

24. *過敏症
 - 0.1～5%未満
 - 発疹，そう痒感等
25. *循環器
 - 0.1～5%未満
 - 徐脈，動悸，頻脈，心房細動，期外収縮，房室ブロック，脚ブロック，低血圧，血圧上昇，四肢冷感
26. *循環器
 - 頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）
 - 心胸比増大，狭心症，顔面潮紅
27. *呼吸器
 - 0.1～5%未満
 - 呼吸困難，息切れ
28. *呼吸器
 - 頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）
 - 喘息様症状，咳嗽，鼻閉
29. *精神神経系
 - 5%以上
 - めまい
30. *精神神経系
 - 0.1～5%未満
 - 不眠，頭痛
31. *精神神経系
 - 頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）
 - 失神，眠気，抑うつ，注意力低下，異常感覚（四肢のしびれ感等）
32. *消化器
 - 0.1～5%未満
 - 悪心，便秘，下痢，食欲不振，胃部不快感
33. *消化器
 - 頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）
 - 嘔吐，腹痛
34. *代謝
 - 5%以上
 - 血糖値上昇，尿糖，LDH 上昇，総コレステロール上昇，CK（CPK） 上昇
35. *代謝
 - 0.1～5%未満
 - 糖尿病悪化，AI-P 上昇，尿酸上昇，カリウム上昇，ナトリウム低下
36. *代謝
 - 頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）
 - 低血糖，トリグリセリド上昇，カリウム低下
37. *肝臓
 - 5%以上
 - AST（GOT） 上昇，ALT（GPT） 上昇等
38. *腎臓・泌尿器
 - 5%以上
 - 腎機能障害（BUN 上昇，クレアチニン上昇等）
39. *腎臓・泌尿器
 - 0.1～5%未満
 - 蛋白尿
40. *腎臓・泌尿器

頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）
尿失禁，頻尿

41. *血液

0.1～5%未満

貧血，白血球減少，血小板減少

42. *眼

頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）
霧視，涙液分泌減少

43. *その他

0.1～5%未満

浮腫，けん怠感，疲労感，胸痛

44. *その他

頻度不明（自発報告または海外において認められている副作用のため）
脱力感，勃起不全，耳鳴，疼痛，発汗，口渇

1. 上記1)～23) 本態性高血圧症，腎実質性高血圧症，狭心症
2. 上記24)～44) 慢性心不全
3. 上記の副作用があらわれることがあるので，異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
4. 上記1)～23) の副作用発現頻度は，承認時までの調査および市販後調査の結果に基づく。
5. 上記24)～44) の副作用発現頻度は，承認時までの調査の結果に基づく。

高齢者への投与

1. *本剤は主として肝臓で代謝される薬剤であり，重篤な肝機能障害患者で血中濃度の上昇が認められている。高齢者では肝機能が低下していることが多いため血中濃度が上昇するおそれがあり，また過度な降圧は好ましくないとされている（脳梗塞等が起こるおそれがある）ことから，高齢者に使用する場合は低用量から投与を開始するなど，患者の状態を十分観察しながら慎重に投与することが望ましい。
特に高齢の重症慢性心不全患者では，本剤の副作用が生じやすいので注意すること。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1. 妊婦

妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また，ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験において，臨床用量の約900倍（300mg/kg）で黄体数の減少および骨格異常（13肋骨の短小）の増加が報告されている。〕

2. 授乳婦

授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

小児等への投与

1. *小児等に対する安全性および有効性は確立していない（低出生体重児，新生児には使用経験がない。乳児，幼児および小児には使用経験が少ない）。

過量投与

- *症状 過量投与により、重症低血圧、徐脈、心不全、心原性ショック、心停止に至るおそれがある。また、呼吸器障害、気管支痙攣、嘔吐、意識障害、全身の痙攣発作をきたすおそれがある。
- *処置 過量投与の場合は、本剤を中止し、必要に応じて胃洗浄等により薬剤の除去を行うとともに、次のような処置を行う。なお、本剤は血液透析により除去されにくい。
- (1) 過度の徐脈
まず硫酸アトロピン（0.25～1mg 静注）を投与し、さらに必要に応じて塩酸イソプロテレノール（初期投与量 25 μ g を徐々に静注）または硫酸オルシプレナリン（0.5mg を徐々に静注）のような β 刺激薬を投与してもよい。もし β 刺激薬を増量しなければならない場合は、血圧が過剰に低下しないように留意すること。
 - (2) 心不全、低血圧
強心薬、昇圧薬、輸液等の投与や補助循環を適用する。
 - (3) 気管支痙攣
 β_2 刺激薬またはアミノフィリンを静注する。
 - (4) 痙攣発作
ジアゼパムを徐々に静注する。

適用上の注意

1. 薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。

薬物動態

1. 吸収¹⁾

参考（海外データ）

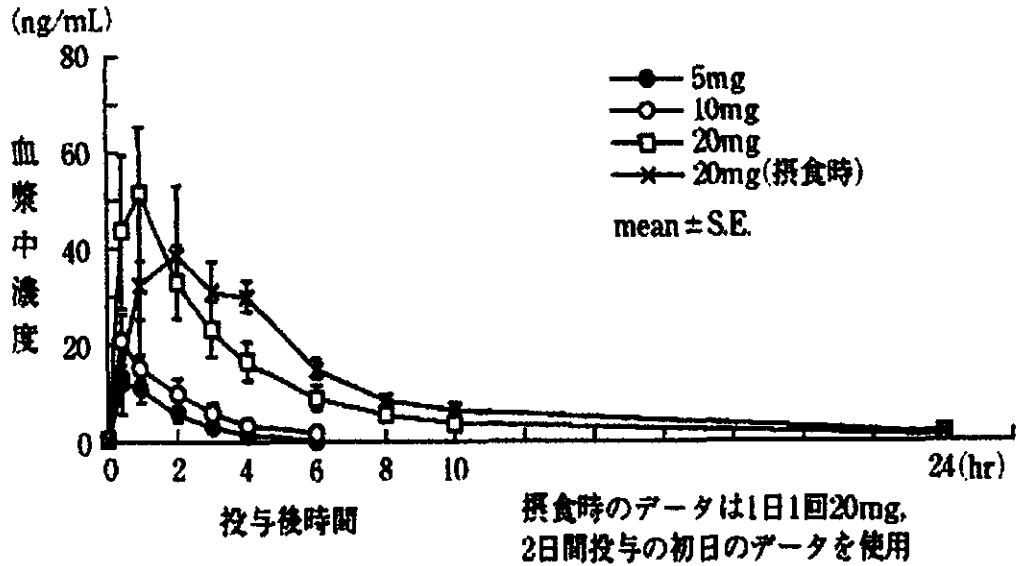
健康成人にカルベジロール 12.5mg 静脈内投与（1時間注入）、25mg および 50mg の経口投与を 1～2 週間間隔で行い血漿中未変化体濃度を測定した結果、絶対生物学的利用率は 22～24%であった。

2. 血中濃度

(1) *血漿中濃度の推移

健康成人にカルベジロールを 5, 10, 20mg 単回経口投与した場合、 C_{max} はそれぞれ 13.5 \pm 2.3, 22.6 \pm 4.7, 53.1 \pm 14.7ng/mL であり、投与量にほぼ比例して上昇した²⁾。また、連続経口投与においても蓄積性は認められなかった。なお、効果発現時間は、投与後約 1 時間と報告されている³⁾。

カルベジロール単回経口投与時の血漿中濃度推移



表「単回経口投与におけるカルベジロールの薬物動態パラメーター」参照。

(2) 血清蛋白結合率

¹⁴C-カルベジロールのヒト血清蛋白に対する *in vitro* での結合性を 50~1,000ng/mL の濃度範囲で平衡透析法を用い検討した。個人差は少なく、濃度依存性もなく 94.2~96.1%の血清蛋白結合率が認められた。

(3) *患者での体内動態

1) 本態性高血圧症患者

本態性高血圧症患者にカルベジロール 10mg を食後経口投与した場合、投与 2 時間後の血漿中濃度は 25.1 ± 8.0 ng/mL であった。健康成人にカルベジロール 10mg を食後経口投与した場合の投与 2 時間後の血漿中濃度 (21.8 ± 5.6 ng/mL) と同程度であり、本態性高血圧症患者における血漿中濃度の推移は健康成人と類似していた。

2) 狭心症患者

狭心症患者にカルベジロール 10mg を食後経口投与した場合、投与 2 時間後の血漿中濃度は 18.8 ± 4.1 ng/mL であった。健康成人にカルベジロール 10mg を食後経口投与した場合の投与 2 時間後の血漿中濃度 (21.8 ± 5.6 ng/mL) と同程度であり、狭心症患者における血漿中濃度の推移は健康成人と類似していた。

3) 慢性心不全患者

軽症~中等症の慢性心不全患者にカルベジロールを 1 回 2.5, 5, 10mg, 1 日 2 回連続食後経口投与し、約 1 週間後の C_{max} はそれぞれ 10.1 ± 1.7 , 25.0 ± 5.0 , 52.8 ± 10.4 ng/mL であり、投与量にほぼ比例して上昇した。また、1 回 10mg, 1 日 2 回連続食後経口投与し、約 1 週間後の薬物動態パラメーターは以下のとおりであり、健康成人に比して慢性心不全では C_{max} が約 2 倍、AUC が約 4 倍に上昇する傾向が認められた。

表「慢性心不全患者におけるカルベジロールの薬物動態パラメーター」参照。

3. 分布

参考（動物実験）

¹⁴C-カルベジロールをラットに経口投与した場合、組織内放射能濃度は多くの組織で投与後1～3時間で最高濃度に達した。投与後1時間では消化管、肝、肺、腎、副腎の順に高く、脳、生殖器では低値であった。

4. 代謝

(1) 参考（海外データ）

¹⁴C-カルベジロール 50mg を健康成人に経口投与した場合、主要代謝物は未変化体のグルクロン酸抱合体〔血漿中存在率 22%（投与後 1.5 時間）、尿中存在率 32.4%（投与後 12 時間までの蓄積尿）〕であった。

(2) 薬物の肝酸化型代謝に関与するチトクローム P450 分子種⁴⁾

カルベジロールの代謝に関与するチトクローム P450 の主な分子種は CYP2D6 および CYP2C9 であり、次いで CYP3A4, CYP1A2, CYP2E1 が関与する。

5. 排泄²⁾

健康成人に本剤 20mg を単回経口投与した場合、投与後 48 時間までの尿中未変化体排泄率は投与量の約 0.2%、糞中未変化体排泄率は約 22.7%であった。

6. 肝機能障害患者および腎機能障害患者での体内動態

本剤は肝代謝胆汁排泄型であるため肝硬変患者では全身クリアランスが健康成人の 64%に低下し、C_{max} は 4.4 倍に上昇した。一方、血清クレアチニン値が 6mg/dL 以下の腎機能障害患者では、C_{max} の上昇はみられず、連続投与においても健康成人と同様、蓄積性は認められなかったが⁵⁾、血清クレアチニン値が 6mg/dL 以上の腎機能障害患者では、健康成人に比べ C_{max} が上昇する傾向が認められた。

7. 透析患者での体内動態⁶⁾

透析患者では健康成人に比して t_{max} がやや遅延したが、C_{max} には差がなかった。

薬物動態の表

*単回経口投与におけるカルベジロールの薬物動態パラメーター			
投与量	5mg	10mg	20mg
t _{max} (hr)	0.6±0.1	0.8±0.3	0.9±0.1
C _{max} (ng/mL)	13.5±2.3	22.6±4.7	53.1±14.7
t _{1/2} (hr)	1.95±0.39	3.60±1.82	7.72±2.23
AUC (ng・hr/mL)	36.3±8.4	57.3±15.8	239.1±64.9

mean±S. E.

*慢性心不全患者におけるカルベジロールの薬物動態パラメーター				
投与量 (被験者)	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC (ng・hr/mL)
10mg 1日2回連続投与 (健康成人)	2.4±0.4	22.9±4.5	3.25±0.67	81.3±9.6
10mg 1日2回連続投与 (軽症～中等症慢性心不全患者)	2.6±0.4	52.8±10.4	4.36±0.41	297.1±64.9

mean±S. E.

臨床成績

1. 本態性高血圧症^{3) 7) 8) 9)}

本態性高血圧症に対する有効率（下降以上）は、70.9%（502例/708例）であった。また、二重盲検比較試験で本剤の有用性が確認されている。

長期投与試験において耐性を生じることなく、安定した降圧効果あるいは抗狭心症効果が認められている。

2. 腎実質性高血圧症¹⁰⁾

腎実質性高血圧症に対する有効率（下降以上）は、68.2%（45例/66例）であった。

長期投与試験において耐性を生じることなく、安定した降圧効果あるいは抗狭心症効果が認められている。

3. 狭心症^{11) 12)}

狭心症に対する有効率（中等度改善以上）は、71.1%（118例/166例）であった。また、二重盲検比較試験で本剤の有用性が確認されている。

長期投与試験において耐性を生じることなく、安定した降圧効果あるいは抗狭心症効果が認められている。

4. *慢性心不全

慢性心不全（軽症～中等症）に対する有効率（中等度改善以上）は、47.3%（79例/167例）であった。また、プラセボを対照とした二重盲検比較試験において、左室駆出率の用量依存的な改善（観察期からの変化：プラセボ群+6.6%、5mg/日群+8.7%、20mg/日群+13.2%）、ならびに心血管系の理由による入院率の用量依存的な低下（入院率：プラセボ群 24.5%、5mg/日群 4.3%、20mg/日群 3.9%）が認められた¹³⁾。慢性心不全（軽症～中等症）を対象とし、海外で実施されたプラセボ対照大規模二重盲検比較試験において、死亡率の有意な低下（死亡率：プラセボ群 7.8%、カルベジロール群 3.0%）が認められた¹⁴⁾。慢性心不全（重症）を対象とし、海外で実施されたプラセボ対照大規模二重盲検試験において、死亡率の有意な低下（死亡率：プラセボ群 16.8%、カルベジロール群 11.2%）が認められた¹⁵⁾。

薬効薬理

1. カルベジロールは、 β 受容体遮断作用に加え、 α_1 受容体遮断作用を主とした血管拡張作用をも有し、総末梢血管抵抗および主要臓器の血管抵抗を維持、減少させる。

(1) 交感神経 β 受容体遮断作用

無麻酔犬におけるイソプロテレノール頻脈に対して持続的な非選択的 β 受容体遮断作用を示した。また、狭心症患者で運動負荷時の心拍数増加を単回投与後 24 時間においても抑制した。

(2) 降圧作用

高血圧自然発症ラット、腎性高血圧ラット¹⁶⁾において速やかで持続的な降圧作用を示した。本態性高血圧症患者に 1 日 1 回投与した場合、血圧日内変動に影響を与えず、24 時間にわたって安定した降圧作用を示した⁷⁾。

(3) 血管拡張作用

各種実験において血管拡張作用が認められ、作用機序には α_1 受容体遮断作用が主に関与していると考えられている¹⁷⁾。健康成人においても α および β 受容体遮断作用を示し、その作用比はおよそ 1:8 である¹⁸⁾。

(4) 血行動態改善作用

高血圧自然発症ラットにおいて、脳、心、腎などの主要臓器血流を維持し、良好な循環動態を示した。

本態性高血圧症患者では、総頸動脈血流量、四肢動脈血流量の増加、また狭心症患者¹⁹⁾では、左室拡張末期容積の減少および安静時の左室駆出分面の増加が認められた。

(5) 腎機能への影響

腎障害合併高血圧モデルにおいて降圧作用、腎血流量増加作用を示し²⁰⁾、血清クレアチニン上昇・尿蛋白増加の抑制を示した¹⁶⁾。麻酔犬を用いた実験により、腎輸入細動脈を選択的に拡張し、腎血流量を増加し、糸球体濾過量を維持することが明らかにされている²¹⁾。

(6) 抗狭心症作用

イヌおよび健康成人でインプロテレノール負荷、あるいは運動負荷による心拍数の増加を抑制し、心筋酸素消費量を減少させた。また、狭心症患者で、長時間心電図上、心拍数の減少およびST下降、とくに無症候性ST下降の抑制を示し²²⁾、また運動負荷による血圧上昇、心拍数の増加およびST変化の抑制が認められている。

(7) 虚血心筋保護作用

ラット摘出虚血再灌流心においてATP、ATP/ADP比、エネルギーチャージ $[(ATP + 1/2ADP) / (ATP + ADP + AMP)]$ の減少を有意に抑制した。また、ブタ、イヌ虚血再灌流心ではその梗塞サイズをプロプラノロールに比し有意に減少した²³⁾。

(8) *抗心不全作用

冠動脈結紮心不全モデルラットにおいて、本剤投与群（結紮の翌日より投与）は溶媒投与群に比べ左室機能（左室駆出率、左室拡張末期圧）の改善を示した。Dahl食塩感受性ラットにおいて、本剤投与群（心不全発症前より投与）は溶媒投与群に比べ左室機能（左室拡張末期圧）および生存率の改善を示した。また、冠動脈塞栓心不全モデルイヌにおいて、本剤投与群は無投与群に比べ左室機能（左室駆出率）の改善ならびに左室リモデリングの進展抑制（左室収縮末期容積および左室拡張末期容積の縮小）を示した²⁴⁾。

(9) *その他の薬理作用

ラット、ウサギにおいて膜安定化作用が認められた。また、内因性交感神経刺激作用は認められなかった。さらにラット脳ホモジネートにおいて脂質過酸化抑制作用が認められた²⁵⁾。

有効成分に関する理化学的知見

1. 一般名

carvedilol（カルベジロール）

2. 化学名

(±) -1- (carbazol-4-yloxy) -3- [[2- (o-methoxyphenoxy) ethyl] amino] -2-propanol

3. 分子式

$C_{24}H_{26}N_2O_4$

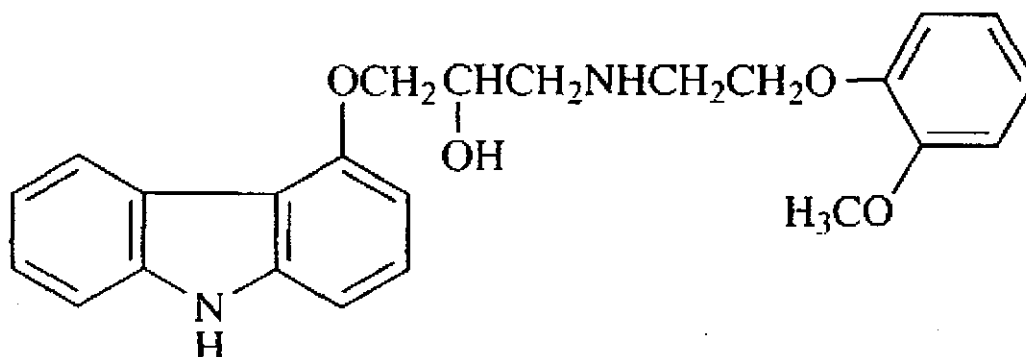
4. 分子量

*406.47

5. 融点

114~119°C

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においがある。

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解やすく、酢酸(100)に溶解やすく、アセトンまたはクロロホルムにやや溶解やすく、メタノールにやや溶解にくく、エタノール(95)に溶解にくく、ジエチルエーテルにきわめて溶解にくく、水にほとんど溶解しない。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 et al. : 臨床薬理 21 (2) 415 (1990)
- 3) 荻原 et al. : 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 et al. : 透析会誌 24 (4) 515 (1991)
- 7) 吉永 et al. : 臨床と研究 66 (11) 3684 (1989)
- 8) 熊原 et al. : 臨床と研究 66 (12) 3968 (1989)
- 9) 五島 et al. : 臨床と研究 67 (3) 965 (1990)
- 10) 武田 et al. : 臨床と研究 67 (1) 312 (1990)
- 11) 早川 et al. : 診断と治療 78 (7) 1799 (1990)
- 12) 加藤 et al. : 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 et al. : 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
塩酸アセプトロール	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
塩酸ベタキシソロール	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
ニブラジロール	ハイバジール	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

サブスタデイ資料

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. $\beta 1$ アドレナリン受容体などの抗心筋自己抗体
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

※サブスタデイ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病院・循環器科（責任者：岡本 洋）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、個人情報すべて匿名化し、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(プレーン管)9mLとEDTA-2Na採血管1mLにわけて遠心分離）
 - 採尿 2mL （チューブもしくはスピッツに入れ凍結保存）
- 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-PGF2 α , 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、試験終了前の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および北海道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
060-8638 札幌市北区北14条西5丁目
北海道大学病院・循環器科
筒井 裕之
TEL 011-706-6973
FAX 011-706-7874
e-mail htsutsui@med.hokudai.ac.jp

4. $\beta 1$ アドレナリン受容体などの抗心筋自己抗体

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、 $\beta 1$ 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 遮断薬ビ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：

$\beta 1$ 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などの存在が、 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、ELISA 法により、 $\beta 1$ アドレナリン受容体などの抗心筋自己抗体を測定する。 β 遮断薬の最終投与量、左室駆出率、左室拡張末期径、BNP 濃度、抗心筋自己抗体を含めた多変量解析を行い、responder/nonresponder (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。ただし、自己抗体採血は試験薬開始前が原則だが、採血が遅れた場合は試験開始後でもかまわないこととする。

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 $\beta 1$ -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

スドプラ・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。

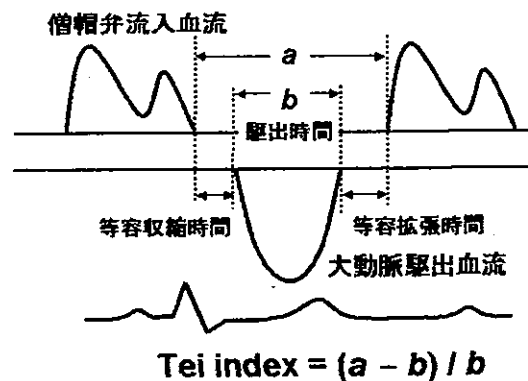


図 1: Tei index の測定方法。