

厚生労働省科学研究補助金（医療技術実用化総合研究事業）

平成19年度
総括・分担研究報告書

難治性心不全に対する PDE5 阻害剤の効果
を検証する無作為化比較試験の計画に
関する研究（H19-臨床試験-一般-005）

主任研究者：戸高 浩司
（九州大学病院 循環器内科）

平成20（2008）年4月

目 次

	頁
1. 総括・分担研究報告書 難治性心不全に対する PDE5 阻害剤の効果を検証する 無作為化比較試験の計画に関する研究 九州大学病院 戸高 浩司 (資料 1) パイロット試験プロトコール (資料 2) インフォームドコンセント (資料 3) 同意書 (資料 4) 成果発表会スライド	1
2. 分担研究報告書 九州大学病院 井手 友美	3 9
3. 分担研究報告書 九州大学大学院医学研究院 砂川 賢二	4 1
4. 分担研究報告書 九州大学デジタルメディスンイニシアティブ 岸本 淳司	4 3
6. 刊行物一覧	4 5
7. 論文別刷り	4 6

難治性心不全に対する PDE5 阻害剤の効果を検証する無作為化比較試験の計画に関する研究
H19－臨床試験－一般－005

主任研究者 戸高 浩司（九州大学病院）

研究要旨

本邦では心移植適応症例の発生に比し同実施率が極めて低く左室補助装置が植込まれた最重症例でも平均 735 日の待機期間がある（米国では同 50 日）。適応がありながら亡くなる症例が多数存在し、より有効な薬物療法開発が急務である。PDE5 阻害剤のシルデナフィルは肺動脈性肺高血圧症に欧米で承認され、肺高血圧合併の重症心不全においても有効と報告されている。本研究では、わが国においてシルデナフィルの重症心不全に対する有効性および安全性を確認する無作為化比較試験を実施するために、パイロット試験の実施および基盤整備を行った。

パイロット試験（技術的側面）として標準治療によっても十分な治療効果の上まらない重症心不全患者に対しシルデナフィルの①単回投与試験、②反復投与試験、③長期投与試験の順に行った。

①単回投与試験：右心カテ観察下の 50mg 単回投与では過度の血圧低下や肺動脈楔入圧の上昇を含め有害事象は認められなかった。②反復投与試験：一ヶ月後の peak VO₂ (17±8→19±10 ml/min/kg)、血流依存性血管拡張能 (3.6±2.2→7.7±1.7%)、BNP (876±849→532±387pg/ml) に改善を認めた。本薬は心移植が適応となるような最重症の心不全症例にも安全に使用でき、上記の如く有効性が認められた。基盤的側面としては専任の CRC を雇用し、臨床試験医とともに育成、平成 20 年度にかけて高度先端医療センターと共同で基盤を整備している。また、平成 20 年度以降に無作為化試験を実施する。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属期間における職名

砂川 賢二	九州大学大学院医学研究院 循環器内科 教授
井手 友美	九州大学病院 冠動脈疾患治療部 助教
岸本 淳司	九州大学 デジタルメディシン・イニシアティブ 准教授

A. 研究目的

わが国では他に治療法のない心移植適応例数は年間 228～670 人と推定され、その一部が登録されるものの、移植実施は 0～10 例/年であり、待機期間は status 1 で平均 730 日（米国では 56 日）に及ぶ。心臓移植の適応がありながら亡くなっている患者が年間 109～355 人と推定され、より有効な薬物療法の開発が急務である。近年欧米において報告されているシルデナフィルの難治性心不全に対する有効性、安全性を本邦において確認するための無作為化比較試験を平成 20 年度以降に実施することを目指す。その為に平成 19 年度に open label pilot 試験を実施し、検出力、代理エンドポイント、症例数、用量設定などの比較試験の統計設計に必要な情報の収集、及び基本的な安全性の確認を行う。同時に大規模心不全臨床試験実施

の体制整備を行う。

B. 研究方法

【パイロット試験】

① 単回投与試験。認容性の確認を主目的とする。ACEI・ARB、β遮断剤など標準的な治療が最適化されているにも拘らずコントロール不良である難治性心不全患者を対象とする。LVEF<0.5、NYHA II 度以上の症例。原疾患は問わないが硝酸薬を投与されている・必要とする症例は除く。組み入れ前 30 日間の心不全治療薬が固定され、1 週間は用量も固定されている症例とする。本試験に同意が得られた症例について、CCU 病棟に入院の上、スワンガンツカテーテルを留置しベースラインの血行動態指標を測定。血圧、心拍数などの監視の下、本薬 25mg 及び 50mg を単回経口投与して、血行動態指標を 1、2、4 時間後に測定する。同時に過度の血圧低下などの問題となる副作用がないかを確認する。

② 反復投与試験。①で特に問題が無かった症例に対し、75mg 3x を 12 週間投与する反復投与試験に移行する。投与前と 12 週後に右心カテーテル検査、心肺運動負荷試験、6 分間歩行、SAS、QOL スコア、心エコー検査、血流依存性血管拡張能 (FMD) 測定、BNP 測定、酸化ストレス指標の採血などを行う。投与期間

中は他の心不全治療薬の新たな追加、変更、中止は原則禁止する。利尿剤の投与量変更、ACEIや β 遮断剤の用量変更などは必要に応じ許可する。

③ 長期投与試験。②の終了時において有効であるか、その可能性が高い患者で安全性に問題が無い症例では6ヶ月間の長期投与試験に移行する。3ヵ月後、6ヵ月後に上記12週後の検査項目を実施する。右心カテについては改めて了解が得られた症例のみとする。

(倫理面への配慮)

九州大学倫理委員会においてプロトコルを審議し、承認された。試験実施に当たっては、省令GCP「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成九年三月二十七日)(厚生省令第二十八号)」を参考とし、「臨床研究に関する倫理指針(平成15年厚生労働省告示第255号)」を遵守した。本学では臨床試験に参画する医師に資格試験による認定制度を課している。医療機能評価機構により九州大学病院はH19年度に認定された。

本試験は他の標準的治療法が無効である・十分な有効性がない症例に対して十分な説明を行い、文書による同意が得られた者のみをエントリーした。本薬の安全性についても欧米の臨床試験、本邦におけるEDに対する使用経験の蓄積から確立している。

C. 研究結果

【パイロット試験】報告書提出時点で4例をエントリーしている。左室駆出率 $25\pm 8\%$ 。①右心カテ観察下の50mg単回投与では収縮期血圧は 86.8 ± 5.9 からTmaxである一時間後に 86.8 ± 7.4 mmHgと殆ど変化を認めなかった。作用機序から懸念された肺動脈楔入圧の上昇を含め有害事象は認められなかった。②全例反復投与に移行した。一ヶ月後の血流依存性血管拡張能(FMD, $3.6\pm 2.2\rightarrow 7.7\pm 1.7\%$)、最高酸素摂取量(peak VO₂, $17\pm 8\rightarrow 19\pm 10$ ml/min/kg)、BNP ($876\pm 849\rightarrow 532\pm 387$ pg/ml)に改善を認めている。腎機能の指標であるCystatin Cはばらつきが大きいものの低下傾向を示している(図1、2)。1例で服薬当初に頭痛を認めたがその他には副作用を認めていない。頭痛を訴えた症例も継続可能であった。本薬は心移植が適応となるような最重症の心不全症例にも安全に使用でき、上記の如く有効性も認められている。

【比較試験の設計】

この結果を用いてH20年度以降の多施設無作為化比較試験の試験デザインを行った。現時点では製造企業のプラセボ提供などの同意が

得られていないため無作為化比較試験をPROBE法で計画する。具体的には図3に示すように一方の群に①本薬の単回投与によって認容性を確認後②12週間の反復投与を行い③6ヶ月の長期投与に移行する。もう一方の群では、①単回投与の後、既存の標準治療を12週間継続し、その後に②本薬投与12週、さらに③6ヶ月投与を行う。エンドポイントとして12週後のpeak VO₂, BNP, FMD, 腎機能を比較検定する。4つを同時に評価するために群間比較としてHotellingのT²統計量を用いる。必要な症例数は各群20名、計40名となり、全国10施設、各施設4名と想定すると、実現可能な数字と考えられる。

【基盤整備】

専任のCRCと心エコー技師を雇用した。又九州大学高度先端医療センターと共同で新規に雇用したCRC、データマネージャーと共に教育を行っている。症例登録センターとして九州臨床試験支援センターを選定した。

D. 考察

本邦においては心不全への応用は初の試みである。血管拡張能、運動耐容能の改善などは欧米でも報告されている通りではあるが、その結果として静注薬依存であった症例などにおいてQOLが改善し退院するなどの効果は、心移植が一般的な医療である欧米においては報告されていない。腎臓におけるNa利尿ホルモンとの相互作用によると思われる腎機能の改善作用も欧米においてはまだ報告されていない。

H20年度以降の多施設無作為化比較試験を実施すべく準備を進め、「臨床研究・予防・治療技術開発研究」に申請している。又、プラセボ使用を目指して製造企業と折衝中である。

E. 結論

今年度のパイロット試験によって来年度以降の無作為化試験実施の準備が整った。

本薬の重症心不全の適応に関しては企業により国内開発される見込みがなく、現時点で本邦の内情にあった医師主導の臨床研究を実施し心不全に対する有用性を確立することは日本の薬剤開発史には前例がない。心移植が適応となるような重症心不全症例において同手術が回避或いは少なくとも延期できれば、心移植が通常の医療となっている欧米と異なり、本邦での社会的意義は非常に大きいと考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

国内

口頭発表 1 件

原著論文による発表 2 件

論文発表

1. 井手友美 砂川賢二 ミトコンドリアと老化 Angiotensin Research 2008 in press
2. 井手友美 In vivo 心臓における活性酸素の動態 酸化ストレスと循環器疾患 CARDIAC PRACTICE 18(4), p333-336, 2007

学会発表

1. 戸高浩司、山本晴子. 本邦での循環器領域における研究者主導大規模臨床試験実施の障壁 第 28 回日本臨床薬理学会年会, 2007年11月29日, 栃木県総合文化センター
臨床薬理 38 2007 S220

H. 知的財産権の出願・取得状況（予定を含む。）

特になし。

図 1

シルデナフィルの12週投与による、重症心不全患者の内皮機能・腎機能の変化

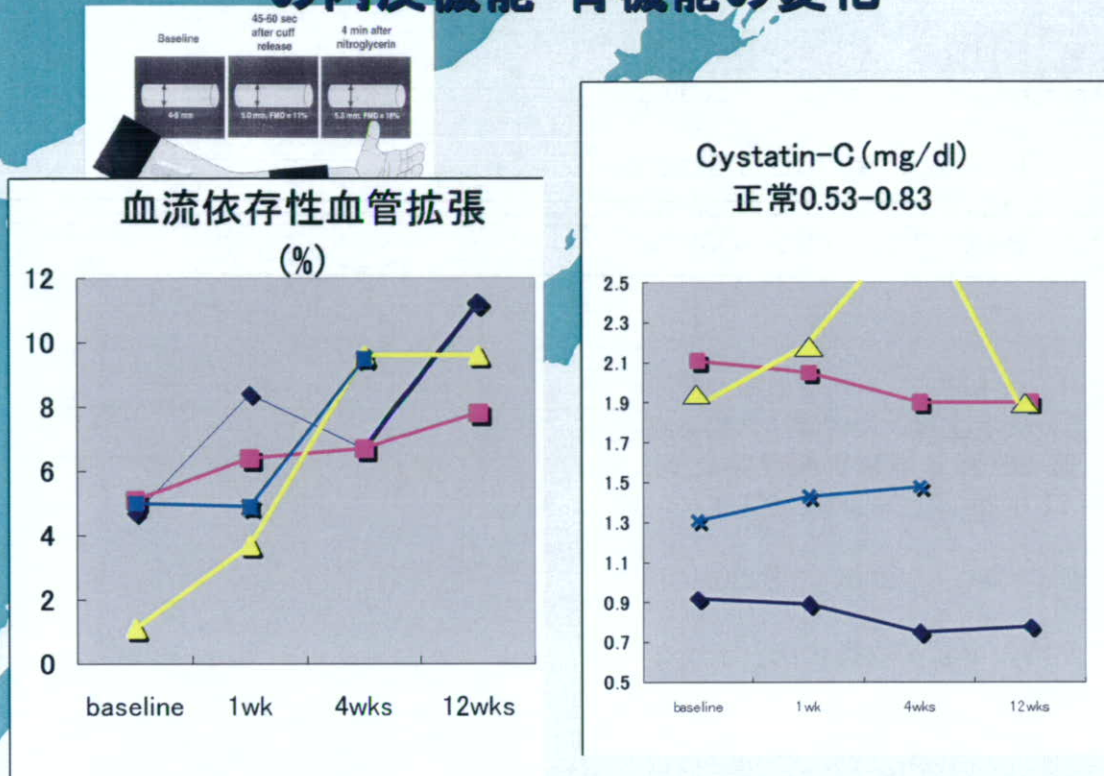


図 2

シルデナフィルの12週投与による、重症心不全患者の運動耐容能およびBNPの変化

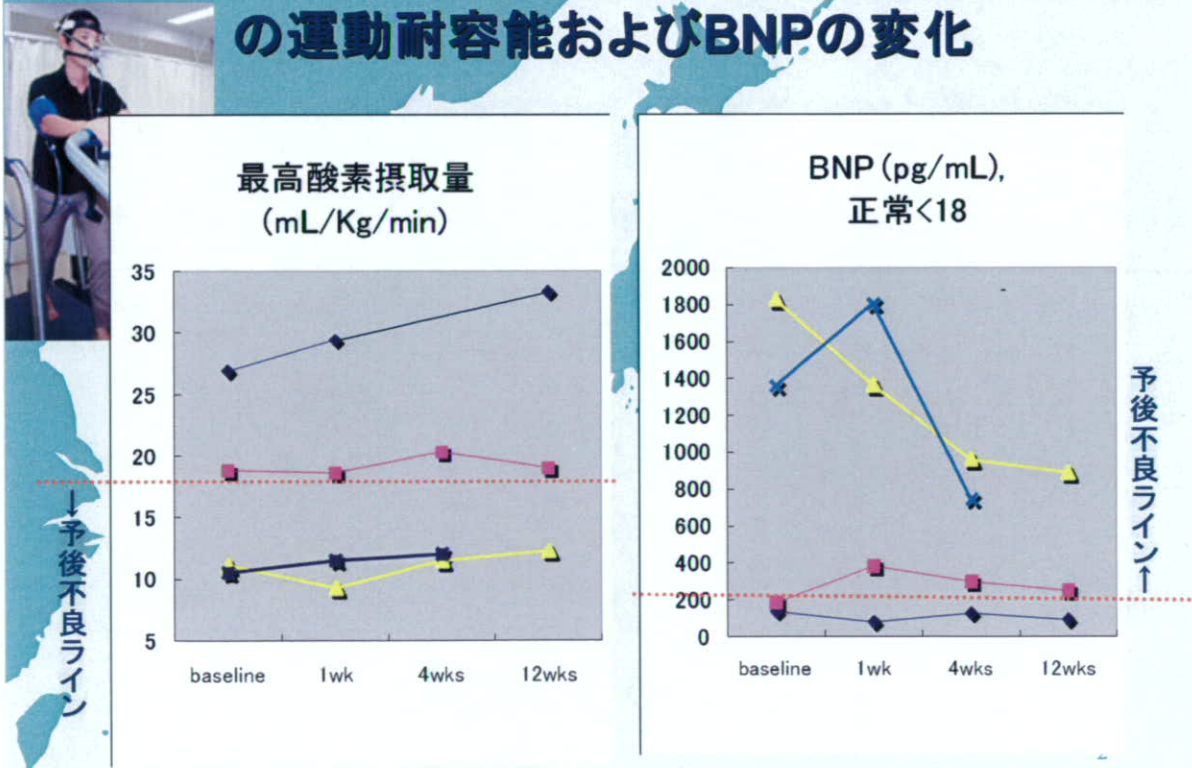
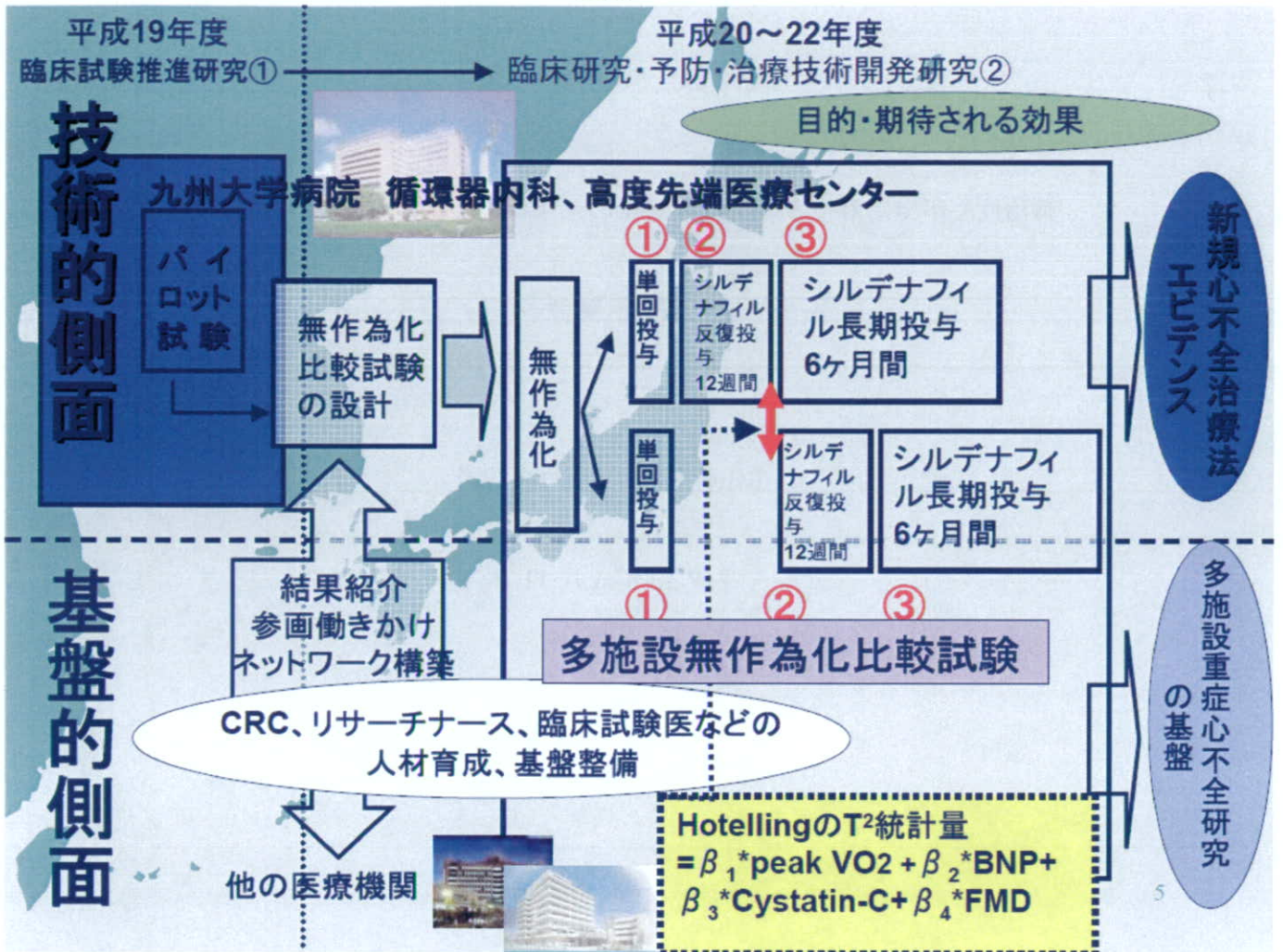


図3



難治性心不全に対する PDE5 阻害剤の効果探索のためのパイロット試験

研究計画書
Ver. 1.2

主任研究者 戸高浩司

平成 19 年 5 月 11 日

プロトコール概要

【背景】

本邦では心移植適応となるような重症心不全の発生に比し移植の実施率が非常に低い。従ってより有効な薬物療法開発が急務である。

PDE5 阻害剤であるシルденаフィルは 2005～06 年にかけて肺動脈性肺高血圧 (PAH) に欧米で適応が承認された。本薬は肺高血圧を合併した重症心不全においても肺換気血流不適合の改善や末梢血管内皮機能改善などを認め、有効であると報告されている。動物実験、基礎臨床実験とともに欧米において比較臨床試験も実施されておりエビデンスが形成されつつある。又、安全性については勃起不全 (ED: 本邦での適応) や肺高血圧に対する使用経験からほぼ確立している。

【目的】

無作為化比較試験によって本薬の重症心不全に対する有効性、安全性を確認することを最終目標とする。そのため H19 年度はオープンパイロット試験を実施し、比較試験設計に必要な情報収集、及び基本的な安全性の確認を行う。【対象】

ACEI・ARB、 β 遮断剤など標準的な治療が最適化されているにも拘らずコントロール不良である難治性心不全患者の内、肺高血圧症を伴っている症例を対象とする。LVEF<0.5、NYHA II, III 度の症例。原疾患は問わないが硝酸薬を投与されている・必要とする症例は除く。又収縮期血圧が 90mmHg 未満の症例も除く。組み入れ前 30 日間の心不全治療薬が固定され、1 週間は用量も固定されている症例とする。

【治療】【研究方法】

① 単回投与試験。認容性の確認を主目的とする。ベースラインの血行動態指標を測定 (エコーか或いは承諾が得られれば CCU 病棟に入院の上、スワンガンツカテーテルを留置)。血圧、心拍数などの監視の下、本薬 25mg を単回経口投与して、血行動態指標を 1、2、4 時間後に測定する。同時に過度の血圧低下などの問題となる副作用がないかを確認する。認容性に問題が無かった場合、本薬 50mg を同様の観察のもと単回投与する。可能であれば 100mg の単回投与まで行う。

② 反復投与試験。25mg の単回投与で特に問題が無かった症例に対し、75mg 3x を 12 週間投与する反復投与試験に移行する。投与前と 12 週後に右心カテーテル検査、心肺運動負荷試験、6 分間歩行、SAS、QOL スコア、Pulsox による無呼吸の検査、携帯型加速度計による呼吸状態・疲労度の推定、心エコー検査、前腕血流量測定、BNP 測定、酸化ストレス指標の採血などを行う。投与期間中は他の心不全治療薬の新たな追加、変更、中止は原則禁止する。利尿剤の投与量変更、ACEI や β 遮断剤の用量変更などは必要に応じ許可する。投与 6 週後に特に副作用が認められず単回投与で 50mg が可能であった症例に対しては 150mg 3x への増量を考慮する。バイアグラ錠の承認試験で 2%未満に認められている肝機能障害などの一般的な副作用のチェックのため投与開始後 12 週間は隔週で生化学検査などを行う。

③ 長期投与試験。②の終了時において有効であると判断されるか、その可能性が高い患者で安全性に問題が無い症例では 6 ヶ月間の長期投与試験に移行する。3 ヶ月後、6 ヶ月後に上記 12 週後の検査項目を実施する。右心カテについては改めて了解が得られた症例のみとする。

【予定登録数と研究期間】

全体で 20 例以上のエントリーを予定する。研究期間は 1 年間とする。

【問い合わせ先】

九州大学病院循環器内科 戸高浩司

電話 : 092-642-5358、FAX : 092-642-5374 E メール : ktod@med.kyushu-u.ac.jp

プロトコールの詳細

1. 目的

無作為化比較試験によってシルデナフィルの重症心不全に対する有効性、安全性を確認することを最終目標とする。そのため H19 年度はオープンパイロット試験を実施し、比較試験設計に必要な情報収集、及び基本的な安全性の確認を行う。

2. 背景と試験計画の根拠

心移植実施率が低い本邦において重症心不全に対する薬物治療の比重は大きい。日本移植学会ファクトブックによれば心移植適応例数は年間 228~670 人と推定され H18 年 5 月までに 236 人が心移植候補として登録された。しかし心移植実施は 0~7 例/年に留まっており、待機期間は平均 767 日に及ぶ。36 人が国内心移植を受けたものの 82 人が待機中に死亡している。

標準的心不全治療薬であるレニンアンジオテンシン系抑制薬が低血圧で十分使えない場合や、 β 遮断剤の導入困難例も少なからず存在する。或いはこれらが導入できても十分な治療効果が得られない多くの症例がある。経口強心剤は予後を悪化させ短期的使用に限られる。

PDE5 阻害剤であるシルデナフィル（以下本薬）は元々血管拡張薬として開発され、05 年肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対する有効性が認められ米国食品医薬品局（FDA）は適応承認した。

重症心不全は PAH とは病態が異なるが肺高血圧を呈し、換気・血流不適合がある等共通点も多い。Bocchi ら（Circ 2002）は心不全例において本薬により死腔換気率が低下・改善、最大酸素摂取量も増加すると報告した。

心不全例での血管内皮機能低下は cGMP 分解を阻害すると改善が期待され、Katz ら（JACC 2000）は本薬により血流依存性前腕動脈拡張（FMD）が用量依存性に改善すると報告した。

安全性について Webster ら（Arch Int Med 2004）は心不全例に本薬投与で僅かな血圧低下を認めるのみと結論している。ED（心不全例に多い）や PAH 症例の FDA 市販後データベース等から他の降圧剤との相互作用も含めて慢性投与の安全性も確認されている。その中で硝酸薬の併用のみは時に過度の血圧低下を認め、禁忌とされている。

心不全に対する長期有効性をハーバード大学が 20 例ずつ 12 週投与の二重盲検試験で検証中で運動耐容能が 13%改善したと 06 年 9 月に報告された。同年 11 月のアメリカ心臓病学会においてミラノ大学は 11 例ずつの二重盲検試験で 6 ヶ月後の死腔換気率、最大酸素摂取量に改善を報告した。

2. 1. 対象

ACEI・ARB、 β 遮断剤など標準的な治療が最適化されているにも拘らずコントロール不良である難治性心不全患者の内、肺高血圧症を伴っている症例を対象とする。LVEF<0.5 以下、NYHA II, III 度の症例。原疾患は問わないが硝酸薬を投与されている・必要とする症例は除く。又収縮期血圧が 90mmHg 未満の症例も除く。組み入れ前 30 日間の心不全治療薬が固定され、1 週間は用量も固定されている症例とする。

2. 2. 対象に対する標準治療

薬物療法としては ACEI・ARB 及び β 遮断剤を禁忌がない症例においては最大量投与することが推奨されている。又、鬱血がある例に対しては利尿剤、心房細動がある例に対してはジギタリス製剤が推奨されている。高 K 血症の懸念がない例には抗アルドステロン剤の併用も推奨される。

非薬物療法として、有意冠動脈狭窄を有する例には血行再建術、脚ブロックなどにより左心室収縮同期不全がある例には両心室ペーシングが推奨される。又、可能な例には運動療法が推奨され一定期間保険適応が認められている。

これらの治療が無効な重症例には補助人工心臓装着、心移植が実施されるが本邦では実施率が低く、又多額の経済的負担が患者さんとご家族にかかる。

2. 3. 治療計画設定の根拠

ハーバード大学においては 13 例の慢性心不全患者に 50mg が投与され、運動耐容能、最大酸素摂取率が改善している。安全性に何ら問題が認められなかった。当科には 2005 年度約 70 例の心不全症例が入院しており、内約 5 割は重症である。従って 20 例は収集可能な例数である。

2. 4. 試験デザイン

【研究方法】

目標症例数 20 例

- ① 単回投与試験。認容性の確認を主目的とする。本試験に同意が得られた症例について、心エコーによる観察か、或いは承諾が得られれば CCU 病棟に入院の上、スワングアンツカテーテル留置によりベースラインの血行動態指標を測定。血圧、心拍数などの監視の下、本薬 25mg を単回経口投与して、血行動態指標を 1、2、4 時間後に測定する。同時に過度の血圧低下などの問題となる副作用がないかを確認する。認容性に問題が無かった場合、本薬 50mg を同様の観察のもと単回投与する。可能であれば 100mg の単回投与まで行う。
- ② 反復投与試験。25mg の単回投与で特に問題が無かった症例に対し、75mg 3x を 12 週間投与する反復投与試験に移行する。投与前と 12 週後に右心カテーテル検査、心肺運動負荷試験、6 分間歩行、SAS、QOL スコア、Pulsox による無呼吸の検査、携帯型加速度計による呼吸状態・疲労度の推定、心エコー検査、前腕血流量測定、BNP 測定、酸化ストレス指標の採血などを行う。投与期間中は他の心不全治療薬の新たな追加、変更、中止は原則禁止する。利尿剤の投与量変更、ACEI やβ遮断剤の用量変更などは必要に応じ許可する。投与 6 週後に特に副作用が認められず単回投与で 50mg が可能であった症例に対しては 150mg 3x への増量を考慮する。バイアグラ錠の承認試験で 2%未満に認められている肝機能障害などの一般的な副作用のチェックのため投与開始後 12 週間は隔週で生化学検査などを行う。
- ③ 長期投与試験。②の終了時において有効であると判断されるか、その可能性が高い患者で安全性に問題が無い症例では 6 ヶ月間の長期投与試験に移行する。3 ヶ月後、6 ヶ月後に上記 12 週後の検査項目を実施する。右心カテについては改めて了解が得られた症例のみとする。

主要評価項目

比較試験ではないので主要評価項目は特に定めないが、上記のように単回、反復投与での安全性と基本的な有効性を評価する。

副次評価項目

特に定めない。

主な統計解析

オープン試験であり統計解析は予定しない。但し本試験の試験設計に必要な検出力の推定などを行う。

2. 5. 予想される利益と不利益の要約

左心不全例に一酸化窒素 (NO) を吸入させた際に肺動脈楔入圧上昇が以前報告された。本薬も肺動脈拡張作用があるため同様の機序が考えられるが、NO と異なり体動脈拡張作用もあるなどの相違点によって、本薬では殆ど問題にならないことが欧米の研究、又多くの ED 合併心不全例での使用経験からほぼ確立している。

本薬の体血管拡張作用から若干の血圧低下が見られるがこれも同様に欧米の研究、ED への使用経験から硝酸剤の使用例など特殊な場合を除いて問題にならないことがガイドラインなどでも示されている。

2. 6. 本試験の意義

本薬を心不全に用いるという治療法は本邦において未だ着目されておらず臨床研究は全く行われていない。このまま放置すればドラッグラグの追加例になり国内症例に不利益が及ぶ恐れが高い。現時点で本邦の内情にあった臨床研究を実施し心不全に対する有用性を確立することは日本の薬剤開発史には前例がなく、証明されれば世界的にも多大な貢献になる。本邦において実現困難とされて来た研究者発案の二重盲検比較臨床試験による新治療法の直接検証が本研究の最終目標である。本薬の重症心不全に対する長期投与 (適応外) の有効性・安全性のエビデンスを本邦で創出できる。もし心移植が回避或いは延期できれば、本邦での社会的意義は非常に大きい。

3. 薬剤情報

PDE5 阻害剤であるシルデナフィルは本邦では勃起不全 (ED) にのみ適応を有している。2005～06 年にかけて肺動脈性肺高血圧 (PAH) に欧米で適応が承認された。従って安全性については ED や肺高血圧に対する使用経験からほぼ確立している。本邦でも 2007 年 2 月 27 日に肺動脈性肺高血圧症に対して希少疾病用医薬品として指定されたので近々臨床使用可能になるものと思われる。

4. 本試験で用いる基準・定義

4. 1. 診断基準

難治性心不全：ACEI・ARB、 β 遮断剤など標準的な治療が最適化されているにも拘らずコントロール不良である患者。

肺高血圧症：収縮期肺動脈圧が 30mmHg 以上を伴っている症例を対象とする。

4. 2. 治療効果判定基準

NYHA の改善、6 分間歩行距離、最大酸素摂取率の改善など。

5. 患者選択基準

5. 1. 適格基準

ACEI・ARB、 β 遮断剤など標準的な治療が最適化されているにも拘らずコントロール不良である難治性心不全患者

肺高血圧症を伴っている

LVEF<0.5

NYHA II, III 度

組み入れ前 30 日間の心不全治療薬が固定され、1 週間は用量も固定されている症例

同意取得時の年齢が 20 歳以上

本試験の利益・不利益等を十分理解できる患者。

5. 2. 除外基準

妊娠中・授乳中の患者。

勃起不全治療剤バイアグラ錠で禁忌とされている (1)・(2)、(4)～(7) の患者

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 硝酸剤あるいは一酸化窒素 (NO) 供与剤 (ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等) を投与中の患者
- 3) 重度の肝機能障害のある患者
- 4) 低血圧の患者 (血圧 < 90/50 mmHg) 又は治療による管理がなされていない高血圧の患者 (安静時収縮期血圧 > 170 mmHg 又は安静時拡張期血圧 > 100 mmHg)
- 5) 脳梗塞・脳出血や心筋梗塞の既往歴が最近 6 ヶ月以内にある患者
- 6) 網膜色素変性症患者

なお (3) については以下のようなが、本試験参加者には性行為を禁じた上で除外基準とはしない。

(3) 心血管系障害を有するなど性行為が不相当と考えられる患者

6. 登録・割付

6. 1. 登録の手順

対象症例が発生した場合、登録票に記入し当科で保存する。

6. 2. ランダム割付と割付調整因子

実施しない。

6. 3. 多段階登録

実施しない。

7. 治療計画と治療変更基準

7. 1. プロトコール治療

- ① 単回投与試験。本薬 25mg を単回経口投与。認容性に問題が無かった場合、本薬 50mg を単回投与する。可能であれば 100mg の単回投与まで行う。
- ② 反復投与試験。25mg の単回投与で特に問題が無かった症例に対し、75mg 3x を 12 週間投与する反復投与試験に移行する。投与 6 週後に特に副作用が認められず単回投与で 50mg が可能であった症例に対しては 150mg 3x への増量を考慮する。
- ③ 長期投与試験。②の終了時において有効であると判断されるか、その可能性が高い患者で安全性に問題が無い症例では 6 ヶ月間の長期投与試験に移行する。

7. 2. プロトコール治療中止・完了基準

重度の低血圧症などの有害事象が発現した場合投与を中止する。

7. 3. 治療変更基準

重度の低血圧症などの有害事象が発現した場合投与を中止する。

7. 4. 併用療法・支持療法

バイアグラ錠にて併用禁忌とされている硝酸剤の使用を禁じる。

7. 5. 後治療

特になし。

8. 予期される有害反応

8. 1. 有害事象／有害反応の評価

低血圧、肺動脈楔入圧の一過性上昇、男性においては意図しない勃起。

8. 2. 予期される有害反応

低血圧、肺動脈楔入圧の一過性上昇。いずれも密な観察下に投与するため通常は対処可能である。男性における意図しない勃起については一過性であり特に問題とならないと考えられる。その他バイアグラ錠にて報告されているのは頭痛、ほてり感、腹痛、彩視症など軽微なものが主である。

9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

9. 1. 登録前評価項目

患者背景、心不全の診断に必要な諸検査（心電図、心エコー図、BNP の測定など）

9. 2. 治療期間中の検査と評価

上記、試験デザインの項に記載。

9. 3. 治療終了後の検査と評価項目

同上。

9. 4. スタディーカレンダー

同上。

11. 有害事象の報告

11. 1. 報告義務のある有害事象

重篤な低血圧が発生し入院の延長が必要となった場合、高度先端医療センターに報告すると同時に厚生労働省医薬食品局安全対策課にも所定の用紙で報告する。

11. 2. 効果判定とエンドポイントの定義

11. 2. 1. 効果判定

- ① 単回投与試験。心エコー或いはスワングアンツカテーテルを留置しベースラインの血行動態指

標を測定。血圧、心拍数などの監視の下、本薬 25mg を単回経口投与して、血行動態指標を 1、2、4 時間後に測定する。

- ② 反復投与試験。投与前と 12 週後に右心カテーテル検査、心肺運動負荷試験、6 分間歩行、SAS、QOL スコア、Pulsox による無呼吸の検査、携帯型加速度計による呼吸状態・疲労度の推定、心エコー検査、前腕血流量測定、BNP 測定、酸化ストレス指標の採血などを行う。
- ③ 長期投与試験。3 ヶ月後、6 ヶ月後に上記 12 週後の検査項目を実施する。右心カテについては改めて了解が得られた症例のみとする。

1 2. 2. 解析対象集団の定義

特になし。

1 2. 3. エンドポイントの定義

特になし。

1 3. 統計的事項

1 3. 1. 主たる解析と判断基準

特に予定しない。

1 3. 2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

全体で 20 例以上のエントリーを予定する。研究期間は 1 年間とする。追跡期間は最大 6 ヶ月である。

1 3. 3. 中間解析

予定しない。

1 4. 倫理的事項

1 4. 1. 患者の保護

研究責任医師または研究分担医師は研究実施に先立ち被験者本人に研究内容、被験者の権利などを十分に説明し、被験者が内容を理解したことを確認した上で、本試験への参加について被験者自らの自由意思による同意を文書で得るものとする。説明時にはいかなる場合であっても被験者の人権を最優先し、被験者となるべき者の同意が自発的に行われるよう十分配慮する。また、記入・捺印または署名された同意・説明文書の写しを同意を得た被験者に提供すると共に、同意・説明文書の原本を研究責任医師または研究分担医師が保管する。説明事項は下記内容とする。

- 1) 研究の目的、方法
- 2) 予期される研究上の利益及び不利益
- 3) 研究に同意しなくても不利益は受けない。
- 4) 同意は随時撤回でき、辞退・撤回によって不利な扱いを受けたりしないこと
- 5) 治療のための費用
- 6) 重大な副作用がおきたときの治療法とその費用や健康被害に対する補償
- 7) 質問の自由
- 8) 研究結果が公表される場合にあっても被験者の個人情報 は保全されること
- 9) 研究責任医師または研究分担医師の氏名・職名

1 4. 2. インフォームドコンセント

別添。

1 4. 3. プライバシーの保護と患者識別

本研究では患者の権利及びプライバシーの保護の取り扱いに十分考慮して行い、倫理委員会の承認を受けた後施行する。取得されるデータ (QOL や心理状態に関する調査票、患者背景調査) は連結可能匿名化の方法ですべて ID コードのみで取り扱い解析はすべて匿名で行われる。研究の実施に当たっては、省令 GCP「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成九年三月二十七日)(厚生省令第二十八号)」を参考とし、「臨床研究に関する倫理指針 (平成 15 年厚生労働省

告示第 255 号)」に準拠する。

主任研究者は提供された全ての匿名化されたデータを介入研究終了時には集約・管理し、解析が終了し論文や報告書の作成が完結するまで厳重に管理する。研究完結時にはデータ及び匿名化情報を破棄する。

16. 費用と補償

16. 1. 治療にかかる費用と患者の負担

本研究は通常診療の範囲内で行われるので基本的に保険診療でまかなわれる。但し試験薬（シルデナフィル）については適応外となることから保険診療外となる。試験薬費用については研究費にてまかなわれる。

16. 2. 患者の健康被害に対する補償

万が一、試験薬による副作用が発生した場合は医薬品副作用被害救済制度によって補償されないため、その旨を参加者に十分説明し予め同意を得る。

17. 特記事項

17. 1. 薬剤の無償提供について

- 1) 必要性 適応外使用であり、参加者に無償で提供することが必須となる。
- 2) 保管と管理、配付方法、残薬の回収など 厚生労働省の承認を受けた市販薬であり、通常の処方薬と同様に病棟で管理する。「本試験で提供される試験薬を他の目的に使ってはならないこと」を同意書に明記して決められたとおりに服薬していただく。

18. 研究組織

18. 1. 研究代表者

九州大学病院 循環器内科 戸高浩司

分担研究者：教授・砂川 賢二、助教・多田 英生、助教・竹本真生、助教・江島健一、助教・肥後太基、臨床助教・井手友美、医員・向井靖、医員・西坂麻里、医員・的場哲哉、医員・井上修二郎、非常勤研究員・岸拓弥

18. 3. 研究事務局、プロトコール作成者

九州大学病院 循環器内科 戸高浩司

18. 6. 登録センター

なし。

難治性心不全に対する PDE5 阻害剤の効果探索のためのパイロット試験

この説明文書は、あなたに PDE5 阻害剤、「シルデナフィル」による内服治療の内容を正しく理解していただき、あなたの自由な意思にもとづいて、この臨床試験に参加するかどうかを判断していただくためのものです。この説明文書をお読みになり、担当医からの説明を聞かれた後、十分に考えてからこの試験に参加するかどうかを決めて下さい。たとえ参加されなくても、今後の治療に不利益になることはありません。また、不明な点があればどんなことでも気軽に質問して下さい。

1. 臨床試験について

九州大学病院では最新の治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。このような診断や治療の改善の試みを一般に「臨床試験」と言います。その一つとして当科では現在あなたのような心不全の患者さんに対して新しい治療法の「臨床試験」を行っています。

2. あなたの病気について

あなたの病名は慢性心不全です。標準的な薬物療法などが実施されていますが肺高血圧症（肺の動脈の圧力が高い状態）を伴っており難治性と考えられます。（具体的にあなたの病気、及び病気の進み具合については担当医から詳細に説明があります）

3. あなたの病気に対する治療法について

あなたの病気の治療にはβ遮断剤を代表とする保険適応の通った標準的薬物療法が中心となります。又、病状によっては両心室ペーシングなどの非薬物療法も適応となりますが、あなたには適さないか、既に実施されているが効果が十分でない状態です。最近、男性性機能不全（ED）の治療薬であるシルデナフィル（商品名バイアグラ）の血管拡張作用などが心不全にも有効であると欧米で報告されつつあります。

4. 試験の目的

この試験の目的は難治性の心不全に対してシルデナフィルを内服した場合、どのような有効性があるか検討し、将来のより良い治療法を選択することにあります。

5. 試験の方法

本試験は、慢性心不全で肺高血圧症を伴うような難治性の患者様を対象に行います。20歳未満の方、血圧の低すぎる方、妊婦や妊娠の可能性のある方、狭心症などで硝酸剤が必要な方は、この試験に参加することはできません。

本試験では、同意いただいた患者さんに、心エコーカスワンガンツカテーテルと呼ばれる管を首の静脈などから留置するかどうかの方法で、血圧・心臓の状態を観察しながら試しに少量のシルデナフィルを飲んでいただきます。大丈夫であることを確認して数時間後にその倍の量を飲んでいただきます。これらの試験で大丈夫であった量をその後一日三回続けて飲んでいただき、心不全が良くなるかを12週間続けていただきます。

6. この試験薬の予想される効果と、起こるかもしれない副作用および不利益について

使用される薬、シルデナフィル（商品名バイアグラ）は勃起不全に対して日本を始めとして多くの国で承認されて使われている薬です。副作用としては血圧の低下、ほてり感、頭痛など血管拡張作用に基づくものや、一時的な彩視症（色が青っぽく見える）などがありますがどれも軽微なものが殆どです。狭心症などの患者さんで硝酸薬（ニトログリセリンなど）を投与されている方はシルデナフィルとの相互作用で血圧低下が遷延しますので禁忌とされており、この研究にもお入りいただくことは出来ません。逆にこの試験にご参加いただいている間に万が一狭心症を発症された場合シルデナフィルを中止して効果が消えるまで（バイアグラでは24時間）は硝酸薬が使えないことに

なります。

ご参考までに、勃起不全に使われるバイアグラ錠の添付文書に記載されている禁忌（投与してはいけない状態の患者さん）は以下の通りです。

- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 硝酸剤あるいは一酸化窒素（NO）供与剤（ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等）を投与中の患者
- 3) 心血管系障害を有するなど性行為が不相当と考えられる患者
- 4) 重度の肝機能障害のある患者
- 5) 低血圧の患者（血圧 $< 90/50$ mmHg）又は治療による管理がなされていない高血圧の患者（安静時収縮期血圧 > 170 mmHg又は安静時拡張期血圧 > 100 mmHg）
- 6) 脳梗塞・脳出血や心筋梗塞の既往歴が最近6ヵ月以内にある患者
- 7) 網膜色素変性症患者

上記（3）を除いて、あなたがこれらに当てはまらないことは事前に確認しております。（3）についてはバイアグラ錠が勃起不全を治療するための薬剤であるために設けられた禁忌条項です。本試験では、「心血管障害を有する」方にご参加頂いて、心不全に対して返ってよい結果をもたらすことを証明すべく、敢えて使用を試みるものです。

シルデナフィルは慢性心不全に対する有効性が期待されていますが、あなたご自身の病気に対して標準的治療法以上に有益かどうかは現時点では不明で、利益/不利益双方の可能性があります。しかし、現在のところ、利益/不利益のどちらが上回るかは不明であり、この点を明らかにしていくのが本臨床試験の意義になります。したがって、臨床試験の方法をとらせていただきますが、もしこれらの治療があなたにとって無効であったり有害であると判断されれば、その他の適切な治療法に切り替えます。

7. 健康被害が発生した場合について

この試験は、基本的に保険適応の範囲内で行われます。シルデナフィルについては適応外使用になりますので、国内の市販薬による副作用被害を救済する目的の医薬品副作用被害救済制度による補償は行われません。安全性には十分に配慮して試験を行いますが、万一使用した薬によって健康被害が発生した場合には、病院として誠意をもって治療にあたります。

8. 試験への参加とその撤回について

この臨床試験に参加されるかどうかはあなたご自身の自由意思によります。これを拒否されてもそのことにより不利益を受けることはありません。また同意後治療の開始の有無に関わらずいつでも撤回できます。どちらの場合もその時の病状により専門医として責任をもって最善の治療に当たります。

9. 試験を中止する場合について

あなたが試験の中止を希望した場合、病気の悪化や副作用のために主治医が試験を中止した方がよいと判断した場合、試験の中止規定に相当した場合は試験を中止します。試験中止後も、その後の対応について担当医師が誠意をもって相談に応じます。

10. この試験に関する情報は、随時ご連絡いたします。

この試験に関して、参加の継続についてあなたのご意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合にはすみやかにお伝えします。

11. プライバシーの保護について

この臨床試験の結果は学会発表や論文での報告などに使用しますが、あなたご自身のプライバシーに関する秘密は全て厳守します。名前や個人を識別する情報は、報告に当たって一切使用しません。

12. 費用について

上記の治療法は試験薬の部分を除いていずれも現在の医療保険で慢性心不全の患者さんに対して適応が認められており、治療にかかる費用は医療保険制度に添って請求と支払がなされます（この臨床試験は基本的に通常の診療の範囲内で行なわれ、試験薬以外の用いられる薬剤、検査はあなたの健康保険が適用されます）。保険適応のない試験薬、検査項目については、教室の研究費を使用しますので、あなたに特別な費用負担が生じることはありません。

13. 利益相反について

利益相反とは依頼された仕事を中立の立場で行わなければならない者が、自己や第三者の利益を図り、依頼者の利益を損なうことを言います。医学研究の場合は例えば、特定の会社から個人宛に研究費を提供されているために、研究結果の評価に会社に都合の良いような解釈をするような場合を指します。

本研究者はそのような状態にございません。以下、専門用語を用いていますが九州大学で決められた表現ですのでそのまま掲載します。

九州大学では、「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医学系部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本試験はこれらの要項に基づいて実施されます。臨床研究に係る利益相反マネジメント委員会の指示にしたがって、本試験に係わる研究者の情報をお示しします。

本臨床試験の試験責任者、及び試験分担者は、試験の遂行にあたって、特別な利益相反状態にはありません。

利益相反の詳細についてもっと詳しく知りたい場合は、利益相反マネジメント委員会（連絡窓口：九州大学病院高度先端センター、電話：642-5774）までお問い合わせ下さい。

14. その他特記事項

1. 患者様に守っていただきたいこと

もし他の医療機関におかかりになって処方薬など治療をお受けになるときには、本試験に参加しておられる旨をお伝えください。又、転居などに伴い他の医療機関に変わる必要があるときも必ずお知らせください。

2. 併用薬について

試験薬投与期間中は飲み合わせに注意が必要な場合がありますので担当医にご相談ください。

3. この臨床試験でご提供しますシルデナフィルについては決められたとおりにきちんと服用していただき、他の目的には決して使用されないようにお願いします。

15. 試験を担当する医師および健康被害が発生した場合の連絡先

この試験のことで何かわからないことや心配なことがありましたら、いつでも、ここに記載されている医師または相談窓口にお尋ねください。

試験責任医師：講師・戸高 浩司

試験分担医師：教授・砂川 賢二、助教・多田 英生、助教・竹本真生、助教・江島健一、助教・肥後太基、臨床助教・井手友美、医員・向井靖、医員・西坂麻里、医員・的場哲哉、医員・井上修二郎、非常勤研究員・岸拓弥

問い合わせ先：講師・戸高 浩司

連絡先：092-642-6368(循環器内科病棟) (平日 8:30~17:00、夜間・休日)

同意書

九州大学循環器内科学教授 砂川賢二 殿

私は「難治性心不全に対する PDE5 阻害剤の効果探索のためのパイロット試験」の臨床試験について、以下の説明を受けました。

- 臨床試験について
- あなたの病気について
- あなたの病気に対する治療法について
- 試験の目的
- 試験の方法
- 予想される効果と、起こるかもしれない副作用、不利益について
- 健康被害が発生した場合について
- 試験への参加とその撤回について
- 試験を中止する場合について
- この試験に関する情報提供について
- プライバシーの保護について
- 費用について
- その他特記事項
- 試験を担当する医師及び健康被害が発生した場合の連絡先
- 本試験で提供される試験薬を他の目的に使ってはならないこと

に関する説明を十分納得した上で、試験に参加することに同意します。
なお、この同意はいつでも撤回できることを確認しています。

同意年月日 年 月 日

患者様ご氏名 _____

上記の試験について私が説明をし、同意されたことを確認します。

説明年月日 年 月 日

同意取得医師 _____

資料 4