

本試験は今後下記の予定となっております。

1. 日本循環器学会評議員会、総会での承認を経て、循環器学会ホームページでの御案内  
評議員会：第 67 回日本循環器学会学術集会初日)
2. J-CHF 第 1 回運営委員会（全国 28 施設の支部代表者会議）  
開催日時：3 月 29 日（土）  
午後 6 時半から（第 67 回日本循環器学会学術集会 2 日目）
3. J-CHF 第 1 回全国施設説明会議（Kick-off Meeting）（予定）  
開催日時：7 月 5 日（土）昼  
場所：パシフィコ横浜

返信用 FAX To: 011-706-7874

(恐縮ですが、3月21日までにお願ひ申し上げます。)

北海道大学医学研究科循環病態内科学 北畠 顕 行

「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」(略称:J-CHF)参加に際してのアンケート調査(□内にレ点をご記入下さい。)

1. 本研究は日本循環器学会の後援を受けた自主研究です。  
本研究に、
  - 1) 参加する。
  - 2) 参加の方向で検討する。
  - 3) 参加しない。

設問1.で1)参加する、2)参加の方向で検討する。とお答えいただいた場合のみ、以下の設問にお答え下さい。

2. 本研究は、 $\beta$ 遮断薬カルベジロール4用量による多施設共同オープン・ラベル無作為化群間並行比較試験です。採用薬剤などの面で試験参加が可能かどうかお聞きします。院内処方・院外処方を通じて、試験期間中1.25mg錠、2.5mg錠、10mg錠(カルベジロール各用量含有フィルムコート錠)の各剤形の処方は可能でしょうか。
  - 可能
  - 不可能
3. 本研究では、北大IRB(臨床試験審査委員会)を中央IRBとして位置付けし、できるだけ各施設に負担がかからないように進めたいと考えております。北大としてはIRBがある施設、あるいは、関連施設にIRBが備わっている施設の場合、中央IRBとなることが可能です。そこで、貴院におけるIRBについてお聞きします。(この内容は是非貴院の治験センターにもお問い合わせください。)

北大の IRB を中央 IRB とすることは可能ですか。

- (1) 可能  
 (2) いいえ  
 (3) 条件がある ( )

上記で (2)、(3) の場合、貴院で IRB の手続きをしていただくことになりま  
 す。もし、必要なお手伝いがあればご記入下さい。

( )

4. 本試験では、症例登録、データ入力をすべて各施設において Web 上のホームページで  
 行う予定です。Web 登録は可能でしょうか。

可能  不可能

5. 本研究は、自主研究で、保険診療の枠の中で行い、しかも、医師主導の臨床試験です。  
 貴院との契約は必要でしょうか。

はい  いいえ ( )

6. 本研究では、財源も限られております。あくまでもご意見として承ることができれば  
 幸いです。貴院との契約上、研究費を支払は必要でしょうか。

はい  いいえ

7. 本研究では、サブ・スタディを計画中です。(計画案には、ゲノム解析試験の説明だ  
 けが示されています。以下のサブ・スタディに参加するかどうかお聞きします。)

参加したい

- 1) ゲノム解析：アドレナリン作動性受容体、チトクローム P450 の  
 遺伝子多型による  $\beta$  遮断薬療法有効例・無効例の解析。  
 2) 血液：心筋炎症・線維化マーカーと、心不全の重症度との相関。  
 3) 心エコー：ドプラ法を用いた左室拡張動態指標による評価。  
 4) 心電図解析：慢性心不全患者の QT 時間の変動、および  
 $\beta$  遮断薬治療による変化の解析。  
 5) 核医学：(MIBG シンチ)

8. 本日送付した計画案は、あくまで仮のもので、今後意見を集約した上で  
プロトコール委員会を中心として検討され、作成される予定です。今後の  
参考までに、計画案に対するご意見・疑問点をお教えてください。

- 1) 研究デザインについて
  
- 2) 観察期間と項目について
  
- 3) 研究対象の薬剤と用量について
  
- 4) エンドポイントについて
  
- 5) その他

ご協力ありがとうございました。

貴機関名・職名 \_\_\_\_\_

FAX: \_\_\_\_\_

e-mail: \_\_\_\_\_

ご芳名 \_\_\_\_\_

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

アンケート集計結果報告

平成 15 年 3 月 29 日

J-CHF 第 1 回運営委員会

福岡国際センター

1. はじめに

第 1 回 J-CHF 運営委員会に先立ち、全国 300 施設を対象に、郵送にて本臨床試験に関するアンケート調査を行った。300 施設のうち、174 施設よりアンケート調査につき回答をいただき、回答率は 58% であった。なお、回答は FAX による返信にて回収した。

2. 本臨床試験への参加について

81 施設 (47%) より参加との回答を、70 施設 (40%) より参加の方向との回答が得られた。全体で 87% の施設が本臨床試験に参加の方向で検討していた。その他の 23 施設 (13%) は参加しないとの回答であった。その理由であるが、他の $\beta$ 遮断薬を用いる臨床治験を行っている事をあげているものがあった。

3. 本臨床試験の研究デザイン全体への意見

アンケートでは本臨床試験の研究デザインの全体について、「対照群の設定が見られない事と無作為性の確保が無い事を改善する必要があると思います。」、「4 群と群数が多いので dose dependency を有意に出しにくいかもしれません。」との意見があった。また、「この研究の必要性は十分理解できますが、治験コーディネーターのいない一般病院にとっては説明等の負担が大きすぎます。」、「診療現場の医師患者にとって無理のないデザインになるようにお願いします。そのことが患者数の増加にもつながると思います。」、「サブスタディーが多く実行可能でしょうか。」等、現場での負担軽減のためプロトコルの簡素化について 4 施設より要望があった。

ただし、本臨床試験を実施すること自体に関する反対意見はなかった。また、「ヘルシンキ宣言を遵守する旨を試験計画書に盛り込むことは可能でしょうか？」との意見があった。

4. 使用薬剤と使用量について

本試験においては試験薬としてカルベジロール (アーチスト) を用いる事としているが、「アーチストは $\alpha$   $\beta$  遮断薬で純粋な $\beta$  遮断薬ではありません。Title の文字通りかすると $\beta$ -selective な ISA (ー) のもの、例えばメインテートの方が良い様に思います。」との意見が 1 施設よりあったが、その他、カルベジロールの使用に関して反対はなかった。

一方、カルベジロールの使用量については、多くの意見が寄せられた。FAX により寄せられた意見の中には「1. 25mg /day が最大量として固定されるなら問題がある。我々の施設では可能な限り 5mg/day

以上に dose up している。1.25mg /day の効果に疑問があり、用量設定が 1.25mg /day で固定される対象が出るなら参加は見合わせる。2.5mg /day で有効性が同等なら、次に 1.25mg/day を試みても良いと思いますが。」、「β遮断薬の心不全に対する投与が class I となり、カルベジロールが現在保険承認されている段階でプラセボ群に近い 1.25mg /day 群を設定する必要があるでしょうか？また、倫理的に問題はないか？」等、1.25mg /day 群の設定については他 5 施設より意見が寄せられた。また、10mg /day 群、40mg /day 群をもうけてはとの意見が 4 施設より寄せられた。

尚、カルベジロールの各剤形が処方可能かどうかの件については、33%の施設で全剤形の処方ではできないとのことであったが、この中には散剤としてならば、もしくは院外であれば可能である施設が含まれていた。

#### 5. 観察期間について

観察期間については、6 施設より観察期間を 2 年ないしは 3 年ともう少し長くしてはとの意見があった。

#### 6. 観察項目について

「心不全の評価項目が生化学に片寄りすぎている。最も重要な peakVO<sub>2</sub> が抜けており、サブスタディーとして是非追加していただきたい。」、「運動能（身体活動能）評価を是非いれてください。」等、評価項目が生化学に片寄りすぎており、運動対応能の追加が望ましい旨の指摘があった。他に「心プールシンチについてですがこれは（心筋シンチによる）QGS で可でしょうか。」との意見があった。サブスタディーでは「β遮断薬未変化体濃度の測定方法やコストについて。」、「MIBG etc は高価かつ保険査定される可能性もある。」等の質問・指摘があった。

#### 7. サブスタディーについて

サブスタディーへの参加については、項目としてゲノム解析、心筋炎症・繊維化マーカー、心エコー、心電図解析、核医学のそれぞれについて質問を行った。ゲノム解析には 63 施設（36%）、心筋炎症・繊維化マーカーには 89 施設（51%）、心エコーには 102 施設（59%）、心電図解析には 69 施設（40%）、核医学には 76 施設（44%）が参加を希望された。

#### 8. 北海道大学の IRB を中央 IRB にする件に関して

北大の IRB を中央 IRB とする件についてですが、63 施設（37%）が可能、39 施設（22%）が条件付で可能、40 施設（23%）が中央 IRB とする事はできないとの回答であった。

#### 9. 本臨床試験に関する契約について

契約に関しましてですが、100 施設（57%）で必要、43 施設（25%）不要とのことであった。

#### 10. 本臨床試験に対する研究費の支払いに関して

本研究に関する研究費の支払いについては、69 施設 (40%) で必要、69 施設 (40%) で不要との回答であった。必要である理由については、「良いエビデンスは診療のかたさまで得られないと考えています。当院では CRC が全て手配しますので CRC 費用が必要となります。」、「医師にすべての項目の記載とフォローアップを任せるのは困難。Research nurse は必須です。また、良い研究には金銭的 back-up も不可欠です。」など CRC 費用として必要であるとの意見があった。

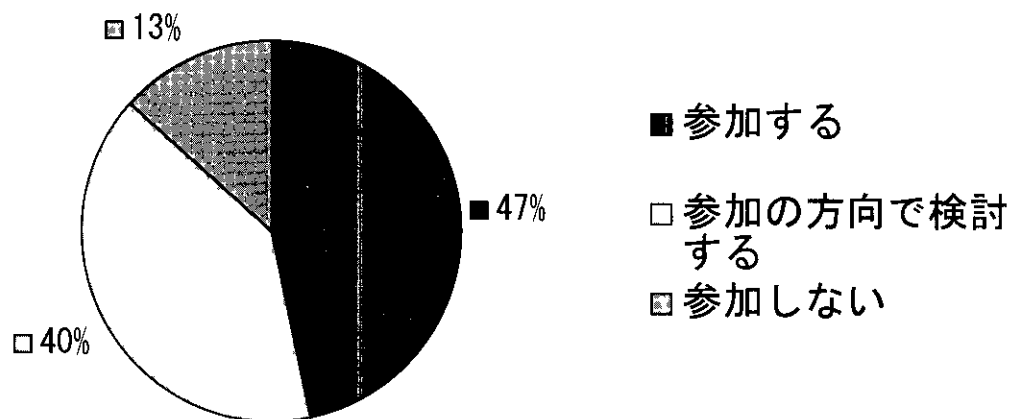
#### 1 1. その他

有害事象時の補償についての質問が 2 施設よりあった。

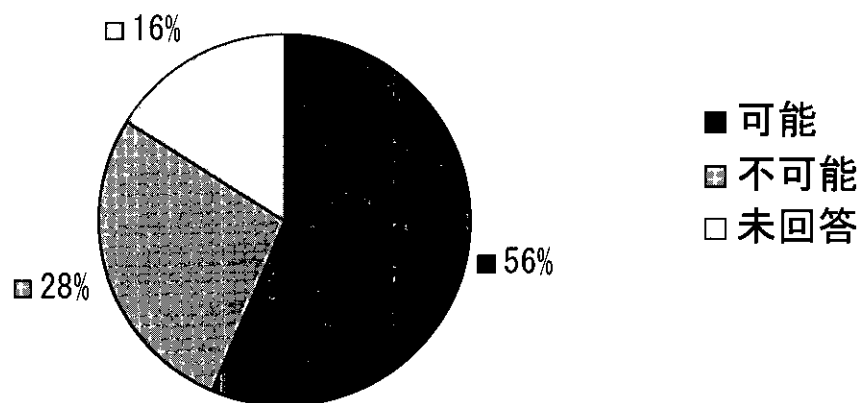
#### 1 2. まとめ

多くの施設が本臨床試験に参加の方向で検討しており、本臨床試験の実施に関する反対意見はなかった。しかし、カルベジロールの使用量に関しては、1.25 mg/day 群の設定には多くの意見が寄せられた。また、IRB、契約、研究費については、医師主導による大規模臨床試験の前例がなく、判断に苦慮したためか未回答が多く見られた

## J-CHFへの参加について

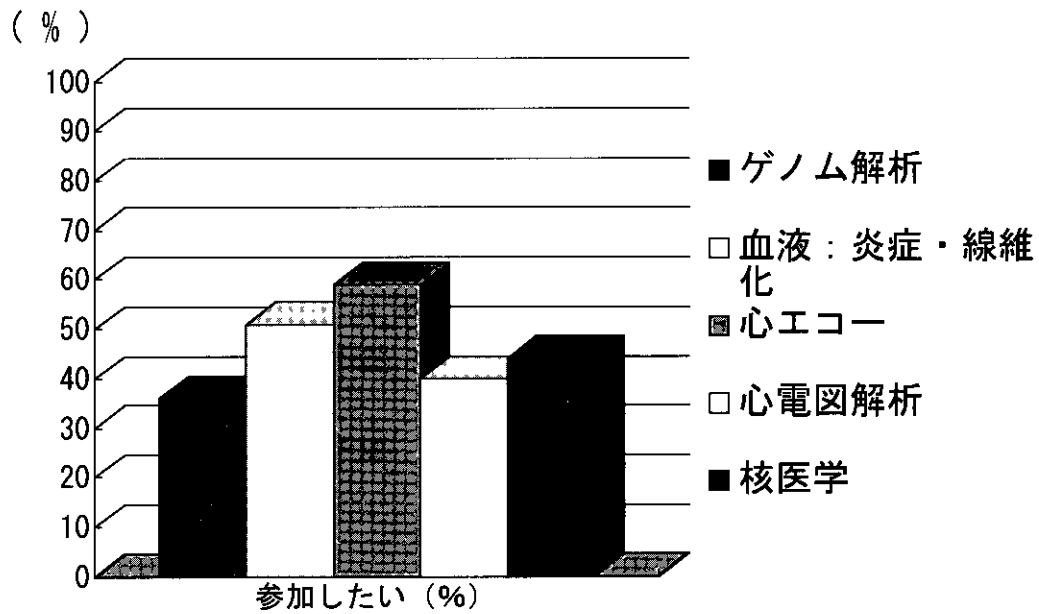


## 1. 25mg、2. 5mg、10mgの各剤形は処方可能か？

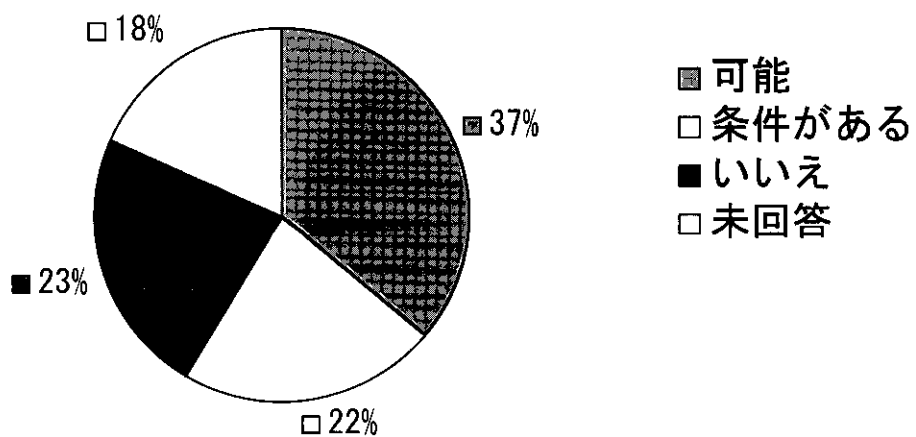




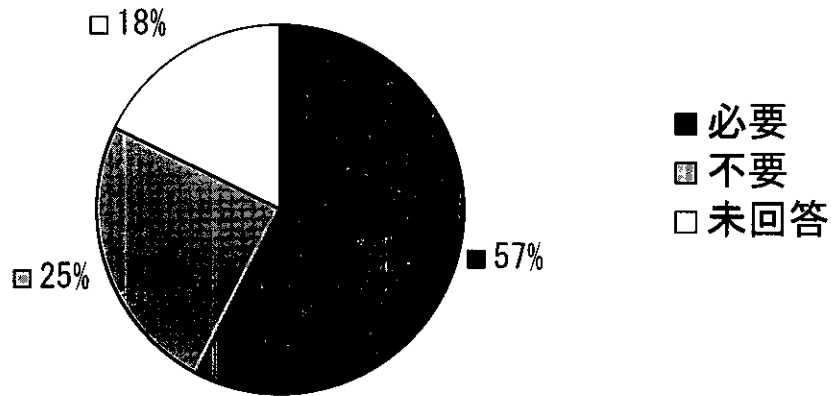
## サブ・スタディーについて



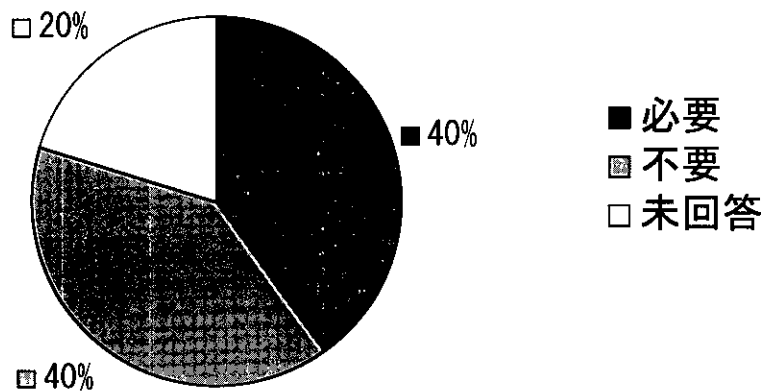
## 北海道大学のIRBを中央IRBとすることは可能ですか？



## 貴院との契約は必要でしょうか？



## 研究費の支払いは必要でしょうか？



## IX. 厚生成果発表会

Feb 24, 2003  
研究成果研究会

# 慢性心不全における $\beta$ 遮断薬の至適用量と 治療効果に関する大規模臨床試験 (公募課題番号) (14172101)

北畠 顕

北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学

## 背景

- 1) 欧米で、MERIT-HF, CIBIS-II, COPERNICUSという一連の大規模臨床試験の結果、慢性心不全における $\beta$ 遮断薬の生命予後改善効果が確認され、最も効果的な治療法の一つとして期待されている。
- 2) 本邦でも、MUCHA試験の結果、 $\beta$ 遮断薬カルベジロールにおいて、軽症から中等症の慢性心不全において、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。しかし、低用量で十分か、高用量の投与が必要かについては結論が出されなかった。
- 3) 心不全の疾患背景、重症度、死亡率、 $\beta$ 遮断薬に対する反応性には著しい人種差が存在する。
- 4) 薬剤を効率的にしかも個別的な治療展開を可能にするためには、日本人における $\beta$ 遮断薬の至適用量を知り、治療効果判定に関する基準を確立することが必要と考えられる。

## 試験の概要

名称：「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」

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

位置付け：日本循環器学会が後援する自主研究

目的：慢性心不全患者を対象として、

- 1) カルベジロール4用量群の有効性、安全性の比較による至適用を知ること
- 2) 有効用量におけるレスポonder、ノンレスポonderの患者の背景検索を行い、レスポonderを知ること

対象：慢性心不全患者（NYHA IIM-III度） 1000症例

## 試験方法

多施設共同、無作為化、群間並行比較試験

使用薬剤、投与方法および投与量：

$\beta$  遮断薬カルベジロール1.25, 2.5, 5, 20mg/日  
4群による無作為化割付

## 選択基準

- 1) 基礎疾患  
症状の安定した慢性心不全患者。  
(安定の定義：試用期開始前1ヵ月間でNYHA心機能分類に変動がないこととする。)
- 2) 重症度  
NYHA心機能分類：Ⅱ<sub>M</sub>およびⅢ  
(但し、試用期開始前1ヵ月間は安定していること。)  
EF：40%以下
- 3) 年齢  
観察期開始時の年齢は20歳以上80歳未満とする。
- 4) 入院・外来  
問わない。  
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  
問わない。

## 除外基準（以下に該当する患者は対象から除外する。）

- 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) 肥大型心筋症（拡張相肥大型心筋症を除く）、拘束型心筋症、不整脈原性右室心筋症
- 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、徐脈（50拍/分未満）またはⅡ度以上の房室ブロックのある患者
- 5) 発症後3ヵ月以内の急性心筋梗塞
- 6) 不安定狭心症または冠攣縮性・安静狭心症
- 7) 観察期開始前3ヵ月以内にCABGを、また6ヵ月以内にPTCAを施行した患者、あるいは試験期間中にPTCA、CABGの予定がある患者
- 8) 重篤な脳血管障害を有する患者
- 9) 肺性心
- 10) 気管支喘息あるいはその他慢性呼吸器疾患を有する患者
- 11) レイノー症候群、間歇性跛行症
- 12) コントロール困難な糖尿病患者
- 13) 重篤な以下の疾患を合併した患者  
腎障害、肝障害、貧血、癌など
- 14) 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
- 15) 薬物過敏症の既往のある患者
- 16) 文書による同意の得られない患者
- 17) 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

## 患者の同意

本試験の実施に際し、観察期開始前に患者本人に対して説明資料を参考に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、同意書は保管し、同意年月日を症例記録に記載する。

- 1) 試験の参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと
- 2) 試験の参加に同意した場合でも、随時これを撤回できること（但し、試験への参加を中止する場合も担当医師の指示に従うこと）
- 3) 試験の目的および方法
- 4) 予期される効果および副作用
- 5) 当該疾患に対する他の治療方法の有無およびその内容
- 6) 人権の保護に関し必要な事項

### 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 加藤 絳之 殿  
担当医師 \_\_\_\_\_先生

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口には点をお付け下さい。

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） \_\_\_\_\_

## 観察および検査実施項目

(用量解析試験)

- a) 自覚症状
- b) 重症度 NYHA心機能分類 (I~IV度)
- c) 身体活動能力指数
- d) 身体所見
- e) 血圧・心拍数
- f) 体重
- g) 検査所見
  - 1. 胸部X線
  - 2. 安静時12誘導心電図
  - 3. ホルター心電図 (可能な場合実施)
  - 4. 心エコー図
  - 5. 核医学的検査 (可能な場合実施)
  - 6. 血液学的検査: 生化学的検査 (BNP含む), 尿検査
  - 7.  $\beta$ 遮断薬未変化体濃度 (PK解析)

## サブ・スタディによる観察および検査実施項目

- 1. 血液学的検討
  - 1) 心筋炎症マーカー(酸化ストレス, 炎症性サイトカイン, 高感度CRP, 心筋線維化マーカー)
- 2. 生理学的・核医学的検討
  - 1) ドプラ法を用いた左室拡張動態指標による評価
  - 2) OGTT前後のECG上QT時間の変化による電氣的リモデリング
  - 3) 核医学的検討 (MIBGシンチ)
- 3. 遺伝子多型性解析
  - 1) CYC2D6及びCYC2C9遺伝子多型性の検討
  - 2)  $\beta$ 1受容体 (Ser49Gly, Arg389Gly)、 $\beta$ 2受容体 (Arg16Gly, Thr164Ile, Glu27Gln)
  - 3) ACE遺伝子多型性
  - 4) MMP遺伝子多型性 (MMP-1, 3, 9, 12)
  - 5) ミトコンドリア・酸化ストレス関連遺伝子多型性



# 評価項目

## Composite Endpoint

主要評価項目（プライマリー・エンドポイント）：心事故

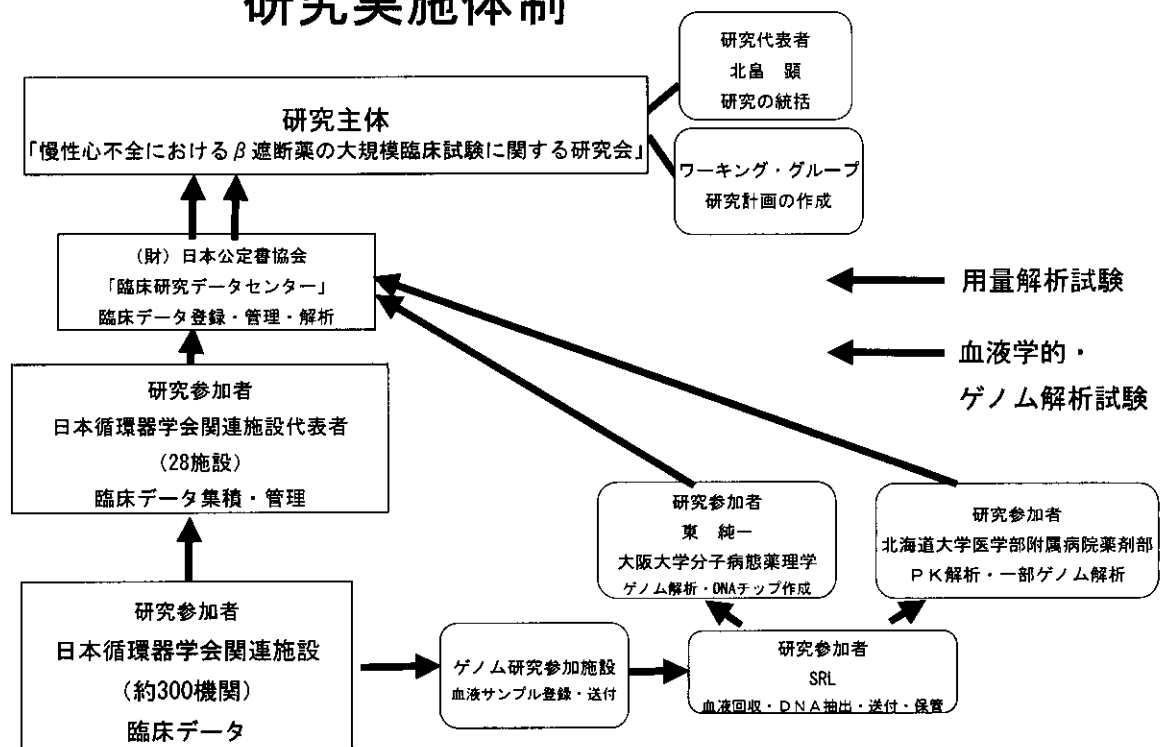
- 1) 死亡または心不全の悪化による入院
- 2) 心不全死、突然死（不整脈を含む）

副次的評価項目（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追加・増量
- 4) 全入院
- 5) SASIMet以上の悪化、NYHA心機能分類1度以上の悪化
- 6) 左室駆出率

安全性評価項目：血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査（定性）

# 研究実施体制



## 試験体制 全国地区別代表施設一覧

北海道	北海道大学循環器病態内科学	北畠 顕
東北	東北大学内科病態学(循環器病態学)	白土 邦男
	福島県立医科大学内科学第1	丸山 幸夫
	岩手医科大学内科学第2	平盛 勝彦
関東・甲信越	筑波大学医学専門学群内科学(循環器)	山口 巖三
	東京大学医学部循環器内科	永井 良三
	慶応大学医学部内科学	小川 聡宏
	東京女子医大附属日本心臓血圧研究所循環器内科学	笠貫 宏正
	東京慈恵会医大医学部内科学	望月 正武
	駿河台日本大医院内科学(内科2)	上松 勝男
	北里大学医学部内科学(Ⅱ)	和泉 徹
	日本医科大学医学部内科学第1	高野 照夫
	横浜市立大学医学部内科学第2	梅村 敏
東海	金沢医科大学医学部循環器内科学	竹越 襄房
	新潟大学医学部器官制御医学	相澤 義久
	岐阜大学大学院医学研究科再生医科学専攻	藤原 久義
近畿	大阪大学医学部病態情報内科学	堀 正二
	国立循環器病センター	宮武 邦男
	大阪市立大学医学部循環器病態内科学	吉川 純一
	神戸大学医学部循環呼吸器病態学	横山 光宏
	京都大学医学部臨床生体制御医学(加齢医学)	北 徹
中国	山口大学医学部器官制御医科学(内科学第2)	松崎 益徳
	岡山大学医学部循環器内科	大江 透
四国	高知医科大学医学部老年病学	土居 義典
	愛媛大学医学部第二内科	檜垣 賢男
九州	九州大学医学部循環器内科	竹下 彰
	鹿児島大学医学部内科学第1	鄭 忠和
	久留米大学医学部内科学第3	今泉 勉

### ゲノム解析(日本臨床薬理学会)

東 純一 大阪大学大学院薬学研究科臨床薬効解析学分野 教授  
症例検討委員(Endpoint Classification Committee)

大橋 靖雄 東京大学医学系研究科疫学・予防保険学 教授  
試験・解析センター(Administration and Monitoring Office)

山崎 力 東京大学医学部薬剤疫学 助教授  
臨床研究データセンター

### ワーキング・グループ

吉川 勉 (慶応大学呼吸・循環内科学)

増山 理 (大阪大学病態情報内科学)

筒井裕之 (九州大学循環器内科学)

山崎 力 (東京大学医学部薬剤疫学)

岡本 洋 (北海道大学循環病態内科学)

参加施設：日循関連施設など約300施設

## 医師主導の臨床研究に係わる補償・賠償について

### 1. 賠償責任に関して

(社)日本循環器学会 勤務医師賠償責任保険に加入を前提に1施設につき、年間5万円を補助。

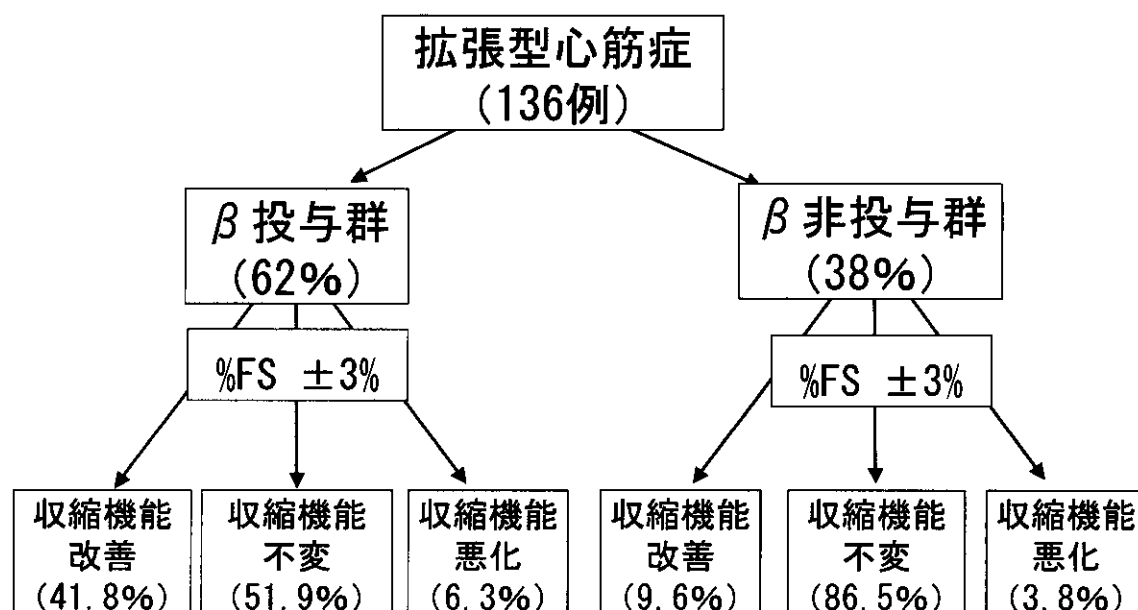
個々の施設で(社)日本循環器学会 勤務医師賠償責任保険(安田火災海上保険)に加入。(加入資格は日循会員で病院、診療所、医院等に勤務している方で、常勤の病院のみならず出張診療、外部の医療施設における医療事故など、また、加入医師の直接指揮下にある看護婦、技師などによる事故にも対応、対人1事故につき1億円の保険金額)

保険料：医師1名あたり1年間40,660円

### 2. 薬剤副作用に関して

副作用によって一定レベル以上の健康被害が生じた場合に、医療費等の諸給付について、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)を利用していただく。

## $\beta$ 遮断薬による収縮機能の改善



## 拡張型心筋症とβ遮断薬

登録：エコー台帳、%FS<23%、LVDd>50mm、CAG：Intact  
 症例数：136例、年齢：平均57±13歳（19歳から88歳）、  
 性別：男性103例、女性33例  
 初診時NYHA I：II：III：IV 23：64：9：4%  
 服用薬剤：β（+）and ACEI（+）：37%、β（+）or  
 ACEI（+）：60%  
 β（-）and ACEI（-）：3%（ACEI：ARB含む）  
 死亡：136例中24例（心臓死、19例、内心不全死14例、突然死5例）  
 β遮断薬非導入群：52例（死亡12例）  
 β遮断薬導入群：84例（導入率62%）、（死亡12例）  
 metoprolol：28例（平均35.3mg）  
 carvedilol：43例（平均12.7mg）  
 bisoprolol：8例（平均3.4mg）

