J-BAF研究

山下 武志

〔日内会誌 100：2316～2322, 2011〕

Key words 心房細動, ベプリジル, 抗不整脈薬

J-BAF試験は2006年2月より2007年3月に行われた「持続性心房細動」を対象とした臨床試験である。本試験は、循環器領域で多く行われている保険適応を持つ薬物を使用した臨床試験ではなく、保険適応をもたない薬物の治験で、かつプロトコール・プロモーション・運営が、治験ではあるものの製薬企業でなく医師が主体となって行った点が他の臨床試験と大きく異なる。

その時代背景として、(1) 抗狭心症薬としての保険適応をもつベプリジルが一部の専門医からの後ろ向き研究により持続性心房細動の停止効果があることが報告されたこと^{1,2)}、(2) その臨床報告を契機として、多くの医師が発作性心房細動を含むすべてのタイプの心房細動に対して保険適応外使用を始めたこと、(3) 欧米ではベプリジルはその催不整脈作用から致死的不整脈を引き起こす危険性が高く、心房細動には用いるべきでないとされていること、(4) 実際に本邦でベプリジルが心房細動に用いられ始めてから、致死的不整脈の報告がなされ始めたこと^{3,4)}などが挙げられる。当時の状況を放置すれば、いわゆる専門家のコンセンサスあるいは口コミによって本薬物の不適正使用が増大することが

危惧されたことから、公平な立場での臨床試験が求められたわけである。

しかし、実際すでに用いられ始めてしまった薬物の治験遂行は一般的に困難であり、同時に製薬企業側の開発コストに見合う利益は望めないことなどから、試験実施上ならびにファイナンス上に大きな課題が生じる。本試験はこのような課題を、厚生労働科学研究費補助金（治験推進研究事業）を用いて、医師がプロトコール作成を含めたプロモーションを行うことで解決した。それを可能にした外部環境として、2003年度より薬事法が改正され、それまで企業しか行えなかった治験を医師が自ら企画し実施できるようになったこと、それに伴い厚生労働科学研究費補助金「治験推進研究事業」が開始され、医師主導型治験のサポートシステムとして日本医師会の中に治験促進センターが開設されたことが挙げられる。現時点で、循環器領域におけるこのような医師主導治験には、本稿で取り上げるベプリジル以外に、ヘパリン起因性血小板減少症を対象としたアルガトロバン、急性心不全・慢性心不全の急性増悪を対象としたエプレレノンがある。

(財) 心臓血管研究所

Series: Clinical Study from Japan and its Reflections; J-BAF study.

Takeshi Yamashita: The Cardiovascular Institute, Japan.

図 1. J-BAF試験プロトコル（本文参照）

多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験

※自覚症状発現時及び毎日定時に電話伝送心電図を測定

1. 研究デザインとエンドポイント⁵⁾

研究デザイン

ベプリジルは欧米ではほとんど用いられていない抗不整脈薬であるが，本邦では持続性心房細動に対する低用量投与が経験的に保険適応外使用されてきた。しかし，一方で同時に心室細動・心室頻拍や間質性肺炎という重篤な副作用報告が散見され始めた。このような中，J-BAF試験はこの経験的に用いられているベプリジルの効果を科学的に検証した臨床試験である。

対象となった患者は持続1週間以上1年未満の持続性心房細動を有し，左房径が50 mm以内，左室駆出率が40%以上の患者である。心房細動の持続は，携帯型心電計を毎日記録することによって確認された。患者は無作為二重盲検法により，プラセボ群，ベプリジル100 mg群，200 mg群の三群に分けられ，12週間にわたる継続投与を受けると同時に，毎日および有症状時の携帯型心電計による記録が行われた（図1）。本試験の特徴は毎日の心電図記録を行い，double blindで公平な判断を要求したところである。なお，本試験の主要評価項目は持続性心房細動の停止

率であり，副次評価項目は心房細動特異的質問票（AFQLQ）によるQOL評価，洞調律復帰後の心房細動再発率，ならびにベプリジルの安全性であった。

試験の主要結果

J-BAF試験は，日本医師会治験推進センターに治験参加応募のあった14施設で行われた。解析対象となった患者は90例であり（プラセボ群：29例，100 mg群：32例，200 mg群：29例），平均年齢は約63歳，男性が80%を占めた。虚血性心疾患の合併率は約6%と低く，平均左房径43 mm，平均左室駆出率は63%と心機能が良好な患者がそのほとんどを占めていた。

本試験の主要評価項目である持続性心房細動の停止率には明瞭な用量反応関係を認めた（図2）。100 mg投与により患者の約40%，200 mg投与により約70%で持続性心房細動がいったん洞調律に復した。心房細動停止に至る時間経過は，全例ではほぼ6週間以内であり，それ以降の心房細動停止は極めてまれであった。副次評価項目であるQOL評価は，「症状の頻度とつらさ」において200 mg群はプラセボ群に比べ有意な改善を認めたが，「精神不安感・日常生活制限」においては改善する傾向に留まった。しかし，一

図2. 3群における心房細動停止率（本文参照）

方で洞調律復帰後の心房細動再発率はきわめて高く、心房細動の再発を認めなかった症例は、100 mg群で8%、200 mg群で21%にすぎず、薬物投与にも関わらず再び1週間以上持続する心房細動の再発をみた患者、つまり元の持続性心房細動に復してしまった患者はそれぞれ45%、15%に及んだ。本試験で最も衝撃的であったことはベプリジルの安全性に関する疑問である。薬物投与の中止は200 mg群で29例中3例（QT延長をその理由とする）と高く、さらにこのうち1例は治療開始後35日目に突然死を生じ、AEDによる蘇生がなされたが救命することはできなかった。本邦で行われた心房細動を対象とした治験で死亡例が観察されたのは本試験が初めてである。

2. 研究の特徴と新規性

本試験はいくつもの目的や期待を様々な形ではらんでいたことがその特徴であったと筆者は今になって思う。以下に、そのような目的や期待を列挙するが、この多様性こそがまさに本研究の新規性を決定している。一方で、これらの特徴から本研究結果ならびにその公表に至る過程で賛否両論が出現した。

(1) ベプリジルの有効性と安全性に関するバ

ランスに対する考え方

(2) 日本における心房細動ガイドラインとの関係

(3) 連日で心電図記録を行うことの意義

(4) 持続性心房細動患者のQOLに対する認識

(5) 結果公表時の発表内容の多様性

このように列挙すれば、読者はpositiveなもの、negativeなもの両者が混在しているかのように感じるかも知れない。しかし、筆者はこのようなものすべてをpositiveなものと考えたい。

明らかに、(3) および (4) はそのままの形でpositiveなノイエスと言えるだろう。これまで外来受診時の心電図のみで抗不整脈薬の有効・無効が判断されてきたという歴史があるが、その妥当性は本試験結果によって覆った。そもそも専門医が外来時に持続性心房細動、つまり1週間以上心房細動が持続していると判断した症例の約10%で、毎日心電図を記録すると一時的な洞調律が記録されていた。持続性心房細動という診断の約10%で誤りがあるという事実は、連日の心電図記録で初めて明らかとなった。また、治療期で100 mg投与により患者の約40%、200 mg投与により約70%で持続性心房細動の停止がみられたものの、その後ほとんどの患者で無症候性に発作性心房細動が再発しており、実態は持続性心房細動の治癒とはほど遠いものであった。毎日の心電図記録がなければ、洞調律が維持されていると誤診されたであろう。

つまり、外来受診時の心電図のみで心房細動の状態を判定することは科学的でないという提言をしたといえる。専門家の診断能にも自から限界があることは当然であろう。これまでこのような問いかけはされず、このように限界のある診断を用いて臨床報告が支えられていた。しかし、この試験の結果発表以降、それ以前にみられたような経験的かつ一時的な心電図所見を用いたベプリジルに関する報告はみられなくなっている。

持続性心房細動患者のQOLについてはこれまで十分な研究自体がなされておらず、本研究結果の新しい情報と言える。症状の頻度や感受性については主に心電図所見と相通じる形で改善が認められた。これは抗不整脈薬あるいは心拍数治療薬の薬理効果である。しかし、それにもかかわらずより本質的なQOLと言える精神的側面や日常生活制限には有意な改善を認めなかった。心電図所見とQOLにはある種のギャップがあることを認めたことも今後の心房細動治療を考える上で重要であると思う。

さらに、これまで製薬企業にのみ委ねられてきた治験が医師の手によって主導的に運営できることを実証したことも大きな進歩と考える。腫瘍領域、あるいは小児科領域では数多くの医師主導治験の実績が積み重ねられている。循環器領域では患者数は多いものの、これまでの医療の発展が患者のニーズをかなり満たしている。その意味では医師のみで治験を行うことは困難であるが、循環器領域でも医師主導治験が不可能ではないことを証明したことの意義は大きいだろう。

3. 研究の弱点とその対応処置

一方で、一見negativeに見える残りの3点は本研究の弱点を表す特徴であろう。実際に、この弱点の根源は、研究結果論文化の際に著者の大きな悩みとなった。しかし、長い意味で歴史的にみれば、これまでの不整脈治療における反省を明らかにすることが今後の発展の一助となるのであれば、本研究の弱点はpositiveに捉えることも許されるだろうと思う。

実際に、現時点で研究デザインを読んで、本プロトコルそのものに内在する矛盾に気づかれるだろうか？本試験に内在する矛盾こそが、本研究の最大の弱点である。その弱点は一次エンドポイントにある。本試験の一次エンドポイ

ントはあくまでも心電図所見にすぎない。さらに、このエンドポイントは「洞調律化」という、一瞬でも達成可能なエンドポイントになっていることは臨床研究の最大の弱点であり、結果をアンフェアーに表現することを可能にしてしまった。しかし、患者の視点でみれば、つまり現在の標準的な視点からみれば、エンドポイントは少なくとも患者の生命や生活に関する重要なものが含まれるべきであり、不可能な場合には最低でも患者の状態が表されるもの、つまり「洞調律」、「発作性心房細動」、「持続性心房細動」のようなカテゴリーでまず語られるべきであろう。

一瞬の心電図所見が患者にとってどれほど重要なのだろうか、という本質的な疑問がプロトコル作成時にはもたれなかった。そして、筆者自身が本試験のプロトコル作成に深くかわり、このような矛盾に後になって気づいたということを反省している。当時の状況では、様々な形で関与する多くの人々の意見や思惑、あるいはガイドラインなどの存在に影響を受けざるを得ず、本来あった問題意識（このようにベプリジルの保険適応外使用が拡大する事実をどのように受け止めるべきか？）がいつの間にか忘れ去られたことがその大きな要因である。討論の中で、心電図所見が一度でも改善すれば、それはすべて良いことという誤った前提が持ち込まれてしまった。

では、翻って、本来あるべき臨床試験の視点に立った時、本研究結果はどのように受け止められるべきだろう。その結果は図3のようにまとめられる。この図から受ける印象と図2から受ける印象は同じだろうか。また、どちらの図が実際の患者にベプリジルを用いる際の参考になるだろう。J-BAF研究結果発表後、幾多の講演を聴く機会があったが、講演者によって用いる図が異なること、死亡例の存在に関する明示の程度が異なることに気づき、様々なニュアンスをもつ講演を聴講した筆者の気持ちは複雑であっ

図 3. J-BAF試験終了時の患者の状態。プラセボ群では全例持続性心房細動のままである。ベプリジル群では、洞調律を維持できていたものは100 mg群で32例中1例、200 mg群では29例中4例にすぎず、いったん洞調律に復した例(図2)のほとんどで様々な持続時間の心房細動が再発していた。200 mg群ではこの代償として1例の突然死が生じている。

た。その程度は論文発表以前に著しく、論文発表後徐々に落ち着いた。その意味で臨床試験の論文文化は早急に進めるべきであることも気づかされた点の1つである。一方で、論文執筆の際に、研究結果はそもそも企画されたプロトコル通りに記載されるべきであり、J-BAF研究も同様である。従って、図3は論文内には示されていない。しかし、本研究結果の論文執筆時には、論文に掲載された図2よりもむしろこの図3を念頭に置いて執筆したということをここで明らかにする。

その後のベプリジルの使用については、筆者にとって患者主体で物事が運んでいるように見える。当初検討された「発作性心房細動」に対する保険適応は当然見送られた。また、現在の心房細動ガイドラインにベプリジルは記載されているものの、積極的な使用やプロモーションは一時期に比べ自粛されているように見える。本研究は正常心機能患者に用いられた結果であり、その意味で催不整脈作用の多く現れる心不

全患者に関しては、本研究で明らかになったベプリジルの危険性はさらに高まることが予測される。将来的には、心房細動ガイドラインで、心機能低下例におけるベプリジルは推奨されなくなるものと個人的に予想している。また、実際にそのような症例に関してはアミオダロンがその後保険適応を取得した。

今更ながらであるが、「患者の結果のみに誠実であること」は最終的に医療の方向性を変えるのだろう。そして、そのような大切なことを、本研究の弱点があらためて教えてくれたことを思えば、これらの弱点もpositiveに考えることができるのではないだろうか。

4. 研究遂行時の問題点

医師主導治験を行う際の問題点は、一般的な臨床試験における問題に加えて、規制当局からの要求に迅速に対応する必要があるということがある。紙面の都合ですべてを詳細に述べるこ

とはできないが、本研究施行時に感じた問題点を列挙する。

(1) 患者登録スピードの遅さ：他の臨床試験と同様である。本研究では当初 120 例を予定したが、実際には 90 例の登録にとどまった。予算上の制約があり、治験期間の延長は不可能であった。医師主導治験ではファイナンス上の問題から、患者登録スピードが治験の成否自身を決定してしまう。

(2) 予算上の制限：本治験は厚労省科研費で行われており、当然のことながらその総額について使途が厳しく制限されていた。また、予算のほとんどが治験遂行の上で必要になるモニタリング、薬物管理などに費やされるため、CRO に配布されることとなり、実際の試験運営や奨励などを積極的に行う手だてがなかった。

(3) 死亡例における対処：本治験で死亡例が出ることは全く予想されていなかった。最悪の状態にどのように対処すべきかというマネジメントは事前に用意されていなかった。当該病院のCRCが迅速に、また適切に対処したことがすべてを解決に導いたと考えている。

(4) 本治験では治験参加施設が多くなく、また海外でほとんど使われることのない薬物であったことが幸いしたが、治験施設すべてに迅速に同じ副作用情報が伝わり、共有されるためにはたゆまぬ努力が必要であり、これは筆者自身が行った他の大規模臨床試験(J-RHYTHM試験⁶⁾、J-RHYTHM II試験⁷⁾)との大きな差異であった。本試験ではインターネットおよびFAXで副作用すべてに関する情報共有が行われた。施設数が多い場合、また海外での副作用報告などが上がってくる場合には本試験で行った方法で対応できるかどうかかわからない。

5. 今後の展望

本邦の不整脈領域では 2000 年代より臨床試験

が開始されたが、これは海外での臨床試験が与えるインパクトの大きさを知って、それに追従するという形をとった。J-BAF試験はそのような歴史の中で医師主導治験として行われたものである。これまで数多くの努力がなされ、日本の不整脈に関する臨床試験はある一定の役割を演じたと思う。そしてこれらの集大成の結果、現在欠けていると思うのは「良い問いかけ」かも知れない。臨床試験を実際に遂行する上でテクニカルな、ある意味でスケールの小さい課題が随所に現れる。そしてこのようなスケールの小ささ自身が最終的に臨床試験の持続そのものを危うくする。

そのようなテクニカルな問題から離れて、本質的に重要な問いかけ、質の良い問いかけ、誰もがその答えを知りたくなる質問、これらの存在こそが、臨床試験が抱える問題を解決し、同時に推進させるものと信じる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：山下武志：講演料(エーザイ、サノフィ・アベンティス、第一三共、田辺三菱製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム)、寄付金(田辺三菱製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム)

文 献

- 1) Fujiki A, et al: Usefulness and safety of bepridil in converting persistent atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 92 (4): 472-475, 2003.
- 2) Nakazato Y, et al: Conversion and maintenance of sinus rhythm by bepridil in patients with persistent atrial fibrillation. *Circ J* 69 (1): 44-48, 2005.
- 3) Ohsawa M, et al: A case of sick sinus syndrome that developed torsades de pointes, pacing failure and sensing failure during administration of bepridil. *Jpn Heart J* 44 (5): 783-788, 2003.
- 4) Gaku S, et al: A case of bepridil induced interstitial pneumonitis. *Heart* 89 (12): 1415, 2003.
- 5) Yamashita T, et al: J-BAF Investigators: Dose-response effects of bepridil in patients with persistent atrial fibrillation monitored with transtelephonic electrocardiograms: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study (J-BAF Study). *Circ J* 73 (6): 1020-1027, 2009.
- 6) Ogawa S, et al: J-RHYTHM Investigators: Optimal

treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation : J-RHYTHM Study. Circ J 73 (2) : 242-248, 2009.

7) Yamashita T, et al : J-RHYTHM II Investigators : Ran-

domized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. diltiazem calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). Europace 13 (4) : 473-479, 2011.