

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20年度 総括研究報告書

研究代表者 増山 理

平成21（2009）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 全体会議議事録集	
(添付資料2) J-MELODIC 推進協議会議事録集	
(添付資料3) J-MELODIC ニュースレター	
(添付資料4) 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	----- 76
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 77

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

研究代表者 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 8 月 15 日をもって 320 人登録し、目標登録症例数を達成した。登録された症例には収縮能の保たれた心不全患者（いわゆる拡張不全患者）が多く含まれ、本邦の心不全患者の実態を反映した患者群になっている。今後自主研究としてすべての症例を 2 年間フォローアップし、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どちらが慢性心不全患者に好ましいのかを明らかにする。

研究分担者(所属機関 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医学研究科心臓・腎高血圧内科学 准教授）
中谷 敏（大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻機能診断科学 教授）
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りと考えられた。

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。

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 > 2.5 mg/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

⑱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、ペースメーカー植込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・トリア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 など)、サイトカイン(TNF- α 、IL-6、IL-18 など)、炎症マーカー(高感度CRP)、貧血のマーカー(血清鉄、フェリチン、エリスロポエチンなど)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 SAS 1Mets 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 日において登録された症例は 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、第三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。

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。そのうち以下の 14 施設から症例登録が行われた。

秋田大学医学部附属病院，医誠会病院，茨木医誠会病院，大阪大学医学部附属病院，川崎病院，近畿大学医学部附属病院，宝塚市立病院，町立津南病院，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，本荘第一病院，和歌山医科大学病院（50音順）

3. 症例登録の完了：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 21 年 8 月 15 日をもって計 320 人の登録を完了し、症例登録を終了した(図)。

図. 登録症例数の経過



4. 登録症例の特徴

登録されていた患者（データ入力終了した 296 人）の特徴について解析してみたところ、男性 60%、女性 40%、平均 72 歳であった。基礎疾患としては陳旧性心筋梗塞が最も多く(34%)、次いで心臓弁膜症(23%)、拡張型心筋症(22%)、高血圧性心不全(8%)であった。左室駆出率が 50%以上と正常範囲であるいわゆる拡張障害の心不全患者が 54%を占めていた。処方されている内服薬としては ACE 阻害薬 24%、アンジオテンシン受容体拮抗薬 52%、アルドステロン受容体拮抗薬 41%、β 遮断薬 54%、ジギタリス 22%であった。これまでに日本で行われた慢性心不全に対する薬物治療の前向き臨床研究には EPOCH（強心薬ピモベンダンとプラセボの比較）、ARCH-J（アンジオテンシン受容体拮抗薬カンデサルタンとプラセボの比較）、MUCHA（β 遮断薬カルベジロールとプラセボの比較）がある（表）。J-MELODIC 試験にエントリーされた患者は ARCH-J や MUCHA の患者と比べると高齢者が多く、女性が多い。これは左室駆出率の低下を患者のエントリー基準にいれ

J-MELODIC試験と他の日本の慢性心不全臨床試験との比較

	EPOCH	ARCH-J	MUCHA	J-MELODIC
プロトコール	ピモヘンタン vs. プラセボ	カンデサルタン vs. プラセボ	カルベジロール vs. プラセボ	長時間 vs. 短時間利尿薬
発表年	2002年	2003年	2004年	—
症例数(n)	298	305	174	320
年齢(yrs)	64±10	64±11	60±11	72±11
女性(%)	26	23	23	40
心不全の原因疾患				
DCM (%)	62	57	74	22
IHD (%)	34	25	26	34
HHD (%)	—	6	—	8
Valvular diseases (%)	—	3	—	23
左室駆出率(%)	33±9	35±11	30±7	52±15
EFのエントリー基準	45%以下	45%以下	45%以下	—
左室拡張末期径 (mm)	—	63±11	—	54±9
内服薬				
β遮断薬(%)	31	20	—	54
ACEI/ARB	68	—	76	72
ジギタリス	59	52	86	22
利尿薬	82	83	65	100

EPOCH, Circ J 2002;66:149. ARCH-J, Euro J Heart Fail 2003;5:669. MUCHA, Am Heart J 2004;147:324.
 原著で群別のデータしか示されていないものは計算して推定した。 平均 ± 標準偏差

ていない(EPOCH、ARCH-J、MUCHAでは45%以下)ためと考えられる。J-MELODIC試験の患者においても、左室駆出率の低下した患者は比較的若年で男性に多い。J-MELODIC試験の患者の特徴はこれまで報告されている日本人の心不全患者の特徴とほぼ一致するものであり、J-MELODIC試験で得られる結果は日本人の心不全患者に幅広く適応されうるものになることが期待される。特に拡張不全患者については、これまでの慢性心不全治療に関する大規模試験がほとんど収縮不全患者対象に行われてきたために非常にデータが少ないので、J-MELODICで得られるデータは貴重なエビデンスになることが期待される。

5. 研究完遂への努力

(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20年9月8日(第6回)、平成20年3月21日(第7回)行った。現状の報告、データ登録の促進、データの正確性を保つための方略の協議などを行った(添付資料1)。

(2) J-MELODIC 推進協議会の開催

研究完遂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20年6月(第7回)、平成20年9月(第8回)、平成21年3月(第9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、

データ入力促進、定期的検査の確実な施行、データクリーニングの実施などについて話し合った（添付資料2）。

(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3）。

(4) データクリーニングの施行

患者登録終了にともない、登録された患者データを見直したところ、2つの問題点が浮かび上がった。一つは必要なデータがまだ WEB 上で登録されていない症例があること、もう一つは入力間違いと思われる異常なデータがあることであった。研究協力医師にデータの入力と確認を依頼して、データを正確なものとするため継続的に努力している。

6. 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きた。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標としているので、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。2009年1月28日と2008年12月8日にそれぞれ update を行った（添付資料4）。

7. 総説の発表

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・別刷参照）。

D. 考察

平成18年6月に症例登録を開始し、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し、平成20年8月15日をもって320人の症例登録を完了した。登録された症例の特徴は拡張不全患者が約半数を占め、ACE 阻害薬や ARB、 β 遮断薬が高率に処方されるなど、日本の臨床現場での心不全患者の実態をよく反映した患者構成になっていた。これまでに行われた大規模臨床試験のほとんどは左室駆出率の低下した患者のみを対象としており、拡張不全患者のエビデンスは日本のみならず欧米でもきわめて不足している。J-MELODIC 試験は慢性心不全治療のエビデンスに関して空白地帯であった ①ループ利尿薬 ②拡張不全患者 の2つの領域において貴重なデータを提供することがで

きると考えている。

E. 結論

多施設共同研究 J-MELODIC を立ち上げ、平成 20 年 8 月 15 日をもって 320 人の症例登録を完了した。今後自主研究として症例をフォローアップし、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優劣を明らかにする。

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) 辻野 健, 増山 理. 大規模臨床試験—循環・代謝系を中心に— 大規模臨床試験 主要薬剤の大規模臨床試験 利尿薬. 日本臨牀 66 (増刊): 417-422, 2008.

(2) 辻野 健, 増山 理. 頻用される循環器薬の使い方: 利尿薬 medicina 46: 30-33, 2009.

(3) 辻野 健 増山 理. 特集/心不全 2009.

新たな治療法の今後の展開: 薬物療法: 利尿薬. 総合臨床 (in press)

2. 学会発表

(1) 第 56 回日本心臓病学会学術集会 シンポジウム 3: 心不全の治療 Update 辻野 健、川端 正明、坂田 泰史、山本 一博、増山 理. 慢性心不全治療におけるループ利尿薬の功罪. (平成 20 年 9 月 8 日、東京) 日本心臓病学会誌、2008, vol.2, supplement I, p129.

(2) Japanese Heart Failure Society 12th Annual scientific Meeting. Symposium 1: Masuyama T, Tsujino T. Multiple study for testing long-term outcome of diuretic therapy in chronic heart failure: Is long-acting diuretics superior to short-acting diuretics? (Oct 16, 2009, Tokyo) J Card Fail 2008; 14(7, Suppl 1): S134.

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

第6回 J-MELODIC 全体会議 議事録

- ◆ 日 時：平成 20 年 9 月 8 日（月） 19:00-20:00
- ◆ 場 所：東京国際フォーラム G408
- ◆ 参加者：研究代表者：増山 理
試験調査管理担当者：辻野 健
有害事象副作用報告担当者：川端正明
研究員：江角 章、内藤由朗、松本実佳、吉田千佳子
秋田大学：渡邊博之
名古屋市立大学：福田英克
大阪大学：山本一博、中谷 敏
近畿大学：平野 豊
和歌山医科大学：赤坂隆史、谷本貴志
奈良県立医科大学：藤本眞一
AHIT(株)：吉岡昌美、溝上佳子

(順不同、敬称略)

内容

(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

お陰様で 8 月 15 日をもって登録が完了しました。まず各施設の先生方に感謝申し上げます。しかし、あくまでも第一段階の終了ということで、登録されました症例のフォローを第二段階として新たなスタートを切ったこととなりますので、今後とも宜しくお願い申し上げます。是非実りのある結果となることを期待します。

(2) 進行状況の報告

兵庫医科大学 内科学循環器内科 准教授 辻野 健

①症例登録完了の報告

当初は本年 3 月末で症例登録完了の予定となっておりましたが、期間を延長し 8 月 15 日をもって完了とさせていただきます。全体として 320 例、計 15 施設のご協力を得ることができましたことを報告させていただきます。先生方のお手元に届けさせていただいておりますニュースレターには 325 例との記載がありますが、症例のダブリがありまして実質的には 320 例の症例登録となっておりますことをご了承下さい。

②J-MELODIC 登録症例の概要

登録症例の概要ですが、まだ全ての症例の検査データ入力されていないことから、266 例での概要となります。

まずは平均年齢ですが、72 歳と比較的高齢となっています。EF \geq 50%の症例につきましては、70 歳未満で 36%、70 歳以上で 63%、男性で 43%、女性で 68%の割合です。原疾患は IHD が 34%、VHD が 23%、DCM が 22%、HHD が 8%であり、VHD の多くは MR としての記載が認められます。BNP 値は 70 歳以上の高齢者で 200pg/mL 以上となっているケースが多く、ヘモグロビンも 70 歳以上で 48%が 12g/dl 以下を示しています。ノルエピネフリンは高齢者では 500pg/mL 以下の症例が多くやや低い傾向があります。eGFR $<$ 60mL/min/1.73m²は約 65%でした。

使用薬剤の内訳ですが、βブロッカーが70歳未満で約70%、70歳以上で約40%でした。ワーファリンの使用率も約40%と高率です。

アゾセミド群、フロセミド群の割付についてはアゾセミド群でややβブロッカーの使用率が高いもののその他はほぼ同等であり、ランダム化に問題点はないと判断しています。

ARCH-J、EPOCHと比較すると、J-MELODIC登録症例では高齢者・女性の登録数が多く、収縮能が保たれており、βブロッカーの使用が多いことが確認されました。

また、前回の議題にも挙がりました登録症例数については、以前行われたARCH-J、EPOCHからNYHAⅡ/Ⅲ度における日本人の入院率を年間12.5%とし、TORICからフロセミドのイベント数をアゾセミドの2倍と仮定して計算して割り出したものです。しかしイベント発生率が予想よりも低く、再計算すると検出力を80%とするためには全体で約370例必要である、という結果になりました。しかし、

- (1) 370例にするためにはWeb siteに登録したプロトコルの改訂が必要であること。
- (2) 当初の目標300例でもハザード比が0.5であるのなら70%以上の検出力があること。
- (3) 370例に到達できない可能性もあること。
- (4) ある程度結果を速く出さないとインパクトも薄れる。

などの理由から、目標症例数はプロトコル通り300例のままとするのが現実的ではないか、という結論に達しました。

現時点での一次エンドポイントの発生が16例、二次エンドポイント(報告されたもの。BNPの上昇やQOLの悪化は未調査)の発生が8例と少ないことから中間解析は実施しない予定です。

③今後の課題

・データクリーニング

データクリーニングを実施したところ、現在次の3点が問題点として挙げられており、各施設・各医師ごと、症例ごとに1枚の用紙にまとめて郵送いたしますので、修正点とサインの記載をいただき、事務局までFAXをお願いいたします。

WEB画面での修正は事務局のみ可能となりますので、紙面でのご確認をお願いいたします。また、この作業は半年後ごとに見直すこととします。

1)症例の取り違え

例：全く同じデータの症例が2名いる(対応済み)、身長が1年で8cm縮んでいる等

2)データ入力の間違い

例：心室中隔が50mm、ヘモグロビン値が39.5g/dl等

3)確認が不要な明らかな入力ミス

例：CTRが0.52等(%表記)

・フォローアップの完遂

各症例については検査時期が近づいた時点で各医師宛にE-mailが届きますので、データ入力を忘れずに宜しくをお願いいたします。検査の実施忘れが一番問題となりますので、認識しておいてください。

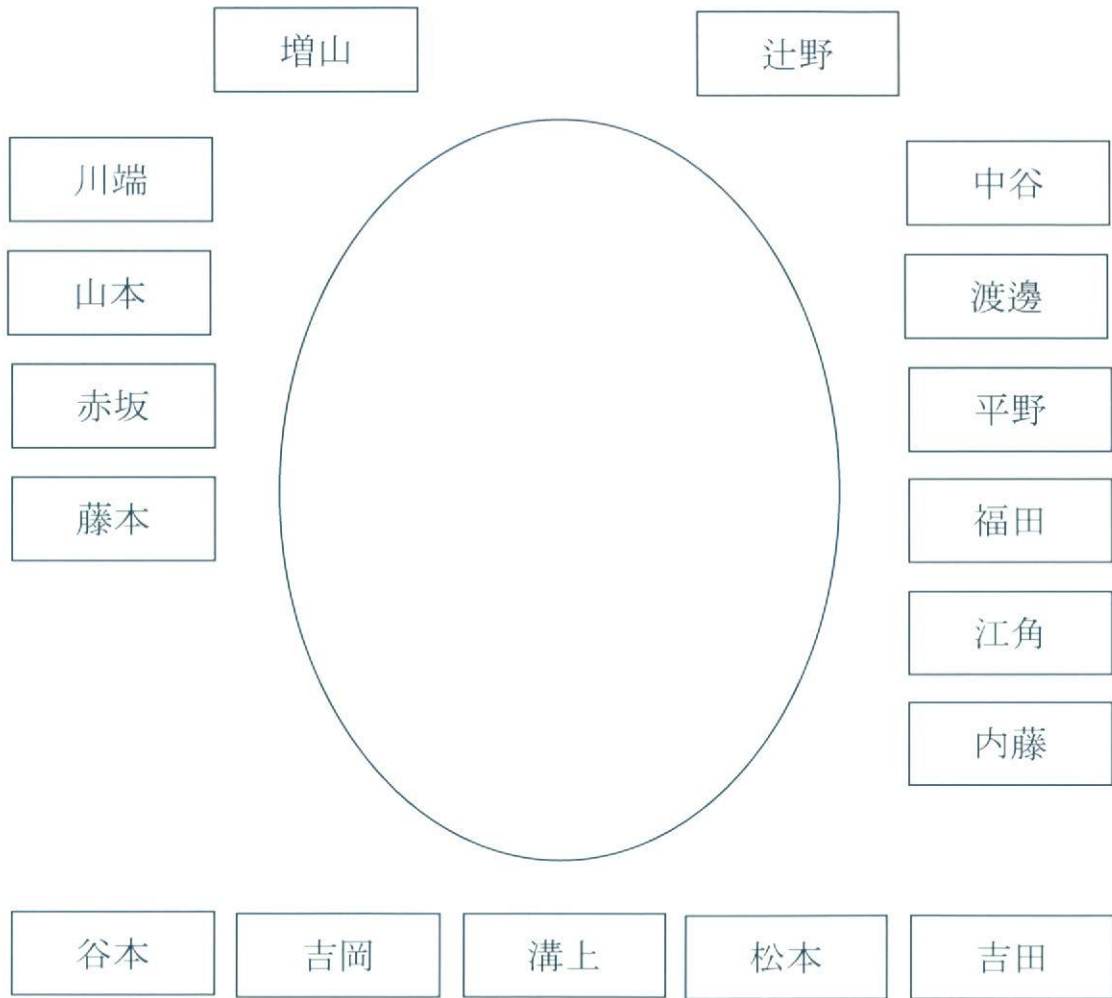
・その他

データモニタリング委員会のうち、久留米大学バイオ統計センター教授の森川敏彦先生が辞退されました。事務局サイドで次の候補をどうするか決定いたしますのでご了承下さい。

以上

座席表

(順不同、敬称略)



添付資料 2

第7回 J-MELODIC 推進協議会 議事録

1. 開催日時：平成20年6月2日 19:00
2. 時間：19:00～20:00
3. 会場：ヒルトン大阪ホテル 26F 客室階会議室
(06)6347-7111
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：川端
研究員：江角、内藤
事務局：藤田、中島
CRC：中村、橋本
AHIT(株)：吉岡

(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. エントリー患者に関する報告 有害事象副作用報告担当者：川端
 - ①6月2日現在の登録者数と登録推移
3月末275件、4月末281件、5月末287件という推移で3月以降12件の登録が認められた。
5件の重登録があるため、実際には282件となる。
 - ②施設別の症例登録状況
兵庫医大127件、本荘第一病院51件、和歌山医科大学21件、東宝塚さとう病院16件、近畿大学医学部16件、宝塚市立病院13件、大阪大学大学院11件、名古屋市立大学大学院共同教育センター10件、秋田大学医学部6件、町立津南病院5件、茨木医誠会病院5件、医誠会病院3件、川崎病院2件、奈良県立医科大学附属病院1件、合計287件。
2. イベント報告（全施設） CRC：中村、橋本
 - ①イベント発生状況
1次イベントとしては、全282（実数）件中、心不全死亡が3件、心不全入院が11件、合計14件（5%）の報告があった。2次イベントとしては、全死亡が2件、心不全悪化が8件、合計10件の報告があった。
 - ②一次・二次エンドポイント内訳
別紙参照。その他、中止・脱落患者数が9件、追跡のみが3件、追跡不可能者が1件という状態である。BNP30%以上の上昇は当院で8件確認済み。
3. 新規患者登録に関する報告（院内）
前回の3月以降、6名の新規患者が獲得できた。
4. 一年経過患者の報告（院内）
実質120件（脱落者8件）の登録があり、そのうちの50名が1年目を迎えインタビューが終了している。

問題があると考えられた症例について下記に記載する。

- ① 糖尿病外来に通院している患者が、糖尿病医より利尿薬の処方を受けていたことが確認された。循環器内科から申し入れを行い、現在は利尿薬を1種類に統一している。今後も同様のケースが生じ得る可能性があり、注意が必要。
- ② 患者の都合により転院したが、1年目の検査は当院来院にて終了した。しかし、転院先に

て割付薬の取り扱いが無く、処方に変更されていた。転院先に申し入れの手紙を郵送済み、返信待ちの状態である。

- ③ 割付薬に変更後、血圧が 100mmHg 以下で持続し、併用薬調節にも関わらず血圧回復せず、全身倦怠感著明により試験薬を中止した。1 ヶ月後に体調が改善したことを確認済みで、今後は追跡のみとする。
- ④ 前回の報告で追跡不可能者であった 2 名のうちの 1 名。心不全悪化により 1 年 2 ヶ月ぶりに当院来院し、追跡中。現在割付薬を服用している。
- ⑤ 最近転院したばかりの患者が 1 名あり、主治医に検査の確認を予定。
- ⑥ その他、医局用採血のスπιツツの緑の文字が消されていない場合が見受けられ、検査に支障を来さないよう注意していただきたい。
- ⑦ 今後も予後の追跡は継続して実施していく。転院者に対しても 1 年目、2 年目の検査の前にきちんと転院先の医師に事前連絡を取るようすること。

5. 新規参加施設について

事務局：中島

現在の参加施設は 26 施設で、新規参加施設はなし。

6. メーリングリストについて

前回以降のメーリングリストは以下の通り。

4/12[JMELODIC000014]ニュースレターVOL. 14 発行のお知らせ

5/12[JMELODIC000015]ニュースレターVOL. 15 発行のお知らせ

7. 症例数を増やすためのお願い

各施設に追加症例の依頼文を郵送した。

5 件追加先： 本荘第一病院、和歌山医科大学、東宝塚さとう病院、近畿大学医学部、宝塚市立病院、名古屋市立大学

4 件追加先： 奈良県立医科大学附属病院

3 件追加先： 茨木医誠会病院、川崎病院

2 件追加先： 町立津南病院、医誠会病院

5 月末までの新規症例数は近畿大学医学部 1 件、町立津南病院 2 件、和歌山医科大学 1 件、東宝塚さとう病院 1 件、本荘第一病院 1 件の合計 6 件であり、成果は得られている。

再度依頼することとする。尚、現時点で 0 件先への依頼は避ける。

8. 期間 1 年延長手続きの状況

①完了施設

本荘第一病院、関西労災病院、医誠会病院、茨木医誠会病院、東宝塚さとう病院、近畿大学医学部、大阪大学大学院、和歌山医科大学、宝塚市立病院 以上 9 施設

②未完了施設

秋田県立脳血管研究センター、名古屋市立大学、国立循環器病センター、奈良県立医科大学、川崎病院 以上 5 施設

③未返答の施設

秋田組合総合病院、秋田大学医学部、大阪南医療センター、大阪労災病院、平鹿総合病院、寺元記念病院 以上 6 施設

未返答先には、再度症例登録期間延長の手続きについて依頼文を郵送済み。

9. 外部施設のイベント発生報告

前回、症例登録のある医師にイベントの有無について確認を実施した。その際回答が得られなかった医師に連絡をし、確認を行った。結果は2. イベント報告(全施設)に記す。

10. 目標登録数に関する報告 試験調査管理担当者：辻野
3月の全体会議時に目標登録数の増加について討議が行われたが、解析担当医師の見解を伺い、目標登録数は300件をオフィシャルなものとして継続することとした。

11. 現在予定中の企画について

①講演会の開催予定

6月、7月については以下の通り実施する。

1) 第208回関東甲信越地方会

会期:2008年6月7日(土)

会場:コクヨホール(港区)

会長:川名 正敏 東京女子医科大学附属青山病院 循環器内科

座長:日本医科大学千葉北総病院内科学教授 清野精彦 先生

演者:増山 理 教授

2) 第131回東海地方会

会期:2008年6月21日(土)

会場:アクトシティ浜松(浜松市)

会長:佐藤 洋 浜松医科大学 循環器内科

座長:浜松医科大学内科学第三講座教授 林 秀晴 先生

演者:増山 理 教授

3) 第99回北海道地方会

会期:2008年6月21日(土)

会場:札幌市教育文化会館(札幌市)

会長:松居 喜郎 北海道大学大学院医学研究科 循環病態学講座 循環器外科学分野

座長:北海道大学大学院循環病態内科学教授 筒井裕之先生

演者:大阪大学臨床医工学融合研究教育センター特任教授 山本一博 先生

4) 第116回北陸地方会

会期:2008年7月6日(日)

会場:金沢大学医学部(金沢市)

会長:山岸 正和 金沢大学臓器機能制御学/循環器内科

座長:金沢大学循環器内科講師 藤野 陽 先生

演者:増山 理 教授

②ランチョンセミナーの申し込み状況

1) 第93回中国地方会

会期:2008年11月29日(土)

会場:呉阪急ホテル(呉市)

会長:松浦 秀夫 済生会呉病院 院長

座長:広島大学大学院探索医科学教授 吉栖正生 先生

演者:辻野 健 准教授

2) 第93回四国地方会

会期:2008年12月6日(土)

会場:松山市総合コミュニティーセンター

会長:芦原 俊昭 松山赤十字病院循環器科部長

座長:未定

演者:辻野 健 准教授

3) 第56回日本心臓病学会ランチョンセミナー(日程確認中)

会期:2008年9月8日(月)~10日(水)

会場:東京国際フォーラム