急性心不全に対する NKH477 注射剤の 臨床的有用性の検討

—多施設共同第3相二重盲検比較試験—

細 田 瑳 一^{*1}★ 本 宮 武 司^{*2}☆ 片 桐 敬^{*3}
高 野 照 夫^{*4} 篠 山 重 威^{*5} 戸 嶋 裕 徳^{*6}
小 川 暢 也^{*7}☆☆

(受付：1997年2月10日)

Acute Effect of NKH477, a Novel Forskolin Derivative, in Patients with Acute Heart Failure : A Multicenter Placebo-Controlled Double-Blind Trial

Saichi HOSODA^{*1} Takeshi MOTOMIYA^{*2} Takashi KATAGIRI^{*3}
Teruo TAKANO^{*4} Shigetake SASAYAMA^{*5}
Hironori TOSHIMA^{*6} and Nobuya OGAWA^{*7}

^{*1} Department of Internal Medicine, The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical College

8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

^{*2} Department of Cardiology, Tokyo Metropolitan Hiroo General Hospital

^{*3} The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Showa University

^{*4} Division of CCU, Nippon Medical School

^{*5} The Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University

^{*6} The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kurume University

^{*7} Ehime University

We conducted a multicenter two-stage randomized double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of NKH477. This drug, a newly synthesized water-soluble forskolin derivative, has been previously shown to improve hemodynamics and subjective symptoms in patients with acute heart failure.

In the first stage (study 1), 62 patients with acute heart failure were randomly assigned to receive either NKH477 by intravenous administration at 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for 30 min or a lower dose of NKH477 as a "substitute" placebo, namely 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for

^{*1} 東京女子医科大学日本心臓血圧研究所 〒162 東京都新宿区河田町 8-1

^{*2} 東京都立広尾病院循環器科 ^{*3} 昭和大学医学部第三内科 ^{*4} 日本医科大学集中治療室

^{*5} 京都大学医学部第三内科 ^{*6} 久留米大学医学部第三内科 (現 久留米大学附属医療センター)

^{*7} 愛媛大学名誉教授 ★ 治験総括医師 ☆ 論文執筆者 ☆☆☆ コントローラー

30 min. The second stage (study 2) began within 10 min after the end of dosing in study 1. Thirty-six patients were randomly assigned to either continue treatment with NKH477 at 0.5 $\mu\text{g/kg/min}$ for 1 hr or to receive matching vehicle placebo.

In study 1, the percentage improvement in hemodynamic and subjective and objective conditions in the control group as judged by attending physicians was 26.7 %. In contrast, improvement in the NKH477 group was 70.4 %, this difference being significant ($p < 0.01$). No significant difference was seen between the groups with respect to side effects and abnormal changes in laboratory data. Usefulness as rated according to the above assessment was 23.3 % in the lower dose group and 70.4 % in the NKH477 group, this difference again being significant ($p < 0.01$).

Moreover, in study 2, the percentage improvement was even greater in the NKH477 group compared to the placebo group, at 83.3 % and 8.3 %, respectively. Again, there was no significant difference between the groups with respect to side effects and abnormal changes in laboratory data. Respective usefulness values were 75.0 % and 8.3 %, this difference again being significant ($p < 0.01$).

These results indicate that NKH477 is useful and safe in the treatment of acute heart failure.

Key words : heart failure, NKH477, clinical trial, forskolin

緒 論

NKH477 (一般名: 塩酸コルホルシン ダプロパート) はフォルスコリン誘導体であり, その作用はフォルスコリン同様¹⁾特異的で, 細胞膜に存在する β 受容体を介さずに cAMP の合成酵素であるアデニル酸シクラーゼを活性化し, 細胞内 cAMP 濃度を増加し, 陽性変力作用と血管拡張作用を示す²⁾. 急性心不全の治療に用いられているカテコラミン系薬剤を中心とした強心薬とニトログリセリンなどの血管拡張薬の両薬剤の作用を併せもち, “inodilator” として考えられる薬剤³⁾である. また, 受容体を介さずに作用するので, β 受容体のダウンレギュレーションの病態にある症例においてもその有用性が確認されており⁴⁾, 難治性心不全においてもその効果が期待される薬剤である.

本剤の開発は本邦においてはじめて実施され, 急性心不全および慢性心不全の急性増悪例を対象に, 前期第 2 相試験⁵⁾, 後期第 2 相試験⁶⁾が行われ, 有効性および安全性が確かめられている.

今回, 後期第 2 相試験において至適とされた用量における本剤の有用性を確認する目的でプラセボを対照とした多施設共同二重盲検試験を実施し

たので報告する. なお, 本試験のデザインは従来のプラセボを対照とした比較試験とは異なり, 倫理的な観点にも十分配慮した計画にて行ったため, 効果発現を比較検討する試験と, 効果維持を比較検討する試験との連続する試験計画とした.

なお, 本試験成績はすでに臨床薬理 26 巻 4 号 (1995 年) に報告したが, GCP 不適合症例が判明したので, それを除きあらためて報告する.

対象と方法

本試験は, Tab. 1 に示す 37 施設において平成 4 年 6 月から平成 6 年 12 月に実施された. なお, 試験計画は各施設の治験審査委員会の事前審査によって承認されている.

1. 対 象

急性心不全あるいは慢性心不全の急性増悪期の患者で, 肺動脈楔入圧または肺動脈拡張期圧が 18 mmHg 以上, 年齢は原則として 20~79 歳の入院患者を対象とした.

ただし, 次のいずれかに該当する患者は対象から除外した.

- 1) 心原性ショック
- 2) 血圧の高い急性心筋梗塞症および発症後 1

Tab. 1 参加施設一覧

施設名	科名	研究者名
北海道大学医学部	循環器内科	北畠 顕 米澤 一也
市立旭川病院	内科	舘田 邦彦 平沢 邦彦
旭川厚生病院	循環器科	加藤 淳一
岩手医科大学医学部	第二内科	平盛 勝彦 深見 健一
東北大学医学部	第一内科	豊田 隆謙 白土 邦男 池田 淳
獨協医科大学	第一内科	飯塚 昌彦
獨協医科大学	集中治療部	奥田 千秋 樋口 純 大山 眞
		佐藤 知之
自治医科大学・大宮医療センター	心臓血管科	斎藤 宗靖 岩村 文彦 小林 信彦
日本大学医学部附属板橋病院	第二内科	斎藤 顕 本江 純子 高山 忠輝
日本医科大学	集中治療室	高野 照夫 子島 潤
東京大学医学部	第二内科	小俣 政男 百村 伸一 八尾 厚史
		小早川 直
東京医科歯科大学医学部	第二内科	廣江 道昭 野上 昭彦 秋元 肇
東京医科大学	第二内科	伊吹山千晴
東京女子医科大学・日本心臓血圧研究所	循環器内科	細田 瑳一 川名 正敏 堀川 良史
心臓血管研究所	内科	加藤 和三 相良 耕一 源田 朋夫
		速水 紀幸 中路 貴士
都立広尾病院	循環器科	本宮 武司 柳瀬 治 田中 守
		野田 誠 薄井 宙男 三浦 義治
昭和大学医学部	第三内科	片桐 敬 嶽山 陽一 村上 幹高
		並木 淳郎 長山 雅俊
武蔵野赤十字病院	循環器科	丹羽 明博 尾林 徹
横須賀共済病院	内科	是永 正義 梅澤 滋男
北信総合病院	内科	杉本 圭市 曾原 寛
富山医科薬科大学医学部	第二内科	井上 博 麻野井英次 亀山 智樹
県西部浜松医療センター	循環器科	矢部誠太郎 野々川 信
名古屋大学医学部	第一内科	林 博史
名古屋第一赤十字病院	循環器科	大野 三良
名古屋第二赤十字病院	循環器科	伊藤 昭男
藤田保健衛生大学医学部	循環器内科	水野 康 菱田 仁士 野村 雅則
		黒川 洋 長谷川和生
三重大学医学部	第一内科	中野 赳 位田 正明 江見 吉晴
京都大学医学部	第三内科	篠山 重威 村上 知行
洛和会音羽病院	循環器科	中島 久宜
大阪大学医学部	第一内科	堀 正二
桜橋渡辺病院	循環器内科	南野 隆三 東野 順彦
国立循環器病センター	心臓内科	下村 克朗 土師 一夫 ¹⁾ 宮崎 俊一
		福島 研吾
神戸大学医学部	第一内科	横山 光宏 竹内 素志 森 益規
山口大学医学部	第二内科	松崎 益徳 片山 和裕 藤井 崇史
九州大学医学部	循環器内科	竹下 彰 浦部 由利 安藤 真一
久留米大学医学部	第三内科	戸嶋 裕徳 ²⁾ 今泉 勉 山本喜一郎
熊本大学医学部	循環器内科	泰江 弘文 城ヶ崎倫久 吉村 道博

¹⁾ 現 大阪市立総合医療センター²⁾ 現 久留米大学附属医療センター

は NKH477 を 1 バイアル中に 20 mg 含有する注射用凍結乾燥製剤を用い、低用量群 (L 群) では NKH477 を 1 バイアル中に 8 mg 含有する製剤を用いた。

生理食塩液で用時調製した試験薬剤を、所定の投与速度で治療期 30 分間静脈内に投与した。

なお、このとき H 群では $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, L 群では $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ に相当する投与量となる。

2) 試験(2)

試験(2)において、効果維持を比較検討した。

試験(1)において 30 分の投与が終了した時点で全般改善度の判定を行い、「改善」以上と判定され、かつ継続投与が可能と判断された症例が試験(2)の対象症例となる。

試験薬剤は、NKH477 投与群 (A 群) では試験薬剤として NKH477 を 1 バイアル中に 20 mg 含有する注射用凍結乾燥製剤を用い、プラセボ群 (P 群) では NKH477 を含有しない製剤を用いた。

調製後の試験薬剤を、試験(1)と同じ投与速度で治療期 60 分間静脈内に投与した。このとき A 群では $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与量となり、試験(1)の H 群と同じ投与量となる。なお試験(1)の評価判定後、試験(2)の薬剤の調製および投与ラインの交換などを原則として 10 分以内に行うこととした。

なお製剤の割付けは、試験(1)用として H 群用および L 群用を各 2 症例分、計 4 症例分を 1 組としてコントローラーが無作為割付けを行った。同様に、試験(2)用として A 群用および P 群用を各 2 症例分、計 4 症例分を 1 組として同様に割り付けた。

なおコントローラーは両試験用製剤が、それぞれ外観上識別不能であることを確認するとともに、任意抽出した試験薬剤について第三者機関 (昭和大学薬学部薬品分析化学教室：辻章夫教授) に製剤試験を依頼し、規格に適合していることを確認した。

3. 観察項目および検査方法

1) 自覚症状、身体所見

心不全に基づく自覚症状として呼吸困難、動悸、全身倦怠感、胸部圧迫感および咳嗽・喀痰について、身体所見として過剰心音の有無、四肢冷感、

チアノーゼ、肺湿性ラ音、肝腫大、浮腫および頸静脈怒張について観察した。

2) 胸部 X 線所見

胸部 X 線は試験薬剤投与前に撮影し、心胸郭比、肺うっ血の程度および胸水の有無について観察した。

3) 心電図

投与前 15 分より投与終了まで心電図を連続モニターし、投与前、試験(1)投与 30 分、および試験(2)へ移行した場合は試験(2)投与 60 分に 12 誘導心電図を記録した。

なお中止した場合には、中止時にも 12 誘導心電図を記録した。

4) 血行動態

血圧 (収縮期: BPs, 拡張期: BPd, 平均: BPm), 心拍数 (HR) および Swan-Ganz カテーテルを用いて平均右房圧 (RAP), 肺動脈圧 (収縮期: PAPs, 拡張期: PAPd, 平均: PAPm), 肺動脈楔入圧 (PAWP) (ただし肺動脈楔入圧が測定困難な場合は拡張期肺動脈圧で代用した), 心拍出量 (CO) を測定した。測定は Fig. 1 のように投与開始 15 分前、投与直前、試験(1)投与開始後 30 分、および試験(2)へ移行した場合は試験(2)投与開始後 30 分と 60 分に行った。

なお中止した場合には、中止時にも血行動態値を測定した。

これらの測定値より心係数 (CI), 1 回心拍出係数 ($\text{SVI} = \text{CI}/\text{HR}$), 肺血管抵抗 ($\text{PVR} = (\text{PAPm} - \text{PAWP}) \times 80/\text{CO}$), 全身血管抵抗 ($\text{SVR} = (\text{BPm} - \text{RAP}) \times 80/\text{CO}$), rate pressure product ($\text{RPP} = \text{BPs} \times \text{HR}$) を算出した。

5) 重症度分類

NYHA 心機能分類, 心不全の重症度分類, Forrester の血行動態分類により試験薬剤投与前に評価した。

6) 尿量

観察期および治療期の 30 分間尿を計測した。

7) 臨床検査

投与前および投与終了 1 日以内に以下に示す検査を行った。臨床的に問題とすべき異常変動が認められた場合には、十分に追跡調査を行い、本剤

との因果関係を判定し、その理由を記載した。

①血液学的検査：赤血球数，白血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，血小板数，白血球分画

②血液生化学的検査：総蛋白，総ビリルビン，LAP，直接ビリルビン，GOT，GPT，Al-P，LDH，CPK， γ -GTP，総コレステロール，BUN，血清クレアチニン，血清尿酸，血清電解質（Na，K，Cl）

③尿検査（定性）：蛋白，糖，ウロビリノゲン
8）副作用

観察期にみられず試験薬剤投与後に新たに出現した症状，所見は，試験薬剤との因果関係を明白に否定できる場合を除き副作用として扱い，症状の種類，程度，発現時間，投与状況，処置，経過，試験薬剤との関連性について調査した。

4. 効果判定

試験(1)および試験(2)の各々において，試験薬剤投与前と投与終了時を比較して，担当医の判断に基づき血行動態改善度，自覚症状改善度および身体所見改善度を項目別改善度として評価した。

試験(1)の全般改善度は試験薬剤投与前と投与終了時を比較し，項目別改善度を総合して6段階（①著明改善，②改善，③軽度改善，④不変，⑤悪化，⑥判定不能）で評価した。

試験(2)の全般改善度は試験薬剤投与前（試験(1)投与30分時）と投与終了時を比較し，項目別改善度を総合して5段階（①改善，②軽度改善，③不変，④悪化，⑤判定不能）で評価した。

概括安全度は副作用および臨床検査値の異常変動の有無・内容・推移などを総合し4段階（①副作用なし，②安全性にほぼ問題なし，③安全性に問題あり，④安全性に極めて問題あり）に分け評価した。

以上の全般改善度と概括安全度を総合し，有用度を6段階（①極めて有用，②有用，③やや有用，④無用，⑤使用できない，⑥判定不能）に分け評価した。

5. 症例の検討

キーコードを開票する前に，症例判定委員会に

おいて問題症例の検討を行い，症例の取扱いを決定した。

6. キーコードの保管・開票

試験薬剤の割付け表はコントローラーが保管した。また，キーコードの開票はエマージェンシーコードが開かれていないことが確認され，また全症例のデータの確認・固定が終了したのちに治験総括医師を含む判定委員立合いのもとにコントローラーが行った。

7. 解析方法

背景因子の群間比較は χ^2 検査，t検定，U検定を用いて行った。薬効評価においての群間比較はMann-WhitneyのU検定および χ^2 検定（Intent to Treat：ITT）を用いて行った。血行動態の各指標推移については対応のあるt検定を用いた。有意水準は両側5%とし，測定値は平均±標準偏差により表示した。

試験成績

1. 試験(1)の試験成績

1) 症例構成

急性心不全および慢性心不全の急性増悪期の患者78例が登録された。GCP不適合例16例はすべての解析から除外し，解析対象は62例であった。キーコード開票前に症例判定委員会において全症例を検討した結果，薬効評価ができないと判定された5例（H群4例，L群1例）は全般改善度および有用度の解析から除外した。その内訳は，原発性肺高血圧症を基礎疾患とする症例1例（H群），併用薬違反（本剤投与前に血管拡張薬が投与されており，休薬時間が不足していた）症例1例（H群），試験前の血行動態が安定していなかった症例2例（ともにH群），血行動態諸値が測定できなかった症例1例（L群）の計5例であった。

その結果，Fig. 2に示すように全般改善度および有用度は57例（H群27例，L群30例），概括安全度は62例（H群31例，L群31例）で解析した。なお，30分の投与で終了するところ，90分間投与した症例については30分での評価を採用す

Fig. 2 症例の内訳

ることとした。

2) 患者の背景因子

Tab. 2 に概括安全度の解析対象となった62例 (H群31例, L群31例) の患者背景を示す。性別, 年齢, 心不全の病型, NYHA 心機能分類および重症度分類のいずれにおいても両群間に有意な偏りは認められなかった。

3) 血行動態に対する効果

Tab. 3 に両群での血行動態の変化を, Fig. 3 に肺動脈楔入圧と心係数から得られる心機能曲線上の推移を示す。

H群, L群とも心拍出量が有意に増加した ($p < 0.01$, $p < 0.01$)。また, 肺動脈楔入圧および平均右房圧が両群とも有意に低下したが (両指標ともに $p < 0.01$, $p < 0.05$) , 血圧は有意な変化がみられなかった。また, 以上の指標をもとに計算した心係

数および1回心拍出係数は両群とも有意に増加し ($p < 0.01$) , 全身血管抵抗は有意に低下 ($p < 0.01$) したが, 肺血管抵抗に有意な変化はみられなかった。なお, H群とL群間の比較では心係数 (CI) の増加分は, H群 $21.8 \pm 20.9\%$, L群 $11.8 \pm 14.7\%$ と有意にH群で大きかった ($p < 0.05$)。一方, 肺動脈楔入圧 (PAWP) の低下分は, H群 $17.7 \pm 19.6\%$, L群 $9.0 \pm 18.5\%$ でH群で大きな傾向を示したが有意な差ではなかった。

4) 自覚症状および身体所見に対する効果

全般改善度の解析対象57例における自覚症状および他覚所見の変化を Tab. 4 に示す。

本剤投与前にみられた自覚症状が投与後改善した割合は, 呼吸困難 (H群 55.6%, L群 29.4%), 動悸 (H群 62.5%, L群 25.0%), 全身倦怠感 (H群 38.5%, L群 0%), 胸部圧迫感 (H群 66.7%,

Tab. 2 患者の背景因子

—試験(1)—					—試験(2)—		
		H群	L群	検定	A群	P群	検定
症 例 数		31	31		21	15	
性 別	男	21	20	NS	13	10	NS
	女	10	11		8	5	
年齢(歳)	23~39	2	1	NS	2	1	NS
	40~49	4	5		4	2	
	50~59	5	5		1	3	
	60~69	12	10		9	5	
	70~86	8	10		5	4	
基礎疾患	急性心筋梗塞 有	2	1	NS	1	0	NS
	無	29	30		20	15	
	陳旧性心筋梗塞 有	4	11	p<0.05	3	5	NS
	無	27	20		18	10	
	弁膜症 有	8	6	NS	6	3	NS
	無	23	25		15	12	
	拡張型心筋症 有	10	10	NS	7	4	NS
	無	21	21		14	11	
	高血圧性心疾患 有	7	4	NS	6	3	NS
	無	24	27		15	12	
	その他	1	4		1	2	
病型 1	急性	12	12	NS	9	5	NS
	慢性の急性増悪期	19	19		12	10	
病型 2	左心不全	14	16	NS	10	9	NS
	両心不全	16	14		11	6	
	右心不全	1	1		0	0	
NYHA 分類	III	16	15	NS	11	7	NS
	IV	14	16		10	8	
	判定不能	1	0		0	0	
心不全 重症度分類	II	1	0	NS	0	1	NS
	III	9	9		7	3	
	IV	9	9		8	4	
	V	11	13		6	7	
	判定不能	1	0		0	0	
Forrester 分類	I	1	1	NS	0	1	NS
	II	16	20		11	10	
	IV	14	10		10	4	
合併症	なし	6	11	NS	6	2	NS
	あり	25	20		15	13	
	高血圧症(重複あり)	10	8		8	4	
	糖尿病 (重複あり)	12	8		5	5	
	心房細動(重複あり)	7	6		5	3	
	狭心症 (重複あり)	2	0		1	1	
心胸郭比 (%) (Mean±S.D.)		62.4±6.0	62.0±6.9	NS*	63.1±4.9	61.9±6.9	NS*

* t 検定, 他は χ^2 検定

Tab. 3 血行動態に対する効果 (試験(1))

項 目	群	投与 15 分前	投与直前	試験(1)投与 30 分時
心 拍 数 beats/min	H	89.1±17.2 (27)	91.2±19.4 (27)	94.3±19.1 (27)
	L	94.5±17.7 (29)	92.7±17.2 (30)	95.6±21.1 (30)
血 圧 mmHg	収縮期	H 134.9±24.9 (27)	136.5±23.9 (27)	134.6±23.6 (27)
	L	124.9±29.1 (29)	126.1±28.5 (30)	125.4±32.1 (30)
	拡張期	H 76.0±22.0 (27)	78.4±20.9 (27)	76.5±19.0 (27)
	L	76.6±17.3 (29)	77.3±19.4 (30)	77.1±18.1 (30)
Rate pressure product mmHg/min	H	12022±3282 (27)	12383±3168 (27)	12674±3358 (27)
	L	11766±3157 (29)	11718±3383 (30)	11945±3593 (30)
心 係 数 L/min/m ²	H	2.68±0.88 (26)	2.70±0.84 (27)	3.19±0.78 (27) **
	L	2.59±0.78 (28)	2.57±0.72 (30)	2.86±0.86 (30) **
肺動脈楔入圧 mmHg	H	24.4±6.2 (18)	24.5±5.3 (19)	19.9±6.9 (18) **
	L	25.4±6.3 (24)	25.3±5.3 (24)	23.4±6.9 (25) *
肺動脈圧 mmHg	収縮期	H 53.1±12.8 (27)	55.0±14.5 (27)	47.7±15.1 (27) **
	L	48.5±13.5 (29)	50.2±13.7 (30)	46.8±13.6 (30) **
	拡張期	H 26.2±8.3 (27)	25.9±8.6 (27)	22.2±8.1 (27) **
	L	24.1±7.0 (29)	23.7±6.6 (30)	22.1±7.5 (30)
平均右房圧 mmHg	H	9.67±5.16 (27)	9.52±6.58 (27)	7.70±5.02 (27) **
	L	8.57±4.55 (28)	8.97±5.24 (30)	7.63±4.72 (30) *
1 回心拍出係数 ml/beat/m ²	H	32.0±14.4 (26)	31.6±14.3 (27)	35.7±13.5 (27) **
	L	28.2±8.3 (28)	28.3±8.0 (30)	30.8±9.8 (30) **
全身血管抵抗 dynes·sec·cm ⁻⁵	H	1865±823 (26)	1896±772 (27)	1545±519 (27) **
	L	1874±548 (27)	1847±561 (30)	1683±526 (30) **
肺血管抵抗 dynes·sec·cm ⁻⁵	H	233±176 (18)	246±228 (19)	178±114 (18)
	L	171±146 (23)	166±138 (24)	151±124 (25)

paired t-test vs 投与直前, mean±S. D., ** : p<0.01 * : p<0.05

Fig. 3 肺動脈楔入圧と心係数の関係 (試験(1))

Tab. 4 自覚症状・他覚所見の変化

—試験(1)—					—試験(2)—		
	項 目	群	投与前症状有	改善例	群	投与前症状有	改善例
自 覚 症 状	呼吸困難	H	18 例	10 例 (55.6%)	A	3 例	0 例 (0%)
		L	17 例	5 例 (29.4%)	P	4 例	0 例 (0%)
	動悸	H	8 例	5 例 (62.5%)	A	1 例	0 例 (0%)
		L	4 例	1 例 (25.0%)	P	0 例	0 例 (0%)
	全身倦怠感	H	13 例	5 例 (38.5%)	A	1 例	0 例 (0%)
		L	16 例	0 例 (0%)	P	7 例	2 例 (28.6%)
	胸部圧迫感	H	6 例	4 例 (66.7%)	A	1 例	1 例 (100%)
		L	3 例	2 例 (66.7%)	P	1 例	0 例 (0%)
	咳嗽・喀痰	H	9 例	5 例 (55.6%)	A	2 例	2 例 (100%)
		L	10 例	1 例 (10.0%)	P	4 例	0 例 (0%)
身 体 所 見	過剰心音	H	16 例	0 例 (0%)	A	8 例	1 例 (12.5%)
		L	21 例	0 例 (0%)	P	7 例	1 例 (14.3%)
	四肢冷感	H	12 例	5 例 (41.7%)	A	2 例	0 例 (0%)
		L	4 例	1 例 (25.0%)	P	3 例	1 例 (33.3%)
	チアノーゼ	H	3 例	1 例 (33.3%)	A	1 例	0 例 (0%)
		L	1 例	0 例 (0%)	P	0 例	0 例 (0%)
	肺湿性ラ音	H	17 例	4 例 (23.5%)	A	5 例	1 例 (20.0%)
		L	18 例	0 例 (0%)	P	7 例	1 例 (14.3%)
	肝腫大	H	14 例	0 例 (0%)	A	2 例	0 例 (0%)
		L	15 例	0 例 (0%)	P	8 例	0 例 (0%)
	浮腫	H	8 例	0 例 (0%)	A	3 例	0 例 (0%)
		L	11 例	0 例 (0%)	P	3 例	0 例 (0%)
	頸静脈怒張	H	14 例	2 例 (14.3%)	A	4 例	0 例 (0%)
		L	18 例	1 例 (5.6%)	P	7 例	1 例 (14.3%)

L 群 66.7%), 咳嗽・喀痰 (H 群 55.6%, L 群 10.0%) であった。H 群は L 群に比べ全身倦怠感 ($p<0.01$), 咳嗽・喀痰 ($p<0.05$) で高い改善効果を示した。

また、同じく身体所見が改善した割合は、四肢冷感 (H 群 41.7%, L 群 25.0%), チアノーゼ (H 群 33.3%, L 群 0%), 肺湿性ラ音 (H 群 23.5%, L 群 0%), 頸静脈怒張 (H 群 14.3%, L 群 5.6%) であった。なお過剰心音、肝腫大および浮腫には両群とも改善例がなかった。H 群は、L 群に比べ肺湿性ラ音で高い改善効果を示した ($p<0.05$)。

5) 尿量

尿量は 46 例 (H 群 22 例, L 群 24 例) において測定された。H 群では投与前 55.0 ± 91.2 ml から投

与後 71.6 ± 85.4 ml となり, L 群では投与前 36.2 ± 25.3 ml から投与後 49.2 ± 46.9 ml となった。

H 群において投与前値に比較して投与により有意な差が認められた ($p<0.01$)。

6) 効果判定 (Tab. 5)

a) 血行動態改善度: 血行動態改善度は H 群では 27 例中 19 例 (70.4%) が「改善」以上であったのに対し, L 群では 30 例中 9 例 (30.0%) であり, H 群が有意に改善度は優れていた ($p<0.01$)。

b) 自覚症状, 身体所見改善度: 自覚症状は H 群では 27 例中 8 例 (29.6%) が「改善」以上であったのに対し, L 群の改善度は 30 例中 2 例 (6.7%) であった。また, 身体所見は H 群では 27 例中 4 例 (14.8%) が「改善」以上であったのに対し, L 群

Tab. 5 試験(1)の評価判定

全般改善度								
症例数		著明改善	改 善	軽度改善	不 変	悪 化	検 定	改善以上
H群	27 例	4 (14.8%)	15 (55.6%)	4 (14.8%)	2 (7.4%)	2 (7.4%)	p<0.01	70.4%
L群	30 例	0	8 (26.7%)	6 (20.0%)	15 (50.0%)	1 (3.3%)		26.7%
概括安全度								
症例数		副作用 なし	安全性にほぼ 問題なし	安全性に問題 あり	安全性に極めて 問題あり		検 定	安全性にほぼ 問題なし以上
H群	31 例	27 (87.1%)	4 (12.9%)	0	0		NS	100%
L群	31 例	30 (96.8%)	1 (3.2%)	0	0			100%
有 用 度								
症例数		極めて有用	有 用	やや有用	無 用	使用できない	検 定	有用以上
H群	27 例	2 (7.4%)	17 (63.0%)	4 (14.8%)	4 (14.8%)	0	p<0.01	70.4%
L群	30 例	0	7 (23.3%)	7 (23.3%)	16 (53.3%)	0		23.3%

では30例中「改善」以上の症例はなかった。

いずれもU検定 ($p<0.01$, $p<0.01$), χ^2 検定 ($p<0.05$, $p<0.05$) で有意な差が認められた。

c) 全般改善度：血行動態改善度、自覚症状および他覚所見改善度を総合した全般改善度は、H群で27例中4例が「著明改善」、15例が「改善」であり、「改善」以上は19例(70.4%)であったのに対し、L群では30例中8例が「改善」であり、「改善」以上は8例(26.7%)であった。両群間に有意差を認めた ($p<0.01$)。

d) 概括安全度：概括安全度においてH群では31例中27例(87.1%)が「副作用なし」とされ、4例が「安全性にほぼ問題なし」であったが、L群では31例中30例(96.8%)が「副作用なし」とされ、1例が「安全性にほぼ問題なし」であった。両群間に有意差はなかった。

e) 有用度：全般改善度および概括安全度を総合した有用度は、H群で27例中2例が「極めて有用」、17例が「有用」であり、「有用」以上は19例(70.4%)であったのに対し、L群では30例中7

例が「有用」であり、「有用」以上は7例(23.3%)であった。両群間に有意差を認めた ($p<0.01$)。

7) 副作用

Tab. 6 に副作用の一覧を示す。

H群では4例4件の副作用を認めた。顔面潮紅・熱感、心室性期外収縮がそれぞれ1件、動悸・頻脈が2件認められたが、いずれも重篤なものはなく、継続投与可能であった。

L群では1件、動悸の出現を認めたが、重篤ではなく、継続投与可能であった。

8) 中止例

試験(1)では投与30分以内に中止された症例はなかったが、投与時間を間違え90分投与した症例において投与後63分から呼吸困難・動悸が出現し、90分の時点で中止された。

2. 試験(2)の試験成績

1) 症例構成

試験(2)に移行した症例はGCP不適合で移行した症例を除き36例あった(うち、試験(1)H群で試

Tab. 6 副作用一覧表 (試験(1))

薬剤	内 容	時間 (開始後)	程度	状況	処置	経過	因果	コメント	概括安全度
H	心室性期外収縮	12~20 分	軽度	継続	なし	不変	あり	monofocal PVCs が投与 12~20 分まで散発性。一時 4 段脈様, couplet 1 回あり。HR 上昇に伴い PVCs は消失した印象であった	ほぼ問題なし
	洞性頻脈・動悸	10~30 分	中等度	継続	なし	不変	あり	HR 96/分→129/分と増加し、患者も不快な動悸を訴えた	ほぼ問題なし
	頻 脈	30~45 分	軽度	継続	なし	不変	あり	頻脈以外にとくに印象なし 試験(2)に移行時はすでに頻脈は改善	ほぼ問題なし
	顔面潮紅・熱感	15~30 分	軽度	継続	なし	不変	あり	顔面紅潮・熱感は試験(1)終了後ただちに消失した	ほぼ問題なし
L	動 悸	5~30 分	中等度	継続	なし	不変	あり		ほぼ問題なし

験(2)に移行した症例は 21 例、試験(1)L 群で試験(2)に移行した症例は 15 例であった)。試験(1)同様、キーコード開票前に症例判定委員会で全症例を検討した結果、試験(1)で除外された症例の中で試験(2)に移行した 3 例 (A 群 3 例) については、試験(2)の全般改善度および有用度の解析から除外し、概括安全度のみ採用することとした (Fig. 2)。

また実施計画に従えば、試験(1)の結果、全般改善度が「改善」以上で継続投与可能と判断された症例は試験(2)の対象となるが、試験(1)で「不変」で移行した症例が 3 例、「軽度改善」で移行した症例が 6 例あった。これらは「改善」以上で移行した 24 例とは分けて解析することとした。

2) 患者の背景因子

Tab. 2 に試験(2)に移行した 36 例 (A 群 21 例, P 群 15 例) の患者背景を示す。性別、年齢、心不全の病型、NYHA 心機能分類および重症度分類などのいずれにおいても両群間に有意な偏りは認められなかった。

3) 血行動態に対する効果

試験(1)で「改善」以上で試験(2)へ移行した 24 例について、Tab. 7 に両群での血行動態の変化を、

Fig. 4 に肺動脈楔入圧と心係数から得られる心機能曲線上の推移を示す。

A 群では心拍数、肺動脈楔入圧と収縮期血圧に有意な変動がみられたが (いずれも $p < 0.05$)、その他の指標に有意な変化はみられず、試験(1)で改善した血行動態は維持された。一方、P 群では心係数の有意な低下 ($p < 0.01$) がみられ、試験(1)で改善した血行動態の悪化が認められた。なお、A 群と P 群間に心機能の指標である心係数および肺動脈楔入圧の変動に有意な差がみられ、A 群が改善を示したのに対し、P 群では悪化した (CI の変化分: A 群 $4.5 \pm 16.9\%$, P 群 $-15.8 \pm 12.4\%$, $p < 0.01$. PAWP の変化分: A 群 $-15.1 \pm 16.4\%$, P 群 $17.0 \pm 17.1\%$, $p < 0.01$)。

4) 自覚症状および身体所見に対する効果

試験(1)で「改善」以上で試験(2)へ移行した 24 例における自覚症状および他覚所見の変化を Tab. 4 に示す。

すでに試験(1)において症状の改善が認められたため、試験(2)の薬剤投与前に症状を有する症例数が試験(1)と比べ減少した。

試験薬剤投与前にみられた自覚症状が投与後改

Tab. 7 血行動態に対する効果 (試験(2))

項 目	群	試験(1)投与 30 分時	投与 30 分	投与 60 分
心 拍 数 beats/min	A	92.8±15.7(12)	99.8±22.8(11)	99.5±16.3(11)*
	P	98.3±26.2(12)	95.6±21.7(12)	95.2±20.3(11)
血 圧 mmHg	収縮期	A 137.8±25.4(12)	132.9±23.3(12)*	136.6±20.5(11)*
	P	135.8±39.1(12)	140.9±40.7(12)	130.5±20.6(11)
	拡張期	A 73.3±18.7(12)	69.9±16.6(12)	74.5±17.5(11)
	P	79.6±19.5(12)	84.0±19.8(12)	76.9±10.4(11)
Rate pressure product mmHg/min	A	12806±3355(12)	13304±3336(11)	13667±3392(11)
	P	12880±3003(12)	13129±3093(12)	12238±2078(11)
心 係 数 L/min/m ²	A	3.17±0.72(12)	3.12±1.13(12)	3.34±0.91(11)
	P	2.98±0.53(12)	2.69±0.67(12)**	2.54±0.70(11)**
肺動脈楔入圧 mmHg	A	16.4±5.3 (8)	14.1±5.6 (8)*	14.1±5.6 (8)*
	P	19.6±6.1 (7)	20.9±6.3 (7)	23.0±5.9 (6)
肺動脈圧 mmHg	収縮期	A 44.8±14.2(12)	46.4±15.1(12)	42.3±13.6(11)
	P	47.8±16.3(12)	52.6±16.0(12)*	54.2±16.6(11)*
	拡張期	A 20.1±7.8 (12)	20.6±7.9 (12)	18.7±6.5 (11)
	P	21.6±5.7 (12)	24.0±6.4 (12)*	25.4±7.5 (11)**
平均右房圧 mmHg	A	6.33±3.96(12)	5.42±3.70(12)	5.00±3.52(11)
	P	7.58±6.43(12)	7.08±6.08(12)	8.36±5.78(11)
1 回心拍出係数 ml/beat/m ²	A	35.0±9.0 (12)	33.0±12.1(11)	33.9±8.1 (11)
	P	32.0±8.8 (12)	29.5±9.1 (12)	27.9±9.0 (11)
全身血管抵抗 dynes·sec·cm ⁻⁵	A	1457±399 (12)	1508±452 (12)	1449±436 (11)
	P	1662±520 (12)	1976±538 (12)**	1925±441 (11)**
肺血管抵抗 dynes·sec·cm ⁻⁵	A	163±89 (8)	175±81 (8)	159±62 (8)
	P	198±105 (7)	268±139 (7)*	260±165 (6)*

paired t-test vs 投与直前, mean±S. D., **: p<0.01 * : p<0.05

Fig. 4 肺動脈楔入圧と心係数の関係 (試験(2))

Tab. 8 試験(2)の評価判定

全般改善度								
症例数		改 善	不 変	軽度悪化	悪 化	検 定	不変以上	
A 群	12 例	6 (50.0%)	4 (33.3%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	p < 0.01	83.3%	
P 群	12 例	0	1 (8.3%)	7 (58.3%)	4 (33.3%)		8.3%	
概括安全度								
症例数		副作用 なし	安全性にほぼ 問題なし	安全性に問題 あり	安全性に極めて 問題あり	検 定	安全性にほぼ 問題なし以上	
A 群	21 例	18 (85.7%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	NS	90.5%	
P 群	15 例	14 (93.3%)	0	1 (6.7%)	0		93.3%	
有 用 度								
症例数		極めて有用	有 用	やや有用	無 用	禁使用	検 定	有用以上
A 群	12 例	3 (25.0%)	6 (50.0%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	p < 0.01	75.0%
P 群	12 例	0	1 (8.3%)	2 (16.7%)	8 (66.7%)	1 (8.3%)		8.3%

善した割合は、全身倦怠感（A群 0%，P群 28.6%）、胸部圧迫感（A群 100%，P群 0%）、咳嗽・喀痰（A群 100%，P群 0%）であった。とくに咳嗽・喀痰でP群に比べてA群で改善効果がみられた（ $p < 0.05$ ）。

同じく身体所見においては過剰心音（A群 12.5%，P群 14.3%）、四肢冷感（A群 0%，P群 33.3%）、肺湿性ラ音（A群 20.0%，P群 14.3%）、頸静脈怒張（A群 0%，P群 14.3%）であった。なお、チアノーゼ、肝腫大および浮腫には両群とも改善例がなかった。

5) 尿量

尿量は22例（A群 11例，P群 11例）において測定された。A群では投与前 62.1 ± 68.1 ml から、投与30分後に 78.4 ± 79.0 ml、投与60分後に 86.5 ± 73.1 ml となった。一方、P群では投与前 90.4 ± 101.4 ml から、投与30分後に 74.7 ± 55.4 ml、投与60分後に 37.5 ± 34.0 ml となった。

6) 効果判定（Tab. 8）

a) 血行動態改善度：試験(1)で「改善」以上で

試験(2)へ移行した24例での血行動態改善度は、A群では12例中10例（83.3%）が「不変」以上であったのに対して、P群では12例中1例（8.3%）であり、両群間に有意差が認められた（ $p < 0.01$ ）。同様に試験(1)で「軽度改善」で試験(2)へ移行した6例を含めた30例の血行動態の解析においても両群間に有意差が認められた（ $p < 0.01$ ）。

b) 自覚症状、身体所見改善度：試験(1)で「改善」以上で試験(2)へ移行した24例での自覚症状改善度は、A群では12例中11例（91.7%）が「不変」以上であったのに対して、P群では12例中9例（75.0%）であり、両群間に有意差は認められなかった。同様に試験(1)で「軽度改善」以上で試験(2)へ移行した30例でも両群間に有意差は認められなかった。

また、試験(1)で「改善」以上で試験(2)へ移行した24例での身体所見改善度は、A群では12例中12例（100%）が「不変」以上であったのに対して、P群では12例中11例（91.7%）であり、両群間に有意差は認められなかった。同様に、試験(1)で「軽

Tab. 9 副作用一覧表（試験(2)）

薬剤	内 容	時間（開始後）	程度	状況	処置	経過	因果	コメント	概括安全度
A	顔のほてる感じ	45分～ 終了後20分	軽度	継続	なし	不変	あり	投与後40分より出現。 終了後20分で消失した。 このため因果関係は否定できない	ほぼ問題なし
	心房細動の頻脈化（自覚症状なし）	(1)→(2)切替え中 ～中止後70分	重度	中止	あり	軽快	あり		極めて問題あり
	呼吸困難 VPC 2 連発 背部痛	15～30分 15～30分 直後～30分	中等度 中等度 中等度	中止 中止 中止	なし なし なし	軽快 軽快 不変	不明 あり 不明		問題あり
P	著明な血圧上昇	30分で中止	中等度	中止	あり	軽快	不明		問題あり

度改善」以上で試験(2)へ移行した30例でも両群間に有意差は認められなかった。

c) 全般改善度：血行動態改善度、自覚症状および他覚所見改善度を総合した全般改善度は、試験(1)で「改善」以上で試験(2)へ移行した24例において、A群では12例中6例が「改善」、4例が「不変」であり、「不変」以上は10例(83.3%)であったのに対し、P群では12例中1例が「不変」であり、「不変」以上は1例(8.3%)であった。両群間に有意差を認めた($p < 0.01$)。同様に試験(1)で「軽度改善」以上で試験(2)へ移行した30例での全般改善度においても両群間に有意差を認めた($p < 0.01$)。

d) 概括安全度：概括安全度において、A群では21例中18例(85.7%)が「副作用なし」とされ、「安全性にほぼ問題なし」が1例、「安全性に問題あり」が1例、「安全性に極めて問題あり」が1例であった。一方、P群では15例中14例(93.3%)が「副作用なし」とされ、1例が「安全性に問題あり」であった。安全率はA群がP群に劣るものの、両群間には有意差はなかった。

e) 有用度：全般改善度、概括安全度を総合した有用度は、試験(1)で「改善」以上で試験(2)へ移行した24例において、A群では12例中3例が「極めて有用」、6例が「有用」であり、「有用」以上は9例(75.0%)であったのに対し、P群では12

例中1例が「有用」であり、「有用」以上は1例(8.3%)であった。両群間に有意差を認めた($p < 0.01$)。同様に試験(1)で「軽度改善」以上で試験(2)へ移行した30例での有用度も両群間に有意差を認めた($p < 0.01$)。

7) 試験(1)で「不変」で試験(2)へ移行した3症例について

試験(1)の全般改善度の評価で「不変」の判定で試験(2)に移行した3症例は、いずれも試験(1)ではL群の投与であり、試験(2)ではA群の投与であった。

1例は有用度の評価において「有用」の判定であったが、他は頻脈の副作用出現のため投与を中止した症例と呼吸困難の出現、脈拍上昇、肺動脈圧・肺動脈楔入圧上昇の症状の悪化のため同じく投与を中止した症例であった。

8) 副作用

Tab. 9に副作用の一覧を示す。

A群では3例5件の副作用を認めた。心室性期外収縮、顔のほてり、頻脈、呼吸困難、背部痛がそれぞれ1件認められた。このうち、慢性心房細動が頻脈化した1例および呼吸困難、心室性期外収縮(2連発)、背部痛がみられた1例は投与の継続が困難であり、投与を中止した。

P群では1件、著明な血圧上昇を認め、投与を中止した。

Tab. 10 臨床検査値の異常変動

試験(1)	試験(2)	異常項目	投与前	投与後	追跡	因果関係	コメント
H	A	LDH ↑	433	→ 543	→ 539	不明	血液好酸球, 単球%の異常変動に関しては, 薬剤との因果関係を否定できない
		総ビリルビン↑	1.9	→ 2.5	→ 1.6	不明	
		LDH ↑	407	→ 622		不明	
		BUN ↑	19	→ 33		不明	
	P	LDH ↑	366	→ 501		不明	
		尿酸↑	8.0	→ 10.2		不明	
		CPK ↑	92	→ 266		不明	
L	A	ウロビリノゲン	±	→ ++	→ ±	不明	
	P	ヘマトクリット↑	43.2	→ 48.0	→ 43.7	不明	心不全による肝機能の異常と考えられるが, 投与後上昇し, 追跡値は正常に復しているので因果関係は否定できない
		白血球↑	8700	→ 10680	→ 7580	不明	
		リンパ球↓	17.7	→ 11.1	→ 27.9	不明	
		総ビリルビン↑	1.1	→ 2.4	→ 0.6	不明	
		尿蛋白	±	→ ++	→ —	不明	測定日 (前)~(後) の1日の水分バランスは-2000 ml となっており, 総蛋白, Al-P, LDH, 総コレステロールの上昇は血液濃縮によるものが主と思われるが, 詳細不明
		総ビリルビン↑	1.0	→ 1.3	→ 1.1	不明	
		Al-P ↑	2.8	→ 3.1	→ 3.0	不明	
		総コレステロール↑	241	→ 270	→ 286	不明	
		LDH ↑	424	→ 534	→ 526	不明	
		好酸球↑	4.0	→ 9.0	→ 3.0	不明	
		白血球↑	7720	→ 10880		不明	

9) 中止例

A群3例, L群1例の計4例の試験中止例があった。

A群の中止例は副作用(頻脈)のため中止した症例, 副作用(呼吸困難, 心室性期外収縮, 背部痛)および症状の悪化により中止した症例, 症状の悪化により中止した症例がそれぞれ1例ずつであった。

P群は副作用(血圧上昇)により中止した症例が1例であった。

10) 臨床検査値の異常

試験(1), 試験(2)各々での異常変動の判定はできないため, 試験(1), 試験(2)を通しての臨床検査値異常変動のうち, 関連性が否定できないものをTab. 10に示した。

8例19件に因果関係が「不明」の異常変動が認められた。

考 察

NKH477はフォルスコリン誘導体であり, β 受容体を介さずにアデニル酸シクラーゼを活性化し, cAMPを産生するという特異的な作用機序をもつ薬剤である^{2,7-9)}。陽性変力作用と血管拡張作用の両作用を有するため心不全の治療薬の中において, PDE阻害薬などとともに“inodilator”としてのカテゴリーに分類される新しいタイプの薬剤である。本邦においても, すでに第2相試験が実施され, その有用性が示されている^{5,6)}。

今回は, 我々はNKH477の臨床的有用性を客観的に確認する目的で, 多施設共同にて対照をおいた二重盲検比較試験を実施した。この実施計画は, 従来のプラセボ対照の比較試験とは異なり, 十分, 倫理的な配慮がなされたものである。すなわち対象となる急性心不全という病態を考えた場

合、初期の処置のいかんによってその後の経過が大きく左右されるため、この時期に血行動態の改善の見込めないプラセボを投与することは、患者にとって好ましいことではない。そこで我々は、NKH477の低用量群を対照群として扱い、はじめの30分間で至適投与量と考えられた $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ と比較することで、本剤の効果発現を確認することとした(試験(1))。低用量群の投与量は $0.2 \mu\text{g/kg/min}$ としたが、これはすでに前期第2相試験にてその効果が検討されている用量であり、血行動態はPAWPが $24.4 \rightarrow 24.0 \text{ mmHg}$ 、CIは $2.41 \rightarrow 2.54 \text{ L/min/m}^2$ と有意な変動を示さなかったが、若干の改善が期待できる用量である。

「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の中には、プラセボを対照薬とすることが望ましい旨の記載があるので、本試験においては上述の効果発現試験に引き続き行った効果維持試験(試験(2))においてプラセボとの比較を行った。すなわち試験(1)において血行動態が改善した症例に対して、その効果が維持できるかを確認する試験である。

いったん改善した血行動態は、薬剤の投与を止めてもすぐには悪化するとは考えられない。実際に後期第2相試験の結果から、本剤の投与によりPAWP $26.6 \rightarrow 17.4 \text{ mmHg}$ 、CI $3.83 \rightarrow 6.23 \text{ L/min/m}^2$ と改善した血行動態が、投与終了1時間後においてもPAWP 20.1 mmHg 、CI 5.07 L/min/m^2 とまだ改善傾向を示していた。したがって試験(1)で改善が認められた症例を対象とし、プラセボと比較試験を行っても試験(1)での本剤投与前の状態より悪化することはないと考え、今回の試験(2)においてプラセボを使用することは、倫理的に問題が少なくであろうと判断した。

以上の理由から単純なプラセボ比較試験に比べ多くの症例数を必要としたが、本実施計画は有用性を客観的に判断でき、また倫理面にも配慮されたものとする。

試験(1)の結果、30分間の投与で、H群すなわち $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ の投与群では全般改善度で「改善」以上の評価が70.4%であったのに対し、L群すなわち $0.2 \mu\text{g/kg/min}$ の投与群では26.7%であり、

H群が優り、両群間に有意差を認めた(U検定)。概括安全度においては、「副作用なし」の評価はH群87.1%、L群96.8%であり、両群間に有意な差は認められなかった。以上を総合して判断した有用度の評価においても、H群では「有用」以上が70.4%であったのに対し、L群は23.3%であり、H群が優り両群間に有意差を認めた(U検定)。なお試験(1)で改善度、有用度の解析から除外した5例を組み入れITTの概念に基づき解析した結果でも、H群はL群に比べ有意に優った。

血行動態諸値の動きをみると、H群ではPAWPは $24.5 \rightarrow 19.9 \text{ mmHg}$ と18.8%減少し、CI $2.70 \rightarrow 3.19 \text{ L/min/m}^2$ と18.1%の増加をみた。血行動態改善度の評価をみても「改善」以上と評価されたものは70.4%あった。一方、L群ではPAWPは $25.3 \rightarrow 23.4 \text{ mmHg}$ と7.5%減少し、CIは $2.57 \rightarrow 2.86 \text{ L/min/m}^2$ と11.3%の増加であり、どちらも約10%の改善しか得られなかった。血行動態改善度の評価では「改善」以上と評価されたものは30.0%にとどまった。すなわちカテーテル操作での測定値の変動などを考えると、一般的にPAWP、CIともに少なくとも10%以上の変動がないと改善したとは考えにくい。今回の結果はこのことをよく反映している結果だと思われる。

試験(2)の結果、全般改善度の評価は、試験(1)において血行動態が改善した後の評価であり、試験(1)の効果を維持できたという意味で「不変」以上を効果ありとみている。A群は83.3%が「不変」以上であったのに対し、P群では8.3%が「不変」以上であり、A群が明らかに優り、両群間に有意差を認めた。とくに試験(2)において、血行動態が試験(1)の終了時よりもさらに改善した症例は、A群が6例(50.0%)であったのに対し、P群は1例もなかった。概括安全度においては、「副作用なし」の評価はA群85.7%、P群93.3%であり、両群間に有意な差は認められなかった。以上を総合して判断した有用度の評価においても、A群は75.0%が「有用」以上であるのに対し、P群は8.3%が「有用」以上であり、両群間に有意な差を認めた。試験(1)同様、改善度、有用度に関し解析除外例を組み入れ、ITTによる解析をした結果でも、A群は

P群に対して有意に優った。

血行動態の動きをみると、試験(1)で改善した血行動態も、 $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ で1時間投与することにより、PAWP $16.4 \pm 5.3 \rightarrow 14.1 \pm 5.6 \text{ mmHg}$, CI $3.17 \pm 0.72 \rightarrow 3.34 \pm 0.91 \text{ L/min/m}^2$ とさらなる改善を認めた。P群では血行動態はPAWP $19.6 \pm 6.1 \rightarrow 23.0 \pm 5.9 \text{ mmHg}$, CI $2.98 \pm 0.53 \rightarrow 2.54 \pm 0.70 \text{ L/min/m}^2$ と悪化を示したが、試験(1)の開始前の状態まで戻り悪化することはなかった。

試験(1)、試験(2)において、それぞれ本剤の改善度70.4%、83.3%という値であったが、これを他の薬剤の二重盲検試験における改善度と比較すると、ドパミンが58.6%¹⁰⁾、ドブタミンが48.4%¹⁰⁾であり、本剤の急性心不全に対する治療薬剤としての高い可能性を示唆していると考えられる。また、PDE阻害作用を有する薬剤との比較をみると、アムリノンとミルリノンが急性期の効果を得るために、急速静注の後に持続静注して60分あるいは90分での評価においてアムリノン55.0%¹¹⁾、ミルリノン92.6%¹²⁾の改善度であり、本剤の $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ の持続静注での効果は、これらに比べ優るとも劣らない改善度であると考えられる。本剤の場合、試験(1)は30分での評価であり、急速静注の必要なく速やかに効果発現が期待できるので、実際の処置現場での手間を考えると使いやすいつと思われる。

本剤はその効果が優れている点のほか、 β 受容体のダウンレギュレーションの病態にある症例にも有効であることが示されている。すなわち、 β 受容体刺激薬の長期投与によって β 受容体の数が減少したり¹³⁾、また心不全の末期の状態では β 受容体の数が減少していることが報告されており^{14,15)}、このような状態においてカテコラミンの作用の減弱がしばしば臨床の現場において経験される。本剤の作用メカニズムを考えると、このような状態においても有効であろうと考えられ、動物実験においても β 受容体を脱感作した状態の心筋においても、 β 受容体刺激薬であるイソプロテノールでは心筋の収縮力は減弱したが、NKH477では心筋の収縮力を確保できている。すでに行われた臨床薬理試験においても、カテコラ

ミンが投与されている状態でなおかつ、PAWP 18 mmHg以上という難治性心不全患者に対して、カテコラミンに加えて本剤を $0.4 \sim 0.6 \mu\text{g/kg/min}$ 、1時間投与することによりPADP $25.4 \rightarrow 18.8 \text{ mmHg}$, CI $2.55 \rightarrow 3.24 \text{ L/min/m}^2$ と血行動態が有意な改善を示すことが確かめられている⁴⁾。すなわち β 受容体のダウンレギュレーションの状態においても、 β 受容体を介さずcAMPを産生することにより有効であったと考えられる。この特徴については、PDE阻害薬についてもいわれているが、PDE阻害薬の場合、cAMPの分解を阻害する作用メカニズムであり、心不全の状態ではcAMPの産生それ自体が障害されていることがいわれており¹⁶⁾、cAMPの産生を直接活性化したほうが理にかなっていると思われる。また今後の課題であるが、本剤のようなcAMPの産生を促す薬剤とPDE阻害薬を併用したときの効果については興味のあるところである。

本試験において $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ の投与である試験(1)のH群では、31例中4例4件に副作用が認められた。その内容は心室性期外収縮1件、頻脈・動悸2件、顔面潮紅・熱感1件であり、いずれも重篤なものではなかった。同じく $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ の投与である試験(2)のA群では、21例中3例5件に副作用が認められ、その内容は心室性期外収縮1件、頻脈1件、顔のほてり1件、呼吸困難1件、背部痛1件であった。このうち頻脈の1例は慢性心房細動症例で投与前108 beats/minだった心拍数が投与により156 beats/minに増加したため本剤の投与を中止した。また呼吸困難、背部痛、心室性期外収縮(単発が2連発になった)が発現した1例も試験を途中で中止している。 $0.2 \mu\text{g/kg/min}$ の投与であった試験(1)のL群でも31例中1例1件(血圧上昇)の副作用が認められている。

本剤は血管拡張作用を有するために、ニトログリセリンにみられるように頭痛・頭重感、顔面のほてりといった薬理作用に基づく副作用が多くみられた。これらのほかに留意すべき副作用は動悸、頻脈と不整脈である。心拍数に関しては、試験(1)においては30分という短い投与でもあり、H群では $91.2 \pm 19.4 \rightarrow 94.3 \pm 19.1 \text{ beats/min}$ 、L群では

92.7±17.2→95.6±21.1 beats/min とともに有意な増加はみられなかった。しかし試験(2)では60分の投与でもあり、A群では92.8±15.7→99.5±16.3 beats/min と有意差があった。不整脈については、とくに心室性期外収縮が報告されており約3%に発現した。PDE 阻害薬の場合も催不整脈作用がいわれており、ミルリノンの場合、16.1%に心室性不整脈が報告されているので、cAMP に関連する副作用であると考えられ、注意を要すると考えられる。

なお、本試験において GCP 不適合症例が16例判明したが、同意の記録の保存が確認されなかったため症例の人権の保護が確認できなかったもの、および薬剤の評価のもととなった血行動態諸値の生データの保存が確認されなかったためデータの信頼性を確認できなかったものである。今後、治験を行うにあたり、同意記録はカルテに添付するなど保管しなければならない。また、測定記録用紙をカルテに添付、あるいは測定した値をカルテに記載するなどの処置を必ず実施し、データの信頼性を保つことが重要である。

ま と め

急性心不全および慢性心不全の急性増悪期の患者62例を対象に、NKH477注射剤の有効性、安全性および有用性を、プラセボを対照とした多施設共同二重盲検比較試験により検討した。

試験は効果発現を比較検討した試験(試験(1))と、効果維持を比較検討した試験(試験(2))との連続する試験計画とした。

一試験(1)一

1) 全般改善度はNKH477至適投与量群(H群)では70.4%が「改善」以上であり、低用量群(L群)では26.7%であり、H群がL群に比べ有意に優れていた。

2) 副作用はH群で4件、L群で1件認められた。概括安全度は両群とも全例「安全性にほぼ問題なし」以上であった。

3) 有用度は「有用」以上と判定されたものは、H群70.4%、L群23.3%であり、H群がL群に比べ有意に優れており、本剤の高い有用性を確認で

きた。

一試験(2)一

4) 全般改善度はNKH477投与群(A群)で83.3%が「不変」以上であり、プラセボ群(P群)では8.3%であり、A群がP群に比べ有意に高かった。

5) 副作用はA群で5件、P群で1件認められた。概括安全度は「安全性にほぼ問題なし」以上が、A群90.5%、P群93.3%であり、両群間に有意差は認められなかった。

6) 有用度は「有用」以上と判定されたものは、A群75.0%、P群8.3%であり、A群がP群に比べ有意に高く、本剤の高い有用性を確認できた。

7) 以上より、試験(1)および試験(2)のいずれの試験においても、本剤は対照群に比較し高い有用性を示した。本剤は持続静脈内投与で心血行動態を速やかに改善し、心不全状態を改善したことから、不整脈の発現に注意すれば急性心不全の治療薬剤として高い有用性をもつと結論された。

文 献

- 1) Metzger, H. and Lindner, E.: The positive inotropic-acting forskolin, a potent adenylate-cyclase activator. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **31**(8): 1248-1250 (1981).
- 2) Hosono, M., Takahira, T., Fujita, A., et al.: Cardiovascular and adenylate cyclase stimulant properties of NKH477, a novel water-soluble forskolin derivative. *J. Cardiovasc. Pharm.*, **19**: 625-634 (1992).
- 3) Cargnelli, G., Piovan, D., Bova, S., et al.: Present and future trends in research and clinical application of inodilators. *J. Cardiovasc. Pharm.*, **14**: 124-132 (1989).
- 4) 柳瀬 治, 本宮武司, 高野照夫ほか: ドパミン治療に抵抗性を示す急性心不全患者に対するNKH477の有用性。臨床と研究, **72**(6): 214-224 (1995).
- 5) 百村伸一, 細田達一, 高野照夫ほか: NKH477の臨床的検討—急性心不全に対する前期第II相試験—。臨床と研究, **72**(5): 209-218 (1995).
- 6) 高野照夫, 細田達一, 片桐 敬ほか: 急性心不全に対するNKH477の臨床的有用性の検討—用量設定のための多施設共同後期第2相試験—。臨床薬理, **28**(2): 563-582 (1997).
- 7) Ishizuka, O., Hosono, M. and Nakamura, K.: Profile of cardiovascular effects of NKH477, a

- novel forskolin derivative, assessed in isolated, blood-perfused dog heart preparations : comparison with isoproterenol. *J. Cardiovasc. Pharm.*, **20** : 261-267 (1992).
- 8) Fujita, A., Takahira, T., Hosono, M., et al. : Improvement of drug-induced cardiac failure by NKH477, a novel forskolin derivative, in the dog heart-lung preparation. *Jpn. J. Pharmacol.*, **58** : 375-381 (1992).
 - 9) Shafiq, J., Suzuki, S., Itoh, T., et al. : Mechanisms of vasodilation induced by NKH477, a water-soluble forskolin derivative, in smooth muscle of the porcine coronary artery. *Circ. Res.*, **71** : 70-81 (1992).
 - 10) ドブタミン研究会 : ポンプ不全に対するドブタミン, ドパミンの薬剤効果の比較—多施設共同研究の集計—. *最新医学*, **39**(8) : 1657-1672 (1984).
 - 11) 加藤和三, 安田寿一, 杉本恒明ほか : 急性心不全に対するアムリノン (Win 40680) の臨床的有用性の検討 placebo を対照とした多施設共同二重盲検比較試験. *医学のあゆみ*, **154**(8) : 511-522 (1990).
 - 12) ミルリノン (iv) P-III (DBT) 研究会 : 急性心不全に対するミルリノン静注薬の臨床的有用性に関する検討 プラセボを対照とした多施設共同二重盲検比較試験. *医学のあゆみ*, **168**(9) : 855-869 (1994).
 - 13) Colucci, W. S., Alexander, W., Williams, G. H., et al. : Decreased lymphocyte beta-adrenergic-receptor density in patients with heart failure and tolerance to the beta-adrenergic agonist pirbuterol. *N. Engl. J. Med.*, **305** : 185-190 (1981).
 - 14) Bristow, M. R., Ginsburg, R., Minobe, W., et al. : Decreased catecholamine sensitivity and β -adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N. Engl. J. Med.*, **307** : 205-211 (1982).
 - 15) Bohm, M., Beuckelmann, D., Brown, L., et al. : Reduction of beta-adrenoceptor density and evaluation of positive inotropic responses in isolated, diseased human myocardium. *Eur. Heart J.*, **9** : 844-852 (1988).
 - 16) Feldman, M. D., Copelas, D., Gwathmey, J. D., et al. : Deficient production of cyclic AMP : pharmacologic evidence of an important cause of contractile dysfunction in patients with end-stage heart failure. *Circulation*, **75** : 331-339 (1987).