

201015042A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

急性心不全に対する選択的アルドステロン受容体の有効性を評価する

臨床研究プロトコール作成研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 北風 政史

(国立循環器病研究センター)

平成23(2011)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

急性心不全に対する選択的アルドステロン受容体の有効性を評価する

臨床研究プロトコール作成研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 北風 政史

(国立循環器病研究センター)

平成23(2011)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

急性心不全に対する選択的アルドステロン受容体の有効性を評価する臨床研究プロトコール作成研究	1
北風 政史	

II. 分担研究報告

急性心不全に対する選択的アルドステロン受容体の有効性を評価する臨床研究プロトコール作成研究	5
嘉田 晃子・上坂 浩之・濱崎 俊光・土井 香・宮本 恵宏	

急性心不全に対する選択的アルドステロン受容体の有効性を評価する臨床研究プロトコール作成研究	7
山本 晴子・朝倉 正紀・浅沼 博司	

急性心不全に対する選択的アルドステロン受容体の有効性を評価する臨床研究プロトコール作成研究	10
永井 良三・松崎 益徳・和泉 徹・横山 広行・神崎 秀明	

III. 関連資料	13
-----------------	----

総括研究報告書

急性心不全に対する選択的アルドステロン受容体拮抗薬の有効性を評価する

臨床研究プロトコール作成研究

研究代表者 北風 政史 国立循環器病研究センター 部長

研究要旨

高齢化社会や循環器診療技術の向上による重症心疾患の救命率向上に伴い、急性心不全を発症する患者数も増加しており、急性心不全に対する治療開発の必要性は高まっている。従来の急性心不全に対する治療は、救命率向上や症状の改善に主眼が置かれていた。慢性心不全に対する治療が症状の改善などに優れた強心薬の使用が長期予後を改善できないことが明らかにされた。一方、レニン・アンジオテンシン系阻害薬や β 遮断薬などの臓器保護を主眼とした薬剤により、慢性心不全患者の長期予後効果が劇的に改善し、慢性心不全治療のパラダイムシフトが起こった。急性心不全に対しても、同様の考えが必要であると考え、急性心不全患者における急性期治療に臓器保護という考えを取り入れた治療法開発を目指すべく、新たな臨床試験の計画を目的とした。本研究においては、急性心不全に対する臨床試験の進め方について、さまざまな角度から検討を試みた。

A. 研究目的

我が国において、社会の高齢化に伴い、高齢者が着実に増加している。さらに、経皮的冠動脈形成術などの循環器診療技術の向上による重症心疾患の救命率が向上し、急性心不全を発症する患者数も増加の一途をたどっている。急性心不全に対する治療開発の必要性は高まっているが、現在の急性心不全に対する治療は、救命率の向上や症状の改善に主眼が置かれていた。この10年間で、慢性心不全に対する治療において、大きなパラダイムシフトが起こった。慢性心不全に対する治療が症状の改善などに優れた強心薬の使用が長期予後を改善できないことが明らかにされた一方、レニン・アンジオテンシン系阻害薬や β 遮断薬などの臓器保護を主眼とした薬剤により、慢性心不全患者の長期予後

効果が劇的に改善することがわかった。今回我々は急性心不全に対しても、急性心不全患者における急性期治療に臓器保護という考えを取り入れた治療法開発を目指すことが重要であると考え、新たな臨床試験の計画を目的とした。急性心筋梗塞患者の急性期治療薬として、hANPの有効性をJ-WIND試験として報告した(Lancet 2007)。J-WIND試験では、心筋梗塞急性期3日間の投与だけで、慢性期の長期予後が改善することが分かった。急性心不全薬であるhANPは、急性心不全患者においても長期予後を改善することを示唆する結果が報告されている。hANPは注射薬のみであるため、内服薬による同様の作用が期待できる薬剤に注目した。心不全急性期には、レニン・アンジオテンシン系が亢進しており、アルドステロンの産生も亢進していること

が知られている。慢性心不全患者に対するアルドステロン拮抗薬は、従来の慢性心不全治療に加えて投与しても、上乘せ効果として慢性心不全患者の長期予後改善効果が得られることが2つの大規模臨床試験より明らかとなっている。心不全急性期にアルドステロンを遮断する治療を行うことにより、急性期に生じる心筋障害を軽減することを期待することができると考えた。欧米ではすでに心不全患者に対して選択的アルドステロン受容体拮抗薬が投与することが可能である。しかしながら、我が国においては、選択的アルドステロン受容体拮抗薬の適応疾患は高血圧のみであり、心不全の認可を受けていないため、心不全患者に投与できないドラッグの現状がある。また、急性心不全患者による急性期治療を改善することにより、その後の慢性心不全患者の介護負担を軽減し、慢性心不全患者の管理を軽減することは行政的、社会的に有用であると考えられる。そこで、急性心不全患者における選択的アルドステロン拮抗薬による有効性を評価する臨床研究プロトコル作成を検討することを目的に研究を進めた。

B. 研究方法

急性心不全患者における選択的アルドステロン拮抗薬による有効性を評価する臨床試験の臨床研究プロトコル作成を行うこととした。臨床チームと臨床研究開発チームに分担し、臨床研究デザインを検討した。本臨床研究プロトコル作成研究においては、当初①試験デザインの構築（盲検化、エンドポイント、アダプティブデザインを用いた必要症例数の設定など）、②試験の質を維持する方法の開発（データマネージメント、モニタリング）、③試験実施体制の確立（心不全臨床試験ネットワークの構築）を検討し、今後の臨床試験のプロトタイプの一つになるように作成することを目指した。

C. 研究結果

臨床研究プロトコル作成に向けて、過去の経験を踏まえて、まず全体会議を行い、研究を行う科学的妥当性および倫理的妥当性を分担研究者全員で討議を行った。その中で、対象患者を急性心筋梗塞患者に限定するかなどが議題に生じたが、研究の目的を勘案し、急性心不全患者で文書同意を得られる患者

に限定することとなった。選択的アルドステロン受容体拮抗薬の選択は、慢性心不全に対する効果の大きさや基礎研究などから明らかにされている臓器保護作用を考慮し、エプレレノンを選択することは妥当であるという認識で一致した。

次に、臨床チームを中心にして、対象患者、同意取得の方法、試験薬の用量設定、評価項目の選定を中心に討議を行った。対象患者は、選択的アルドステロン拮抗薬が降圧薬であることから、収縮期血圧が100mmHg以上の患者を対象にし、心原性ショックなどの重症心不全患者を対象から除外することとした。試験薬の用量は、エプレレノン25mgと50mgのどちらから開始するかが検討されたが、最終的には、高カリウム血症の発現リスクを考慮し、エプレレノン25mgを投与し、投与1週間後でカリウム値をチェックし、高カリウム血症を認めていない場合に、50mgに増量する計画とした。試験薬の投与期間は、急性期に上昇するアルドステロンの作用を抑制することが主眼であること、および急性心不全発症1ヶ月後以降の患者は、治験として評価が進行していることから、急性心不全発症後1カ月間を試験薬投与期間とした。急性心不全患者の同意取得方法も倫理的に重要な議題であり、超急性期に同意を取得することは本試験においては難しいと考え、発症後24時間以内であれば、かなりの割合で症状が安定することが推定されたため、発症後24時間以内に説明文書での説明を十分に行い、文書による同意を得る手順とすることとした。急性心不全の評価項目の選定に関しては、非常に難渋した。急性心不全患者を対象にした臨床試験の指標においては確立したものはなく、従来の臨床試験の指標としては、自覚症状（NYHA分類、Visual analog scaleなど）、肺動脈楔入圧等の血行動態指標などが主であった。しかし、本研究計画の目的は、急性心不全の急性期に臓器保護を考えて治療を行うことにより、長期予後を改善することができるという新たな概念の急性心不全治療薬の開発を目指すところであった。その目的を考慮すると、長期予後が主要評価項目として適当であると考え、当初、その設定で進めた。次に、臨床研究開発チームにおいて、試験デザイン、プラセボの設定、症例数の設計などを討議した。試験デザインについては、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行

群間、二重盲検、比較試験で行うことで検討した。試験薬投与とプラセボ投与の時期について、および群設定については、かなり討議を行い、最終的に下記の2つにおいて検討した。

①3群比較試験デザイン

- ・プラセボ投与群（急性期～慢性期）
- ・試験薬投与群（急性期～慢性期）
- ・試験薬投与群（慢性期のみ）

②2群比較試験デザイン

- ・プラセボ投与群（急性期1カ月間のみ）
- ・試験薬投与群（急性期1カ月間のみ）

資金面や効果の差の大きさなどを考慮すると、今回は②のデザインで行くのが妥当であるという結論に至った。プラセボ設定に関しては、異議はなかったが、プラセボ薬をどのように作成するかについては大きな課題であった。結論として、企業よりの提供を依頼することで調整が進んでいる。症例数の設計については、主要評価項目として設定された長期予後を用いて検討した。プラセボ群のイベント発生率が0.50、検出力80%の場合、1群あたりの症例数は170例であった。また、登録期間を1年、観察期間を2年（最大観察期間3年）とした場合、検出力80%で1群あたり138例が必要であると推計した。

J-WIND試験の経験より、急性心筋梗塞患者に対するhANPの有用性は明らかにすることができたが、実際の臨床応用に向けて考えると、適応拡大などの多くの課題に直面し、診療ガイドラインには影響を与えたが、実臨床への応用には数多くの難題があることが分かった。そのため、臨床試験を行う上で、実臨床への応用に向けた開発戦略が重要であることを強く認識し、本研究ではその点を考慮し、高度医療評価制度を用いた開発スキームを検討した。各所に相談を行ったところ、資金面などを考慮すると、高度医療評価制度より、医師主導型治験のスキームを使用するほうが、結果の実臨床応用に有用であることが示唆される意見を頂いた。そのため、医師主導型治験のスキームを目指し、日本医師会の事務局に相談に行ったところ、医師主導型治験での評価が可能であることを示唆していただき、医薬品医療機器総合機構（PMDA）への事前相談の活用を勧められた。そこで、PMDAの事前相談をお願いし、医師主導型治験での開発での可能性について助言を頂いた。数多くの助言を頂いたが、承認申請をする立

場から、主要評価項目を長期予後に設定することの難しさのアドバイスを頂いた。そこで、長期予後は副次評価項目にすることにし、主要評価項目として、急性心不全発症後1カ月で評価できる指標の探索を討議した。自覚症状の改善が有用ではないかということで、現在、医師主導型治験の活用に向けて、研究を進めているところである。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針を遵守して、プロトコール作成を行った。

D. 考察

本研究プロトコール作成研究を行い、様々な課題が浮き彫りとなった。急性心不全を評価する指標については確立されたものは世界的に見ても存在せず、急性心不全の臨床試験計画の難しさを実感するものであった。急性心不全治療薬の評価としては、長期予後改善が最も妥当であると思われるが、急性期だけの投与期間の薬剤により、その後長期に渡る評価で、その後に介入してくるバイアスを適切に除外して評価することの困難さが確認された。この点は、別の研究課題として積極的に討議されることが期待される。また、我が国の医師が行う臨床試験においては、出口を見据えた開発スキームを考えて行われることは少なく、単発で結果を出すことで終了する研究が多いことが大きな課題として浮き彫りになっている。本研究計画では、その点を意識して、研究計画の開発を進めてきたが、そのため、当初検討していたところから、大幅に軌道修正が行われ、最終的に医師主導型治験のスキームを採択することとなった。今後、このスキームに乗り、急性心不全に対する新たなエビデンス構築や治療薬開発が行われるトラック開発に貢献できればと考えるところである。

E. 結論

本研究プロトコール作成研究では、急性心不全患者における選択的アルドステロン拮抗薬の有効性を評価する試験計画の作成を行ってきた。試験計画を進める上で、開発戦略を見据えて、試験デザインの設定、評価項目の設定を行うことが重要であることが認識された。

F. 健康危険情報

現在まで有害の事象なし

G. 研究発表

1、論文発表

特になし

2、学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

1、特許取得

特になし

2、実用新案登録

現在のところなし

3、その他

特記すべき事項なし

分担研究報告書

急性心不全に対する選択的アルドステロン受容体拮抗薬の有効性を評価する
臨床研究プロトコール作成研究

研究分担者 嘉田晃子 国立循環器病研究センター 室員
上坂浩之 国立循環器病研究センター 客員研究員
濱崎俊光 大阪大学大学院医学系研究科 准教授
土井 香 国立循環器病研究センター 室員
宮本恵宏 国立循環器病研究センター 部長

研究要旨

高齢化社会や循環器診療技術の向上による重症心疾患の救命率向上に伴い、急性心不全を発症する患者数も増加しており、急性心不全に対する治療開発の必要性は高まっている。従来の急性心不全に対する治療は、救命率向上や症状の改善に主眼が置かれていた。慢性心不全に対する治療が症状の改善などに優れた強心薬の使用が長期予後を改善できないことが明らかにされた。一方、レニン・アンジオテンシン系阻害薬や β 遮断薬などの臓器保護を主眼とした薬剤により、慢性心不全患者の長期予後効果が劇的に改善し、慢性心不全治療のパラダイムシフトが起こった。急性心不全に対しても、同様の考えが必要であると考え、急性心不全患者における急性期治療に臓器保護という考えを取り入れた治療法開発を目指すべく、新たな臨床試験の計画を目的とした。本研究においては、急性心不全に対する臨床試験の進め方について、さまざまな角度から検討を試みた。

A. 研究目的

急性心不全患者に対する治療法開発は現在注目されているところである。急性心不全を対象にした臨床試験において、症例数の設計は評価項目の選定や開発の相を考慮して勘案しないとしない。また、急性心不全患者を対象とする観点から、同意取得に関しても倫理的観点を考慮して方法を検討しなければならない。今回、急性心不全に対する選択的アルドステロン拮抗薬の有効性を、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検、比較試験のデザインにおいて評価

する場合の評価方法および症例数について検討する。

B. 研究方法

当該試験の全体計画、評価項目等を考慮しつつ、評価方法および症例数の設定、データマネージメント、同意取得などについて検討した。

C. 研究結果

臨床研究の重要性の認識向上とともに、我が国からの臨床試験のアウトプットは着実に増加してきた。それに伴い、臨床試験の質

の観点を考慮したプロトコールを作成することは必要不可欠である主要評価項目の選定は重要であり、過去のデータベースをもとに、評価項目の検討を行った。

本試験においては真のエンドポイントを捉えることが重要と考え、主要評価項目を複合的心血管イベント（心不全による入院もしくは死亡）、副次評価項目を1か月後の6分間歩行、1か月後の血中BNP値、1か月後および1年後の左室駆出率と設定した。主要評価項目については、生存関数の違いを調べることがを主とし、ログランク検定による評価を検討した。

プラセボ群におけるイベント発生率は、NCASCADE という急性非代償性心不全症例のコホート研究を参考に、2年後のイベント発生率として0.50を検討した。エプレレノン群のイベント発生率は、プラセボ群より30%のリスク減少を仮定した。全対象者を2年間観察する設定とし、有意水準0.05（両側）とした場合の検出力と症例数を算出した。

プラセボ群のイベント発生率が0.50、検出力80%の場合、1群あたりの症例数は170例であった。また、登録期間を1年、観察期間を2年（最大観察期間3年）とした場合、検出力80%で1群あたり138例必要となった。

急性心不全患者の同意取得方法も倫理的に重要な議題であり、超急性期に同意を取得することは本試験においては難しいと考え、発症後24時間以内であれば、かなりの割合で症状が安定することが推定されたため、発症後24時間以内に説明文書での説明を十分に行い、文書による同意を得る手順とすることとした。

(倫理面への配慮)

特になし

D. 考察

臨床試験では、最少の被験者で試験の目的が達成できるようにデザインする必要がある。そのために、本試験では無作為化と盲検化をデザインにとり入れる計画である。このデザインにおいて上記の症例数を検討したが、臨床試験において生じる様々な偏りを制御するための工夫は十分検討すべきである。結果に影響を及ぼすことが考えられる要因については、対象集団の特定や、割付の調整因子として設定することも考えられる。

また、試験薬剤は急性期に1か月の投与であり、その後1年11か月は通常治療における観察を継続するため、この期間における実施、観察、評価への偏りをできるだけ除くように、治療方針や観察項目の設定などが必要であろう。

今回、主要評価項目から症例数を検討したが、複合エンドポイントを用いているため、解析においては複合エンドポイントの構成要素である心不全による入院と死亡それぞれの結果を把握しておく必要がある。

また、登録期間と観察期間をあわせた研究期間は3年にわたることが予想され、特に安全性の観点から中間解析を実施することも考慮する。

さらに、同意取得においても、倫理的観点から、十分な説明を行い、同意が得られる条件の設定を検討した。急性期に投与すればするほど効果が得られることを勘案し、バランスの上での検討となった。

E. 結論

評価方法および症例数について検討した。臨床試験で生じる様々な偏りについて研究計画時に十分検討し、それらに対する方策を計画に設定していく必要がある。

F. 健康危険情報

現在まで有害の事象なし

G. 研究発表

1、論文発表

特になし

2、学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

1、特許取得

特になし

2、実用新案登録

現在のところなし

3、その他

特記すべき事項なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

急性心不全に対する選択的アルドステロン受容体拮抗薬の有効性を評価する
臨床研究プロトコール作成研究

研究分担者 山本晴子 国立循環器病研究センター 部長
朝倉正紀 国立循環器病研究センター 室長
浅沼博司 京都府立医科大学 准教授

研究要旨

高齢化社会や循環器診療技術の向上による重症心疾患の救命率向上に伴い、急性心不全を発症する患者数も増加しており、急性心不全に対する治療開発の必要性は高まっている。従来の急性心不全に対する治療は、救命率向上や症状の改善に主眼が置かれていた。慢性心不全に対する治療が症状の改善などに優れた強心薬の使用が長期予後を改善できないことが明らかにされた。一方、レニン・アンジオテンシン系阻害薬や β 遮断薬などの臓器保護を主眼とした薬剤により、慢性心不全患者の長期予後効果が劇的に改善し、慢性心不全治療のパラダイムシフトが起こった。急性心不全に対しても、同様の考えが必要であると考え、急性心不全患者における急性期治療に臓器保護という考えを取り入れた治療法開発を目指すべく、新たな臨床試験の計画を目的とした。本研究においては、急性心不全に対する臨床試験の進め方について、さまざまな角度から検討を試みた。

A. 研究目的

慢性心不全に対する数々の治療薬の開発が、この20年間で成功し、慢性心不全治療において大きなパラダイムシフトが起こった。しかしながら、急性心不全治療においては、同様の観点で治療薬が開発された経緯はない。すなわち、急性心不全治療薬の開発は、急性心不全患者の症状改善や血行動態改善を目標に開発が行われており、長期予後を改善する目的で開発が行われた薬剤はない。急性心不全治療薬においても、慢性心不全治療薬と同様に、臓器保護を考慮した薬剤開発が重要であると考え、現在我が国においては高血圧のみで承認が得られている選択的アルドステロン受容体拮抗薬を急性心不全治療

薬として開発することを本臨床試験の目的とした。しかしながら、新しい仮説に基づく点、急性心不全という疾患対象、我が国における臨床研究基盤の脆弱性などから、①試験デザインの構築（盲検化、エンドポイント、アダプティブデザインを用いた必要症例数の設定など）、②試験の質を維持する方法の開発（データマネジメント、モニタリング）、③試験実施体制の確立（心不全臨床試験ネットワークの構築）など数多くの課題が想定された。我々は、試験デザインの構築の段階で、臨床試験デザインおよび盲検化について、検討を試みた。本臨床試験の背景は、急性心不全患者の治療内容や予後に影響を及ぼす要因は複合的であり、単独の薬剤追加による有

効性の検証は比較対照群がなければ困難である。また対照群の設定方法としては、被験者を無作為化して2群に分ける必要がある。急性心不全に対する選択的アルドステロン拮抗薬の有効性を評価する臨床試験の試験計画立案において、比較対照群の設定方法および比較対照の投与方法及び期間について検討する。

B. 研究方法

当該試験の全体計画、評価項目等を考慮しつつ、比較対照群の設定方法について検討した。検討にあたっては、実行可能性、予算等も考慮する要因に含めた。

C. 研究結果

臨床研究開発チームとして、試験デザインおよびプラセボの設定について討議した。試験デザインについては、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検、比較試験を基本設計とした。長期予後为主要評価項目と設定したため、試験薬投与とプラセボ投与の方法および時期について、検討が繰り返された。当初は、下記の3群比較試験デザインを検討した。

- ①プラセボ投与群（急性期～慢性期）
- ②試験薬投与群（急性期～慢性期）
- ③試験薬投与群（慢性期のみ）

このデザインで行うと、①と②を比較すると、急性心不全患者に対して、急性期～慢性期にエプレレノンを投与し続けることにより、長期予後に与えるエプレレノンの有効性が評価できる。さらに②と③を比較することで、急性期～投与する意義が明らかにできる。このデザインは、本臨床試験の目的を明らかにする上で有用な試験デザインであると考えられたが、②と③における効果の差がそれほど大きくないことが推察され、症例数が実現可能性を検討すると難しいと思われた。そこで、下記の2群比較試験デザインを検討した。

- ①プラセボ投与群（急性期1カ月間のみ）
- ②試験薬投与群（急性期1カ月間のみ）

急性期1カ月のみ、試験薬かプラセボをランダム化して投与し、その後の治療は研究者に任せるデザインである。このデザインの欠点は、1カ月以降の治療法が確定されておらず、様々なバイアスが必然的に介入してくる点である。しかし、急性期投与の

意義と効果の大きさを考え、実現可能性を考えると、このデザインで進めるのが望ましいと判断した。そのため、主要評価項目は、試験薬もしくはプラセボ薬の投与が終了した直後が望ましいと思われ、投与開始1ヶ月後の症状などの指標への変更が必要であると最終的には結論付けた。

無作為化については、割付システムをウェブ上に設置することが技術的、経済的に可能であることが既に他の試験の実施により判明している。従って本試験が緊急入院患者を対象とした多施設共同試験となっても、無作為化については体制整備が可能と考えた。

次に、盲検化について検討した。二重盲検とするためにはプラセボ使用が必須となる。プラセボを使わない場合、研究実施者と評価者を分離していわゆる PLOBE 法（Prospective, Randomized, Open, Blinded-Endpoint Study）での実施が考えられるが、評価項目に「心不全による再入院」等を加えると、研究実施者を評価項目から完全に盲検化することが困難となり、試験の信頼性が低下する恐れがある。

プラセボ設定については以下の2つの方法が考えられる。1) 試験薬と外観、包装が同一のプラセボ薬を準備する、2) 試験薬とプラセボ薬を同じコーティング剤で包むことで、外観を同一化する。1)の方法は、試験薬の製造販売企業に対してプラセボ薬作成について協力要請する、あるいは独自にプラセボ製造企業を検討し発注する必要がある。今回の試験薬である選択的アルドステロン拮抗薬は、現在慢性心不全に対する治験を企業が実施中であり、プラセボ薬を製造しているため、協力要請を行うことが現実的ではないかと考える。なお、2)の方法は、コーティング剤が発売されているため院内製剤として製造可能であるが、試験薬の溶解性等が変化するため、自主研究としては実施可能だが、将来的に承認申請の資料としての位置づけを考える場合には不適格である。

いずれの方法をとるとしても、二重盲検化した場合は、試験薬とプラセボを無作為化のキーコード表に従って番号を付与し、キーコード表の保管および緊急解錠の手順を決定し、多施設の場合は納入した施設と合わせて無作為化プログラムを組むといった準備が必要となる。

(倫理面への配慮)
特になし

2、実用新案登録
現在のところなし

D. 考察

臨床試験デザインとして、いくつかのデザインを検討した。明らかにしたい目的に沿ったデザインが望まれるが、実現可能性や倫理的妥当性などを考慮し、また開発の相や出口を考慮したうえで、デザイン設定をすることが重要であると思われた。本試験においては、適応拡大による承認を出口においた開発戦略を検討しており、急性心不全薬としての承認を得ることと長期予後改善効果の可能性を示すことの二つを大きな目的として、試験デザインを行った。また、無作為化および二重盲検化は、臨床試験デザインとして非常に優れた方法であるが、実施するためには様々な問題がある。特に、二重盲検化を多施設共同試験で行う場合、プラセボの準備、割付、無作為化プログラムとの調整、各施設への配布、緊急時の対応への準備など、様々な準備が必要で、それぞれに費用と手間がかかる。また、プラセボの作成方法で試験結果の質が変化し、安価な方法を使うと承認申請資料としては使い物にならなくなる恐れもある。これらの実状を準備段階から把握し、試験結果をどのように使っていくかという「出口」を見据えつつ、試験計画と準備をバランス良く行うことが求められている。

3、その他
特記すべき事項なし

E. 結論

試験デザインおよび無作為化二重盲検試験の準備について検討した。実施方法によって試験の質とエビデンスレベルが変化するため、計画当初から「出口」を見据えた準備が必要である。

F. 健康危険情報

現在まで有害の事象なし

G. 研究発表

1、論文発表
特になし

2、学会発表
特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

1、特許取得
特になし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究報告書

急性心不全に対する選択的アルドステロン受容体拮抗薬の有効性を評価する
臨床研究プロトコール作成研究

研究分担者	永井 良三	東京大学大学院医学系研究科	教授
	松崎 益徳	山口大学大学院医学系研究科	教授
	和泉 徹	北里大学医学部	教授
	横山 広行	国立循環器病研究センター	部長
	神崎 秀明	国立循環器病研究センター	医長

研究要旨

高齢化社会や循環器診療技術の向上による重症心疾患の救命率向上に伴い、急性心不全を発症する患者数も増加しており、急性心不全に対する治療開発の必要性は高まっている。従来の急性心不全に対する治療は、救命率向上や症状の改善に主眼が置かれていた。慢性心不全に対する治療が症状の改善などに優れた強心薬の使用が長期予後を改善できないことが明らかにされた。一方、レニン・アンジオテンシン系阻害薬や β 遮断薬などの臓器保護を主眼とした薬剤により、慢性心不全患者の長期予後効果が劇的に改善し、慢性心不全治療のパラダイムシフトが起こった。急性心不全に対しても、同様の考えが必要であると考え、急性心不全患者における急性期治療に臓器保護という考えを取り入れた治療法開発を目指すべく、新たな臨床試験の計画を目的とした。本研究においては、急性心不全に対する臨床試験の進め方について、さまざまな角度から検討を試みた。

A. 研究目的

ステントなどの経皮的冠動脈形成術や心室再同期療法などの開発進歩に伴い、急性心筋梗塞患者や重症心不全患者の救命率改善や予後改善が得られてきた。社会の高齢化にも伴って、急性心不全を発症する患者数が増加している。急性心不全患者に対して、長期予後を改善させる治療薬の開発が必要となっている。現時点においては、hANPを用いた急性心不全治療が臓器保護を考えた治療薬として行われている。hANPは注射薬であるため、急性期投与に制限されるが、急性期投与のみ

で急性心不全患者の長期予後を改善するという報告がなされている。急性心不全の急性期にアルドステロンの上昇が報告されており、心臓に悪影響を及ぼすとされるアルドステロンのシグナルを遮断することは臓器保護の観点から理にかなっていると考えられる。そこで、急性心不全患者に対する選択的アルドステロン受容体拮抗薬（エプレレノン）の有効性を評価する臨床試験の企画を検討する目的で本研究を行った。

B. 研究方法

急性心不全患者における選択的アルドステロン拮抗薬による有効性を評価する臨床試験の臨床研究プロトコール作成を行うこととした。臨床チームとして、臨床試験を行う意義・妥当性を検討し、臨床経験に基づき、試験対象の設定、試験薬の用量および投与期間の設定、評価項目の設定を検討した。

C. 研究結果

試験デザインの確立に向けて、研究代表者および研究分担者全員が集合し、全体会議を行った。

(対象患者の設定)

急性心不全患者を対象とすることからスタートしたが、急性心不全は多岐にわたる基礎疾患より発症することより、急性心筋梗塞などの急性冠症候群などにより生じる急性心不全を対象にするべきではという意見も検討された。最終的には、臨床への応用を考えた上で、心臓弁膜症や急性冠症候群を除外した急性心不全患者を対象にすることとなった。選択的アルドステロン拮抗薬が降圧薬であることから、収縮期血圧が100mmHg以上の患者を対象にし、心原性ショックなどの重症心不全患者を対象から除外することとした。

(試験薬の用量設定と投与時期)

試験薬の用量設定として、エプレレノン25mgと50mgのどちらに設定するかを検討した。当初は、エプレレノンの効果を十分に発揮するため、50mgの投与を基本として、問題が生じた場合に減量する案を検討していた。しかし最終的には、高カリウム血症の発現リスクを考慮し、エプレレノン25mgを投与し、投与1週間後でカリウム値をチェックし、高カリウム血症を認めていない場合に、50mgに増量する投与方法とした。試験薬の投与期間は、試験デザインや既に進行中の慢性心不全に対する治療等を考慮し、急性心不全発症後1カ月間を試験薬投与期間とした。また、投与開始時期においても、急性心不全発症後できるだけ早く投与することが効果が得られやすいと考えられるが、同意取得の倫理的観点から、発症後24時間以内に投与を開始することとした。

(主要評価項目の選定)

本試験の主要評価項目の選定は、本プロトコール作成研究の重要なテーマであった。その理由として、急性心不全の評価の指標にお

いては確立したものはなかった。従来の臨床試験の指標を検討すると、自覚症状(NYHA分類、Visual analog scaleなど)、6分間歩行検査、左室駆出率などの心機能指標、肺動脈楔入圧等の血行動態指標など様々な指標が用いられ、複合的に評価されている研究が多く認められた。本臨床試験の目的は、心不全急性期に臓器保護を考えた治療が長期予後を改善するという新たな仮説を検討するものであることを考慮すると、長期予後を示す指標として“心臓死および心不全による入院”が主要評価項目として適当であると考えた。その指標で症例数設計を含めて研究計画進めたが、開発の経緯より(主任研究者の項を参照)、PMDAによる事前相談から、主要評価項目を長期予後に設定することは適応拡大の承認を考えた臨床試験の指標としては難しいことが分かった。そこで、長期予後は副次評価項目にすることにし、主要評価項目として、急性心不全発症後1カ月で評価できる指標の探索を討議した。自覚症状の改善が有用ではないかということで、現在、医師主導型治療の活用に向けて、研究を進めているところである。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針を遵守して、プロトコール作成を行った。

D. 考察

急性心不全を対象にした臨床試験は、医師主導で行われるものとしては特に少ないのが現状である。慢性心不全の治療がかなり確立した現在、急性心不全に対する治療薬開発がクローズアップされている。しかしながら、急性心不全患者を対象にした臨床試験において、プロトタイプとなる臨床試験は少ない。特に、本臨床試験では、従来の急性心不全治療薬と目的を異にし、長期予後改善を主においたものであり、主要評価項目の選定が難しい。しかし、適応拡大を考えた開発戦略を考えた場合、承認機関であるPMDAと事前に十分相談したうえで、開発戦略を練ることが重要であると思われた。

E. 結論

本研究プロトコール作成研究では、急性心不全患者における選択的アルドステロン拮

抗薬の有効性を評価する試験計画の作成に向けて、臨床チームとして、試験対象、試験薬、主要評価項目の設定を評価し、検討した。

F. 健康危険情報

現在まで有害の事象なし

G. 研究発表

1、論文発表

特になし

2、学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

1、特許取得

特になし

2、実用新案登録

現在のところなし

3、その他

特記すべき事項なし

関連資料

臨床試験プロトコール作成プロジェクト 北風班 班会議議事進行表

日時 : 平成22年6月10日(木) 14:00～
場所 : 千里ライフサイエンスセンター 6階 602号室

議題 : 1. 挨拶と参加者の紹介 5分
: 2. 本研究プロジェクトの背景および経緯に関する説明 15分
: 3. 試験デザインドラフトに関する説明 15分
: 4. 試験デザインドラフトに関する討議 60分
: 5. 今後の進め方についての相談 15分
: 6. 終わりに

資料等 : 1) 審議資料 (①～④)
: 2) 旅費お手配ご案内、及びチケット送付用封筒 (⑤)

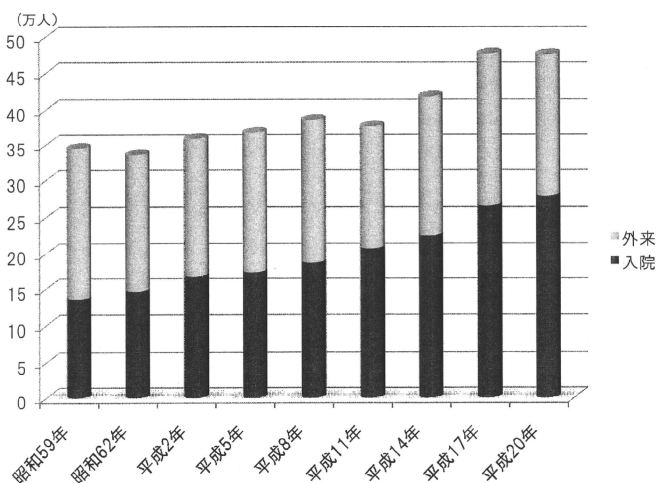
班員	: 研究代表者	国立循環器病研究センター	北風 政史 先生	
	: 研究分担者	(順不同)		
		東京大学大学院	絹川真太郎 先生	永井先生代理
		北里大学医学部	和泉 徹 先生	
		同	猪又 孝元 先生	
		山口大学大学院	小林 茂樹 先生	松崎先生代理
		大阪大学大学院	濱崎 俊光 先生	
		近畿大学	浅沼 博司 先生	
		国立循環器病研究センター	山本 晴子 先生	
		同	宮本 惠宏 先生	
		同	嘉田 晃子 先生	
		同	土井 香 先生	
		大阪大学	上坂 浩之 先生	
		国立循環器病研究センター	朝倉 正紀 先生	
	: 研究協力者	国立循環器病研究センター	高濱 博幸 先生	
	: 研究分担者	国立循環器病研究センター	横山 広行 先生	ご欠席
		国立循環器病研究センター	神崎 秀明 先生	ご欠席
	: 会計事務担当	北風部長室	丸・山本	

以上

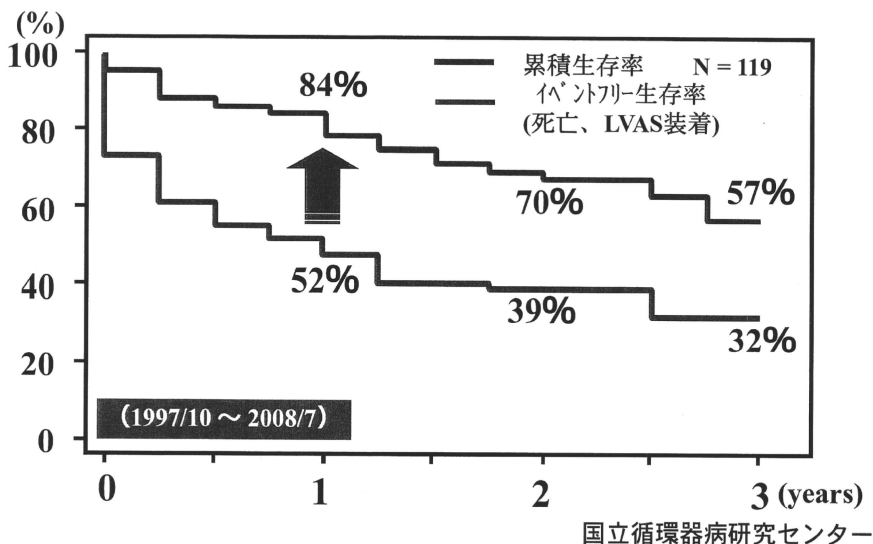
急性心不全に対する 選択的アルドステロン受容体の有効性を 評価する臨床研究プロトコル作成研究

国立循環器病研究センター
心臓血管内科・臨床研究部
北風 政史

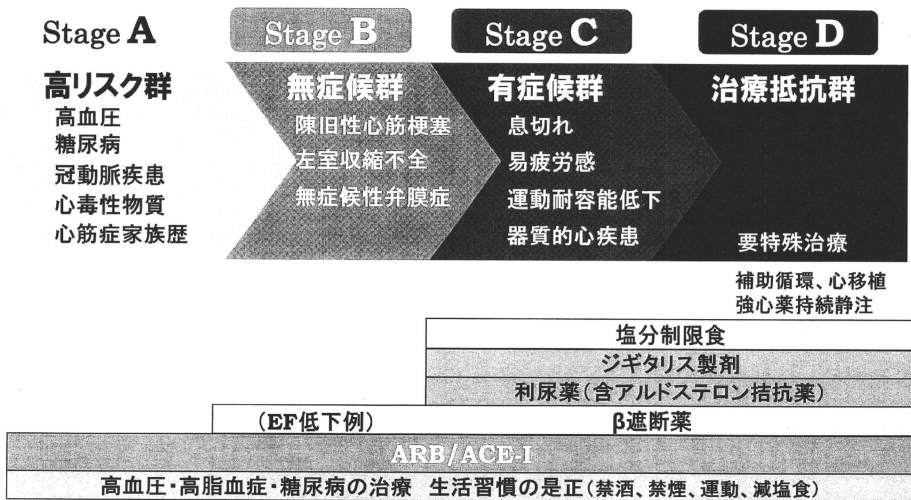
我が国における心不全患者数



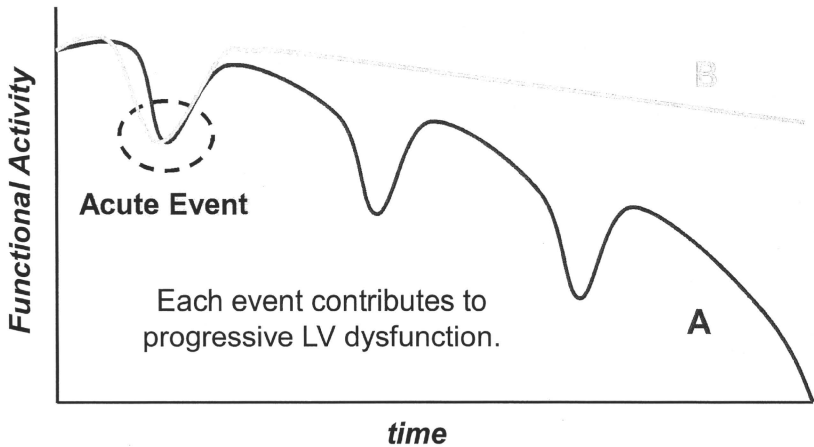
心臓移植適応患者 累積生存率



慢性心不全診療指針(ACC/AHAガイドライン)

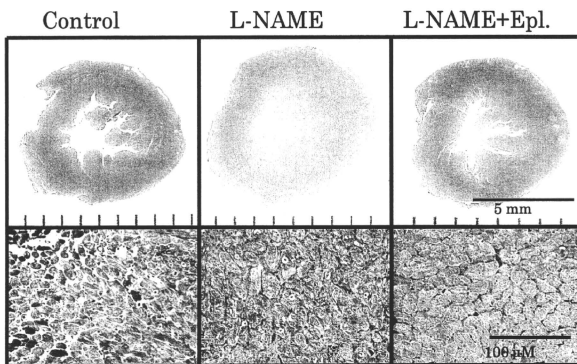


急性増悪の心不全進展への影響

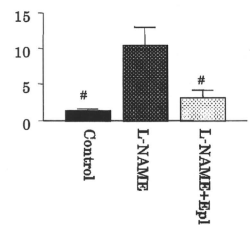


Jain P Am Heart J 2003; 145: S3-17

エプレノンは心肥大・心線維化を抑制する



Cardiac interstitial fibrosis



P<0.05 vs. L-NAME group

アルドステロン拮抗薬のエビデンス

心肥大



心筋梗塞



拡張障害



収縮不全

4E-LVH試験

Pitt B et al. Circulation. 2003; 108:1831-8.

EPHESUS試験

Pitt B et al. N Engl J Med. 2003; 348:1309-21.

TOPCAT試験

RALES試験

Pitt B et al. N Engl J Med. 1999; 341:709-17.

EMPHASIS-HF試験

Zannad F et al. N Engl J Med. 2011; 364:79-80.

REMODEL試験

急性心不全に関わる課題

1. 慢性心不全の予後を改善するためには、急性増悪(急性心不全)の抑制を図ることが最も重要である。
2. しかしながら、急性心不全に対する初期治療は、心血行動態の改善のみにターゲットがおかれ、心血管保護作用を目指していない。
3. 近年、急性心不全においてアルドステロンが重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。
4. そこで、高血圧症で適応がとれているアルドステロン受容体遮断薬を用いた介入試験が可能であると考えた。