

心疾患の検査および治療における  $\beta$  遮断薬の適正使用法の検討

Investigation of method for rational use of  $\beta$ -blocking agents  
in laboratory test and treatment for cardiac disorders.

藤戸 香理

(平成 27 年度 東京薬科大学大学院薬学研究科博士論文)

## 目次

序論.....	4
第1章 冠動脈 CT 造影検査における $\beta$ 遮断薬の適正使用法に関する検討.....	6
1.1 $\beta$ 遮断薬投与時の臨床効果および副作用に関する検討	
1.1.1 背景および目的.....	6
1.1.2 方法.....	7
1.1.2.1 薬物動態学的および薬力学的パラメータの収集.....	7
1.1.2.2 血中薬物濃度推移の解析.....	7
1.1.2.3 標的分子結合占有率の算出.....	8
1.1.2.4 三元複合体モデルに基づく臨床効果および副作用の予測.....	9
1.1.2.5 臨床における効果および副作用の評価.....	10
1.1.3 結果.....	11
1.1.3.1 薬物動態学的および薬力学的パラメータの収集.....	11
1.1.3.2 血中薬物濃度推移の解析.....	12
1.1.3.3 標的分子結合占有率の算出.....	12
1.1.3.4 臨床における効果および副作用の評価.....	15
1.1.4 考察.....	18
1.2 ランジオロールの種々の投与法における臨床効果および副作用に関する検討	
1.2.1 背景および目的.....	20
1.2.2 方法.....	20
1.2.2.1 解析の対象とする投与法.....	20
1.2.2.2 標的分子結合占有率の算出.....	20
1.2.2.3 臨床における効果および副作用の評価.....	21
1.2.3 結果.....	21
1.2.3.1 標的分子結合占有率の算出.....	21
1.2.3.1.1 ランジオロール 2 倍量および 3 倍量投与.....	21
1.2.3.1.2 メトプロロール併用投与.....	22
1.2.3.2 臨床における効果および副作用の評価.....	23
1.2.3.2.1 ランジオロール 2 倍量および 3 倍量投与.....	23
1.2.3.2.2 メトプロロール併用投与.....	25
1.2.4 考察.....	26

1.3 小括.....	27
第2章 慢性心不全における $\beta$ 遮断薬の適正使用法に関する検討.....	28
2.1 背景および目的.....	28
2.2 方法.....	29
2.2.1 薬物動態学および薬力学的パラメータの収集.....	29
2.2.2 各薬物の繰り返し投与時の標的分子平均結合占有率の算出.....	29
2.2.3 $\beta_1$ 受容体平均結合占有率と臨床効果の関係.....	30
2.2.4 $\beta_1$ 受容体およびリアノジン2受容体を考慮した臨床効果の評価.....	30
2.2.5 $\beta$ 遮断薬の投与量と臨床効果の関係.....	31
2.2.6 $\beta$ 遮断薬の投与量と副作用の関係.....	31
2.3 結果.....	31
2.3.1 薬物動態学および薬力学的パラメータの収集.....	31
2.3.2 各薬物の繰り返し投与時の標的分子平均結合占有率の算出.....	32
2.3.3 $\beta_1$ 受容体平均結合占有率と臨床効果の関係.....	33
2.3.4 $\beta_1$ 受容体およびリアノジン2受容体を考慮した臨床効果の評価.....	33
2.3.5 $\beta$ 遮断薬の投与量と臨床効果の関係.....	34
2.3.6 $\beta$ 遮断薬の投与量と副作用の関係.....	35
2.4 考察.....	37
2.5 小括.....	39
第3章 心疾患における $\beta$ 遮断薬に関する医療経済学的検討.....	41
3.1 背景および目的.....	41
3.2 方法.....	42
3.2.1 分析の立場.....	42
3.2.2 判断樹の構築.....	42
3.2.3 有効性データの収集.....	43
3.2.4 費用データの収集.....	43
3.2.5 基本分析.....	43
3.2.6 感度分析.....	43
3.3 結果.....	44
3.3.1 判断樹の構築.....	44
3.3.2 有効性データの収集.....	45

3.3.3	費用データの収集.....	45
3.3.4	基本分析.....	46
3.3.5	感度分析.....	48
3.3.5.1	一次元感度分析.....	48
3.3.5.2	閾値分析.....	48
3.3.5.3	確率論的感度分析.....	49
3.4	考察.....	49
3.5	小括.....	50
	総括.....	52
	謝辞.....	54
	参考文献.....	55

## 序論

$\beta$  遮断薬は、これまで全身作用を目的に本態性高血圧症、狭心症、頻脈性不整脈など、あるいは局所作用を目的に緑内障、高眼圧症などの治療に用いられてきた。近年、新しい  $\beta$  遮断薬、あるいは既存の  $\beta$  遮断薬に対して、冠動脈 CT 造影検査 (Coronary Computed Tomography Angiography、以下、CCTA) 時の徐脈や慢性心不全の治療を目的とした、新たな適応が承認された。

CCTA に関しては、我が国では 2011 年にランジオール塩酸塩 (以下、ランジオール) がコンピュータ断層撮影による冠動脈造影における高心拍数時の冠動脈描出能の改善を目的とした適応を取得した<sup>1)</sup>。しかし、同様の目的で、他の  $\beta$  遮断薬の注射剤や経口剤を適応外で臨床使用している事例が報告されている<sup>2)~6)</sup>。この理由の一つとして、冠動脈 CT のための SCCT (the Society of Cardiovascular Computed Tomography) ガイドライン等において、 $\beta$  遮断薬の選択あるいは投与法が明確にされていないことが挙げられる<sup>7)</sup>。一方、副作用等の安全性に関しては、検査終了後も薬物作用の持続がみられた症例、高度徐脈や房室ブロックを起こした症例、喘息が惹起された症例が報告されている<sup>1)</sup>。そのため、CCTA における  $\beta$  遮断薬の臨床効果および安全性に関する定量的評価を行い、適正使用法を検討することが必要である。

心不全に関しては、我が国では、2002 年にカルベジロールが適応を取得し、2011 年には公知申請を経て、ビソプロロールが適応を取得した<sup>8), 9)</sup>。しかし、日本循環器学会他、合同研究班報告による慢性心不全治療ガイドライン (2010 年改訂版) では、適応を有していないメトプロロールによる治療も推奨されているなど、慢性心不全に対する薬物の適正使用法は確立されていない<sup>10)</sup>。そのため、慢性心不全の治療における  $\beta$  遮断薬の臨床効果および安全性に関する定量的評価を行い、適正使用法を検討することが必要である。

一方、近年我が国では、医療財政の逼迫や、著効を示すものの高価な薬剤が上市されていることを理由に、費用対効果による医療技術の評価指標の導入が議論されるようになってきた<sup>11)</sup>。 $\beta$  遮断薬に関する医療経済学的検討に関しては、海外では種々の報告があるものの<sup>12)~15)</sup>、我が国では十分に検討されていない。そのため、CCTA および慢性心不全における  $\beta$  遮断薬の使用に関する医療経済学的検討を行うことも必要である。

そこで、本研究では、以下の 3 章について検討を行い、心疾患の検査および治療における  $\beta$  遮断薬の適正使用法の検討を行った。第 1 章では、CCTA における  $\beta$  遮断薬の臨床効果と副作用について理論的解析を試み、得られた結果を基に適正使用法を検

討した。第2章では、慢性心不全の治療に対する $\beta$ 遮断薬の臨床効果と副作用について理論的解析を試み、得られた結果を基に適正使用法を検討した。第3章では、心疾患における $\beta$ 遮断薬における医療経済学的検討を行った。

## 第1章 冠動脈 CT 造影検査における $\beta$ 遮断薬の適正使用法に関する検討

### 1.1 $\beta$ 遮断薬投与時の臨床効果および副作用に関する検討

#### 1.1.1 背景および目的

CCTA により得られる撮影画像は、検査時における患者の心拍数 65 回/分を境に鮮明度が大きく異なる<sup>16)</sup>。そこで、検査前に高心拍 (>65 回/分) の患者には冠動脈描出能の改善を目的に、 $\beta$  遮断薬が投与される。その適応を有する薬物は、我が国ではランジオロールのみである。しかし、CCTA の適応を有さない  $\beta$  遮断薬も適応外で同様の目的に用いられており、これまでに臨床使用が報告されている  $\beta$  遮断薬を Table 1-1 に示した<sup>2)-6)</sup>。

**Table 1-1**  $\beta$ -blocking agents used clinically for CCTA in patients with tachycardia

Drug	Usual dose	Administration time	Route of administration
		(before examination of CCTA)	
Landiolol	0.125mg/kg	1min.	Intravenous
Esmolol*	1mg/kg	30 sec.	Intravenous
Propranolol*	2mg	3min.	Intravenous
Metoprolol*	20mg	1 hour	Oral
Atenolol*	25mg	2 hour	Oral

\* off-label use in Japan

これらの  $\beta$  遮断薬に関して、その臨床効果は定量的に評価されておらず、また  $\beta$  遮断薬で惹起される副作用に関する安全性も明確にされていない。そこで、CCTA 時に投与される  $\beta$  遮断薬の臨床効果および副作用を、標的分子である  $\beta$  受容体への結合占有率をもとに定量的に評価し、適正使用法の検討を試みた。

### 1.1.2. 方法

Table 1-1 に示すランジオロール、エスモロール、プロプラノロール、メトプロロールおよびアテノロールの5薬物を対象に、常用量を投与後の心臓における  $\beta_1$  受容体に対する結合占有率 ( $\Phi^{\beta_1}$ ) および気管支平滑筋および肺における  $\beta_2$  受容体に対する結合占有率 ( $\Phi^{\beta_2}$ ) を、各  $\beta$  遮断薬の共通指標として算出した。ついで、 $\Phi^{\beta_1}$  および  $\Phi^{\beta_2}$  を基に、臨床効果として心拍数低下率 ( $\Delta HR$ ) および呼吸器系副作用として1秒努力性呼気量 (1秒量) 低下率 ( $\Delta FEV_1$ ) を予測し、各  $\beta$  遮断薬の心抑制効果と呼吸器系副作用を定量的に評価した。

#### 1.1.2.1 薬物動態学および薬力学的パラメータの収集

対象薬物について、解析に必要な薬物動態学および薬力学的パラメータとして、分子量、血中蛋白非結合形分率、単回投与時における血中薬物濃度推移、 $\beta_1$  および  $\beta_2$  受容体に対する解離定数  $K_d$  値を医療用医薬品添付文書、承認申請資料概要および論文より抽出した。 $K_d$  値については、基本的に同等の値を示す  $K_i$  値あるいは  $K_b$  値を収集した。日本人のデータがない場合、当該薬の体内動態および薬力学に人種間での差がないことを確認した上で、外国人におけるデータを用いた。

#### 1.1.2.2 血中薬物濃度推移の解析

対象薬物を Table 1-1 の投与経路にて投与後の血中薬物濃度の経時推移をコンパートメントモデルを用いて解析した。

ランジオロール (i.v.) は1-コンパートメントモデルを用いて解析した。

$$C_p = C_0 \cdot \exp(-k_e \cdot t) \cdot D' \quad \dots \text{Eq.1-1}$$

$C_p$  は血中薬物濃度、 $C_0$  は薬物投与 (1.0mg/kg) 直後の血中薬物濃度、 $k_e$  は消失速度定数、 $D'$  は 1.0mg/kg に対する投与量比である。非線形最小二乗法により、 $C_0$  ( $\mu\text{g/ml}$ ) と  $k_e$  ( $\text{hr}^{-1}$ ) を求めた。

エスモロール (i.v.) およびプロプラノロール (i.v.) は2-コンパートメントモデル



を用いて解析した。

$$C_p = [X \cdot \exp(-\alpha \cdot t) + Y \cdot \exp(-\beta \cdot t)] \cdot D' \quad \cdot \cdot \cdot \text{Eq.1-2}$$

$C_p$  は血中薬物濃度、 $X$  および  $Y$  は 2-コンパートメントモデルに関する物質収支式をラプラス変換法で解き、分布容積で割ることにより得られたハイブリッド定数（分布相および消失相）、 $\alpha$  および  $\beta$  はコンパートメント間の速度定数を複合したハイブリッド定数（分布相および消失相）、 $D'$  は、エスモロールでは 1mg/kg に対する投与量比、プロプラノロールでは 1mg に対する投与量比である。非線形最小二乗法により、 $X$  (ng/ml)、 $Y$  (ng/ml)、 $\alpha$  (hr<sup>-1</sup>) と  $\beta$  (hr<sup>-1</sup>) を求めた。

メトプロロール (p.o.) およびアテノロール (p.o.) は吸収過程のある 1-コンパートメントモデルを用いて解析した。

$$C_p = \frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d (k_a - k_e)} \cdot \{\exp(-k_a \cdot t) - \exp(-k_e \cdot t)\} \quad \cdot \cdot \cdot \text{Eq.1-3}$$

$C_p$  は血中薬物濃度、 $D$  は投与量 (ng)、 $k_a$  は吸収速度定数、 $F$  はバイオアベイラビリティ、 $V_d$  は分布容積 (ml)、 $k_e$  は消失速度定数である。非線形最小二乗法により、 $k_a$  (hr<sup>-1</sup>)、 $F/V_d$  (ml<sup>-1</sup>) と  $k_e$  (hr<sup>-1</sup>) をそれぞれ求めた。

実測値への当てはめには、MLAB (Civilized Software Inc.) プログラムを用いた。

### 1.1.2.3 標的分子結合占有率の算出

対象薬物について、上記で得られた速度論パラメータを用いて、Table 1-1 の用量、投与経路および投与時期にて投与後の血中濃度 ( $C_p$ ) 推移を算出した。ついで、 $C_p$  を入力関数として、 $\Phi_{\beta_1}$  および  $\Phi_{\beta_2}$  の時間推移を標的分子結合占有理論に基づく Eq.1-4 および Eq.1-5 を用いて求めた。

$$\Phi^{\beta_1} = \frac{C_p^f}{C_p^f + K_d^{\beta_1}} \times 100 \quad \cdot \cdot \cdot \text{Eq.1-4}$$

$$\Phi^{\beta_2} = \frac{C_p^f}{C_p^f + K_d^{\beta_2}} \times 100 \quad \cdot \cdot \cdot \text{Eq.1-5}$$

$K_d^{\beta_1}$  および  $K_d^{\beta_2}$  は  $\beta_1$  および  $\beta_2$  受容体に対する解離定数 (nM)、 $C_p^f$  は血中非結合形薬物濃度(nM)であり、標的分子近傍の薬物濃度と仮定した。また、ランジオロール、エスモロールおよびプロプラノロールについては、活性代謝物が存在するが、その薬効への寄与は少ないと報告されているため、活性代謝物については加味しなかった<sup>17)-19)</sup>。

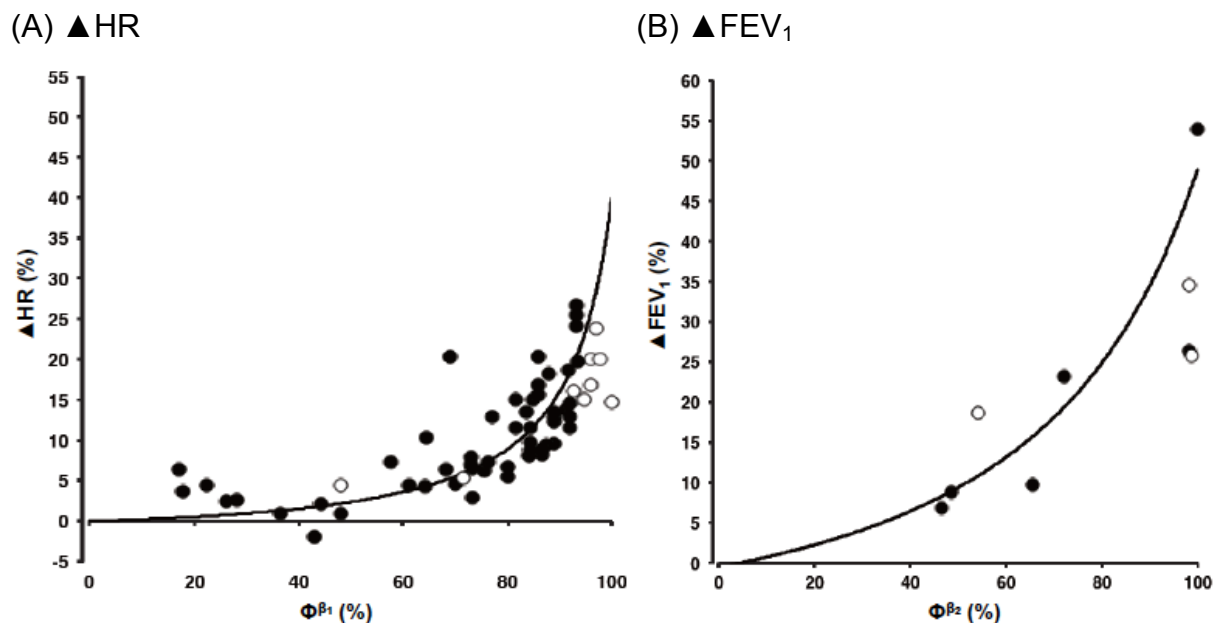
#### 1.1.2.4 三元複合体モデルに基づく臨床効果および副作用の予測

上記で求めた  $\Phi^{\beta_1}$  を Eq.1-6 に代入することにより  $\blacktriangle HR$  を算出した。また、 $\Phi^{\beta_2}$  を Eq.1-7 に代入することにより  $\blacktriangle FEV_1$  を算出した。

$$\blacktriangle HR = 458\Phi^{\beta_1} + 10^2 \times \sqrt{21\Phi^{\beta_1^2} - 4580\Phi^{\beta_1} + 2.5 \times 10^5} - 5 \times 10^4 \quad \cdots \text{Eq.1-6}$$

$$\blacktriangle FEV_1 = 769\Phi^{\beta_2} + 10^2 \times \sqrt{59.1\Phi^{\beta_2^2} - 1.54 \times 10^4 \Phi^{\beta_2} + 1 \times 10^6} - 1 \times 10^5 \quad \cdots \text{Eq.1-7}$$

これらの予測式は、既に報告されている三元複合体モデルに基づくものである<sup>20)</sup>。あらかじめ、 $\Phi^{\beta_1}$  と  $\blacktriangle HR$  および  $\Phi^{\beta_2}$  と  $\blacktriangle FEV_1$  の関係について、Eq.1-6 および Eq.1-7 による予測ラインに、対象薬物における実測値（クローズドシンボル）および対象薬物以外の実測値（オープンシンボル）をプロットし、予測の妥当性を評価した（Figure 1-1）<sup>1), 20)-26)</sup>。その結果、三元複合体モデルによる予測ラインと対象薬物の実測値は良好な対応を示し、 $\Phi^{\beta_1}$  と  $\Phi^{\beta_2}$  を用いて  $\blacktriangle HR$  と  $\blacktriangle FEV_1$  を予測できることを確認した。



**Figure 1-1** Predicted lines based on relationships between receptor occupancy ( $\Phi^{\beta_1}$  or  $\Phi^{\beta_2}$ ) and clinical efficacy (A:  $\blacktriangle$ HR) or adverse effect (B:  $\blacktriangle$ FEV<sub>1</sub>). *closed symbols* actual values of targeted drugs in this study, *open symbols* actual values of other  $\beta$ -blocking agents (A: Timolol, Acebutolol, Oxprenolol, Pindolol, Carvedilol and Bisoprolol, B: Timolol, Acebutolol, Oxprenolol and Pindolol), *solid line* predicted line<sup>1), 20)-26)</sup>

#### 1.1.2.5 臨床における効果および副作用の評価

対象薬物をTable 1-1に示す用量および用法で投与した後の臨床効果および副作用を $\blacktriangle$ HRおよび $\blacktriangle$ FEV<sub>1</sub>の経時推移から以下の基準で評価した。

CCTAにおいて徐脈目的で $\beta$ 遮断薬を投与する際、患者の目標心拍数は65回/分以下である。収集した臨床データにおける $\beta$ 遮断薬投与前の患者の心拍数は平均72回/分であったため、CCTAにおける $\beta$ 遮断薬の投与で必要な $\blacktriangle$ HRを10%以上とした<sup>1)</sup>。一方、アメリカ心臓学会（AHA）の心肺蘇生ガイドライン2005では<sup>27)</sup>、心拍数60回/分以下を循環不全の兆候としての徐脈と定義し、さらに、厚生省薬務局安全課長通知の「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（平成4年6月29日薬安第80号）」（1992）では<sup>28)</sup>、心拍数は50回/分以下を循環器系におけるグレード2以上の副作用としている（グレード1の規定はない）。そこで、本研究では、CCTAで最適な目標心拍数を60～65回/分と設定し、適切な $\blacktriangle$ HRを10～16.7%とした。また、心拍数50～60回/分、す

なわち▲HR 16.7～31%の範囲を過度な徐脈、心拍数が50回/分以下、すなわち▲HR 31%以上を重篤な徐脈とした。

呼吸器疾患患者に呼吸困難などの呼吸器系副作用を起こす▲FEV<sub>1</sub>に関しては、β遮断薬の単回経口投与時において▲FEV<sub>1</sub>が14.2%および9.6%のときに喘息死が起きたという報告<sup>29)</sup>、およびβ遮断薬の点眼液でも喘息死の報告があり<sup>30)</sup>、FEV<sub>1</sub>は低下することなく保持されていることが望ましい。そこで、適切な▲FEV<sub>1</sub>値を0%に設定した。

### 1.1.3 結果

#### 1.1.3.1 薬物動態学および薬力学的パラメータの収集

得られた結果を Table1-2 に示した<sup>1), 17), 20), 31)-36)</sup>。薬力学的パラメータとしての K<sub>i</sub> 値および K<sub>b</sub> 値は、Hoffmann et al. (2004)、Baker et al. (2005) および Yamada et al. (1995) の文献より得た<sup>20), 37), 38)</sup>。各薬物間で、血中蛋白非結合形分率、K<sub>d</sub><sup>β<sub>1</sub></sup>、K<sub>d</sub><sup>β<sub>2</sub></sup> の値は大きく相違していた。

**Table 1-2**

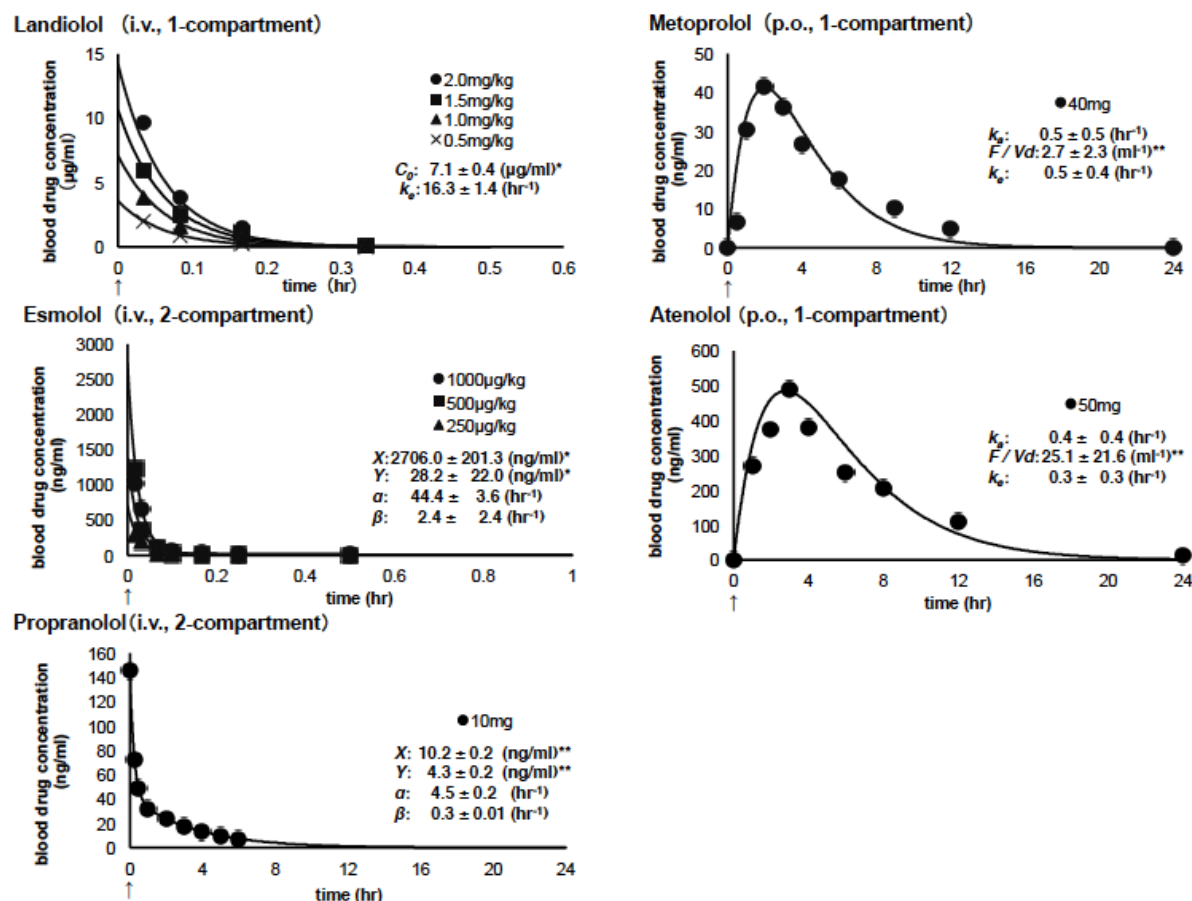
Pharmacokinetic and pharmacodynamic data of β-blocking agents used for CCTA<sup>1), 17), 20), 31)-38)</sup>

Drug	Molecular weight	Plasma unbound fraction	K <sub>d</sub> (nM)	
			β <sub>1</sub>	β <sub>2</sub>
Landiolol	509.55	0.9575 <sup>a</sup>	62.1 <sup>b</sup>	1890 <sup>b</sup>
Esmolol	295.33	0.62	151.4 <sup>c</sup>	6606.9 <sup>c</sup>
Propranolol	259.30	0.1185	1.95 <sup>c</sup>	0.63 <sup>c</sup>
Metoprolol	267.36	0.885	12.3 <sup>c</sup>	95.5 <sup>c</sup>
Atenolol	266.34	0.97	49 <sup>c</sup>	1480 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> value in serum, <sup>b</sup> K<sub>i</sub> value, <sup>c</sup> K<sub>b</sub> value

### 1.1.3.2 血中薬物濃度推移の解析

対象薬物を Table 1-1 の投与経路で投与した後の血中薬物濃度推移をコンパートメントモデルに基づいて解析した結果を Figure 1-2 に示した<sup>1), 39)-42)</sup>。いずれの薬物においても、フィッティングラインと実測値はよく対応し、得られた速度論パラメータの妥当性が示された。



**Figure 1-2** Time courses of five  $\beta$ -blocking agents after single intravenous or oral administration. *i.v.* intravenous administration, *p.o.* oral administration, *single asterisk* at 1mg/kg dose, *double asterisk* at 1mg dose, *upward arrow* taking each drug at 0 hr, *solid line* fitted line, *symbols* actual data<sup>1), 39)-42)</sup>

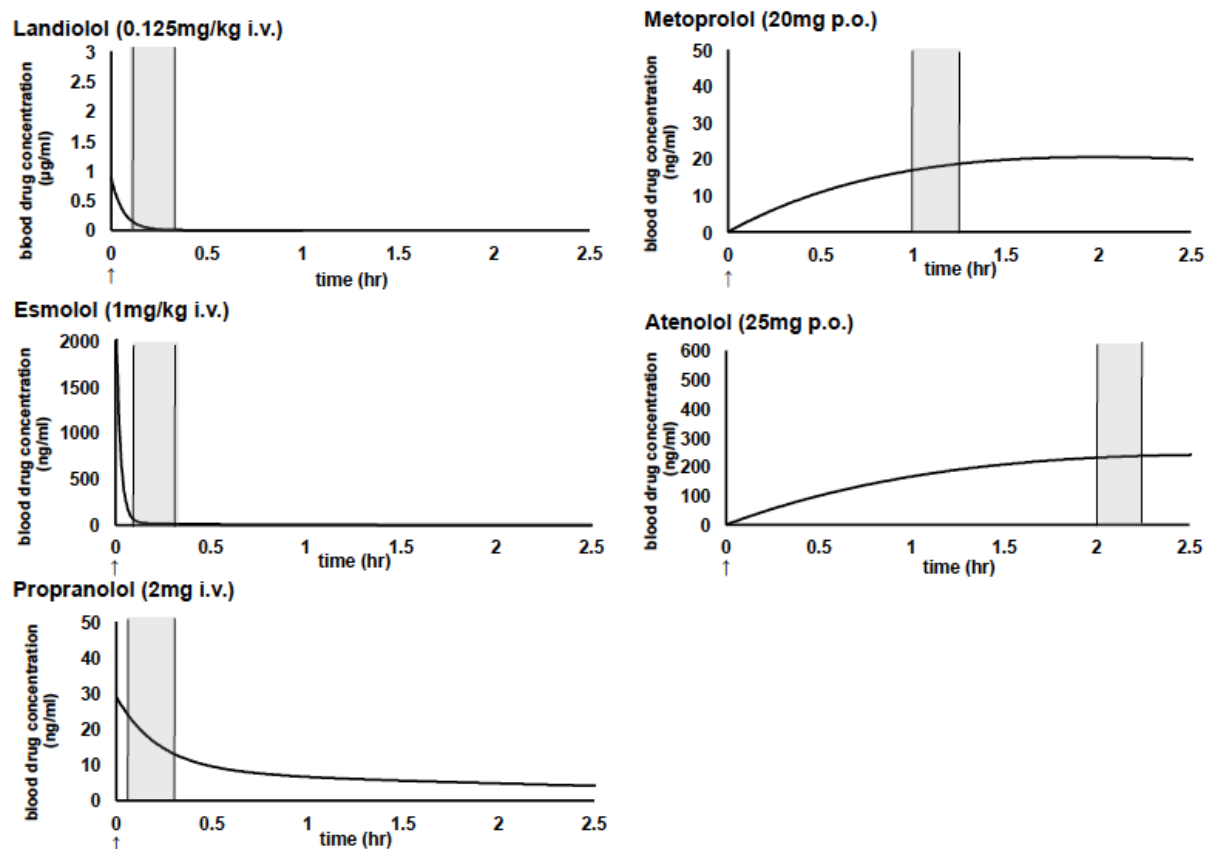
### 1.1.3.3 標的分子結合占有率の算出

得られた速度論パラメータを用い、各薬物を Table 1-1 の用量、投与経路および投

与時期で投与した時の血中薬物濃度推移を算出した結果を Figure 1-3 に示した。

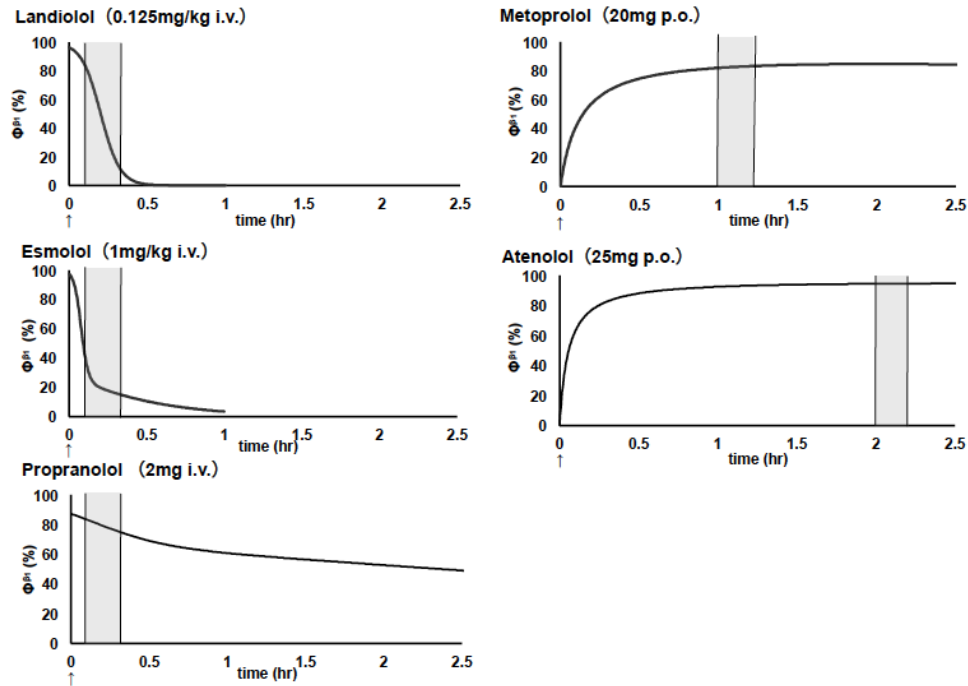
ついで、求めた血中薬物濃度推移を入力関数として、 $\Phi^{\beta_1}$  および  $\Phi^{\beta_2}$  の経時推移を算出し、Figure 1-4 に示した。図中に網掛けで示した部分は、CCTA の検査実施時間である。

$\Phi^{\beta_1}$  について、ランジオロールおよびエスモロールでは、検査開始時から終了時にかけて 87.4 から 10.6% および 55.5 から 15.0% と急激に低下するものの、プロプラノロール、メトプロロールおよびアテノロールでは、84.0 から 74.2%、82.0 から 83.4% および 94.5 から 94.6% と緩徐に推移していた。 $\Phi^{\beta_2}$  について、プロプラノロールは 90% 以上、メトプロロールおよびアテノロールでは 35% 程度と比較的高い  $\Phi^{\beta_2}$  を有していた。一方、ランジオロールおよびエスモロールの  $\Phi^{\beta_2}$  は、検査開始時こそ 18% および 3% を示していたが、検査終了時にはほぼ 0% に低下していた。

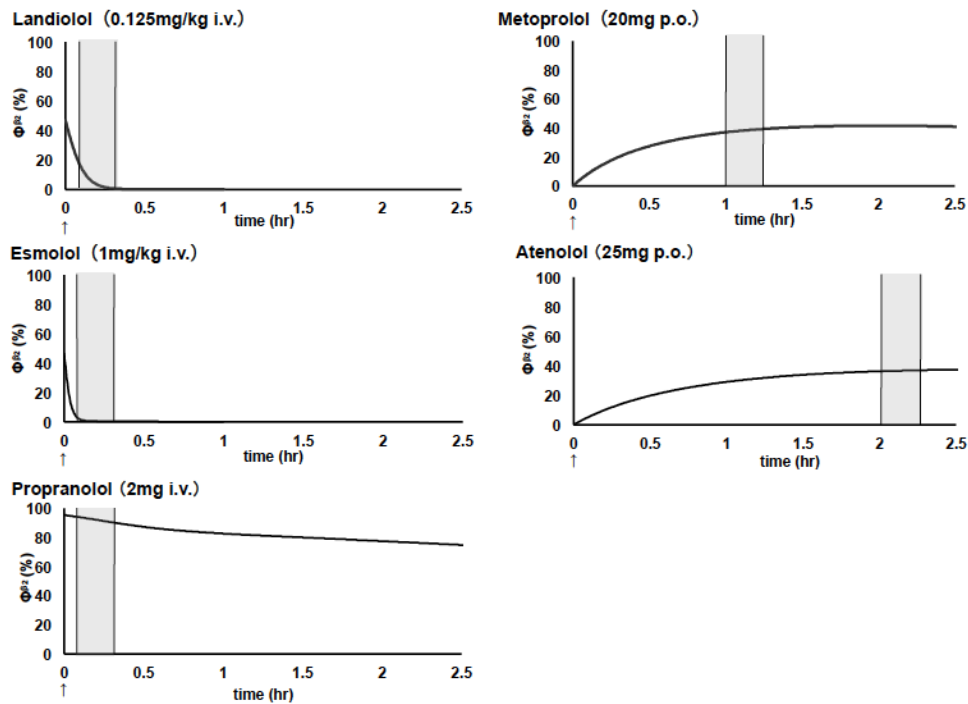


**Figure 1-3** Simulated blood concentration profiles after intravenous or oral administration of usual doses of five  $\beta$ -blocking agents used for CCTA. *i.v.* intravenous administration, *p.o.* oral administration, *upward arrow* taking each drug at 0hr, *solid line* predicted line, *solid bar* examination time period of CCTA

(A)  $\beta_1$  receptor occupancy ( $\Phi^{\beta_1}$ )



(B)  $\beta_2$  receptor occupancy ( $\Phi^{\beta_2}$ )



**Figure 1-4** Time courses of  $\beta_1$  receptor occupancy (A) and  $\beta_2$  receptor occupancy (B) of five  $\beta$ -blocking agents after intravenous or oral administration used for CCTA. *i.v.* intravenous administration, *p.o.* oral administration, *upward arrow* taking each drug at 0 hr, *solid line* predicted line, *solid bar* examination time period of CCTA

#### 1.1.3.4 臨床における効果および副作用の評価

各薬物を Table 1-1 における用量、投与経路および投与時期で静脈内あるいは経口投与後の▲HR の予測ラインを Figure 1-5A に示した。図中の網掛けの部分は、検査実施時間の範囲を示している。また、▲HR の実測値が得られたランジオロール、エスモロールおよびメトプロロールについては、その値をクローズドシンボルで示したが、予測ラインと良好に対応した<sup>1), 21), 22)</sup>。

検査開始時に▲HR が 10～16.7%得られる薬物は、ランジオロール (13.5%) およびプロプラノロール (11.0%) であった。これらの薬物の検査終了時の▲HR は、ランジオロールが 0.3%、プロプラノロールが 6.7%であった (Table 1-3)。

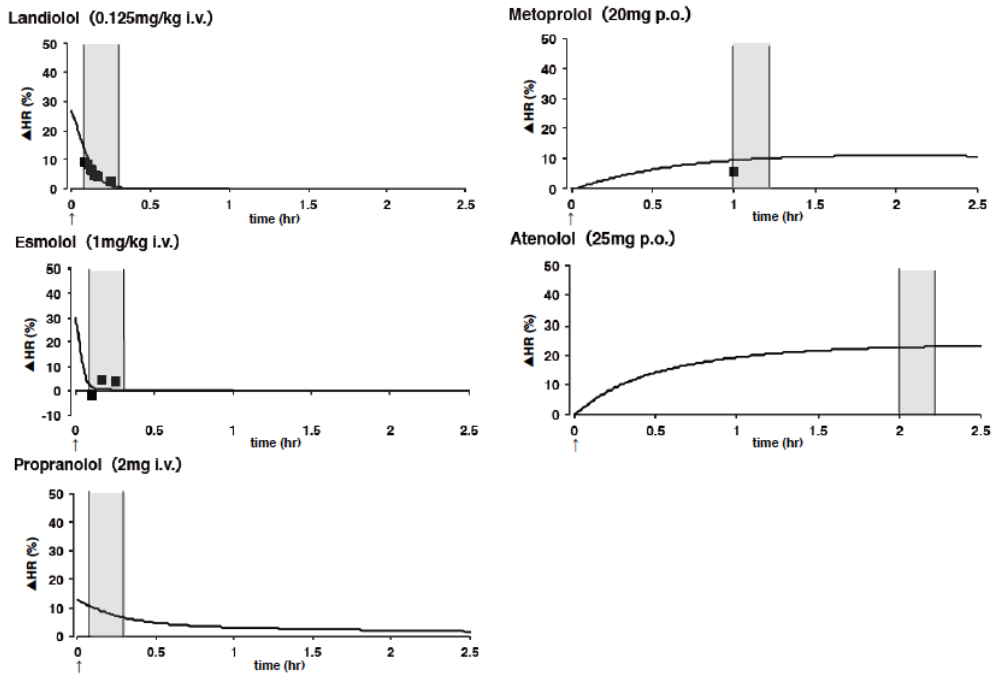
▲FEV<sub>1</sub> の予測ラインを Figure 1-5B に示した。図中の網掛けの部分は、検査実施時間の範囲を示している。

検査開始時に▲HR が 10～16.7%得られた 2 薬物の検査実施時間中の▲FEV<sub>1</sub> は、ランジオロールが 2.5 から 0.04%、プロプラノロールが 40.3 から 34.9%であった (Table 1-3)。

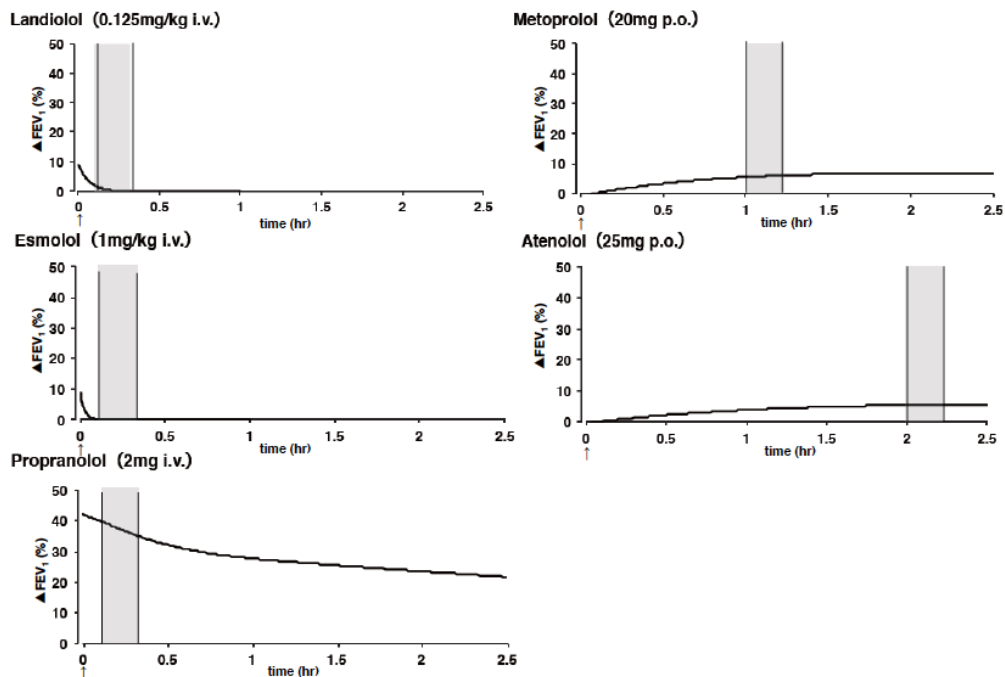
これらの結果をまとめて、Figure 1-6 に示した。CCTA で投与される薬物は、検査開始時に十分な効果を有し、検査終了時にはその効果が消失していることが理想的である。対象薬物のなかで、ランジオロールが臨床効果および副作用ともに最も理想的なプロファイルを示し、CCTA に適していることが示唆された。



(A) ▲HR



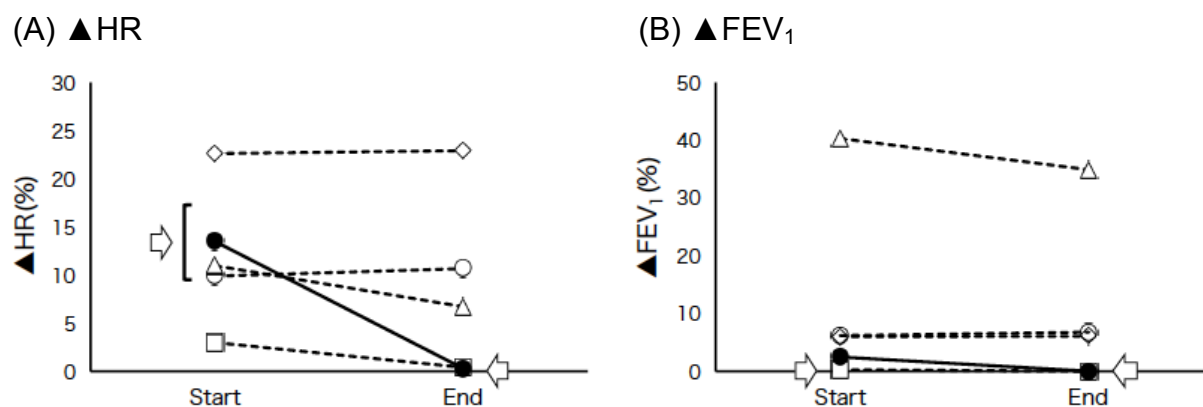
(B) ▲FEV<sub>1</sub>



**Figure 1-5** Predicted lines for clinical efficacy (A: ▲HR) and adverse effect (B: ▲FEV<sub>1</sub>) after single intravenous or oral administration of five  $\beta$ -blocking agents used for CCTA. *i.v.* intravenous administration, *p.o.* oral administration, *solid line* predicted line, *solid bar* examination time period of CCTA, *symbols* actual data, *upward arrow* taking each drug at 0 hr<sup>1), 21), 22)</sup>

**Table 1-3** ▲HR and ▲FEV<sub>1</sub> values of five β-blocking agents at start and end of CCTA

Drug	▲HR (%)		▲FEV <sub>1</sub> (%)	
	Start	End	Start	End
Landiolol	13.5	0.3	2.5	0.04
Esmolol	3.0	0.4	0.3	0.04
Propranolol	11.0	6.7	40.3	34.9
Metoprolol	9.9	10.7	6.2	6.8
Atenolol	22.6	22.9	6.0	6.1



**Figure 1-6** ▲HR (A) and ▲FEV<sub>1</sub> (B) values of five β-blocking agents at start and end of CCTA. Symbols predicted values: ● Landiolol, □ Esmolol, △ Propranolol, ○ Metoprolol, ◇ Atenolol, arrows suitable values

#### 1.1.4 考察

標的分子を介して効果を発現する薬物の場合、臨床効果や副作用を評価する共通の指標として標的分子結合占有率が有用であることが明らかになってきた<sup>20), 43)-50)</sup>。

本節では、CCTA における高心拍数時の冠動脈描出能の改善を目的とした  $\beta$  遮断薬の適正使用法を構築することを目的に、標的分子結合占有理論に基づいて対象薬物投与時における標的分子結合占有率を求め、ついで三元複合体モデルにより臨床効果および副作用を算出して検討することにより、適切な薬物および投与法に関する検討を試みた。

各薬物の血中濃度推移は、コンパートメントモデルで解析した速度論パラメータを用いて算出した<sup>1), 39)-42)</sup>。ランジオロールについては、1-コンパートメントモデルを採用した。ランジオロールの解析モデルの選択に関して、Honda et al. (2008) は、健常成人男性を対象に 2-コンパートメントモデルを用いた解析結果を報告している<sup>51)</sup>。しかし、単回投与の解析を行ったところ、1-コンパートメントモデルを用いた解析の式の適合度は  $R^2$  (決定係数) が 0.9 以上と非常に高い値を示し、2-コンパートメントモデルよりも血中薬物濃度の実測値との対応が良好であったため、1-コンパートメントモデルによる解析を行った。次に、エスモロールおよびプロプラノロールについては、それぞれ立野ら (2002) と Shand et al. (1970) による報告をもとに、2-コンパートメントモデルを用いた解析で実測値とよく対応する結果を得た<sup>39), 40)</sup>。メトプロロールは、Kishimoto et al. (1984) による報告をもとに、1-コンパートメントモデルを用いた解析を行い、実測値とよく対応する結果を得た<sup>41)</sup>。アテノロールについては、1-コンパートメントモデルを用い、実測値とよく対応する結果を得た。したがって、コンパートメントモデルの選択は妥当であると考えられる。

各薬物の血中非結合形濃度および受容体解離定数を基に、Table 1-1 の用量および投与時期で投与した後の  $\Phi^{\beta_1}$  および  $\Phi^{\beta_2}$  の時間推移を算出した。各薬物の結合占有率の時間推移は、血中薬物濃度の時間推移とは異なり、薬力学のデータをも加味しているため、共通指標として、薬物間の比較が可能となるパラメータである (Figure 1-4)。次に、 $\Phi^{\beta_1}$  と  $\Delta HR$  および  $\Phi^{\beta_2}$  と  $\Delta FEV_1$  との関係を三元複合体モデルで解析できることを確認した上で<sup>20)</sup>、 $\Delta HR$  および  $\Delta FEV_1$  の時間推移を予測した。CCTA 時における  $\Delta HR$  の実測値が得られたランジオロール、エスモロールおよびメトプロロールについて、実測値と予測ラインは良好な対応を示し、本予測式で対象薬物の臨床効果が予測できることの妥当性が示された。最適な臨床効果を  $\Delta HR 10 \sim 16.7\%$  と設定した。ランジオロールでは、検査開始時に十分な効果 (13.5%) が得られ、検査終了時には効

果がほぼ消失することが予測された (Figure 1-6)。エスモロールおよびメトプロロールでは、検査開始時に効果が十分に得られず (3.0%および9.9%)、プロプラノロールでは、十分な効果 (11.0%) が得られるが、検査終了時に 6.7%が残存し検査後も効果が遷延することが予測された。また、アテノロールは過度の徐脈 (22.6%) を起こし、検査終了時にもその作用が維持 (22.9%) されていた。このため、ランジオロールが CCTA 時の徐脈に適していることが理論的に示された。

一方、呼吸器系副作用の観点から、CCTA の検査実施時間を通じて ▲FEV<sub>1</sub> は 0% であることが望ましい。検査開始時の ▲HR が 10~16.7%を示したランジオロールおよびプロプラノロールにおいて、検査開始時から終了時の ▲FEV<sub>1</sub> は各々 2.5 から 0.04% および 40.3 から 34.9%であり、プロプラノロールが呼吸器系副作用を引き起こす可能性が高いことが予測された。これらの結果から、ランジオロールは過度の徐脈、徐脈の遷延化、FEV<sub>1</sub> 低下などの副作用発現の観点からも CCTA 時の徐脈に適していることが理論的に示された。

以上、CCTA における  $\beta$  遮断薬の臨床効果および副作用を、標的分子結合占有率と三元複合体モデルにより評価できることを示した。また、対象とした 5 種類の  $\beta$  遮断薬のうち、ランジオロールが効果および副作用の面から最適な薬物であることを示唆した。

## 1.2 ランジオロールの種々の投与法における臨床効果および副作用に関する検討

### 1.2.1 背景および目的

第1節で、CCTAにおいてランジオロールが最も適した $\beta$ 遮断薬であることを示した。しかし、撮影可能時間の延長等により、ランジオロールでは造影に十分な徐脈効果が得られないことがある<sup>52), 53)</sup>。

この対処法として、ランジオロールの用量を2～3倍にした投与法やランジオロールとメトプロロールを併用した投与法が臨床で用いられている<sup>52)-54)</sup>。しかし、これまでにその臨床効果および副作用について定量的な検討を試みた報告はない。そこで本節では、ランジオロールの種々の投与法における臨床効果および副作用に関して検討を行い、その妥当性の有無を評価した。

### 1.2.2 方法

#### 1.2.2.1 解析の対象とする投与法

CCTAにおける種々の投与法として、ランジオロールの常用量(0.125mg/kg)を2倍の0.25mg/kgあるいは3倍の0.375mg/kgにして検査5分前に静脈内投与する方法およびメトプロロール 20mg を検査 60 分前に経口投与した後、ランジオロール 0.125mg/kg を5分前に静脈内投与する方法を対象とした<sup>52)-54)</sup>。

#### 1.2.2.2 標的分子結合占有率の算出

第1節、1.1.3.2の血中薬物濃度推移の解析で得られた速度論パラメータをもとに、各投与法について、 $\Phi^{\beta_1}$ および $\Phi^{\beta_2}$ を算出した。なお、ランジオロールの用量を増加させた投与法においては、血中濃度に用量比例性が認められたため(Figure 1-2)、前節に示したEq.1-4およびEq.1-5の式を用いて $\Phi^{\beta_1}$ および $\Phi^{\beta_2}$ を算出した。また、メトプロロールとランジオロールの併用投与においては、Eq.1-8およびEq.1-9の競合阻害を加味した式を用いた。

$$\Phi^{\beta_1} = \left\{ \frac{D_L}{K_{dL}^{\beta_1} \times \left(1 + \frac{D_M}{K_{dM}^{\beta_1}}\right) + D_L} + \frac{D_M}{K_{dM}^{\beta_1} \times \left(1 + \frac{D_L}{K_{dL}^{\beta_1}}\right) + D_M} \right\} \times 100 \quad \dots \text{Eq.1-8}$$

$$\Phi^{\beta_2} = \left\{ \frac{D_L}{K_{dL}^{\beta_2} \times \left(1 + \frac{D_M}{K_{dM}^{\beta_2}}\right) + D_L} + \frac{D_M}{K_{dM}^{\beta_2} \times \left(1 + \frac{D_L}{K_{dL}^{\beta_2}}\right) + D_M} \right\} \times 100 \quad \dots \text{Eq.1-9}$$

$K_{dL}^{\beta_1}$  および  $K_{dM}^{\beta_1}$  は  $\beta_1$  受容体に対するランジオロール (L) およびメトプロロール (M) の解離定数 (nM)、 $K_{dL}^{\beta_2}$  および  $K_{dM}^{\beta_2}$  は  $\beta_2$  受容体に対する各々の解離定数 (nM)、 $D_L$  および  $D_M$  は受容体近傍の各々の薬物濃度であり、その値として血中非結合形薬物濃度 (nM) を用いた。

### 1.2.2.3 臨床における効果および副作用の評価

臨床効果および副作用の時間推移を、1.2.2.2 で得られた  $\Phi^{\beta_1}$  および  $\Phi^{\beta_2}$  の経時変化から前節 Eq.1-6 および Eq.1-7 を用いて予測し評価した。前節と同様に、CCTA における  $\beta$  遮断薬の投与で適切な  $\Delta HR$  を 10～16.7% および  $\Delta FEV_1$  を 0% とした。

## 1.2.3 結果

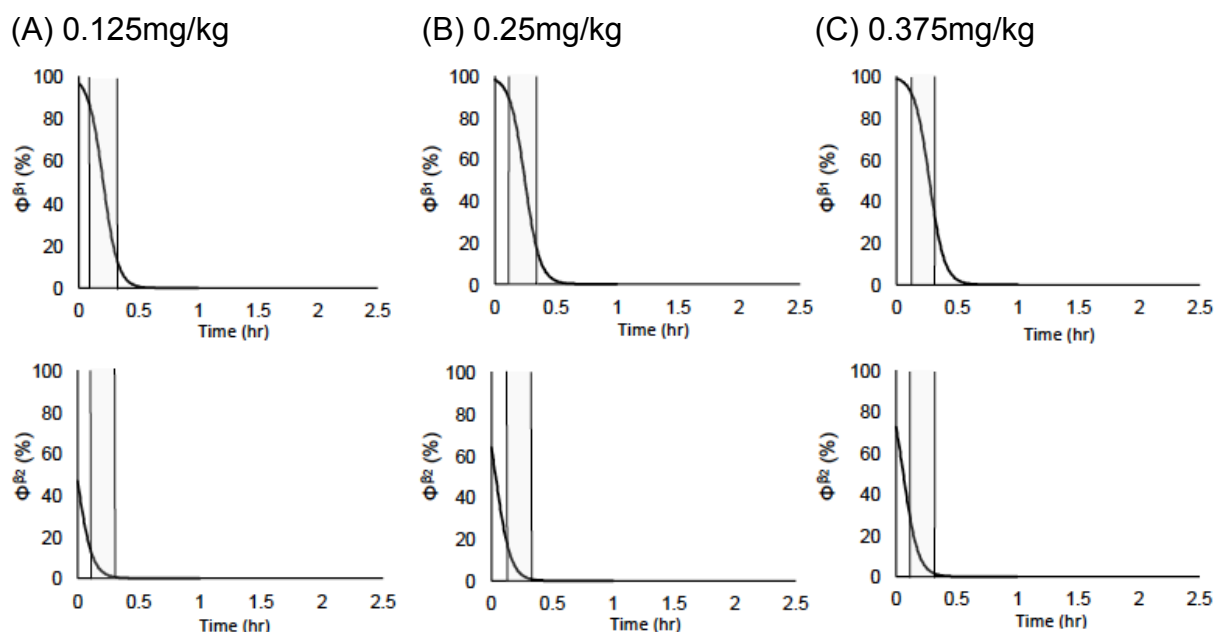
### 1.2.3.1 標的分子結合占有率の算出

#### 1.2.3.1.1 ランジオロール 2 倍量および 3 倍量投与

ランジオロールの 0.125mg/kg、0.25mg/kg および 0.375mg/kg を投与後の  $\Phi^{\beta_1}$  および  $\Phi^{\beta_2}$  の経時推移を算出した結果を Figure 1-7 に示した。図中に網掛けで示した部分は、CCTA の検査実施時間を示している。

$\Phi^{\beta_1}$  および  $\Phi^{\beta_2}$  のいずれにおいても、検査開始時には高い  $\Phi$  を示し、検査終了時には低い  $\Phi$  を示すという様相は同じであるものの、開始時には、常用量投与時、2 倍投与時および 3 倍投与時の  $\Phi^{\beta_1}$  は 87.5%、93.3% および 95.5% となり、常用量投与時と

3 倍投与時の  $\Phi^{\beta_1}$  の比は、1.1 倍であった。 $\Phi^{\beta_2}$  は 18.5%、31.2% および 40.5% となり、その比は 2.2 倍となった。一方、検査終了時には、常用量投与時、2 倍投与時および 3 倍投与時の  $\Phi^{\beta_1}$  は 10.6%、19.2% および 26.3% となり、その比は 1.0、1.8 および 2.5 倍であった。 $\Phi^{\beta_2}$  は 0.4%、0.8% および 1.2% であり、その比は 1.0、2.0 および 3.0 倍であった。

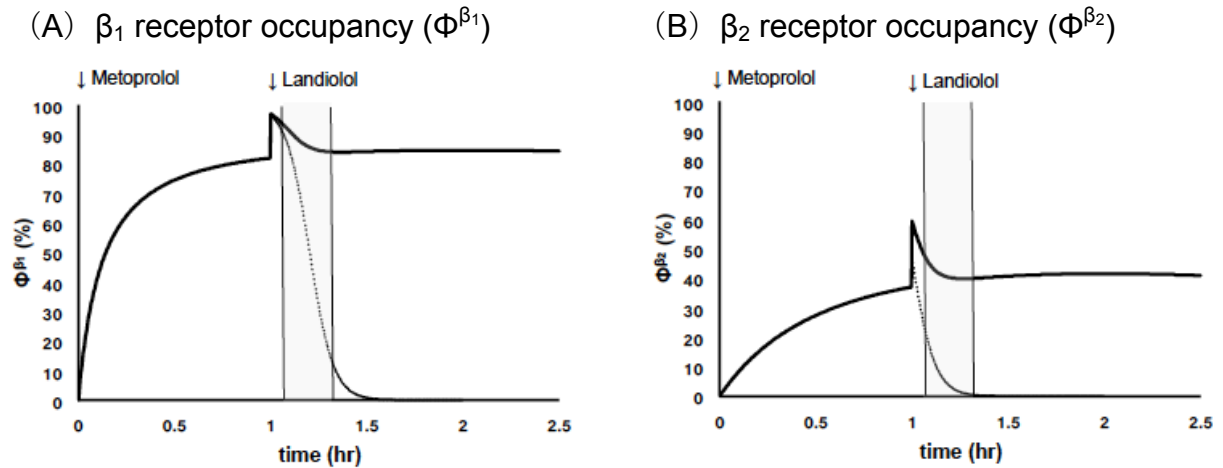


**Figure 1-7** Time courses of  $\beta_1$  receptor occupancy (upper row:  $\Phi^{\beta_1}$ ) and  $\beta_2$  receptor occupancy (lower row:  $\Phi^{\beta_2}$ ) of three amounts of Landiolol after intravenous administration used for CCTA. *solid line* predicted line, *solid bar* examination time period of CCTA

#### 1.2.3.1.2 メトプロロール併用投与

メトプロロール 20mg 投与後、ランジオロール 0.125mg/kg を投与したときの  $\Phi^{\beta_1}$  および  $\Phi^{\beta_2}$  の経時推移を算出し、Figure 1-8 に示した。図中の網掛け部分は、CCTA の検査実施時間、点線はランジオロール 0.125mg/kg を単独で単回投与した値を示している。

メトプロロールを併用することで、検査開始時の  $\Phi^{\beta_1}$  は 92.1% (単独投与時 87.4%) となり、1.1 倍に増大した。一方、 $\Phi^{\beta_2}$  は 45.6% (単独投与時 18.5%) となり、2.5 倍に増大した。検査終了時の  $\Phi^{\beta_1}$  は 83.7% (単独投与時 10.6%) となり、7.9 倍に増大した。一方、 $\Phi^{\beta_2}$  は 40.0% (単独投与時 0.4%) となり、100 倍に増大した。



**Figure 1-8** Time courses of  $\beta_1$  receptor occupancy (A:  $\Phi^{\beta_1}$ ) and  $\beta_2$  receptor occupancy (B:  $\Phi^{\beta_2}$ ) of Metoprolol (20mg) and Landiolol (0.125mg/kg) or Landiolol only (0.125mg/kg) after administration used for CCTA. *downward arrow* taking each drug, *solid line* Metoprolol and Landiolol, *dotted line* Landiolol only, *solid bar* examination time period of CCTA

### 1.2.3.2 臨床における効果および副作用の評価

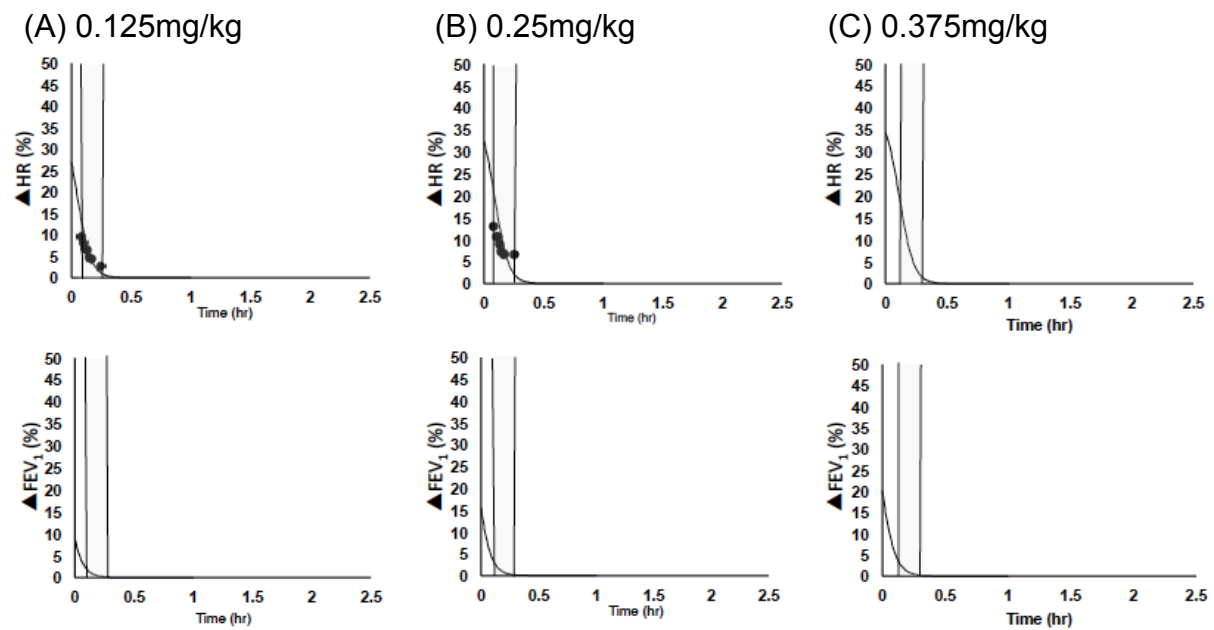
#### 1.2.3.2.1 ランジオロール 2 倍量および 3 倍量投与

ランジオロールの常用量 (0.125mg/kg)、2 倍量 (0.25mg/kg) および 3 倍量 (0.375mg/kg) を投与時の  $\blacktriangle$ HR および  $\blacktriangle$ FEV<sub>1</sub> の予測ラインと得られた実測値を Figure 1-9 に示した<sup>1)</sup>。  $\blacktriangle$ HR については、0.125mg/kg および 0.25mg/kg において報告されている実測値と良好な対応が得られた。

Figure 1-10 には、ランジオロールの 0.125mg/kg、0.25mg/kg および 0.375mg/kg を投与時の  $\blacktriangle$ HR および  $\blacktriangle$ FEV<sub>1</sub> について、検査開始時および検査終了時の予測値を示した。  $\blacktriangle$ HR は、それぞれ 13.5 から 0.25%、20.4 から 0.52% および 24.5 から 0.81% となった。目標とする  $\blacktriangle$ HR は 10~16.7% であるので、2 倍量投与時および 3 倍量投与時の検査開始時の  $\blacktriangle$ HR は、それ以上の値を示し、心拍が下がりすぎることが予測された。ついで、10%以上の  $\blacktriangle$ HR を有する効果持続時間を比較すると、常用量投与時では検査開始後 1.5 分、2 倍量投与時で 4.0 分、3 倍量投与時で 5.5 分と延長することが予測された。この結果、2 倍量および 3 倍量投与では、効果の持続は得られるものの、過度な徐脈を起こし、適切でないことが示された。

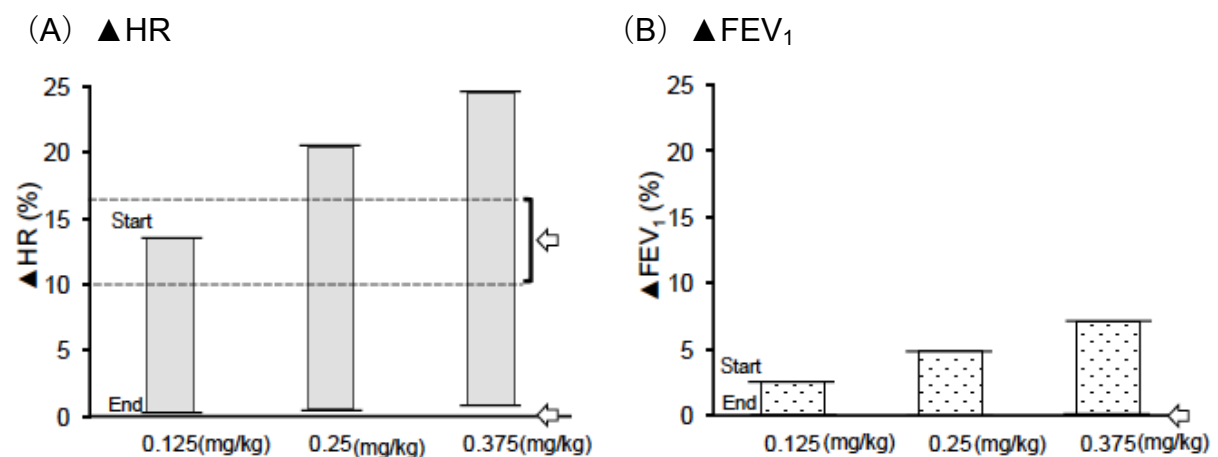
一方、  $\blacktriangle$ FEV<sub>1</sub> は、それぞれ 2.5 から 0.04%、4.9 から 0.09% および 7.1 から 0.13%





**Figure 1-9** Predicted lines for clinical efficacy (upper row: ▲HR) and adverse effect (lower row: ▲FEV<sub>1</sub>) after single administration of three amounts of Landiolol used for CCTA. *symbols* actual values, *solid line* predicted line, *solid bar* examination time period of CCTA<sup>1)</sup>

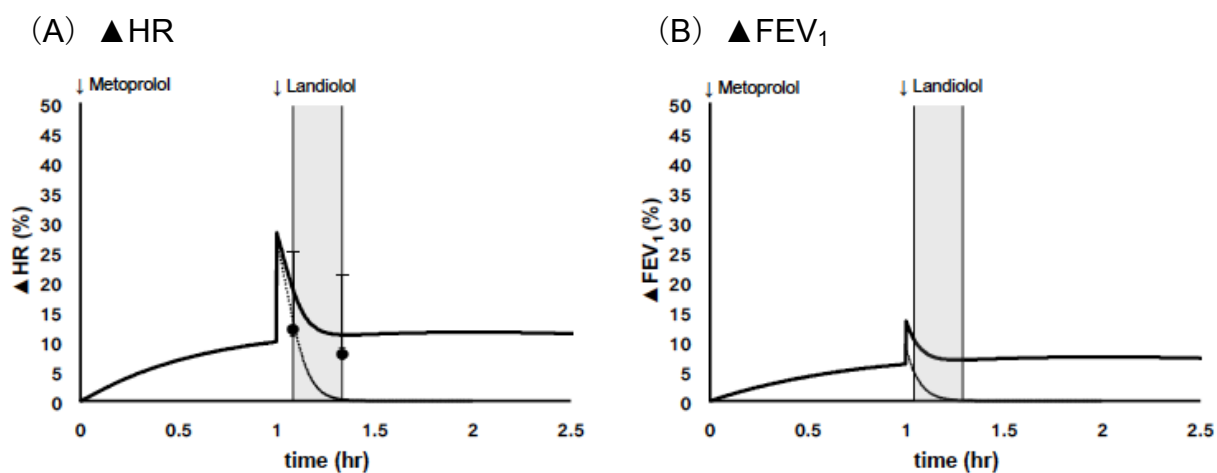
となり、用量増加に伴い、呼吸器系副作用の危険性も増大することが予測された。検査開始時の常用量投与時と2倍量および3倍量投与時の▲FEV<sub>1</sub>の比は、2.8倍および3.3倍となり、3倍量投与時の呼吸器系副作用の危険性は、常用量投与時と比較して、3倍以上となることが予測された。



**Figure 1-10** The change of predicted values for clinical efficacy (A: ▲HR) and adverse effect (B: ▲FEV<sub>1</sub>) after single administration of three amounts of Landiolol used for CCTA. *arrows* suitable value

### 1.2.3.2.2 メトプロロール併用投与

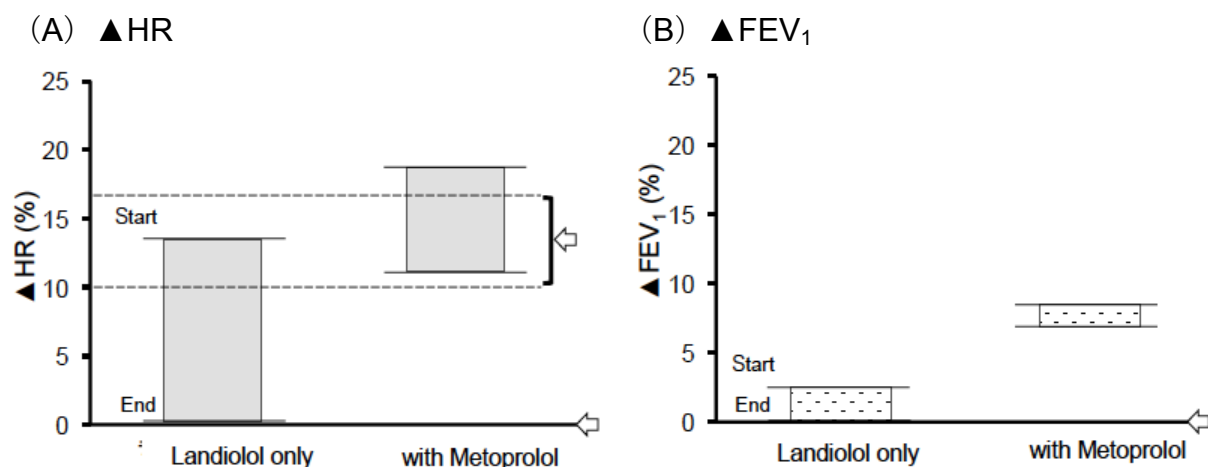
メトプロロール 20mg 併用時の▲HR と▲FEV<sub>1</sub> の予測ラインと得られた実測値を Figure 1-11 に示した。なお、Figure 1-11 中のシンボルはメトプロロール平均 22mg を投与したときの実測値を示しており、予測ラインと実測値は対応した<sup>54)</sup>。図中の網掛け部分は、CCTA の検査実施時間、点線はランジオロール 0.125mg/kg を単独で投与した値を示している。



**Figure 1-11** Predicted lines for clinical efficacy (A: ▲HR) and adverse effect (B: ▲FEV<sub>1</sub>) after administration of Metoprolol (20mg) and Landiolol (0.125mg/kg) or Landiolol (0.125mg/kg) only used for CCTA *symbols* actual values, *solid line* Metoprolol and Landiolol, *dotted line* Landiolol only, *solid bar* examination time period of CCTA

Figure 1-12 には、ランジオロール単独投与時とメトプロロール併用時の▲HR および▲FEV<sub>1</sub>について、検査開始時および検査終了時の予測値を示した。

検査開始時から検査終了時に渡る▲HR は、ランジオロール単独投与時で 13.5 から 0.25%、メトプロロール併用時で 18.7 から 11.1%と変化し、メトプロロール併用時には心拍が下がりすぎ、検査終了後にも効果が遷延する可能性が示唆された。一方▲FEV<sub>1</sub>は、ランジオロール単独投与時で 2.5 から 0.04%、メトプロロールを併用時で 8.5 から 6.9%となり、メトプロロール併用時の呼吸器系副作用の危険性は、ランジオロール単独投与時と比較して、3.4 倍高くなる可能性が示唆された。



**Figure 1-12** The change of predicted values for clinical efficacy (A: ▲HR) and adverse effect (B: ▲FEV<sub>1</sub>) after administration of Metoprolol (20mg) and Landiolol (0.125mg/kg) or Landiolol (0.125mg/kg) only used for CCTA. arrows suitable value

#### 1.2.4 考察

本節では、CCTA 時のランジオロールの種々の投与法における臨床効果および副作用に関して検討することにより、適切な投与法に関する検討を試みた。

ランジオロール 0.125mg/kg および 0.25mg/kg 投与時のデータにおいて、▲HR の実測値と予測ラインは良好な対応を示し、本予測法が妥当であることが示された。検査開始時の▲HR は、0.125mg/kg 投与時には 13.5%の十分な効果（10～16.7%）が得られた。しかし、0.25mg/kg および 0.375mg/kg 投与時では 20.4%および 24.5%となり、過度な徐脈を引き起こすことが示唆された。メトプロロール併用投与時においても、▲HR の実測値と予測ラインは良好な対応を示し、解析が妥当であることが示された。メトプロロール併用投与時の検査開始時には▲HR は 18.7%となり、過度な徐脈を引き起こすことが示唆された。また、メトプロロール併用投与時では、検査終了時においても▲HR が十分に残存しているため、検査終了後にも徐脈を持続的に引き起こすことが示唆された。

▲FEV<sub>1</sub> の予測値を検討したところ、ランジオロールの常用量、2 倍量および 3 倍量投与の検査開始時から検査終了時の値は、それぞれ 2.5 から 0.04%、4.9 から 0.09% および 7.1 から 0.13%となり、用量の増大に伴って▲FEV<sub>1</sub> も増大し一過性の呼吸器系副作用の発現危険性が高まることが示された。メトプロロール併用投与については、▲FEV<sub>1</sub> の最高値は 2.5%から 8.5%に増加し、一過性の呼吸器系副作用の発現危険性

が 3.4 倍に高まることが示された。

以上より、2 倍量および 3 倍量投与においては、効果が強く発現し、副作用の危険性も高くなること、また、メトプロロール併用投与においてはランジオロール単独投与より強く効果が強く発現するばかりではなく、効果が遷延し、副作用の危険性も高いことが示され、ランジオロール常用量 (0.125mg/kg) の単独投与が妥当であることが示唆された。

### 1.3 小括

CCTA における  $\beta$  遮断薬の臨床効果および副作用を、標的分子結合占有理論と三元複合体モデルにより予測できることを示した。対象とした 5 種類の  $\beta$  遮断薬 (ランジオロール、エスモロール、プロプラノロール、メトプロロールおよびアテノロール) のうち、検査開始時に  $\blacktriangle$ HR13.5% が得られ、終了時には 0.25% まで低下し、さらに検査中の  $\blacktriangle$ FEV<sub>1</sub> が最も低く (0.04~2.5%) 呼吸器系副作用の危険性が低いランジオロールが最適な薬物であることを示した。また、最適な検査可能時間の数分の延長を目的に、ランジオロールの増量またはメトプロロールの併用を行うことは、検査中の徐脈および呼吸器系副作用の発現可能性が高くなり、ランジオロールの常用量単独投与時を上回る有益性に乏しいことを示唆した。

## 第2章 慢性心不全におけるβ遮断薬の適正使用法に関する検討

### 2.1 背景および目的

慢性心不全は、心筋障害によるポンプ機能の低下により、末梢主要臓器の酸素需要量に相当する血液量を絶対的あるいは相対的に拍出できない慢性の状態のことである。これにより、肺または体静脈系あるいはその両系がうっ血し、日常生活に支障をきたす。慢性心不全の診断には、収縮機能評価の指標として、左室駆出率（Left Ventricular Ejection Fraction; LVEF）が一般的に用いられている。健康成人のLVEFの正常値は、 $67\pm 8\%$ であり、 $40\sim 50\%$ を下回った場合は収縮不全とされる<sup>10), 55)</sup>。また、心不全治療薬の臨床試験でも、LVEFの増加を効果の指標の一つとして用いている。慢性心不全の治療には、NYHA分類I度から、アンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）やATII受容体拮抗薬（ARB）およびβ遮断薬が用いられる<sup>10)</sup>。β遮断薬は、心機能を抑制するために、以前は慢性心不全には禁忌とされていた。しかし、Waagstein et al.（1975）によって、拡張型心筋症に起因する慢性心不全に対してβ遮断薬の有用性が報告されたことを受け、1990年代には大規模臨床試験が行われ、死亡率の低下や心不全の改善などの有用性が示され、現在ではβ遮断薬が積極的に用いられている<sup>56), 57)</sup>。我が国の慢性心不全治療ガイドラインに示されている経口β遮断薬とその開始用量、最小維持用量および最大維持用量をTable 2-1に示した<sup>10), 58), 59)</sup>。

**Table 2-1** Oral β-blocking agents used clinically for chronic heart failure<sup>10), 58), 59)</sup>

Drug	Initial dose (mg/day)	Maintenance dose (mg/day)		Dose ratio (Initial / Maintenance)
		Minimum	Maximum	
Carvedilol	2.5	5	20	0.125
Bisoprolol	0.625	1.25	5	0.125
Metoprolol	15	30	120	0.125

ガイドラインには、承認されているカルベジロールおよびビソプロロールのほか、メトプロロールも記されている。慢性心不全に対するβ遮断薬の治療では、開始時から維持用量を投与すると、心不全症状の悪化がみられる可能性がある。そこで、最大維持用量の1/8（0.125）倍という、ごく少量から投与を開始し、1～2週間以上ごとに患者の容態に応じて倍量に増量し、4週間以上かけて維持用量を定め、そのまま継続させることを標準投与法としている<sup>58)-60)</sup>。しかし、これらβ遮断薬の選択や用量お

よび用法に関する理論的解析はなされていない。本章では、慢性心不全における  $\beta$  遮断薬の適正使用法の検討を目的に、薬物動態学および薬力学を加味した理論的解析を試みた。

## 2.2 方法

### 2.2.1 薬物動態学および薬力学的パラメータの収集

カルベジロール、ビソプロロールおよびメトプロロールの3薬物を対象に、解析に必要な薬物動態学および薬力学的パラメータを各薬物の医療用医薬品添付文書、承認申請資料概要および論文より抽出した。収集したパラメータは、分子量、血中非結合形分率、単回投与時における血中薬物濃度推移、 $\beta_1$  および  $\beta_2$  受容体に対する解離定数  $K_d$  値である。

### 2.2.2 各薬物の繰り返し投与時の標的分子平均結合占有率の算出

得られたデータを基に、対象薬物について、Table 2-1 の用量にて繰り返し投与時の定常状態における  $\beta_1$  および  $\beta_2$  受容体に対する平均結合占有率 ( $\Phi_{ss}^{\beta_1}$  および  $\Phi_{ss}^{\beta_2}$ ) (%) を、Eq.2-1 および Eq.2-2 を用いて算出した。

$$\Phi_{ss}^{\beta_1} = \frac{C_{ss}^f}{C_{ss}^f + K_d^{\beta_1}} \times 100 \quad \dots \text{Eq.2-1}$$

$$\Phi_{ss}^{\beta_2} = \frac{C_{ss}^f}{C_{ss}^f + K_d^{\beta_2}} \times 100 \quad \dots \text{Eq.2-2}$$

ここでは、 $\Phi_{ss}^{\beta_1}$  および  $\Phi_{ss}^{\beta_2}$  は  $\beta_1$  および  $\beta_2$  受容体平均結合占有率 (%)、 $K_d^{\beta_1}$  および  $K_d^{\beta_2}$  は  $\beta_1$  および  $\beta_2$  受容体に対する解離定数 (nM)、 $C_{ss}^f$  は定常状態における血中非結合形薬物濃度 (nM) であり、受容体近傍の薬物濃度と仮定した。また、いずれの薬物も活性代謝物が認められているが、薬効には寄与しないと報告されているため、活性代謝物については加味しなかった<sup>58), 59), 61)</sup>。

### 2.2.3 $\beta_1$ 受容体平均結合占有率と臨床効果の関係

2.2.2 で算出した  $\Phi_{ss}^{\beta_1}$  と慢性心不全における臨床効果の関係を検討した。本研究では、臨床効果を LVEF の増加率（以下、LVEF 増加率）とした。LVEF 増加率は、文献より  $\beta$  遮断薬の投与開始前と維持投与期の LVEF の実測値を収集し、その差より算出して得た。LVEF の実測値を収集するにあたり、NYHA 心機能分類Ⅱ度ないしⅢ度の慢性心不全を有する患者から得られたデータを対象とした。

### 2.2.4 $\beta_1$ 受容体およびリアノジン 2 受容体を考慮した臨床効果の評価

カルベジロールには、他の  $\beta$  遮断薬と異なり、筋小胞体膜上のリアノジン 2 受容体に対する直接作用が臨床効果の一部に関与していると報告されている<sup>62)</sup>。そのため、 $\beta$  遮断薬による LVEF 改善効果には、心筋細胞膜上の  $\beta_1$  受容体を介する機序と心筋細胞内のリアノジン 2 受容体に直接的に作用する機序が考えられる。そこで、 $\beta$  遮断薬の投与によって得られる臨床効果についてモデルを構築し、Eq.2-3 に示した。

$$\begin{aligned} \text{LVEF increase rate (\%)} &= E_{\max}^{\beta_1} \times \frac{\Phi_{ss}^{\beta_1}}{100} + E_{\max}^{\text{Ry}} \times \frac{\text{Iss}^{\text{Ry}}}{100} \\ &= E_{\max}^{\beta_1} \times \frac{\Phi_{ss}^{\beta_1}}{100} + E_{\max}^{\text{Ry}} \times \frac{K_d^{\beta_1} \times \frac{\Phi_{ss}^{\beta_1}}{100}}{\left\{ K_d^{\beta_1} \times \frac{\Phi_{ss}^{\beta_1}}{100} + K_d^{\text{Ry}} \times \left( 1 - \frac{\Phi_{ss}^{\beta_1}}{100} \right) \right\}} \cdots \text{Eq.2-3} \end{aligned}$$

$E_{\max}^{\beta_1}$  は薬物が  $\beta_1$  受容体を介して得られる最大効果、 $\Phi_{ss}^{\beta_1}$  は定常状態における  $\beta_1$  受容体平均結合占有率（%）、 $E_{\max}^{\text{Ry}}$  は薬物がリアノジン 2 受容体に直接的に作用することで得られる最大効果、 $\text{Iss}^{\text{Ry}}$  は定常状態におけるリアノジン 2 受容体が直接的に関与する LVEF 抑制作用に対する平均阻害率（%）、 $K_d^{\beta_1}$  は各薬物の  $\beta_1$  受容体に対する解離定数（nM）、 $K_d^{\text{Ry}}$  は各薬物の 50% 阻害定数（nM）である。各薬物の実測値に Eq.2-1 および Eq.2-3 を非線形最小二乗法により同時に当てはめ、 $E_{\max}^{\beta_1}$ 、 $E_{\max}^{\text{Ry}}$  および各薬物の  $K_d^{\text{Ry}}$  ( $K_d^{\text{Ry-Car}}$ 、 $K_d^{\text{Ry-Bis}}$ 、 $K_d^{\text{Ry-Met}}$ ) をそれぞれ求めた。データ解析には、MLAB (Civilized Software Inc.) プログラムを用いた。

### 2.2.5 $\beta$ 遮断薬の投与量と臨床効果の関係

上記で得られたパラメータを用いて、 $\beta$  遮断薬の投与量と臨床効果の関係を算出して検討した。各薬物の投与量については、Table 2-1 に準拠した。

### 2.2.6 $\beta$ 遮断薬の投与量と副作用の関係

心血管系副作用として平均心拍数低下率（平均 $\Delta$ HR）、呼吸器系副作用として平均1秒努力性呼気量（1秒量）低下率（平均 $\Delta$ FEV<sub>1</sub>）を指標とし、第1章の Eq.1-6 および Eq.1-7 を用いて、投与量との関係を算出して検討した。各薬物の投与量については、Table 2-1 に準拠した。

## 2.3 結果

### 2.3.1 薬物動態学および薬力学的パラメータの収集

収集したパラメータを Table 2-2 に示した<sup>33), 34), 58), 59), 61), 63), 64)</sup>。各薬物間で、血中蛋白非結合形分率、 $K_d^{\beta_1}$  値および  $K_d^{\beta_2}$  値に大きな相違が見られていた。なお、 $K_d$  値に関しては、3 薬物を同時に検討している Baker. JG (2005) の報告値を用いた<sup>38)</sup>。

**Table 2-2** Pharmacokinetic and pharmacodynamic data of  $\beta$ -blocking agents used for chronic heart failure<sup>33), 34), 58), 59), 61), 63), 64)</sup>

Drug	Molecular weight	Plasma unbound fraction	$K_d$ (nM)	
			$\beta_1$	$\beta_2$
Carvedilol	406.47	0.0485 <sup>†</sup>	1.78 <sup>a</sup>	0.4 <sup>a</sup>
Bisoprolol	325.45	0.705 <sup>†</sup>	14.8 <sup>a</sup>	199.5 <sup>a</sup>
Metoprolol	267.36	0.885	56.0 <sup>a</sup>	128.8 <sup>a</sup>

<sup>†</sup> value in serum <sup>a</sup> calculated by  $pK_d$



### 2.3.2 各薬物の繰り返し投与後の標的分子平均結合占有率の算出

各薬物の開始用量、最小維持用量および最大維持用量を繰り返し投与した時の、定常状態における血中薬物濃度 ( $C_{ss}$ )、 $\beta_1$  および  $\beta_2$  受容体に対する平均結合占有率 ( $\Phi_{ss}^{\beta_1}$  および  $\Phi_{ss}^{\beta_2}$ ) を算出した結果を Table 2-3 に示した。

**Table 2-3** The average non-protein bound blood concentration of drug at steady state ( $C_{ss}^f$ ) and the average  $\beta_1$  receptor occupancies (A:  $\Phi_{ss}^{\beta_1}$ ) and  $\beta_2$  receptor occupancies (B:  $\Phi_{ss}^{\beta_2}$ ) for initial, minimum maintenance and maximum maintenance dose of three  $\beta$ -blocking agents used clinically for chronic heart failure

#### A: Average $\beta_1$ receptor occupancy ( $\Phi_{ss}^{\beta_1}$ )

Drug	$C_{ss}^f$ (nM)			$\Phi_{ss}^{\beta_1}$ (%)		
	Initial	Minimum	Maximum	Initial	Minimum	Maximum
Carvedilol	0.21	0.41	1.6	10.4	18.8	48.1
Bisoprolol	4.7	9.3	37.3	24.0	38.7	71.6
Metoprolol	25.0	50.1	200.3	30.9	47.2	78.2

#### B: Average $\beta_2$ receptor occupancy ( $\Phi_{ss}^{\beta_2}$ )

Drug	$C_{ss}^f$ (nM)			$\Phi_{ss}^{\beta_2}$ (%)		
	Initial	Minimum	Maximum	Initial	Minimum	Maximum
Carvedilol	0.21	0.41	1.6	34.1	50.8	80.5
Bisoprolol	4.7	9.3	37.3	2.3	4.5	15.7
Metoprolol	25.0	50.1	200.3	16.3	28.0	60.9

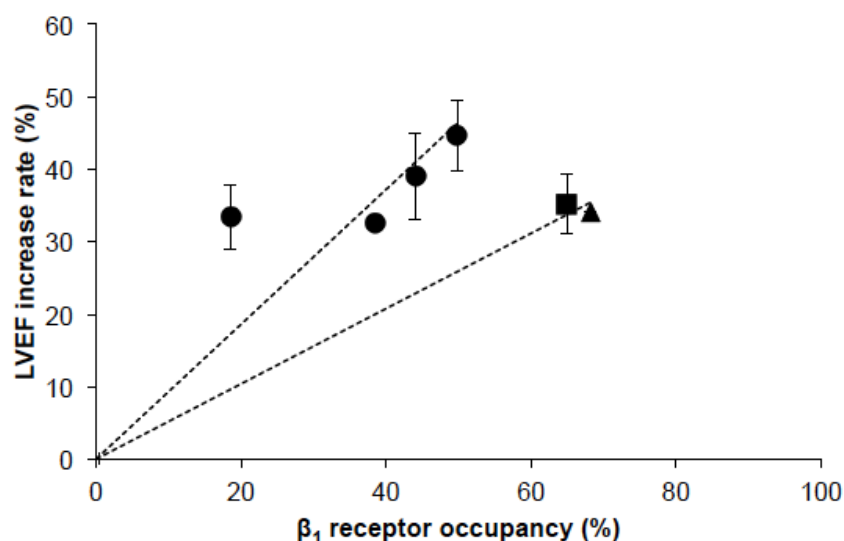
$\Phi_{ss}^{\beta_1}$  に関しては、ビソプロロールおよびメトプロロールは同様の値（開始用量：24.0%、30.9%、最小維持用量：38.7%、47.2%、最大維持用量：71.6%、78.2%）を示したが、カルベジロールではそれらより低い値（開始用量：10.4%、最小維持用量：18.8%、最大維持用量：48.1%）を示した。

一方、 $\Phi_{ss}^{\beta_2}$  に関しては、各薬物の心選択性の差から各々異なる値を示し、カルベジロール、メトプロロール、ビソプロロールの順で大きかった。

### 2.3.3 $\beta_1$ 受容体平均結合占有率と臨床効果の関係

$\Phi_{ss}^{\beta_1}$  と臨床効果（LVEF 増加率）の関係を Figure 2-1 に示した<sup>58), 65)-69)</sup>。

ビソプロロールおよびメトプロロールの  $\Phi_{ss}^{\beta_1}$  と LVEF 増加率の間には、同一の関係が得られた。一方、カルベジロールは両薬物と比較して、より低い  $\Phi_{ss}^{\beta_1}$  で臨床効果が発揮されることが示され、異なる様相を有していた。



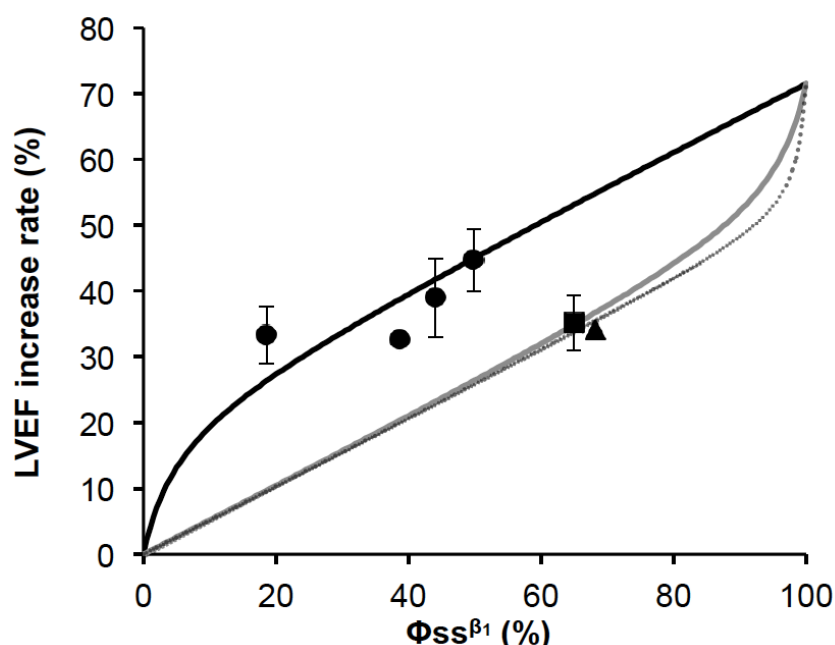
**Figure 2-1** Relationships between  $\beta_1$  receptor occupancy and clinical efficacy (LVEF increase rate) of  $\beta$ -blocking agents used for chronic heart failure. *Closed symbols* actual values: ● Carvedilol, ■ Bisoprolol, ▲ Metoprolol, *dotted line* approximate line<sup>58), 65)-69)</sup>

### 2.3.4 $\beta_1$ 受容体およびリアノジン 2 受容体を考慮した臨床効果の評価

構築したモデル式 Eq.2-1 および Eq.2-3 に、各薬物の実測値を同時に当てはめて解析した結果を Figure 2-2 に示した<sup>58), 65)-69)</sup>。

フィッティングラインは実測値とよく対応し、 $\Phi_{ss}^{\beta_1}$  と臨床効果との関係をリアノジン 2 受容体への直接作用を加味することで解析することができた。得られたパラメータは、 $E_{max}^{\beta_1}$  が 51.0 (%)、 $E_{max}^{Ry}$  が 20.5 (%)、 $K_d^{Ry-Car}$  が 0.087 (nM)、 $K_d^{Ry-Bis}$  が 301.2 (nM) および  $K_d^{Ry-Met}$  が 3,833.9 (nM) であった。本解析の結果、LVEF 増加に関して、 $\beta_1$  受容体に関する作用の寄与率は 71.3%、リアノジン 2 受容体への直接作

用に関する寄与率は 28.7%であることが示唆された。また、カルベジロールのリアノジン 2 受容体に対する親和性が他の 2 薬物に比べて著しく高く、リアノジン 2 受容体に直接作用する活性が大きいことが示唆された。



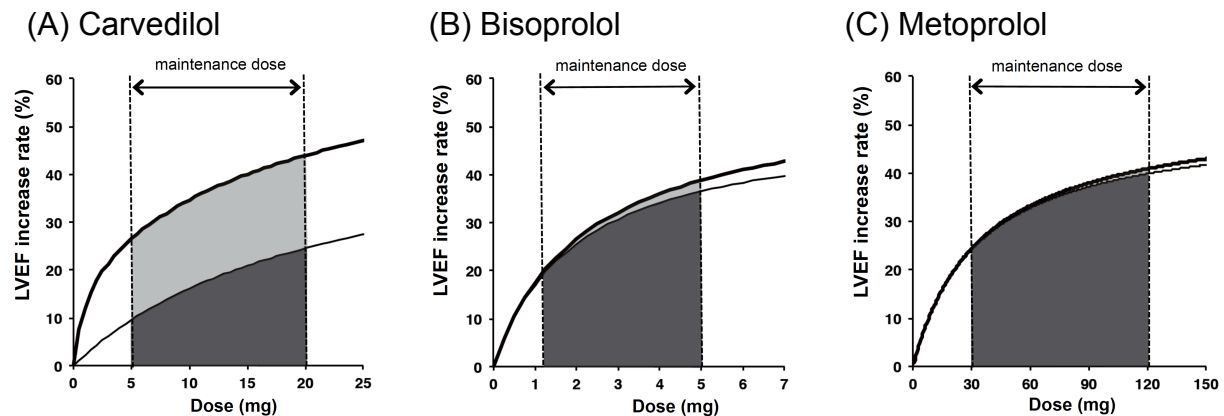
**Figure 2-2** Fitted lines based on relationship between  $\beta_1$  receptor occupancy and clinical efficacy (LVEF increase rate) of  $\beta$ -blocking agents used for chronic heart failure. *Symbols* actual values: ● Carvedilol, ■ Bisoprolol, ▲ Metoprolol, *black line* Carvedilol, *gray line* Bisoprolol, *gray dotted line* Metoprolol<sup>(58), (67)-(71)</sup>

### 2.3.5 $\beta$ 遮断薬の投与量と臨床効果の関係

$\beta$  遮断薬の投与量と臨床効果について、2.3.4 で得られたパラメータを基に、シミュレーションを行った結果を Figure 2-3 に示した。

Table 2-1 に示した各薬物の維持用量における LVEF 増加率は、カルベジロール 26.5～44.0% (5～20mg)、ビソプロロール 20.3～38.8% (1.25～5 mg)、メトプロロール 24.3～40.9% (30～120 mg) となり、維持用量においてほぼ同一の効果が得られることが示された。カルベジロールの  $\beta_1$  受容体を介して得られる LVEF 増加率は 9.6～24.5%、リアノジン 2 受容体に直接関与して得られる LVEF 増加率は 16.9～19.5% であり、その寄与率は  $\beta_1$  受容体が 36.2～55.7%、リアノジン 2 受容体が 63.8～44.3% で

あった。一方、ビソプロロールおよびメトプロロールでは、リアノジン 2 受容体に直接関与して得られる LVEF 増加率は著しく低く、0.6~2.3%および 0.3~1.0%であり、その寄与率は 3.0~5.9%および 1.2~2.4%であった。



**Figure 2-3** Simulated lines of clinical efficacy (LVEF increase rate) of Carvedilol (A), Bisoprolol (B) or Metoprolol (C) used for chronic heart failure. *light gray area* acting on ryanodine 2 receptor, *dark gray area* acting on  $\beta_1$  receptor

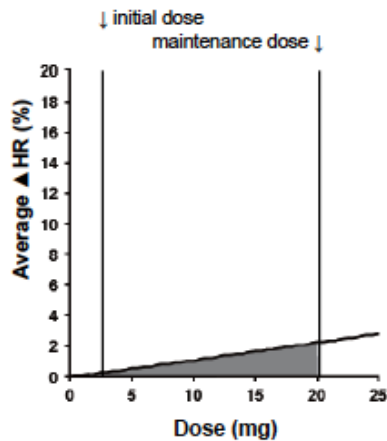
### 2.3.6 $\beta$ 遮断薬の投与量と副作用の関係

$\beta$  遮断薬の投与量と副作用の関係をシミュレーションした結果を Figure 2-4 および Figure 2-5 に示した。

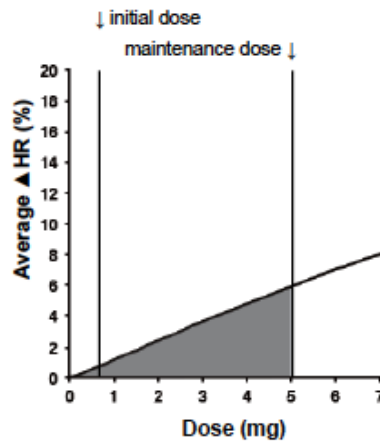
各薬物の開始用量投与時の平均 $\blacktriangle$ HR は、カルベジロールが 0.2%、ビソプロロールが 0.7%、メトプロロールが 1.0%であり、開始用量投与時の平均 $\blacktriangle$ HR が低く抑えられていることが示された。一方、最大維持用量投与時の平均 $\blacktriangle$ HR は、カルベジロールが 2.2%、ビソプロロールが 6.0%、メトプロロールが 8.1%であり、メトプロロール、ビソプロロールに比べ、カルベジロールによる心拍低下作用が少ないことが示唆された。

各薬物の開始用量投与時の平均 $\blacktriangle$ FEV<sub>1</sub> は、カルベジロールが 5.5%、ビソプロロールが 0.3%、メトプロロールが 2.1%であった。一方、最大維持用量投与時の平均 $\blacktriangle$ FEV<sub>1</sub> は、カルベジロールが 25.8%、ビソプロロールが 2.1%、メトプロロールが 14.0%であり、カルベジロール、メトプロロール、ビソプロロールの順で喘息発作が誘発されるリスクが高いことが示唆された。

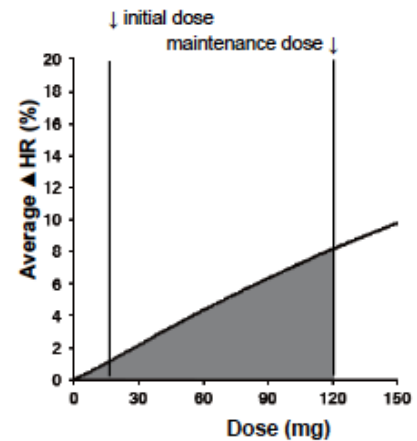
(A) Carvedilol



(B) Bisoprolol

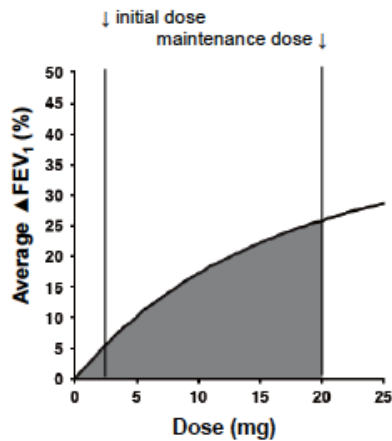


(C) Metoprolol

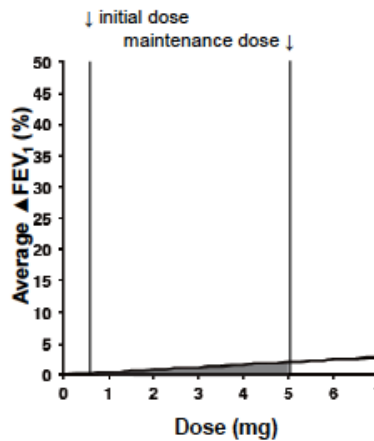


**Figure 2-4** Simulated lines between the dose and adverse effect (average heart rate decrease rate: average  $\Delta$ HR) of Carvedilol (A), Bisoprolol (B) or Metoprolol (C) used for chronic heart failure. *solid line* clinically dose for chronic heart failure, *solid line* simulated line of average  $\Delta$ HR, *gray area* degree of average  $\Delta$ HR in clinically dose

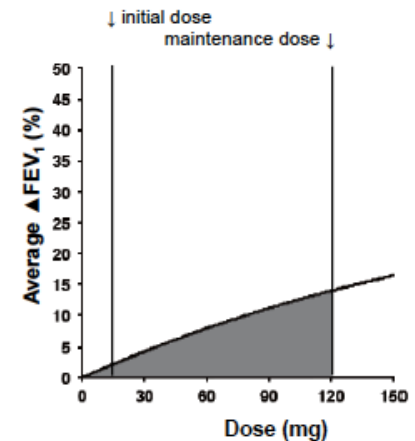
(A) Carvedilol



(B) Bisoprolol



(C) Metoprolol



**Figure 2-5** Simulated lines between the dose and adverse effect (average FEV<sub>1</sub> decrease rate: average  $\Delta$ FEV<sub>1</sub>) of Carvedilol (A), Bisoprolol (B) or Metoprolol (C) used for chronic heart failure. *solid line* clinically dose for chronic heart failure, *solid line* simulated line of average  $\Delta$ FEV<sub>1</sub>, *gray area* degree of average  $\Delta$ FEV<sub>1</sub> in clinically dose

## 2.4 考察

本章では、慢性心不全に対する  $\beta$  遮断薬の適正使用法を構築することを目的に、3 種の  $\beta$  遮断薬（カルベジロール、ビソプロロールおよびメトプロロール）の臨床効果および副作用を理論的に解析した。常用量投与時の  $\Phi_{ss}^{\beta_1}$  の値は、ビソプロロールおよびメトプロロールが 24.0～71.6% および 30.9～78.2% とほぼ同一の値を示したが、カルベジロールは 10.4～48.1% と低い値を示した。臨床効果に関しては LVEF 増加率を用い、NYHA 心機能分類ⅡないしⅢ度の慢性心不全患者のデータを対象とした。これは、NYHA 分類Ⅰ～Ⅳ度において  $\beta$  遮断薬の導入が推奨されているものの、臨床報告のほとんどが NYHA ⅠないしⅣ度を除外して報告されているためである。LVEF 増加率と  $\Phi_{ss}^{\beta_1}$  との関係において、ビソプロロールおよびメトプロロールは同一の関係を示したが、カルベジロールはより低い  $\Phi_{ss}^{\beta_1}$  で LVEF 増加率が得られることが示唆された。このことは、カルベジロールの臨床効果には、 $\beta_1$  受容体以外を標的とした作用が関与しているとの報告を支持するものである<sup>70)-73)</sup>。 $\beta$  遮断薬の作用機序としては、未だ不明な点が多いものの、近年では  $\beta_1$  受容体遮断に基づいて間接的に SERCA 2a（心筋小胞体  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase）等に作用して心筋細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  動態異常を是正し、収縮能を改善することが主な作用機序として考えられている<sup>70), 72), 74)-78)</sup>。また、心筋小胞体膜上のリアノジン受容体への直接作用が示唆されており、カルベジロールのみがリアノジン 2 受容体に直接作用し、筋小胞体からの  $\text{Ca}^{2+}$  放出により引き起こされる不整脈を選択的に抑制することを Zhuo et al. (2011) は報告している<sup>62)</sup>。カルベジロールは、正常の収縮にかかわる CICR ( $\text{Ca}^{2+}$ -induced  $\text{Ca}^{2+}$  release) に対しては抑制作用を示さないが、催不整脈に働く SOICR (store overload-induced  $\text{Ca}^{2+}$  release) に対してリアノジン 2 受容体を安定化することで選択的に抑制する可能性が示唆されている<sup>73)</sup>。そこで、 $\beta$  遮断薬は  $\beta_1$  受容体を介する間接作用とリアノジン 2 受容体に対する直接作用を有し、それらが相加的に臨床効果を発揮すると仮定し、モデルを構築した (Eq.2-3)。モデル解析の結果、 $E_{\max}^{\beta_1}$  が 51.0% および  $E_{\max}^{\text{Ry}}$  が 20.5% となり、LVEF 増加作用に関して  $\beta_1$  受容体に関する作用の寄与率が 71.3%、リアノジン 2 受容体への直接作用に関する寄与率が 28.7% であることが示された。また  $K_d^{\text{Ry}}$  に関しては、カルベジロールで 0.087 nM、ビソプロロールで 301.2 nM、メトプロロールで 3,833.9 nM となり、カルベジロールは、他の  $\beta$  遮断薬と比べて、約 3,500～44,000 倍程度高い活性を示した。マウスの変異型リアノジン 2 受容体を発現した HEK293 細胞における筋小胞体からの  $\text{Ca}^{2+}$  放出の抑制作用について、カルベジロールの  $\text{IC}_{50}$  は 15.9  $\mu\text{M}$ 、メトプロロールのそれは 1,000  $\mu\text{M}$  と報告されている<sup>73)</sup>。この結果を  $K_d^{\text{Ry}}$  と直接比較することはできな

いが、その比に関しては比較が可能であり、報告値の  $63 < (1,000 \div 15.9)$  に対して本モデルによる値は 44,068 (3,833.9/0.087) となり、ほぼ同様の値と考えられ解析の妥当性が示唆された。得られたパラメータを基に、投与量から LVEF 増加率を予測した結果、維持用量の範囲ではカルベジロールが 26.5～44.0%、ビソプロロールが 20.3～38.8%およびメトプロロールが 24.3～40.9%と同等の値を示した。NYHA 心機能分類Ⅱ度の患者の平均 LVEF は 42.8%、Ⅲ度の患者の平均 LVEF は 36.3%と報告されているため<sup>79)</sup>、目標とする LVEF 50%に達するために必要な LVEF 増加率は 16.8%および 37.7%となり、これらの値と一致し本解析により臨床効果を評価できると考えられた。カルベジロールの  $\beta_1$  受容体を介して得られる LVEF 増加率は 9.6～24.5%、リアノジン 2 受容体に直接関与して得られる LVEF 増加率は 16.9～19.5%であり、一方ビソプロロールおよびメトプロロールでは、リアノジン 2 受容体に関与して得られる LVEF 増加率は著しく低く、0.6～2.3%および 0.3～1.0%であり、臨床用量ではカルベジロールのみがリアノジン 2 受容体に直接関与した効果を発現していることを理論的に明らかにした。

次に、副作用として、心拍数低下および FEV<sub>1</sub> 低下について検討した。開始用量から最大維持用量投与時の平均▲HR は、カルベジロールが 0.2～2.2%、ビソプロロールが 0.7～6.0%およびメトプロロールが 1.0～8.1%となり、カルベジロールは心拍数低下を引き起こす可能性が低いことが示唆された。この結果は、カルベジロールは心拍数を低下させないので慢性心不全に使いやすいという報告<sup>77)</sup>、および高心拍にはビソプロロールを積極的に用いるという報告を支持するものと考えられた<sup>80)</sup>。また、開始用量における平均▲HR は、最大維持用量の 1/8～1/11 となり、心不全の悪化を防止するために最大維持用量の 1/8 から投与を開始することの重要性を定量的に示した。平均▲FEV<sub>1</sub> は、開始用量から最大維持量投与時においてカルベジロールが 5.5～25.8%、ビソプロロールが 0.3～2.1%、メトプロロールが 2.1～14.0%であり、カルベジロールが呼吸器系副作用の危険性が高く喘息患者に禁忌となる根拠を示した。この結果は、医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA) が公表しているカルベジロールによる喘息の 2 症例の報告を支持するものと考えられた<sup>81)</sup>。

以上、カルベジロール、ビソプロロールおよびメトプロロールで得られる臨床効果に差異はないものの、効果発現に関する作用機序が異なることを理論的に示した。また、対象薬物で報告されている副作用発現の根拠を理論的に示し、その危険性を予測できることを示唆した。これらを考慮することにより、適正使用法を検討できることが示唆され、循環器系副作用の危険性がある患者に対してはカルベジロールを、呼吸

器系副作用の危険性がある患者に対してはビソプロロールを投与することが望ましいことが考えられた。

## 2.5 小括

本章では、慢性心不全に対する  $\beta$  遮断薬の適正使用法を構築することを目的に、3 種の  $\beta$  遮断薬（カルベジロール、ビソプロロールおよびメトプロロール）を投与したときの臨床効果および副作用を理論的に解析した。常用量投与時の  $\Phi_{ss}^{\beta_1}$  の値は、ビソプロロールおよびメトプロロールが 24.0～71.6% および 30.9～78.2% とほぼ同一の値を示したが、カルベジロールは 10.4～48.1% と低い値を示した。そこで、 $\beta$  遮断薬は  $\beta_1$  受容体を介する間接作用とリアノジン 2 受容体に対する直接作用が相加的に臨床効果を発揮すると仮定し、モデルを構築して解析した。その結果、 $E_{max}^{\beta_1}$  が 51.0% および  $E_{max}^{Ry}$  が 20.5% となり、LVEF 増加作用に関して  $\beta_1$  受容体に関する作用の寄与率が 71.3%、リアノジン 2 受容体への直接作用に関する寄与率が 28.7% であることを明らかにした。そして、維持用量において、カルベジロールの  $\beta_1$  受容体を介して得られる LVEF 増加率は 9.6～24.5%、リアノジン 2 受容体に直接関与して得られる増加率は 16.9～19.5% であった。一方ビソプロロールおよびメトプロロールでは、リアノジン 2 受容体に関与して得られる LVEF 増加率は著しく低く 0.6～2.3% および 0.3～1.0% であった。臨床用量ではカルベジロールのみがリアノジン 2 受容体に直接関与した効果を発揮していることを理論的に明らかにした。

次に、副作用として、 $\beta$  遮断薬投与前値を基準とした平均  $\Delta HR$  および平均  $\Delta FEV_1$  について検討した。平均  $\Delta HR$  は、開始用量から最大維持用量投与時においてカルベジロールが 0.2～2.2%、ビソプロロールが 0.7～6.0% およびメトプロロールが 1.0～8.1% となり、カルベジロールは心血管系副作用の危険性が低いことを明らかにした。また、開始用量における平均  $\Delta HR$  は、最大維持用量の 1/8～1/11 となり、心不全の悪化を防止するために最大維持用量の 1/8 から投与を開始することの重要性を定量的に示した。平均  $\Delta FEV_1$  は、開始用量から最大維持量投与時においてカルベジロールが 5.5～25.8%、ビソプロロールが 0.3～2.1%、メトプロロールが 2.1～14.0% であり、カルベジロールが呼吸器系副作用の危険性が高く喘息患者に禁忌となる根拠を示した。

以上、 $\beta$  遮断薬の慢性心不全治療効果を  $\beta_1$  受容体およびリアノジン 2 受容体を介する作用を加味したモデルで解析できることを示した。さらに、維持用量で得られる臨床効果は各薬物で同等であるが、作用機序毎の寄与の割合が薬物間で異なることを示



すとともに、心拍数低下および FEV<sub>1</sub> 低下に基づく副作用の危険性を定量的に評価し、適正使用に有用な情報を構築した。

### 第3章 心疾患における $\beta$ 遮断薬に関する医療経済学的検討

#### 3.1 背景および目的

日本における循環器疾患の医科診療医療費は、平成 24 年度の推計値で 5 兆 7,973 億円となっており、国民医療費 39 兆 2,117 億円の 20.5%を占めている<sup>82)</sup>。また、平成 25 年 (2013) 10 月 1 日現在、日本の総人口に占める 65 歳以上の人口の割合 (高齢化率) は 25.1% (前年度比 1%増) で、今後も総人口が減少する中で高齢化率は上昇していくものと推計されている<sup>83)</sup>。日本の医療費は、高齢化率の上昇とともに実額ベースで増加に推移していることから、今後も国民医療費は増加することが予測されている<sup>83)</sup>。このような背景に加えて、近年、日本では医療財政の逼迫や著効を示すものの高価な薬剤が上市されていることを理由として、費用対効果による医療技術の評価指標の導入が議論されるようになった<sup>11)</sup>。2012 年には、中央社会保険医療協議会に費用対効果評価専門部会が設置され、2016 年度の診療報酬改定において、費用対効果を薬価申請時に試験的に導入に関する議論が進められている。この議論を受けて、厚生労働省は 2016 年度の診療報酬改定において、一部、導入することを決定している<sup>84), 85)</sup>。慢性心不全に対する $\beta$ 遮断薬の投与に関する医療経済学的検討は、国内外で既に検討されている。国内の臨床試験結果に基づいた検討について、Inomata et al. (2004) が日本人の慢性心不全患者で常用量治療にカルベジロールを加えた治療群と常用量治療群を比較した場合、常用量治療にカルベジロールを加えた治療群が費用対効果に非常に優れていることを既に報告している<sup>86)</sup>。国外の報告では、アイルランドにおいて慢性心不全の基本治療にカルベジロールを追加投与することの費用対効果は基本治療のみと比較して優位となったこと、スウェーデンにおいて慢性心不全の基本治療にビソプロロールを投与することの費用対効果は基本治療のみと比較して優位となったこと、スペインにおいてカルベジロール、ビソプロロール、メトプロロールあるいはプラセボを慢性心不全の基本治療に組み入れたところ、ビソプロロールが費用対効果に最も優れていたことなどがある<sup>12)-15)</sup>。一方、CCTA に関しては、医療経済学的検討は行われていない。CCTA 前にランジオールを投与することは、徐脈による撮影失敗のリスクを低減させ、さらに撮影失敗により心臓カテーテル検査の適応となる患者の数を減少させ、医療経済的なメリットを期待することができる。そこで、本研究では、冠動脈疾患の疑いがあり、さらに高心拍の患者に対して CCTA 時にランジオールを投与する場合と投与しない場合について、費用対効果を比較した。

## 3.2 方法

### 3.2.1 分析の立場

医療経済評価においては、収集する費用の範囲およびアウトカムを定めるために、分析の立場を決める必要がある。代表的な分析の立場としては、公的医療費支払者の立場、公的医療・介護費支払者の立場および限定された社会的立場がある。本研究においては、公的医療費支払者の立場で分析を行うこととした。公的医療費支払者の立場では、患者負担分を含む公的医療費の総額のみを費用として考慮する<sup>87)</sup>。

### 3.2.2 判断樹の構築

医療経済評価の分析手法は次の4つの大分される。費用最小化分析、費用効果分析、費用効用分析および費用便益分析である。

本章におけるランジオロールの介入によって得られる効果、すなわちアウトカムはCCTAによる冠動脈疾患発症率とした。しかし、CCTAにおけるランジオロールの介入においては、対象患者の心拍数を一時的に減少させるものの、冠動脈疾患の新たな患者数の発生そのものには影響しない。

そこで、介入により得られるアウトカムを同等とみなすことができる医療行為について、関連する費用を比較する費用最小化分析を本研究の分析手法として選択した。

医療経済学的評価は、モデル分析に基づいて行うことが多い。そのモデルとして、判断分析モデルあるいはマルコフモデルが頻用されている<sup>88)</sup>。判断分析モデルは、元来、臨床判断分析で多く用いられていた手法であり、複数の選択肢の中から最適なものを選ぶためのモデルである<sup>89)</sup>。本研究では、ランジオロールを投与する場合と投与しない場合とを比較するため、判断分析モデルを採用した。

判断分析モデルに基づいた分析を行うにあたり、選択可能な意思決定に基づく分岐点（decision node）と選択不可能な事象の発現の確率に基づく分岐点（chance node）で構成される判断樹を構築した。

### 3.2.3 有効性データの収集

CCTA におけるランジオロールの投与に関する有効性データを収集した。

収集する有効性データは、冠動脈疾患の疑いがある患者のうち高心拍のために $\beta$ 遮断薬による徐脈が必要な割合およびランジオロールの投与群および非投与群（プラセボ群）それぞれの CCTA の撮影成功率を収集した。さらに、CCTA においては、CT 撮影に失敗した患者は、漏れなく心臓カテーテル検査の対象となるため、確定診断を目的とした心臓カテーテル検査を必要とする割合も収集した。これらのデータは、文献より収集した。

### 3.2.4 費用データの収集

ランジオロールおよび検査に関する費用データを収集した。

費用データは、ランジオロールの薬剤費、CCTA の検査費および心臓カテーテル検査の検査費とした。これらのデータは、平成 24 年度診療報酬改定を反映させた診療報酬点数表および薬価基準に基づいた、対象患者の自己負担分と保険者からの支払分の合計である。

### 3.2.5 基本分析

判断樹に、ランジオロールに関する有効性データおよび費用データと検査に関する費用データを組み込んで基本分析を行い、期待コストを算出した。

期待コストは、構築した判断樹のランジオロール投与群とランジオロール非投与群のそれぞれの枝について、有効性データと費用データの積より算出した。

### 3.2.6 感度分析

医療経済学では、分析を行うにあたり、方法論や収集するデータ自体に不確実性が伴う。そこで、基本分析の結果で得られた期待コストの算出後、結果の妥当性や信頼性を検討するために、前提としているアウトカムや費用について複数のシナリオを設

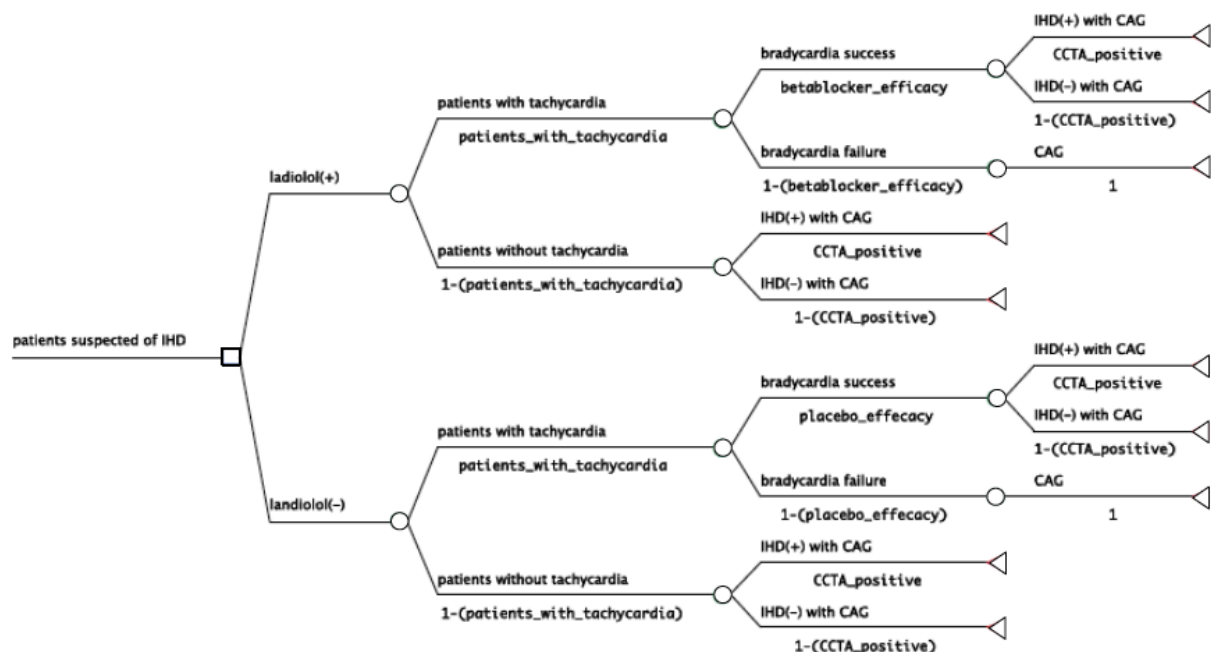
定し、感度分析を行う。感度分析の結果、基本分析で得られた結論が変化するほどの影響がないと判断されると、基本分析で得られた結論の頑健性を示すことができる。

そこで本研究では、TreeAge Pro 2013 (TreeAge Software, Inc., USA) を用いて、基本分析の結果に基づいた感度分析を行い、結果の頑健性について評価した。感度分析では、一次元感度分析、閾値分析および確率論的感度分析を実施した。一次元感度分析では、基本分析に用いた変数をそれぞれ変動させたシナリオを設定した。閾値分析では、介入する薬剤の費用のみを変動させたシナリオを設定した。確率論的感度分析では、分析モデルのパラメータを得られる確率が  $\beta$  分布に従うと仮定して、10,000 回のシミュレーションを行った。

### 3.3 結果

### 3.3.1 判断樹の構築

費用最小化分析を行うために判断樹を構築した (Figure 3-1)。なお、判断樹の構築およびデータの解析には、TreeAge Pro 2013 (TreeAge Software, Inc., USA) を用いた。



**Figure 3-1** Decision tree for administering Landiolol to patients suspected of ischemic heart disease. □ decision node, ○ chance node, ◁ terminal node

### 3.3.2 有効性データの収集

CCTA におけるランジオロールおよびプラセボに関する有効性データを収集した。収集したデータは、3.3.1 で構築した判断樹に組み込んだ。

冠動脈疾患の疑いがある患者のうち、高心拍のために  $\beta$  遮断薬による徐脈が必要な割合について、国内の報告はなかった。しかし、Lesser JR et al. (2007) は、冠動脈疾患の疑いがある患者のうち 22.5% (232/1033, 95%CI : 20.4%-23.0%) に徐脈を目的とした  $\beta$  遮断薬の注射剤が投与されていると報告している<sup>90)</sup>。そこで、この結果をもとに、日本においても同じ割合の該当患者にランジオロールが投与されていると仮定した。

ランジオロールの投与群および非投与群(プラセボ群)の CCTA の撮影成功確率は、ランジオロールの国内第Ⅲ相臨床試験の結果より収集した<sup>1)</sup>。収集したデータは、被験者ごとの冠動脈狭窄の程度が診断可能である割合であり、ランジオロール投与群は、81.4% (96/118, 95%CI : 77.8%-84.9%)、非投与群(プラセボ群)では、54.2% (64/118, 95%CI : 49.7%-58.8%) であった。

確定診断を目的とした心臓カテーテル検査を必要とする割合もランジオロールの国内第Ⅲ相臨床試験の結果より収集し、37.1% (33/89, 95%CT : 32.0%-42.2%) と得た<sup>1)</sup>。

### 3.3.3 費用データの収集

ランジオロールは、0.125mg/kg を用量として、CCTA に対して適応を有している。費用データについて、基本分析では、2011 年 9 月時点で薬価収載されていたコアベータ静注用 12.5mg<sup>®</sup>の薬価、2,634 円を用いた<sup>91)</sup>。しかし、感度分析では、変数を設定して分析を行い、その結果を検討するため、変数の上限値として手術時頻脈性不整脈の緊急処置に用いられているランジオロール(注射用オノアクト 50<sup>®</sup>)の薬価、6,486 円を用いた<sup>91)</sup>。

検査に関する費用データは、Table 3-1 に示した。収集したデータは、3.3.1 で構築した判断樹に組み込んだ。

### 3.3.4 基本分析

CCTA におけるランジオロール投与群およびランジオロール非投与群（プラセボ群）の期待コストを算出した結果、ランジオロール投与群では、78,945 円、ランジオロール非投与群（プラセボ群）では、82,237 円となり、患者一人当たり、3,292 円の費用削減となった。

日本循環器学会の循環器疾患診療実態調査では、2011 年に CCTA を受けた患者数は、360,275 人であると報告している<sup>92)</sup>。また、3.3.2 より、冠動脈疾患の疑いがある患者のうち、ランジオロールの投与が必要である患者の割合は、22.4%であることから、日本において CCTA の際にランジオロールを必要とする患者は、81,062 人と推測される。

この CCTA の際にランジオロールの投与を必要とすると考えられる患者に対して、日本の医療費全体への影響について評価した。

患者一人あたりにかかるランジオロールの薬剤費は、2,634 円である。このとき、全体の薬剤費は、ランジオロールの薬剤費と CCTA の際にランジオロールを必要とする患者の積より、約 2.14 億円となる。しかしながら、81,062 人がランジオロールを投与しないことで冠動脈 CT 造影に失敗した場合に必要となる冠動脈カテーテル造影検査費は、期待コストの差分と CCTA の際にランジオロールを必要とする患者の積より、約 2.67 億円となる。これより、ランジオロールを投与した場合には、新たな薬剤費が発生するものの、ランジオロールを投与しない場合に発生する冠動脈カテーテル検査費を抑制でき、医療費全体では、約 5,400 万円の費用削減となった。

**Table 3-1** Cost comparison of coronary computed tomography angiography (CCTA) and coronary angiography (CAG) imaging<sup>94)</sup>

Coronary Computed Tomography Angiography (CCTA)

	(JPY)
Multi-slice CT imaging fee (>64 rows)	9,500
additional fee for contrasting agent* (including administration fee)	5,000
CT diagnosis fee	4,500
additional fee for management of diagnostic imaging*	1,800
Fee for computer imaging (applicable when CT image is electrically managed and saved without any film)	1,200
Contrasting agent (iopamidol 100mL x1)	10,116
Total medical cost	38,116
	(>64rows)

\*can be charged once per month, CT: Computed Tomography

Coronary Angiography (CAG)

	(JPY)
Left heart catheterization (including administration fee of contrasting agent, imaging and diagnosis fee)	40,000
Fee for devises	
angiographic catheter (for general use)	2,880
angiographic guidewire (for replacement)	3,880
sheath introducer	3,010
Hospitalization fee (3days, 7 nurses per 1 patient)	31,320
Contrasting agent (iopamidol 100mL x2)	20,232
Total medical cost	101,322



### 3.3.5 感度分析

#### 3.3.5.1 一次元感度分析

一次元感度分析の結果を Table 3-2 に示した。

**Table 3-2** Results of 1-way sensitivity analysis

	BEST	Base Line	WORST
CAG cost, JPY (JPY101,322-JPY107,082)	-3,292 (JPY 101,322)	-3,292 (JPY 101,322)	-3,512 (JPY 107,082)
Patients with bradycardia, percent (21.3%-23.8%)	-3,122 (21.3%)	-3,292 (22.5%)	-3,213 (23.8%)
Landiolol effective, percent (77.8%-84.9%)	-2,782 (77.8%)	-3,292 (81.4%)	-3,799 (84.9%)
Efficacy rate of placebo, percent (49.7%-58.8%)	-3,941 (49.7%)	-3,292 (54.2%)	-2,638 (58.8%)
CTCA positive, percent (32.0%-42.2%)	-3,605 (32.0%)	-3,292 (37.1%)	-2,975 (42.2%)

すべての場合において、ランジオロール投与群が費用削減となった。なお、ランジオロールの薬剤費用および CCTA の費用については、シナリオに基づいた変動を行っても、二群の費用差分に影響しなかったため、結果の掲載を省略した。

#### 3.3.5.2 閾値分析

閾値分析の結果、ランジオロールが 17,289 円以下のときランジオロール投与群が費用削減となった。

### 3.3.5.3 確率論的感度分析

確率論的感度分析として、10,000 回のシミュレーションを行った結果、すべての場合において、ランジオロール非投与群と比較して、ランジオロール投与群が費用削減となった。

## 3.4 考察

本章では、心疾患における  $\beta$  遮断薬に関する医療経済学的検討を行った。慢性心不全の  $\beta$  遮断薬を用いた治療に関する医療経済学検討については既に検討が行われており、 $\beta$  遮断薬を加えた治療群が通常治療群と比べて費用対効果に非常に優れていることを示唆している<sup>86)</sup>。そのため、検討対象から除外した。

CCTA は、近年、その実施件数が増加している低侵襲的検査であり、日本循環器学会が実施した 2013 年循環器診療実態調査によると、CCTA の実施件数は、2013 年では 413,495 件となっており、2009 年の実施件数 (273,280) と比較して、1.5 倍に増加している<sup>92)</sup>。比較的高い侵襲性を要する心臓カテーテル検査の死亡率が約 1,000 件に 1 件程度 (0.11%) であることに対して、CCTA の死亡率は造影剤の投与に起因する 0.0006% と死亡のリスクが低く、64 列 CT における陰性的中率が 98% と非常に高いことから、有意な冠動脈病変を除外することができ、不要な心臓カテーテル検査を省略することができる<sup>93), 94)</sup>。そのため、CCTA 時に  $\beta$  遮断薬を投与し、可能な限り多くの患者を CCTA のみで判定することで、死亡リスクが比較的高い心臓カテーテル検査を減少させることができ、結果として費用削減となることが考えられる。

CCTA に関する費用対効果について、胸痛患者に対する費用効果分析は既に行われているものの<sup>95), 96)</sup>、 $\beta$  遮断薬を投与した臨床評価の結果を基にして費用対効果を検討した研究はこれまでに存在しない。そこで、冠動脈疾患の疑いがあり、さらに高心拍を有する患者に対して CCTA 時に  $\beta$  遮断薬を投与する場合と投与しない場合に関する費用対効果を比較した。

日本では、ランジオロールのみが冠動脈造影における高心拍時の冠動脈描出能の改善を目的として適応を有している。また、第 1 章の結果より、CCTA に関する  $\beta$  遮断薬の種々の投与法を検討した結果、ランジオロール 0.125mg/kg の単回投与が適していることを示唆した。そこで、本研究で検討する  $\beta$  遮断薬はランジオロールのみとした。

構築した判断樹に基づいた基本分析では、CCTA におけるランジオロール投与群およびランジオロール非投与群（プラセボ群）の期待コストを算出した結果、ランジオロール投与群では、78,945 円、ランジオロール非投与群（プラセボ群）では、82,237 円となり、患者一人当たり、3,292 円の費用削減となる結果が得られた。また、日本の医療費全体への影響については、約 5,400 万円の費用削減となる結果が得られた。そこで、これらの結果の頑健性を検討するため、感度分析を行った。

感度分析では、一次元感度分析、閾値分析および確率論的感度分析を実施した。閾値分析では、ランジオロールが 17,289 円以下のときランジオロール投与群が費用削減となる結果が得られ、ランジオロールの薬価を 6,486 円と設定しているため、費用削減の条件を十分に満たしていると考えられた。一次元感度分析および確率論的感度分析においてもランジオロール投与群がランジオロール非投与群（プラセボ群）と比較して費用削減になることが示され、基本分析で得られた結果の頑健性が示唆された。基本分析の結果の頑健性が示されたことで、医療経済学的検討では、感度分析で実施した各シナリオに関係することなく、冠動脈疾患の疑いのある患者に対して、CCTA 時にランジオロールを投与することは、十分な有用性があることが示唆された。

ただし、本研究においては、以下の研究限界を考慮する必要がある。まず、判断樹の構築において、副作用を加味していないことである。これは、ランジオロールの国内臨床試験において、ランジオロール投与群とプラセボ（ランジオロール非投与）群の群間に有意差が認められなかったことに基づいた<sup>1)</sup>。また、国内臨床試験の結果に限らず、2011 年 9 月以降の市販後調査の結果も検討したところ、重大な副作用として期外収縮と房室ブロックが報告されているが、その発現率の頻度は不明とされている<sup>1)</sup>。以上より、ランジオロールの国内第Ⅲ相臨床試験の結果に基づいて構築した判断樹の修正は必要ないと判断した。しかし、長期的なデータの蓄積後には再検討を要する可能性も考えられる。さらに、本章では、CCTA 時のランジオロール投与による費用抑制効果を測ることを目的としたモデル分析を行ったが、本研究のモデルでは CCTA および冠動脈カテーテル検査そのものの費用対効果は検討していない。そのため、今後は各検査そのものについての医療経済学的検討が望まれる。

### 3.5 小括

CCTA においてランジオロールを投与した場合は 78,945 円、ランジオロールを投与しない場合は 82,237 円となり、患者一人当たり 3,292 円の費用削減となることが示唆

された。結果の頑健性を確認するために、感度分析を行ったところ、ランジオロールが 17,289 円以下のとき、ランジオロールを投与する場合がランジオロールを投与しない場合と比較して費用削減になることが示された。また、この結果に基づいて医療費全体への影響を検討したところ、約 5,400 万円の削減となることが示唆された。以上、CCTA におけるランジオロールの投与は、医療費削減に寄与できることを定量的に示した。

## 総括

本研究では、心疾患の検査および治療における  $\beta$  遮断薬の適正使用法の検討を目的に、以下の3章で検討を行った。

第1章では、CCTA において5種類の  $\beta$  遮断薬（ランジオロール、エスモロール、プロプラノロール、メトプロロールおよびアテノロール）を対象に、標的分子結合占有理論と三元複合体モデルに基づく解析を行い、臨床効果として心拍数低下率（ $\Delta$ HR）および副作用として  $FEV_1$  低下率（ $\Delta$ FEV<sub>1</sub>）を定量的に評価した。その結果、ランジオロールが検査開始時に  $\Delta$ HR13.5%と  $\Delta$ HR10~16.7%の範囲内の適切な効果を有し、終了時には0.25%まで低下し、さらに検査中の  $\Delta$ FEV<sub>1</sub> が0.04~2.5%と最も低く呼吸器系副作用の危険性も少ない最適な薬物であることを示した。また、CCTA 時に試みられているランジオロールに関する種々の投与法（増量またはメトプロロール併用）についても検討したところ、CCTA に用いる  $\beta$  遮断薬としてランジオロールが最適な薬物であることを示唆し、適正使用に有用な情報を構築した。

第2章では、慢性心不全に対する  $\beta$  遮断薬の適正使用法の検討を目的に、3種の  $\beta$  遮断薬（カルベジロール、ビソプロロールおよびメトプロロール）を投与したときの臨床効果および副作用を理論的に解析した。最小および最大維持用量投与時の定常状態における  $\beta_1$  受容体平均結合占有率（ $\Phi_{ss}^{\beta_1}$ ）は、ビソプロロールが24.0~71.6%、メトプロロールが30.9~78.2%とほぼ同一の値を示したが、カルベジロールは10.4~48.1%と低い値を示した。そこで、 $\beta$  遮断薬は  $\beta_1$  受容体を介する間接作用とリアノジン2受容体に対する直接作用を有し、それらが相加的に臨床効果を発揮すると仮定し、モデルを構築して解析し、 $E_{max}^{\beta_1}$ 、 $E_{max}^{Ry}$  および各薬物の  $K_d^{Ry}$  を求めた。得られたパラメータを基に、投与量からLVEF増加率を予測した結果、臨床用量においてリアノジン2受容体に直接関与した効果を発揮している薬物の可能性を理論的に明らかにした。次に、副作用として、 $\beta$  遮断薬投与前値を基準とした平均 $\Delta$ HR および平均 $\Delta$ FEV<sub>1</sub> について、Eq.1 および Eq.2 を用いて検討した。以上、 $\beta$  遮断薬の慢性心不全治療効果を  $\beta_1$  受容体およびリアノジン2受容体を介する作用を加味したモデルで解析できることを示した。さらに、維持用量で得られる臨床効果は各薬物で同等であるが、作用機序毎の寄与の割合が薬物間で異なることを示すとともに、心拍数低下および  $FEV_1$  低下に基づく副作用の危険性を定量的に評価し、適正使用に有用な情報を構築した。

第3章では、 $\beta$  遮断薬について、医療経済学的検討を行った。慢性心不全における  $\beta$  遮断薬に関する医療経済学的検討は既に行われているため、CCTA に関する費用最

小化分析を試みた。CCTA においてランジオロールを投与した場合は 78,945 円、投与しない場合は 82,237 円となり、患者一人当たり 3,292 円の費用削減となることが示唆された。この結果の頑健性を確認するために、感度分析を行ったところ、ランジオロールが 17,289 円以下のとき、ランジオロールを投与する場合が投与しない場合と比較して費用削減になることが示唆され、CCTA におけるランジオロールは費用削減となることが示された。以上、CCTA におけるランジオロールの投与は、費用対効果に優れ、医療費削減に寄与できることを定量的に示した。

以上より、本研究では、心疾患の検査および治療における  $\beta$  遮断薬の臨床効果および副作用と費用対効果に関して理論的な解析を行い、それらを定量的に評価できる方法論を構築した。そして、得られた結果に基づいて、 $\beta$  遮断薬の適正使用法を構築できる可能性を示した。

## 謝辞

本研究の遂行にあたり、様々な視点から多大なる御指導および御鞭撻を賜りました恩師 東京薬科大学薬学部 臨床薬効解析学教室 教授 山田安彦先生に深謝を申し上げます。

本研究の遂行にあたり、終始に渡る温かく細やかな御指導および御鞭撻を賜りました 東京薬科大学薬学部 臨床薬効解析学教室 准教授 高柳理早先生に深謝を申し上げます。

本研究の遂行にあたり、細部に渡る御指導および御指摘を賜りました 東京薬科大学薬学部 臨床薬効解析学教室 講師 横山晴子先生に深謝を申し上げます。

本研究の遂行にあたり、懇切丁寧な御指導および御鞭撻を賜りました 東京薬科大学薬学部 臨床薬効解析学教室 助手 木村耕二先生に深謝を申し上げます。

本研究の遂行にあたり、的確な御指導および激励を賜りました 東京大学大学院医学系研究科 准教授 福田敬先生、東京大学大学院 薬学系研究科 特任助教 五十嵐中先生 および 東京医科大学 循環器内科 平野雅春先生に心より御礼を申し上げます。

研究期間を通して温かく支えてくださった 東京薬科大学薬学部の諸先生方 ならびに 東京薬科大学薬学部 臨床薬効解析学教室の諸先輩方および後輩の皆様 に心より御礼を申し上げます。

最後に、大学院生活に不自由のないよう支えてくれた家族に感謝を申し上げます。本当にありがとうございました。

## 参考文献

- 1) Corebeta<sup>®</sup>, summary basis of approval., Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 2015 [in Japanese]
- 2) Degertekin M, Gemici G, Kaya Z, Bayrak F, Guneysu T, Sevinc D, Mutlu B, Aytaclar S, *Coronary Artery Dis.*, **19(1)**, 33-36. (2008)
- 3) Yamaguchi T, Takahashi D, Nakagawa S, Morita M, Noda R, Nakamura Y, Igarashi K, *Jpn. J. Radiol. Technol.*, **68(9)**, 1250-1260. (2012) [in Japanese]
- 4) Honda S, Kaji S, *Clinical cardiac computed tomography*, **10**, 107-111. (2011) [in Japanese]
- 5) Ikeda E, Ota H, Kameshima H, Makino H, *Medical Journal of Nishio Municipal Hospital*, **21(1)**, 9-12. (2010) [in Japanese]
- 6) Tajika K, Seino Y, Mizuno K, *J. Nippon Med. Sch.*, **4(4)**, 172-174. (2008) [in Japanese]
- 7) Abbra S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ, Desai MY, Mamuya W, Thomson L, Weigold WG, *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.*, **3(3)**, 190-204. (2009)
- 8) ARTIST<sup>®</sup> Review report, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, October 4, 2002 [in Japanese]
- 9) MAINTATE<sup>®</sup> Review report, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, April 11, 2011 [in Japanese]
- 10) Guidelines for Treatment of Chronic Heart Failure (JCS 2010), The Japanese Circulation Society
- 11) Igarashi A, Economic evaluation in medicines, *J. Natl. Inst. Public Health*, **62(6)**, 605-612. (2013)
- 12) Barry M, *Ir. Med. J.*, **95(6)**, 174-177. (2002)
- 13) Ekman M, Zethraeus N, Jonsson B, *Pharmacoeconomics*, **19(9)**, 901-916. (2001)
- 14) Diez Manglano J, *Rev. Clin. Esp.*, **205(4)**, 149-156. (2005)
- 15) Delea TE, Vera-Llonch M, Richner RE, Fowler MB, Oster G, *Am. J. Cardiol.*, **83(6)**, 890-896. (1999)
- 16) Mita Y, *A Monthly Journal of Medical Imaging and Information*, **44(8)**, 151-156. (2012)
- 17) Tsunekawa K, Imawaka H, Yamamoto K, Shibakawa K, Hiraku S, *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **12(1)**, 31-41. (1997) [in Japanese]



- 18) Shaffer JE, Quon CY, Gorczynski RJ., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **11(2)**, 187-192. (1988)
- 19) Von Bahr C, Hermansson J, Tawara K, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **14(1)**, 79-82. (1982)
- 20) Yamada Y, Matsuyama K, Ito K, Sawada Y, Iga T, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **23(5)**, 463-478. (1995)
- 21) Ikeda K, Onuma T, Nakamura T, *Anesth. Resus.*, **38(3)**, 65-77. (2002) [in Japanese]
- 22) Sakakibara H, Miyatake K, Asao M, Ohara T, *JPT.*, **7(5)**, 1334-1340. (1979) [in Japanese]
- 23) Matsushita S, Kuramoto K, Mifune J, Kuwajima I, Sakai M, Iwasaki T, Kaku T, Murakami M, *Heart*, **10(7)**, 676-680. (1978) [in Japanese]
- 24) Thiringer G, Svedmyr N, *Europ. J. Clin Pharmacol.*, **10**, 163-170. (1976)
- 25) Ajima H, Ota N, Igarashi S, Yamamura H, *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **21(2)**, 401-413. (1990) [in Japanese]
- 26) Takeuchi K, Kawarabayashi T, Murai K, Kinmi T, Yasunari K, Tanizawa S, Sakamoto K, Hirota K, Tanigaki Y, Tabaru A, Hirono S, Fujisawa M, Matsushita H, Itagane H, Murakawa K, Kaneyama Y, Tanaka C, Takeda T, *JPT.*, **13(5)**, 5761-5793. (1985) [in Japanese]
- 27) 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: Part 7.3 Management of Symptomatic Bradycardia and Tachycardia, *Circulation.*, **112**, *IV-67-IV-77*. (2005)
- 28) Classification criteria for seriousness of adverse drug reactions of medical agents, <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/10/dl/s1006-4f2.pdf>, June 29 (1992) [in Japanese]
- 29) Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, Donnan PT, Guthrie B, *Chest.*, **145(4)**, 779-786. (2014)
- 30) Taniguchi M, Kino H, Mori M, Nakahama M, *The Japanese Journal of Thoracic Disease.*, **28(1)**, 156-159. (1990)
- 31) Miyamoto Y, Murasaki Y, Okamura M, Kumagai M, Ohkura T, Kawai Y, Tamura T, Takariki Y, Tomisawa H, *Xenobiotic Metabolism and Disposition*, **16(5)**, 415-426. (2001) [in Japanese]
- 32) Evans GH, Nies AS, Shand DG, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **186(1)**, 114-122. (1973)
- 33) Johansson KA, Appelgren C, Borg KO, Elofsson R, *Acta Pharm. Suec.*, **11(4)**, 333-346. (1974)
- 34) Appelgren C, Borg KO, Elofsson R, Johansson KA, *Acta Pharm Suec.*, **11(4)**, 325-332.

- (1974)
- 35) Barber HE, Hawksworth GM, Kitteringham NR, Petersen J, Petrie JC, Swann JM, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **6(5)**, 446-447. (1978)
  - 36) Nishikawa A, Takata F, Yoshimura M, Kawai Y, Taya K, Tamura T, *JPT.*, **31(1)**, 21-30. (2003) [in Japanese]
  - 37) Hoffmann C, Leitz MR, Oberdorf-Maass S, Lohse MJ, Klotz KN., *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, **369(2)**, 151-159. (2004)
  - 38) Baker JG, *Br. J. Pharmacol.*, **144(3)**: 317-322. (2005)
  - 39) Tatenno M, Nakamura T, Dendo I, Miyayama A, *Anesth. Resus.*, **38(3)**, 79-86. (2002) [in Japanese]
  - 40) Shand DG, Nuckolls EM, Oates JA, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **11(1)**, 112-120. (1970)
  - 41) Kishimoto C, Kanbara H, Suzuki Y, Tamaki S, Kadota K, Kawai C, Murakami T, Kubo S, *JPT.*, **12(10)**, 4451-4463. (1984) [in Japanese]
  - 42) Tateishi T, Nakashima H, Shitou T, Kumagai Y, Ohashi K, Hosoda S, Ebihara A., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **36(1)**, 67-70. (1989)
  - 43) Yamada Y, Ito K, Nakamura K, Sawada Y, Iga T, *Biol. Pharm. Bull.*, **16(12)**, 1251-1259. (1993)
  - 44) Yamada Y, Shibuya F, Hamada J, Sawada Y, Iga T, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **23(2)**, 131-145. (1995)
  - 45) Yamada Y, Matsuyama K, Takayanagi R, Kotaki H, Sawada Y, Iga T, *Yakugaku Zasshi*, **119(7)**, 495-501. (1999)
  - 46) Ogata A, Yamada Y, Sugiura M, Takayanagi R, Sawada Y, Iga T, *Yakugaku Zasshi*, **121(11)**, 793-798. (2001) [in Japanese]
  - 47) Yamada Y, Ohno Y, Nakashima Y, Fukuda M, Takayanagi R, Sato H, Tsuchiya F, Sawada Y, Iga T, *Synapse*, **46(1)**, 32-37. (2002)
  - 48) Yamada Y, Takayanagi R, Ozeki T, Yokoyama H, Iga T, Araie M, *Journal of the Eye*, **23(1)**, 87-94. (2006)
  - 49) Takayanagi R, Mizushima H, Ozeki T, Yokoyama H, Iga T, Yamada Y, *Biol. Pharm. Bull.*, **30(7)**, 1297-1300. (2007)
  - 50) Ayuhara H, Takayanagi R, Okuyama K, Yoshimoto K, Ozeki T, Yokoyama H, Yamada Y, *Int. J. Clin. Oncol.*, **14(6)**, 518-524. (2009)
  - 51) Honda N, Nakade S, Kasai H, Hashimoto Y, Ohno T, Kitagawa J, Yamauchi A, Hasegawa C, Kikawa S, Kunisawa T, Tanigawara Y, Miyata Y, *Drug Metab.*

- Pharmacokinet.*, **23(6)**, 447-455. (2008)
- 52) Complex Cardiovascular Therapeutics 2012  
[http://cct.gr.jp/2012/poster\\_abstracts/20023.pdf](http://cct.gr.jp/2012/poster_abstracts/20023.pdf), accessed 16 November, 2015.
  - 53) Koyama M, Yoshida S, Kishida M, Kida R, Nakashima I, Terashima M, *J. New Rem. & Clin.*, **62(1)**, 80-86. (2013)
  - 54) Osawa K, Miyoshi T, Sato S, Araki N, Morimitsu Y, Nakamura K, Kohno K, Kusano K, Kanazawa S, Ito H, *Circ J*, **77**, 146-152. (2013)
  - 55) Longo D, Fauci A, Kasper D, Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition (vol. 2), McGraw-Hill Professional. (2011)
  - 56) Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I, *Br. Heart J.*, **37**, 1022-1036. (1975)
  - 57) Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson A, *Lancet*, **342**, 1441-1446. (1993)
  - 58) Archist®, summary basis of approval., Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 2015.
  - 59) MAINTATE®, summary basis of approval., Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 2013.
  - 60) Hori M, Frontier of Heart Failure: treatment and diagnosis, *The Japanese Association of Medical Sciences*, 65-70. (2002)
  - 61) Seloken®, summary basis of approval., Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 2015.
  - 62) Zhuo Q, Xiao J, Jiang D, Wang R, Vembaiyan K, Wang A, Smith CD, Xie C, Chen W, Zang J, Tian X, Jones PP, Zhong X, Guo A, Chen H, Zhang L, Zhu W, Yang D, Li X, Chen J, Gillis AM, Duff HJ, Cheng H, Feldman AM, Song LS, Fill M, Back TG, Chen SR, *Nat. Med.*, **17(8)**, 1003-1009. (2011)
  - 63) The Japanese Pharmacopoeia 16th edition explanatory book, Hirokawa Shoten (2011)
  - 64) Bühring KU, Sailer H, Faro HP, Leopold G, Pabst J, Garbe A, *J. cardiovasc. pharm.*, **8(Suppl 11)**, S21-S28. (1986)
  - 65) Kohno T, Yoshikawa T, Yoshizawa A, Nakamura I, Anzai T, Satoh T, Ogawa S, *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **19**, 347-355. (2005)
  - 66) Hori M, Nagai R, Izumi T, Matsuzaki M, *Heart Vessels*, **29**, 238-247. (2014)
  - 67) Hori M, Sasayama S, Kitabatake A, Toyo-oka T, Handa S, Yokoyama Y, Matsuzaki M, Takeshita A, Origasa H, Matsui K, Hosoda S, *Am. Heart. J.*, **147(2)**, 324-330. (2004)

- 68) Okamoto H, Hori M, Matsuzaki M, Tsutsui H, Yamazaki T, Nagai R, Yoshikawa T, Fujio Y, Nonen S, Azuma J, Izumi T, Ohashi Y, Kitabatake A, *Int. J. Cardiol.*, **164**, 238-244. (2013)
- 69) Miyagishima K, Hiramitsu S, Kimura H, Mori K, Ishikawa S, Yoda R, Sugiura A, Kato Y, Kato S, Iwase M, Morimoto S, Ozaki Y, *HEART*, **44(2)**, 132-139. (2012) [in Japanese]
- 70) Ogiwara T, Matsuzaki M, Shimada K,  $\beta$ -shadan-yaku no subete 3<sup>rd</sup> edition, Sentan-igaku-sya. (2009) [in Japanese]
- 71) Poolw-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A, *Lancet*, **362**, 7-13. (2003)
- 72) Komuro K, Heart Failure Frontier, *Medical Review Co., Ltd.* (2003) [in Japanese]
- 73) Smith CD, Wang A, Vembaiyan K, Zhang J, Xie C, Zhou Q, Wu G, Wayne Chen SR, Back TG, *J. Med. Chem.*, **56**, 8626-8655. (2013)
- 74) Kubo H, Margulies KB, Piacentini III V, Gaughan JP, Houser SR, *Circulation*, 104: 1012-1018. (2001)
- 75) Gwathmey JK, Kim CS, Hajjar RJ, Khan F, DiSalvo TG, Matsumori A, Bristow MR, *Am. J. Physiol.*, **276(5 Pt 2)**, H1678-1690. (1999)
- 76) Arai M, Frontier of Heart Failure: treatment and diagnosis, *The Japanese Association of Medical Sciences*, 12-18. (2002) [in Japanese]
- 77) Yano Y, *Circulation*, **3(8)**, 13-19 (2013) [in Japanese]
- 78) Chiryō-gaku, 36(4), <http://www.lifescience.co.jp/cr/zadankai/0112/2.html>, accessed December 25, 2015 [in Japanese]
- 79) Mori Y, Nishikawa Y, Iizuka T, Zenimura N, Matsumoto T, Hiramatsu K, Komiya M, *J. Clin. Therap. Med.*, **24(2)**, 143-166. (2008) [in Japanese]
- 80) Nikkei Medical Online, <http://medical.nikkeibp.co.jp/all/special/spad/cv1306/main/2.html>, accessed December 25, 2015
- 81) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, [http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu\\_fukusayou\\_base.jsp](http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu_fukusayou_base.jsp), accessed December 10, 2015
- 82) Health and Welfare Statistics Association Foundation: Current Public Health 2015/2016 [in Japanese]

- 83) Heisei 27 nen-do ban naikaku-fu korei-syakai-hakusyo,  
[http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2014/gaiyou/s1\\_1.html](http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2014/gaiyou/s1_1.html),  
 accessed November 26, 2015
- 84) Chuo-shakai-hoken-iryo-kyogi-kai, hiyo-tai-koka senmon-bukai (28<sup>th</sup>),  
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000095700.pdf>, accessed November 26, 2015
- 85) JAPAN VISION HEALTH CARE 2035, Ministry of Health, Labour and Welfare
- 86) Inomata T, Izumi T, Kobayashi M, *Circ J.*, **68(1)**, 35-40. (2004)
- 87) Fukuda T, Shiroywa T, Ikeda S, Igarashi A, Akazawa M, Ishida H, Noto S, Saito S, Sakamaki H, Shimozuma K, Takura T, Fukuda H, Moriwaki K, Tomita N, Kobayashi M, *J. Natl. Inst. Public Health.*, **62(6)**, 625-640. (2013)
- 88) Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW, *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* Forth Edition, Chapter 9, OXFORD UNIVERSITY PRESS (2015)
- 89) Sakamaki H, *Yasashiku manabu yakuzai-keizai-gaku*, Chapter 5, JIHO. (2003)
- 90) Lesser JR, Flygenring B, Knickelbine T, Hara H, Henry J, Kalil A, Pelak K, Lindberg J, Pelzel J, Schwartz RS, *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, **69**, 64-72. (2007)
- 91) Shakai-hoken-kenkyujyo. Ika Shinryo hoshu tensu hyo Heisei-24-nen-4-gatsu-ban. Shakai-hoken-kenkyujyo, 2012 [in Japanese]
- 92) The Japanese Registry Of All cardiac and vascular Disease 2013,  
[http://www.j-circ.or.jp/jittai\\_chosa/jittai\\_chosa2013web.pdf](http://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/jittai_chosa2013web.pdf), (2014) [in Japanese]
- 93) Lavi R, Lavi S, Daghini E, Lerman LO, *Anesthesiology.*, **107(6)**, 1018-1028. (2007)
- 94) Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takachima T, Seez P, Matsuura K, *Radiology*, **175**, 621-628. (1990)
- 95) Ladapo JA, Jaffer FA, Hoffmann U, Thomson CC, Bamberg F, Dec W, Cutler DM, Weinstein MC, Gazelle GS, *J. Am. Coll. Cardiol*, **54**, 2409-2422. (2009)
- 96) Min JK, Gilmore A, Budoff MJ, Berman DS, O'Day K, *Radiology*, **254**, 801-808. (2010)