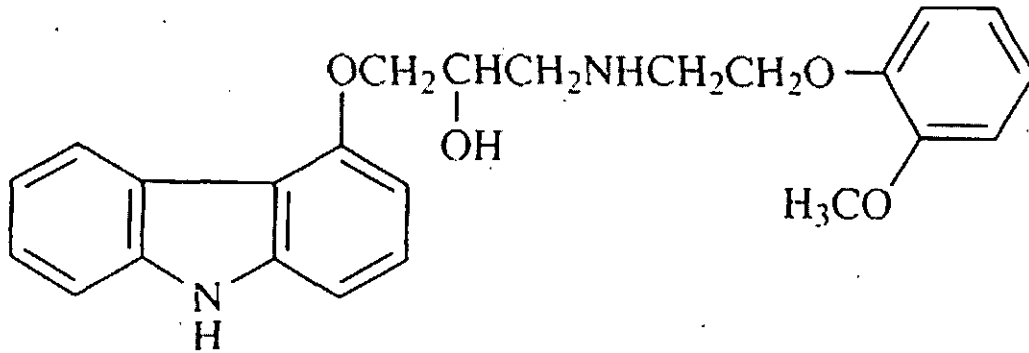


6. 構造式



7. 性状

*白色～微黄白色の結晶または結晶性の粉末で、においはないか、またはわずかに特異なおいがある。

N,N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドにきわめて溶けやすく、酢酸(100)に溶けやすく、アセトンまたはクロロホルムにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにきわめて溶けにくく、水にほとんど溶けない。メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

8. 分配係数

n-オクタノール-水 (pH7.1) ; 184.2

包装

1. *アーチスト錠 1.25mg (1錠中 1.25mg 含有)
(PTP) 100錠
2. *アーチスト錠 2.5mg (1錠中 2.5mg 含有)
(バラ) 500錠
(PTP) 100錠 420錠 500錠
3. アーチスト錠 10mg (1錠中 10mg 含有)
(バラ) 500錠
(PTP) 100錠 420錠 500錠
4. アーチスト錠 20mg (1錠中 20mg 含有)
(PTP) 100錠 280錠 300錠

主要文献及び文献請求先

主要文献

- 1) Mollendorff, E. V. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 33 (5) 511 (1987)
- 2) 藤巻ら : 臨床薬理 21 (2) 415 (1990)
- 3) 荻原ら : 臨床と研究 66 (5) 1660 (1989)
- 4) Oldham, H. G. et al. : Drug Metab. Dispos. 25 (8) 970 (1997)
- 5) Hokusui, H. et al. : Drugs 36 (S-6) 144 (1988)
- 6) 三木ら : 透析会誌 24 (4) 515 (1991)
- 7) 吉永ら : 臨床と研究 66 (11) 3684 (1989)
- 8) 熊原ら : 臨床と研究 66 (12) 3968 (1989)
- 9) 五島ら : 臨床と研究 67 (3) 965 (1990)
- 10) 武田ら : 臨床と研究 67 (1) 312 (1990)
- 11) 早川ら : 診断と治療 78 (7) 1799 (1990)
- 12) 加藤ら : 臨床と研究 67 (2) 618 (1990)

- 13) 社内資料
- 14) Packer, M. et al. : N. Engl. J. Med. 334 (21) 1349 (1996)
- 15) Packer, M. et al. : N. Engl. J. Med. 344 (22) 1651 (2001)
- 16) Nakamoto, H. et al. : Drugs 36 (S-6) 160 (1988)
- 17) Seki, N. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 246 (3) 1116 (1988)
- 18) Tomlinson, B. et al. : Drugs 36 (S-6) 37 (1988)
- 19) Lahiri, A. et al. : Am. J. Cardiol. 59 (8) 769 (1987)
- 20) Kohno, M. et al. : Drugs 36 (S-6) 165 (1988)
- 21) Tamaki, T. et al. : Drugs 36 (S-6) 155 (1988)
- 22) 岸田ら : 診断と治療 77 (11) 3024 (1989)
- 23) Feuerstein, G. Z. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 19 (S-1) S138 (1992)
- 24) Mishima, T. et al. : Circulation 102 (18) 534 (2000)
- 25) Yue, T. L. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 263 (1) 92 (1992)

文献請求先

1. 第一製薬株式会社 製品情報センター

〒104-8369 東京都中央区京橋二丁目16番1号 京橋清水ビル

2. 製品情報お問い合わせ先

第一製薬株式会社 お客様相談室

電話番号 03 (3561) 1243

厚生労働省告示第99号(平成14年3月18日付)により、本剤の虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全への投薬期間には上限が設けられており、錠10mgは平成15年10月末まで、錠1.25mgおよび錠2.5mgは平成15年12月末まで1回14日分を限度とされています。なお、錠10mgおよび錠20mgの本態性高血圧症(軽症～中等症)、腎実質性高血圧症および狭心症への投薬期間には上限が設けられていません。

製造業者又は輸入販売業者の氏名又は名称及び住所

製造発売元 第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋三丁目14番10号

別添資料 5

併用禁止薬剤一覧表

併用禁止薬剤一覧表

 β 遮断薬

一般名	主な商品名	会社名
アテノロール	テノーミン	住友製薬-アストラゼネカ
塩酸アセブトロール	アセタノール	アベンティス-中外
塩酸アルプレノロール	レグレチン	帝国臓器-武田-住友製薬
塩酸インデノロール	プルサン	山之内
塩酸オクスプレノロール	トラサコール	チバガイギー-ノバルティス
塩酸カルテオロール	ミケラン	大塚製薬
塩酸セリプロロール	セレクトール	日本新薬
塩酸ソタロール	ソタコール	ブリistol
塩酸チリソロール	セレカル	富山化学
塩酸ブクモロール	ブクマロール	三共
塩酸ブフェトロール	アドビオール	長生堂-三菱ウェルファーマ -吉富薬品
塩酸ブプラノロール	ルーサー	科研
塩酸プロプラノロール	インデラル	住友製薬-アストラゼネカ
塩酸ベタキシロール	ケルロング	三菱ウェルファーマ
酒石酸メトプロロール	ロプレソール SR セロケンL	チバガイギー-ノバルティス アストラゼネカ
ナドロール	ナディック	大日本
ニプラジロール	ハイパジール	興和
ピンドロール	ブロクリン カルビスケン カルジレート	塩野義 チバガイギー-ノバルティス 帝国臓器-武田-住友製薬
フマル酸ビスプロロール	メインテート	田辺
マロン酸ポピンドロール	サンドノーム	チバガイギー-ノバルティス
硫酸ペンブトロール	ベータプレシン	アベンティス

 $\alpha\beta$ 遮断薬

一般名	主な商品名	会社名
塩酸アモスラロール	ローガン	山之内
塩酸アロチノロール	アルマール	住友製薬
塩酸ブニトロロール	ベトリロール	日本ベーリンガー
塩酸ベバントロール	カルバン	ケミファ・鳥居
塩酸ラベタロール	トランデート	GSK・武田

α遮断薬

一般名	主な商品名	会社名
ウラピジル	エブランチル	科研-三和化学
塩酸タムスロシン	ハルナール	山之内
塩酸テラゾシン	ハイトラシン	ダイナボット-大日本
塩酸トラゾリン	イミダリン	山之内
塩酸ブナゾシン	デタントール	エーザイ
塩酸プラゾシン	ミニプレス	ファイザー
酒石酸エルゴタミン	カフェルゴット	チバガイギー-ノバルティス
マレイン酸エルゴメトリン	エルゴメトリン	富士製薬
マレイン酸メチルエルゴメトリン	メテナリン	帝国臓器-武田-住友製薬
メシル酸ジヒドロエルゴタミン	ジヒデルゴット	チバガイギー-ノバルティス
メシル酸ジヒドロエルゴトキシン	ヒデルギン	チバガイギー-ノバルティス
メシル酸ドキサゾシン	カルデナリン	ファイザー
メシル酸フェントラミン	レギチーン	チバガイギー-ノバルティス

注射薬

一般名	主な商品名	会社名
塩酸ジルチアゼム	ヘルベッサー	田辺
塩酸ベラパミル	ワソラン	エーザイ

別添資料 6

サブスタディ資料

1. 遺伝子多型性解析
 2. 血漿中カルベジロール未変化体濃度
 3. 炎症・酸化ストレス・線維化マーカー
 4. β 1 アドレナリン受容体自己抗体
 5. 心エコー・ドプラ法による左室収縮・拡張動態
 6. 核医学的検査（核医学的手法による心機能と心筋性状の評価）
- ※採血検査の採取量
- ※サブスタディ共通同意書の説明文書・同意書（2～6）

1. 遺伝子多型性解析

背景：

β 遮断薬の投与量には著しい個体差がみられる。これには原疾患の病態や重症度だけでなく、遺伝的素因に基づく薬物動態的あるいは薬力学的な個体差の関与が想定される。

薬剤に対する反応に個体差がある原因の一つは薬物動態的な理由によると考えられる。 β 遮断薬の多くはチトクローム P450 の分子種 CYP2D6 で代謝を受け、不活性な代謝物に変換される。CYP2D6 遺伝子は 22 染色体上にあり 50 以上の遺伝子多型が存在する。CYP2D6 多型では、代謝活性が個人間で大きく異なり、基質となる薬物の血漿中濃度を左右する。すでに、日本人で活性低下を認める集団が約 20% 存在し、その原因が CYP2D6*10 遺伝子にあることが確認されている。また、日本人において、全く活性を示さない遺伝子 (CYP2D6*5) のみならず、高度に活性が低下する多型 (CYP2D6*36) の存在も確認されている。これら遺伝子を有するヒトでは常用量の β 遮断薬でも血漿中濃度が有意に高値となる。

薬剤に対する反応に個体差を生ずる原因の一つは薬力学的理由による。 β 遮断薬の標的となる β アドレナリン受容体の中で、 β 1 受容体では 145 番目の塩基置換 (Ser49Gly) において塩基置換のない心不全患者で予後が短縮することが報告されている。 β 2 受容体では、Thr164Ile, Arg16Gly, Glu27Gln などが運動耐容能改善 (Circulation 2001 ;103(8):1048-1050) や心不全の経過 (J Clin Invest 15;102:1534-1539, 1998) に影響を及ぼすことが報告されている。

1) 遺伝子解析のための説明および同意書の取得

担当医師は、本試験の患者 (候補) に対し文書による説明および同意を取得した後、所定の検査を実施する。

2) 遺伝子解析用検体の調製

担当医師は、患者末梢血静脈血を前腕部皮静脈より EDTA-2Na 加真空採血管を用いて採血する (1 回あたりの採血量は 10ml)。最寄りの (株) エスアールエル営業所に回収の連絡をする。回収まで、採血管は室温ないし 4℃ で保存する。連絡表に識別コードを記載し、連絡表と採血管を (株) エスアールエル担当者に渡す。

3) 遺伝子多型性解析項目

以下の項目について、遺伝子多型性の解析を行う。

3)-1 CYP2D6 および CYP2C9 遺伝子多型性

CYP2D6*5 (deletion type), CYP2D6*10 および CYP2D6*36 を中心に日本人で出現する CYP2D6 (CYP2D6*4, *14, *18, *21) および CYP2C9*3 (基質結合性の変化) について、解析する。

3)-2 β 1 受容体および β 2 受容体遺伝子多型性

β 1 受容体 (Ser49Gly, Arg389Gly, アミノ酸置換) および β 2 受容体 (Arg16Gly, Thr164Ile, Glu27Gln) 遺伝子多型性について解析する。

3)-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多型性等)

ACE 遺伝子, アンジオテンシノーゲン遺伝子多型性等について解析する。

3)-4 マトリックスメタロプロテアーゼ (Matrix metalloproteinase, MMP) 遺伝子多型性

心筋リモデリング過程に関与する MMP-1, MMP-3, MMP-9 および MMP-12 遺伝子多型性について解析する。

3)-5 ミトコンドリア酸化ストレス関連遺伝子多型性

ミトコンドリア酸化ストレス関連遺伝子多型性について解析する。

3)-6 その他の遺伝子多型性解析項目

文書による説明および同意が得られている場合には、上記に記載した項目以外の新たな探索的な遺伝子解析のため、遺伝子解析用検体を実施医療機関において保存することができる。

4) 記録の保管・管理・責任者

検査・解析結果は北海道大学医学部附属病院・循環器科（責任者：北畠 颯）および大阪大学大学院 薬学研究科臨床薬効解析学（責任者：東 純一）で厳重に保管・管理する。各施設の個人識別情報管理者は遺伝子解析に関する情報の管理を行う。また、遺伝子解析に関する情報管理は北海道大学医学部附属病院・循環器科と大阪大学大学院 薬学研究科臨床薬効解析学とが責任をもって行う。

5) 遺伝子解析実施施設

大阪大学大学院 薬学研究科臨床薬効解析学教授東 純一，北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学（循環器科）講師岡本 洋は、本試験計画書に定めた遺伝子解析業務を標準業務手順書にしたがい実施・担当し、報告書として中央委員会委員長に報告する。

解析した結果は、解析実施施設から担当医に連絡される。担当医は解析した結果を患者の希望に応じて患者本人に伝える。患者の同意がない限り、個人の検査結果を決して他の人には伝えない。また、電話などによる外部からの問い合わせにも応じない。

遺伝子の分析結果や疾患に関する情報は基礎資料として利用され、学会や医学雑誌などで公表される。この場合、個人情報はずべて匿名化し、個人が特定されないよう格別の配慮を要する。また、研究により生じた知的財産権や経済的利益は、資料提供者や代諾者には属さない。

同意撤回の際、あるいは、検査・解析後に残った試料は原則として匿名化して破棄する。また、検査の結果、診断に至らなかった場合においては、5年を限度として保管した上で破棄する。ただし、同意が得られれば、試料を今後の遺伝子解析研究のために保管・管理する。この場合は、北海道大学医学研究科の「医の倫理委員会」の承認を得た場合のみに使用する。

遺伝子解析：患者末梢血から DNA を抽出、解析後インフォームド・コンセントが得られている場合には、既知及び新規の遺伝子解析のため保存する。

2. 血漿中カルベジロール未変化体濃度

1) 採血方法と処置

採血時期は定常状態に入ってから、すなわち同じ服薬量で3から4日以上経過した後が好ましい。担当医師は固定期移行後、患者の前腕部皮静脈より血漿中カルベジロール未変化体濃度測定用の静脈血を採血する。服薬日時が明らかな場合のみ、任意に1ないし2回採血する(1回3mL)。入院患者で経時的採血が可能な場合は、服薬直前(トラフ値)および服薬1, 2, 4, 6, 10時間後に採血する(1回2mL)。採血管の抗凝固剤の種類は問わないが、採血後は速やかに遠心分離し、血漿を濃度測定まで -20°C で凍結保存する。(株)エスアールエルに回収の連絡をする。

担当医師は、採血日時、服薬日時、服薬量およびすべての併用薬を調査表に記載する。連絡表に患者識別番号を記載し、連絡表と採血管を(株)エスアールエル担当者に渡す。

2) 薬物血中濃度データ解析

得られた血中濃度データより、母集団薬物動態パラメータを算出する。経時的採血が可能であった症例での薬物動態の解析は、MULTI Iを用いて1コンパートメントモデルに当てはめ、患者個々の吸収速度定数(k_a)、消失速度定数(k_e)、分布容積(V_d)、消失半減期($t_{1/2}$)等を算出する。また、モーメント解析を行い、血中濃度下面積(AUC)、平均滞留時間(MRT)、体内滞留時間の分散(VRT)もあわせて算出する。これらのパラメータと臨床効果や副作用の発現状況から有効血中濃度範囲や副作用発現域の設定を検討する。

3) 薬物血中濃度測定方法

血漿中カルベジロール未変化体濃度の定量は、蛍光検出器を用いたHPLC法により測定する。

4) 採血量

本試験における採血量の合計(観察期~用量設定期~固定期~終了後検査の合計)は、最大12mL(全血換算)である。

3. 炎症・酸化ストレス・線維化マーカー

背景：

慢性心不全の形成・進展において、酸化ストレスの亢進や炎症性サイトカインの発現などいわゆる「炎症機転」の活性化が重要な役割を担っている。心筋における炎症は、心筋線維化やアポトシースを引き起こし、心筋リモデリング・心不全の形成・進展に密接に関与するものと考えられる。

目的：

本研究は、慢性心不全患者において炎症・酸化ストレス・線維化マーカーを測定し、心不全の重症度との相関をあきらかにする。さらにβ遮断薬治療におけるこれらの変動を検討することによって、β遮断薬の有効性におけるこれらの関与についてあきらかにする。

方法：

- 1) 対象患者：「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」の対象患者のうち研究に同意の得られた患者（目標3群計1500例）
- 2) 検体採取方法（一般的臨床検査と同時に採取する）
 - 採血 10mL （通常採血管 9mL と EDTA-2Na 採血管 1mL にわける）
 - 採尿 2mL （通常容器 0.5mL と SRL の S 容器 1.5mL にわける）
- 3) 検査項目：
 - 炎症・酸化ストレスマーカー
過酸化脂質（MDA）、TNF α 、STNF-R1、STNF-R2、MCP-1、高感度CRP（hsCRP）、
尿中 8-iso-PGF 2α 、尿中 8-OH-dG
 - 線維化マーカー
MMP-1、MMP-2、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2
- 4) 検査スケジュール
観察期、固定期 45-48 週（中止時）の 2 回行う。（一般的臨床検査と同時に行う。）
- 5) 検査体制
九州大学循環器内科が行う。一部の項目は、SRL に測定を委託する。
- 6) サンプルの回収
SRL に御依頼下さい。
- 7) 本サブ研究に関する問い合わせ先
812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1
九州大学循環器内科
筒井裕之
TEL 092-642-5360
FAX 092-642-5374
e-mail prehiro@cardiol.med.kyushu-u.ac.jp

4. β 1 アドレナリン受容体自己抗体

慢性心不全患者に対する β 遮断薬治療の効果予測における抗心筋自己抗体の意義

背景：

拡張型心筋症患者の 8 割以上に何らかの抗心筋自己抗体が検出される。これらの自己抗体は急性心筋炎罹患後の単なる遺残物と考えられてきたが、最近の研究成果によりいくつかの自己抗体は生物学的活性を有し、拡張型心筋症の病態を修飾していることが報告されるようになった (Magnusson, 1994)。その中でも、 β 1 アドレナリン受容体第二細胞外ループに対する抗体は持続性アゴニスト様作用を有し、遷延性心筋障害や致死的心室性不整脈の発生素地となることが明らかとなった (Iwata, 2001)。本自己抗体は拡張型心筋症以外の心不全例でも検出され、心筋リモデリングと関連する (Liu, 2002)。われわれは、本自己抗体によるアゴニスト様作用は β 遮断薬ピソプロロールにより遮断されることを明らかにした。さらに、本自己抗体を有する拡張型心筋症患者において、 β 遮断薬の使用が致死的心室性不整脈の負の予測因子となることを見出した (Iwata, 2001)。

目的：

β 1 アドレナリン受容体第二細胞外ループに対する自己抗体の存在が、 β 遮断薬治療の効果予測因子になるか否かを明らかにする。

方法：

原因の如何を問わず、慢性心不全患者を対象として治療開始前に採血し、血漿ノルエピネフリン濃度、BNP 濃度を測定する。残る血清を用いて、ELISA 法により、 β 受容体抗体を測定する。全例に心エコー検査、心プールシンチを行う。24 週後と 48 週後にも同様に採血と心プールシンチを行う。 β 遮断薬の最終投与量、左室駆出率、左室拡張末期径、血漿ノルエピネフリン濃度、BNP 濃度、抗心筋自己抗体を含めた多変量解析を行い、responder/nonresponder (心プールシンチによる左室駆出率 5% 以上の改善の有無)、有害事象 (死亡あるいは心不全の増悪) の予測因子としての意義を検討する。

参考文献：

Magnusson Y, Wallukat G, Waagstein F, et al: Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994;89:2860-7

Iwata M, Yoshikawa T, Baba A, et al: Autoimmunity against the second extracellular loop of β 1-adrenergic receptors induces β -adrenergic receptor desensitization and myocardial hypertrophy in vivo. *Circ Res* 2001;88:578-86

Liu H, Zhao R, Jiao X, et al: Relationship of myocardial remodeling to the genesis of serum autoantibodies to cardiac beta1-adrenoceptors and muscarinic type 2 acetylcholine receptors in rats. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1866-73

Iwata M, Yoshikawa T, Baba A, et al: Autoantibodies against the second extracellular loop of beta1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:418-24

5. 心エコー・ドプラ法による左室収縮・拡張動態

試験項目・時期および方法：

1) ドプラ法を用いた左室拡張動態指標による評価

本試験において心エコー・ドプラ検査を行う際に同時に評価する。

肺静脈血流速波形、僧帽弁輪運動速波形および総合的心機能指標 (Teiindex) の計測については、計測可能な場合に測定することとする。

- (1) 左室流入血流速波形：心尖部アプローチにて四腔断面像を描出し、2~5mm の大きさ（探さ方向）のパルスドプラ・サンプルボリューム（計測部位）を僧帽弁尖レベルに設定する。計測は紙送り速度 10cm/秒にて心電図・心音図と同時記録する。なお、心房細動を合併している場合には7心拍以上測定することとし、徐脈の場合には紙送り速度 5cm/秒にて計測してもよいこととする。

指標の計測：定量的な指標としては拡張早期ピーク血流速 (E)、心房収縮期ピーク血流速 (A)、それらの比 (E/A) にくわえ、等容性弛緩時間 (IVRT)、拡張早期波減速時間 (Deceleration time, DT) を計測する。また、計測時の心拍数も測る。血流速の計測は波形の最高速（エンベロープ）で行う。

等容性弛緩時間は大動脈弁閉鎖から拡張早期血流開始までの時間とする。この計測に大動脈弁閉鎖時の同定が必要であるが、第Ⅱ心音の記録が不鮮明な時には、連続波ドプラあるいはパルスドプラ法にて左室流入血流速波形の記録に大動脈弁閉鎖信号が含まれたものを記録する。

減速時間は拡張早期波の流速がピークからゼロになるまでの時間とし、減速脚を直線で外挿することにより計測する。

補足：計測はカラードプラ・ガイド下に行い、流入血流方向とドプラビーム方向が平行または30度以下であることを確認する。定量的な計測のためフィルターの設定は可能な限り低い方が望ましい。

- (2) 肺静脈血流速波形：心尖部アプローチにて四腔断面像を描出、カラードプラモードにすれば、右上肺静脈からの流入が左房の奥からの心房中隔に沿った赤色信号として観察される。その赤色信号の最下端に2~5mm の大きさ（探さ方向）のパルスドプラ・サンプルボリューム（計測部位）を設定し、肺静脈血流を記録する。計測は紙送り速度 10cm/秒にて心電図・心音図と同時記録する。

指標の計測：定量的な指標としては収縮期順行性ピーク血流速 (S)、拡張期順行性ピーク血流速 (D)、それらの比 (S/D) にくわえ、心房収縮期逆行性ピーク血流速 (A-PV) を計測する。なお、心房細動を合併している場合には7心拍以上計測することとし、徐脈の場合には紙送り速度 5cm/秒にて計測してもよいこととする。

補足：定量的な計測のためフィルターの設定は可能な限り低い方が望ましい。

- (3) 組織ドプラ法にて記録する僧帽弁輪運動速波形：心尖部アプローチにて四腔断面像を描出。組織ドプラモードにし、心室中隔側の僧帽弁輪部に2~5mm の大きさ（探さ方向）のパル

ストプラ・サンプルボリュームを設定し、紙送り速度 10cm/秒にて心電図・心音図と同時記録する。

指標の計測：定量的な指標としては拡張早期ピーク速 (E') , 心房収縮期ピーク速 (A') を記録する。

- (4) 心エコー・ドプラ法による総合的心機能指標 (Teiindex) の計測：(1) で記録した左室流入血流速波形に加え、心尖長軸像において大動脈弁輪の中央部にパルスドプラ法のサンプルボリュームを置き大動脈駆出血流を記録する。僧帽弁流入血流の終了から再開始までを a 時間とし、大動脈駆出血流の持続時間を b 時間とすると、 $Teiindex = (a - b) / b$ として求められる (図 1)。 $(a - b)$ は等容収縮時間 (Isovolumic Contraction Time : ICT) と等容拡張時間 (Isovolumic Relaxation Time : IRT) の和を表わし、これを駆出時間 (Ejection Time : ET) で割ったものが Teiindex である。

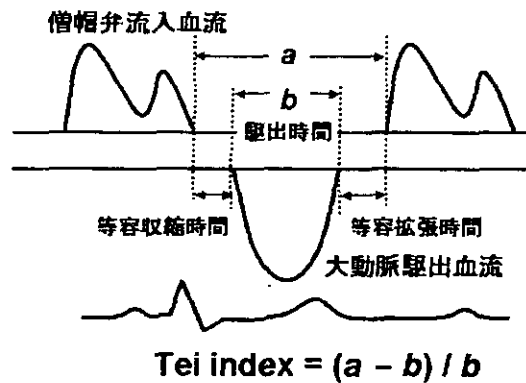


図 1 : Tei index の測定方法。

6. 核医学的検査（核医学的手法による心機能と心筋性状の評価）

【目的】

本研究に核医学検査を追加することによって、治療効果判定の精度を高めること、および核医学的手法によって治療効果の予測が可能かどうかを明らかにすることを目的とする。

【方法】

重要：施設ごとに、本研究における撮像は、装置、コリメータ、収集条件、再構成条件を治療前、治療後すべてにおいて統一しておこなうこと。

検査は、心プールシンチグラフィ、I-123-MIBG および心筋血流スキャンを施行する。検査の優先順位は、以下の順番とする。

- 1) 心プールスキャンは治療開始前および治療後（1年後）に施行する。
- 2) I-123-MIBG スキャンは、治療開始前に施行する。
- 3) 心筋血流スキャンは、治療開始前に施行する。可能であれば、治療後にも施行する。

多施設における共同研究のデータを活用するために、各検査方法および提出データの統一をはかる。下記のような基準を提案する。

【心プールスキャン】

薬剤は、Tc-99m 標識赤血球またはアルブミン製剤を使用。

平衡時マルチゲート法にて

- ・ LAO (best septal position) および
- ・ ANT

以上2方向からデータ収集を行う。

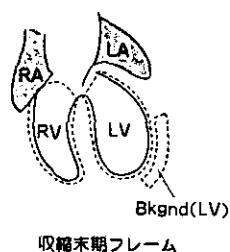
64×64 マトリクス

心周期を 24～32 分割

300-600 心拍程度を加算して収集する。

その他は、各施設のルーチン検査と同様にする。

バックグラウンドは、左室後外側に設定した ROI を用いて補正する。



左室機能指標として、LVEF、PER および PFR を算出する。

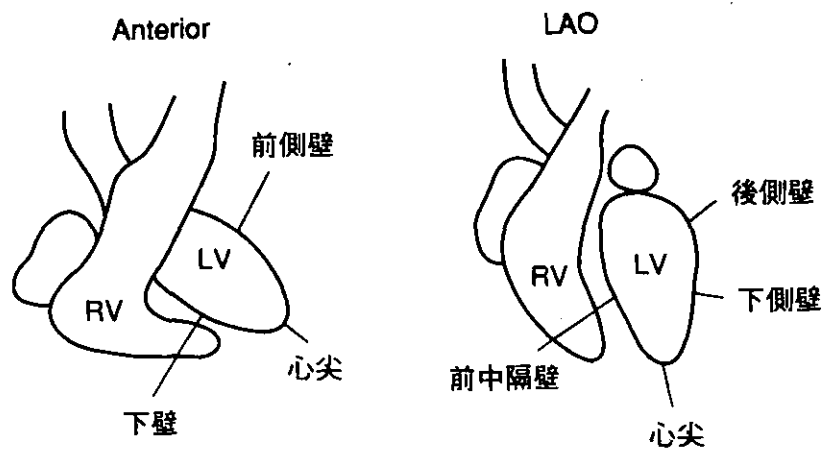
治療前後の左室機能指標を症例記録用紙に記入する。

局所機能評価を追加する。

ANT, LAO からの収集を行い, cine-mode 表示を用いて局所機能を視覚的にスコア化する。ANT, LAO の左室心筋をそれぞれ3領域の計6領域に分割して, cine-mode 表示から各領域の壁運動を 4-grading system で視覚的に判定する。

- 0: normal
- 1: mild hypokinesis
- 2: severe hypokinesis
- 3: akinesis, dyskinesis

6領域のスコアを症例記録用紙に記入する。



(最新臨床核医学 250 頁)

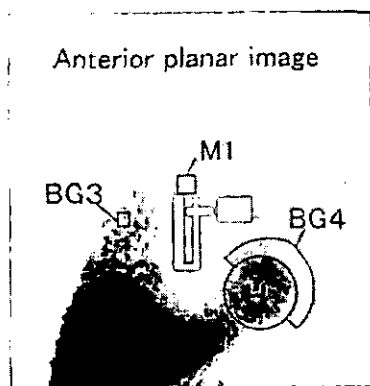
【I-123-MIBG】

治療前の安静時に I-123-MIBG を静注する。三環系抗うつ薬およびレセルピンは休薬して検査を行う。静注 15 分および 4 時間後に正面 planar 像を撮像する。

コリメータは I-123 用を推奨する。しかし LEGP と LEHR しか所有していない場合、孔の鉛厚の厚いほうを採用する。通常、LEGP のほうが孔の鉛厚は厚い。

256×256 マトリクス (もしくは 512×512)、収集時間は 5～10 分

H/M および washout rate を算出する。心筋全体と上縦隔に関心領域を設定し、H/M および washout rate を算出する。上縦隔の ROI は、甲状腺の影響を受けない部位で、できるだけ縦隔上部に設定する。縦隔上位 (M1) とバックグラウンド (BG3) のほうの大きさは、256×256 の場合では 20×20 ピクセル (512×512 では 40×40 ピクセル) とする。BG4 は心筋周囲とする。



(核医学 37:217-228, 2000.)

各 ROI の総カウント, 総ピクセル数, 平均カウントを記録する。

washout rate の算出には, 時間減衰補正は行わない。

バックグラウンド補正も行わない。バックグラウンドの ROI は, あくまで参考値とするので解析には使用しない。

SPECT は今回の検討では用いない。

治療前の H/M および washout rate を症例記録用紙に記入する。15 分および 4 時間後の関心領域を設定した画像のフィルムまたはハードコピーを添付する。

【心筋血流スキャン】

血流製剤には, Tc-99m 標識心筋血流製剤が望ましい。Tl-201 も可とする。

安静時に Tc-99m 標識心筋血流製剤または Tl-201 を静注し, 適宜 SPECT を撮像する。心電図同期が可能な症例は, 心電図同期収集を行う。

64×64 マトリクス

R-R 間隔を 16 分割とする。

180 あるいは 360 度収集を行う。詳細は各施設のルーチン検査と同様にする。

再構成を FBP (フィルタ補正逆投影) で行う場合, 心電図同期 SPECT の前処理フィルタはバターワースフィルタで遮断周波数 0.3~0.4 cycles/cm (可能であれば 0.38 cycles/cm とする。ただし単位に注意) を目安とする。非同期 SPECT の前処理フィルタはバターワースフィルタで遮断周波数 0.54 cycles/cm (単位に注意) を目安とする。

不整脈により心電図同期収集が不可能な症例は, 非同期で SPECT 撮像を行う。

心電図同期 SPECT は QGS を用いて解析し, そのハードコピーを添付する。また, 非同期 SPECT は QPS を用いて解析し, ハードコピーを添付する。さらに, 非同期 SPECT 画像のフィルムまたはハードコピーを提出する。

非同期 SPECT の集積は, 領域ごとに視覚的にスコア化する。領域数は AHA の 17 領域で, 4-grading system で判定する。

0: normal

1: mild hypoperfusion

2: severe hypoperfusion

3: defect

※採血検査の採取量

遺伝子多型性解析：CYP2D6・CYP2C9 遺伝子多型性， α 受容体・ β 受容体遺伝子多型性，ACE 遺伝子多型性，MMP 遺伝子多型性，ミトコンドリア酸化ストレス関連遺伝子多型性等

方法 1) 遺伝子多型性解析，血漿中カルベジロール未変化体濃度の場合

固定期の通常採血時に遺伝子多型性解析，血漿中カルベジロール未変化体濃度を合わせゲノム解析用として，通常の採血以外に 10ml 採血。固定期では当日朝のカルベジロール服用を中止し来院直後に通常の採血以外に 10ml 採血－SRL に回収連絡

方法 2) 遺伝子多型性解析のみの場合

観察期，用量設定期，固定期いずれかの時期に通常の採血以外に 10ml 採血－SRL に回収連絡

方法 3) 血漿中カルベジロール未変化体濃度の場合

固定期で，当日朝のカルベジロール服用中止を指示，来院直後に通常の採血以外に 1 回 2－3ml 採血－SRL に回収連絡

方法 4) 炎症・酸化ストレス・線維化マーカーの場合

観察期，固定期の通常採血時に通常の採血以外に採血－SRL に回収連絡

方法 5) β 1 アドレナリン受容体第二細胞外ループに対する自己抗体の場合

観察期，用量設定期，固定期いずれかの通常採血時に通常の採血以外に採血－SRL に回収連絡

※サブスタデイ共通同意書の説明文 (2~6)

患者さんへ 「サブスタデイ」について

1. サブスタデイとは

本試験には、サブスタデイという検査項目が以下の 6 つあります。いずれも、胸部写真や心電図など通常の検査に比べ、感度良く、より詳細に病気の経過、薬剤の効果や安全性を検討できると考えられます。しかし、新しい評価項目のため、担当の先生と試験に参加された患者様のご判断をあおぎ、ご了解を得た場合に限り実施することと致しました。遺伝子多型性解析は別な資料でご説明しますので、ここでは他の 5 つについて簡単に説明します。

- 1) 遺伝子多型性解析
- 2) 血漿中カルベジロール未変化体濃度
- 3) 炎症・酸化ストレス・線維化マーカー
- 4) $\beta 1$ アドレナリン受容体自己抗体
- 5) 心エコー・ドプラ法による左室収縮・拡張動態
- 6) 核医学的手法による心機能と心筋性状の評価

2. サブスタデイの目的と方法

血漿中カルベジロール未変化体濃度は、患者様が服用された薬剤が血液中でどの程度の量になるかを測定する検査です。血漿中カルベジロール未変化体濃度は個々人で大きく異なることが知られていますので、薬物血中濃度を知ることは、臨床効果および安全性を知るために重要です。予定の採血検査に合わせ、固定期で 1 ないし 2 回採血することで最小限の検討が可能です。1 回の採血量は約 3ml です。入院中で詳細な薬物代謝を検討するために服薬 1、2、4、6、10 時間後に採血 (1 回 2ml) する場合があります。

心筋炎症・酸化ストレス・線維化マーカーは慢性心不全の重症度や進行の程度を反映するもので、採血・採尿を観察期と固定期 45-48 週の 2 回行うことで最小限の検討が可能です。可能な場合には固定期 21-24 週にも行います。約 10ml の血液と約 2ml の尿で検査が可能です。

以上の採血・採尿検査は、健康保険は適応されませんが、費用はサブスタデイ担当施設の研究費で賄うので、患者様に費用は一切かかりません。

$\beta 1$ アドレナリン受容体に対する自己抗体の存在は、病気の成り立ちを調べたり、 β 遮断薬治療の効果予測因子としての意義を明らかにする上で重要です。予定の採血検査に合わせ、試験中 1 回採血するだけで検討が可能です。1 回の採血量は約 5ml です。

心エコー・ドプラ法による左室収縮・拡張動態計測と核医学的手法による心機能と心筋性状の評価は、通常的心エコー図検査の際や核医学的検査を用いて、より詳しく心臓の動きや機能を調べるために行います。検査時間が少し長くなりますが、健康保険が適応され費用の負担は一切ありません。

詳しい検査の説明については、担当の先生にお聞き下さい。

3. サブスタデイ参加への同意と撤回は自由です。サブスタデイに参加しなくても不利益は受けません。また、参加した場合でもプライバシーは保護されます。

このサブスタデイについて、同意されなくても、患者様に不利益が生じることはありません。途中、いつでも中止を要請することができます。患者様の検体は本研究のみに使用いたします。同意を撤回した場合、サブスタデイ参加を中止頂く場合、いずれの場合も血液や尿は破棄いたします。また、サブスタデイの結果および試験薬について新たな情報が得られた場合、すぐにお伝えします。

