



薬食審査発 0329 第 18 号  
平成 23 年 3 月 29 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について

抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドラインについては、昭和 63 年 10 月 19 日付け薬審 1 第 84 号厚生省薬務局審査第一課長通知「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて」（以下「現行ガイドライン」という。）として通知され、抗心不全薬の承認申請の目的で実施される臨床試験の評価方法の標準的方法として適用されてきたところである。今般、現行ガイドラインが通知されてから 10 年以上の年月が経過し、この間に抗心不全薬の開発・審査を巡る状況に大きな変化が認められたことから、別添のとおり現行ガイドラインを改め、下記により取り扱うこととしたので、貴管下関係業者に対し周知方よろしくご配慮願いたい。

## 記

### 1. 適用日等

- (1) 本ガイドラインは平成 24 年 4 月 1 日より適用する。
- (2) 本ガイドラインの施行に伴い、現行ガイドラインは平成 24 年 3 月 31 日をもって廃止すること。
- (3) 本通知日以降、可能な範囲で本ガイドラインに示された方法等を開発計画に取り入れることは差し支えないこと。

### 2. 留意事項

学問の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもここに示した方法を固守するよう求めるものではないこと。

(別添)

## 抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン

### I 緒言

本ガイドラインは、抗心不全薬として開発される新医薬品の臨床的有用性を検討するための臨床試験の標準的実施方法について概説したものである。なお、本ガイドラインは、「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について（昭和 63 年 10 月 19 日薬審 1 第 84 号）（以下「旧ガイドライン」という。）を、心不全の概念が時代と共に大きな変遷を遂げ、治療の目的も、昭和 63 年当時の「心機能の改善」から、現在の「患者の生活の質と生存率の向上」に変移していることから、医学薬学的知見を踏まえて改定したものである。

#### 1. 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が必要であるという意見がある。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、生存率の向上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、生存率を評価項目に設定するか、また、QOL（Quality of life 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。

以上のような主旨でのガイドライン改訂のために、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評価項目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について言及した。

## II 非臨床試験

非臨床試験として、想定される当該薬物の臨床的位置付けを踏まえた有効性プロファイルを適切に評価できる薬効薬理試験（適切な心不全モデル動物における循環動態の検討等を含む）を実施する必要がある、その他に、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。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が、臨床試験で得られた安全性情報により、新たな試験の実施が必要となることもある。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。

これらの試験から得られる情報は、ヒトでの投与量の推定のためだけではなく、臨床試験での有害事象のモニタリングを規定する際にも参考にすべきである。

また、本ガイドラインには記載しないが、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。

## 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）の承認に必要な条件

#### 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、治療前の動脈血酸素飽和度は 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及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) 急性心不全の治療目標と臨床試験のあり方

急性心不全における治療目標は、自覚症状・他覚所見の改善、血行動態の改善、短期的生命予後の改善、QOL の改善にある。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、第Ⅲ相試験の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。被験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、短期的生命予後が有用である。また、観察時期は、入院時、ICU 退室時、退院時、退院後などそれぞれの被験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。有効性、安全性の評価を、急性心不全患者と慢性心不全の急性増悪患者とで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、患者に不利益をきたさぬよう十分な安全性及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、既存の標準的急性心不全の基礎治療を維持しながら行う、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。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相試験を実施す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示さなければならない。

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も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 QOL の考え方

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、救命達成の可否の検討は重要である。

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 6 ヶ月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、QOL の改善も評価することが望ましい。急性心不全に関連した ADL（Activities of daily living）や認知機能、QOL については未だ標準的な評価指標が確立していない実情はあるが、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、死亡率、罹患率を含めた急性期の予後に関する主要評価項目を用いた臨床試験において、有効性が示される必要がある。また、急性期の生命予後のみでなく、同時に少なくとも 6

ヶ月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要である。

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）の承認に必要な条件

###### 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 及び 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、抗心不全薬の治験でも、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、この拡張性心不全は、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、②社会復帰・家庭生活の維持（罹患率の改善）、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、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及び倫理性に十分な配慮を必要とする。

第Ⅲ相試験においては、現行の適切な慢性心不全の基礎治療を維持しながら

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。

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代替評価項目が存在しないため、国内における第Ⅲ相試験では、罹患率（入院や基礎治療の変更等）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。民族差に基づく用法・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、日本人についての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、製造販売後の臨床試験において、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 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  $PVO_2$  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<sup>1</sup>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罹患率の指標となるが、心不全は可逆的な病態であるため死亡率の代替指標とはならず、死亡率の評価指標としての臨床的な重要性は、罹患率とは異なる点に留意が必要である。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罹患率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、心ポンプ不全による臓器不全の改善か、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 も改善させる。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。

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。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）の質問で有意な治療効果が示さ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、臥床安静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を考慮する場合もある。

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（「外国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」（平成 10 年 8 月 11 日医薬審第 672 号）、「国際共同試験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日薬食審査発第 0928010 号）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、同等の有効性が期待される海外の標準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、製造販売後調査等（製造販売後臨床試験を含む）の実施が勧められる。

一方、国内における罹患率の評価は、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、国内において罹患率の改善が示されれば承認を考慮する。国内では罹患率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罹患率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を考慮する場合もある。将来的に、生命予後との因果関係の明らかな要因が明確となれば、それらを代替評価項目として日本人における有効性が示されれば、承認する可能性があるが、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を考慮するが、少なくとも罹患率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。

## V 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、被験薬の有効性や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 Good Clinical Practice (GCP) 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や薬物動態を確認する。第二段階 (第 II 相) では被験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、実臨床での被験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、有効性や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当該被験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。

### 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

原則として、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行う。

#### 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

##### (1) 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。

##### (2) 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、投与量及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、反復投与時に適切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、適切な間隔において観察する。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忍容性を検討する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と判断された用法・用量で実施する。

#### (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及び被験薬の薬学的・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、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、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

急性及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（治験の特性や新評価法の出現等に応じて選択・追加する）。

##### a. 死亡率

##### b. 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。

##### c. 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。

##### d. 心機能重症度分類

NYHA 心機能分類

##### e. 胸部X線

肺うっ血、肺水腫、心胸郭比

##### f. 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。

##### g. 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）。

##### h. 核医学検査

RI心プールシンチ、<sup>201</sup>Tl心筋シンチグラフィによる Quantitative Gate SPECT : QGS 評価

i. CT、MRI 検査

j. 運動耐容能

呼気ガス分析による最大酸素摂取量 (PVO<sub>2</sub>)、6 分間歩行検査、身体活動指数 (SAS : Specific activity scale) など

k. 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。

l. 生物学的活性組織物質及び循環物質活性

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

m. 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。

n. その他

- ①. 尿量 (特に急性心不全)
- ②. 血液ガス分析 (動脈血酸素飽和度) (特に急性心不全)
- ③. 肝機能検査、腎機能検査
- ④. 尿一般検査、血液一般検査、血清生化学検査
- ⑤. 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、及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少なくとも 2 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・用量で実施する。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、被験薬の薬力学的・薬物動態学的特性及び前期第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4週間程度まで長期にわたって評価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。

a. 評価が既に確立しているか。

臨床的評価が確立している薬剤の中から選ぶ。

b. 類似性があるか。

被験薬との化学的・薬理学的類似性、及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、被験薬の長期投与が有用であることを示すには、長期投与が可能で、かつ適切と考えられる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。

### (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。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、有効性及び第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評価等が望まれる。慢性心不全の予後の評価には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。総死亡率、心血管系罹患率等の予後に関する項目。

### 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。薬剤の生命予後及びQOL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検討すべきである。これらの情報は、製造販売後の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、血液及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。

### VI 効能・効果の記載

本ガイドラインの直接対象は急性及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期を含む）」または「慢性心不全」とする。

- 
- <sup>1</sup> (1) The Natural History of Congestive Heart Failure: The Framingham Study PA McKee, WP Castelli, PM McNamara, and W Kannel, N Engl J Med 1971 285:1441-1446 (December 23, 1971)
  - (2) Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. N Engl J Med. 2006 355(3):251-9 (July 21, 2006)
  - (3) Chronic heart failure in the elderly: a current medical problem. Nessler J, Skrzypek A. Pol Arch Med Wewn. 2008 118(10):572-80(Oct. 2008)
  - (4) Heart failure survival among older adults in the United States: Poor prognosis for an emerging epidemic in the medicare population, JB Croft, WH Giles, RA Pollard, NL Keenam, ML Capser, RF Anda, Arch Intern Med 1999 159:505-510 (March 8, 1999)
  - (5) Characteristics of "Stage D" heart failure: Insights from the acute decompensated heart failure National Registry Longitudinal Module (ADHERE LM). Costanzo MR, Mills RM, Wynne J. Am Heart J. 2008 Feb;155(2):341-49. Epub 2007 Dec 19
  - (6) Chronic heart failure in Japan: Implications of the CHART studies. N. Shiba, H. Shimokawa J Cardiol. 2011 Jan;57(1):8-17. Epub 2010 Oct 27.