

4) 記録の保管・管理・責任者

検査・解析結果は北海道大学病院循環器科(責任者:岡本 洋)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、当該施設(北海道大学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)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などの抗心筋自己抗体(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. ドブ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・ドブ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. 有害事象とイベント

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
- 3) 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) その他の原因による死亡
- 7) 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。

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。(95%以上服用)
2	時々忘れた。(80%以上 95%未満服用)
3	半分ぐらい残っている。(40%以上 80%未満服用)
4	ほとんど服薬しなかった。(40%未満服用)

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) 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

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)

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, 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-PGF₂ α , 尿中 8-OH-dG, TNF α , 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) β 1 アドレナリン受容体などの抗心筋自己抗体(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) ドプ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。逸脱の場合, 原則として, そのまま試験継続とする。

10. 目標症例数および試験期間

10.1. 目標症例数 1500 例 (但し, 試験期間中に目標症例数を見直すことがある。)

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)

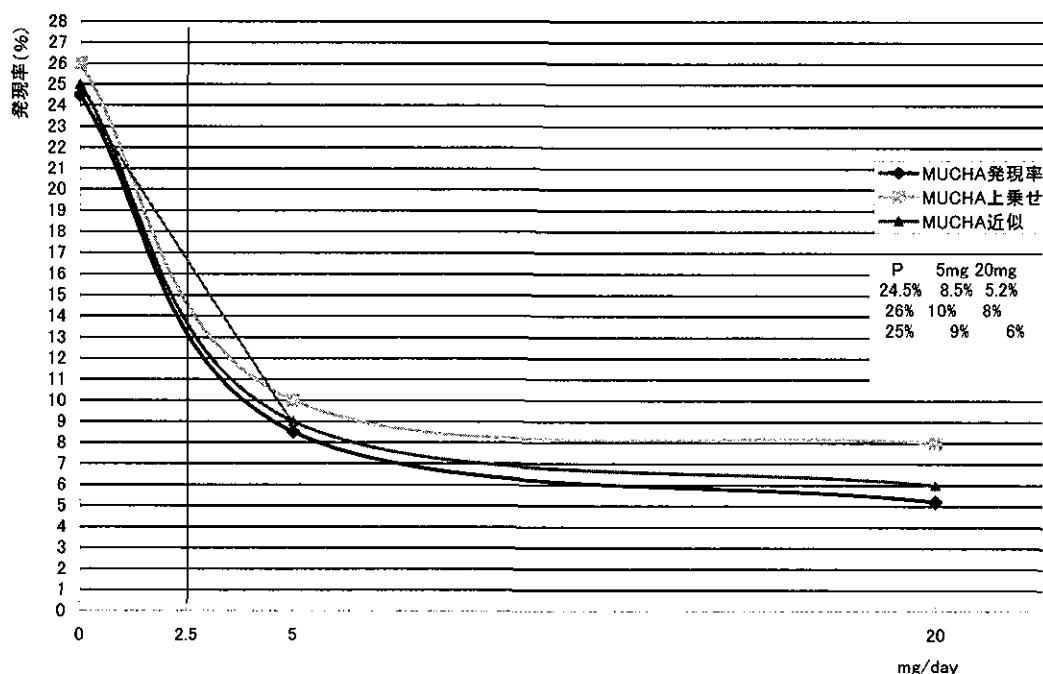
2) Cochran-Armitage 検定(対比 2.5mg 群 5mg 群:20mg 群=-1:0:1)を用いた直線性の検定

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:2003年7月5日~2007年12月31日(症例登録は2006年12月末終了予定、ただし、症例登録の見直しを2005年12月末に行い、早期に試験を終了する場合もある。)

本試験は症例登録期間, 観察期, 用量設定期(1週間~8週間), 固定期(48週間以上試験期間中)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 年間以上と設定した。ただし、観察期、用量設定期、固定期いずれの期間も原則的なものであり、最終的には担当医の判断に委ねる。

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、定期的に行うものとする。

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(必要な箇所のみ)のコピーまたはレポートのコピー

心プールシンチグラフィのコピーまたはレポートのコピー

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。

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2年後以降を原則とする。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、保険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

本試験の実施表明医療機関を別添資料 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: 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講師

電話: 011-717-1132

FAX: 011-706-7156

E-mail: j-CHF@med.hokudai.ac.jp

17.3 中央委員会

委員長 北畠 顕 カレスサッポロ臨床研究担当顧問
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 麻生飯塚病院顧問・医療福祉専門学校長
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 北海道大学大学院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

筒井 裕之 北海道大学大学院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 京都大学大学院医学研究科臨床器官病態学(循環病態学)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 麻生飯塚病院顧問・医療福祉専門学校長
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 カレスサッポロ臨床研究担当顧問
岡本 洋 北海道大学大学院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 瑛一 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 北海道大学大学院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 兵庫医科大学大学院循環器科教授
筒井 裕之 北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学教授
大橋 靖雄 東京大学医学系研究科疫学・予防保健学教授

17.8. 登録センター(Administration Office)

登録センターは、本試験の試験薬の割り付けおよび試験薬割付表の保管を担当、本試験に参加する症例(候補)の適格性の確認、割り付け(適格症例について)、登録可否および割り付け結果の担当医師への連絡、固定期登録の受け付け、本試験で得られたデータの登録・管理等のデータマネージメント業務ならびに以上の作業に伴う資料の保管等の業務を標準業務手順書にしたがい実施・担当する。

(財)日本公定書協会の「臨床研究データセンター」に本試験の登録センターをおく。

責任者 山崎 力

住所: 〒162-0052 東京都新宿区戸山 1-21-3 国立国際医療センター内

東京大学医学部バイオインフォーマティクス教授

(財)日本公定書協会 臨床研究データセンター戸山分室

電話:03-5287-5121

FAX:03-5287-5126

17.9. 解析センター(Monitoring Office)

解析センターは、解析計画の立案、解析計画書の作成、有効性および安全性データの解析、血漿中カルベジロール未変化体濃度の薬物動態解析ならびに別途得られた遺伝子解析データと背景因子、有効性および安全性データとの関連性等についての統計学的な解析・検討を行う。

責任者 大橋 靖雄

住所: 〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

東京大学医学系研究科疫学・予防保健学教授

電話:03-5841-3518

FAX:03-3814-2779

stattコム株式会社

住所: 〒113-0034 東京都文京区湯島1-9-5

電話:03-5840-7729

FAX:03-5840-7769

17.10. 遺伝子解析実施施設

東 純一、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。

責任者 東 純一

住所: 〒565-0871 吹田市山田丘 1-6

大阪大学大学院 薬学研究科臨床薬効解析学教授

電話:06-6879-8252

FAX:06-6879-8253

責任者 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講師

電話:011-706-6973

FAX:011-706-7874

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

17.11. 血漿中カルベジロール未変化体濃度測定実施施設

菅原 満は、本試験計画書に定めた血漿中カルベジロール未変化体濃度測定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。

責任者 菅原 満

住所: 〒060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目

北海道大学医学部附属病院薬剤部

電話:011-706-5754

FAX:011-756-1505

e-mail: msuga@med.hokudai.ac.jp

17.12. 監査

監査実施者は、本試験が、本試験実施計画書等を遵守のうえ実施されたことを、標準業務手順書にしたがい評価し中央委員会に報告する。

日本臨床研究支援ユニット監査部門

責任者 大橋 靖雄

住所: 〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13 西山興業お茶の水ビル 3 階

電話:03-5297-6258

FAX:03-5297-6259

17.13. 検体の回収・輸送

検体回収・輸送責任者は、血漿中カルベジロール未変化体濃度測定用検体、遺伝子多型性解析用検体、炎症・酸化ストレス・線維化マーカー測定用検体等を実施医療機関から回収し、所定の測定実施施設に輸送する。

(株)エスアールエル

担当者:札幌営業所 富沢 秀之

住所: 〒064-0919 札幌市中央区南 19 条西 13 丁目 2-25

電話:011-511-9991

FAX:011-520-8161

17.14. 後援

本試験は以下の組織の後援のもとに実施される。

社団法人 日本循環器学会

住所: 〒606-8305 京都市左京区吉田河原町 14 近畿発明センター内

電話:075-751-8643

FAX:075-771-3060

日本心不全学会

住所: 〒565-0871 吹田市山田丘 2-2

大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学内

電話:06-6875-5623

FAX:06-6879-3639

財団法人 日本心臓財団

住所: 〒100-0005 東京都千代田区丸の内3-4-1 新国際ビル 835 区一A

電話: 03-3201-0810

FAX: 03-3213-3920

18. 引用文献

- 1) Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J.* 37(10):1022-36,1975
- 2) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* ;353:2001-2007, 1999
- 3) CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* ;353: 9-13, 1999
- 4) Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 344: 1651-1658, 2001
- 5) Hunt SA, Baker DW, Chin MH. Et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation.* 104(24):2996-3007, 2001
- 6) Effects of pimobendan on adverse cardiac events and physical activities in patients with mild to moderate chronic heart failure: the effects of pimobendan on chronic heart failure study (EPOCH study). *Circ J.* 66(2):149-57, 2002
- 7) Hori M, Sasayama S, Kitabatake A, et al. Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: the Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial. *Am Heart J.* 147(2):324-30, 2004
- 8) Matsumori A, Assessment of response to candesartan in heart failure in Japan (ARCH-J) Study investigators. Efficacy and safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fai.* 5(5):669-677, 2003
- 9) Bristow MR et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation.* 94(11):2807-16, 1996
- 10) Packer M et al. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients With Severe Chronic Heart Failure: Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation.* 22;106(17):2194-9, 2002
- 11) Borjesson M et al. A novel polymorphism in the gene coding for the beta(1)-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J.* (22):1853-8, 2000
- 12) Brodde OE, et al. Blunted cardiac responses to receptor activation in subjects with Thr164Ile beta(2)-adrenoceptors. *Circulation.* 103(8):1048-50, 2001
- 13) Huang J, et al. Pharmacokinetics of metoprolol enantiomers in Chinese subjects of major CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther.* 65(4):402-7, 1999
- 14) Johnson JA et al. Metoprolol metabolism via cytochrome P4502D6 in ethnic populations. *Drug Metab Dispos.* 24(3):350-5, 1996

連絡先: 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 住所: 〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目 電話: 011-717-1132 FAX: 011-706-7156 E-mail: j-CHF@med.hokudai.ac.jp
--

別添資料集

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

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

試験計画書番号：Version VI-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：2005年3月2日

別添資料作成日：2005年3月2日

別添資料 1	全国参加予定施設一覧.....	85
別添資料 2	慢性心不全の患者さんを対象としたβ遮断薬による治療法確立のための 大規模臨床試験 同意・説明文書.....	93
別添資料 3	心不全の個別医療のための遺伝子解析に関する研究 同意・説明文書.....	113
別添資料 4	アーチスト添付文書.....	127
別添資料 5	併用禁止薬剤一覧表.....	151
別添資料 6	サブスタデイ資料.....	155
別添資料 7	身体活動能力指数.....	175
別添資料 8	医薬品等の副作用の重篤度分類基準について.....	179

別添資料 1

全国参加予定施設一覧

全国施設一覧

地域	施設名	部署	責任者
北海道	砂川市立病院	循環器科	平林 高之
北海道	旭川赤十字病院	循環器科	西宮 孝敏
北海道	総合病院 伊達赤十字病院	循環器科	武智 茂
北海道	釧路労災病院	循環器科	坂井 英世
北海道	旭川医科大学附属病院	第一内科	菊池 健次郎
北海道	札幌厚生病院	循環器科	神田 孝一
北海道	市立札幌病院	循環器科	加藤 法喜
北海道	市立函館病院	循環器科	松村 尚哉
北海道	国立函館病院	循環器科	安在 貞祐
北海道	札幌医科大学	第二内科	土橋 和文
北海道	市立室蘭総合病院	循環器科	東海林 哲郎
北海道	医療法人社団カレスアライアンス 天使病院	循環器科	西村 光弘
北海道	新日鐵室蘭総合病院	循環器科	松木 高雪
北海道	医療法人社団カレスアライアンス日鋼記念病院	循環器科	勝賀瀬 貴
北海道	函館中央病院	循環器科	浅島 弘志
北海道	JA 北海道厚生連 帯広厚生病院	循環器科	鹿野 泰邦
北海道	医療法人社団 静和会 静和会記念病院		木村 孝
北海道	国立療養所西札幌病院	循環器科	伊藤 一輔
北海道	社会福祉法人 北海道社会事業協会小樽病院	循環器科	柿木 滋夫
北海道	溪和会 江別病院	循環器科	松尾 尚志
北海道	市立千歳市民病院	循環器科	尾崎 威文
北海道	釧路市医師会病院	循環器内科	中村 智晴
北海道	心臓血管センター北海道大野病院	循環器内科	中川 俊昭
北海道	苫小牧市立総合病院	循環器科	町田 正晴
北海道	NTT東日本札幌病院	循環器内科	甲谷 哲郎
北海道	医療法人社団北斗 北斗病院	循環器科	吉田 一郎
北海道	小笠原クリニック札幌病院	循環器科	今村 英一郎
北海道	市立稚内病院	循環器科	稲葉 洋一
北海道	札幌通信病院	内科	伊藤 嘉規
北海道	北光記念病院	循環器科	佐藤 勝彦
北海道	岩見沢労災病院	循環器科	高野 英行
北海道	美唄労災病院	循環器科	佐藤 功
北海道	市立旭川病院	内科	山田 豊
北海道	北海道立北見病院	循環器内科	野澤 明彦
北海道	市立小樽第二病院	内科	高川 芳勅

地域	施設名	部署	責任者
北海道	北海道旅客鉄道株式会社 札幌鉄道病院	循環器科	南場 雅章
北海道	医療法人社団 五輪橋内科病院	循環器内科	小林 尚子
北海道	札幌社会保険総合病院	循環器内科	堀田 大介
東北	いわき市立総合磐城共立病院	循環器科	油井 満
東北	岩手医科大学	内科学第二講座	平盛 勝彦
東北	弘前大学医学部	第二内科	奥村 謙
東北	秋田県成人病医療センター	循環器科	門脇 謙
東北	仙台オープン病院	循環器内科	金澤 正晴
東北	仙台循環器病センター	循環器内科	八木 勝宏
東北	太田総合病院附属太田西ノ内病院循環器センター	循環器センター	廣坂 朗
東北	東北厚生年金病院	循環器科	片平 美明
東北	福島県立医科大学医学部附属病院	内科学第一講座	丸山 幸夫
東北	竹田総合病院	循環器科	久保 貴昭
東北	白河厚生総合病院	第二内科	前原 和平
東北	東北大学医学部附属病院	循環器内科	白土 邦男
関東	昭和大学藤が丘病院	循環器内科	嶽山 陽一
関東	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院	循環器内科	武者 春樹
関東	横浜市立大学附属市民総合医療センター	心臓血管センター	海老名 俊明
関東	国家公務員共済組合連合会 横浜栄共済病院	循環器内科	道下 一朗
関東	横浜市民病院	循環器科	高橋 哲夫
関東	横浜市立大学医学部第二内科	病態制御内科学	梅村 敏
関東	国立相模原病院	循環器科	根本 豊治
関東	北里大学医学部	内科学Ⅱ	和泉 徹
関東	藤沢市民病院	循環器科	姫野 秀朗
関東	東海大学医学部	内科学	田辺 晃久
関東	順天堂大学	循環器内科	代田 浩之
関東	東京医科歯科大学医学部附属病院	循環器内科	磯部 光章
関東	東京大学医学附属病院	循環器内科	絹川 弘一郎
関東	日本医科大学	第一内科	清野 精彦
関東	日本大学医学部付属練馬光が丘病院	内科 2	内山 隆久
関東	駿河台日本大学病院	循環器科	上松瀬 勝男
関東	日本大学医学部附属板橋病院	循環器科	齋藤 穎
関東	東京女子医科大学	循環器内科	松田 直樹
関東	慶應義塾大学医学部	呼吸循環器内科	小川 聡
関東	東京慈恵会医科大学	循環器内科	望月 正武
関東	東京警察病院	循環器センター	井上 清
関東	東邦大学医学部大森病院	循環器内科	山崎 純一

地域	施設名	部署	責任者
関東	東京逓信病院	循環器科	伊藤 敬
関東	北里研究所病院	循環器科	赤石 誠
関東	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院	循環器センター	百村 伸一
関東	財団法人心臓血管研究所付属病院		伊東 春樹
関東	せんぼ東京高輪病院	循環器科	出川 敏行
関東	東部地域病院	循環器科	宮本 敬長
関東	財団法人日本心臓血圧研究復興会附属榊原記念病院	循環器内科	長山 雅俊
関東	日本赤十字社医療センター	循環器内科	青柳 昭彦
関東	東京都老人医療センター	循環器科	原田 和昌
関東	町田市民病院	循環器科	島津 義久
関東	亀田総合病院	循環器内科	橋本 裕二
関東	東邦大学佐倉病院	循環器センター	野池 博文
関東	順天堂大学医学部 附属順天堂浦安病院	内科二	加納 達二
関東	千葉大学医学部医学研究院	循環病態医科学	小室 一成
関東	東京慈恵会医科大学柏病院	循環器内科	上原 良樹
関東	獨協医科大学越谷病院	循環器内科	内田 俊彦
関東	独立行政法人国立病院機構埼玉病院	臨床研究部	鈴木 雅裕
関東	埼玉医科大学	循環器内科	河本 修身
関東	防衛医科大学校病院	第一内科	大鈴 文孝
関東	群馬県立心臓血管センター	循環器内科	安達 仁
関東	群馬大学大学院医学系研究科	臓器病態内科学講座	倉林 正彦
関東	群馬県済生会前橋病院	循環器内科	福田 丈了
関東	北関東循環器病院	循環器内科	岩崎 俊弥
関東	東京都済生会中央病院	循環器科	中川 晋
関東	財団法人船員保険会 横浜船員保険病院	内科	宮崎 直道
関東	国立病院東京医療センター	循環器科	布施 淳
関東	けいゆう病院	内科	永見 圭一
関東	日本医科大学付属多摩永山病院	内科・循環器内科	草間 芳樹
関東	日本医科大学付属第二病院	内科	岩原 信一郎
北陸	金沢医科大学	循環器内科	竹越 襄
北陸	石川県立中央病院	循環器内科	金谷 法忍
北陸	金沢大学医学部附属病院	循環器内科	馬淵 宏
北陸	新潟大学大学院医歯学総合研究科	循環器学分野	大倉 裕二
北陸	長岡赤十字病院	循環器内科	永井 恒雄
北陸	富山赤十字病院	第一循環器科	新田 裕
北陸	福井大学医学部附属病院	第一内科	李 鐘大
北陸	富山医科薬科大学医学部	第二内科	井上 博

地域	施設名	部署	責任者
北陸	福井県立病院	内科	森田 信人
北陸	福井循環器病院	循環器内科	三澤 克史
中部	岐阜県立多治見病院	循環器科	横井 清
中部	国立療養所岐阜病院	内科	長野 俊彦
中部	浜松労災病院	循環器科	小野澤 陽子
中部	焼津市立総合病院	循環器科	清水 誠
中部	岡崎市民病院	循環器科	神田 裕文
中部	岐阜大学医学部	第二内科	西垣 和彦
中部	公立学校共済組合東海中央病院	循環器科	小川 昭三
中部	三重県立総合医療センター	循環器科	矢田 隆志
中部	三重大学医学部	第一内科	中野 赳
中部	山田赤十字病院	循環器科	西川 英郎
中部	信州大学医学部附属病院	第一内科	矢崎 善一
中部	静岡県立総合病院	循環器科	土井 修
中部	静岡市立静岡病院	循環器科	滝澤 明憲
中部	浜松医科大学	第三内科	林 秀晴
中部	豊橋ハートセンター	循環器科	伊藤 重範
中部	長野県厚生連 北信総合病院	循環器内科	高元 俊彦
中部	名古屋第一赤十字病院	循環器科	大野 三良
中部	名古屋掖済会病院	循環器科	祖父江 俊和
中部	名張市立病院	内科	岡本 紳也
中部	藤田保健衛生大学	循環器内科	平光 伸也
中部	愛知医科大学	循環器内科	伊藤 隆之
中部	順天堂大学付属伊豆長岡病院	循環器科	中田 八洲郎
近畿	天理よろづ相談所病院	循環器内科	小西 孝
近畿	財団法人田附興風会医学研究所北野病院	循環器内科	野原 隆司
近畿	大阪警察病院		児玉 和久
近畿	大阪市立総合医療センター	循環器内科	土師 一夫
近畿	大阪府立急性期・総合医療センター	心臓内科	福並 正剛
近畿	大津赤十字病院	循環器科	原 正剛
近畿	関西労災病院	循環器科	上松 正朗
近畿	近畿大学医学部	循環器内科	石川 欽司
近畿	兵庫県立尼崎病院	循環器科	鷹津 良樹
近畿	桜橋渡辺病院	内科	藤井 謙司
近畿	三木市立三木市民病院	循環器科	栗野 孝次郎
近畿	りんくう総合医療センター市立泉佐野病院	循環器科	永井 義幸
近畿	神戸市立中央市民病院	循環器内科	白鳥 健一