

## Carvedilo(アーチスト)の薬理学的特徴と主要なエビデンス

日本小児循環器学会学術委員会

学術委員長：佐地 勉(東邦大学第一小児科)

薬事委員長：中川 雅生(滋賀医科大学小児科)

日本小児循環器学会は厚生労働科学研究「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」〔分担研究者、分科会代表専門委員：佐地 勉、前主任研究者：大西鐘壽(高松短期大学)〕に参加し、平成14年度研究課題において、「抗心不全薬、降圧薬、抗不整脈薬等の調査結果の総括と適応拡大に向けた取り組み」として検索を続けてきた。その中でβ遮断薬であるcarvedilo(アーチスト)の小児期心不全に対する有用性、安全性、薬理学的動態、用量設定、使用方法等につき調査し、その結果を班研究で使用されているcheck lis(平成17年3月10日付)に従いまとめたのでここに報告する。

β遮断薬の臨床上の位置付けは、現状ではいまだ小児領域で承認には至っていないが、徐々にエビデンスが蓄積されてきた。

その中でもcarvedilolは、Prichard分類の3類3群に分類され、非選択的なβ受容体遮断作用に加えてα受容体遮断作用(α1:β=1:8)も持ち合わせており、さらに抗酸化作用の機能を有している。そして、ISA(内因性交感神経刺激作用)

はなく、MSA(膜安定化作用)、脂溶性(血液脳関門通過性)、血管拡張性がある。最高血中濃度到達時間:0.9時間、半減期:4.26~8.03時間であり、初回通過効果はない。β遮断作用は対プロプラノロールで3~5である。剤型は2.5mg、10mg、20mgの錠剤である。

成人ではすでに海外と国内(平成14年7月)において慢性心不全の治療薬として承認されている。さらに標準的な抗心不全薬に追加した場合にも、病状の進展を抑制する作用がある。このほかのβ遮断薬では、metoprololの有効性についての小児例での報告もみられる。わが国の報告では、数編の小児例の報告のほかに、片山らのアンケート調査結果でも60%で有効と評価されている。

この班の研究成果は主任研究者の意向により、一部の医療人のみではなく多くの領域で関係者に周知させることが必要との見地から、故大西鐘壽主任研究者の許可を得てここに掲載する(なお、本調査に多大なご協力をいただいた、第一製薬株式会社:森 義弘氏に深謝する)。

## カルベジロール

1. 医薬品名, 剤型, 必要と考えられる対象年齢, 効能・効果(対象疾患), 対象患者数	
a. 医薬品名(一般名・商標名)	一般名: カルベジロール 商標名: アーチスト
b. 剤型	カルベジロールとして1.25, 2.5, 10および20mg錠 (錠20mgは慢性心不全の適応なし)
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい・ <del>いいえ</del>
d. 対象年齢	新生児~小児期全般
e. 効能・効果, 対象疾患	成人と同一か否か: <del>はい</del> ・いいえ 他にも適応となる効能・効果, 対象疾患があるか: <del>はい</del> ・いいえ(高血圧, 狭心症)
f. 年間症例数の予測(5万例を超えるか?)	超えない
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	第一製薬株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 <del>有</del> ・無 承認年月日 高血圧・狭心症: 1993年1月19日 心不全: 2002年10月8日 小児での承認 有・ <del>無</del> 開発状況(製剤追加の場合も含む)有・ <del>無</del>

別刷請求先: 〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

東邦大学第一小児科 佐地 勉

c. 海外での開発・販売企業	Hoffmann-La Roche( EU ), Glaxo SmithKline( 米国 )
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 (有) / 無 承認年月日 米国：1997年，イギリス：1998年，ドイツ1997年など世界74カ国で承認 (2002年3月時点) 小児での承認 有 / (無) 開発中であれば開発国と開発状況を記載 現在，米国で小児心不全を対象とした臨床試験実施中
<b>3. 日本の添付文書の記載内容</b>	
a. 商標名	アーチスト錠1.25, 2.5, 10および20mg
b. 効能・効果，対象疾患	本態性高血圧症(軽症～中等症) 腎実質性高血圧症 狭心症 次の状態で，アンジオテンシン変換酵素阻害薬，利尿薬，ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全
c. 用法・用量	本態性高血圧症(軽症～中等症)，腎実質性高血圧症 カルベジロールとして，通常，成人1回10～20mgを1日1回経口投与する． なお，年齢，症状により適宜増減する． 狭心症 カルベジロールとして，通常，成人1回20mgを1日1回経口投与する．なお， 年齢，症状により適宜増減する． 虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全 カルベジロールとして，通常，成人1回1.25mg，1日2回食後経口投与から 開始する．1回1.25mg，1日2回の用量に忍容性がある場合には，1週間以上 の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し，忍容性がない場合は減量する． 用量の増減は必ず段階的に行い，1回投与量は1.25mg，2.5mg，5mgまたは 10mgのいずれかとし，いずれの用量においても，1日2回食後経口投与とす る．通常，維持量として1回2.5～10mgを1日2回食後経口投与する． なお，年齢，症状により，開始用量はさらに低用量としてもよい．また，患 者の本剤に対する反応性により，維持量は適宜増減する．
d. 使用上の注意，慎重投与，禁忌等の記載内容	<用法・用量に関連する使用上の注意> 1. 褐色細胞腫の患者では，単独投与により急激に血圧が上昇するおそれがある ので， $\alpha$ 遮断薬で初期治療を行った後に本剤を投与し，常に $\alpha$ 遮断薬を併用 すること． 2. 慢性心不全を合併する本態性高血圧症，腎実質性高血圧症または狭心症の患 者では，慢性心不全の用法・用量に従うこと． 3. 慢性心不全の場合 1)慢性心不全の患者に投与する場合には，必ず1回1.25mgまたはさらに低用 量の，1日2回投与から開始し，忍容性および治療上の有効性を基に個々の 患者に応じて維持量を設定すること． 2)本剤の投与初期および増量時は，心不全の悪化，浮腫，体重増加，めまい， 低血圧，徐脈，血糖値の変動，および腎機能の悪化が起こりやすいので，観 察を十分に行い，忍容性を確認すること． 3)本剤の投与初期または増量時における心不全や体液貯留の悪化(浮腫，体重 増加等)を防ぐため，本剤の投与前に体液貯留の治療を十分に行うこと．心 不全や体液貯留の悪化(浮腫，体重増加等)がみられ，利尿薬増量で改善が みられない場合には本剤を減量または中止すること．低血圧，めまいなどの 症状がみられ，アンジオテンシン変換酵素阻害薬や利尿薬の減量により改善 しない場合には本剤を減量すること．高度な徐脈を来した場合には，本剤を 減量すること．また，これら症状が安定化するまで本剤を増量しないこと． 4)本剤を中止する場合には，急に投与を中止せず，原則として段階的に半量ず つ，2.5mgまたは1.25mg，1日2回まで1～2週間かけて減量し中止するこ と． 5)2週間以上休薬した後，投与を再開する場合には，「用法・用量」の項に従っ て，低用量から開始し，段階的に増量すること．

<p>d. 使用上の注意, 慎重投与, 禁忌等の記載内容</p>	<p>&lt;慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 特発性低血糖症, コントロール不十分な糖尿病, 絶食状態, 栄養状態が不良の患者 〔低血糖症状を起こしやすく, かつその症状をマスクしやすいので血糖値に注意すること〕</li> <li>2) 糖尿病を合併した慢性心不全患者 〔血糖値が変動するおそれがある〕</li> <li>3) 重篤な肝機能障害のある患者 〔血中濃度が上昇するので, 投与量を減るか投与間隔をあけて使用すること(「薬物動態」の項参照). また, 肝機能が悪化するおそれがある〕</li> <li>4) 重篤な腎機能障害のある患者 〔血中濃度の上昇が報告されている(「薬物動態」の項参照). また, 特に慢性心不全の患者では腎機能が悪化するおそれがある〕</li> <li>5) 房室ブロック(I度)のある患者 〔房室伝導時間が延長し, 症状が悪化するおそれがある〕</li> <li>6) 徐脈のある患者 〔症状が悪化するおそれがある〕</li> <li>7) 末梢循環障害のある患者(レイノー症候群, 間歇性跛行症等) 〔末梢血管の拡張を抑制し, 症状を悪化させるおそれがある〕</li> <li>8) 過度に血圧の低い患者 〔血圧をさらに低下させるおそれがある〕</li> <li>9) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</li> </ol> <p>&lt;警告&gt;</p> <p>慢性心不全患者に使用する場合には, 慢性心不全治療の経験が十分にある医師のもとで使用すること.</p> <p>&lt;禁忌(次の患者には投与しないこと)&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 気管支喘息, 気管支痙攣のおそれのある患者 〔気管支筋を収縮させることがあるので喘息症状の誘発, 悪化を起こすおそれがある〕</li> <li>2. 糖尿病性ケトアシドーシス, 代謝性アシドーシスのある患者 〔心収縮力の抑制が増強されるおそれがある〕</li> <li>3. 高度の徐脈(著しい洞性徐脈), 房室ブロック(II, III度), 洞房ブロックのある患者 〔症状が悪化するおそれがある〕</li> <li>4. 心原性ショックの患者 〔循環不全症が悪化するおそれがある〕</li> <li>5. 強心薬または血管拡張薬を静脈内投与する必要のある心不全患者 〔心収縮力抑制作用により, 心不全が悪化するおそれがある〕</li> <li>6. 非代償性の心不全患者 〔心収縮力抑制作用により, 心不全が悪化するおそれがある〕</li> <li>7. 肺高血圧による右心不全のある患者 〔心拍出量が抑制され症状が悪化するおそれがある〕</li> <li>8. 未治療の褐色細胞腫の患者 〔「用法・用量に関する関連する使用上の注意」の項参照〕</li> <li>9. 妊婦または妊娠している可能性のある婦人 〔「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照〕</li> <li>10. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> </ol>
<p>e. その他の問題点</p>	<p>小児等への投与</p> <p>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). 重症心不全を有する幼児および小児において, 本剤の投与により重篤な低血糖症状があらわれ, 死亡に至った例も報告されている.</p>
<p>f. 現在の記載でどういった現実的な問題があるのか</p>	<p>使用制限がある.</p>

4. 海外の添付文書の記載内容, 承認状況(できれば数カ国について)	
米国の状況	承認状況: 心不全, 心筋梗塞後の左室機能障害, 高血圧症に関しては成人のみ適応取得済み. 小児心不全に関しては開発治験実施中・未承認. 添付文書の記載内容: 18歳以下の若年患者における安全性および有効性は確立されていない.
米国以外の外国の状況	承認状況: 心不全, 高血圧症, 狭心症に関しては成人のみ世界80カ国以上で承認取得済み. 小児に関しては未承認. 添付文書の記載内容: 18歳以下の若年患者における安全性および有効性は確立されていない.
5. エビデンスのレベル(別に添付資料としても可, レファレンスはコピーを必ず保存)	
Cochran Review の評価(全文は資料として別添)	カルベジロールの小児期使用に関してCochran Reviewとして評価されているものはない.
Cochran Reviewの採用文献	なし
5-1. 国内外の代表的な教科書, 一流雑誌の総説, ガイドラインにおける記載	
教科書(雑誌)名, ページ, 版, 発行年など	記載内容のサマリー
<ガイドライン> 日本小児循環器学会学術委員会: 小児心不全薬物治療ガイドライン. 日小循誌 2001; 17: 501-512	慢性左室機能不全には $\alpha$ , $\beta$ 受容体遮断作用と抗酸化作用を有するカルベジロールと, $\beta$ 1受容体選択性をもち内因性交感神経刺激作用のないメトプロロールの有効性が示されている. 初期量0.1mg/kg経口分2(最大6.25mg), 週毎に適宜増量し0.8~1.0mg/kg/日経口分2(成人最大量の50~60mg/日を超えない)
<総説> 斎藤彰博: 心不全. 小児科臨床 2001; 54: 535-540	小児の慢性心不全におけるカルベジロールとメトプロロールの処方例を紹介. カルベジロールは0.025~0.05mg/kg/日で開始, 1週ごとに漸増, 0.15~0.25mg/kg/日分2で維持.
<総説> Shaddy RE: Beta-adrenergic receptor blockers as therapy in pediatric chronic heart failure. Minerva Pediatr 2001; 53: 297-304	臨床研究報告の内容紹介 カルベジロールに関しては5-2に示したBrunsらの論文およびShaddyらが実施中の臨床試験について紹介されている.
<総説> Spicer RL: Carvedilol—A new dimension in pediatric heart failure therapy. J Pediatr 2001; 138: 457-458	総評論文として臨床研究報告の内容紹介 カルベジロールに関しては5-2に示したBrunsらの論文について紹介されている.
<総説> Bruns LA, et al: Should $\beta$ -blockers be used for the treatment of pediatric patients with chronic heart failure? Peadiatr Drugs 2002; 4: 771-778	小児慢性心不全に対する $\beta$ 遮断薬療法の総説 カルベジロールに関しては, 5-2に示したBrunsらの論文をはじめ3報の論文が紹介されている.
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容(カテゴリーについては適宜変えて可)	
著者, 雑誌名, ページ, 発行年など	記載内容のサマリー
Bruns LA, et al: Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: An initial multicenter experience. J Pediatr 2001; 138: 505-511	生後3カ月から19歳までの心不全患者46例(拡張型心筋症37例, 先天性心疾患9例)を対象にカルベジロール投与下の有効性, 安全性を検討した. 平均初回投与量は0.08mg/kg(0.03~0.21mg/kg), 平均維持投与量は0.46mg/kg(0.04~0.75mg/kg), 平均増量期間は11.3週間であった. 投与3~6カ月時点において67%の患者のNYHA心機能分類が改善し, 内径短縮率(%FS)は投与前16.2%から投与後19.0%に改善した. また, 12カ月まで投与できた患者のNYHA, %FSは投与3~6カ月の状態が維持されていた. 主な副作用はめまい, 低血圧, 頭痛であり, 発現率は54%(25/46例)であったが, 忍容性は良好であった.
Gachara N, et al: Efficacy and safety of carvedilol in infants with dilated cardiomyopathy: A preliminary report. Indian Heart J 2001; 53: 74-78	生後2.5カ月から23カ月の拡張型心筋症による心不全患者8例を対象に有効性, 安全性を検討した. 初回投与量は0.1mg/kg 1日2回より開始, 24時間毎に倍量へ増量. 0.8mg/kg/日まで到達し忍容性があればさらに増量した〔平均到達用量1mg/kg/日(0.7~2mg/kg/日)〕. 平均投与期間は4.5カ月であった. 投与前後のLVEFは投与前24.4%, 投与後38.5%であり有意差を認めた. 全ての患者において忍容性は良好であった. 試験期間中の死亡例はなかった.
Williams RV, et al: Intermediate effects of treatment with metoprolol or carvedilol in children with left ventricular systolic dysfunction. J Heart Lung Transplant 2002; 21: 906-909	左室収縮不全患者にカルベジロールまたはメトプロロールを投与した際の実効性に関する報告. 解析対象12例のうち, カルベジロールが投与されたのは6例(0.4~16.4歳)であり, 最大投与量は0.4~0.9mg/kg/日. カルベジロールとメトプロロール投与例合算ではあるが, 投与前後において左室内径短縮率, 左室駆出率の改善を報告.

<p>Giardini A, et al: Modulation of neurohormonal activity after treatment of children in heart failure with carvedilol. <i>Cardiol Young</i> 2003; 13: 333-336</p>	<p>拡張型心筋症による心不全患者におけるカルベジロール投与前後の神経体液性因子および左室機能に及ぼす影響を検討した。対象は9例(年齢の中央値14.8カ月, 生後1カ月~11.7歳), 投与期間は12カ月。開始用量は0.05mg/kg/日とし, 2週間ごとに増量し, 目標用量は0.8mg/kg/日とした。投与前と比較し, 投与後の血漿ノルエピネフリン, ドパミン, アルドステロン, レニン-アンジオテンシン活性が有意に減少した。また左室収縮末期径, 左室拡張末期径, 左室駆出率が有意に改善した。徐脈, 房室伝導遅延, 低血圧, 心不全増悪などの有害事象が認められたが, 薬剤の減量・中止を要するものではなかった。カルベジロールは小児心不全に対し安全に投与でき, 神経体液性因子の活性化を抑制し, 左室機能と臨床状態を改善させ得る。</p>
<p>Läer S, et al: Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: A study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. <i>Am Heart J</i> 2002; 143: 916-922</p>	<p>標準治療に反応を示さない小児のうっ血性心不全患者を対象にカルベジロール投与下の薬物動態ならびに有効性安全性を検討した(同一プロトコルで健康成人男性を対象とし, 薬物動態を比較検討した)。対象症例は生後6週から19歳の15例。初回投与量は0.09mg/kg 1日2回で, 2週間ごとに0.36mg/kg/日, 0.70mg/kg/日へ増量した。忍容性が良好であれば最大50mg/日まで増量した。投与初日に採血し, 薬物動態パラメータを測定した。その結果, 健康成人と比較して, 小児では消失半減期が約50%短縮していた(2.9hr vs 5.2hr; <math>p &lt; 0.05</math>)。投与前および投与6カ月後の左室駆出率は(36% 54%; <math>p &lt; 0.05</math>), modified Ross score(5 ± 2 3 ± 3; <math>p &lt; 0.05</math>)のように改善した。有害事象が5例に見られたが, 投与を中止するほどではなく, 忍容性は良好であった。</p>
<p>村上智明, ほか: 両方向性グレン手術・共通房室弁置換術後重症心不全に対しベータ遮断薬を導入し改善した心房錯位症候群の1例。 <i>心臓</i> 2003; 35: 170-174</p>	<p>両方向性グレン手術・共通房室弁置換術後重症心不全の乳児(5カ月)に対しカルベジロールを0.1mg/kgより開始し, 1週間ごとに0.1mg/kgずつ増量した。1.0mg/kgを目標としたが, 塩酸オルプリノン, カルベリチドを併用することにより予定通り導入し得た。カルベジロール導入前後における心機能パラメータの変化はBNP(前1,480 後164pg/ml), HANP(前927 後138pg/ml), NAD(前1,764 後812pg/ml), HR(前136 97bpm), TV(前9.3 15.3cm), EF(前測定不能 後32%)であった。カルベジロール導入により著しく心不全が改善し得た1例を報告。</p>
<p>竹内大二, ほか: <math>\beta</math>遮断薬(カルベジロール)により心臓交感神経活性が改善したアドリアマイシン心筋症の1例。 <i>日小循環誌</i> 2003; 19: 505-511</p>	<p>症例は14歳女児。3歳で発症した悪性リンパ腫に対してアドリアマイシンを含む化学療法にて寛解。以後9年間無症状を保った後, 心不全が顕在化。利尿薬, ACE阻害薬, ジギタリス等の抗心不全治療を開始し, 2カ月後に心不全症状は軽減。しかし, LVEDVIの増大(126ml/m<sup>2</sup>)とLVEFの低下(36%)を示し, MIBG心筋シンチグラフィにて交感神経活性の障害(WR32%, H/M1.59)が示唆された。そこで, カルベジロールを1.25mg/dayより開始し, 10週間かけて20mg/dayへ増量し, 約10カ月間維持した。1年後, LVEDVI(109ml/m<sup>2</sup>), LVEF(48%)は改善, MIBG心筋シンチグラフィにて交感神経活性の改善(WR12%, H/M2.45)を認めた。アドリアマイシン心筋症に対し, カルベジロールが左心機能および交感神経活性の改善に有効と考えられた。</p>
<p>宮本朋幸: 母体から抗SS-A抗体が検出され, 出生前より徐脈・心不全を示した1例。 <i>こども医療センター医学誌</i> 2003; 32: 114-119</p>	<p>在胎30週時, 心拍数51/分の胎児徐脈を指摘, 母体から抗SS-A抗体が検出され, それによる完全房室ブロックと診断。8カ月時に拡張型心筋症として治療を開始。<math>\beta</math>遮断薬導入後, 胸部エックス線上の心拡大は不変, エコー上も心機能の改善は認められず。2歳11カ月時, 不整脈死。死亡時処方としてカルベジロール9mg/day。</p>
<p>田村有希, ほか: 小児心不全に対するACE阻害薬, <math>\beta</math>遮断薬治療中における看護。 <i>小児看護</i> 2003; 26: 1319-1327</p>	<p>診断名: 三尖弁閉鎖, 心室中隔欠損, 完全大血管転位, 肺動脈狭窄。1歳時拡張型心筋症と診断され, レニベースを開始。さらに1カ月後, カルベジロールを導入した。導入に際しては, 増量に伴い徐々に体重の増加が認められた。カルベジロール導入1年後, HANP, BNPの増悪はなく, 心不全症状の増悪も認められない。心エコーによるEFは44%と全体として心臓の動きは改善。</p>

清水美妃子, ほか: 小児慢性心不全に対するカルベジロール投与中の低血糖. 日小循環誌 2004; 20: 432-436	慢性心不全に対しカルベジロールを導入後, 低血糖発作を来した 3 例の報告. 症例 1. 完全大血管転換( d-TGA )型. Jatene手術後, 心機能低下. 生後 2 カ月時カルベジロール0.01mg/kg/dayを導入, 0.02mg/kg/dayまで増量するも血圧が安定しないので中止. 生後 6 カ月時にカルベジロールを再導入( 0.02mg/kg/day ), 11カ月時カルベジロール0.4mg/kg/dayで低血糖を来す. その後カルベジロールを再導入したが, 1 歳 4 カ月時, 0.1mg/kg/dayで低血糖を来し心不全死. 症例 2. ファロー四徴症. 6 歳時にカルベジロールを導入( 0.07mg/kg/min ). 9 歳 6 カ月時, 昼食を摂らずカルベジロールを内服後, 低血糖を来したが, 糖液の輸液にて改善. 症例 3. d-TGA . 2 歳 9 カ月時, カルベジロールを導入( 0.05mg/kg/min ). 4 歳時, カルベジロール1.0mg/kg/min内服中に痙攣, 低血糖を来し, 脳障害を残した.	
武田充人, ほか: 右心系重症心不全 Uhl病の 2 例. 呼吸と循環 2004; 52: S2-4	13歳時, 心電図検診で不整脈を指摘されたが放置. 14歳時, Uhl病と診断. 不整脈のコントロール後に利尿剤, ACE阻害剤, カルベジロールを導入したが, 心機能の改善は得られなかった. 退院後も心不全増悪を契機に入退院を繰り返す. ビモベンダンの導入, 利尿剤増量などにて対処したが, 初発症状から 1 年後に自宅で心肺停止となり, 蘇生に反応. 後遺症として虚血性低酸素性脳症を来した.	
(参考)片山博視, ほか: 小児の慢性心不全に対するβ遮断薬療法の現状に関するアンケート調査結果. 日小循環誌 2002; 18: 626-632	小児慢性心不全に対するβ遮断薬療法の現状に関するアンケート調査結果. 18 施設62例. DCM患者は55%. カルベジロールとメトプロロールが86%で使用. 60%で有効と評価された.	
<b>2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験</b>		
著者, 雑誌名, ページ, 発行年など	記載内容のサマリー:	
(参考)Shaddy RE, et al: The pediatric randomized carvedilol trial in children with chronic heart failure: Rationale and design. Am Heart J 2002; 144: 383-389	試験デザインのための記述であり, 現在試験進行中 症候性心室収縮不全による心不全患者に対するプラセボ対照の二重盲検比較試験 カルベジロールの 2 用量( 低用量群: 目標用量0.2mg/kg, 高用量群: 0.4mg/kg )とプラセボの 3 群比較により, 有効性, 安全性を検討. 対象患者は生後から17 歳までの小児150例, 投与期間は 8 カ月. 主要評価項目は患者/医師による総合評価( global assessment ), 臨床イベントなどの複合エンドポイントとした. さらに本試験では薬物動態, 血中BNP濃度なども測定する予定である.	
<b>その他の試験( 国内における公的研究費による委託研究などがある場合は, どのような委託研究によって行われたかも必ず記入)</b>		
著者, 雑誌名, ページ, 発行年など	記載内容のサマリー:	
(参考)「筋ジストロフィーの治療と医学的管理に関する研究班( 川井班)」	現在進行中の臨床試験 Duchenne型筋ジストロフィー患者の進行期心機能障害に対するβ遮断薬治療に関する多施設臨床研究 Duchenne型筋ジストロフィー患者の初期心機能障害に対するβ遮断薬治療に関する多施設臨床研究 両試験の試験薬としてカルベジロールが使用されている.	
<b>6. 臨床現場での必要性と, なぜ開発が行われていないのか</b>		
臨床現場の必要性	小児期心不全においても有効例が存在する.	
開発が行われなかった理由	小児心不全は患者数が少なく, 臨床試験で症例数の確保が困難であること, 小児に対する試験デザイン及び推進に関する経験やノウハウがないこと, また, 開発コストの回収が困難であることなどが理由として挙げられる.	
<b>7. どのような開発が適切であると考えられるか</b>		
開発へのアプローチ法	その根拠	
「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて( 研第 4 号・医薬審第104号)」に基づく申請	左記の「適応外使用医薬品通知」に基づく申請が妥当と思われるが, 国内における小児心不全のデータは乏しく, 現状では困難である. 米国でプラセボ対照二重盲検比較試験を実施中であり, この結果公表を待つと同時に日本人の小児心不全に対する使用実態下の状況と自発報告による副作用・安全性情報を収集・整理する予定である.	
<b>8. 現在までの働きかけとそれに対する反応</b>		
誰(どこ)が	誰(どこ)に	どのような働きかけをしたかと, それに対する相手の反応, 進行状況
なし	なし	なし

## 【参考文献】

- 1) 日本小児循環器学会学術委員会「小児心不全薬物治療ガイドライン」作成班：小児心不全薬物治療ガイドライン．日小循誌 2001；17：501-512
- 2) 斎藤彰博：心不全．小児科臨床 2001；54：535-540
- 3) Shaddy RE: Beta-adrenergic receptor blockers as therapy in pediatric chronic heart failure. *Minerva Pediatr* 2001; 53: 297-304
- 4) Spicer RL: Carvedilol—A new dimension in pediatric heart failure therapy. *J Pediatr* 2001; 138: 457-458
- 5) Bruns LA, Canter CE: Should  $\beta$ -blockers be used for the treatment of pediatric patients with chronic heart failure? *Pediatr Drugs* 2002; 4: 771-778
- 6) Bruns LA, Chrisant MK, Lamour JM, et al: Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: An initial multicenter experience. *J Pediatr* 2001; 138: 505-511
- 7) Gachara N, Prabhakaran S, Srinivas S, et al: Efficacy and safety of carvedilol in infants with dilated cardiomyopathy: A preliminary report. *Indian Heart J* 2001; 53: 74-78
- 8) Williams RV, Tani LY, Shaddy RE: Intermediate effects of treatment with metoprolol or carvedilol in children with left ventricular systolic dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 906-909
- 9) Giardini A, Formigari R, Bronzetti G, et al: Modulation of neurohormonal activity after treatment of children in heart failure with carvedilol. *Cardiol Young* 2003; 13: 333-336
- 10) L  er S, Mir TS, Behn F, et al: Carvedilol therapy in pediatric Patients with congestive heart failure: A study investigating clinical and pharmacokinetic parameters. *Am Heart J* 2002; 143: 916-922
- 11) 村上智明, 八鍬 聡, 上野倫彦, ほか：両方向性グレン手術・共通房室弁置換術後重症心不全に対しベータ遮断薬を導入し改善した心房錯位症候群の1例．*心臓* 2003；35：170-174
- 12) 竹内大二, 中山智孝, 富永昌子, ほか： $\beta$ 遮断薬(カルベジロール)により心臓交感神経活性が改善したアドリアマイシン心筋症の1例．*日小循誌* 2003；19：505-511
- 13) 宮本朋幸：母体から抗SS-A抗体が検出され, 出生前より徐脈・心不全を示した1例．*こども医療センター医学誌* 2003；32：114-119
- 14) 田村有希, 牧野 香, 藤原恵子：小児心不全に対するACE阻害薬,  $\beta$ 遮断薬治療中における看護．*小児看護* 2003；26：1319-1327
- 15) 清水美妃子, 中西敏雄, 山村英司, ほか：小児慢性心不全に対するカルベジロール投与中の低血糖．*日小循誌* 2004；20：432-436
- 16) 武田充人, 石川友一, 齋田吉伯, ほか：右心系重症心不全 UHL病の2例．*呼吸と循環* 2004；52：S2-4
- 17) 片山博視, 小野安生, 松下 享：小児の慢性心不全に対する $\beta$ 遮断薬療法の現状に関するアンケート調査結果．*日小循誌* 2002；18：626-632
- 18) Shaddy RE, Curtin EL, Sower B, et al: The pediatric randomized carvedilol trial in children with chronic heart failure: Rationale and design. *Am Heart J* 2002; 144: 383-389