

## 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<sup>1)</sup>して以来多くの検討がなされ、最近の MERIT-HF<sup>2)</sup>、CIBIS-II<sup>3)</sup>、COPERNICUS<sup>4)</sup>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<sup>5)</sup>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 EPOCH<sup>6)</sup> / MUCHA<sup>7)</sup> / ARCH<sup>8)</sup> 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<sup>9)</sup>では、軽-中等症の慢性心不全患者 345 例がカルベジロール 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られ 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、MUCHA<sup>7)</sup>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。COPERNICUS<sup>4)</sup>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) $\beta$ 遮断薬の responder

$\beta$  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<sup>10)</sup>。しかし、従来の検討結果から  $\beta$  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。

$\beta$  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  $\beta$  アドレナリン受容体が考えられる。 $\beta$ 1 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<sup>11)</sup>、 $\beta$ 2 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<sup>12)</sup>。しかし、 $\beta$  遮断薬の responder と  $\beta$  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、 $\beta$  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<sup>13)</sup>。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<sup>14)</sup>。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。これら遺伝子を有するヒトでは常用量の  $\beta$  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・メード) 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、 $\beta$  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、responder, non-responder 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、 $\beta$  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、responder, non-responder 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。

## 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 (薬剤投与開始前 1~2 ヶ月間で NYHA 心機能分類に変動がない患者) のうち、観察期間中カルベジロールを投与していない患者。

安定の定義：薬剤投与開始前 1~2 ヶ月間で NYHA 心機能分類 (表 7-2) 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、進行性の心筋炎の患者。
- 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 ヶ月以内に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。
- 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。
- 11) 閉塞性動脈硬化症（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, 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）
- 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。
- 15) 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある患者\*<sup>1</sup>、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適当と判断した患者。

\*<sup>1</sup> 妊娠が疑われる場合は妊娠検査により妊娠していないことを確認することが望ましい

#### 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（別添資料2）を使用して下記の内容について十分説明し、患者本人の自由意思による同意を文書（別添資料2）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（別添資料3）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（別添資料3）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、同意年月日を調査表に記載し、診療録と共に保管する。

##### ア) 本試験の説明内容

- 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) 遺伝子解析の説明内容

- 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
- 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。試験薬の概要を別添資料4（アーチスト錠の添付文書）に示す。

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（(財)日本公定書協会の「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ィクス教授）は、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0：1ヶ月以上2ヶ月以内）

担当医師は、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、薬剤投与開始前1～2ヵ月間で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、カルベジロールを服薬していないことを確認する。

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)日本公定書協会の「臨床研究データセンター」のWebサイト (<http://poppy.ac/j-chf/>) 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)日本公定書協会の「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（ステップ0.）。

### 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。2.5mg/日群ステップ1.のみ1～4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。
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。

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85mmHg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。

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）を調査表に記入し，事務局へ送付する。

- 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。

#### 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)日本公定書協会の「臨床研究データセンター」の Web サイト (<http://poppy.ac/j-chf/>) 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)日本公定書協会の「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（表 6-2）。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。

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（別添資料 5）

以下の薬剤は観察期から併用を禁止する。

他のβ遮断薬，αβ遮断薬，α遮断薬，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，ジギタリスを含む強心薬，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し、事務局へ送付する。

#### 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し、事務局へ送付する。

### 7. 観察・検査項目および時期

担当医師は、スケジュール表（表 6-1）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。但し、Web サイトでの入力は、必要事項のみとする。

- 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イ資料（別添資料 6）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. 炎症・酸化ストレス・線維化マーカー
4.  $\beta 1$  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イ資料（別添資料 6）を参照。

5. 心エコー・ドプラ法による左室収縮・拡張動態
6. 核医学的検査
- 8) 有害事象（イベント）
- 9) 服薬状況（服薬コンプライアンス）は、服薬手帳にて確認する。

### 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有無を確認し診療録に記録する。また、一部については Web サイト (<http://poppy.ac/j-CHF/>) に入力する。

表 7-1 自覚症状の調査項目

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
----	--

### 7.2. 重症度

担当医師は、NYHA 心機能分類（I～IV 度）を判定し Web サイト (<http://poppy.ac/j-CHF/>) に入力する。

表 7-2 NYHA 心機能分類

Class I	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。通常の身体活動ではとくに疲労，動悸，呼吸困難あるいは狭心症状はきたさない。
Class II	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。 Class II <sub>S</sub> : Slight limitation of physical activity (身体活動の軽度制限) Class II <sub>M</sub> : Moderate limitation of physical activity (身体活動の中等度制限)
Class III	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。
Class IV	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が増加する。

### 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（別添資料 7 参照）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 Web サイト (<http://poppy.ac/j-CHF/>) に入力する。

### 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診療録に記録する。また、一部については Web サイト (<http://poppy.ac/j-CHF/>) に入力する。

表 7-4 身体所見の調査項目

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
----	--

#### 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 Web サイト（<http://poppy.ac/j-CHF/>）に入力する。

担当医師は，体重を測定し Web サイト（<http://poppy.ac/j-CHF/>）に入力する。

#### 7.6. 臨床検査

##### 血液検体の採取と処置

- ・担当医師は，スケジュール表（表 6-1）に定めた時期に，空腹時の静脈血を前腕部皮静脈より採血する。

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。サブスタディ検査項目（7.8）を測定する場合，担当医師は必要な処理を行い，（株）エスアールエルに検体の回収を連絡・依頼する。

##### 臨床検査結果

- ・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診療録に記録する。また，一部を Web サイト（<http://poppy.ac/j-CHF/>）に入力する
- ・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。

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」（別添資料 8）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，中性脂肪，Na，K，Cl
尿検査	蛋白，糖（いずれも定性）
その他	BNP（観察期間中は 2 回測定とする）

#### 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診療録に記録し，一部を Web サイト（<http://poppy.ac/j-CHF/>）に入力する。

表 7-7 理学的検査所見の調査項目

7.7.1. 胸部X線	項目	心胸郭比 (CTR%) , 胸水, 肺うっ血所見
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		左室駆出率は, 米国心エコー図学会の推奨する, 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) , 左室駆出率等 (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。)
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。
7.7.6. 運動耐容能 (運動負荷検査) (可能な場合実施)		CPX 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)) ) 。 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, 最大酸素摂取量 (peakVO <sub>2</sub> ) , 嫌気閾値 (AT)

## 7.8. サブスタディ検査項目

### 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文書の取得

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採取と処置

担当医師は, スケジュール表 (表 6-1) に定めた時期に患者末梢血静脈血を前腕部皮静脈より EDTA-2Na 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°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, サブスタディ資料 (別添資料 6) 参照。)

#### 3)-1 CYP2D6 および CYP2C9 遺伝子多型性

CYP2D6\*5 (deletion type), CYP2D6\*10 および CYP2D6\*36 を中心に日本人で出現する CYP2D6 (CYP2D6\*4, \*14, \*18, \*21) および CYP2C9\*3 (基質結合性の変化) について, 解析する。

#### 3)-2 $\beta$ 1 受容体および $\beta$ 2 受容体遺伝子多型性

$\beta$ 1 受容体 (Ser49Gly, Arg389Gly, アミノ酸置換) および  $\beta$ 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附属病院・循環器科 (責任者: 北島 颯) 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, 北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学 (循環器科) 講師岡本 洋は, 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。

遺伝子の解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, 個人が特定されることがないように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, 診断に至らなかつ

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、北海道大学大学院医学研究科の「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（背景、目的、方法等の詳細については、別添資料6.参照。）

7.8.3. 炎症・酸化ストレス・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6.参照。）

7.8.4.  $\beta$ 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6.参照。）

7.8.5. ドプラ法による左室収縮・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、別添資料6参照。）

- ・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、総合的心機能指標については、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'）

7.8.6. 核医学的検査（背景、目的、方法等の詳細については、別添資料6.参照。）

7.9. 有害事象（イベント）

7.9.1. 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調査票に記入し、事務局に送付する（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。

#### 7.9.2. イベントの定義および取り扱い

以下の事象が発生した場合は、試験薬との因果関係にかかわらずイベントとして取り扱う。

イベントが発生した場合は（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 (<http://poppy.ac/j-chf/>) にアクセスし詳細を入力する。

- 1) 心血管系の原因による入院
- 2) 心不全の悪化による入院
- 3) その他の原因による入院
- 4) 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）
- 5) 心不全死
- 6) 突然死（不整脈を含む）
- 7) その他の原因による死亡
- 8) SASIMet 以上の悪化，または NYHA 心機能分類 1 度以上の悪化

#### 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診療録に記載する。また、指定された Web 入力時に判定結果を入力する (<http://poppy.ac/j-chf/>)。

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) 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
- 9) BNP

#### 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) 遺伝子多型性解析

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。

CYP2D6\*5 (deletion type)，CYP2D6\*10 および CYP2D6\*36 を中心に日本人で出現する CYP2D6 (CYP2D6\*4，\*14，\*18，\*21) および CYP2C9\*3 (基質結合性の変化)

$\beta$ 1 受容体 (Ser49Gly, Arg389Gly, アミノ酸置換)， $\beta$ 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，薬剤の効果・安全性および遺伝子多型性との関連性について検討する。

- 3) 炎症・酸化ストレス・線維化マーカー

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資料（別添資料 6）参照）。

炎症・酸化ストレスマーカー（過酸化脂質，尿中 8-iso-PGF $2\alpha$ ，尿中 8-OH-dG，TNF $\alpha$ ，STNF-R1，STNF-R2，MCP-1，高感度 CRP (hsCRP)）

線維化マーカー (MMP-1, MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2)

4)  $\beta$  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、サブスタディ資料（別添資料 6）参照。）

5) ドブラ法による左室収縮・拡張動態

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総合的心機能指標評価する（詳細はサブスタディ資料（別添資料 6）参照）。

6) 核医学的検査（背景、目的、方法等の詳細については、サブスタディ資料（別添資料 6）参照。）

## 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、試験継続が不適當な場合。
- ・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當な場合。
- ・拡張期血圧 80mmHg 以下、50 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當と判断された場合。

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. 目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。

〔設定根拠〕

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、イベント発現率を別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)

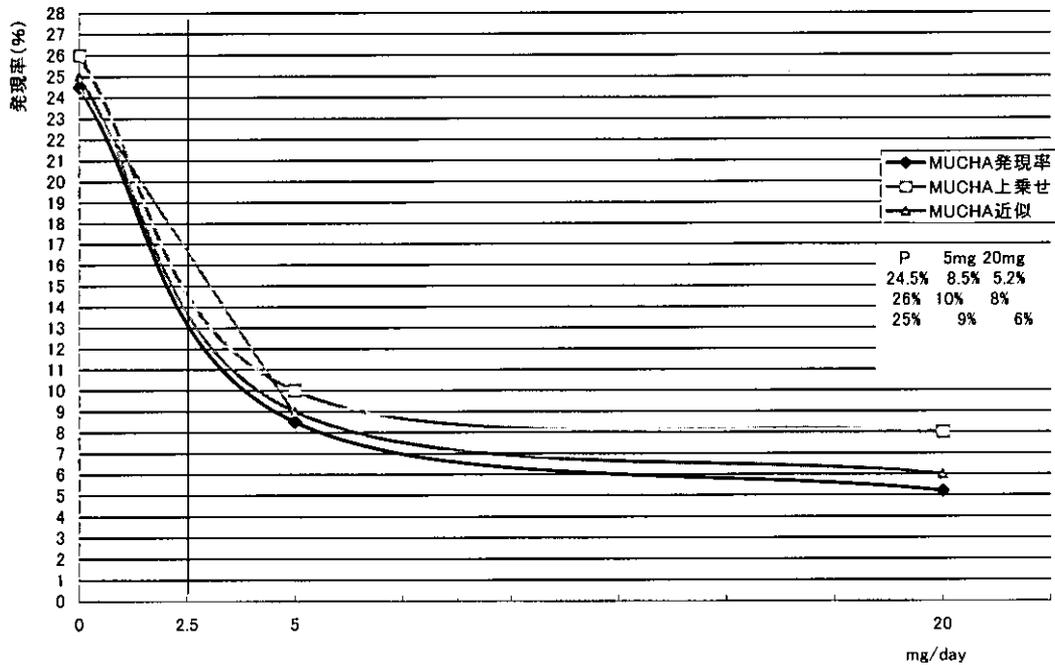
2) Cochran - Armitage 検定 (対比 2.5mg 群 5mg 群 : 20mg 群 = -1 : 0 : 1) を用いた直線性の検定

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

全試験期間：2002年7月5日～2005年12月（症例登録期間は試験開始後1年間を予定）

本試験は症例登録期間，観察期（1ヶ月～2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，1症例あたりの試験期間を約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、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、患者個々の薬物動態パラメータを算出する。これら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、担当医師は運営委員会へ報告する。運営委員会は報告事項を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、運営委員会から担当医師にその旨連絡する。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

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、担当医師は運営委員会へ報告する。

運営委員会は報告事項を協議し、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、運営委員会から担当医師にその旨連絡する。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。

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。