

患者さんへ

「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
多施設臨床試験（CIBIS-J）」について

説明文書・同意文書（案）

試験計画書番号：Version 2.0
同意説明文書：Version 2.0 - 01
作成年月日：2013年5月22日

北海道医療センター

目次

はじめに	2
1. 臨床試験について	2
2. 試験への参加はあなたの自由意思であり、いつでも撤回できること	2
3. あなたの病気について—慢性心不全—	3
4. この試験薬について	3
5. 今回の試験の目的と方法	4
5. 1 今回の試験の目的	4
5. 2 試験に参加していただく人数	4
5. 3 試験への参加予定期間	4
5. 4 試験の方法	5
5. 5 試験のスケジュール	7
5. 6 あなたに守っていただきたいこと	9
6. 予想される効果および副作用（予測される利益および不利益）	10
6. 1 試験薬の使用によって期待される効果（予測される利益）	10
6. 2 予想される副作用（予測される不利益）	11
7. 試験薬の服用を中止する場合について	14
8. 試験および試験薬について新たな情報が得られた場合	15
9. 慢性心不全に対する試験薬以外の治療法	15
10. 試験に関連する健康被害が起きた際の処置および補償	16
11. あなたのプライバシーが守られること	16
12. 試料（資料）の保存及び使用方法並びに保存期間	17
13. 試験中の医療費について	17
14. あなたへの金銭等の支払いについて	17
15. 資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	18
16. 知的財産権等の帰属	18
17. 研究組織	18
18. この担当医師が、あなたを担当いたします	18
19. いつでも相談窓口にご相談下さい	19

はじめに

この説明文書は、当院で実施している「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多施設臨床試験」について、その内容を説明したものです。この説明文書を読まれ、担当医師から説明を受けた後、この試験へ参加されるかどうか、ご検討ください。この試験への参加に同意いただける場合には、添付の同意文書に署名してください。説明文書の中のわからない言葉や表現、この試験について疑問点があれば、どんなことでも、また何度でも遠慮せずに試験の担当医師や相談窓口にお問い合わせください。

1. 臨床試験について

この臨床試験は、実際の診療に携わる医師が医学的必要性・重要性に鑑みて、新たな治療法を確立することを目的に立案・計画して行う試験です。製薬会社などが行う新薬の安全性・有用性を調べ、厚生労働省の承認を得るための臨床試験、いわゆる「治験」ではありません。

現在、広く使われているお薬であっても、患者さんにより適した治療法を見出すことはとても重要で、新しい治療法の効果や安全性を調べるための「臨床試験」が必要とされています。この臨床研究は患者さんのご協力により成し遂げることができるものです。

臨床試験では、病気の治療とは別に、試験薬の効果や安全性を確認する研究的側面があります。そのため、定められた時期に診察や検査を受けていただくことがあります。

この試験は、当院の倫理審査委員会の審議にもとづく病院長の許可を得て実施します。倫理審査委員会とは当院の病院長より意見を求められ、試験に参加される患者さんの安全を守る立場から、試験を実施することや継続することの科学的小よび倫理的な妥当性を審査します。

2. 試験への参加はあなたの自由意思であり、いつでも撤回できること

この試験へ参加するかどうかについては、あなたの意思が尊重されますので、あなたご自身で決めることができます。試験への参加を断ることもできます。また、いったんあなたが試験の参加に同意し、試験薬の服用を開始した後でも、いつでも試験への参加を取りやめることができます。

試験への参加を断ったり、途中で参加を取りやめたりした場合でも、担当医師はあなたにとって最も良いと考えられる治療を行います。あなたが何らかの不利益を受けたりすることは一切ありません。なお、試験薬の服用を開始した後に参加を取りやめた場合、あなたの身体の状態を確認するための検査を行うことがあります。そのときはご協力をお願い致します。

3. あなたの病気について—慢性心不全—

心不全とは、心臓のポンプ機能が低下し、体に必要な酸素と栄養分を含む血液を全身に送れず、血流が滞^{とどま}るために起こる病気のことをいいます。この状態が長期間にわたって続き、次第に進行した状態を「慢性心不全」といいます。

慢性心不全になると心臓だけではなく、息切れや脱力感など全身に様々な症状が強く起こり、日常生活に支障が生じます。代表的な症状は、動悸（ドキドキ感）、動作時の息切れ、呼吸困難、体のむくみ、倦怠感などがあります。ひどくなると、夜間突然息苦しくなって目が覚めることや、さらに進行すると安静にしていても息切れすることがあります。

4. この試験薬について

この試験で使用する試験薬の有効成分は、自律神経の一つである交感神経系のβ受容体というところに作用し、神経系の働きを抑える、ビソプロロールとカルベジロールの2つで、ともにβ遮断薬という薬剤に分類されます。これらの薬剤は、いずれも世界数十か国で認可されており、高血圧、狭心症^{*1}、不整脈などに対する治療に広く使用され、国内においても発売から約20年間の治療実績があります。

慢性心不全については、β遮断薬は、心臓の働きを抑えてしまうため、以前は禁忌^{きんぎ}とされていました。しかしながら、近年、国内外で行われた多くの臨床試験の結果、現在では、心臓の筋肉（心筋）を障害すると考えられている神経やホルモンの作用を抑えることで、長期的には心臓への負担を減らし、障害の進行を遅らせることが期待されています。今では、β遮断薬は慢性心不全の標準的な治療薬の一つとして、日本、米国、欧州の治療ガイドラインでその使用が推奨されています。なお、β遮断薬は数多くありますが、国内で慢性心不全患者さんに使用が許可されているのは、ビソプロロールとカルベジロールの2つだけです。

慢性心不全において、β遮断薬は最初から多くの量を服用すると、心臓の機能や心不全症状が悪化する危険性があるため、ごく少量から服用し、忍容性^{*2}がある限り、これまでの臨床試験で有用性が確認された服用量を目標として、段階的に増量することが推奨されています。服用量を増やす際は、担当医師があなたの症状に応じて調整しながら決めることとなります。また、急に服用をやめると、心臓の機能や心不全症状が悪化することがありますので、やめる場合は服用量を徐々に減らす必要があります。

ビソプロロールは有効成分を0.625mg、2.5mg、5mg含む3種類の錠剤を使用します。これらの錠剤は、国内ではメインテート[®]という商品名で、既に本態性高血圧症^{*3}（軽症～中等症）、狭心症、心室性期外収縮^{*4}、慢性心不全の患者さんに使用されています。また、海外でも同様の患者さんに使用されてい

ます。

カルベジロールは有効成分を 1.25mg、2.5mg、10mg 含む 3 種類の錠剤を使用します。これらの錠剤は、国内ではアーチスト®という商品名で、本態性高血圧症（軽症～中等症）、腎実質性高血圧症※⁵、狭心症、慢性心不全患者さんに使用されています。また、海外でも同様の患者さんに使用されています。

※1 狭心症：血管内が狭くなり、心筋に十分な血流・酸素が送り込めなくなり、発作的に胸の痛みや圧迫感などの症状を起こす病気です。

※2 忍容性：お薬によっては、お薬の有害反応（副作用）により、使用を続けられない場合があります。忍容性とは、患者さんがお薬の有害反応をどれだけ受け入れられるかという程度のことです。

※3 本態性高血圧症：原因が特定できない高血圧のことです。

※4 心室性期外収縮：心臓の心室という部位に電気的な興奮が余分に発生し、脈の打ち方が不規則になる不整脈の一つです。

※5 腎実質性高血圧症：腎機能が障害されておこる高血圧です。

5. 今回の試験の目的と方法

5. 1 今回の試験の目的

今回の試験では、慢性心不全患者さんにメインテート®かアーチスト®のいずれかを 48 週間服用していただき、慢性心不全への忍容性、安全性（副作用）および効果を調べます。

5. 2 試験に参加していただく人数

全国の約 70 施設において、220 名の慢性心不全患者さんに参加していただく予定です。

5. 3 試験への参加予定期間

試験に参加いただく期間は、2015 年 5 月末までです。試験薬服用前（観察期）に患者さんの状態を確認するための診察や検査を行った後、試験薬の服用を開始し、徐々に用量を増量しながら維持量を決定します。試験薬の増量は、患者さんの状態を注意深く観察しながら医師が判断致しますので、患者さんにより異なります。その後、維持量で 48 週まで試験薬の服用を継続していただきます。参加期間中は定められた時期に、診察、検査を行います。また、2015 年 5 月末まで定期的に患者さんの心不全の悪化や心血管疾患の発症を含む健康状態を調査します。

詳細は、「5.5 試験スケジュール」をご覧ください。

5. 4 試験の方法

(1) 試験への参加の条件

今回の試験は、20歳以上85歳未満の慢性心不全患者さんで、担当医師が検査や診察の結果から、この試験に適していると判断された方で、現在心不全の治療としてβ遮断薬以外の治療（アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE阻害薬）またはアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）、利尿薬、ジギタリス製剤等）を受けている患者さんが対象となります。なお、これらの治療はこの試験に参加後も原則として継続いたします。

患者さんの安全性確保のため、重い合併症を有している方、心血管疾患（急性心筋梗塞、卒中発作、脳血管障害）を発症したばかりの方、妊婦または現在妊娠を希望している女性の方、高度に脈が遅い、血液のpHが低い（糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシス）などの試験薬の禁忌に該当する方はご参加いただけません。その他にもいくつか参加の条件があります。さらに詳しい説明をお聞きになりたい場合は、担当医師にお尋ねください。

(2) 試験薬の種類

この試験では、メインテート[®]かアーチスト[®]のいずれかを服用いただきます。どちらのお薬を服用するかは、1/2の確率で決められ、あなたや担当医師が決めることはできません。試験薬にはそれぞれの3つの規格がありますので、医師の指示に従って適切な量を服用していただきます。

【ビソプロロール】

メインテート錠 0.625 mg (ビソプロロールとして 0.625 mgを含有する素錠)

メインテート錠 2.5 mg (ビソプロロールとして 2.5 mgを含有する素錠)

メインテート錠 5 mg (ビソプロロールとして 5 mgを含有する素錠)

【カルベジロール】

アーチスト錠 1.25 mg (カルベジロールとして 1.25 mgを含有するフィルムコート錠)

アーチスト錠 2.5 mg (カルベジロールとして 2.5 mgを含有するフィルムコート錠)

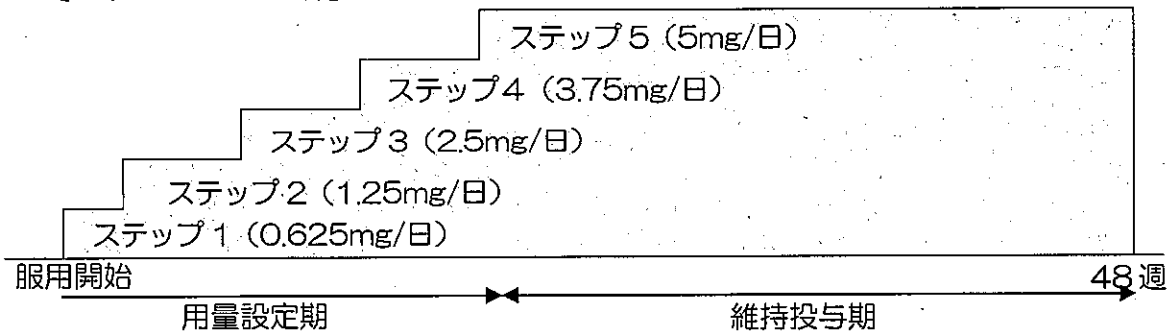
アーチスト錠 10 mg (カルベジロールとして 10 mgを含有するフィルムコート錠)

(3) 試験薬の服用方法

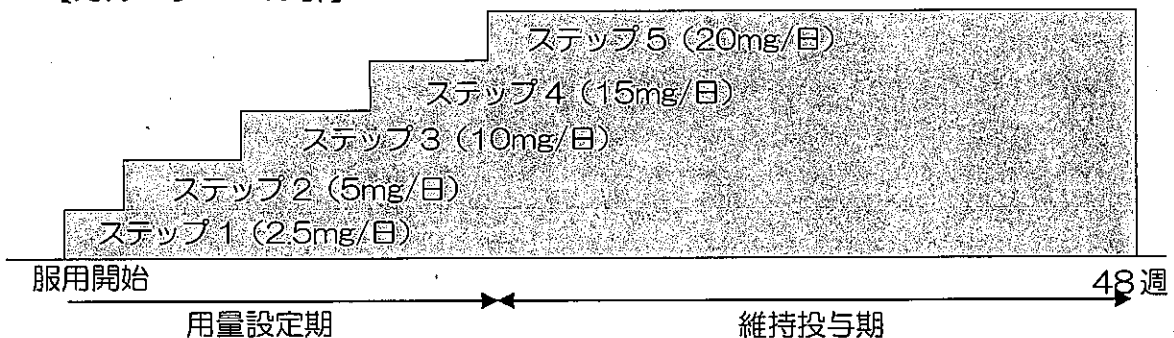
以下にビソプロロール群およびカルベジロール群の服用スケジュールを示します。試験薬の用量は、あなたの症状に応じて調整しながら担当医師が

決めます。担当医師の指示に従って試験薬を毎日正しく服用してください。身体にいつもと違ったことがある場合は、そのことを担当医師に伝え、適切な指示を受けてください。

【ビソプロロール群】



【カルベジロール群】



1) 用量設定期

メインテート®、アーチスト®を少量から少しずつ増量し、あなたの維持量を決定します。

【ビソプロロール群】

ステップ1：メインテート®0.625mg錠を1日1回（食後）で服用を開始し、症状などに問題がなければステップ2に進みます。

ステップ2：メインテート®1.25mg（0.625mg錠2錠または2.5mg錠0.5錠を1日1回）へと増量し、症状などに問題がなければステップ3に進みます。

ステップ3：メインテート®2.5mg（2.5mg錠1錠または5.0mg錠0.5錠を1日1回）へと増量し、症状などに問題がなければステップ4に進みます。

ステップ4：メインテート®3.75mg（2.5mg錠を1.5錠1日1回）へと増量し、症状などに問題がなければステップ5に進みます。

ステップ5：メインテート®5mg（2.5mg錠2錠または5mg錠1錠を1日1回）へと増量します。

【カルベジロール群】

ステップ1：アーチスト®1.25mg錠を1回1錠1日2回（朝・夕食後）で服用を開始し、症状などに問題がなければステップ2に進みます。

ステップ2：アーチスト®5mg（2.5mg錠を1回1錠1日2回）へと増量し、症状などに問題がなければステップ3に進みます。

ステップ3：アーチスト®10mg（2.5mg錠を1回2錠1日2回）へと増量し、症状などに問題がなければステップ4に進みます。

ステップ4：アーチスト®15mg（2.5mg錠を1回3錠1日2回）へと増量し、症状などに問題がなければステップ5に進みます。

ステップ5：アーチスト®20mg（10mg錠を1回1錠1日2回）へと増量します。

2) 維持期

用量設定期で決まった、あなたの維持量で試験薬の服用を48週まで継続します。なお、試験薬の服用中止にあたっては、急に服用を中止せず、徐々に減量します。

【服用上の注意点】

- 特に担当医師の指示がない場合は、試験薬をお渡しした次の日の朝から服用を開始してください。
- 試験薬は、水とともに服用してください。
- 朝服用する場合には朝食後に、夕方服用する場合には夕食後に服用してください。
- 食事を摂らなかった場合でも、普段食事を摂っている時間に服用してください。
- 試験薬を服用し忘れた場合は朝の分は午前中に、夕方の分はその日のうちに服用してください。なお、朝の分と夕方の分を服用する間には十分な時間を空けてください。2回分を1回にまとめて服用したり、翌日以降に前日分などと一緒にまとめて服用することはやめてください。

勝手に多く服用したり、中止したりせず、必ず担当医師に連絡してください。

5.5 試験のスケジュール

まずはじめに、あなたがこの試験への参加を希望されるかどうかを確認させていただきます。この説明文書をよくお読みの上、試験の参加に同意いただけましたら、同意文書に署名をお願い致します。その後、試験の参加に適しているかどうかを確認するため、診察や検査を致します。なお、同意される前に得られている検査結果がある場合には、使用させていただく場合があ

ります。

(1) 試験の期間について

1) 観察期

あなたがこの試験に参加できるかどうかを確認します。「表 1 検査のスケジュール」の検査を受けていただき、担当医師が、あなたの身体の状態を確認します。

2) 用量設定期

ステップ 1 から最高ステップ 5 まで（「5.4 (3) 試験薬の服用方法」を参照）、あなたの症状や体調に応じて試験薬の量を徐々に増やしていきます。担当医師が診察して慎重に試験薬の維持量を決めます。

3) 維持期

維持量が決定した後はその量を 48 週まで継続して服用していただきます。

なお、心不全の症状や体調に応じて、試験薬や試験薬以外の基礎治療薬を減量・休薬・中止することもあります。この場合も担当医師の指示に従って服用してください。

試験の参加期間は、2015 年 5 月末までです。この間に定期的にあなたの心不全の状態や心血管疾患の新規発症有無を含む健康状態を調査します。

(2) 試験中の診察・検査について

診察では、担当医師があなたの症状について質問したり、お渡しした試験薬の服用状況を確認したりします。

診察のほか、血圧・脈拍数測定、身長・体重測定、血液検査（貧血の有無、肝臓の調子、腎臓の調子などを調べます）、胸部 X 線検査、心電図検査、心エコー検査、呼吸機能検査、血液中の BNP^{※6}濃度を調べる検査を受けていただきます。検査の時期と内容は「表 1 検査のスケジュール」をご確認ください。ただし、これらの検査は担当医師の判断で回数が増えることがあります。

※6 BNP：主に心臓から血液中に分泌されるホルモンです。強力な利尿作用、血管拡張作用を有しており、心臓に負荷がかかると分泌され、心不全の臨床的指標として有用とされています。

(3) 試験終了後の対応

この試験が終了した後は、この研究で得られた成果も含めて、担当医

師は責任をもって最も適切と考える医療を提供いたします。

表 1 検査のスケジュール

観察・検査項目		観察期*1	試験薬を服用する期間		中止時*5
			24 週後	48 週後	
診察		●	●	●	●
自覚症状の調査（息切れ、動悸など）		●	●	●	●
心不全の重症度の評価		●	●	●	●
血圧、心拍数、身長*2、体重		●	●	●	●
臨床検査	血液学的検査*3	●		●	●
	生化学的検査*4	●		●	●
	血漿 BNP	●	●	●	●
生理学的検査	胸部 X 線検査	●	●	●	●
	心電図検査	●	●	●	●
	心エコー検査	●	●	●	●
	ホルター心電図	○		○	○
	呼吸機能検査	●		●	●
試験薬の服薬状況の調査			●	●	●

● 必須 ○原則実施するが、必須ではない

*1 同意取得日以降、試験薬服用開始までに実施します。試験参加の登録前 8 週以内に実施した検査結果を使用することもあります。

*2 身長は観察期のみ測定します。

*3 赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、エリスロポエチンなど

*4 総蛋白、総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、A-P、LDH、BUN、クレアチニンなど

*5 試験薬の服用を中止した時点、試験参加の中止を希望された時点

5. 6 あなたに守っていただきたいこと

あなたがこの試験に参加されている間は、試験薬の効果や副作用を正しく評価するために、次のことを守ってください。あなたに安全に試験に参加していただくためにも必要なお願いです。

- ① 試験薬は、「5.4 (3) 試験薬の服用方法」を守って、正しく服用してください。
- ② 試験薬の服薬状況の調査のため、担当医師が服薬手帳の記録をお願いします。担当医師の指示に従い、記録をお願いします。
- ③ 他の病院に入院することが必要となった場合には、すぐに担当医師に連絡してください。
- ④ 試験参加中は、安全性また試験薬の評価などに影響があることから、使

用できないお薬があります。この試験の担当医師以外から処方されたお薬や、薬局で買ったお薬を使用されている場合には申し出てください。また、試験中に新たにお薬を使用する場合は、使用する前にこの試験の担当医師に相談してください。

- ⑤ 試験参加中に妊娠が確認された場合、あるいは妊娠している可能性がある場合には、担当医師にすぐに申し出てください。
- ⑥ 身体に異常を感じた場合は、すぐに担当医師または相談窓口ご連絡してください。

6. 期待される効果および予想される副作用（予測される利益および不利益）

6. 1 試験薬の使用によって期待される効果（予測される利益）

慢性心不全患者さんは、心臓の働きが低下しているため、全身へ必要十分な血液が供給できない状態になっています。他の基礎的な治療を受け、慢性心不全症状が安定している患者さんが試験薬を服用しますと、試験薬の性質上、一時的に心臓の機能や心不全症状が悪くなることもありますが、長期的には心臓に障害を与えやすい神経やホルモンの作用を抑制して心臓への負担を減らし、心臓の障害の進行を遅らせることが期待されています。

(1) ビソプロロール（メインテート®）

国内で、症状が安定した慢性心不全患者さん約 200 名に対して行われたプラセボ（偽薬）対照二重盲検比較試験^{*7}では、「心血管系の原因による死亡または心不全悪化による入院」がビソプロロール（メインテート®）またはプラセボのいずれかを服用した患者さんにもみられましたが（ビソプロロール群 13%、プラセボ群 14%）、ビソプロロール（メインテート®）を服用した患者さんの方が、「心血管系の原因による死亡」の割合が少ない（ビソプロロール群 1%、プラセボ群 5%^Cという結果が認められています。また、心臓の働きの指標となる左室駆出率の改善（観察期からの変化：ビソプロロール群+9.96%、プラセボ群+5.71%）が認められています。

海外で、約 2,600 名の慢性心不全患者さんに対して行われたプラセボ対照大規模二重盲検比較試験では、ビソプロロール（メインテート®）を服用した患者さんの方が、プラセボを服用した患者さんよりも、「死亡」の危険性が 34%低く、「心不全の悪化による入院」の危険性が 36%低いという結果が認められています。

(2) カルベジロール（アーチスト®）

慢性心不全患者さんに対して行われた治験では、以下のような有効性が示されています。軽症～中等症の慢性心不全患者さんに対する有効率（中等度改善以上）は、47.3%（79 名/167 名）でした。また、プラセボを対照

とした二重盲検比較試験では、心臓の働きの指標となる左室駆出率が、服用したカルベジロール（アーチスト®）の量が多くなるほど改善（観察期からの変化：20mg/日群+13.2%、5mg/日群+8.7%、プラセボ群+6.6%）しました。また、心血管系の理由による入院率も、服用したカルベジロール（アーチスト®）の量が多くなるほど低下（入院率：20mg/日群 3.9%、5mg/日群 4.3%、プラセボ群 24.5%）しました。

海外で、軽症～中等症の慢性心不全患者さんに対して行われたプラセボ対照大規模二重盲検比較試験でも、死亡率が低下（死亡率：カルベジロール群 3.0%、プラセボ群 7.8%）しました。また、重症の慢性心不全患者さんに対して海外で行われたプラセボ対照大規模二重盲検比較試験でも、死亡率が低下（死亡率：カルベジロール群 11.2%、プラセボ群 16.8%）しました。

※7 プラセボ対照二重盲検比較試験：患者さん本人にも、担当医師にも、服用しているのが有効成分を含む試験薬であるかプラセボ（偽薬）であるかを知らせない試験です。

6. 2 予想される副作用（予測される不利益）

今回使用するメインテート®やアーチスト®には以下のような副作用の報告があります。「5.4（3）試験薬の服用方法」で説明しましたように、あなたの心不全症状が悪化しないように注意しながら試験薬を服用する量を増やしていきますが、試験薬の服用を始めること、服用する量を変えることにより一時的に心不全症状が悪くなる場合があります。また、いずれの試験薬も、血圧が下がったり、脈が遅くなる場合があります。今回の試験では定期的な検査や診察を行い担当医師が患者さんの状態をよく観察し、症状によっては基礎的な試験薬や試験薬の量を変更するなどの処置を行います。通常診療と変わりはありません。一方、この研究で行われる採血項目の内、HbA1c、インスリン、エリスロポエチン、アディポネクチンは保険診療外の項目であり、1回あたり10mL程度採血量が増加します（試験全体では2回20mL程度）が、医学的には問題がありません。

ご不明な点をご遠慮なく、担当医師にお尋ねください。なお、ここにあげている症状以外にも症状が出てくることもあるかもしれません。もし、この試験中に身体にいつもと何か違ったことがある場合には、いつでもどんなことでも遠慮なく担当医師にお話してください。

(1) ビソプロロール（メインテート®）

慢性心不全患者で発現した副作用として以下のような報告があります（メインテート®錠 添付文書より引用しています）。

1) 国内 慢性心不全（承認時まで）：

プラセボ対照二重盲検比較試験で、ビソプロロール（メインテート®）を服用いただいた 100 名の患者さんに発現した副作用の発現率は 57.0%でした。主な副作用は倦怠感 10.0%、AST (GOT) 上昇、浮動性めまい 9.0%、ALT (GPT) 上昇 8.0%、心不全、浮腫、体位性めまいそれぞれ 7.0%、血中クレアチニンの上昇、血中尿酸の上昇それぞれ 6.0%、徐脈、血中脂質の上昇、呼吸困難それぞれ 5.0%などでした。また、重篤な副作用の発現率は 10.0%で、主な事象は心不全の悪化 7.0%でした。

2) 海外 慢性心不全（承認時まで）：

プラセボ対照大規模二重盲検比較試験で、ビソプロロール（メインテート®）を服用いただいた 1,328 名の患者さんに発現した副作用のうち、発現率の高かった副作用は、心不全の悪化 15.6%、呼吸困難 12.2%、浮動性めまい 12.9%、徐脈 15.1%、低血圧 11.0%、疲労 8.7%でした。

3) 重大な副作用

心不全（7.0%）、完全房室ブロック（頻度不明）、高度徐脈（頻度不明）、洞不全症候群*8（頻度不明）があらわれることがあります。

4) その他の副作用

表 2 にその他の副作用を示します。

表 2 ビソプロロール（メインテート®錠）の慢性心不全患者で発現した副作用

種類\頻度	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
循環器	徐脈	心胸比増大*9、房室ブロック*10、低血圧、動悸、胸痛	心房細動*11
精神神経系	めまい、立ちくらみ	頭痛・頭重感、ふらつき、眠気、不眠	悪夢
消化器		悪心*12、食欲不振	嘔吐、胃部不快感、下痢
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇	肝腫大*13、ビリルビン、LDH、Al-P の上昇	
腎臓・泌尿器	尿酸、クレアチニンの上昇	BUNの上昇、尿糖	
呼吸器	呼吸困難		気管支痙攣
過敏症		発疹	皮膚そう痒感*14
眼		霧視*15	涙液分泌減少
その他	倦怠感、浮腫、血清脂質の上昇	脱力感、気分不快感、疲労感、四肢冷感、しびれ感、CK (CPK) の上昇、糖尿病増悪	悪寒

(2) カルベジロール (アーチスト®)

慢性心不全患者で発現した副作用として以下のような報告があります(アーチスト®錠 添付文書より引用しています)。

1) 国内 慢性心不全 (承認時まで):

承認前の調査 259 例中報告された副作用は 40.2% (104 例) で、主な副作用はめまい 8.9% (23 件)、心不全の悪化 9.3% (24 件)、動悸 2.7% (7 件)、徐脈 2.7% (7 件)、血圧低下 1.9% (5 件)、糖尿病悪化 2.3% (6 件)、全身倦怠感 1.9% (5 件) でした。また、主な臨床検査値の異常変動は、血糖値上昇 20.5% (36/176 例)、尿糖 10.7% (18/169)、総コレステロール上昇 7.0% (13/187)、CK (CPK) 上昇 6.2% (11/178)、クレアチニン上昇 4.7% (9/192) 等でした。

2) 重大な副作用 (頻度不明)

1. 下記の重大な循環器系の副作用があらわれることがあります。
高度な徐脈、ショック*16、完全房室ブロック、心不全、心停止
2. 肝機能障害、黄疸
AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあります。
3. 急性腎不全
4. アナフィラキシー様症状*17

3) その他の副作用

表 3 にその他の副作用を示します。

表 3 カルベジロール (アーチスト®錠) の慢性心不全患者で発現した副作用

種 類	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	そう痒感*14等	発疹	
循環器	徐脈、動悸、頻脈、心房細動*11、期外収縮*18、房室ブロック*10、脚ブロック*19、低血圧、血圧上昇、四肢冷感		心胸比増大*9、狭心症、顔面潮紅
呼吸器	喘息様症状、呼吸困難	息切れ、咳嗽	鼻閉
精神神経系	めまい、不眠、頭痛	眠気、注意力低下	失神、抑うつ、異常感覚 (四肢のしびれ感等)
消化器	悪心*12、胃部不快感	便秘、下痢、食欲不振、腹痛	嘔吐
代謝	血糖値上昇、尿糖、LDH 上昇、総コレステロール上昇、CK (CPK) 上昇、糖尿病悪		低血糖、トリグリセリド上昇

	化、ALP上昇、尿酸上昇、カリウム上昇、ナトリウム低下、カリウム低下		
肝 臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇等		
腎臓・泌尿器	腎機能障害 (BUN上昇、クレアチニン上昇等)、蛋白尿		尿失禁、頻尿
血液	貧血、血小板減少	白血球減少	
眼			霧視 ^{※15} 、涙液分泌減少
その他	浮腫、倦怠感、疲労感、胸痛	耳鳴	脱力感、勃起不全、疼痛、発汗、口渇

- ※8 洞不全症候群：心臓の電氣的な興奮を発生させる洞結節のはたらきが低下することによって脈拍が遅くなり、そのために脳、心臓、腎臓などの臓器の機能不全が現れる病気です。
- ※9 心胸比増大：心臓の横幅と胸骨の横幅の比率が増えた状態のことです。
- ※10 房室ブロック：心臓の電氣的な興奮が伝わりにくくなり、脈拍が遅くなる不整脈の一つです。
- ※11 心房細動：心臓の電氣的な興奮の伝わりが不規則になり、脈の打ち方が不規則になる不整脈の一つです。
- ※12 悪心：嘔気、吐き気と同じように胸がムカムカし、唾液が増え、冷や汗が出るなどの不快な症状を指します。
- ※13 肝腫大：肝臓が腫れて大きくなった状態のことです。
- ※14 皮膚そう痒感：皮膚のかゆみのことです。
- ※15 霧視：霧がかかって見えることです。
- ※16 ショック：末梢循環不全といい、重要臓器の血流が障害されて起こる、急性の疾患群のことを指します。
- ※17 アナフィラキシー様症状：異物に対する過大なアレルギー反応により蕁麻疹、蒼白、発汗、血圧低下、呼吸困難等の症状を指します。
- ※18 期外収縮：心臓の電氣的な興奮が余分に発生し、脈の打ち方が不規則になる不整脈の一つです。
- ※19 脚ブロック：心臓の電氣的な興奮が伝わりにくくなり、脈拍が遅くなる不整脈の一つです。

7. 試験薬の服用を中止する場合について

次のような場合、あなたが試験への参加に同意された後でも、試験薬の服用を中止させていただくことがありますので、あらかじめご了承ください。試験

薬の服用を中止する場合は、担当医師があなたの身体の状態を確認し、適切な治療法に変更します。

- ① あなたから試験薬服用の中止の申し出があった場合
- ② あなたにとって好ましくない症状や検査値異常がみられ、担当医師が試験薬の服用を続けることが難しいと判断した場合
- ③ あなたに重篤な疾患の併発が認められた場合
- ④ 症状の悪化が認められた場合
- ⑤ 妊娠または妊娠している可能性がある場合
- ⑥ その他、担当医師の判断により試験薬の服用を続けることが難しいと判断した場合

試験薬の服用を中止した場合には、中止時の診察と所定の検査を受けていただきますようお願いいたします（「5.5 試験のスケジュール、表 1 検査のスケジュール」を参照）。また、試験薬の服用を中止後も 2015 年 5 月末まで、定期的にああなたの心不全の状態や心血管疾患の新規発症有無を含む健康状態を確認します。

あなたが試験参加を取りやめる場合（同意を撤回される場合）は、可能な限り、診察と所定の検査（「5.5 試験のスケジュール、表 1 検査のスケジュール」を参照）を受けていただきますようお願いいたします。以降のすべての調査は終了します。

8. 試験および試験薬について新たな情報が得られた場合

これまで説明した内容以外に、この試験薬についての効果や副作用などの新しい情報が、あなたがこの試験に参加している間にも得られる場合があります。あなたがこの試験への参加を続けるか、やめるかの判断に関係する可能性のある情報については、担当医師が速やかにその内容をあなたにお知らせします。この試験を続けるかどうかは、あなたの自由な意思で決めてください。

9. 慢性心不全に対する試験薬以外の治療法

一般的な治療としては、安静、飲水・塩分制限、酸素吸入などがあります。薬物療法には、試験薬（ β 遮断薬）以外に、既に服用しておられるようなレニン・アンジオテンシン系の抑制薬や利尿薬のほか血管拡張薬やジギタリスなどが用いられます。これらの薬剤は慢性心不全の症状や病態に合わせて使用されます。試験薬以外の慢性心不全の代表的な治療薬には以下のものがあります（「表 4 慢性心不全の治療薬」を参照）。

いずれの治療法にも様々な有益な作用がある反面、副作用も存在します。

なお、この試験に参加しなくとも、メインテート[®]あるいはアーチスト[®]によ

る治療を受けていただきます。

表 4 慢性心不全の治療薬

種類	効果	薬の名前
レニン・アンジオテンシン系の抑制薬	強い血管収縮作用があるアンジオテンシンIIの働きを阻害することにより動脈を拡張させて血圧を下げ、心臓が行う必要のある仕事を軽減します。	プロプレス® ディオバン® レニベース® ロンゲス® など
利尿薬	慢性心不全で心臓の働きが弱まったことによりできた肺うっ血やむくみや浮腫を軽減して、心臓の負担を軽くします。	ラシックス® アルダクトンA® ルブラック® ダイアート® など
血管拡張薬	動脈を拡張させて血圧を下げ、これによって心臓が行う必要のある仕事を軽減します。	ニトロール® ペルサンチン® など
ジギタリス	心臓に直接作用して、心臓の収縮力を強めて強心作用を示します。	ラニラピッド® ジゴシン® など

10. 試験に関連する健康被害が起きた際の処置および補償

この試験に関連して、試験期間中にあなたに何らかの健康被害（副作用等）が起きた際には、適切な治療を行います。

この試験は既に市販されているお薬をその適応内で使用して行いますので、そのお薬による健康被害の治療も通常の診療と同様に患者さんの健康保険を用いて行います。

万が一、お薬を適正に使用したにもかかわらず副作用による健康被害が生じた場合は、医薬品副作用被害救済制度による補償金の給付の申請ができます。また、この試験への参加に起因し得て重い健康被害（障害1級、2級、死亡）が生じた場合には研究者が加入する保険（臨床研究保険）の補償を受けることができます。ただし、その健康被害がこの試験と関係のない他の原因などで起こった場合や、あなたに故意または重大な過失がある場合には、補償されないか、補償が制限される場合があります。詳しくは別紙の「臨床研究に伴う健康被害に対する補償について」をご覧ください。

健康被害を受けたと思われる場合は、担当医師に必ずお申し出ください。

11. あなたのプライバシーが守られること

この試験で得られた成績は、CIBIS-J研究事務局や試験組織に報告されます。しかし、あなたの名前や住所などの個人を特定できる情報は一切報告されませ

るので、あなたのプライバシーは厳格に守られます。また、学会や医学論文などで試験の成績が発表される場合もありますが、その場合でもあなたのプライバシーは守られます。

この試験薬の効果および安全性についてさらに詳細に検討するために、試験を実施する医師や試験を依頼している研究事務局とは別の医師などから成る公正な委員会を設けています。委員会の専門家の先生方に、あなたの心電図検査、心臓エコー検査、胸部X線検査の結果などまたはそれらのコピーを提出し、確認いただくことがあります。その場合もあなたの名前や住所などの個人を特定できる情報は報告されず、厳重にプライバシーが守られます。また、試験が計画書に従い正しく実施されているか、データが正しく報告されているかを確認するために、この試験の事務局の担当者や倫理審査委員会などがあなたの医療記録を確認することがあります。この場合もあなたのプライバシーは守られます。

この試験で得られたデータが、この試験の目的以外に使用されることはありません。

なお、試験に参加された後に試験参加を取りやめた場合でも、その時点までの情報は、今回の試験に関する貴重な情報となり、使用させていただくことになります。

以上のことをご了解いただき、この試験への参加をご検討ください。あなたが「同意文書」に署名されることにより、上記のデータ使用について、ご了解をいただいたこととなります。

12. 試料（資料）の保存及び使用方法並びに保存期間

あなたから採取した血液は、測定後、個人情報漏洩が起らないよう細心の注意を払ったうえで、他の目的で使用する事なく、すみやかに廃棄させていただきます。また、この試験で得られた資料は試験終了後、5年間保存され、その後適切に廃棄されます。

13. 試験中の医療費について

この試験は通常の保険診療に基づいて行われますので、試験期間中の試験薬の費用と検査費用は、あなたの健康保険が適用され、通常診療と同様の自己負担をしていただきます（通院のための交通費なども同様です）。なお、この試験で実施される保険診療外の検査（エリスロポエチン、HbA1c、インスリン、アディポネクチン、血漿BNP）については、費用負担はございません。

14. あなたへの金銭等の支払いについて

この試験に参加していただくと、通常の診療よりも検査や来院の回数が増え、

あなたの負担が増える場合があります。このため、48週目の来院の調査が終了された方には、ギフトブック 3,000円分をお届けします。

15. 資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

この臨床試験は、メビックス株式会社が医療機関との研究委受託契約に基づき拠出する研究資金により実施されます。なお、メビックス株式会社は、この臨床試験について自社で構築するデータ、報告書等について、田辺三菱製薬株式会社が当該構築費用を負担し、当該データ、報告書等を取得する契約を、田辺三菱製薬株式会社との間で有していますが、田辺三菱製薬株式会社は本試験の計画の策定その他本試験の実施には一切関与いたしません。

試験は科学的に計画され、臨床試験に関する厚生労働省の指針などを遵守し、倫理性に十分配慮して実施しますので、試験の結果及び解釈に影響を及ぼすような「起こりうる利害の衝突」や「開示すべき利益相反」は存在しません。また、試験の実施があなたの権利や利益を損なうことはありません。

なお、当院の責任医師と分担医師は、院内の利益相反審査委員会の審査を受けており、関連する企業や団体などと研究の信頼性を損ねるような利害関係を有していないことが確認されております。

16. 知的財産権等の帰属

この試験の結果として特許権などの知的財産を生じる可能性があります。その権利は試験実施機関および研究者などに属し、あなたがその権利を持つことはないことをご了承ください。また、その特許権などを元にして経済的利益が生じる可能性があります。これについてもあなたが権利をもつことはありません。

17. 研究組織

この研究は以下の組織で行います。

【研究代表者】

筒井 裕之 北海道大学大学院医学研究科・循環病態内科学 教授

【研究事務局】

絹川 真太郎 北海道大学大学院医学研究科・循環病態内科学 講師

【CIBIS-J 研究 運営事務局】

メビックス株式会社

住所：〒107-0052 東京都港区赤坂 1-11-44 赤坂インターシティ

電話：03-6229-8936

FAX：03-6229-8945

【参加施設】

北海道大学病院 他、70施設

18. この担当医師が、あなたを担当いたします

この試験については、以下に挙げる医師があなたの治療を担当します。

北海道医療センター（代表電話：011-611-8111）

（1）試験責任医師

岡本 洋

（2）試験分担医師

竹中 孝 寺西 純一 佐藤 実 藤田 雅章 金子 壮朗 武藤 晴達
小松 博史 本間 恒章 杉田 翼 井上 仁喜 加藤 瑞季 大津 圭介

19. いつでも相談窓口にご相談下さい

あなたがこの試験について知りたいことや、心配なことがありましたら、遠慮なく担当医師にご相談ください。

この試験についてさらに詳しい内容を知りたい場合は、他の患者さんの個人情報やこの試験の独創性の確保に支障がない範囲内で、試験計画および方法についての資料を入手または見ることができます。

北海道医療センター（代表電話：011-665-8980）

同意文書

北海道医療センター 病院長 殿

臨床研究課題名：「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多施設臨床試験」

私は、この試験に参加するにあたり、次の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容を十分に理解し、私自身の自由意思により、試験に参加することに同意します。

1. 臨床試験について
2. 試験への参加はあなたの自由意思であり、いつでも撤回できること
3. あなたの病気について -慢性心不全-
4. この試験薬について
5. 今回の試験の目的と方法
6. 予想される効果および副作用（予測される利益および不利益）
7. 試験薬の服用を中止する場合について
8. 試験および試験薬について新たな情報が得られた場合
9. 慢性心不全に対する試験薬以外の治療法
10. 試験に関連する健康被害が起きた際の処置および補償
11. あなたのプライバシーが守られること
12. 試料（資料）の保存及び使用方法並びに保存期間
13. 試験中の医療費について
14. あなたへの金銭等の支払い
15. 資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
16. 知的財産権等の帰属
17. 研究組織
18. 担当医師
19. 相談窓口

説明日：西暦____年____月____日

試験責任（分担）医師_____

（試験協力者が補足的な説明を行った場合は下記にも記入のこと）

説明日：西暦____年____月____日 説明者_____

同意日：西暦____年____月____日

あなたの署名または記名捺印_____

同意文書受領日および写しの交付日：_____

西暦____年____月____日

試験責任（分担）医師_____

同意文書

北海道医療センター 病院長 殿

臨床研究課題名：「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多施設臨床試験」

私は、この試験に参加するにあたり、次の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容を十分に理解し、私自身の自由意思により、試験に参加することに同意します。

1. 臨床試験について
2. 試験への参加はあなたの自由意思であり、いつでも撤回できること
3. あなたの病気について ー慢性心不全ー
4. この試験薬について
5. 今回の試験の目的と方法
6. 予想される効果および副作用（予測される利益および不利益）
7. 試験薬の服用を中止する場合について
8. 試験および試験薬について新たな情報が得られた場合
9. 慢性心不全に対する試験薬以外の治療法
10. 試験に関連する健康被害が起きた際の処置および補償
11. あなたのプライバシーが守られること
12. 試料（資料）の保存及び使用方法並びに保存期間
13. 試験中の医療費について
14. あなたへの金銭等の支払い
15. 資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
16. 知的財産権等の帰属
17. 研究組織
18. 担当医師
19. 相談窓口

説明日：西暦____年____月____日
試験責任（分担）医師_____
（試験協力者が補足的な説明を行った場合は下記にも記入のこと）
説明日：西暦____年____月____日 説明者_____

同意日：西暦____年____月____日
あなたの署名または記名捺印_____
同意文書受領日および写しの交付日：_____

西暦____年____月____日
試験責任（分担）医師_____