

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。

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（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
- 3) 併用禁止薬を用いた場合においても、プロトコ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18.4～20.3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22. 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。

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、古い薬剤ではあり、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通りの方法をつけており、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)

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-MELOCIC)

— 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-MELOCIC 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

5) 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三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
北畠 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

- 8 1、 コントロール不良の糖尿病（空腹時血糖>200 mg/dl、HbA1c > 9%）
- 8 2、 有症状の低血圧
- 8 3、 コントロール不良の高血圧
- 8 4、 腎不全（クレアチニン>2.5mg/dl）
- 8 5、 重篤な肝機能障害
- 8 6、 急性冠症候群
- 8 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 8、 閉塞性肥大型心筋症
- 8 9、 肺疾患（COPD等）
- 9 0、 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
- 9 1、 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
- 9 2、 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
- 9 3、 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
- 9 4、 悪性腫瘍の存在が明らかな症例
- 9 5、 5年以内に悪性腫瘍の摘出術を受けた症例
- 9 6、 介助なしに歩行できない症例
- 9 7、 重篤な脳血管障害を有する患者
- 9 8、 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
- 9 9、 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
- 1 0 0、 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。

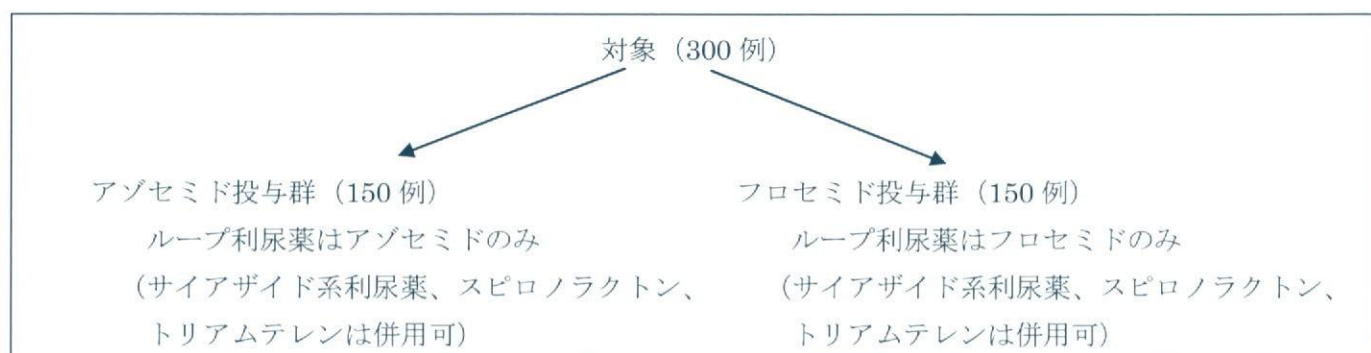
9、アゾセミド群

アゾセミド錠を一日一回朝食後 30mg～60mg 経口投与する。

10、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、
 - i) 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。
 - j) 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、

- m) 薬剤量の過小が原因と考えられる場合には投与量を増やし、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迫る。

注意事項：投薬開始後に、

- 1 3) 死亡以外のエンドポイントを迎えた場合
- 1 4) 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

1 5) 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させ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。