

200722028A

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

慢性心不全基本治療薬である利尿薬の
クラス内予後改善効果の差異に関する研究

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 増山 理

平成20（2008）年3月

目 次

I. 総括研究報告

慢性心不全基本治療薬である利尿薬の クラス内予後改善効果の差異に関する研究	----- 1
--	---------

増山 理

(添付資料1) J-MELODIC 研究計画書改訂版(2007.9.12)

(添付資料2) J-MELODIC 全体会議議事録集

(添付資料3) J-MELODIC 推進協議会議事録集

(添付資料4) J-MELODIC ニュースレター

(添付資料5) ポスター集

(添付資料6) ClinicalTrials.gov と UMIN に登録された J-MELODIC の概要

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 95
--------------------	----------

III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 96
------------------	----------

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

総括研究報告書

慢性心不全基本治療薬である利尿薬のクラス内予後改善効果の差異に関する研究

主任研究者 増山 理 兵庫医科大学 内科学循環器内科 教授

研究要旨

慢性心不全患者における長時間作用型ループ利尿薬と短時間作用型ループ利尿薬の効果を比較することを目的として、「利尿薬のクラス効果に基づいた慢性心不全に対する効果的薬物療法の確立に関する多施設共同臨床研究」(J-MELODIC)を計画し、平成18年6月に症例登録を開始した。平成20年3月31日現在で270人登録したが、目標登録症例数に届かなかったため症例登録期間を1年間延長した。

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関
における職名

伊藤 宏・秋田大学医学部内科学講座、循
環器内科学分野、呼吸器内科学分野 教授

赤阪隆史・和歌山県立和歌山医科大学医学
部循環器内科 教授

山本一博・大阪大学臨床医工学融合研究教
育センター 特任教授

大手信之・名古屋市立大学大学院共同教育
センター 准教授

中谷 敏・国立循環器病センター心臓血管
内科 医長

平野 豊・近畿大学医学部循環器内科学
准教授

折笠秀樹・富山大学医学部統計・情報科学
教授

角間辰之・久留米大学バイオ統計センター
教授

A. 研究目的

日本における慢性心不全症例は 200－
250 万人に至ると推測される。わが国では
海外で行われた大規模臨床試験の結果をも
とに、心不全診療に関するガイドラインが
作成され、心不全診療の最適化が図られて
いる。しかし、いまだに慢性心不全症例の

10 年生存率は 30%程度に過ぎない。心不全
治療の最大の目的は生命予後および QOL
の改善である。かかる観点から作成された
日本および欧米の心不全治療ガイドライン
において、利尿薬は心不全患者に対して積
極的に投与すべき基本治療薬のひとつであ
る。実際、わが国において利尿薬は慢性心
不全患者の約 70%の患者に投与されてい
る。ACE 阻害薬、 β 遮断薬など他の心不全
基本治療薬の効果は欧米の大規模試験に
より確認されている。しかし、利尿薬の生命
予後改善効果に関するエビデンスは無い。
むしろ、最近の心不全モデル動物を用いた
実験で、短時間作用型利尿薬は生命予後
を悪化させる可能性が示された。また、我々
は心不全モデル動物実験により、長時間作
用型利尿薬と短時間作用型利尿薬では予後
改善効果が異なる、すなわち生存率改善効
果は短時間作用型利尿薬に比し長時間作
用型利尿薬で優れていることを明らかにした。
短時間作用型利尿薬では交感神経やレニ
ン・アンジオテンシン系が反射性に活性化
されたが、長時間作用型ではこれらが回避
されており、予後改善効果に結びついたと
考えられた。

我々は、慢性心不全症例を対象とし、長
時間作用型利尿薬と短時間作用型利尿薬の
効果を、前向き無作為オープン比較試験に
より検討するために「利尿薬のクラス効果
に基づいた慢性心不全に対する効果的薬物
療法の確立に関する多施設共同臨床研究」

(Japanese Multicenter Evaluation of
Long- versus short-acting Diuretics In
Congestive heart failure: J-MELODIC) を
企画した。また、神経体液性因子や生理学

的検査指標の推移を比較検討し、両者の間に有効性において差異が存在する場合には、その機序を明らかにする。現在、わが国で心不全症例に投与されている利尿薬の80%が短時間作用型利尿薬である。動物実験で示された長時間作用型利尿薬の優位性が本臨床試験でも示された場合、日本・欧米の慢性心不全治療ガイドラインにおける基本治療薬の部分を変えて、現在わが国において100万人以上で投与されている短時間作用型利尿薬は今後長時間作用型利尿薬に変更すべきであることが推奨されることになる。さらに、これまで海外のエビデンスをもとに治療指針を作成してきたわが国から、海外に向けてエビデンスを発信することにもつながり、学問的にも社会的にも意義は大きい。

B. 研究方法

1. 試験名

本臨床試験名は日本語で「利尿薬のクラス効果に基づいた慢性心不全に対する効果的薬物療法の確立に関する多施設共同臨床研究」、英語では Japanese Multicenter Evaluation of Long- versus short-acting Diuretics In Congestive heart failure、略称を J-MELODIC とする。

2. 対象患者

対象は慢性心不全症例のうち、以下のエントリー基準を満たし、除外基準に当てはまらない患者とする。

【エントリー基準】

①過去6ヶ月以内に Framingham の心不全基準*を満たす心不全が確認された症例

②現在、NYHA II-III の症例で1ヶ月以上安定している症例（左室駆出率は問わない）

③現在、ループ利尿薬（フロセミド、アゾセミド、もしくはトラセミド）が投与されている患者

④20歳以上の男女

⑤文書による同意を取得できた患者

Framingham の心不全基準*

(N Engl J Med 1971;285:1441 および Circulation 1998;98:2282 を参考に改変
大項目が2項目以上該当、あるいは大項目1項目および小項目2項目以上該当

-大項目-

(1) 発作性夜間呼吸困難

(2) 起座呼吸

(3) 頸静脈怒張

(4) 湿性ラ音聴取

(5) 心拡大（胸部 X 線）

(6) 肺うっ血、肺水腫（胸部 X 線）

(7) III音聴取

(8) 中心静脈圧 > 16 cmH₂O

(9) 肝頸静脈逆流

-小項目-

(1) 浮腫

(2) 夜間の咳

(3) 労作時呼吸困難

(4) 肝腫大

(5) 胸水貯留（胸部 X 線）

(6) 頻拍 (> 120 bpm)

(7) 体重減少 (> 4.5 kg/5 日)

（もしも心不全治療に反応して起これば、大基準として扱う）

【除外基準】

①コントロール不良の糖尿病（空腹時血糖

>200 mg/dl、HbA1c > 9%)

- ②有症状の低血圧
- ③コントロール不良の高血圧
- ④腎不全（クレアチニン>2.5mg/dl）
- ⑤重篤な肝機能障害
- ⑥急性冠症候群
- ⑦生命を脅かす急性疾患を有する症例（植え込み型除細動器の装着例含む）
- ⑧閉塞性肥大型心筋症
- ⑨肺疾患（COPD等）
- ⑩原発性肺高血圧症など左心機能障害によらない肺高血圧
- ⑪過去3ヶ月以内に心筋梗塞や脳梗塞、脳出血を発症した、あるいは経皮的冠動脈形成術、開心術を受けた症例
- ⑫冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術が予定されている症例
- ⑬過去1ヶ月以内に血管拡張薬、心不全治療薬の投与量に変更があった症例
- ⑭悪性腫瘍の存在が明らかな症例
- ⑮5年以内に悪性腫瘍の摘出術を受けた症例
- ⑯介助なしに歩行できない症例
- ⑰重篤な脳血管障害を有する患者
- ⑱登録時に、カテコラミンやPDEIII阻害薬の静脈内投与を受けている
- ⑲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
- ⑳主治医が本試験への参加が不適と認める症例

注）なおペースメーカー（両室ペーシングを含む）植込後3ヶ月以上経過した患者はエントリー可能だが、ペースメーカー植え込み術を予定している患者は除外する。

3. 患者群別

上記の基準を満たす300例を対象とし、以下の2群（1：1の割合）に無作為に割付を行い、原則的に本試験終了時まで観察追跡を行うこととする。

（1）アゾセミド群

アゾセミド錠を一日一回朝食後 30mg～60mg 経口投与する。

（2）フロセミド群

フロセミド錠を一日一回朝食後 20mg～40mg 経口投与する。

プラセボは使用しない。いわゆる multicenter, prospective, randomized, open, blinded endpoint (PROBE) 法で行う。なお併用禁止薬はフロセミド・アゾセミド以外のループ利尿薬のみとし、サイアザイド系利尿薬やスピロラクトン・トリウムテレンは併用可とする。また投与量については、アゾセミド錠 30mg、トラセミド錠 4mg がフロセミド 20mg に相当するものとして用量を設定するが、症例に応じて主治医の判断で決めることが可能とする。アゾセミドは最大 120mg まで、フロセミドは 80mg まで投与可能とし、初期用量を超えた分についての用法については規定しないものとする（分割投与も可）。担当医師は、投与開始後8週間以内に、可能な限り安定投与量に到達しておく。

担当医師は、対象症例が適格条件をすべて満たし、除外条件のいずれにも該当しないことを visit 1 の際に確認し、AHIT 株式会社の Web サイトにアクセスして、薬剤の割付登録を行う。AHIT 株式会社は、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、層別無作

為化割付表にしたがい上記2治療群に無作為に割り付ける。その際、群間の症例数バランスについても考慮することとする。

4. 観察項目およびスケジュール

患者背景についての登録項目としては性別、年齢、身長、(体重は経時的に追う観察項目として記載)、BMI、喫煙の有無、高血圧症の有無、冠動脈疾患の有無、心房細動の有無、過去における心不全による入院歴の有無、糖尿病の有無、高脂血症の有無、脳血管障害の有無、併用薬の有無(カルシウム拮抗薬、ACE阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、β遮断薬、抗アルドステロン薬、ジギタリス、他の血管拡張薬、抗不整脈薬、スタチン、経口糖尿病薬、インスリン、抗血小板薬、等)、ペースメーカーの有無とする。

観察項目としては自覚症状、身体所見、重症度(NYHA心機能分類)、身体活動能力指数(METs)、可能であれば客観的な運動耐容能評価(6分間歩行ないし坐位自転車エルゴメーター)、体重、血圧、脈拍、一般血液検査(末血、BUN、クレアチニン、カリウム)と血中神経体液性因子(BNP、ノルエピネフリン)、心電図(LVHの基準はSV1+RV5/RV6>38mV)、胸部レントゲン等をエントリー時及びエントリー後1年毎、さらに試験終了時にデータ収集する。また、心不全悪化により追加の治療(入院治療含む)が行われた場合には、その内容も報告する。

また兵庫医科大学のみにおけるサブスタディとして投薬前後における心筋線維化のマーカー(P1CP、1CTP、P3P、MMP-1、MMP-2、TIMP-1、TIMP-2)、サイトカイ

ン(TNF-α、sTNFαRI、sTNFαRII、IL-6、IL-18)、炎症マーカー(高感度CRP、血清アミロイドA蛋白)、貧血のマーカー(血清鉄、フェリチン、エリスロポエチン、ヘプシジン)の変化を割付前、割付後1ヶ月、割付後2ヶ月、割付後6ヶ月に検討する。

5. 評価項目

<一次エンドポイント>

心不全症状の悪化による、入院または心血管死

<二次エンドポイント>

①全死亡

②QOLの変化(3ヶ月以上にわたるSAS1Mets以上の低下ないしNYHA I度以上の悪化)

③BNP(割付前より30%以上の上昇)

④心不全症状の悪化により、以下のいずれかの処置が必要となった場合

(1)入院

(2)すでに用いている、試験薬あるいは併用薬の中止・減量・増量(1ヶ月以上持続した場合)

(3)併用可能薬・試験薬(現在服用していないもの)・試験薬が属するクラス(ループ利尿薬)の他の薬剤(併用不可能薬)いずれかを「心不全治療」目的で新規追加(追加後1ヶ月以上経過した場合)、静注投与用抗心不全薬の4時間以上の投与

6. 必要症例数

まずイベントとは、一次エンドポイントである心不全の悪化による入院または心血管死と定義する。これまでに欧米で行われた小規模の臨床研究の結果から、心不全症例でフロセミド投与による2年以内イベン

ト発症率は 35%、アゾセミド投与による 2 年以内イベント発症率は同種薬剤であるトラセミドと同等で 15%と仮定した。このとき、アゾセミド投与群のフロセミド投与群に対するハザード比は 0.38 になる。しかし、わが国における心不全症例のイベント発症率は欧米のデータに比べ低い傾向にあるため、フロセミド投与による 2 年以内イベント発症率を 25%と仮定し、さらにハザード比は 0.5 と仮定した。登録期間 2 年、追跡期間が最大で 4 年（最初の症例は研究終了まで追跡するとして）の下で、イベント非発症率は時間軸に対して指数分布に従うと仮定すると、1 群当たり必要症例数は 132 例(80%検出力)と算出された(Lakatos and Lan: *Statistics in Medicine*, 1992; 11: 179-192.)。途中追跡脱落とプロトコル逸脱を考慮し、1 群当たり 150 例、すなわち合計 300 例を必要症例数と見積もった。

7. 研究実施期間

(1) 症例組み入れ期間

当初平成 18 年 4 月～20 年 3 月までとした。しかし平成 20 年 3 月 31 日現在 270 例であり、目標症例数に達しなかったため、試験データ管理者およびプロトコル委員で協議の上、症例組み入れ期間を延長し 300 例を目指すことにした。なるべく早期の目標達成を目指す、最長で平成 21 年 3 月 31 日までとした。

(2) 追跡期間

当初平成 22 年 3 月までとしていたが、症例組み入れ期間の延長にともない、追跡期間も平成 23 年 3 月末に延長した。

8. 中止・脱落

薬剤による副作用など安全性の観点、あるいはその他の点から研究責任者もしくは担当医師が研究の継続を困難と判断した場合は中止とする。患者または代諾者から本研究への参加辞退の申し出があった場合、試験期間の途中で患者が来院しなくなった場合は脱落とする。

9. 有害事象、副作用の報告

本試験開始後におけるすべての有害事象発生時には、適切な処置を行うと同時に、「調査票」に記入し、ただちに FAX で有害事象副作用報告担当者に報告することとする。

10. 倫理的配慮

平成 15 年 7 月 30 日に厚生労働省より施行された「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して研究を計画・実施し、個人情報保護に十分留意する。

(1) 倫理委員会の審査

研究対象患者のプライバシー保護を確実にするために、倫理委員会において審査を受けたうえ承認を得て実施する。

(2) インフォームドコンセント

本研究に参加するか否かは全く個人の意思に基づいて行われる。参加に関する同意の有無は治療群割付および薬剤投与前に文章にて確認する。

(3) 守秘について

診療情報を含めた個人情報には徹底した匿名化を行い、個人情報の連結は個人識別情報管理者のみが可能となるよう情報管理する。なお採血検査は心不全症例の通常の外来フォローで必要な項目のみしか行わないため、

採血は通常の外来業務のなかで行い検体の研究目的の保存は行わない。

(4) インターネットにおけるデータ登録

登録患者のプライバシー保護のために以下のような対策を講ずる。

- ①ホームページの利用は、J-MELODIC 研究に定める施設に所属する医師に限定する。研究協力医師は、事前に登録を行い、J-MELODIC 主任研究者が許可した場合に、ユーザー名とパスワードが付与される。研究協力医師がホームページを利用する際にはユーザー名とパスワードが必要である。
- ②研究協力医師は、ユーザー名とパスワードの管理に十分注意し、第3者に漏えいや貸与を行わない。違反した場合には、主任研究者は、ユーザー名とパスワードを抹消し、ホームページの利用を停止する。
- ③研究協力医師は、個人を特定できる情報をホームページに登録しないよう、十分に注意する。また、決められた一定の文字列しか入力できないようなシステムを構築する。ただ、あやまって、個人情報が入力された際には、ただちに削除するとともに、主任研究者および入力した医師に連絡する。同じ医師が、再度個人情報を入力した際には、主任研究者は、ユーザー名とパスワードを抹消し、ホームページの利用を停止する。
- ④ホームページのサーバーと医師との間の通信は暗号化（128ビットSSL）する。
- ⑤第3者がホームページに無断で侵入し、書き込みを行った場合には、ただちにホームページを閉鎖する処置を取る。
- ⑥データ登録は AHIT 株式会社が行う。データベースへのアクセスは研究担当者の許

可およびコンピュータ起動時の暗証番号が必要であり、第3者がデータを閲覧することはできない。

C. 研究結果

1. 研究計画書の作成

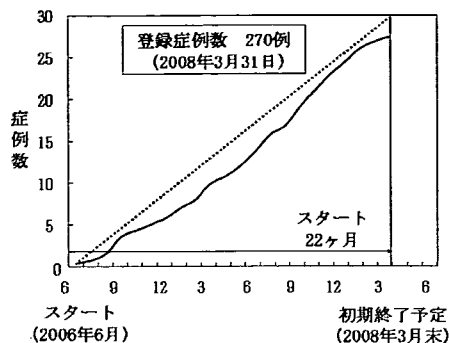
最初の研究計画書を平成18年3月17日に作成し、平成19年9月12日に若干の修正を行った（添付資料1）。（添付資料1）。

2. 倫理委員会での承認：平成20年3月までに以下の26施設において、各施設の倫理委員会もしくは中核施設である兵庫医科大学倫理委員会により承認された。

秋田組合総合病院、秋田県立脳血管研究センター、秋田大学医学部附属病院、尼崎中央病院、医誠会病院、茨木医誠会病院、大阪大学医学部附属病院、大阪南医療センター、大阪労災病院、川崎病院、関西労災病院、近畿大学医学部附属病院、熊本託麻台病院、国立循環器病センター、湖東総合病院、宝塚市立病院、町立津南病院、寺元記念病院、名古屋市立大学病院、奈良県立医科大学病院、東宝塚さとう病院、兵庫医科大学病院、平鹿総合病院、藤原記念病院、本荘第一病院、和歌山医科大学病院（50音順）

3. 症例登録：平成18年6月2日に兵庫医科大学病院で第1例目の登録を行った。平成20年3月31日現在で270人の登録を終了している（図）。

図. 登録症例数の経過



4. 症例登録促進への努力

(1) J-MELODIC 全体会議の開催

全参加施設の代表者が会しての J-MELODIC 全体会議を平成 19 年 9 月 10 日 (第 4 回)、平成 20 年 3 月 28 日 (第 5 回) 行った。現状の報告、プロトコルの問題点の検討、症例登録推進のための方略の協議などを行った (添付資料 2)。

(2) J-MELODIC 推進協議会の開催

症例登録推進の方策を検討するため、中核施設である兵庫医科大学循環器内科では、J-MELODIC 担当医師、CRC、秘書、研究生、業務委託している AHIT(株)の代表者で J-MELODIC 推進協議会をつくり平成 19 年 6 月 (第 3 回)、平成 19 年 8 月 (第 4 回)、平成 19 年 11 月 (第 5 回)、平成 20 年 3 月 (第 6 回) 会議を行い、患者への説明の仕方、より分かりやすいパンフレットやポスターの作成、協力医師のモチベーションをいかに向上させるか、などについて話し合った (添付資料 3)。

(3) J-MELODIC ニュースレターの発行

参加医師に J-MELODIC の意義を常に再確認させ症例登録への意識を高めるため、J-MELODIC ニュースレターの発行を平成 18 年 12 月から行い、今年度はほぼ毎月発

行した (添付資料 4)。

(4) 患者さんに理解していただくための資料作成

患者さんに J-MELODIC が厚生労働科学研究補助金で行われている公的に認められた臨床試験であることを周知させるためのポスターの新しいバージョンを作製した (添付資料 5)。

5. プロトコルの公的 WEB サイトへの登録

近年大規模臨床試験が多数行われるようになり、それにより多くの知見が得られ、ガイドラインもそれに基づいて作成されるようになったが、大規模臨床試験の問題点も指摘されるようになった。その一つに、計画の段階ではもともとエンドポイントでなかったものが結果発表の際にはエンドポイントとして扱われていたりするなど、結果を興味深いものにするために一部で恣意的な解釈が行われているのではないかと、ということがある。臨床試験の科学的中立性を担保するために、試験開始時にそのプロトコルを公的 WEB サイトに登録することが勧められており、それが行われていない臨床試験の結果は一流雑誌には発表できなくなっている。我々は当然 J-MELODIC の結果を広く知らしめるために国際的な一流雑誌に結果を発表することを目指しているため、J-MELODIC の概要をアメリカの公的 WEB サイトである ClinicalTrials.gov と日本の公的 WEB サイトである UMIN に登録した。2007 年 6 月 8 日にそれぞれ update を行った (添付資料 6)。

6. デザイン論文・総説の発表

J-MELODIC 試験の概要についてまとめた論文を日本循環器学会の会誌 *Circulation Journal* に投稿、掲載された。また J-MELODIC 試験の存在を意義と存在をアピールするため、利尿薬に関する総説を発表した（刊行物・別刷）。

D. 考察

平成 20 年 3 月末までに 270 例を登録したが、目標症例数の 300 例には少し及ばなかった。そのため症例登録期間を一年延長することになった。あと 30 例であり、現在の施設でもう少し努力すれば到達可能であると考えられる。

E. 結論

多施設共同研究 J-MELODIC を立ち上げ、平成 19 年 3 月末までに 270 人の症例を登録した。

F. 健康危険情報

現在、特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) The J-MELODIC Program Committee. Rationale and Design of a Randomized Trial to Assess the Effects of Diuretics in Heart Failure: Japanese Multicenter Evaluation of Long- versus short-acting Diuretics In Congestive heart failure (J-MELODIC). *Circulation Journal* 71: 1137-1140, 2007.

(2) 辻野 健、増山 理: 利尿薬—ループ利尿薬は慢性心不全の予後を改善するか?—*循環器科* 62: 426-432, 2007.

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

現在、予定も含めてなし。

添付資料 1

利尿薬のクラス効果に基づいた慢性心不全に対する
効果的薬物療法の確立に関する多施設共同臨床研究

Japanese Multicenter Evaluation of Long- versus short-acting Diuretics
In Congestive heart failure (J-MELODIC)

— 研究計画書 —

2007.9.12 version

研究責任者

兵庫医科大学 内科学 循環器内科 教授 増山 理

機密保持に関するお願い

本計画書は、J-MELODIC 運営委員会の知的所有物です。従って、本運営委員会からの文書による事前の許可なく、第三者に本計画書に関する情報を開示または漏洩しないようお願いいたします。

J-MELODIC 臨床研究計画

1 臨床研究課題名

利尿薬のクラス効果に基づいた慢性心不全に対する効果的薬物療法の確立に関する多施設共同臨床研究

(略名)

J-MELODIC

2 研究の背景

日本における慢性心不全症例は 200–250 万人に至ると推測される。わが国では海外で行われた大規模臨床試験の結果をもとに、心不全診療に関するガイドラインが作成され、心不全診療の最適化が図られている。しかし、いまだに慢性心不全症例の 10 年生存率は 30%程度に過ぎない。心不全治療の最大の目的は生命予後および QOL の改善である。かかる観点から作成された日本および欧米の心不全治療ガイドラインにおいて、利尿薬は心不全患者に対して積極的に投与すべき基本治療薬のひとつである。実際、わが国において利尿薬は慢性心不全患者の約 70%の患者に投与されている。ACE 阻害薬、β 遮断薬など他の心不全基本治療薬の効果は欧米の大規模試験により確認されている。しかし、利尿薬の生命予後改善効果に関するエビデンスは無い。むしろ、最近の心不全モデル動物を用いた実験で、短時間作用型利尿薬は生命予後を悪化させる可能性が示された。また、我々は心不全モデル動物実験により、長時間作用型利尿薬と短時間作用型利尿薬では予後改善効果が異なる、すなわち生存率改善効果は短時間作用型利尿薬に比し長時間作用型利尿薬で優れていることを明らかにした。短時間作用型利尿薬では交感神経やレニン・アンジオテンシン系が反射的に活性化されたが、長時間作用型ではこれらが回避されており、予後改善効果に結びついただけと考えられた。

3 研究の目的

本臨床研究では、慢性心不全症例を対象とし、長時間作用型利尿薬と短時間作用型利尿薬の効果を、前向き無作為オープン比較試験により検討する。また、神経体液性因子や生理学的検査指標の推移を比較検討し、両者の間に有効性において差異が存在する場合には、その機序を明らかにする。現在、わが国で心不全症例に投与されている利尿薬の 80%が短時間作用型利尿薬である。動物実験で示された長時間作用型利尿薬の優位性が本臨床試験でも示された場合、日本・欧米の慢性心不全治療ガイドラインにおける基本治療薬の部分を大きく変え、現在わが国において 100 万人以上で投与されている短時間作用型利尿薬は今後長時間作用型利尿薬に変更すべきであることが推奨されることになる。さらに、これまで海外のエビデンスをもとに治療指針を作成してきたわが国から、海外に向けてエビデンスを発信することにもつながり、学問的にも社会的にも意義は大きい。

4 研究組織（代表者および組織委員名）

4-1 研究代表者

兵庫医科大学 内科学 循環器内科 増山 理

〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1

Tel. 0798-45-6554 / FAX 0798-45-6551 / E メール : masuyama@hyo-med.ac.jp

4-2 研究実施機関および機関責任医師

下記の中央委員兼プロトコール作成委員のもとで、さらに参加医療機関をつのり、研究を実施する。

中央委員兼プロトコール作成委員

赤坂 隆史 和歌山県立和歌山医科大学 循環器内科 教授
伊藤 宏 秋田大学医学部内科学講座、循環器内科学分野、呼吸器内科学分野 教授
大手 信之 名古屋市立大学大学院共同教育センター 助教授
中谷 敏 国立循環器病センター 心臓血管内科 医長
平野 豊 近畿大学医学部 循環器内科学 助教授
山本 一博 大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学 助教授

4-3 試験調査管理担当者

兵庫医科大学 内科学 循環器内科 助教授 辻野 健

4-4 試験データ管理者

1) データ登録

本試験に参加する症例（候補）の適格性の確認、本試験の試験薬の割付、データの登録・管理等のデータマネジメント業務、ならびに以上の作業に伴う資料の保管等を行う。AHIT 株式会社に登録センターを置く

AHIT 株式会社

〒596-0825 大阪府岸和田市土生町 5-10-7-208

Tel/FAX 0724-28-2831/Eメール: yoshioka@ahit.co.jp

2) データ解析

登録されたデータの解析を行う。

富山大学 統計・情報科学教授 折笠秀樹（代表）

久留米大学 バイオ統計センター教授 角間辰之

久留米大学 バイオ統計センター 服部 聡

4-5 有害事象副作用報告担当者

兵庫医科大学 内科学 循環器内科 李 正明

Tel 0798-45-6553

FAX 0798-45-6551

4-6 イベント評価委員会

試験途中で発現した有害事象の内容、エンドポイントについて評価する。

委員長 大柳 光正 兵庫医科大学内科学冠疾患CCU科 教授
高橋 敬子 宝塚市立病院循環器科 部長
武田 裕 名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床機能内科学 助手
藤本 眞一 奈良県立医科大学 総合医療学 助教授（循環器専門医）

真野 敏昭 大阪大学医学部附属病院 総合診療部 講師 (循環器専門医)
安村 良男 国立病院大阪医療センター循環器科部長

4-7 データモニタリング委員会

本研究の安全性を第3者により評価していただくため、本研究への参加施設に属さない循環器専門医、統計学の専門家よりなるデータモニタリング委員会を組織し、中間解析の実施も含め本研究が安全に遂行されるように努める。

松尾裕英 四国電力(株)総合健康開発センター所長
北島 顕 日本循環器学会理事長
森川敏彦 久留米大学バイオ統計センター教授

4-8 研究費用負担

データ管理については研究費などにて支払う。心エコー検査、血液検査、薬剤費用については通常の保険診療とする。

5 研究計画

5-1 対象

慢性心不全症例

5-2 選定基準

- 1、過去6ヶ月以内に Framingham の心不全基準を満たす心不全が確認された症例
- 2、現在、NYHA II-III の症例で1ヶ月以上安定している症例 (左室駆出率は問わない)
- 3、現在、ループ利尿薬 (フロセミド、アゾセミド、もしくはトラセミド) が投与されている患者
- 4、20歳以上の男女
- 5、文書による同意を取得できた患者

5-3 Modified Framingham 基準での心不全診断 (N Engl J Med 1971;285:1441 および Circulation 1998;98:2282 を参考に改変)

大項目が2項目以上該当、あるいは大項目1項目および小項目2項目以上該当

大項目

- 1、発作性夜間呼吸困難
- 2、起座呼吸
- 3、頸静脈怒張
- 4、湿性ラ音聴取
- 5、心拡大 (胸部X線)
- 6、肺うっ血、肺水腫 (胸部X線)
- 7、III音聴取
- 8、中心静脈圧 > 16 cmH₂O
- 9、肝頸静脈逆流

小項目

- 1、浮腫
- 2、夜間の咳
- 3、労作時呼吸困難
- 4、肝腫大
- 5、胸水貯留（胸部 X 線）
- 6、頻拍（>120 bpm）
- 7、体重減少（>4.5 kg/5 日）
（もしも心不全治療に反応して起これば、大基準として扱う）

5-4 除外基準

- 1、コントロール不良の糖尿病（空腹時血糖>200 mg/dl、HbA1c > 9%）
- 2、有症状の低血圧
- 3、コントロール不良の高血圧
- 4、腎不全（クレアチニン>2.5mg/dl）
- 5、重篤な肝機能障害
- 6、急性冠症候群
- 7、生命を脅かす急性疾患を有する症例（植え込み型除細動器の装着例含む）
- 8、閉塞性肥大型心筋症
- 9、肺疾患（COPD等）
- 10、 原発性肺高血圧症など左心機能障害によらない肺高血圧
- 11、 過去3ヶ月以内に心筋梗塞や脳梗塞、脳出血を発症した、あるいは経皮的冠動脈形成術、開心術を受けた症例
- 12、 冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術が予定されている症例
- 13、 過去1ヶ月以内に血管拡張薬、心不全治療薬の投与量に変更があった症例
- 14、 悪性腫瘍の存在が明らかな症例
- 15、 5年以内に悪性腫瘍の摘出術を受けた症例
- 16、 介助なしに歩行できない症例
- 17、 重篤な脳血管障害を有する患者
- 18、 登録時に、カテコラミンやPDE III 阻害薬の静脈内投与を受けている
- 19、 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
- 20、 主治医が本試験へのエンロールが不適と認める症例

註1：ペースメーカー（両室ペーシングを含む）植込後3ヶ月以上経過した患者はエントリー可能だが、ペースメーカー植え込み術を予定している患者は除外する。

5-5 患者群別

上記の基準を満たす300例を対象とし、以下の2群（1：1の割合）に無作為に割付を行い、原則的に本試験終了時まで観察追跡を行うこととする。

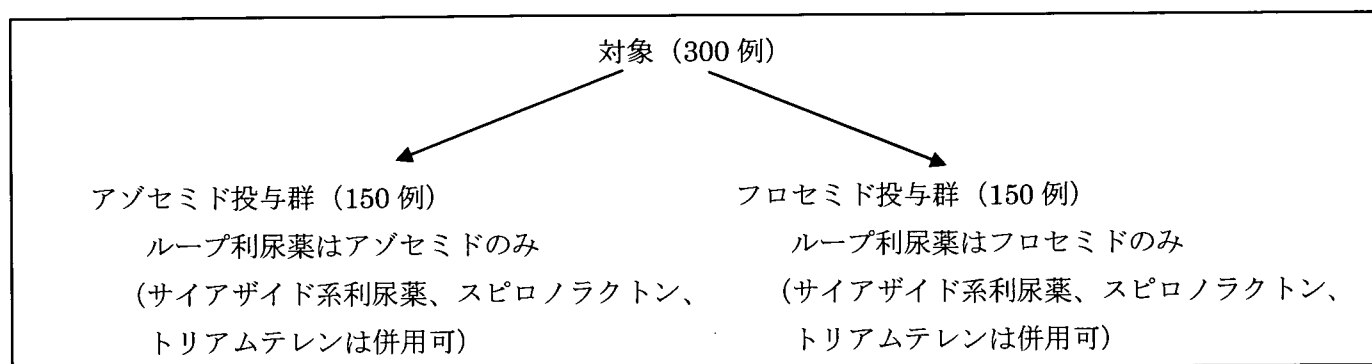
1、アゾセミド群

アゾセミド錠を一日一回朝食後 30mg～60mg 経口投与する。

2、フロセミド群

フロセミド錠を一日一回朝食後 20mg～40mg 経口投与する。

併用禁止薬について:フロセミド・アゾセミド以外のループ利尿薬のみ併用禁止薬とする（サイアザイド系利尿薬やスピロノラクトン・トリアムテレンは併用可）。



用法および用量:アゾセミド錠は 30mg～60mg を一日一回朝食後 経口投与する。また、フロセミド錠は 20mg～40mg を一日一回朝食後経口投与する。

追記:

- 1) 投与量については、アゾセミド錠 30mg、フロセミド錠 4mg がフロセミド 20mg に相当するものとして用量を設定するが、症例に応じて主治医の判断で決めることが可能。
- 2) アゾセミドは最大 120mg まで、フロセミドは 80mg まで投与可能とし、初期用量を超えた分についての用法については規定しない（分割投与も可）。
- 2) 心不全のコントロール目的以外のために併用薬の変更あるいは投与量の変更をした場合は、エンドポイントとはしない。
- 3) 利尿薬の変更にともない心不全症状が出現した場合は、
 - a) 薬剤の減量が原因と考えられる場合には投与量を増量し、経過を追い、心不全症状の出現をエンドポイントとしてカウントしない。
 - b) 薬剤の投与量と心不全の出現に関連がないと判断される場合には、心不全症状の出現をエンドポイントとして報告する。心不全治療後は、維持可能な最大投与量で経過を追う。

5-6 患者割り付け

試験薬割付責任者 兵庫医科大学内科学循環器内科助教授 辻野 健は、割付システムを管理する。担当医師は、対象症例が適格条件をすべて満たし、除外条件のいずれにも該当しないことを visit 1 の際に確認し、AHIT 株式会社の Web サイトにアクセスして、薬剤の割付登録を行う。AHIT 株式会社は、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、層別無作為化割付表にしたがい上記 2 治療群に無作為に割り付ける。その際、群間の症例数バランスについても考慮することとする。

- ※ 印の時点でデータの web 登録を行う。●は必須の登録項目、○は可能であれば登録する項目を表す。
- ※ 割付前期間として1-2ヶ月を設け、服薬内容や心不全症状に変化がないことを確認すること。
- ※ 上記のスケジュールはあくまでデータ web 登録スケジュールであり、この間の患者診察のスケジュールは、病状により主治医が適宜判断して行う。

6-3 必要症例数

まずイベントとは、一次エンドポイントである心不全の悪化による入院または心血管死と定義する。これまでに欧米で行われた小規模の臨床研究の結果から、心不全症例でフロセミド投与による2年以内イベント発症率は35%、アゾセミド投与による2年以内イベント発症率は同種薬剤であるトラセミドと同等で15%と仮定した。このとき、アゾセミド投与群のフロセミド投与群に対するハザード比は0.38になる。しかし、わが国における心不全症例のイベント発症率は欧米のデータに比べ低い傾向にあるため、フロセミド投与による2年以内イベント発症率を25%と仮定し、さらにハザード比は0.5と仮定した。登録期間2年、追跡期間が最大で4年（最初の症例は研究終了まで追跡するとして）の下で、イベント非発症率は時間軸に対して指数分布に従うと仮定すると、1群当たり必要症例数は132例(80%検出力)と算出された(Lakatos and Lan: Statistics in Medicine, 1992; 11: 179-192.)。途中追跡脱落とプロトコール逸脱を考慮し、1群当たり150例、すなわち合計300例を必要症例数と見積もった。

6-4 評価項目

一次エンドポイント：

心不全症状の悪化による、入院または心血管死

二次エンドポイント：

- 1、全死亡
- 2、QOLの変化(3ヶ月以上にわたるSAS 1Mets以上の低下ないしNYHA I度以上の悪化)
- 3、BNP(割付前より30%以上の上昇)
- 4、心不全症状の悪化により、以下のいずれかの処置が必要となった場合
 - a) 入院
 - b) すでに用いている、試験薬あるいは併用薬の中止・減量・増量(1ヶ月以上持続した場合)
 - c) 併用可能薬・試験薬(現在服用していないもの)・試験薬が属するクラス(ループ利尿薬)の他の薬剤(併用不可能薬)いずれかを「心不全治療」目的で新規追加(追加後1ヶ月以上経過した場合)、静注投与用抗心不全薬の4時間以上の投与

※ただし、至適投与量設定に向けて試験対象薬剤を増量する過程で心不全症状が出現した場合は、

- i) 薬剤量の過小が原因と考えられる場合には投与量を増量し、維持可能な最大投与量で経過を追い、心不全症状の出現をエンドポイントとしてカウントしない。
- ii) 薬剤量の過小が心不全の出現の原因ではないと判断される場合には、心不全症状の出現をエンドポイントとして報告する。心不全治療後は、維持可能な最大投与量で経過を追う。

注意事項：投薬開始後に、

- 1) 死亡以外のエンドポイントを迎えた場合
- 2) 試験薬の投与を、エンドポイントを迎えたこと以外の理由で中止した場合