



NEWS

TOPICS

最新のJ-CHFの

進行状況についてご報告します

慢性心不全における
β遮断薬による治療法確立のための
大規模臨床試験

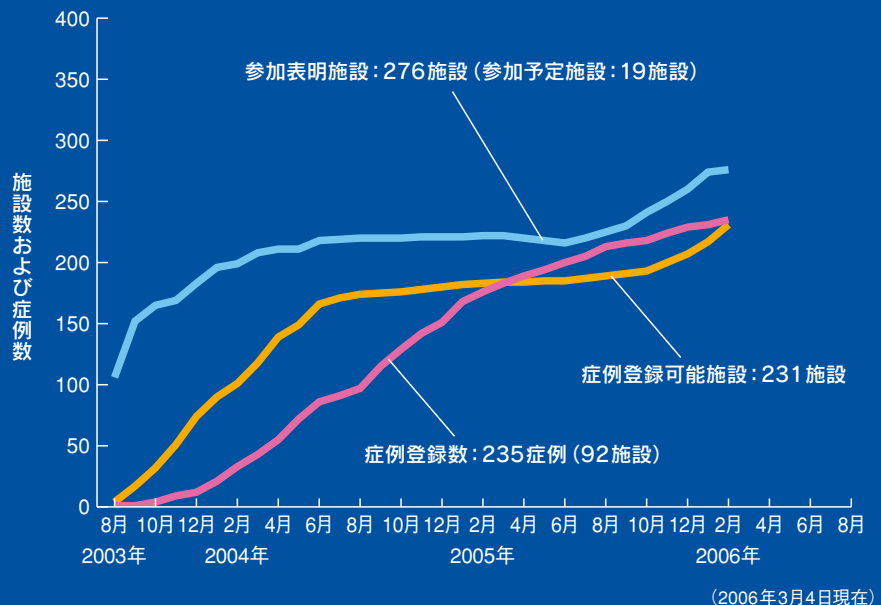
J-CHFの症例登録期間は、2006年12月末までです。ご参加の先生方のご協力により、この2年半で約230例の症例登録が行われましたが、まだ目標数には達していません。現在、「症例登録の中間評価」を実施しているところです。そこで今号では、J-CHFの進行状況について、最新のデータをご紹介します。

登録施設・ 症例数の状況について

症例登録数は着実に増加しつつありますが、月ごとのバラツキが大きく、2005年後半は伸びなやむ傾向がみられました。

症例登録可能施設数は、2005年前半には参加表明施設数に近づきましたが、2005年9月以降、新規登録を希望する施設が出てきたために、増加傾向となっています。

新規登録施設での症例登録が期待されます。



参加施設最新状況

参加表明施設は

276施設となりました。

症例登録可能施設231施設 /
登録症例235症例 (92施設) (2006年3月4日現在)

試験延長に伴い、新規参加施設が大幅に増加しました。
施設名などについては、ぜひ裏面をご覧ください。

第5回J-CHF全国施設会議が 開催されました

詳細は
次頁へ



割付状況について

男性が76%と多く、また65歳以上が約40%で、比較的若い年齢の方が多く登録されているようです。NYHA心機能分類ではII度が82%で、軽症の方が多くなっています。また、虚血性心疾患の既往歴なしが77%となっていました。

割付調整因子		割付群(例)		
		2.5mg	5mg	20mg
年齢	65歳未満	45	45	44
	65歳以上	30	31	31
性別	男	57	56	56
	女	18	20	19
NYHA心機能分類	II度	61	62	61
	III度	14	14	14
虚血性心疾患の有無	あり	18	18	17
	なし	57	58	58

(2005年12月31日現在)

イベント発生状況について

イベントなしと確認された症例数は136例、1つ以上のイベントがあったのは25例でした。初発のみについて集計したイベント数は、主要評価項目が12件、二次評価項目では全入院が最も多く16件でした。

主要評価項目	総計
全死亡または全心血管系の原因による入院	12
二次的評価項目(プロトコール記載順)	計
1) 全死亡	3
2) 心血管系の原因による入院	2
3) 心不全の悪化による入院	8
心不全の悪化による併用薬の投薬の中止	0
心不全の悪化による併用薬の追加・増量	5
心不全の悪化による抗心不全薬の新規追加	1
4) 心不全死	0
5) 突然死(不整脈を含む)	1
6) 全入院	16
7) SAS1Met以上の悪化、NYHA心機能分類1度以上の悪化	3

(2006年1月11日現在;各項目について初発のみ集計)

脱落・中止・逸脱例の取り扱いについて

登録された症例については全例を、原則としてJ-CHF試験の終了(2007年12月31日)まで追跡することになっています。追跡中の症例については、観察期・固定期・追跡登録などの定期的な経過観察と、随時行うイベント入力、一斉調査の際の最終生存確認日入力に加えて、試験薬や併用薬の投与変更・中止や有害事象に関する、調査票を用いた報告も担当医師の責務となります。**J-CHF試験は試験薬(カルベジロール)の治験ではなく「試験薬を投与することを決定した対象者の経過を観察する」試験ですので、試験薬投与**

中だけではなく、中止後も同様に追跡を継続していただく必要があります。脱落・中止・逸脱例の取り扱いについては、以下のとおりです。

	定義	対応
脱落例	患者の都合により試験薬の投与継続が不能となった患者 例) 患者による同意撤回等	調査票の提出 追跡調査
中止例	医師の判断により試験薬の投与を中止した患者 例) カルベジロール投与の中止等	調査票の提出 追跡調査
逸脱例	本試験計画書から何らかの逸脱が認められた患者 例) 固定期におけるカルベジロールの増量または減量等	調査票の提出 追跡調査

第5回J-CHF全国施設会議では、症例登録の中間評価に関する説明、サブスタディの進捗状況についての報告が行われました

第5回J-CHF全国施設会議は、第9回日本心不全学会・学術集会の開催期間中の2005年10月22日に下関・海峡メッセ下関にて開催されました。事務局より試験の進捗状況の報告ののち、J-CHF登録センターより今後の研究計画を再検討するための「症例登録の中間評価」に関する説明が行われました。各施設で登録している全例について、イベントおよび有害事象の報告をいただき、データクリーニング・解析を行ったうえで、評価委員会で検討を行う予定です。

さらに、サブスタディの進捗状況も報告されました。「血漿中カルベジロール未変化体濃度」と「遺伝子多型性解析」に関しては、現時点のデータが紹介されましたが、いずれも解析のための症例数がまだ不十分であり、今後の症例数の増加が不可欠であることが強調されました。



症例登録の中間評価について

研究計画を再検討するための中間評価です。評価のポイントは、1) 症例登録状況、中止・脱落状況、2) イベント発生状況とその割合、3) 安全性評価(実施上の問題・重篤な有害事象)となっています。この評価により必要と判断されれば、今後の研究計画を再検討することになります。登録症例のイベントのご報告をいただきました先生におかれましては、ご協力まことにありがとうございました。また、いまだ報告が未完了の場合には、なにとぞご協力いただけますようお願いいたします。

全症例に右の調査を実施

- ① 症例登録、中止・脱落状況
- ② イベント
- ③ 重篤な有害事象

データ管理担当：データクリーニングを行う。

解析担当：評価に用いる解析を行う。

評価委員会：解析結果を評価し、今後の対策を協議する。

中央委員会：協議内容を決定する。

HINTS on J-CHF

β遮断薬の 薬剤反応性を予測する 遺伝子多型検索とは？

将来的には テーラーメイド医療確立に 貢献できる遺伝子多型検索

J-CHFではサブスタディとして、「遺伝子多型解析」を行っており、β遮断薬の薬剤反応性を予測できる遺伝子多型を検索することによって、将来的には心不全治療におけるテーラーメイド医療の確立に貢献できることを期待しています。

薬剤の効果や副作用には個人差があり、その個人差は遺伝子多型によって生じると考えられています。「遺伝子多型(polymorphism)」とは、DNA配列上の1個の塩基だけが異なっていたり、数個の塩基配列の繰り返しの数が違っていたりする変化で、特に集団中の頻度が1%以上あるものをさします。ごくまれにみられるDNA配列上の変化で、それだけで重大な疾患を生じるような「変異(mutation)」とは区別されています。

β遮断薬の反応性の違いには、遺伝子多型に基づく薬物動態的あるいは薬力学的な個人差の関与が想定されており、本サブスタディでは、表1にある6項目を解析対象としています。1～5の遺伝子はこれまでに心不全との関連性が報告されているものではありませんが、「β遮断薬の反応性」との関連性については明らかではありません。そのため、今回のサブスタディで初めて、その薬物治療との関連性が検討されることになります。

現在までのところ参加表明症例数は157で、ゲノムサンプルとしては92検体を入手しています。

プレスタディでは β遮断薬の反応性に関わる 遺伝子多型の存在が確認される

大阪大学大学院薬学研究科臨床薬効解析学分野では、このサブスタディにおける解析遺伝子を選定するためのプレスタディとして、拡張型心筋症患者69名を対象に、β遮断薬の反応性に関わる遺伝子多型の検討を行いました。β遮断薬を投与し、「6カ月の観察後、心臓超音波検査上、%FSが3%以上回復する」ことをレスポナーの基準としたところ、69名のうち、レスポナーは47名、ノンレスポナーは22名となりました。

73遺伝子から173SNPs、2ins/del多型を選出し、それぞれにおけるレスポナーの比率を比較したところ、ノルエピネフリントランスポーターやIL-10、BNPなどの一部の多型について有意差を認めました。このことは、日本人においても、β遮断薬の反応性に関わる遺伝子多型が確かに存在することを示していると考えられます。

このプレスタディの結

果から多型頻度と反応性に相関があると予想される遺伝子群に、これまでの文献から反応性との関連性が考えられる遺伝子群を合わせ、最終的に約100多型の解析を計画しています。

なお、このプレスタディは、大阪大学大学院薬学研究科臨床薬効解析学分野と北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学、大阪市立大学大学院医学研究科循環器病態内科学、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターの共同研究として実施されました。

解析対象数確保のための 積極的な登録と候補遺伝子の 提案を

このサブスタディでは、低用量群での心機能非改善患者をノンレスポナーと分類することが難しいことから、ノンレスポナー群のサンプル数の不足が予測されます。解析対象数を確保するために、ぜひ積極的なサブスタディへの登録をお願いいたします。

また、解析遺伝子に関するご提案も受け付けております。ご提案いただいた遺伝子については、大阪大学大学院薬学研究科臨床薬効解析学分野において多型に関する文献の検索を行い、判定候補とするかどうかを検討させていただきます。

表1 サブスタディの解析対象となっている遺伝子多型

- 1) β遮断薬が代謝を受けるチトクロームP450の分子種CYP2D6およびCYP2C9遺伝子
- 2) β遮断薬の標的となるβアドレナリン受容体(β1受容体およびβ2受容体)遺伝子
- 3) レニン-アンジオテンシン系遺伝子(ACE遺伝子、アンジオテンシノーゲン遺伝子など)
- 4) マトリックスメタロプロテアーゼ遺伝子(MMP-1、-2、-3、-9)
- 5) ミトコンドリア酸化ストレス関連遺伝子
- 6) 今後追加される可能性のある、その他の遺伝子

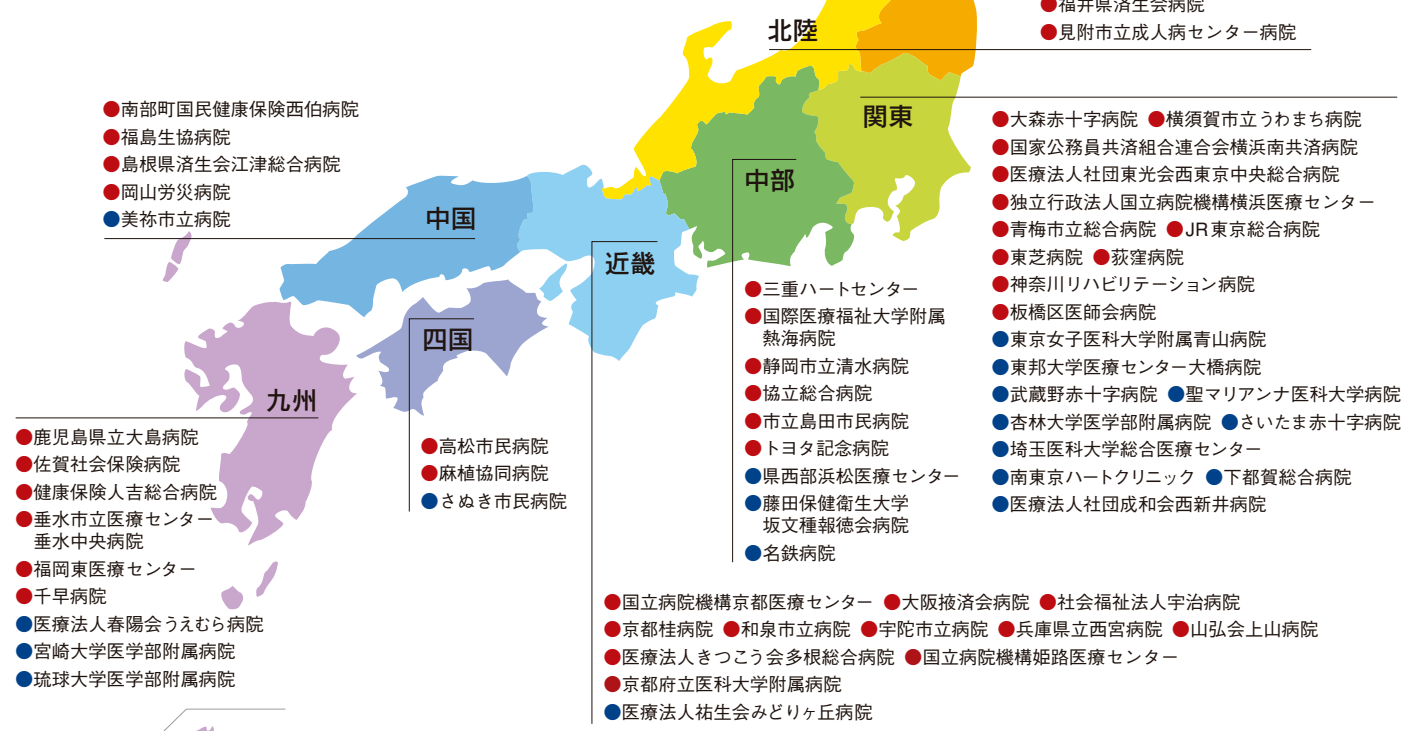
症例登録は今年いっぱいです。 各施設・各参加医師で、 ぜひ1例でも追加のご登録を まずは1例目のご登録を お願いいたします。

新規参加施設一覧：2005年1月以降

- 新規参加施設 66施設
● 症例登録可能施設 46施設
● 参加登録手続中施設 20施設
(順不同)

試験期間の延長に伴い、J-CHFの症例登録は2006年12月末までとなりました。現在ご参加いただいている全施設がもう1例ずつご登録いただければ、300例近くの増加となります。すでに症例登録をいただいている施設では追加を、まだ登録いただいている施設ではまず1例の登録をご検討いただけますよう、お願いいたします。

また、サブスタディにもご参加ください。「血漿中カルベジロール未変化体濃度」の測定では、患者さんのカルベジロール血中濃度をいち早く臨床で生かしていただくことができます。「遺伝子多型性解析」は、現在注目されているテーラーメイド医療への糸口となる重要な研究です。ぜひご協力ください。



症例登録数 BEST 10

2006年3月4日現在、全国で症例登録数の多い施設は、以下のとおりです。

- | | |
|--|---|
| <p>第1位 慶應義塾大学医学部 (31症例)</p> <p>第2位 北里大学医学部 (11症例)</p> <p>第3位 亀田総合病院 (10症例)</p> <p>第4位 北海道大学 (9症例)</p> <p>第5位 兵庫県立尼崎病院 (6症例)</p> | <p>第6位 旭川医科大学付属病院／三重大学医学部／大阪市立大学医学部附属病院 (5症例)</p> <p>第9位 溪和会江別病院／佐世保市立総合病院／大阪警察病院／大阪大学医学部附属病院／長崎市立市民病院／東京慈恵会医科大学／東大阪市立総合病院／藤沢市民病院 (4症例)</p> |
|--|---|

積極的なご登録をありがとうございます。今後もよろしくお願いたします。