

### 3) 併用禁止薬を用いた場合

1)、2)、3) の場合においても、プロトコールに従ってデータの登録は予定通り行う。なお、転居などにより通院が不可能となった患者様には、1年毎、試験終了まで手紙にて転帰の問い合わせを行う。

## 6-5 研究実施期間

症例組み入れ期間：平成18.4～21.3まで。ただし、この期間内に目標症例数に達していない場合には、試験データ管理者およびプロトコール委員で協議の上、必要な場合には延長する。

追跡期間：平成23.3（本試験終了時）まで。ただし、イベント数が期待イベント数に達していない場合は、試験データ管理者およびプロトコール委員で協議の上、追跡期間を延長する。

## 6-6 中止・脱落

下記の基準により、本研究の遂行が不可能となった症例については、理由を「J-MELODIC 調査票」に記入し、事務局へ Fax 送付する。中止・脱落となった症例についても、6-4に示したエンドポイント（イベント）だけは本試験終了時まですべて追跡することとする。

### 1. 中止基準

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

### 2. 脱落基準

- 1) 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
- 2) 試験期間の途中で患者が来院しなくなった場合

## 6-7 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。この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ため、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、日常の治療の場合と同様に、患者様の主治医の属する医療機関において保険診療の中で検査および治療を行う、あるいは独立行政法人 医薬品医療機器総合機構を利用していただくことになり、別途、補償されることはない。担当医師に賠償責任が生じた場合には、各医師の加入している医師賠償責任保険を用いて対応する。

## 7 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。

### 7-1 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いえ承認を得て実施する。倫理委員会が設置されていない施設の参加を可能にするために、かかる施設は倫理的な諸問題の対応について兵庫医科大学の医学倫理委員会で承認を受けた研究計画書一式にもとづくことへの同意を、書面（別添1参照）にて研究責任者に提出することを義務付ける。この場合、書面の

提出をもって、試験への参加を可能とする。

#### 7-2 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。具体的には、別紙の患者様用説明文書（別添2参照）を用いて研究担当者が説明し、別紙の同意文書により同意を得る。

#### 7-3 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に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。

#### 7-4 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。

(別添 1)

平成 年 月 日

兵庫医科大学 内科学  
循環器内科  
増山 理 殿

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

我々の施設は、上記研究に参加することに同意する。倫理的な諸問題の対応については兵庫医科大学の医学倫理委員会で承認を受けた研究計画書一式にもとづく。

医療機関名 \_\_\_\_\_

代表者氏名(自署) \_\_\_\_\_ 印

実施責任者氏名(自署) \_\_\_\_\_ 印

# 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（説明文書）

## 1 心不全を有する患者様へ

心不全とは、心臓病が原因で、心臓が全身に血液を送り出すポンプ機能を維持するために必要な心臓の機能に障害がおり、種々の症状をもたらす状態を指します。主な症状は呼吸困難、息切れ、倦怠感、むくみ、などです。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とされています。これは心不全の患者様では通常循環血液量が増大しており、これを減少させることにより症状を軽快させるためです。実際、わが国において利尿薬は慢性心不全を有する患者様の約70%に投与されています。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ますが、利尿薬の生命予後改善効果に関するエビデンスはまだありません。また、投与されている利尿薬はそのほとんどが短時間作用型であります。しかし、最近の心不全モデル動物実験の結果では、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可能性が示唆されています。

これまでの医療は、各医師の経験に基づき、各医師が自分のやり方で行ってきた面が多かったですが、現在では大規模臨床試験の結果を参考にエビデンスに基づいた医療（EBM）を行うことが推奨されています。この考えに基づき、多くの病気、治療法についてのエビデンスが集められ、それに基づいた治療ガイドラインが次々と出されています。心不全についても日米欧の循環器学会から治療ガイドラインが出されています。しかし、利尿薬については、古い薬剤であり、心不全においては明白な理由がなく投与されてきたことも多いのが実情です。したがって、本薬剤に予後改善効果があるか、またあるとすればどの程度かはまだ明らかではありません。さらには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かについてもまだ明らかにされていません。これらの点を明らかにするため、本研究にご協力をお願いいたします。

なお、以下の2に記載しておりますように、心不全のコントロールを行うための治療法に2通りの方法を設けており、各患者様の治療がどちらになるのかはランダムにさせていただきますので、この点をご理解の上、ご協力をお願い致します。現在、いずれの治療法も臨床的には用いられているものばかりですが、このいずれがより有効かは明らかとなっております。

## 2 どういう患者様を対象とするか

心不全と診断された20才以上の患者様に本研究への協力を依頼します。対象になられた患者様を、ランダムに長時間作用型利尿薬投与群、短時間作用型利尿薬投与群の2群に分けます。β遮断薬、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬などの利尿薬以外の心不全治療薬、ジギタリスなどの使用は可能となっております。

## 3 どんな検査を行うか

対象になられた患者様には心電図、胸部レントゲン、心エコー検査、血液検査などを受けていただきます。いずれも、すでに通常の検査として心不全患者様に対して行われている項目です。本研究のために、特殊な項目を検査するものではありません。また、転居などにより当院への通院が困難となったなどにより、これらの検査を当院で行うことが不可能となった患者様に対しては、お手紙で近況の問い合わせをさせていただきます。

#### 4 利尿薬とは

利尿薬は以前から高血圧症や心不全の患者様に対する治療に広く用いられていました。ループ利尿薬は、利尿薬の中で最も強力な利尿効果を示します。フロセミド、アゾセミドともにループ利尿薬に属します。フロセミドは即効性に作用し、一方、アゾセミドはそれにくらべややマイルドで長時間作用するとされています。いずれの薬剤も腎機能が低下していても使用でき、心不全のため体内に溜まった余分な水分を尿として体外に排出し心臓の負担を減らします。副作用は電解質異常（特に血清カリウム値の低下）などがあります。

#### 5 患者様にもたらされる利益および不利益

本研究の結果が数年後に明らかとなった場合、この研究に参加してくださった患者を含め、この病気に罹患しておられる患者様に、今回設けた治療群の中で最も有効な治療法を受けていただくことが可能となります。患者様の個人情報には徹底した匿名化を行い、外部から患者様を特定できないように務めます。

#### 6 研究成果の公表

本研究の成果は、患者様御本人の氏名などが明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

#### 7 研究から生じる知的財産権の帰属

研究の結果として特許権およびそれにまつわる経済的利益などが生じる可能性があります。その権利、利益は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関および研究遂行者などに属し、患者様には属しません。

#### 8 この研究に参加するかしないかは全く患者様の自由です。

この研究に参加されなかった場合でも、現在当院で可能な最大限の治療と検査は引き続き行われます。断わることによって今後の治療・検査に一切不利益は生じません。またいったん参加されることに同意された後でもいつでも同意を撤回することは可能です。

#### 9 費用負担について

本研究は「心不全」の治療、病状の評価のために必要な検査を行うため、通常の保険診療に基づいて行われます。必要な費用（薬剤費用、検査費用を含む）については健康保険が適応され、従来どおり一部は自己負担になります。本研究に参加されることに対して患者様への金銭の支払いはありません。

#### 10 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

この試験における薬の使用は患者様の安全を最優先に行います。担当医師は、副作用に十分注意して慎重に患者様の状態を観察し、緊急時にも十分な処置ができる体制にあります。この試験で使用される薬剤は、すでに市販され、うっ血性心不全に対する適応が取得されている医薬品です。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、日常の治療の場合と同様に、保険診療の中で検査および治療を行うことになり、別途、補償されることはありません。この試験中で体にいつもと何か違ったことがある場合には、すぐに担当医師へお知らせください。ただちに適切な処置および治療を行います。

何か質問・疑問・不安があればお答えしますので、いつでも遠慮なく申し出て下さい。

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への参加に関する同意書

兵庫医科大学学長 殿

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に参加するにあたり、以下の項目について説明を受け、私の自由意志による参加の中止が可能であることを含め、了解致しましたのでこの研究に参加いたします。

- 研究協力の任意性と撤回の自由
- 研究目的
- 研究方法
- 研究計画書等の開示
- 試料提供者にもたらされる利益および不利益
- 個人情報の保護
- 研究成果の公表
- 研究から生じる知的財産権の帰属
- 費用負担に関する事項

平成 年 月 日

(署名または記名捺印)

患者様氏名 \_\_\_\_\_

代諾者氏名 \_\_\_\_\_ (続柄 )

私は、 殿に対して上記研究の目的、具体的な内容・安全性の確保・危険性について別紙のごとく説明しました。

平成 年 月 日

説明者: \_\_\_\_\_

(患者様の控え)

# 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への参加に関する同意書

兵庫医科大学附属病院病院長 殿

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に参加するにあたり、以下の項目について説明を受け、私の自由意志による参加の中止が可能であることを含め、了解致しましたのでこの研究に参加いたします。

- 研究協力の任意性と撤回の自由
- 研究目的
- 研究方法
- 研究計画書等の開示
- 試料提供者にもたらされる利益および不利益
- 個人情報の保護
- 研究成果の公表
- 研究から生じる知的財産権の帰属
- 費用負担に関する事項

平成 年 月 日

(署名または記名捺印)

患者様氏名 \_\_\_\_\_

代諾者氏名 \_\_\_\_\_ (続柄 )

私は、 殿に対して上記研究の目的、具体的な内容・安全性の確保・危険性について別紙のごとく説明しました。

平成 年 月 日

説明者: \_\_\_\_\_

(カルテへの控え)





## 添付資料 2

## 第 4 回 J-MELODIC 全体会議議事録

日時：平成 19 年 9 月 10 日（月） 19:00～20:00

場所：第 55 回日本心臓病学会会場内

シェラトングランデ・トーキョーベイ新館 2 階「クリスタルチャペル」

### 1. J-MELODIC 代表挨拶

兵庫医科大学 内科学循環器内科 教授 増山 理

前回の第 3 回全体会議から半年がたちまして、本日で第 4 回目を迎えることとなりました。登録いただいている先生方にご協力いただいているお陰で、順調に症例数も伸びてきております。しかし、まだもう一息というところで、今後も更なるご協力を願いたいと思っております。本日は、現在までの経過報告をさせていただき、登録症例数を増やすためのアクセラとなればと考えます。

### 2. 進捗状況の報告

兵庫医科大学 内科学循環器内科 准教授 辻野 健

#### 1) 第 3 回全体会議までの流れ

第 3 回全体会議におきましては、ご存知の通りエントリー基準の見直しが行われました。具体的には、サイアザイド系利尿薬を併用している患者のエントリーも可能にすること、それに伴って二次エンドポイントの表記の変更、またペースメーカー（両室ペーシングを含む）についてはもともとエントリー可能でしたが、「植込後 3 ヶ月以上経過した患者」とエントリーの条件を明確化することが取り決められました。これによってエントリー可能な範囲が広がり、これまでに登録が進んだ一つの要因になっていることと思われま

#### 2) 現在の進捗状況と患者背景

まず、新しい資料としては、この会場にも掲示させていただいておりますが、ポスターを改訂しております。より目で見やすく、患者さんに受け入れられやすい表現に改訂しましたので、今回の学会終了後に各施設でご活用下さい。

次に 2007 年 9 月 6 日（木）現在の登録症例数ですが、合計 170 例であり、兵庫医大が 87 例、兵庫医大以外の施設が 83 例となっています。順調に症例数の伸びは認められるものの、今のままで推移をしますとエントリー期限である来年 3 月までには目標症例数 300 例には到達しないという計算になります。現在の登録施設数は 21 施設であり、今後 5 施設を追加予定しておりますので、各施設があと 5 例ずつ登録いただくと 300 例を達成できるものと判断できます。是非、ご協力をお願いいたします。

また、登録開始から 1 年が経過していることから、今回は患者の背景因子を検討してみました。登録症例数は 170 例ですが、その中でデータが登録されて

いる 120 例についてまとめております。先生方、是非データ登録も併せて宜しく願いいたします。まず、性別・年齢分布ですが、平均年齢は 70 歳、女性の方がやや高齢者が多くなっております。全体としては男性が女性に比べて患者数が多くなっています。E F は 50%未満が 6 割、50%以上が 4 割です。基礎疾患は、OMI 次いで DCM となっています。MR は他の基礎疾患に合併しているものと思われます。併用薬は、ACE 阻害薬 20%、ARB 63%、抗アルドステロン薬 44%、ジギタリス 20%、ワルファリン 49%、抗血小板薬 47%、スタチン 44%、β 遮断薬 53% 等です。

### 3) エンドポイント及び必要症例数について

2007 年 9 月 6 日 (木) 現在までの報告ですが、一次エンドポイントの発生が 7 例、二次エンドポイントの発生が 2 例となっております。最終的な判断はイベント評価委員会が行いますが、ざっと計算して一次エンドポイントの発生率は約 6.6% です。これには、比較的病態が安定した患者さんのみをエントリーされている傾向が伺えます。他の日本における多施設共同研究である ARCH-J や EPOCH の結果から、症例数を決定する際年間 9.4% 程度の入院率を見込んでいます。エンドポイント発生数が少ないと登録症例数を増やさなければならなくなる恐れがありますので NYHA III 度の患者さんも積極的にエントリーいただきたいと思っております。

### 4) その他

その他としまして、協力金の振込み用紙を中央委員以外の登録施設に配布させていただきました。また、日本循環器学会の専門医認定単位の申請書、及び認定施設の申請書も準備をしております。必要に応じて事務局までご請求ください。

### 3. その他 (ご発言・質疑応答)

#### ・富山大学 折笠先生

今までに中止もしくは脱落例はありますか。

→はい。脱落例が 5 例出ています。中止例はありません。(辻野先生)

#### ・J-MELODIC 事務局 辻野

現在 2008 年 3 月末までに目標症例数に達しない可能性もあり、その場合のことを決めておく必要があると思います。4 月以降も登録が必要な場合に備えて、倫理委員会への申請をしていただきたいと思います。

#### ・大阪大学 山本先生

どれだけの期間延長するかを J-MELODIC 事務局で決めてください。改訂した試験計画書の準備もしておくべきと考えます。

→では、1 年先までの延長という形にしましょう。倫理委員会への試験計画書改訂版の提出は必要な施設とそうでない施設があるかと思っておりますので、各施設ごとの対応をお願いします。J-DHF の場合はどうでしたか? (増山)

→J-DHF の場合もやはり試験期間の延長をしていますが、倫理委員会への対応は

各施設ごとに異なっていました。改訂した試験計画書を添えて申請しなければならないところと、期間延長の了解のみでよいところとがありました。(山本先生)

→試験計画書の改定についてですが、エントリー期間として記述されていますか、試験期間として記述されていますか？試験期間ということであれば特に改訂の必要もありません。(折笠先生)

→エントリー期間として記述されていますので、やはり改訂版を準備いたします。(辻野先生)

・大阪大学 山本先生

折笠先生にお尋ねしたいのですが、試験期間の延長をすることで、イベント数が足りなかった場合は症例数の増加をする方法と、観察期間を延ばす方法がありますが、一般的にはどちらを選択されるのでしょうか。

→通常は症例数の増加をします。この試験の場合も2年間何もイベントがなかったものが3年で急にイベントが増えるということは考えにくいと思います。また、観察期間が増すことは各施設にとっても症例のフォローが大変になると考えられます。患者さんにアンケートを取る等の方法でフォローをしていく必要はあります。(折笠先生)

・大阪大学 山本先生

エントリー期間の延長ですが1年間として、また症例数等の不足によって再度延長するよりは、最初から2年間と設定しておいた方がよいような気もしますが、その点はいかがですか？何度も延長することで倫理委員会の印象はどうか気になりますので。

→2年間にすると先生方の意識が低下してしまってまだ期間があるからいいやと逆に延び延びになってしまう可能性もありますので、やはり1年間とした方がよいと思います。(折笠先生)

→では、やはり1年間の延長とします。試験計画書の改訂版も作成します。ただし、あくまでも基本は2008年3月末までに300例を目指します。(増山)

・大阪大学 山本先生

割付時の項目ですが、割付前にアゾセミドを投与していたのか、フロセミドを投与していたのかを記入する項目がなかったと記憶していますが、それではいいのですか？

→項目はありません。(辻野)

・辻野先生

最後にお知らせですが、現在J-MELODICのメーリングリストを作成しています。こうした会議での決定事項などを各先生方にご報告させていただく予定ですので、宜しくお願いします。

座席表 (敬称略)

			兵庫医大 増山	兵庫医大 辻野
		秋田大学 伊藤	大阪大学 山本	国循 中谷
兵庫医大 江角	兵庫医大 李		名市大 大手	近畿大学 平野
	富山大学 折笠			兵庫医大 中尾
和歌山医大 谷本				
大阪大学 坂田	近畿大学 谷口			兵庫医大 松本
兵庫医大 若林		兵庫医大 吉田	兵庫医大 高橋	兵庫医大 内藤
			AHIT 吉岡	AHIT 溝上

## 第 5 回 J-MELODIC 全体会議議事録

日時：平成 20 年 3 月 28 日（金） 19:00～20:00  
場所：第 72 回日本循環器学会総会・学術集会  
福岡サンパレスホテル&ホール 2F 末広

### 進捗状況の報告

兵庫医科大学 内科学循環器内科 准教授 辻野 健

#### 1) 登録施設

J-MELODIC 試験の参加手続きの完了した施設数は、奈良県立医科大学病院が新規で加わり、現在合計 26 施設となっています。内訳は、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）。

また、試験参加手続き中の施設は計 2 施設で、神崎中央病院、J R 西日本大阪病院となっています。

#### 2) 登録症例の経過

2006 年 6 月スタート時より 2008 年 3 月 25 日現在までの 22 ヶ月経過後の登録症例数は 270 例で、このままの推移であれば 2008 年 5 月に目標の 300 例に到達予定です。施設別の状況は、兵庫医科大学 117 例、本荘第一病院 50 例、和歌山医科大学 20 例、近畿大学 15 例、東宝塚さとう病院 14 例、宝塚市立病院 13 例、大阪大学 11 例、名古屋市立大学 10 例、秋田大学 6 例、茨木医誠会病院 5 例、町立津南病院 3 例、医誠会病院 3 例、川崎病院 2 例、奈良県立医科大学 1 例です。

#### 3) 登録症例の背景

まず、性別・年齢分布ですが、平均年齢は全体で 71.3 歳、男性 69.8 歳、女性 73.5 歳。男女ともに 60 代、70 代が大多数を占めています。

左室駆出率が 50%以下の症例は 70 歳未満の場合 58%、70 歳以上の場合 39% となっていました。性別でみると、男性では EF 50%以下の症例が 61%、女性では 28%でした。

心不全の主たる基礎疾患で弁膜症を除いたものとしては、CAD が 48%、DCM が 33%、HHD が 13%でした。弁膜症は MR が 33%、AR が 5%、連弁膜症が 5%、AVR が 4%に見られました。

割付時の併用薬は、70歳未満においてはβ遮断薬が70%、AⅡ拮抗薬が60%、抗アルドステロン薬52%、ワルファリン46%、抗血小板薬40%、スタチン35%、ACE阻害薬25%、血管拡張薬24%。70歳以上ではAⅡ拮抗薬が55%、抗血小板薬49%、血管拡張薬とワルファリンが44%、スタチン43%、β遮断薬41%、抗アルドステロン薬33%、ACE阻害薬19%でした。

割付時のBNP値は70歳未満では50pg/mL以下が32%、50-100pg/mLが27%、100-200pg/mLが18%、200pg/mLを上回るものが23%でした。70歳以上ではそれぞれ、23%、16%、22%、47%でした。

割付時のノルエピネフリン値は70歳未満では500pg/mL以下が33%、500-1,000pg/mLが44%、1,000pg/mLを上回るものが23%、70歳以上ではそれぞれ49%、32%、19%でした。

#### 4) エンドポイント到達症例数と新たな目標症例数について

J-MELODIC 目標症例数300例の根拠としては、①ARCH-JやEPOCからNYHAⅡ/Ⅲの日本人心不全患者の入院率は2年で約25%と推定したこと、②TORIC試験の結果からフロセミド群の入院率はアゾセミド群の倍になると推定したこと、以上の2点から1年間にフロセミド群で12.5%、アゾセミド群で6.25%、平均で9.4%の一次イベント発生を前提とすると、解析可能症例が最低132例×2=264例あると80%の検出率で統計学的有意差が得られるものとし、余裕をもたせて300例としました。

2008年3月25日現在の一次エンドポイントの報告は13例です。登録症例数が270例で、割付から4週後に薬が切り替わったとすると188人・年のフォローアップとなり、一次エンドポイントの発生率は6.9%とやや少なめです。その原因としては①NYHAⅡ度の症例が多いこと、②β遮断薬の併用率が53%と高いことが挙げられます(ちなみに、ARCH-J、EPOCではNYHAⅡ度がそれぞれ76%、66%、β遮断薬の併用がそれぞれ19%、27%)。

エンドポイントの発生率を1年に約7%と仮定すると、フロセミド群9.33%/年、アゾセミド群4.67%/年、最終登録症例後2年で終了するとして、検出率80%を維持するためには1群185例が必要となり、新たな目標症例数は370例となります。

#### 5) 今後の課題(ディスカッション)

①2009年3月末までにあと100例の登録をお願いします。また、②NYHAⅢ度の患者さんの積極的な登録をお願いします。そして、③症例登録期間延長の手続きの確認をお願いします。(辻野)

Q: 登録期間延長及び目標症例数の追加については、プロトコル論文に明記してありますか? 期間延長は他の試験でも見受けられることと思いますが、目標症例数の追加についてはあまり聞きませんし、試験終了後に論文投稿することを考えますと設定根拠をはっきりさせておいた方がよいと思います。(山本先生)

A：登録期間については必要な場合は延長する旨記載がありますが、目標症例数の追加については記載がありません。解析の先生とも相談して確認しておきます。(辻野)

Q：2年後のフォロー時点についてですが、エンドポイントの発生が予想より少なかった場合はどうしますか？何度も期間を延長したり、登録症例数を増やしたりするのではデータの信頼性も薄くなると考えられます。(山本先生)

A：その場合は目標症例数を増やすことは難しいと思われるので、期間の延長で対応する予定です。(辻野)

→それであれば、あらかじめ登録期間がさらに1年延長することもあり得ることを含めておいた方がよいと思います。プロトコルの改訂はUMINに履歴が残ります。(山本先生)

Q：各施設別の努力目標としてはあと何例ずつになりますか。(平野先生)

A：単純に割り算をすると各施設4例ずつとなりますが、未だに登録症例数が0件の施設も多く、現時点でそうした施設での登録の見込みが期待できるとも考えにくく、少しでも多くの登録をお願いします。(辻野)

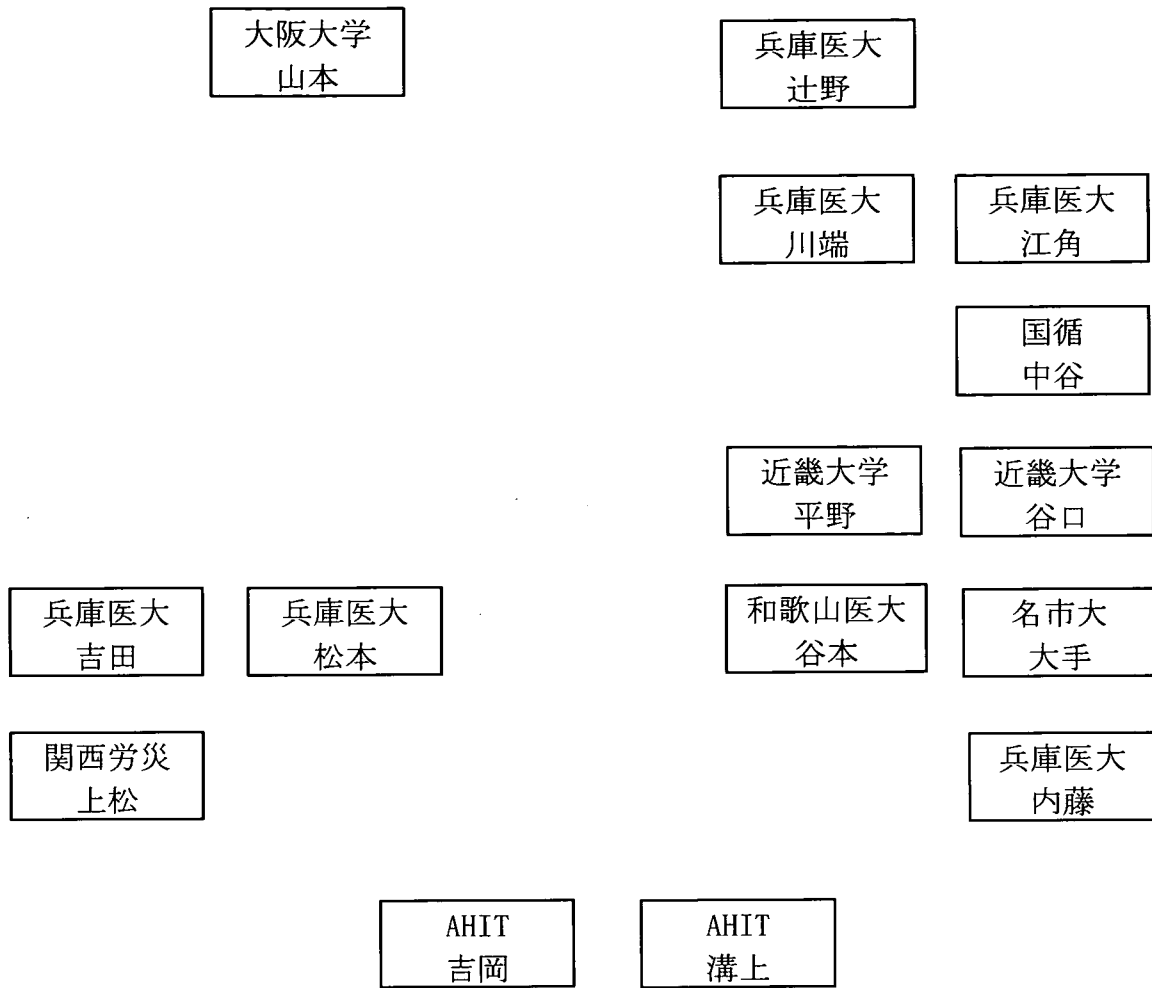
Q：1年後のフォローアップについてですが、その間にドロップアウトした場合の対応は？また、現在どのくらいの割合でドロップアウトがありますか？(谷本先生)

A：転勤などで通院できなくなる場合などもあるかと思いますが、可能な限り手紙や電話などで受診を促すようにお願いします。兵庫医大では現在117名中2人がドロップアウトとなっています。また、ドロップアウトした場合でも追跡できる場合はイベントの発生についても手紙や電話で確認してください。(辻野)

以上



座席表 (敬称略)



## 添付資料 3

## 第三回 J-MELODIC 推進協議会 議事録

1. 開催日時：平成 19 年 6 月 4 日 19:00
2. 時間：19:00～20:30
3. 会場：ヒルトン大阪ホテル 26F 客室階会議室
4. 参加者：研究代表者：増山  
試験調査管理担当者：辻野  
有害事象副作用報告担当者：李  
研究員：内藤（欠席）、松本、吉田  
事務局：藤田、中島  
CRC：中村、橋本  
AHIT(株)：吉岡、溝上  
オブザーバー(次期メンバー)：江角

(順不同、敬称略)

研究代表者の挨拶

研究代表者：増山

### 協議事案

#### 1. 施設別登録者数に関する報告（現状と分析）

CRC：中村

① 6月4日現在の登録者数、これまでの登録者推移表

② 施設別登録者数

6月4日現在の登録者数は、合計 121 例（フロセミド群 61 例、アゾセミド群 60 例）である。全体の登録症例数の推移はグラフ（別紙参照）として表示した。

施設別の登録症例数は、兵庫医科大学 76 例（うち 1 例欠番、4 例は同一患者の重複登録）、和歌山医科大学 9 例、宝塚市立病院 5 例、秋田大学医学部 5 例、名古屋市立大学大学院教育センター 7 例、近畿大学医学部 12 例、大阪大学大学院循環器内科学 3 例、本荘第一病院 4 例である。

③ 一次エンドポイントの内訳、（イベント発生）

④ 脱落患者の内訳

1 次エンドポイントを迎えた症例が 4 例あり、1 例が心不全悪化にて死亡、残り 3 例はいずれも心不全にて入院した例であった。脱落症例は 5 例であり、1 次エンドポイント、脱落症例ともに第 2 回推進協議会の報告からの追加症例はなしという状況であった。

⑤ 兵庫医大 Dr 別エントリー患者数

増山 10 例、大柳 7 例、辻野 3 例、佐古田 5 例、李 14 例、清水 4 例、舛谷 1 例、中尾 2 例、古川 1 例、川崎 4 例、合田 3 例、正井 2 例、弓場 1 例、森本 1 例、奥村 2 例、森 2 例、中 1 例、金森 2 例、藤井 5 例、岡 1 例、合計 71 症例である。（順不同、敬称略）

また、3 月以降の院内登録数をみると、3 月 4 例、4 月 6 例、5 月 7 例であり、3 月以降、CRC が積極的に対象患者を探して担当医に声をかけていくという方法で順調に登録症例数を増やすことができている。また、各医師間での患者紹介によりこの 3 ヶ月で 17 例の新規登録患者を得ることができた。

⑥ 兵庫医大候補患者数

候補症例を探す時間的な余裕があれば月 10 例は確保できると思われるが、現在のところ手一杯の状態であるため、月 6～7 例の候補と思われる。

#### 2. 現在の問題点(兵庫医大)、その解決策について

CRC：中村

### ①3月以降のCRCの取り組み、DrとCRC間における問題点

3月以降のCRCの取り組みとしては、先ほども報告したように積極的に対象患者を探して担当医に声をかけていくという方法で順調に登録症例数を増やすことができています。

問題点およびその対策としては、

1) CRCが対象者のカルテに付箋を貼って担当医にお知らせしていても、担当医から連絡がないケースが見受けられる。

→対策：口頭で確認を行うと同時に、医局会で各医師にこの点について連絡をする。

2) 土曜日の外来患者について、同意説明のため平日に外来を変更している場合、患者への説明が実施されていなかったり代診医師に連絡がなかったりするケースがあった。

→対策：個別対応とし、同意説明をきちんと実施する。

### ②登録患者一年後(二年目)検査スケジュール・粗品について

今月より登録から1年目を迎えることになり、対象患者に検査を実施していく。

検査項目は、胸部X線、心電図、エコー、血液検査(Hb、BUN、Cr、K、BNP、ノルエピネフリン)、SAS、METS(兵庫医大のみ)、自覚症状。

また、1周年の記念品として、上記検査終了時に1,000円以内の「スルット関西」等をお渡しすることとする。その際、きちんと台帳管理を実施し、2周年も記念品をお渡しする。兵庫医大以外の施設については各施設ごとに個別対応とする。

### ③登録数増への提案・提言

院内の登録症例数を増やすため、今後退院予定のある入院患者から対象者をピックアップしてCRCおよび外来担当医師への連絡を行っていく。この数ヶ月イベントがないことから、症状が長く安定している患者でないと登録できないと思われているとも考えられる。途中脱落への不安も感じられているかもしれない。その点についても各医師に再確認の必要がある。また、一旦他施設に返した患者についても、半年毎、1年毎に検査の必要性があることを主治医と患者に説明しておき、兵庫医大にて検査を実施してもらうようにする。

## 3. 新規参加施設について

事務局：中島

### ①ID・パスワードがすでに発行されている施設

現在19件の施設でID・パスワードが発行済みである。

内訳は、兵庫医科大学、秋田大学医学部、和歌山医科大学、近畿大学医学部、宝塚市立病院、国立循環器病センター、名古屋市立大学、大阪南医療センター、大阪労災病院、大阪大学、本荘第一病院、関西労災病院、尼崎中央病院、医誠会病院、茨木医誠会病院、町立津南病院、熊本詫麻台病院、東宝塚さとう病院、秋田組合総合病院。

また、秋田県立脳血管研究センターおよび藤原記念病院は登録名簿を作成中である。

### ②資料を郵送しているが、検討中または審査中の施設

平鹿総合病院：倫理委員会の書類を送付済み。現在審査中。

湖東総合病院：院内の了承済み。事務局とのメール連絡を希望。

川崎病院：医局説明会を予定。倫理委員会への申請を依頼予定。

神崎中央病院(滋賀県)：医誠会関連病院であり、面談予定。

寺元記念病院：7月5日の慢性心不全学術講演会にご参加予定。

その他、関西医大、岸和田盈進会病院、摂津医誠会病院、城東中央病院、さぬき市民病院については参加は難しいと考えられる。

### ③J-MELODIC資料ファイルの配布について

同意説明のために必要な書類をまとめたファイル(黄色の表紙)を作成しているが、他施設への配布のタイミングを検討したい。