

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、大規模な国際共同試験への参加が可能と判断される場合には、当該国際共同試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¹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