

厚生労働科学研究費補助金  
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

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

H15-効果(生活)-022

平成15年度 総括研究報告書

平成16年3月

主任研究者 北 畠 顕

## 目 次

I. 研究班員	5
II. 総括研究報告	9
北海道大学大学院医学研究科教授 北 畠 顕	
III. 試験計画書	13
IV. 別添資料集	53
V. J-CHF ホームページ	149
VI. J-CHF パンフレット	209

# I. 研究班員

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）  
研究計画書

研究課題：慢性心不全における  $\beta$  遮断薬による治療法確立の為の大規模臨床試験

I. 研究班員

北島 顕	北海道大学大学院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内科学教授
上松瀬勝男	駿河台日本大学病院循環器科(内科 2)部長
木之下正彦	矢橋中央病院院長
白土 邦男	東北大学大学院医学系研究科内科病態学(循環器病態学)教授
筒井 裕之	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(循環器病態学)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
山口 徹	虎の門病院院長
横山 光宏	神戸大学大学院医学系研究科循環呼吸器病態学教授
松崎 益徳	山口大学医学部器官制御医科学(内科学第 2)教授
丸山 幸夫	福島県立医科大学医学部内科学第 1 教授
山崎 力	東京大学大学院医学系研究科バイオインフォマティクス教授
事務局：岡本 洋	北海道大学医学部附属病院循環器内科講師

## Ⅱ. 総括研究報告

研究課題：慢性心不全における $\beta$ 遮断薬による治療法確立の為の大規模臨床試験

主任研究者 北島 顕  
北海道大学大学院医学研究科 教授

本研究は、効果的医療技術の確立推進臨床研究事業の一環として、心不全の $\beta$ 遮断薬による薬物治療を取り上げ、日本人の特性に配慮した至適用量を確認し、さらに、至適用量におけるレスポンド、ノンレスポンド解析を行い、EBMに基づいた効率的、個別的治療方法を確立することを目的とした。欧米では、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。しかし、心不全の疾患背景、重症度、死亡率などにおいて、我が国と欧米とは大きく異なり、かつ、 $\beta$ 遮断薬に対する反応性には著しい人種差が存在することが知られている。また、 $\beta$ 遮断薬の心不全における処方率は今なお低く、用法・用量は施設毎に異なり、定まった投与方法は確立していない。薬剤を効率的にしかも個別的「テーラー・メイド」の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、すなわち、我が国独自のEBMを展開することが医療上も、厚生労働行政の上でも重要と理解される。本試験の結果、日本人における $\beta$ 遮断薬の使用方法、投与量についての情報が得られ、より安全で効率的な心不全治療が確立することが期待され、厚生労働行政の観点のみならず、実地医家の観点からも、さらには最終的には国民の保健・医療・福祉の向上に貢献することが大いに期待される。

平成 15 年度、研究体制整備に加え、試験研究を行い、研究課題となる臨床試験の妥当性を評価した。当科で登録した拡張型心筋症患者 136 例で $\beta$ 遮断薬投与群 84 例（導入率 62%）と $\beta$ 遮断薬非投与群 52 例について、平均 2461 日観察した。 $\beta$ 遮断薬投与群では改善 36.3%、不変 55.8%、悪化 7.8%と有意にレスポンドが多く、効果は臨床症状の改善、血漿 ANP、BNP 値の低下と相関したが、投与前の心機能、心拍数、血漿 ANP、BNP 値とは相関せず、長期的にレスポンドを予測することは困難であった。 $\beta 1$ 受容体、 $\beta 2$ 受容体などの遺伝子多型性との関連を検討した結果、ACED アレル、NOS3 の変異とレスポンドとの関連を認めた。試験研究の結果、今後の計画を推進していく科学的妥当性が得られた。インフラ・ストラクチャの整備としては、日本循環器学会の後援を得、全国 28 施設からなる地区代表施設（運営推進委員）、安全性評価委員会、イベント評価委員会、プロトコル作成委員会などの分担・責務を確定し、日本循環器学会関連施設約 300 施設からなる試験実施組織のインフラ・ストラクチャを整備した。公定書協会内の臨床データセンターに委託し、インターネットの

Web サイトを開設し、登録画面の整備を行った。試験支援として北海道大学治験センター（中央 IRB）、データマネジメント（臨床研究データセンター）、統計部門でのモニタリングと監査や SMO との契約などインフラ・ストラクチャの整備が行われた。参加施設面として、平成 15 年 7 月には全国施設会議を開き、試験開始が表明された。その後平成 16 年 2 月までに、全国約 200 施設以上が参加表明し、試験体制が整えられた。

### Ⅲ. 試験計画書

## 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)

試験計画書番号：Version V-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6月23日

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 artery bypass graft surgery
CO	Cardiac output
CPX	Cardio-pulmonary exercise test
CTR%	Cardiothoracic ratio
DT	Deceleration time
EF	Ejection fraction
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 (Medical evangelism training & strategies)
MMP	Matrix metalloproteinase
NYHA	New York Heart Association
PCI	Percutaneous coronary intervention
PTCA	Percutaneous transluminal coronary angioplasty
QGS	Quantitative electrocardiogram-gated SPECT
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nder、ノンレスポnder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ことを目的とする。
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	約 300 施設（別添資料 1 に示す。）
対象	<p><b>対象疾患：</b>慢性心不全</p> <p><b>選択基準：</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 基礎疾患：症状の安定した慢性心不全患者（服薬開始前 1 ヶ月～2 ヶ月間で NYHA 心機能分類に変動がない患者）で、観察期間中カルベジロールを投与していない患者。</li> <li>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。</li> <li>3) 年齢：観察期開始時の年齢が 20 歳以上 80 歳未満の患者。</li> <li>4) 入院・外来：入院あるいは外来は問わない。</li> <li>5) 性別：性別は問わない。</li> </ol> <p><b>除外基準：</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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、進行性の心筋炎の患者。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>5) 同意日前 3 ヶ月以内に急性心筋梗塞を発症した患者。</li> <li>6) 不安定狭心症または冠攣縮性・安静狭心症の患者。</li> <li>7) 同意日前 3 ヶ月以内に CABG または、PCI を施行した患者あるいは試験期間中に CABG または PCI の予定がある患者。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>10) 同意日前 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。</li> <li>11) 閉塞性動脈硬化症（ASO）の患者（Fontaine 分類 2 度以上）。</li> <li>12) コントロール困難な糖尿病患者（治療によっても HbA1c8.0%以上が継続する等）。</li> </ol>

	<p>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 以下が持続するなど）。</p> <p>14) 治療でコントロールが困難な甲状腺機能障害を有する患者。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>17) カルベジロール投与が禁忌と考えられる患者。</p> <p>18) 文書による同意の得られない患者。</p> <p>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。</p>						
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>投与スケジュール（表 6.2 参照）</p> <p><b>観察期（ステップ 0.）：</b> 試験薬剤投与開始前，1 ヶ月以上 2 ヶ月以内を観察期とし，服薬開始前 1～2 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症例登録（<a href="http://poppy.ac/j-chf/">http://poppy.ac/j-chf/</a>）を行い，薬剤割付けを受ける（ステップ 0.）。</p> <p><b>用量設定期（ステップ 1.2.3.4.）：</b> 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"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>内容</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.5mg/日群</td> <td>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>5mg/日群</td> <td>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 週間経口投与する（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 5mg（2.5mg 錠 1 回 1 錠，1 日 2 回）へと増量（ステップ 2.）して 1～2 週間投与し，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 週間経口投与する（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 5mg（2.5mg 錠 1 回 1 錠，1 日 2 回）へと増量（ステップ 2.）して 1～2 週間投与し，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 週間経口投与する（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 5mg（2.5mg 錠 1 回 1 錠，1 日 2 回）へと増量（ステップ 2.）して 1～2 週間投与し，固定期（ステップ 5.）に移行する。						

<p style="text-align: center;">用法 および 用量</p>	<p>20mg/日群</p>	<p>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 週間経口投与する (ステップ 1.)。</p> <p>担当医師の判断により忍容性に問題がなければ 5mg (2.5mg 錠 1 回 1 錠, 1 日 2 回) へと増量 (ステップ 2.) して 1~2 週投与する。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>
		<ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>3) ステップ 1. で, 1.25mg 錠の剤形がない場合, 2.5mg 錠を 1/2 錠 1 日 2 回投与する。1.25mg 錠 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。</li> <li>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。)</li> <li>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) を調査表に記入し, 事務局へ送付する。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>8) カルベジロールの投与中止または減量にあたっては, 1 週間程度の期間を設け漸減することが望ましい。</li> </ol>

<p>用法 および 用量</p>	<p><b>固定期（ステップ5.）：</b> 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> <p>1) 担当医師は、固定期に移行する際、(財)日本公定書協会の「臨床研究データセンター」のWebサイト (<a href="http://poppy.ac/j-chf/">http://poppy.ac/j-chf/</a>) 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。</p> <p>2) 「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。</p> <p>3) 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調査票に記入し、事務局へ送付する。</p> <p>4) 固定期終了後はカルベジロール投与継続が望ましいが、用量設定は任意とする。</p>
<p>観察，検査 および 調査項目 (検査スケジュール参照，但し，Webサイトの入力が必要事項のみとする)</p>	<p>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</p> <p>2) 重症度：NYHA 心機能分類（I～IV度）</p> <p>3) 身体活動能力指数（別添資料7）</p> <p>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</p> <p>5) 血圧，心拍数および体重</p> <p>6) 臨床検査</p> <p>i) 血液学的検査，生化学的検査，尿検査，BNP</p> <p>ii) サブスタデイ検査項目（別添資料6 サブスタデイ資料参照） 遺伝子多型性解析 血漿中カルベジロール未変化体濃度 炎症・酸化ストレス・線維化マーカー <math>\beta</math>1 アドレナリン受容体自己抗体</p> <p>7) 理学的検査</p> <p>i) 胸部X線（心胸郭比，胸水，肺うっ血所見）</p> <p>ii) 安静時12誘導心電図</p> <p>iii) ホルター心電図（可能な場合実施）</p> <p>iv) 心エコー図 (LVDD, LVDs, %FS, 左室駆出率) 左室駆出率は，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。</p>

<p>観察, 検査 および 調査項目 (検査スケジュー ール参照)</p>	<p>(但し, 心エコーでの LVEF の算出にあたっては, 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。)</p> <p>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) 心エコー図の画質が不十分な症例や心室壁の局所壁運動異常 (asynergy) を呈する場合には可能な限り本検査法を用いる。 尚, 心筋シンチグラフィによる QGS 計測も可とする。</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 (peakVO<sub>2</sub>), 嫌気閾値 (AT)</p> <p>vii) サブスタディ検査項目 (別添資料 6 サブスタディ資料参照) 心エコー: ドプラ法による左室収縮・拡張動態指標 核医学的検査</p> <p>8) 有害事象 9) 服薬状況</p>
<p>評価項目</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) 心不全の悪化による入院または心不全の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) 心不全死 5) 突然死 (不整脈を含む) 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 9) BNP</p>

<p>評価項目</p>	<p>安全性の評価項目：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 有害事象</li> <li>2) 臨床検査値, BNP</li> </ol> <p>その他の評価項目：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 遺伝子多型性</li> <li>2) 血漿中カルベジロール未変化体濃度</li> <li>3) 炎症・酸化ストレス・線維化マーカー</li> <li>4) 自己抗体 (β 1 アドレナリン受容体)</li> <li>5) 心エコー・ドプラ法による左室収縮・拡張動態</li> <li>6) 核医学的検査</li> </ol>
<p>試験期間</p>	<p>2003年7月5日から2005年12月</p>
<p>倫理</p>	<p>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の理念に準拠、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。</p>



表 6.2 投与スケジュール

	登録前1ヶ月以上 2ヶ月以内	用量設定期 (1~8週間)				固定期 48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.	<p>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.)。担当医師の判断により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.に増量する。</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(ステップ5.)。</p>	
20mg 投与群			2.5mg/日	5mg/日	10mg/日	20mg/日	20mg/日
5mg 投与群			2.5mg/日	5mg/日	5mg/日	5mg/日	5mg/日
2.5mg 投与群			2.5mg/日	2.5mg/日	2.5mg/日	2.5mg/日	2.5mg/日

.....→ 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量

※2.5mg群は1~4週間

1. 背景 .....	26
2. 試験の目的 .....	27
3. 対象 .....	27
3.1. 選択条件 .....	27
3.2. 除外基準 .....	28
4. 患者の同意 .....	29
5. 試験薬 .....	30
6. 試験方法 .....	30
6.1. 試験デザイン .....	30
6.2. 割り付け .....	30
6.3. 投与方法および投与量 .....	30
6.3.1. 観察期（1ヶ月以上2ヶ月以内） .....	30
6.3.2. 症例登録 .....	30
6.3.3. 用量設定期（各ステップ1～2週間） .....	31
6.3.4. 固定期（48週間） .....	32
6.4. 併用薬 .....	32
6.4.1. 併用禁止薬 .....	32
6.4.2. 基礎治療薬・併用可能薬 .....	32
6.4.3. 合併症治療薬 .....	33
7. 観察・検査項目および時期 .....	33
7.1. 自覚症状 .....	34
7.2. 重症度 .....	34
7.3. 身体活動能力指数 .....	34
7.4. 身体所見 .....	34
7.5. 血圧, 心拍数および体重 .....	35
7.6. 臨床検査 .....	35
7.7. 理学的検査所見 .....	35
7.7.1. 胸部X線 .....	36
7.7.2. 安静時12誘導心電図 .....	36
7.7.3. ホルター心電図 .....	36
7.7.4. 心エコー図 .....	36
7.7.5. 核医学的検査 .....	36
7.7.6. 運動負荷検査 .....	36
7.8. サブスタデイ検査項目 .....	36
7.8.1. 遺伝子多型性解析 .....	36
7.8.2. 血漿中カルベジロール未変化体濃度 .....	38
7.8.3. 炎症・酸化ストレス・線維化マーカー .....	38
7.8.4. $\beta$ 1アドレナリン受容体自己抗体 .....	38

7.8.5.	心エコー・ドプラ法による左室収縮・拡張動態	38
7.8.6.	核医学的検査	38
7.9.	有害事象（イベント）	38
7.9.1.	有害事象の定義および取り扱い	38
7.9.2.	イベントの定義および取り扱い	40
7.10.	服薬状況	40
8.	評価項目	40
8.1.	有効性の評価項目	40
9.	脱落および中止の取り扱い	42
9.1	脱落	42
9.2	中止	42
9.3	逸脱	42
10.	目標症例数および試験期間	43
10.1.	目標症例数 1500 例	43
10.1.1.	仮説	43
10.1.2.	目標症例数の設定根拠	43
10.2	試験期間	44
11.	統計解析	44
11.1.	解析データセット	44
11.2.	有効性の評価項目に関する統計解析	44
11.3.	安全性の評価項目に関する統計解析	44
11.4.	その他の評価項目に関する統計解析	44
11.5.	血漿中カルベジロール未変化体濃度に関する解析	45
11.6.	中間解析	45
12.	記録の提出	45
13.	試験計画書の変更，試験の中止	45
13.1.	試験計画書の変更	45
13.2.	試験の中止	45
14.	倫理	45
15.	結果の公表	46
16.	金銭の支払いおよび保険	46
16.1.	健康被害補償および保険	46
16.2.	検査、交通費等の費用に関する金銭の支払い	46
17.	組織	46
17.1.	実施医療機関	46
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	46
17.3.	中央委員会	46
17.4.	運営推進委員会（地区別代表施設）	47

17.5. プロトコール作成委員会	48
17.6. 安全性評価委員会	48
17.7. イベント評価委員会 (Endpoint Classification Committee)	48
17.8. 登録センター (Administration Office)	48
17.9. 解析センター (Monitoring Office)	49
17.10. 遺伝子解析実施施設	49
17.11. 血漿中カルベジロール未変化体濃度測定実施施設	50
17.12. 治験施設支援機関 (SMO)	50
17.13. 監査	50
17.14. 検体の回収・輸送	50
17.15. 後援	51
18. 引用文献	51
緊急連絡先	52