

はじめに

心臓は一日に約 10 万回収縮と弛緩を繰り返し、のべ 10 トンもの血液を全身に送り出しています。もし、何らかの原因で、心臓のポンプとしての働きが弱くなると、脳・肝臓・腎臓等の臓器や組織に必要なだけの血液を送ることができなくなります。心臓のポンプとしての働きが低下し、全身の臓器に十分な血液が流れなくなることによって引き起こされる一連の病態を心不全と言います。心不全では基礎となる心疾患の病態に比較的關係なく、臓器、組織の機能を維持するのに十分な血液量を送ることができなくなり、その結果、易疲労感、運動耐容能低下など、組織灌流不全に基づく症状、徴候や息切れ、浮腫など末梢組織、間質や肺などへの血液のうっ滞に基づく症状、徴候が出現します。日本循環器学会のガイドラインでは、慢性心不全を「慢性の心筋障害により心臓のポンプ機能が低下し、末梢主要臓器の酸素需要量に見合うだけの血液量を絶対的にまた相対的に拍出できない状態であり、肺または体静脈系にうっ血をきたし生活機能に障害を生じた病態」と定義しています。

慢性心不全の治療目的は、心臓の機能を改善することにより症状を軽くし、生活能力の向上をはかるとともに、最終的には長生きできるようにすることにあります。慢性心不全は適切な治療を施さないと、心不全が悪化し、最悪の場合には死亡する場合があります。心臓の機能を改善したり、あるいは心不全の症状を軽くする薬の一つとして $\beta$ （ベータ）遮断薬があります。海外では、慢性心不全の患者さんが「ベータ遮断薬」を服用すると、心臓の機能が改善され、心不全の症状が軽減され、しかも長生きできることが、1 万 3000 人以上の多数の患者さんが参加した臨床試験（薬剤を患者さんに投与して病気に対する治療効果や副作用について研究する試験）により確認されています。残念ながら日本においては、どれだけの用量をどのような方法で処方すべきか十分明らかにされておりません。実際、欧米の臨床試験で用いられた用量と日本人の患者さんが服用している量では大きな隔たりがあります。さらに、個々人の患者さんでも「ベータ遮断薬」の薬物代謝が異なることが知られています。つまり、「ベータ遮断薬」の効果に人種差や個人差があり、その詳細がよく分かっていないことも「ベータ遮断薬」が用法・用量が定まらない原因の一つなのです。

## 1. 臨床試験とは

臨床試験とは「重要な臨床的、生物学的疑問に答えるために考えられたヒトを対象とした科学研究で、その研究のために記載された指針（プロトコール）に沿って行われる」もので、国際的に認められた「医薬品の臨床試験の実施基準」（Good Clinical Practice;GCP）と呼ばれる国の法律（薬事法）に基づいています。

- 臨床試験に参加した患者さんのプライバシーに関する情報は厳重に守られ、臨床試験が行われた病院や関係者から外部に漏れることは一切ありません。
- 臨床試験を行う病院の担当医師は、参加を希望する患者さんに、試験の目的や内容を説明文書を使ってよく説明し、患者さんの自由意思による承諾を得なければ臨床試験を始められません。参加される患者さんが臨床試験の内容を十分理解し、納得した上で試験参加を自分の意思で承諾した場合は、その旨を文書として残すように決められています。これを「インフォームド・コンセント」といいます。
- 臨床試験を行う病院では、臨床試験の計画・内容について倫理的、科学的な観点から検討するための委員会（治験審査委員会）が作られています。この治験審査委員会の審査をパスしないと臨床試験は実施できません。治験審査委員会とは、臨床試験に参加する参加される患者さんの権利

や安全を保護する見地から、科学や医学の専門家、試験を実施する病院とは利害関係のない委員、法律の専門家なども加えたメンバーで構成された倫理委員会のことを言います。

- 臨床試験を行う病院は十分な検査ができる設備があり、専門の医師や看護婦などのスタッフがそろっていて、緊急時にはすぐに処置ができるなど臨床試験を実施するために必要な体制がとられています。

以上のように、「臨床試験」はこのように参加される患者さんの人権を最大限に尊重して実施されます。

今回の試験では、「ベータ遮断薬」と呼ばれる薬剤の一つカルベジロールという薬剤が用いられます。既に多くの動物実験や高血圧、狭心症に対し厳密な臨床試験が行われ、その効果と安全性が確認されており、これらの病気に対しては日本をはじめとした世界各国ですでに市販され使用されている薬剤を用います。すでに患者さんに対する有効性、安全性が確認され、厚生労働省に承認された、実際に医療機関で治療に用いられている薬剤です。

## 2. 試験参加への同意と撤回は自由です。

あなたがこの試験に参加するかどうかは、ご自身の自由な意思で決めて下さい。たとえ参加に同意されない場合でも、あなたは一切不利益を受けませんし、これからの治療に影響することはありません。担当医師と気まずくなるのではと心配されるかもしれませんが、決してそのようなことはありません。

また、あなたが試験の参加に同意した場合であっても、いつでも試験への参加をとりやめることができます。その場合も、担当医師が診察や検査を行って問題のないことを確認し、別の治療法に切り替えさせていただきます。

あなたがこの試験に参加するかどうかは、ご自身の自由な意思でお決め下さい。

## 3. 試験の目的

この試験は、慢性心不全の患者さんにカルベジロールという「ベータ遮断薬」を服用していただき、日本人の至適な用量を検定すること、また、どのような患者さんで有効かを検討することを目的としています。今後、心不全で苦しんでいる患者さんに対し、薬剤を「効く人に効く量を」といういわゆるテーラーメイド医療を進める上で有益な情報が得られるものと期待されます。

## 4. 試験の方法

この試験は、患者さんの安全性確保のため、重篤な副作用などが発生する危険性の高い患者さんは参加できないように、あらかじめいくつかの参加条件を設けさせて頂いています。検査の結果、血圧が低すぎる、脈が遅い、重い不整脈が見られる、糖尿病のコントロールが難しい、腎臓の働きが悪いなど参加条件に合わない場合には、ご参加頂けないこともあります。さらに詳しい説明をお聞きになりたい場合は、担当医師にお尋ね下さい。

今回の試験では最初に、あなたがこの試験への参加を希望されるかどうかを確認させていただきます。患者さんが試験への参加を同意され、必要な検査が終了して参加できることが確定した後に初めて、担当医師と患者さんにカルベジロールの3つの用量（1日 2.5mg, 5mg, 20mg）からどの用量を使うかが知らされます。この際、どの用量を服用していただくかは、担当医師が選択するのではなく、事前

に決められた方法に従って自動的に決められます。この方法は「無作為化比較試験」と呼ばれ、公平に比較するために有効な方法として広く用いられています。この方法では、担当医師や患者さんが、服用する量を自分で選ぶことはできませんが、いずれの量も効果が期待されます。

### 1) 使用する薬剤と用量について

以下の3つの用量の中から、いずれかを服用していただきます。

- カルベジロール 2.5mg/日 (カルベジロール 1.25mg を1日2回(朝・夕食後))
- カルベジロール 5 mg/日 (カルベジロール 2.5mg を1日2回(朝・夕食後))
- カルベジロール 20mg/日 (カルベジロール 10mg を1日2回(朝・夕食後))

欧米で、慢性心不全の患者さんが「ベータ遮断薬」カルベジロールを服用すると、心臓の機能が改善され、心不全の症状が軽減され、しかも長生きできることが、1万3000人以上の多数の患者さんが参加した臨床試験により確認されています。その時の用量は、概ね25mg/日から50mg/日、体重の重い人には100mg/日でした。日本人には、多すぎる可能性があります。また、日本で行われた、180人程度の患者さんが参加された試験では、5mg/日から20mg/日が投与され、症状や心臓の働きが改善しました。2.5mg/日の効果は確認されておりませんが、効果が期待されます。

### 2) 試験の期間とスケジュール

この試験では、「ベータ遮断薬」カルベジロールの至適用量を調べます。そのため、約1年間にわたって治療が続けられ、来院の度に、血圧・脈拍数を測定し、一般状態についての診察を受けていただきます。また、定期的に血液、尿検査、心電図、胸部写真、心エコー図などによる一般的な検査を受けていただきます。したがって、来院間隔や診察にかかる時間がいつもと違うことがあります。

今回の試験は前の表で示したような3つの期間からなっています。それぞれの期間で飲む薬の量や検査の方法が異なりますので、後ほど期間ごとに詳しく説明します。

この試験に参加頂く期間は、観察期間として2週間以上、その後約1年となります

	試験薬を飲む期間	
観察期	用量設定期間	固定期間
2週間以上	約1-8週間	48週間

観察期間：試験薬があなたに適切かどうかを確認する期間

用量設定期間：3つの用量の中から自動的に決められた用量を目標に、段階的に増やしていく期間

固定期間：用量調節期間で決定された量を飲む期間

### 3) 期間の説明：

【観察期間】 (2週間以上)

この期間は、試験薬があなたに適切かどうかを確認する期間です。この期間は2週間ごとに来院頂き、担当医師は試験薬があなたに適切かどうかを確認します。

**【用量設定期間】（1-8週間）**

この期間は、3つの用量の中から自動的に決められた用量を目標に、段階的に増やしていく期間です。薬の量を観察期間のままにするか、あるいは、1-8週間かけ徐々に増やしていきます。増やす場合は担当医師があなたの病気の状態を十分に観察して決めますので、なにか具合の悪いことがありましたら担当医師にお話下さい。また、他の薬の量を変更することもあります。担当医師の指示に従ってお飲み下さい。この期間では最初は1-2週ごと、次の固定期間からは2-4週ごとに来院して頂くことになります。

**【固定期間】（48週間）**

この期間は、用量設定期間で自動的に決められた量で約48週間にわたって薬を飲んで頂き、この間は4週間ごとに来院して頂くことになります。

**4) 試験中の薬の飲み方**

試験期間中は試験薬を、1回1錠、1日2錠を朝食後、夕食後に飲んで頂きます。この薬を含むベータ遮断薬は最初から多くの量を飲むと心不全症状が悪化することもありますので、この薬を飲み始める場合には心不全症状が悪化することがないように十分に気を付けながら徐々に薬の量を増やします。また、急に服薬をやめることによっても心不全症状が悪化することがありますので、やめる場合は薬の量を徐々に減らしていくことが必要となります。したがって、安全に治療するために、指示された薬の量を毎日規則正しく飲むとともに、体にいつもと何か違ったことがあった場合はそのことを担当医師に伝え、適切な指示を受けることが大変重要となります。担当医師の指示の通りにお飲み下さい。

**5) 試験中の診察・検査**

診察では、慢性心不全の症状、指示通りに薬を飲んだかどうか、などについて担当医師が質問します。お気づきになった体の変化がありましたら、どんなことでも構いませんので担当医師にお話し下さい。

診察とともに、血圧・脈拍数測定、血液検査（貧血の有無、肝臓の調子、腎臓の調子などを調べる検査）、尿検査（腎臓の調子調べる検査）、心電図検査、画像診断（心臓の調子や心不全の状態を調べる検査で超音波検査や胸部X線検査などが該当します）を行わせて頂きます。検査の時期と内容は次ページの「表1. 試験薬服用と検査のスケジュール」に示しました。さらに、心不全の経過や治療の効果を詳しく調べるためには、採血の時、遺伝子多型性解析、血漿中カルベジロール濃度などの検査が必要になります。遺伝子検査などの場合、あらためて説明させていただき、文書による同意をお願いすることになります。

なお、1回の採血量は約10ml、採尿量は約10mlです。遺伝子の検査を行う場合には、1回の採血量は約20mlになります。ただし、これらの検査は担当医師の判断で回数が増えることがあります。

**6) 試験へ参加する予定の患者さんの人数**

全国であなたと同じ慢性心不全の患者さん約1500人（一つの用量で各500人づつ）に参加して頂く予定です。

## 7) 入院した場合

外来通院している場合入院した場合には心不全が悪化しているかどうかを詳しく調べさせていただきます。他の病院に入院せざるを得ない場合には、すみやかに担当医師に連絡して、指示に従って下さい。

## 8) 中止した場合

試験の途中で何らかの理由によりこの試験を中止した場合は、担当医師の判断により中止をするか離脱期間を経て中止するかが決められます。その時点で再度、「7) 入院した場合」と同じように詳しく診察・検査などを行わせて頂きます。その他にも、あなたのお体の具合によっては今までに述べた以外の検査を行わせて頂くことがあります。また試験終了時もしくは試験中止時に、安全性に何らかの問題が認められた場合は、担当医師の判断により、その後も継続して検査などを行わせて頂くことがあります。

## 6. 予想される効果および不利益

慢性心不全の患者さんは、心臓の働きが低下しているため、全身へ必要十分な血液が供給できない状態になっています。他の基礎的な治療を受け、慢性心不全症状が安定している患者さんが試験薬を飲みますと、一時的に心不全症状が悪くなることもありますが、長期的には心臓に障害を与えやすい神経やホルモンの作用を抑制して、心臓の働きがよくなることが期待されています。

慢性心不全の患者さんに対して行われた海外の試験では、今回の試験と同様に他の基礎的な治療を受け、症状が安定した状態で試験薬を飲んだ患者さんとプラセボを飲んだ患者さんを比べたところ、試験薬を飲んだ患者さんの方が慢性心不全の悪化により入院したり、死亡した患者さんの割合が少ないという結果が認められています。

今まで海外で行われた慢性心不全を対象とした試験には、1万3000人以上の患者さんが参加されましたが、試験中にめまい、心筋症、徐脈、低血圧、疲労感、ウィルス感染などが認められました。また、呼吸困難、頻脈、肺炎なども認められておりますが、これらの症状はプラセボを飲んだ患者さんよりも試験薬を飲んだ患者さんの方が低い発現頻度でした。これらの症状にはいずれも入院を必要とする重篤なものもありました。

また、国内の高血圧や狭心症などの治療でこの薬を飲んだ約10,000人の患者さんについて調査した結果、下記に示したような副作用が報告されています。

	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器	徐脈、心胸比増大*1、房室ブロック*2、低血圧等	動悸、心房細動*3、胸痛等
精神神経系	頭痛・頭重感、めまい、ふらつき等	立ちくらみ、眠気、不眠等
消化器	嘔気・嘔吐等	胃部不快感、食欲不振、下痢等
肝臓	GOT、GPTの上昇等	ビリルビンの上昇等

呼吸器		呼吸困難、気管支けいれん等
過敏症		発疹、皮膚そう痒感*4等
眼	霧視*5、涙液分泌減少等（頻度不明）*6	
その他	倦怠感、むくみ等	脱力感、気分不快感、疲労感、四肢冷感、悪寒、しびれ感、血清脂質の上昇、尿酸の上昇、CPKの上昇等*6

\*1 心胸比増大：心臓の横幅と胸骨の横幅の比率が前よりも増えた状態のことです。

(X線写真で確認されます)

\*2：房室ブロック：心臓の上部から下部への興奮が伝わりにくくなり、脈拍が遅くなることです  
(心電図で確認されます)

\*3：心房細動：脈の打ち方が不規則になることです（心電図で確認されます）

\*4：皮膚そう痒感：皮膚のかゆみのことです

\*5：霧視：霧がかかって見えることです

\*6：GOT、GPT、CPKは肝臓や筋肉にある酵素のことで、肝障害や心筋障害のマーカーです。薬の投与あるいは増量により一時的に心不全症状が悪くなる場合があります。このような場合、一緒に飲んでいる薬の量を調節する、新しい薬を追加する、担当医師により試験薬を減量または中止するなどの適切な処置が行われます。

また、この試験薬を含むベータ遮断薬全般での留意点ですが、あなたが飲んでいる利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬などの基礎的な治療薬や血管を広げて血圧を下げる薬(カルシウム拮抗薬など)と、この試験薬を一緒に飲むことにより血圧が下がりすぎたり、脈が遅くなる可能性があります。今回の試験でも定期的な検査や診察を行い担当医師が患者さんの状態を十分注意し、症状によっては基礎的な治療薬や試験薬の量を変更するなどの処置を行いません。

## 7. 慢性心不全における他の治療法

慢性心不全の治療法には主として薬物療法があり、強心薬、血管拡張薬、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬などが用いられます。これらの薬剤は慢性心不全の症状や病態を考慮して使用されます。

強心薬：心臓の筋肉に直接作用してその収縮力を増大させ弱まった心臓の働きを回復させる薬です。また、脈をゆっくりにして、脈のリズムを調節する作用もあります。

血管拡張薬：末梢の血管を広げて血圧を下げ、心臓の負担を軽くする薬です。

利尿薬：慢性心不全で心臓の働きが弱まったことによりできた肺うっ血やむくみを軽減して、心臓の負担を軽くする薬です。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬：長く服用を続けると、心臓に障害を与えやすい神経やホルモンの作用を抑えることで、心臓への負担を減らし、障害の進行を遅らせる薬です。

## 8. 試験への参加を中止頂く場合

あなたが自分の意思で試験への参加をとりやめることができることは説明しましたが、それ以外に

も次のような場合には、試験への参加を中止して頂くことがあります。

- 1) 検査の結果によっては試験に参加できない場合。
- 2) 担当医師があなたの安全のために中止する場合。
- 3) あなたが今回の試験について、担当医師に守るように指示されたことを守らず、試験を続けることが難しいと担当医師が判断した場合

なお、試験を中止頂く場合でもあなたの健康状態を確認し、適切な治療法に変更いたします。

#### 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

この試験中で体にいつもと何か違ったことがある場合には、すぐに担当医師へお知らせください。ただちに適切な処置および治療を行います。ただし、健康被害と試験との因果関係が明らかに否定できる場合、試験中でなくても発生したと考えられる事故による場合、試験薬の効果が不十分もしくはなかったことによって病状が悪化した場合は補償の対象になりません。あなたの故意または重大な過失によって生じた場合などは、補償の対象とならない、もしくは補償が制限されることがあります。また、試験薬を目的の用量まで増やしますが、その時、一時的に心不全症状が悪化するなど病状が悪化した場合は補償が制限されることがあります。

#### 10. 試験および試験薬について新たな情報が得られた場合、すぐにお伝えします。

これまで説明した以外に、この試験に参加している間に、あなたの安全性や参加の意思に影響を与えるような新たな情報（特に副作用に関連するもの）を得た場合には、担当医師が速やかにそのことをあなたに連絡し、説明させていただきます。その際、今後もこの試験に継続して参加するかどうかについて、再び文書にて確認させていただきます。

#### 11. プライバシーは保護されます。

あなたが今回の試験に参加された場合、病院が保管しているカルテ（他に同時に受診している診療科のものを含みます）などあなたに関する情報が記録されている資料を、この病院の関係者が見ることになります（これを「閲覧」といいます）。閲覧する範囲には試験に参加されている期間以外の記録、つまり同意をされる前や試験終了後の記録も含まれます。この際、カルテや検査記録などに記載のある情報を書き写したり、コピーしたりする場合があります。その目的は、試験が倫理的かつ科学的に行われているかどうかを確認するためだけのものです。カルテなどの記録の内容を外部に漏らさないことが法律で義務付けられており、あなたのプライバシーに関する情報が病院外に漏れることはありません。

この試験から得られたあなたに関する情報はきちんと記録されます。試験の結果が学会や医学論文などで公表される場合もありますが、その際、あなたの氏名はアルファベットや記号で置き換えるなどしてわからないようにし、あなたのプライバシーに関わるものが外部に漏れることはありません。

また、この薬の効果および安全性についてさらに詳細に検討するために、試験を実施する医師とは別の医師などから成る委員会を設けています。委員会の専門家の先生方に、あなたの画像診断、X線撮影、心電図の結果などあるいはそれらのコピーを提出し、確認頂くことがあります。その場合もあなたの情報については、厳重にプライバシーが守られます。

この試験の参加に同意された場合には、あなたのプライバシーを保護した上で、試験結果の利用と

カルテなどの記録の閲覧をさせていただきますのでご了承下さい。

なお、試験に参加された後に、参加をとりやめたり、試験への参加が中止となったりした場合でも、試験中の検査結果や試験終了後の経過については、今回の試験に関する情報として貴重な資料となりますので、使用させていただきます。

## 12. 試験中の医療費について

試験は通常の保険診療に基づいて行われます。あなたへの金銭の支払いはありません。ただし、遺伝子検査など保険診療以外の項目について費用は一切かかりません。

## 13. あなたに守って頂きたいこと

- ① 担当医師の指示通り、きちんとこの薬を飲むようにして下さい。  
また、薬が余った場合には、次回の診察時に返却して下さい。決して他の期間に飲まないようお願いいたします。
- ② 試験カードを携帯し、他の病院や担当医師にかかっている場合および今後かかる場合には試験に参加していることを伝え、試験カードを提示して下さい。  
特に他の病院などに入院される場合には必ず担当医師に連絡して下さい。また、他の医師より処方された薬や、薬局で買った薬があれば、担当医師に伝えて下さい。
- ③ 具合が悪くなったら、担当医師に速やかに連絡を取って指示に従って下さい。
- ④ 担当医師より指示された期日・時間に診察・検査を受けるようにして下さい。万が一、指定された期日に受けられないことになった場合は、すぐ担当医師に連絡し指示に従って下さい。
- ⑤ 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある方は、この試験に参加できませんので、担当医師に申し出て下さい。また、この試験に参加している間は、妊娠しないよう注意して下さい。

上記のこと以外にも、担当医師に指示されたことは必ず守って下さい。

## 14. 試験についてのあらゆる事項に関する相談窓口

あなたが試験の内容、試験薬について、何か聞きたいことやわからないこと、心配なことがありましたら、遠慮なさらずに担当医師または相談窓口にご質問、ご相談下さい。

### <担当医師>

北海道大学医学部附属病院 循環器内科

外来医長 岡本 洋・講師

病棟医長 米澤 一也・助手

医局長 小野塚久夫・助手

電話番号 011-716-1161 (平日午前8時30分～午後5時)



011-706-5821（上記以外の時間）

<相談窓口>

北海道大学医学部附属病院 薬剤部

電話番号 011-716-1161（平日午前8時30分～午後5時）

同 意 文 書

試験題目：慢性心不全を対象とした臨床試験

私は、この薬（カルベジロール）の臨床試験に参加するにあたり、次の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解しましたので、本試験に参加することに同意します。

記

1. 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. 試験の方法
5. 試験へ参加される予定の患者さんの人数
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について
11. あなたに関わる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. あなたへの金銭などの支払い
14. あなたに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

説明日 西暦 年 月 日 説明を行った医師 \_\_\_\_\_ 印

（試験協力者が補足的な説明を行った場合は下記にも記入のこと）

説明日 西暦 年 月 日 試験協力者 \_\_\_\_\_ 印

同意日 西暦 年 月 日 あなたの署名 \_\_\_\_\_

同意します

同意しません

## Ⅶ. 遺伝子診断・患者同意説明文と患者同意文書

## 患者さんへ

### 大規模臨床試験「慢性心不全における $\beta$ （ベータ）遮断薬による治療法確立のための大規模臨床試験」 における遺伝子検査について

#### 1. はじめに

慢性心不全は適切な治療を施さないと、心不全が悪化し、最悪の場合には死亡する場合があります。慢性心不全の症状を治したり、あるいはその症状を軽くする薬の一つとして $\beta$ 遮断薬があります。海外では、慢性心不全の患者さんが $\beta$ 遮断薬を服用すると、これらの症状が改善されることが、1万3000人以上の多数の患者さんが参加した臨床試験（薬剤を患者さんに投与して病気に対する治療効果や副作用について研究する試験）により確認されています。残念ながら日本においては、どれだけの用量をどのような方法で処方すべきか十分明らかにされておりません。また、 $\beta$ 遮断薬の効果に個人差があると言われていて、その詳細がよく分かっていないことも $\beta$ 遮断薬が用法・用量が定まらない原因の一つです。

私たちの体の中では、多くの遺伝子が薬の分解や輸送などに関わっています。同じ薬でも、人によって効き目や副作用の種類や程度が異なるのは、これら薬の働きに関わる遺伝子が、個人により少しずつ異なるためと考えられています。慢性心不全の患者さんのための $\beta$ 遮断薬の処方のし方あるいは、その効果や副作用と遺伝子との関係を調べることで、全国の慢性心不全の患者さんに、 $\beta$ 遮断薬を安全かつ有効に処方できる治療方法を確立できると期待されます。

今回、「慢性心不全における $\beta$ 遮断薬による治療法確立のための大規模臨床試験」（以下「臨床試験」といいます）に参加することの同意をいただいた患者さんの中で、これから説明します遺伝子に関する研究にもご参加いただけるかどうか、内容をよく理解した上で、あなたの意思で決めて下さい。遺伝子に関する研究にも参加することに同意した後、たとえ臨床試験の途中でであっても、いつでもこれを取り消すことができます。ただし、臨床試験の参加を取り消す場合は、遺伝子研究の参加も同時に取り消すことになります。

参加を取り消しても、治療上不利になることは全くありません。遺伝子研究の参加のみを取り消す場合は、臨床試験の参加はそのまま継続できますし、臨床試験の参加も取り消す場合は、他の治療方法に変更して治療を受けることができます。もし、わかりにくい点や疑問点がありましたら、いつでも遠慮なく、担当医師に申し出て下さい。尚、この遺伝子検査は、臨床試験に付随して実施される研究ですので、主たる試験となる臨床試験の内容については、「慢性心不全における $\beta$ 遮断薬による治療法確立のための大規模臨床試験」の説明文書を併せてご参照ください。

あなたが臨床試験に参加された場合、あなたへの治療効果と安全性の結果が、慢性心不全で苦しんでいる多くの患者さんの治療に将来役立つこととなります。

#### 2. この臨床試験の目的

慢性心不全の患者さんでの $\beta$ 遮断薬の処方のしかたあるいは $\beta$ 遮断薬の効果を調べるために臨床試験が計画され、更に、薬に関わる遺伝子との関係を調べることを、 $\beta$ 遮断薬の慢性心不全の治

療効果を検討し適切な治療方法を確立することを目的に、今回この遺伝子検査が計画されました。

この説明文書をもとに、遺伝子解析検査について説明いたします。分からないことがありましたら、ご遠慮なさらずに何でも質問してください。

- **遺伝子と病気について：**父親と母親から半分ずつ受け継いだ遺伝子という設計図をもとにして、あなたの体は作られています。体を作る遺伝情報は細胞の核の中にあります。細胞の核に含まれている DNA (デオキシリボ核酸) には人体の設計図である遺伝情報がたくさん含まれています。その遺伝情報のうち、ある一つの遺伝情報をつかさどる DNA 配列を遺伝子と言います。完成した体を維持しているのも遺伝子の働きです。遺伝子は安定なものですが、長い時間の間には少しずつ変化します。まれに、遺伝子の変化が病気を引き起こすことがあります。親が病気でなくとも、親から子供に伝わった遺伝子が偶然に変化して、病気の原因となることもあります。人の遺伝子の数は 3 万-4 万個で、遺伝子として意味を持つのはその 5% と推定されています。また、2 人以上のヒトの遺伝子を比較すると 99.9% は同じですが、残り 0.1% は個人の間で差があると言われています。1 つでも違いが遺伝子内に存在すれば、突然変異となり、遺伝子機能に影響をもたらすことがあります。また、いくつかの遺伝子の変異が組み合わせると生活習慣病になりやすいことが知られています。遺伝子の変化が病気とならないで、遺伝子の性質の違いとなって現れることもあります。例えば、血液型の A、B、O、AB 型の違いもわずかな遺伝子の変化に基づいています。その他、病気とは直接の関係がなくとも、病気にかかりやすいとか、薬の効き方が悪いとか、副作用が出やすいなども遺伝子に関係することが分かってきました。
  
- **遺伝子検査・解析の目的と意義：** 遺伝子の変化が関係する病気であることが疑われる場合、病気にかかりやすいとか、薬の効き方が悪いとかを、前もって知ることができ、その検査結果が病気の診断や治療の役に立つと考えられる場合に、遺伝子検査・解析を行います。特に、個々の人で病気のなりやすさや薬に対する反応を予測することができれば、使用する薬の量や投与の仕方を前もって知ることができるものと考えられます。薬を効く人に効く量を投与する、いわゆる「テーラー・メイドの医療」という、より効率的で効果の期待できる医療が可能になります。病気の成り立ちや薬の効果に関係する遺伝子は数多くありますが、まだ、どの病気にはどの遺伝子を知ると良いのか、多くのことが分かっておりません。そこで、わたくしどもの遺伝子検査・解析の第 1 の目的は、遺伝病を見つけることではなく、各個人に対する薬の効き方や病気のなりやすさを決めている因子を見つけるために遺伝子の解析を行うことにあります。また、これから服用していただく  $\beta$  遮断薬は、欧米での臨床試験により、服用すると心臓の働きがよくなり、長生きできるとの結果が報告されています。しかし同時に、 $\beta$  遮断薬の体内での代謝には欧米人と日本人とでは、人種差が大きく、また、同じ人種でも個人差が大きいことが分かっています。一方、どのような人で効いて、逆にどのような人では副作用が現れやすいか検討段階にあります。一般的には、70% 程度の方で効果が期待でき、10-20% の人では効果が期待できず、同じく 10-20% の人ではかえって症状が悪化することも知られています。わたくしどもの遺伝子検査・解析の第 2 の目的は、心不全の患者さんで、どれほどの量の  $\beta$  遮断薬を服用すると、副作用なく、より良い効果を得ることができるかを遺伝子検査に

よって知ることです。

- **検査の方法**：遺伝子の解析は、皆様から通常の検査用採血と同じ、献血の時の 40 分の 1 程度（約 10 ml）の血液を採らせていただき分析することで可能です。採血は、病気の方に一般的に行っていることで特殊なことではありません。血液の主に白血球から DNA を取り出し、保存します。保存や管理の段階では個人情報が漏れないよう万全の体制を整えます。具体的には、プライバシー保護のため、血液を採取した後で、遺伝子解析に用いる資料に番号を付け、どなたの血液であるか分からないように匿名化し、整理・保存します。氏名・番号の管理には個人識別情報管理者（米澤 一也 医学部附属病院循環器科助手）を置き、守秘義務を厳格に確保します。さらに、検査から得られた成績を公表する場合でも、個人名が漏れることがないようにし、個人のプライバシーの保護については充分配慮します。また、記載されている目的以外に使用されることはありません。遺伝子解析用の検査以外に、薬物の血液中の濃度を調べたりしますが、遺伝子解析以外は心不全患者さんに通常行う検査を行います。
- **検査の外部委託**：遺伝子検査の項目によっては北大病院（医学研究科を含む）で分析できないものがあります。その場合、検査・解析を行っている他の検査機関や研究施設に依頼することがあります。
- **検査の費用**：研究目的で検査を行うものについては、あなた或いはご家族に経済的な負担をお掛けすることはありません。また、謝金もありません。それ以外で、費用の負担が必要な場合は具体的に説明いたします。
- **遺伝子検査・解析結果の説明**：結果が出るまでには時間がかかります。解析結果は、あなたのご希望に応じて主治医がお伝えします。また、遺伝子検査をしても、解析した結果によっては、診断や治療には直接繋がらない場合も考えられます。直接の利益は皆様には還元されない場合でも、薬の丁度良い適切な服用方法が分かれば、今後、同じ病気で苦しんでいる人へも多大な貢献ができる可能性があります。
- **遺伝子検査の利益と不利益、およびプライバシーの保護**：遺伝子検査・解析によって病気の診断が確定した場合や治療に結びつけられる場合、病気に合わせた対策をたてやすくなり、また、治療に用いる薬剤や量を決めやすくなります。その一方で、検査結果をあなた以外の人を知ることにより、就職・結婚・保険への加入・ご家族の不安など、予測できない不利益をこうむる可能性をご心配になるかも知れませんが、今回の遺伝子検査は、遺伝子の変化が病気になるかどうかではなく、遺伝子の性質の違いを解析するためのものです。あなたおよびご家族が不利益をこうむらないように、あなたの血液試料と検査結果は循環器科で匿名化して保管し、試料と検査結果のみからあなたを特定できないようにいたします。また、あなた（未成年の場合は代諾者）の同意がない限り、個人の検査結果を決して他の人にはお知らせしません。また、電話などによる外部からの問い合わせにも応じません。

- **検査の任意性、同意撤回の自由**：ご自身の血液を遺伝子解析に使用することを許可するかどうかは、あなた自身の自由意思でお決め下さい。遺伝子解析のための検査を受けるかどうかは、あくまでも自由です。遺伝子検査・解析に同意されなくとも何ら不利益を受けるものではありません。遺伝子解析のための検査に同意した後でも、いつでもその同意を撤回することができますし、そのことによって何ら不利益を受けるものではありません。
- **遺伝子検査の代わりとなる検査**：各個人の最も適切な服用量をあらかじめ知るためには、遺伝子解析することが現在、最も有効と考えられることは先に述べた通りです。それに代わりうる有効な方法がないのも現状です。また、この検査は通常の採血検査と同じで、それ以上の危険性はありません。
- **学術発表など**：遺伝子の分析結果や病気に関する情報は病気に関する基礎資料として利用され、学会や医学雑誌などで発表されることがあります。この場合、すでにお話ししたように個人情報はすべて匿名化しますので、個人が特定されることはありません。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しません。
- **記録の保管・管理・責任者**：検査・解析結果は循環器科で厳重に保管管理いたします。個人識別情報管理者（米沢一也・北海道大学医学部附属病院・助手）が責任をもって情報管理を行います。また、個人情報以外の本件に関する全体の情報管理は（岡本 洋・北海道大学医学部附属病院・講師）が責任をもって行います。
- **残った試料の取り扱いと研究協力の依頼**：検査・解析後に残った試料は原則として匿名化して破棄します。また、検査の結果、診断に至らなかったりした場合においては、5年を限度として保管した上で破棄します。ただし、もしあなたの同意が得られれば、この貴重な試料を今後の遺伝子解析研究のために大切に使用させていただきたいと思っております。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いたします。試料は匿名化しておりますので、試料からあなたが特定されることはありません。試料の今後の研究利用に同意いただけましたら、別紙の「保存と使用」に関する同意事項に協力意志を表明していただくようお願い申し上げます。
- **遺伝カウンセリング**：もし、あなたの病気のことや遺伝の問題に関して不安に思うことがあったり、相談したいことがありましたら、遠慮なく主治医に申し出てください。遺伝カウンセリングを受けることができます。

これ以外に、わからないことがありましたら何でも説明担当者や主治医に聞いてください。

平成 年 月 日

様

説明者 北海道大学医学部附属病院循環器科 \_\_\_\_\_

連絡先 札幌市北区北15条西7丁目北海道大学医学部附属病院循環器科

TEL: 011-7116-1161 (内線6973)

FAX: 011-706-7874



心不全の個別医療のための遺伝子解析に関する研究  
—血液の採取、保存と使用に関する同意書—

北海道大学医学部附属病院院長 杉原 平樹 殿

担当医師 \_\_\_\_\_先生

I. 私は、遺伝子検査を含めた検査の目的及び方法、また、その内容について充分説明を受け了解いたしました。（説明を受け、理解された項目□内にレ点を付けて下さい。）

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

II. I. ですべての項目に印をお付けいただいた方は、次をお読みいただき同意いただける項目の□に  
レ点をお付け下さい。

- 血液を今回の「遺伝子解析研究」に限定して使用しても良い。
- 血液を今後の「遺伝子解析研究」を含む医学研究のために使用しても良い。

上記の条件で、医学研究のための血液の「保存と使用」を承諾致します。

平成 年 月 日

住所 \_\_\_\_\_  
氏名 \_\_\_\_\_  
電話番号 \_\_\_\_\_

血液を提供する本人の署名または記名・捺印  
(代諾者の場合は血液を提供される方の記名をお願いします。)

代諾者の場合：本人との関係 ( \_\_\_\_\_ )

氏名・住所・電話番号 (代諾者の場合、代諾者のもの)

住所 \_\_\_\_\_  
氏名 \_\_\_\_\_  
電話番号 \_\_\_\_\_

説明者 \_\_\_\_\_

所属・職名 北海道大学医学部附属病院循環器科・ \_\_\_\_\_

署名 (または記名・捺印) \_\_\_\_\_

## VIII. J-CHF アンケート結果報告

関係各位

「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」についての御案内

謹啓

時下、先生におかれましては益々ご健勝のこととお慶び申し上げます。

さて、我が国における EBM 確立のためにも医師主導による大規模臨床試験の必要性が指摘される状況にあります。日本循環器学会を中心としてご検討いただき、心不全領域における大規模臨床試験の概要案がまとまりました。さらに、厚生労働省にも協力を依頼していたところ、厚生労働省科学研究費補助金「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」(H14-効果(生活)-026)として採択されました。

そこで、今般、日本循環器学会が後援する自主研究として、「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」 英文名: Assessment of Beta-Blocker Treatment in Japanese Patients with Chronic Heart Failure (略称: J-CHF) を立ち上げる運びとなりました。中央委員、各地区代表委員の諸先生のご推薦、従来の臨床試験実績などを参考にさせていただき、全国 300 施設とともに貴施設にご参加をお願いすることになりました。ここに、本試験の研究計画概要案など関係資料を同封致しますので、本試験をご理解いただき、是非ご参加につきご検討いただきたく存じます。後日、再度諾否のご確認をさせていただきます。

甚だ急なお願いではありますが、同封しましたアンケート調査にご協力いただき、3月21日までにご返送の程お願いできれば幸いです。

最後になりますが、先生の益々のご発展とご健勝をお祈り申し上げます。

敬白

平成 15 年 3 月 吉日

北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学 北嶋 顕

TEL 011-706- 6973、 FAX 011-706-7874

担当者 E-mail アドレス: okamoto@hucc.hokudai.ac.jp

添付資料

(略称: J-CHF) の試験計画概要案