

係の明らかな要因が明確となれば、それらを surrogate endpoint として日本人における有効性が示されれば、承認される可能性があるが、現時点では、これに該当する要因は確立していない。(BNP などのバイオマーカー、画像診断による心室リモデリングの改善、致死性不整脈の改善、体液量の改善等の指標が検討対象と考えられている。)

QOL (身体的側面、精神的側面) の評価については、国による医療環境 (入院加療の条件、外来診療の実態、薬剤の使用状況など) や生活環境の相違は大きく、また生命観の違いも否定できないことから、抗慢性心不全薬の開発において、QOL の評価は国内で実施する必要がある。特に長期的な症状の改善は、重要な評価項目の一つであり、前述のように、QOL の改善が示された薬剤は、慢性心不全治療に有用な薬剤として承認が考慮されるが、少なくとも morbidity の改善傾向が示され、かつ生命予後の悪化がみられないことが前提となる。

IV 心不全治療薬 (抗心不全薬[急性・慢性]) の臨床試験

臨床試験の目的は、被検薬の有効性及び安全性を健康成人及び患者集団において総合的に評価し、当該薬剤の臨床的有用性を検討することにあるが、非臨床試験の情報をもとに、治療薬がヒトにおいて許容される安全性の枠内で有効性を示すものと期待される場合に限り臨床試験に進むことができる。

臨床試験はヘルシンキ宣言などの人権尊重の精神に則り、かつ GCP: Good Clinical Practice に定められた手続きに沿って実施する。第一段階 (第 I 相試験) では健康成人での安全性を確認する。第二段階 (第 II 相) では被検薬の効果が期待される心不全患者少数を対象として安全性、有効性、用量反応性等を検討する。その成績に基づいて第三段階 (第 III 相) で、実臨床での被検薬の投与対象となる心不全患者を試験目的に鑑み適切な例数を用いて有用性と安全性を網羅的に検討する。いずれの段階においても、有効性及び安全性に疑義が生じたならば非臨床試験を含めた前段階に立ち戻って再検討せねばならない。基本的に、第 III 相試験の成績を基に承認の可否が検討されるが、薬剤が臨床現場に提供されたに後にも前段階までに検出できなかった予期せぬ有害事象や副作用を検出する調査等が実施され、必要に応じて第四段階 (第 IV 相) として製造販売後の臨床試験の実施が考慮される。

第 II 相試験以降では心不全患者を直接対象とする。各臨床試験開始前に前相までの試験で得られた該当被検薬に関するあらゆる成績を多角的・多面的に検討し、その薬剤に最も適した心不全治療の到達目標 (終点) を設定し、試験の対象患者、臨床試験方法、薬効評価の指標や薬効判定法などを決定する。また、その内容を予め公表する。

1. 第 I 相試験

第 I 相試験にて治療薬がはじめて人体に投与される。この段階では、当該治療薬の安全な投与量や投与法の検索が主目的である。プラセボを対照薬としてヒトにおける被験薬の特性を確認する。特に安全性の確保については格別な配慮が払われる。

(1) 試験担当者

抗心不全薬について十分な知識や経験を有する臨床医が、非臨床試験責任者や臨床薬理学に精通した専門家との協力のもとに実施する。

(2) 被験者

健康成人からの志願者を対象とし、入院、あるいはそれに準じた状況でおこなう。

(3) 安全性の確認

自覚症状、身体所見、臨床生理・臨床検体検査所見に基づき、予期されたあるいは予期されない異常（副作用）の有無を検索する。

(4) 試験方法

(i) 用法・用量

a. 単回投与

投与量は非臨床試験で確認された無毒性量から十分な安全性マージンを加味した開始用量を設定し、安全性を確認しながら漸増する。

b. 反復投与

単回投与試験にて安全性を確認した後、さらに将来予想される用法や用量を考慮して、適切な期間にわたり反復投与を試みる。経口薬の場合には、薬剤の最高安全量もしくは推奨用量を用いて、血中濃投度が定常状態に達するまで反復投与を行う。また、経皮薬など非経口薬の場合には、想定される薬物動態に応じた時間間隔で連続投与を行う。

(ii) 観察項目

a. 薬物動態

技術的に可能な限り、薬物の吸収・分布・代謝・排泄に関わる特性を明らかにし、投与量および投与間隔決定のための基礎的な情報を得る。すなわち、被験薬の生物学的利用性、血中半減期、分布容量、代謝臓器、体内消失経路、代謝産物の同定などの項目について検討する。さらに、反復投与時に適当な間隔で薬物の血中濃度の判定を行い、該当被験薬の薬物動態学的特性を明らかにする。

b. 薬力学

観察項目は、自覚症状、身体所見、尿量、体重、体温、血圧、呼吸数、心拍

数、心電図、心エコー図などであり、適切な間隔をおいて観察する。さらに、心機能を表すできるだけ多くの循環動態に関わるパラメーターを適宜測定することが望ましい。また、少なくとも試験前後には必要な臨床検査を行い、異常が生じた場合には追加調査や追加観察を実施する。長期にわたって使用することが予想される薬物の場合はより長期の反復投与による耐薬性試験を実施することが望ましい。

2. 第Ⅱ相試験

第Ⅱ相試験は効果が期待される患者を対象として被験薬の安全性と有効性を確認することを目的とする。急性心不全においては、用量設定のために臨床的な対象患者に近い患者集団での血行動態のデータを収集すべきであり、最小有効量、増量、最大投与期間等の情報を PCWP と安全性面の情報をもとに得られるよう計画すべきである。本質的には用法・用量の設定を含めた探索試験であり、第Ⅱ相試験によって第Ⅲ相試験の内容が決められる。従って、この段階では被験薬に関する安全性の情報が十分蓄積されていないので、予期されない事象が招来されやすい重症例、あるいは血行動態が不安定な患者の参加を出来るだけ避けるべきである。臨床試験の遂行に当たっては安全性への配慮は常に優先されるべきである。なお、症例数、解析計画等については「臨床試験のための統計的原則」（平成 10 年 11 月 30 日医薬審第 1047 号）等を参考に適切に設定し、試験の目的に応じた検出力を確保する必要がある。

1) 前期第Ⅱ相試験

第Ⅰ相試験が終了した後に、被験薬を対象患者に試用し安全性や有効性について検討する前期第Ⅱ相試験を行う。なお、試験実施前に得られている各種情報から、前期第Ⅱ相試験と後述の後期第Ⅱ相試験での検討は、一つの試験中で行うことが可能と判断される場合もある。

(1) 試験担当者

心不全の臨床に十分な経験を有し、抗心不全薬の薬効評価に精通している医師がこの試験を担当する。

(2) 被験者

被験薬の効果が期待される心不全患者を対象とする。原則として、幼小児、妊婦又は妊娠の可能性の高い女性、超高齢者は含めない。当該試験は安全管理の観点から入院にて施行することが望ましい。

(3) 用法・用量

第Ⅰ相試験の結果から適切な判断された用法・用量から開始する。

(4) 試験期間

一定の観察期をおいた後に被験薬の投与を開始する。試験期間は対象患者の状態および被験薬の薬力学的・薬物動態学的特性に従って決める。

(5) 併用薬

被験薬の安全性や有効性の評価を妨げる薬剤（たとえば既存の抗心不全薬や治療薬と相互作用を示す薬剤）の併用は、結果の解釈を困難にするので、できる限り避けることが望ましい。しかし、重症の急性心不全あるいは予後不良な慢性心不全患者を対象とする関係上、病態を考慮し、エビデンスに基づいて実施されている標準治療、すなわち投与されているジギタリスや利尿薬、ACE阻害薬、ARB、 β 遮断薬、アルドステロン拮抗薬などの標準治療薬は、用法や用量を不変とすることで使用することができる。試験期間中の標準治療の内容（治療薬の種類、投与量等）については、試験実施前に明確な規定を設けておく必要がある。

(6) 観察項目

急性および慢性心不全について観察すべき主な項目例を以下に提示する（試験の特性や新評価法の出現等に応じて選択・追加する）。

① 自覚症状

全身倦怠感、易疲労感、労作性呼吸困難、起座呼吸、狭心症（様）症状など。

② 身体所見

体重、心拍数、不整脈、血圧、呼吸数、肺ラ音、浮腫、肝腫大、頸静脈怒張、過剰心音、心雑音、四肢冷感、チアノーゼなど。

③ 心機能重症度分類

NYHA 心機能分類、

④ 胸部X線

肺うっ血、肺水腫、心胸郭比

⑤ 心電図・長時間記録心電図

心拍数、不整脈、房室伝導障害、心筋虚血所見など。

⑥ 心エコー図

心腔内径サイズ、心室壁運動、左室短縮率(Fractional Shortening :FS)、左室駆出分画(Ejection Fraction:EF)、下大静脈径、三尖弁逆流圧較差 (Tricuspid Regurgitation Pressure Gradient:TRPG)、左室流入速波形（拡張早期波/心房収縮期波 :E/A、E波の減速時間 Deceleration Time :DT、等容拡張時間 Isovolumic Relaxation Period :IRT）、左室拡張早期波/僧帽弁輪部の移動速度 :E/E'、心嚢液貯留の有無など（Mモード法、断層法、ドプラ法）。

⑦ 核医学検査

RI心プールシンチ、 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィによる Quantitative Gate SPECT : QGS 評価

⑧ CT、MRI 検査

⑨ 運動耐容能

呼気ガス分析による最大酸素摂取量 (PVO₂)、6 分間歩行検査、身体活動指数 (SAS : Specific activity scale) など

⑩ 薬物血中濃度

投与時の適当な間隔で被験薬の血中濃度を測定し、被験薬の薬物動態・薬力学と上述の諸指標との関係を明らかにすることが望ましい。

⑪ 生物学的活性組織物質および循環物質活性

ナトリウム利尿ペプチド (血漿 BNP 値、血清 NT-Pro BNP 値)、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系体液性因子、交感神経系 (ノルエピネフリン)、血管拡張物質 (ブラジキニン、一酸化窒素、プロスタグランジン)、サイトカイン (エンドセリン、腫瘍壊死因子、インターフェロン)、バソプレッシン、マトリックスメタロプロテアーゼなど

⑫ 急性心不全においては、観血的循環動態検査

動脈圧、右房圧、肺動脈圧、肺毛細管圧、心拍出量の測定、心係数、1 回拍出量、全末梢血管抵抗、肺血管抵抗、Double product などの算出。

⑬ その他

- イ. 尿量 (特に急性心不全)
- ロ. 血液ガス分析 (動脈血酸素飽和度) (特に急性心不全)
- ハ. 肝機能検査、腎機能検査
- ニ. 尿一般検査、血液一般検査、血清生化学検査
- ホ. QOL の評価 認知能力指数 (MMSE) 等

安全性確保のため、必要に応じ適切な間隔で繰り返し測定する。

2) 後期第Ⅱ相試験

より多くの患者について、被験薬の安全性と有効性をさらに検討し、より詳細な適応や用量反応関係を明らかにするために、適切な計画に基づいて試験を実施する。心不全(急性・慢性)の基礎疾患の種類あるいは重症度により反応性に相違があると思われる場合や、臨床で頻回に併用される薬物がある場合、および腎疾患や動脈硬化症などの合併症を有する患者での使用が想定される場合には、それらを考慮した試験計画が求められる。なお、用量設定のためには、基本的にプラセボ群と 3 用量の被験薬群を設定することが必要と考えられ、用量反応関係の検討は、「新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針」(平成 6 年 7 月 25 日薬審第 494 号) 等も参考に適切に行う必要がある。

(1) 試験担当者

前期第Ⅱ相試験に準ずる。

(2) 被験者

前期第Ⅱ相試験で得られた情報に基づいて、効果が予想される特定の循環動態下にある心不全状態の患者（重症例を含む適切な数の患者）を対象として実施する。ただし、重症心不全患者、幼小児、妊婦又は妊娠の可能性の高い女性、超高齢者を対象とする場合には、試験方法に特別な配慮が必要である。

(3) 用法・用量

前期第Ⅱ相試験の結果から適切と判断された用法・用量から開始する。二重盲検並行群間比較試験として実施して臨床推奨用量を検討することが望ましい。最大用量が前相までの経験を超える場合には、新たに安全性を検討しておく必要がある。

(4) 試験期間

試験期間は、対象患者の状態、被検薬の薬力学的・薬物動態学的特性および前期第Ⅱ相試験で得られた情報に基づいて決める。一般的に慢性心不全では少なくとも3ヶ月以上が妥当である。急性心不全においては、一般的に数時間～72時間程度であるが、場合によっては治療後のアウトカムを1から4週間の長期にわたってチェックすることも必要となる。

(5) 対照薬

プラセボを対照薬とすることが望ましいが、臨床試験の安全性や倫理的観点から適切な標準薬を対照薬とすることも選択肢のひとつである。その場合の標準薬の選択に際しては以下の2点を考慮する。

① 評価が既に確立しているか。

わが国で広く用いられ、臨床的評価が確立している薬剤の中から選ぶ。

② 類似性があるか。

被検薬との化学的・薬理学的類似性、および臨床適応の類似性についても考慮する。

(6) 併用薬

前期第Ⅱ相試験に準ずる。

(7) 観察項目

前期第Ⅱ相試験に準ずる。

(8) 長期投与

慢性心不全治療において、被検薬の長期投与が有用であることを示すには、症例を選んで数ヶ月以上の投与・観察を行う。長期投与を予定した症例は途中中止や脱落、それに耐性発現についても十分な検討を行う。投与期間中は適当な間隔で観察し異常の有無を調査する。

i. (9) 追加試験

第Ⅰ相試験・第Ⅱ相試験において、症状や身体所見、あるいは臨床検体検査、臨床生理検査に異常変動が認められた場合、あるいは非臨床試験での成績から予想された結果と実際の臨床試験での結果とが大きく異なる場合、それに血液、神経、肝臓、腎臓やカテコラミン、レニン・アンジオテンシン系、BNPなどの体液性因子に対する被験薬の影響を知るためには、目的に応じた追加試験を実施する必要がある。

3. 第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験では、第Ⅱ相試験で明確にされた被験薬の適応範囲や用法・用量において、適切な対照薬を選び被験薬の有効性（優越性（又は非劣性））を検証する。主要評価項目に複数のエンドポイントを採用する場合は、それぞれのエンドポイントの取り扱いを事前に検討しておく必要がある。原則として十分に管理された二重盲検比較試験として実施する必要がある。ただし、重篤な心不全患者を主たる対象とする薬剤では患者の利益を第一に考え、被験薬の使用目的、有効性および第Ⅱ相試験の成績をふまえてその試験方法（対照薬、観察項目、治験期間など）を適切に設定する必要がある。なお、症例数、解析計画等については「臨床試験のための統計的原則」（平成10年11月30日医薬審第1047号）、「国際共同治験に関する基本的考え方」（平成19年9月28日薬食審査第0928010号）等を参考に適切に設定する必要がある。

(1) 試験担当者

複数の施設より選ばれた循環器疾患治療に経験の深い臨床医が行う。

(2) 実施施設

心不全治療の施設差を考慮し、複数の施設に適切な症例数を割り振る必要がある。

(3) 被験者

被験薬の良い適応となると期待される心不全患者を対象とする。ただし、幼小児、妊婦又は妊娠の可能性の高い女性、超高齢者を対象とする場合には、試験方法に関して特別な配慮が必要である。

(4) 用法・用量

第Ⅱ相試験の成績から決められた用法・用量に従う。

(5) 試験期間

第Ⅱ相試験の成績から決められた試験期間に従う。急性心不全では、試験終了後においても、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後観察等が望まれる。慢性心不全のアウトカムの評価には1年以上の試験期間が必要である。

(6) 対照薬

後期第Ⅱ相試験に準ずる。

(7) 併用薬

前期第Ⅱ相試験に準ずる。

(8) 観察項目

前期第Ⅱ相試験に準ずる。その他非臨床試験・第Ⅰ相試験・第Ⅱ相試験を含め、前相までの試験等で問題になった項目。

4) 第Ⅳ相試験

第Ⅳ相試験は、薬剤の承認後に必要に応じて実施される臨床試験である。慢性心不全においては、第Ⅲ相試験で生命予後に対する薬剤の効果が十分に検討できず、海外の成績を外挿して承認された場合などで、我が国での少なくとも1年間以上の期間にわたる生命予後に関する第Ⅳ相試験の実施が望ましい場合もある。心不全は慢性に経過するものが多いため、薬剤の長期使用による経験が重要となる。薬剤の延命および「生活の質」に対する効果についても検討する必要がある。また、薬剤の抗心不全作用を検討すると同時に、薬剤耐性や副作用の出現、薬剤中止後の症状悪化 (withdrawal syndrome) の出現についても詳細に調査すべきである。これらの情報は、製造販売後調査として収集できる場合もあるが、調査の範囲を超えるデータや精度の高いデータが必要な場合は第Ⅳ相試験を実施すべきである。さらに、薬剤の臨床的位置付けを評価するための標準治療との (非劣性) 比較試験、他薬剤との併用試験、用量設定の妥当性の検討のための付加的な臨床試験が実施されることが望ましい場合も考えられる。第Ⅳ相試験では、血液および血清生化学的所見を含め、比較的広範な観点から抗心不全薬の長期連用結果を分析し、安全性の確認と適用範囲を明らかにする。

5) 効能・効果の記載

本ガイドラインの直接対象は急性および慢性心不全である。したがって、本ガイドラインに基づき抗心不全薬の臨床試験を行い、その有用性が認められた場合には、効能・効果は、原則として「急性心不全 (慢性心不全の急性増悪患者を含む)」または「慢性心不全」とする。