせて算出する。これらのパラメー

タと臨床効果や副作用の発現状況から、有効血中濃度範囲や副作用発現域の設定を検討する。

11.6. 中間解析

中間解析は症例登録終了後、速やかに行うものとする。

12. 記録の提出

試験終了後、担当医師は、調査表を事務局へ提出する。

担当医師は、重篤な有害事象、中止例、脱落例または逸脱例等が認められた場合には、調査表とともに必要に応じて以下の記録を速やかに事務局へ提出する。

心エコー図のコピー

安静 12 誘導心電図、ホルター心電図のコピー

心プールシンチグラフィのコピー

その他、有害事象の診断の根拠となるもの。

13. 試験計画書の変更、試験の中止

13.1. 試験計画書の変更

試験の進行中に計画書の変更を余儀なくされる場合、運営委員会にて協議し計画書の変更内容および理由を担当医師に文書にて連絡する。

運営委員会が重大な変更と判断した場合、担当医師は当該実施医療機関の長および治験審査委員会へ文書にて報告を行う。

13.2 試験の中止

下記の場合には投与量を徐々に減量のうえ中止し、その時期・理由・状態を記録し、中止時点での評価を行う。また、担当医師は中止した症例について速やかに症例記録を記入し、事務局へ提出する。なお、重篤な有害事象発現などの緊急時には、担当医師の判断で試験薬の投与を中止することができる。

- 1) 患者から試験薬剤服用中止の申し出があった場合
- 2) 重篤な副作用または臨床検査の異常値が発現し、試験継続が不適当な場合
- 3) 重篤な疾患の併発が認められた場合
- 4) 症状の悪化のため試験継続が不適当な場合

拡張期血圧 80mmHg 以下、40 拍/分未満の徐脈、あるいは心電図モニター、ホルター心電図での最低心拍数 35 拍/分以下、または max R-R 3.5 秒以上が持続して認められるとき、その他、担当医師の判断により試験継続が不適当な場合試験の途中で試験全体を中止せざるを得ない理由が生じた場合、運営委員会にて協議し、速やかに中止理由とともに担当医師に文書にて連絡する。

運営委員会が試験全体の中止が必要と判断した場合、担当医師は当該実施医療機関の長および治験審査委員会へ文書にて報告を行う。

14. 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、患者の人権および副趾を守り、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。

担当医師、試験協力者等は、患者の機密保護（患者の特定は識別番号により行なうこと、検査記録および同意文書等の管理等）に十分配慮する。

15. 結果の公表

本試験の成績の解析および公表は、最終症例の割付から1年後以降とし、最終解析については、その後の追跡調査を含めて試験終了後2年後以降とする。発表の可否および内容は、中央委員会が決定する。ただし、試験を後援する日本循環器学会の意見を参考にすることができる。

16. 金銭の支払いおよび保険

16.1. 健康被害補償および保険

本試験で使用される薬剤は、すでに市販され、慢性心不全に対する適応が取得されている医薬品である。従って、本試験に定められた用量を試験担当医師の指示に従って服薬して重篤な副作用が発現した場合には、日常臨床の場合と同様に医薬品副作用被害救済制度による救済給付申請の対象となる。その他の副作用に対する治療は、保健診療に基づいて行う。

16.2. 検査、交通費等の費用に関する金銭の支払い

試験は通常の保険診療に基づいて行われ、患者に対する検査、交通費等の費用に関する金銭の支払いはない。ただし、遺伝子検査など保険診療以外の検査項目について患者負担はないものとする。

17. 組織

本試験は以下の医療機関および組織により実施・運営される。

17.1. 実施医療機関

本試験の実施医療機関（全300施設）を別添資料1.に示す。

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

実務連絡先・担当者名：（所属）（氏名）岡本 洋

住所：〒060-8638

札幌市北区北15条西7丁目

北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学（循環器科）

電話：011-706-6973 FAX：011-706-7874

E-mail: okamoto@hucc.hokudai.ac.jp

17.3 中央委員会

委員長 北島 顕 北海道大学医学研究科循環病態内科学教授

小川 聡 慶應義塾大学医学部呼吸循環器内科学教授

白土 邦男 東北大学大学院医学系研究科内科病態学教授

竹下 彰	九州大学大学院医学研究院循環器内科教授
永井 良三	東京大学大学院医学系研究科器官病態内科学教授
堀 正二	大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学教授
松崎 益徳	山口大学医学部器官制御医科学教授
統計責任者：大橋靖雄	東京大学医学系研究科疫学・予防保健学教授
事務局：岡本 洋	北海道大学医学研究科循環病態内科学講師

中央委員会は本研究を統括し、試験計画作成から実施、運営、科学的・倫理的観点からの種々の判断の責任を有する。本試験の判定の統一化ならびに規約違反例、中止例、脱落例等の問題症例の取扱いについて症例およびデータ固定前に協議決定する。

17.4. 運営推進委員会（地区別代表施設）

各地区における、本研究の推進役であり、進捗管理、プロトコールの遵守、地区単位の情報交換会の中心となる。

北海道

北島 顕	北海道大学医学研究科循環病態内科学教授
------	---------------------

東北

白土 邦男	東北大学内科病態学（循環器病態学）教授
丸山 幸夫	福島県立医科大学内科学第1教授
平盛 勝彦	岩手医科大学内科学第2教授

関東・甲信越

山口 巖	筑波大学医学専門学群内科学（循環器）教授
永井 良三	東京大学医学部循環器内科教授
小川 聡	慶應義塾大学医学部呼吸循環器内科学教授
笠貫 宏	東京女子医大附属心臓血管研究所循環器内科学教授
望月 正武	東京慈恵会医大医学部内科学教授
上松瀬勝男	駿河台日本大学病院内科学第二教授
和泉 徹	北里大学医学部内科学第二教授
高野 照夫	日本医科大学医学部内科学第1教授
梅村 敏	横浜市立大学医学部内科学第2教授

東海

竹越 襄	金沢医科大学医学部循環器内科学教授
相澤 義房	新潟大学医学部器官制御医学教授
藤原 久義	岐阜大学大学院医学研究科再生医科学専攻教授

近畿

堀 正二	大阪大学医学部病態情報内科学教授
宮武 邦夫	国立循環器病センター副院長
吉川 純一	大阪市立大学医学部循環器病態内科学教授
横山 光宏	神戸大学医学部循環呼吸器病態学教授

北	徹	京都大学医学部臨床生体制御医学（加齢医学）教授
中国		
松崎	益徳	山口大学医学部器官制御医科学教授
大江	透	岡山大学医学部循環器内科教授
四国		
土居	義典	高知医科大学医学部老年病学教授
檜垣	實男	愛媛大学医学部第二内科教授
九州		
竹下	彰	九州大学医学部循環器内科教授
鄭	忠和	鹿児島大学医学部内科学第1教授
今泉	勉	久留米大学医学部内科学第3教授

17.5. プロトコール作成委員会

中央委員会の指示の下にプロトコールを作成する。また、必要により改訂内容を検討する。

和泉	徹	北里大学医学部内科学第二教授
大橋	靖雄	東京大学医学系研究科疫学・予防保健学教授
北畠	顕	北海道大学医学研究科循環病態内科学教授
岡本	洋	北海道大学医学研究科循環病態内科学講師
山崎	力	東京大学医学部バイオインフォマティクス教授

17.6 安全性評価委員会 (Data and Safety Monitoring Committee)

本試験では試験組織から独立した委員会組織として安全性評価委員会を設置する。当該委員会は、最終解析を実施するまでの間に重篤な有害事象等の安全性面からの評価および中間集計・解析を行い、その結果に基づき、科学的・倫理的見地から研究の継続・中止について運営委員会に勧告を行う。

細田	瑳一	榊原記念病院院長
矢崎	義雄	国立国際医療センター総長
篠山	重威	浜松労災病院院長

17.7 イベント評価委員会 (Endpoint Classification Committee)

本試験では試験組織から独立した委員会組織として症例検討委員会を設置する。当該委員会では試験途中で発現した重篤有害事象の内容について評価し、エンドポイントの分類を行う。

委員長	堀	正二	大阪大学医学部病態情報内科学教授
	岡本	洋	北海道大学医学研究科循環病態内科学講師
	吉川	勉	慶應義塾大学医学部内科学 助教授
	山崎	力	東京大学医学部バイオインフォマティクス教授
	増山	理	大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学助教授
	筒井	裕之	九州大学大学院医学研究院循環器内科 講師
	大橋	靖雄	東京大学医学系研究科疫学・予防保健学 教授