

別紙1

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス研究事業  
抗心不全薬（急性・慢性）に関する臨床評価ガイドラインの  
作成に関する研究

（課題番号 H20-医薬-指定-025）

平成 20 年度 総括研究報告書

研究代表者 篠山重威

共同研究者 堀 正二

和泉 徹

折笠秀樹

大橋靖雄

平成 21 年 3 月

目 次

I.	総括研究報告 抗心不全薬（急性・慢性）に関する臨床評価ガイドラインの作成に関する研究・・・3 篠山重威
II.	分担研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 3
III.	研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4
IV.	研究成果の刊行物・別冊・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5

### 別紙 3

## 厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス研究事業) 総括研究報告書

### 抗心不全薬(急性・慢性)に関する臨床評価ガイドラインの作成に関する研究

研究代表者 篠山重威(同志社大学教授)

分担研究者 堀 正二(大阪府立成人病センター総長)、

和泉 徹(北里大学教授)、

折笠秀樹(富山大学教授)、

大橋靖雄(東京大学教授)

### 研究要旨

抗心不全薬の臨床評価に関するガイドラインは 20 年前に作成されて以来見返されていないので、今回、最新の医学薬学的知見を踏まえて実践的なガイドラインに改定した。抗心不全薬(急性・慢性)の評価項目として生存率の延長、生活の質の向上などを検討してガイドラインに盛り込んだ。我が国の現状に即した評価項目が設定され、有効で安全な抗心不全薬が国民に迅速に提供できるようになったと考える。改定されたガイドラインに基づいて臨床試験を実施することにより、データの信頼性が向上し、より適切に承認審査が行われるようになると期待する。

### 目的

抗心不全薬の臨床評価法に関するガイドラインとしては、昭和 63 年 10 月 19 日の通知(薬審 1 第 84 号)がある。しかし、心不全の概念は時代とともに大きな変遷を遂げてきた。治療の目的も、当時の心機能の改善から患者の生活の質の向上と生存率の延長に変移している。本研究においては、抗心不全薬に関して最新の医学薬学的知見を踏まえて実践的なガイドラインを作成することにある。

臨床試験のレビューに基づいて、我が国の実情に適した新しいエンドポイントの設定、検査法、臨床試験の実施方法を 4 回の班会議において検討し、3 月末に新しいガイドラインをまとめ、厚生労働省に提出した。この原案を、厚生労働省医薬食品局審査管理課および独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の専門家や行政担当者の校閲を受け、7 月の終わりに受け取ったコメントに基づいて文言の修正と全体の構成を新たに今回最終的な草案を完成した。

### 研究方法

これまでに発表された急性心不全、および慢性心不全の治療に関する抗心不全薬の

### 研究結果と考察

急性心不全に対する臨床試験に関しては、急性心不全の定義を明きらかにし、①急性

非代償性心不全、②高血圧性急性心不全、③急性心原性肺水腫、④心原性ショック、⑤高拍出性心不全、⑥急性右心不全の6つの病態を詳細に記述した。その上で、診療では、①救命されるか否か、②症状をはじめとする患者負担が軽減されるか否か、③急性期における医療負担が軽減されるか否か、④退院時や退院後の障害程度が軽減されるか否かという観点から急性心不全の予後を評価するという概念を提起した。一方、急性心不全は慢性心不全へと経過するものも多いため、「延命」や「生活の質」に対する効果についても将来検討する必要性が生じる可能性を示した。

慢性心不全に関する臨床試験に関しては、慢性心不全は多くの場合進行性であるが、心筋障害の程度は必ずしも心不全症状の重症度と一致するものではなく、心機能の障害程度は不変でも心不全の程度は全身状態や介入（治療）によって大きく変化することに留意する必要がある、心不全は可逆的であることを明記した。また、QOLの考え方に関して多くのディスカッションを行い、慢性心不全患者の治療の目標は、まづ生命予後の延長であり、次に、QOLの改善であること、即ち、QOL改善につながる心不全症状の改善が第一義ではなく、生命予後の改善がQOLの改善に優先されるべきであることを明記した。生命予後に関する評価としては、慢性心不全の予後は、5年生存率が50～60%と報告されているが、1年予後と5年予後の間に乖離はないが、6ヶ月予後と1年予後の間に乖離がみられることから、少なくとも1年以上の経過観察による長期予後の追跡が必要であると考えた。これらを前提にして、慢性心不全の治療は、

①心不全の病態の改善、②運動耐容能の改善、③精神・心理的な改善に分類した。慢性心不全における治療目標は、①生命予後の改善、②社会復帰・家庭生活の維持、③自覚症状の改善・QOLの保持として、慢性心不全を対象とした臨床試験は、この治療目標の達成度を評価する必要があることを提言した。その上で、急性心不全の場合と同様に、第I相試験、第II相試験、および第III相試験のあり方と方法を述べた。

#### 結論

急性心不全の治療においては、①救命、②患者負担、③急性期医療負担、④退院時や退院後の疾病負担、の四つの観点からみた治療効果のうち①と②について同等以上の治療成績を提出することが先ず求められる。その上で、③または④、あるいは両ポイントについての同等以上の効果が評価される。慢性心不全に対する薬効評価の指標としては、①生命予後 (mortality)、②家庭・社会復帰 (morbidity)、③自覚症状、生活における快適度 (QOL) が重要である。第III相試験で予後の評価が困難な場合、生命予後については第IV相試験で可能な限り実施する必要がある。また観察期間は、治療薬の種類や特性などを考慮して1年以上に設定すべきである。臨床試験の実施にあつたては、被験者に臨床試験の意義、安全性と有用性について十分な説明を行い、被験者の理解と同意のもとに実施しなければならない。

本研究で作成されたガイドラインに基づいて、臨床試験が計画され、実施されることにより我が国の臨床試験データの信頼性向上につながり、結果として有効で安全な医薬品を

国民に迅速に提供することが出来ると確信する。

別紙 4

厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書

本研究では、個々の分担研究は行っていない。

別紙 5

研究成果の刊行に関する一覧表

第 29 回新薬審査に関する最近の動向について 要旨集

抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン 厚生労働省薬務局審査課通知

抗心不全薬（急性・慢性）に関する臨床評価ガイドライン(案)

平成21年3月



## I 緒言

抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドラインとしては、昭和63年10月19日の通知（薬審1第84号）（以下「旧ガイドライン」という。）がある。しかし、心不全の概念は時代と共に大きな変遷を遂げてきた。治療の目的も、昭和63年当時の「心機能の改善」から、現在の「患者の生活の質の向上と生存率の延長」に変移している。本ガイドラインは、最新の医学薬学的知見を踏まえて抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドラインを改訂したものである。

### 1. 慢性心不全の概念と治療の変遷

全ての心疾患が最終的にたどり着く終末像を心不全と呼ぶ。心不全は進行性で予後も不良であり、高齢化社会の進展と共に心不全は各国で最も大きな健康問題となっている。米国では1990年から1999年までの10年間に心不全による年間の入院患者は81万人から100万人に増えた。わが国においてもその動向に変わりなく、厚生労働省によると高血圧以外の心疾患による死亡者は平成7年から17年の間に人口10万人に対して112.0から137.2人に増加している(2)。米国心臓学会の統計によると、50歳代で1%、80歳代で10%が心不全に罹患しており、加齢による患者の増加が明らかである。また、心不全は、高齢者の入院の最も大きな原因となっており、米国では全入院患者の6%が心不全によるもので、特に、65歳以上では80%を占める。心不全患者では突然死の頻度が通常より6~9倍高い。一方、心不全は病態名であって病名ではない。従って心不全の概念と治療法は時代と共に大きな変遷を遂げてきた。20世紀の半ばには、心不全は心機能の変化に基づく腎機能障害(Cardiorenal disorder)と考えられ利尿薬が治療の中心であった。1960年代から1980年代にかけて心不全は末梢循環を含めた心臓循環状態異常(Cardiocirculatory disorder)と考えられ、強心薬や血管拡張薬によるポンプ機能の改善に力が注がれた。1980年代の後半から現在にかけては心不全は神経体液系の障害(Neurohumoral disorder)と考えられるようになり、その治療の中心はβ遮断薬やアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬に置かれている。この間多くの薬物が開発されたが、その有効性は、臨床的に満足のものとは程遠い状態にある。

### 2. 本ガイドライン改定の主旨について

昭和63年の旧ガイドライン策定から20年以上が経過し、旧ガイドラインには必ずしも最新の医学薬学的知見を反映していない内容がある。策定当時、抗心不全薬の臨床試験の試験期間（観察期間）は極めて短かく、旧ガイドラインでは試験期間については「一般的に、急性心不全では数時間~72時間、慢性心不全では4週間以上（通常3カ月）」とされている。しかし、抗心不全薬の有

効性・安全性の評価にはより長期間の評価も必要という意見がある。また、観察項目については「心不全重症度分類」が用いられていたが、現在ではそのような分類は使用されていない。本ガイドラインにおいては、旧ガイドラインの内容を現在の医学薬学的水準を踏まえて改訂する。

最近では抗心不全薬の臨床試験に関していくつか議論になっている項目がある。例えば評価項目に関して、欧米では、生存率の延長以外に有意な効果を期待していないという現状がある。我が国では、心不全による死亡は欧米に比べて少なく、我が国で実施する臨床試験について、生存率をエンドポイントに設定するか、また、それに代わる生活の質の向上をどう位置づけるか等の検討の必要性が生じている。これらについて生物統計学的見地も踏まえ検討を行い、本ガイドラインの内容に盛り込む。

本ガイドラインにより、臨床試験自体の問題の解決を目指す。臨床試験計画の科学的な厳密性を示す例として、carvedilolの臨床試験を挙げる。1996年5月にcarvedilolが心不全患者で重症度や原因疾患に関係なく65%という高率で死亡のリスクを減少させるという報告がなされ話題となった（Packer M, N Engl J Med 1996;334:1349）。ところが、その年に開かれたFDAの諮問委員会はその申請を否決し、新たに未解決の問題に対処すべくエンドポイントを定めてプロスペクティブな試験をやり直すことを勧告した。その理由として、米国で行なわれた4つの試験で死亡がエンドポイント（評価項目）になっておらず、主要エンドポイントがネガティブで、許容される $\alpha$ 過誤を超えたためであった。臨床試験計画の症例数、エンドポイント設定等が適切になされなかったことが原因である。

本ガイドラインを参考に臨床試験が計画、実施されることにより、我が国の臨床試験データの信頼性向上につながり、結果として有効で安全な医薬品を国民に迅速に提供することにつながるものと考えられる。

以上のようなガイドライン作成作業を行うため、これまでに発表された抗心不全薬の臨床試験のレビュー、旧ガイドラインの改訂作業、薬効評価における倫理的側面に配慮し、我が国の状況に応じた適切なエンドポイントが設定されるなど科学的な厳密さを備えた臨床試験計画等の検討、等について検討を行った。

## II 非臨床試験

医薬品の開発に当たり、非臨床試験として、当該薬物の有効性プロファイルを検討する薬効薬理試験の他に、安全性プロファイルを検討する試験（毒性試験、安全性薬理試験、薬物動態試験）の実施が必要となる。安全性プロファイ

ルを示す非臨床試験は、臨床試験での安全性を説明するために実施されるため、臨床試験の相が進むとともに、新たな試験の実施が必要となることもある。標準的薬物について、毒性試験、安全性薬理試験及び薬物動態試験の実施時期は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) における合意に基づく「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインについて」(平成 10 年 11 月 13 日医薬審第 1019 号)、「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインの改正について」(平成 12 年 12 月 27 日医薬審第 1831 号)等の通知で定められている。本稿では、標準的薬物における安全性プロファイルを検討する試験の概要に関して述べたい。なお、規制当局が求める安全性プロファイルを検討する試験の詳細については、ICHでの議論・合意に基づき逐次改訂等なされていくので、随時最新の非臨床試験に係るガイドライン等に基づいて試験を実施する必要がある。

また、本ガイドラインでは詳述しないが、一般情報として、原薬及び製剤の品質・規格に関する試験等を実施することも要求される。

臨床開発を企図する薬物の安全性プロファイルを検討するために実施すべき非臨床試験には次のようなものがある。これらの試験から得られる情報は、ヒトを対象とした試験での安全な初回投与量の推定のためだけではなく、有害事象のモニターを規定するためなどにも利用すべきである。なお、事前に当該薬物や類縁化合物の安全性に関する情報が得られている場合には、薬物毎の議論が必要となる。

## 1. 安全性薬理試験

生体機能に及ぼす薬物の影響のうち、特に生命維持に重大な影響をおよぼす可能性のある情報を、通常毒性試験に先駆けて得るために実施される試験であり(「新医薬品等の製造(輸入)承認申請に必要な一般薬理試験のガイドラインについて」(平成 3 年 1 月 29 日薬新薬第 4 号))、通常、心血管系、中枢神経系、呼吸器系に対する作用(影響)の評価は臨床試験の開始前に行うべきである(「安全性薬理試験ガイドラインについて」(平成 13 年 6 月 21 日医薬審第 902 号))。

## 2. トキシコキネティクスおよび薬物動態試験

非臨床の毒性試験成績を投与量のみを考慮してヒトに直接外挿することが適切でない場合も、毒性試験と同一条件下の動物における全身的曝露の状況を、初めてヒトを対象とした試験を行なう前に検討することでヒトでの安全性評価に利用できる(「トキシコキネティクス(毒性試験における全身的曝露の評価)に関するガイダンスについて」(平成 8 年 7 月 2 日薬審第 443 号))。また、

吸収、分布、代謝、排泄に関する情報の確立、薬物代謝酵素への影響、薬物相互作用、並びにヒトと動物の代謝経路及び代謝物の比較のための非臨床試験（「非臨床薬物動態ガイドラインについて」（平成10年6月26日医薬審第496号）、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（平成12年2月22日医薬審発第326号）等）については、それぞれ適切な時期までに実施し評価しておく必要がある（「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインの改正について」（平成12年12月27日医薬審第1831号））。

### 3. 毒性試験

「医薬品の承認申請に添付すべき資料の取扱いについて」（平成13年6月21日医薬発第663号）に示された毒性試験を実施する必要がある。「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインの改正について」（平成12年12月27日医薬審第1831号）等に示されているように、初めてヒトに投与する前に、高用量での急性反応を把握し、概略の致死量の推定、以降の反復投与毒性試験の用量設定、臨床試験での初期投与量や増量計画の判断等のための根拠とする。また、原則として臨床試験は、その試験の期間および治療上の適応を考慮して先に実施された反復投与毒性試験の結果に基づいて行われるべきである。さらに、局所刺激試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験等についても、個々の薬物の特性に応じて適切な時期までに実施しておくべきである。

### 参考文献

1. ICH Harmonized Tripartite Guideline Maintenance of the ICH guideline on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals. M3(R1)
2. The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: safety. M4S

## III 急性心不全

### 1. 急性心不全の概念と急性心不全治療薬（抗急性心不全薬）の承認条件

#### 1) 急性心不全の概念

急性心不全とは、“心臓に器質的・機能的異常が生じ、急速に心ポンプ機能が破綻し、心室充満圧の上昇や主要臓器への灌流不全をきたし、それに基づく

うっ血や低拍出状態の症状や徴候が出現した状態”をいい、急性心筋梗塞症など新規発症のタイプと拡張型心筋症など慢性心不全の急性増悪タイプの二つの病態がある。心不全の原因は心筋の一次的あるいは二次的な障害にある。それにより、心臓の収縮機能や拡張機能、リズム機能に障害をきたし、心拍出量の低下または循環障害による全身的な機能障害を惹起する。

## 2) 急性心不全の病態

急性心不全には、①急性非代償性心不全：心不全の徴候や症状が軽度で、心原性ショック、肺水腫、や高血圧性急性心不全などの診断基準を満たさない新規急性心不全、または慢性心不全で病態が急に明らかに変化した場合、②高血圧性急性心不全：高血圧を原因として、心不全の徴候や症状を伴い、多くは胸部 X 線写真で急性肺うっ血・肺水腫を認める、③急性心原性肺水腫：呼吸困難や起坐呼吸を認め、湿性ラ音を聴取する。胸部 X 線写真で肺水腫を認め、治療前の酸素飽和度は 90% 未満であることが多い、④心原性ショック：心ポンプ失調により末梢および全身の主要臓器の微小循環が著しく障害され、組織低灌流に続発する重篤な病態、⑤高拍出性心不全：通常、甲状腺中毒症、貧血、シャント疾患、脚気心、Paget 病、医原性などを基礎疾患とし、末梢は暖かく、肺うっ血を認める。しばしば、敗血症性ショックでも認められる、⑥急性右心不全：頸静脈圧の上昇、肝腫大を伴った低血圧、低心拍出量症候群を呈している場合、の 6 病態がある。

## 3) 急性心不全の治療と臨床試験のあり方

急性心不全における治療目標は、自覚・他覚症状の改善、血行動態の改善、短期的生命予後・QOL 改善にある。急性心不全を対象とした臨床試験では、上記の治療目標の達成度を評価する必要があり、主要評価項目としては、救命の可否、総死亡率、心血管系罹患率、自覚症状が適切と考えられ、血行動態の改善、QOL の良否等は有効性の評価に際して補助的な役割を果たすと考えられる。被検薬の急性効果判定に用いる指標としては、種々の自覚症状や他覚所見、血行動態指標が有用である。また、観察時期は、入院時、ICU 退出時、退院時、退院後などそれぞれの被検薬の特性に合わせて設定し、投与前（例：2 時間～直前）、投与後急性期（例：0～48 時間～2 週間）、投与後長期（例：2～4 週間後相当）に分けて適切な観察項目を設定すべきである。

試験対象は急性心不全患者（慢性心不全の急性増悪を含む）である。急性心不全患者と慢性心不全の急性増悪患者において、有効性、安全性の評価を分けて行うことが適切な場合も考えられる。一般に、被験者が心肺危機に曝されていることを考慮し、患者に不利益を来たさぬよう十分な安全性および倫理性へ

の配慮を必要とする。有効性を検討する臨床試験においてはプラセボを対照薬とすることが原則である。しかし、試験の安全性や倫理的観点から止むを得ない場合には、既存の標準的抗心不全薬を対照薬に用いことも可能である。また、当該被験薬の薬効判定に支障をきたさない範囲内において、既存の標準的抗心不全薬を併用して行う臨床試験も考えられる。但し、第Ⅲ相試験でプラセボを対照薬として採用しない場合、第Ⅲ相試験に入る以前のいずれかの段階で、当該被験薬がプラセボよりも有用であることを実証しておかねばならない。

臨床試験の実施に際しては、被験者（必要な場合は代諾者）に臨床試験の意義、当該試験の安全性と有効性、試験に参加しなくともいかなる不利益が当該患者に発生しないことなどについて十分な説明を行い、理解と文書による同意を得た後に実施しなければならない。

#### 4) 急性心不全の予後と生活の質 (QOL) の考え方

急性心不全における治療目標は、自覚症状の改善、身体所見の改善、血行動態の改善、救命達成、家庭・社会復帰、QOL 保持である。急性心不全の臨床試験では、①救命達成の可否（短期予後）、②自覚症状をはじめとする患者負担の軽減、③退院時や退院後の障害程度の軽減（長期予後）が検討されるべきと考えられるが、とりわけ、急性心不全の特性上、救命達成の可否は臨床試験の最大関心事である。

具体的には、急性心不全の臨床試験において、必須な有効性の評価項目は、臨床徴候・症状 (Clinical signs and symptoms)、血行動態、予後である。臨床徴候・症状の指標には、呼吸困難、ラ音、Ⅲ音などが含まれる。血行動態の指標には、体重、尿量、肺動脈楔入圧 (Pulmonary Capillary Wedge Pressure : PCWP)、BNP、心エコー指標等が含まれる。血行動態の評価は、心機能とは分けて考えられるべきである。血漿中 BNP 値については心不全の診断や治療の予測因子としての重要性は認められているものの、抗心不全薬の有効性の評価指標としての意義は確立していない。予後については、急性期における救命達成などの短期予後と、退院一年後の死亡率等の長期予後の両方の評価が必要である。死亡率 (Mortality)、罹患率 (Morbidity) の評価が必要であり、その指標としては、救命達成の可否、自発呼吸回復までの時間、ICU 退室までの時間、退院までの時間、退院後の心事故再発、再入院等が含まれる。被験薬の投与終了後においても、短期及び長期の生命予後への影響を検討する目的で、入院中、急性心不全発現から 1 ヶ月、6 ヶ月以上の時点での死亡率に関する情報収集が必要である。また、腎機能は予後に大きく影響することが想定されるため、同時に腎機能に関する情報収集もされるべきである。さらに、生活の質 (QOL) の改善も評価すべきである。急性心不全に関連した ADL や認知機能、QOL については

未だ標準的な評価指標が定着していないのが実情である。しかし、高齢化社会におけるこれら指標の重要性について異論はないのも事実である。

#### 5) 抗急性心不全薬の承認に必要な条件

抗急性心不全薬として承認を得るためには、予後について、標準薬を対照とした臨床試験で、少なくとも非劣性が示される必要がある。予後には、死亡率 (Mortality)、罹患率 (Morbidity) が含まれる。また、急性期の生命予後のみでなく、同時に少なくとも 1 年以上の長期予後を悪化させないことが示される必要がある (必ずしも、長期予後の改善までが示される必要はない)。

また、急性期の臨床徴候・症状の改善が臨床試験で示されることが必須である。

血行動態の評価は、開発段階の適切な時点で適宜実施される必要があるが、血行動態の指標の改善は、必ずしも生存率の改善と相関しないため、急性期の血行動態の改善が示されるだけでは、不十分と考えられる。例えば、PCWP の低下が示されるのみでは不十分であり、同時に、死亡率の低下が示されるか、あるいは、肺うっ血に基づく呼吸困難の改善など、血行動態的な背景を持った臨床徴候・症状の改善のいずれかが示される必要がある。血行動態については、第Ⅱ相試験で改善が示された場合には、第Ⅲ相試験における評価は必須ではないが、少なくとも血行動態の悪化がみられないことは示される必要がある。

### IV 慢性心不全

#### 1. 慢性心不全の概念と慢性心不全治療薬 (抗慢性心不全薬) の承認条件

##### 1) 慢性心不全の概念

慢性心不全とは、心筋の何らかの異常により心臓の収縮機能・拡張機能・調律機能に障害を生じ、心拍出能の低下または循環障害による臓器のうっ血により全身的な機能障害を呈する病態であり、長期にわたって機能障害が継続している場合をいう。心筋構成要素の構造・機能異常の他、虚血性、代謝性炎症性変化など原因によって心筋異常の程度や様式に差があるが、結果としては惹起される心不全病態は、原因によらず共通の特色をもつ。しかし、心筋異常に基づく心機能障害があっても、必ずしも、心不全症状は出現しない。成人における慢性心不全の診断と管理に関する ACC/AHA ガイドライン (2005 年改訂版) では、心不全のステージ分類 (A-D) を提唱しているが、心不全はステージ C より病期が進行したものと定義されており、抗心不全薬の対象としてステージ C 以上の病態を扱い、ステージ A および B は、心不全の予防を考える場合のみ対象とされている。

## 2) 慢性心不全の病態

慢性心不全は多くの場合進行性であるが、心筋障害の程度は必ずしも心不全症状の重症度と一致しない。心不全症状は、心機能のみならず全身臓器の機能（状態）に大きく影響されているからである。したがって、心機能の障害程度は不変であっても、心不全の程度は全身状態や介入（治療）によって大きく変化することに留意する必要がある、心不全は可逆的であることを銘記すべきである。

従来、心機能障害のうち、収縮不全に基づく心不全が抗心不全薬の対象病態として考えられ、抗心不全薬の治療でも、左室駆出率が35%以下の心不全患者または既往者がその対象となることがほとんどであった。このような、収縮性心不全（systolic heart failure）では、神経体液性因子の賦活化及び心筋リモデリング（心拡大、心室の球状化など）が病態進行の促進因子になることが明らかになっている。心筋リモデリング（とくに心肥大・心筋線維化）、心筋虚血、電解質異常は致死性不整脈の促進因子となるが、現在、突然死を予測するバイオマーカーは確立していない。

一方、V-HeFT試験やDIG試験の被験者の中には、左室駆出率が50%以上の心不全患者が存在し、疫学研究より左室駆出率の維持された心不全(Heart failure with preserved ejection fraction; HF-PEF) または拡張性心不全（diastolic heart failure）が、全心不全患者の40~50%存在し、高齢の女性、高血圧または高血圧の既往者に多いことが明らかになっている。また、併存症として、腎機能障害、貧血、糖尿病が多いことも分かっている。しかし、この拡張性心不全が収縮性心不全の進展経過の一病型ではなく互いに独立した疾患と考えられている。今後病態解明がすすめば、治療の適応も収縮性心不全と拡張性心不全を分けて考える必要性が生じる可能性もある。

## 3) 慢性心不全の治療目標と臨床試験のあり方

慢性心不全における治療目標は、①生命予後の改善（mortalityの改善）、②社会復帰・家庭生活の維持（morbidityの改善）、③自覚症状の改善・生活における快適度（狭義のQOL）の保持である。したがって、慢性心不全を対象とした臨床試験では、上記の治療目標の達成度を評価する必要があり、主要評価項目としては、総死亡率、心血管系罹患率、自覚症状が適切と考えられ、生活における快適度（狭義のQOL）、運動耐容能、身体所見、血行動態の変化（EFなど）、腎機能、神経体液性因子は副次評価項目として、有効性の評価に際して補助的な役割を果たすものと考えられる。QOLの評価方法については、後述するが、自覚症状の改善は少なくとも6ヶ月以上の期間で評価されるべきである。

試験対象は、慢性心不全患者であり、予後不良でQOLの低下した患者を対象



にすることから、臨床試験の遂行にあたっては患者に不利益をもたらさぬよう安全性および倫理性に十分な配慮を必要とする。

第Ⅲ相検証試験においては、現在エビデンスに基づいて施行されている治療を中断することは許されないため、現行の適切な慢性心不全の基礎治療を維持しながら、プラセボを対照薬とする比較試験、あるいは既存の抗心不全薬を対照とした比較試験等が考えられるが、無作為化二重盲検比較試験とすることが必要である。但し、第Ⅲ相検証試験でプラセボを対照薬としない場合には、何らかの方法を用いて第Ⅲ相試験に入る以前のいずれかの段階で、治療薬がプラセボより有用であることを示さなければならない。また、プラセボを対照薬としない場合にはプラセボを対照薬とした場合に比べて、治療薬の効果判定は難しくなるであろう。

多くの薬剤は、申請効能・効果の内容にかかわらず、承認前に主要評価項目に死亡（率）を含む試験が必要となると考えられる。薬剤が、新規作用機序であるか、同じクラスの薬剤が死亡率について有害な影響をもたらすことが示されている場合には、前向きは無作為化対照試験における死亡に関する検討が必要となる。

慢性心不全においては、従来国際的には死亡が主要評価項目とされてきたが、心不全による死亡率が低い本邦においては死亡を主要評価項目として第Ⅲ相検証試験を実施することは困難なことが多いと考えられる。また、死亡に替わる適切な surrogate endpoint が存在しないため、国内における第Ⅲ相検証試験では、morbidity（入院や基礎治療の変更）を主要評価項目とすることが、現実的な対応として許容される場合もあると考えられる。あるいは、第Ⅲ相検証試験として、死亡を主要評価項目とした、大規模な国際共同治験への参加が可能と判断される場合には、当該国際共同治験を検証試験と位置付けることも考えられる。

抗慢性心不全薬の開発における、大規模な国際共同第Ⅲ相試験への参加に際しては、以下の点に留意する必要がある。人種差に基づく用法・用量の国内外差の存在が想定される領域であることから、国際共同第Ⅲ相試験への参加の前に、通常、用量設定のための第Ⅱ相試験が必要である。少なくとも国際共同第Ⅲ相試験での検討用量が、日本人において妥当であることがあらかじめ示されている必要がある。国内外での第Ⅱ相試験の成績からでは、用法・用量を1用量に絞り込めない場合には、高低2用量などの複数用量の国際共同第Ⅲ相試験を実施し、結果により承認用量を国別に検討する開発方針も可能であろう。

第Ⅲ相試験で生命予後の評価が困難な場合、製造販売後に調査（あるいは第Ⅳ相試験）において、可能な限り予後を検討する必要がある。なお、観察期間は、治療薬の種類や特性などを考慮して1年以上に設定すべきである。

臨床試験の実施にあたっては、被験者に臨床試験の意義、想定される安全性

と有用性について十分な説明を行い、被験者の理解と文書による同意のもとに実施しなければならない。

#### 4) 慢性心不全の予後と生活の質 (QOL) の考え方

慢性心不全の生命予後と QOL は必ずしも相関しないことが明らかになっている。慢性心不全の生命予後の規定因子は、心ポンプ不全による臓器不全と突然死であり、突然死は心血管死の 40～50% を占める。突然死の頻度は、QOL と相関がなく、QOL の良好な患者群からの発症も多い。慢性心不全患者の QOL は身体的側面 (運動能) と精神的側面の両面から規定される。運動耐容能は最大運動能力で定義され、心肺機能検査における PVO<sub>2</sub> で表現されるが、簡便法として 6 分間歩行距離も頻用される。身体活動指数 SAS : specific activity scale も日常生活における運動能の評価法であるが、最大運動能を反映するものではない。一方、QOL は、患者個人の自己評価に基づくものであり、主観的な評価は、通常質問に対する回答から得られるため、この目的で慢性心不全患者 QOL 評価のための質問票が幾つか提案され使用されている。

慢性心不全患者の治療の目標は、まず生命予後の改善であり、次に QOL の改善である。したがって、慢性心不全治療における抗心不全薬に求められる要件も、QOL 改善につながる心不全症状の改善が第一義ではなく、生命予後の改善が QOL の改善に優先されるべきである。

#### 5) 生命予後に及ぼす治療薬剤の評価

慢性心不全の予後は、5 年生存率が 50～60% と報告されているが、1 年予後と 5 年予後の間に乖離はみられない。しかし、これまでの慢性心不全に対する複数の臨床試験で 6 ヶ月予後と 1 年予後の間に乖離がみられることから、少なくとも 1 年以上の経過観察による長期予後の追跡が必要である。予後の解析には、科学的に妥当な症例数とプロトコールに沿った検討が必要であるが、死亡に代わる代替指標 (surrogate endpoint) は存在しないため、全死亡あるいは心血管死のいずれかを主要評価項目に含めるべきである。心不全の悪化による入院は morbidity の指標となるが、心不全は可逆的な病態であるため mortality の代替指標とはならず、mortality と morbidity を同一次元で扱うのは妥当でない。但し、心不全の悪化による入院と、心不全の悪化に対応する治療内容の変更や追加については、程度の差はあっても同一の性質を有するため同じ morbidity の指標として取り扱うことは可能と考えられる。

#### 6) QOL に及ぼす治療薬剤の評価

慢性心不全における QOL の改善は、その原因から、①心不全の病態の改善、

②運動耐容能の改善、③精神・心理的な改善に分類される。

心不全病態の改善による QOL の改善は、①心ポンプ不全による臓器不全の改善か、②臓器うっ血の改善のいずれかにより、心不全症状の改善が得られた場合にみられる。心拍出量の増加に伴う臓器血流の改善は、臓器不全を改善させ QOL も改善する。肺うっ血の減少や肝うっ血、下腿浮腫の減少も QOL の改善に寄与する。しかし、心不全病態は改善しても QOL が改善しない場合もある。β 遮断薬は、心筋障害を抑制し、心機能を改善するが、運動時の交感神経興奮を強く抑制するため運動耐容能はかえって低下することが多く QOL の改善がみられない場合も少なくない。

運動耐容能の改善は、QOL を改善する大きな要因である。運動耐容能は、最大運動時の運動骨格筋への血流供給量に規定され、肺の酸素換気要因が規定因子になることは少ない。運動耐容能は、骨格筋の最大酸素利用能を表現しているため、強心薬や血管拡張薬のように運動骨格筋への血流を増加させる薬剤以外にも骨格筋の酸素摂取・利用率を向上させる薬剤も運動耐容能を改善する。

精神・心理的な側面は QOL の大きな規定因子である。しかし、身体的要因が精神的要因に影響を与えることも少なくない。温熱療法や運動療法、転地療法（環境の変化）には、このような効果も含まれると考えられる。これに相当すると考えられる。選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）や睡眠改善薬など直接的な向精神作用が期待できる薬剤もある。また薬剤以外に、家族や医療供給者からのサポートやコミュニケーションも QOL 改善に大きく寄与することは言うまでもない。

一方、QOL の評価のために今世界中で多くの質問票が用意されているが、抗心不全薬の有効性の評価が量的に行われるのは身体領域（physical domain）の質問が中心で、情緒領域（emotional domain）の質問で治療効果に有意差が認められた臨床試験は無い。

## 7) 抗慢性心不全薬の承認に必要な条件

抗慢性心不全薬の目的は、患者の生命予後改善と QOL 改善である。両者が満足できる場合が最も望ましいが、両者の改善に不一致がある場合、生命予後改善が QOL 改善より優先される。したがって、生命予後改善が認められれば、QOL の改善が認められなくても薬剤の承認を考慮する。しかし、QOL の悪化が著しい場合（例えば、bed rest を余儀なくさせられる、高頻度に呼吸困難を訴えるなど）、その内容・程度・頻度により承認されない場合あるいは、条件付承認となる場合が考えられる。

一方、生命予後の改善は認められないが、生命予後の悪化がみられない場合、

QOL 改善が認められれば、慢性心不全治療に有用な薬剤と考え承認を考慮する。しかし、QOL 改善が運動耐容能の改善によらない場合、抗心不全薬とは定義されない可能性もあることに留意する必要がある。生命予後改善も QOL 改善もみられない場合は承認しない。

長期生命予後が悪化する場合は QOL 改善が認められても抗心不全薬として承認すべきではないと考えられる。しかし、生命予後の悪化が、特定のサブグループに限定されており、そのグループを識別する因子が明らかで、かつ他のサブグループにおいては QOL の改善が明確な場合、付帯条件をつけて承認される可能性もある。

生命予後の評価には、通常、大規模臨床試験が必要であるが、国内で十分な症例数が得られない場合に、海外の成績を外挿して国内での承認審査に利用可能な場合があるが、海外成績の利用については、内因的、外因的要因の検討が必要である（「海外臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」、「国際共同治験に関する基本的考え方について」参照）。慢性心不全治療の領域は、内因的要因と医療環境等による外因的要因に基づく民族差が大きな臨床領域と考えられており、特に被験薬の国内外の用法・用量の相違、試験対象患者の重症度等の相違、及び基礎治療の相違についての十分な検討が必要である。被験薬の用量に関しては、日本人における標準用量について、薬物動態学・薬力学試験の結果等により、何らかの評価指標を用いて海外と同等の有効性が期待できる用量であることが示された場合には、生命予後についても日本人でも海外と同等の効果が期待されると判断されることもあろう。一方、日本人における標準用量として、海外で同等の有効性が期待される用量よりも低用量が選択される場合には、海外試験の利用については注意が必要である。基礎治療薬については国内外に著しい差がないことが前提となるが、海外試験における慢性心不全の標準治療の内容（治療薬の種類、用法・用量等を含む）について精査し、国内外での比較と共に、被験薬の有効性、安全性に及ぼす影響を検討する必要がある。海外の成績を外挿して承認された薬剤については、市販後に、生命予後に関する調査（あるいは第IV相試験）の実施が勧められる。

一方、国内における morbidity の評価は、抗慢性心不全薬の承認時に必須要件と考えられる。海外で生命予後の改善が検証されており、当該海外試験成績が日本において利用可能な場合、国内において morbidity の改善が示されれば承認が考慮される。国内では morbidity の統計学的に有意な改善を検討できる規模の臨床試験が実施不可能な場合であっても、少なくとも日本人の morbidity の改善を評価した臨床試験の結果が海外と同様の傾向であることが示される必要があり、かつ他の副次的な有効性の評価指標も含めて、日本人における有効性について十分説明できれば承認される場合もある。将来的に、生命予後との因果関