

| 項目(Item) | 日本語(Japanese) | 英語(English) |
|----------------------------------|---------------------|-------------|
| 登録日 (Date of registration) | 2006/11/23 15:05:59 | |
| 最終情報更新日 (Date of last update) | 2007/01/19 23:07:19 | |

閲覧ページへのリンク

| | |
|--------|---|
| 日本語URL | https://center.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000000637&type=summary&language=J |
| 英語URL | https://center.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000000637&type=summary&language=E |

※ 本ページ掲載の情報は、臨床試験に関する情報公開を目的として、UMINが開設しているUMIN臨床試験登録システムに提供された臨床試験情報です。

※ 特定の医薬品や治療法等については、医療関係者や一般の方に向けて広告することは目的としていません。

お問い合わせは、[こちらの問い合わせフォーム](#) からお願いいたします。

UMIN

Infrastructure for Academic Activities
University hospital Medical Information Network

UMIN試験ID：UMIN000000528

試験名：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

登録日：2006/11/23 15:05:59

更新日：2007/06/08 15:12:04

基本情報 (Basic information)

| 項目 (Item) | 日本語 (Japanese) | 英語 (English) |
|--|--|---|
| 試験名 (Official scientific title of the study) | 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 |
| 試験簡略名 (Title of the study (Brief title)) | J-MELODIC | J-MELODIC |
| 試験実施地域 (Region) | 日本/Japan | |

対象疾患 (Condition)

| 項目 (Item) | 日本語 (Japanese) | 英語 (English) |
|--|-------------------|--------------------------|
| 対象疾患名 (Condition) | うっ血性心不全 | congestive heart failure |
| 疾患区分1 (Classification by specialty) | 循環器内科学/Cardiology | |
| 疾患区分2 (Classification by malignancy) | がん以外/Others | |
| ゲノム情報の取扱い (Genomic information) | いいえ/NO | |

目的 (Objectives)

| 項目 (Item) | 日本語 (Japanese) | 英語 (English) |
|-----------|----------------|--------------|
| | | |

| | | |
|---|--|--|
| <p>目的1 (Narrative objectives 1)</p> | <p>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(J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1301-1307)。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(Cardiovasc Res 2005; 68: 118-127)。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と考えられた。そこで本臨床研究では、慢性心不全症例を対象とし、長時間作用型利尿薬アゾセミドと短時間作用型利尿薬フロセミドの効果を、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。</p> | <p>The mortality and morbidity of heart failure are still high despite emerging evidences that have shown beneficial effects of ACE inhibitor, beta-blocker, ARB, and aldosterone receptor antagonist. Diuretics are the most prescribed in heart failure patients in attenuating symptoms due to fluid retention, and diuretics are recommended as essential medicines in patients with heart failure symptoms and/or fluid retention. However, the effects of a long-term administration of diuretics on morbidity and mortality have not been adequately assessed in the prospective clinical study, and the retrospective analysis did not necessarily indicate the diuretic-induced improvement of mortality. McCurley et al demonstrated the adverse effects of furosemide in a tachycardia-induced heart failure model (J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1301-1307). Yoshida et al. demonstrated that the administration of furosemide did not improve mortality rate, while the administration of azosemide, a long-acting loop diuretic, improved mortality rate in a hypertensive heart failure model (Cardiovasc Res 2005; 68: 118-127). If the effects on mortality and/or morbidity of heart failure patients are different among classes of diuretics, we should choose a class to provide better prognosis. Thus, we designed a multicenter prospective study, J-Melodic (Japanese Multicenter Evaluation of LOng- versus short-acting Diuretics In Congestive heart failure) to obtain a clinical evidence about the effects of diuretics in heart failure. The purpose of this study is to compare therapeutic effects of furosemide, a short-acting loop diuretic, and azosemide, a long-acting one, in patients with heart failure, and to test our hypothesis that long-acting diuretics are superior to short-acting types in heart failure.</p> |
| <p>目的2 (Basic objectives 2)</p> | <p>有効性/Efficacy</p> | |
| <p>目的2 -その他詳細 (Basic objectives - Others)</p> | | |
| <p>試験の性質1 (Trial characteristics_1)</p> | <p>検証的/Confirmatory</p> | |
| <p>試験の性質2 (Trial characteristics_2)</p> | <p>説明的/Explanatory</p> | |
| <p>試験のフェーズ (Developmental phase)</p> | <p>第IV相/Phase IV</p> | |

評価 (Assessment)

| 項目(Item) | 日本語(Japanese) | 英語(English) |
|--|--|---|
| <u>主要アウトカム評価項目</u> (Primary outcomes) | 心不全症状の悪化による、入院または心血管死 | A composite of cardiovascular death and unplanned admission to hospital for congestive heart failure. |
| <u>副次アウトカム評価項目</u> (Key secondary outcomes) | 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の上昇(割付前に200 pg/ml以上の患者で、割付前より30%以上の上昇)(ランダム化の1年後、2年後に評価する) 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 | 1. All cause mortality 2. Worsening of the symptoms [that is defined by either a decrease by (a) 1 Mets in the SAS questionnaire score or an increase by (b) I class in the NYHA functional class for at least 3 months as compared with the baseline] 3. An increase in brain natriuretic peptide (BNP) by more than 30% of the value at the randomization in patients with BNP more than or equal to 200 pg/ml at the randomization. 4. Unplanned admission to hospital for congestive heart failure, or a need for modification of the treatment for heart failure (changes in oral medicine for at least one month or addition of intravenous drug(s) for at least 4 hours). |

基本事項 (Base)

| 項目(Item) | 日本語(Japanese) | 英語(English) |
|------------------------------|-------------------|-------------|
| <u>試験の種類</u> (Study type) | 介入/Interventional | |

試験デザイン (Study design)

| 項目(Item) | 日本語(Japanese) | 英語(English) |
|---|--|-------------|
| <u>基本デザイン</u> (Basic design) | 並行群間比較/Parallel | |
| <u>ランダム化</u> (Randomization) | ランダム化/Randomized | |
| <u>ランダム化の単位</u> (Randomization unit) | 個別/Individual | |
| <u>ブラインド化</u> (Blinding) | オープンだが測定者がブラインド化されている/Open-but assessor(s) are blinded | |
| <u>コントロール</u> (Control) | 実薬・標準治療対照/Active | |
| <u>層別化</u> (Stratification) | はい/YES | |
| <u>動的割付</u> (Dynamic allocation) | はい/YES | |

| | |
|--|---------------------------|
| 試験実施施設の考慮 (Institution consideration) | |
| ブロック化 (Blocking) | |
| 割付コードを知る方法 (Concealment) | 中央登録/Central registration |

| 介入 (Intervention) | | |
|--------------------------------------|---|---|
| 項目 (Item) | 日本語 (Japanese) | 英語 (English) |
| 群数 (No. of arms) | 2 | |
| 介入の目的 (Purpose of intervention) | 治療・ケア/Treatment | |
| 介入の種類 (Type of intervention) | 医薬品/Medicine | |
| 介入1 (Interventions/ Control_1) | <p>選択基準をみたす慢性心不全患者300例を対象とし、2群（1：1の割合）に無作為に割付を行い、そのうちの1群をアゾセミド群として、アゾセミド錠を一日一回朝食後 30mg～60mg 経口投与する。原則的に本試験終了時まで観察追跡を行うこととする。</p> <p>なお投与量については、アゾセミド錠30mg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。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。また利尿薬の変更にともない心不全症状が出現した場合は、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。フロセミド・アゾセミド以外のループ利尿薬（サイアザイド系利尿薬やカリウム保持性利尿薬は併用可）のみ併用禁止薬とする。</p> <p>観察期間は最低2年間とする。</p> <p>割付前、1年後、2年後、および終了時に以下の項目を調査する。</p> <p>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）、体重、血圧、脈拍、一般血液検査、血中神経体液性因子（BNP、ノルエピネフリン）、心電図、胸部レントゲン等。</p> | <p>After screening for eligibility and obtaining written informed consent, patients will be randomized to 2 groups in a 1:1 ratio. Patients discontinued taking previous loop diuretic(s) and are directly rolled over to one of the two arms. One arm is azosemide group, and patients will take azosemide 30-60 mg/day without a placebo run-in period. Patients are treated with standard therapy including digitalis, mineralocorticoid receptor blockers, ACE inhibitors, ARB, beta-blockers, and calcium channel blockers. The dose of each diuretic will be appropriately adjusted according to symptoms of each patient, and patients will be maintained for the rest of the study. The planned minimum follow-up period for each patient is 2 years, and SAS evaluation, electrocardiography, chest X-ray and blood sample will be conducted at the study entry and every 12 months after the randomization.</p> |

| | | |
|---|--|---|
| <p>介入2 (Interventions/ Control_2)</p> | <p>選択基準をみたす慢性心不全患者300例を対象とし、2群（1：1の割合）に無作為に割付を行い、そのうちの1群をフロセミド群として、フロセミド錠を一日一回朝食後20mg～40mg経口投与する。原則的に本試験終了時まで観察追跡を行うこととする。 なお投与量については、フロセミド20mgがアゾセミド錠30mg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。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。また利尿薬の変更にともない心不全症状が出現した場合は、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。フロセミド・アゾセミド以外のループ利尿薬（サイアザイド系利尿薬やカリウム保持性利尿薬は併用可）のみ併用禁止薬とする 観察期間は最低2年間とする。 割付前、1年後、2年後、および終了時に以下の項目を調査する。 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）、体重、血圧、脈拍、一般血液検査、血中神経体液性因子（BNP、ノルエピネフリン）、心電図、胸部レントゲン等。</p> | <p>After screening for eligibility and obtaining written informed consent, patients will be randomized to 2 groups in a 1:1 ratio. Patients discontinued taking previous loop diuretic(s) and are directly rolled over to one of the two arms. One arm is furosemide group, and patients will take furosemide 20-40 mg/day without a placebo run-in period. Patients are treated with standard therapy including digitalis, mineralocorticoid receptor blockers, ACE inhibitors, ARB, beta-blockers, and calcium channel blockers. The dose of each diuretic will be appropriately adjusted according to symptoms of each patient, and patients will be maintained for the rest of the study. The planned minimum follow-up period for each patient is 2 years, and SAS evaluation, electrocardiography, chest X-ray and blood sample will be conducted at the study entry and every 12 months after the randomization.</p> |
| <p>介入3 (Interventions/ Control_3)</p> | | |
| <p>介入4 (Interventions/ Control_4)</p> | | |
| <p>介入5 (Interventions/ Control_5)</p> | | |
| <p>介入6 (Interventions/ Control_6)</p> | | |
| <p>介入7 (Interventions/ Control_7)</p> | | |
| <p>介入8 (Interventions/ Control_8)</p> | | |
| <p>介入9 (Interventions/ Control_9)</p> | | |
| <p>介入10 (Interventions/ Control_10)</p> | | |

適格性 (Eligibility)

| | | |
|------------------|-----------------------|---------------------|
| <p>項目 (Item)</p> | <p>日本語 (Japanese)</p> | <p>英語 (English)</p> |
|------------------|-----------------------|---------------------|

| | | |
|----------------------------------|--|---|
| 年齢 (下限) (Age-lower limit) | 20 歳/years-old 以上/<= | |
| 年齢 (上限) (Age-upper limit) | 適用なし/Not applicable | |
| 性別 (Gender) | 男女両方/Male and Female | |
| 選択基準 (Key inclusion criteria) | <ol style="list-style-type: none"> 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ている 2. 現在、NYHA II-III (左室駆出率は問わない) 3. 1 ヶ月以上投薬内容の変更なく安定している 4. 現在、ループ利尿薬が投与されている 5. 文書による同意を取得できている | <ol style="list-style-type: none"> 1. Clinical diagnosis of heart failure based on a slight modification of the Framingham criteria within 6 months before the entry 2. NYHA II or III 3. No change in baseline therapy and symptoms of heart failure within a month 4. Loop diuretic(s) is (are) administered currently 5. Written informed consent was obtained. |
| 除外基準 (Key exclusion criteria) | <ol style="list-style-type: none"> 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 | <ol style="list-style-type: none"> 1. Diabetes mellitus that has not been well controlled (fasting blood glucose > 200 mg/dl, HbA1c > 9%) 2. Current symptomatic hypotension 3. Hypertension that has not been controlled to the satisfaction of the investigator 4. Serum creatinine > 2.5 mg/dl 5. Serious liver disease 6. Acute coronary syndrome 7. Any life-threatening acute disease (including patients with implantable cardiac defibrillator) 8. Hemodynamically significant (in the investigators opinion) LV outflow tract obstruction (due to either aortic stenosis or ventricular hypertrophy) 9. Chronic obstructive pulmonary disease or restrictive lung disease 10. Primary pulmonary hypertension or pulmonary hypertension not due to LV dysfunction 11. Acute myocardial infarction or cerebrovascular accident within the last 3 months 12. Percutaneous coronary intervention or open heart surgery within the last 3 months 13. Any change in cardiovascular drug therapy within a month prior to randomization 14. Malignancy 15. Surgery for resecting malignant tumor within 5 years 16. Patients unable to walk without personal aid 17. Serious cerebrovascular disease 18. Patients who require intravenous inotropes 19. Pregnancy 20. Patients who were judged not to be suitable for entry by physicians |
| 目標参加者数 (Target sample size) | 300 | |

責任研究者 (Research contact person)

| 項目 (Item) | 日本語 (Japanese) | 英語 (English) |
|-----------|----------------|--------------|
|-----------|----------------|--------------|

| | | |
|--|------------------|--|
| <u>責任研究者名</u> (Name of lead principal investigator) | 増山 理 | Tohru Masuyama |
| <u>所属組織</u> (Organization) | 兵庫医科大学 | Hyogo College of Medicine |
| <u>所属部署</u> (Division name) | 内科学 循環器内科 | Cardiovascular Division, Department of Internal Medicine |
| <u>住所</u> (Address) | 兵庫県西宮市武庫川町 1 - 1 | 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo, Japan |

試験問い合わせ窓口(Public contact)

| 項目(Item) | 日本語(Japanese) | 英語(English) |
|---|---|--|
| <u>担当者名</u> (Name of contact person) | 辻野 健 | Takeshi Tsujino |
| <u>組織名</u> (Organization) | 兵庫医科大学 | Hyogo College of Medicine |
| <u>部署名</u> (Division name) | 内科学 循環器内科 | Cardiovascular Division, Department of Internal Medicine |
| <u>住所</u> (Address) | 兵庫県西宮市武庫川町 1 - 1 | 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo, Japan |
| <u>電話</u> (TEL) | 0798-45-6553 | |
| <u>試験のホームページ URL</u> (Homepage URL) | http://j-melodic.com/ | |
| <u>E-mail</u> (E-mail) | jmelodic@hyo-med.ac.jp | |

実施責任組織 (Sponsor)

| 項目(Item) | 日本語(Japanese) | 英語(English) |
|--|---------------|---------------------------------|
| <u>実施責任組織</u> (Name of primary sponsor) | J-MELODIC試験組織 | The J-MELODIC Program Committee |

研究費提供組織(Funding Source)

| 項目(Item) | 日本語(Japanese) | 英語(English) |
|---------------------------------------|------------------|--|
| <u>研究費提供組織</u> (Source of funding) | 厚生労働省 | The ministry of health, labor and welfare, Japan |
| <u>組織の区分</u> (Category of Org.) | 厚生労働省/Government | |
| <u>研究費拠出国</u> (Nation of funding) | 日本 | Japan |

その他の関連組織 (Other related organizations)

| 項目(Item) | 日本語(Japanese) | 英語(English) |
|--|---------------|-------------|
| <u>共同実施組織</u> (Name of secondary sponsor(s)) | | |
| <u>その他の研究費提供組織</u> (Name of secondary fund er(s)) | | |

IRBによる審査・承認

| 項目(Item) | 日本語(Japanese) | 英語(English) |
|--|---------------|-------------|
| <u>倫理委員会による審査・承認</u> (Research ethics review) | あり/YES | |

他機関から発行された試験ID (Secondary IDs)

| 項目(Item) | 日本語(Japanese) | 英語(English) |
|---|--------------------|--------------------|
| <u>他機関から発行された試験ID</u> (Secondary IDs) | はい/YES | |
| <u>試験ID1</u> (Study ID_1) | NCT00355667 | |
| <u>ID発行機関1</u> (Org. issuing International ID_1) | ClinicalTrials.gov | ClinicalTrials.gov |
| <u>試験ID2</u> (Study ID_2) | | |
| <u>ID発行機関2</u> (Org. issuing International ID_2) | | |
| <u>治験届</u> (IND to MHLW) | | |

試験実施施設 (Institutions)

| 項目(Item) | 日本語(Japanese) | 英語(English) |
|---|------------------------------|-------------|
| <u>試験実施施設数</u> (No. of institutions) | 7 | |
| <u>セッティング</u> (Setting) | プライマリーケア・専門病院・医院両方/All level | |

試験実施都道府県
(Prefectures)

秋田県/Akita-ken
新潟県/Niigata-ken
愛知県/Aichi-ken
大阪府/Osaka-fu
兵庫県/Hyogo-ken
和歌山県/Wakayama-ken
熊本県/Kumamoto-ken

試験進捗状況 (Progress)

項目 (Item)

日本語 (Japanese)

英語 (English)

試験進捗状況
(Recruitment status)

参加者募集中/Recruiting

プロトコル確定日
(Date of protocol
fixation)

2006/03/17

登録・組入れ開始 (予
定) 日
(Anticipated trial start
date)

2006/06

フォロー終了 (予定) 日
(Last follow-up date)

2010/03

入力終了 (予定) 日
(Date of closure to
data entry)

/

データ固定 (予定) 日
(Date trial data
considered complete")

/

解析終了 (予定) 日
(Date analysis
concluded)

/

関連情報 (Related information)

項目 (Item)

日本語 (Japanese)

英語 (English)

プロトコル掲載URL
(URL releasing
protocol)

<http://j-melodic.com/>

試験結果の公開状況
(Publication of results)

未公表/Unpublished

結果掲載URL
(URL releasing results)

主な結果
(Results)

その他関連情報
(Other related
information)

管理情報

| 項目(Item) | 日本語(Japanese) | 英語(English) |
|---|---------------------|-------------|
| <u>登録日</u> (Date of registration) | 2006/11/23 15:05:59 | |
| <u>最終情報更新日</u> (Date of last update) | 2007/06/08 15:12:04 | |

閲覧ページへのリンク

| | |
|--------|---|
| 日本語URL | https://center.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000000637&type=summary&language=J |
| 英語URL | https://center.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000000637&type=summary&language=E |

※ 本ページ掲載の情報は、臨床試験に関する情報公開を目的として、UMINが開設しているUMIN臨床試験登録システムに提供された臨床試験情報です。

※ 特定の医薬品や治療法等については、医療関係者や一般の方に向けて広告することは目的としていません。

お問い合わせは、[こちらの問い合わせフォーム](#) から御願いたします。



Infrastructure for Academic Activities
University hospital Medical Information Network

UMIN試験ID : UMIN000000528

試験名 : 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

登録日（=情報公開日） : 2006/11/24

最終データ内容更新日時 : 2008/12/08 20:58:33

基本情報 (Basic information)

| 項目(Item) | 日本語(Japanese) | 英語(English) |
|---|--|--|
| 試験名 (Official scientific title of the study) | 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-acting versus short-acting Diuretics In Congestive heart failure |
| 試験簡略名 (Title of the study (Brief title)) | J-MELODIC | J-MELODIC |
| 試験実施地域 (Region) | 日本/Japan | |

対象疾患(Condition)

| 項目(Item) | 日本語(Japanese) | 英語(English) |
|----------|---------------|-------------|
|----------|---------------|-------------|

| | | |
|---|-------------------|--------------------------|
| 対象疾患名 (Condition) | うっ血性心不全 | congestive heart failure |
| 疾患区分1 (Classification by specialty) | 循環器内科学/Cardiology | |
| 疾患区分2 (Classification by malignancy) | がん以外/Others | |
| ゲノム情報の取扱い (Genomic information) | いいえ/NO | |

| 目的(Objectives) | | |
|----------------|--|---|
| 項目(Item) | 日本語(Japanese) | 英語(English) |
| | <p>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</p> | <p>The mortality and morbidity of heart failure are still high despite emerging evidences that have shown beneficial effects of ACE inhibitor, beta-blocker, ARB, and aldosterone receptor antagonist. Diuretics are the most prescribed in heart failure patients in attenuating symptoms due to fluid retention, and diuretics are recommended as essential medicines in patients with heart failure symptoms</p> |

目的1
(Narrative
objectives1)

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(J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1301-1307)。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(Cardiovasc Res 2005; 68: 118-127)。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と考えられた。そこで本臨床研究では、慢性心不全症例を対象とし、長時間作用型利尿薬アゾセミドと短時間作用型利尿薬フロセミドの効果を、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

and/or fluid retention. However, the effects of a long-term administration of diuretics on morbidity and mortality have not been adequately assessed in the prospective clinical study, and the retrospective analysis did not necessarily indicate the diuretic-induced improvement of mortality. McCurley et al demonstrated the adverse effects of furosemide in a tachycardia-induced heart failure model (J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1301-1307). Yoshida et al. demonstrated that the administration of furosemide did not improve mortality rate, while the administration of azosemide, a long-acting loop diuretic, improved mortality rate in a hypertensive heart failure model (Cardiovasc Res 2005; 68: 118-127). If the effects on mortality and/or morbidity of heart failure patients are different among classes of diuretics, we should choose a class to provide better prognosis. Thus, we designed a multicenter prospective study, J-Melodic (Japanese Multicenter Evaluation of Long- versus short-acting Diuretics In Congestive heart failure) to obtain a clinical evidence about the effects of diuretics in heart failure. The purpose of this study is to compare therapeutic

| | | |
|--|--|---|
| | 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。 | effects of furosemide, a short-acting loop diuretic, and azosemide, a long-acting one, in patients with heart failure, and to test our hypothesis that long-acting diuretics are superior to short-acting types in heart failure. |
| 目的2 (Basic objectives2) | 有効性/Efficacy | |
| 目的2 - その他詳細 (Basic objectives - Others) | | |
| 試験の性質1 (Trial characteristics_1) | 検証的/Confirmatory | |
| 試験の性質2 (Trial characteristics_2) | 説明的/Explanatory | |
| 試験のフェーズ (Developmental phase) | 第IV相/Phase IV | |

| 評価 (Assessment) | | |
|-----------------|-----------------------|---|
| 項目 (Item) | 日本語 (Japanese) | 英語 (English) |
| 主要アウトカム評価 項目 | 心不全症状の悪化による、入院または心臓管死 | A composite of cardiovascular death and unplanned admission to hospital for |

| | | |
|--|--|---|
| <p>(Primary outcomes)</p> | | <p>congestive heart failure.</p> |
| <p>副次アウトカム評価 項目 (Key secondary outcomes)</p> | <p>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の上昇（割付前に200 pg/ml以上の患者で、割付前より30%以上の上昇）（ランダム化の1年後、2年後に評価する） 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</p> | <p>1. All cause mortality 2. Worsening of the symptoms [that is defined by either a decrease by (a) 1 Mets in the SAS questionnaire score or an increase by (b) I class in the NYHA functional class for at least 3 months as compared with the baseline] 3. An increase in brain natriuretic peptide (BNP) by more than 30% of the value at the randomization in patients with BNP more than or equal to 200 pg/ml at the randomization. 4. Unplanned admission to hospital for congestive heart failure, or a need for modification of the treatment for heart failure (changes in oral medicine for at least one month or addition of intravenous drug(s) for at least 4 hours).</p> |

| | | |
|-------------------------------|--------------------------|--------------------|
| <p>基本事項 (Base)</p> | | |
| <p>項目(Item)</p> | <p>日本語(Japanese)</p> | <p>英語(English)</p> |
| <p>試験の種類 (Study type)</p> | <p>介入/Interventional</p> | |

| |
|------------------------------|
| <p>試験デザイン (Study design)</p> |
|------------------------------|

| 項目(Item) | 日本語(Japanese) | 英語(English) |
|---|--|-------------|
| <u>基本デザイン</u> (Basic design) | 並行群間比較/Parallel | |
| <u>ランダム化</u> (Randomization) | ランダム化/Randomized | |
| <u>ランダム化の単位</u> (Randomization unit) | 個別/Individual | |
| <u>ブラインド化</u> (Blinding) | オープンだが測定者がブラインド化されている/Open -but assessor(s) are blinded | |
| <u>コントロール</u> (Control) | 実薬・標準治療対照/Active | |
| <u>層別化</u> (Stratification) | いいえ/NO | |
| <u>動的割付</u> (Dynamic allocation) | いいえ/NO | |
| <u>試験実施施設の考慮</u> (Institution consideration) | 施設を考慮していない/Institution is not considered as adjustment factor. | |
| <u>ブロック化</u> (Blocking) | いいえ/NO | |
| <u>割付コードを知る方法</u> (Concealment) | 中央登録/Central registration | |

| 介入 (Intervention) | | |
|------------------------------------|--|--|
| 項目(Item) | 日本語(Japanese) | 英語(English) |
| 群数 (No. of arms) | 2 | |
| 介入の目的 (Purpose of intervention) | 治療・ケア/Treatment | |
| 介入の種類 (Type of intervention) | 医薬品/Medicine | |
| 介入1 (Interventions/Control_1) | <p>選択基準をみたく慢性心不全患者300例を対象とし、2群（1：1の割合）に無作為に割付を行い、そのうちの1群をアゾセミド群として、アゾセミド錠を一日一回朝食後30mg～60mg経口投与する。原則的に本試験終了時まで観察追跡を行うこととする。</p> <p>なお投与量については、アゾセミド錠30mg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。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。また利尿薬の変更にともない心不全症状が出現した場合は、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。フロセミド・アゾセミド以</p> | <p>After screening for eligibility and obtaining written informed consent, patients will be randomized to 2 groups in a 1:1 ratio. Patients discontinued taking previous loop diuretic(s) and are directly rolled over to one of the two arms. One arm is azosemide group, and patients will take azosemide 30-60 mg/day without a placebo run-in period. Patients are treated with standard therapy including digitalis, mineralocorticoid receptor blockers, ACE inhibitors, ARB, beta-blockers, and calcium channel blockers. The dose of each diuretic will be appropriately adjusted according to</p> |

外のループ利尿薬（サイアザイド系利尿薬やカリウム保持性利尿薬は併用可）のみ併用禁止薬とする。
 観察期間は最低2年間とする。
 割付前、1年後、2年後、および終了時に以下の項目を調査する。
 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）、体重、血圧、脈拍、一般血液検査、血中神経体液性因子（BNP、ノルエピネフリン）、心電図、胸部レントゲン等。

symptoms of each patient, and patients will be maintained for the rest of the study. The planned minimum follow-up period for each patient is 2 years, and SAS evaluation, electrocardiography, chest X-ray and blood sample will be conducted at the study entry and every 12 months after the randomization.

選択基準をみたく慢性心不全患者300例を対象とし、2群（1：1の割合）に無作為に割付を行い、そのうちの1群をフロセミド群として、フロセミド錠を一日一回朝食後20mg～40mg経口投与する。原則的に本試験終了時まで観察追跡を行うこととする。
 なお投与量については、フロセミド20mgがアゾセミド錠30mg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。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。また利尿薬の変更にともない心不全症状が出現した場合は、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

After screening for eligibility and obtaining written informed consent, patients will be randomized to 2 groups in a 1:1 ratio. Patients discontinued taking previous loop diuretic(s) and are directly rolled over to one of the two arms. One arm is furosemide group, and patients will take furosemide 20-40 mg/day without a placebo run-in period. Patients are treated with standard therapy including digitalis, mineralocorticoid receptor blockers, ACE inhibitors, ARB, beta-blockers, and calcium channel

介入2

(Interventions/Control 2)

| | | |
|--|---|---|
| | <p>の出現をエンドポイントとしてカウントしない。フロセミド・アゾセミド以外のループ利尿薬（サイアザイド系利尿薬やカリウム保持性利尿薬は併用可）のみ併用禁止薬とする</p> <p>観察期間は最低2年間とする。</p> <p>割付前、1年後、2年後、および終了時に以下の項目を調査する。</p> <p>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）、体重、血圧、脈拍、一般血液検査、血中神経体液性因子（BNP、ノルエピネフリン）、心電図、胸部レントゲン等。</p> | <p>blockers. The dose of each diuretic will be appropriately adjusted according to symptoms of each patient, and patients will be maintained for the rest of the study. The planned minimum follow-up period for each patient is 2 years, and SAS evaluation, electrocardiography, chest X-ray and blood sample will be conducted at the study entry and every 12 months after the randomization.</p> |
| <p>介入3 (Interventions/Control 3)</p> | | |
| <p>介入4 (Interventions/Control 4)</p> | | |
| <p>介入5 (Interventions/Control 5)</p> | | |
| <p>介入6 (Interventions/Control 6)</p> | | |
| <p>介入7 (Interventions/Control 7)</p> | | |
| <p>介入8 (Interventions/Control 8)</p> | | |
| <p>介入9 (Interventions/Control 9)</p> | | |