

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 心臓カテーテル検査・治療中に生じる難治性冠攣縮に対するファスジルの有効性及び安全性に関する無作為化、プラセボ対照二重盲検比較試験 (医師主導治験)

(英語) A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of Fasudil for refractory coronary vasospasm during cardiac catheterization/treatment

研究開発実施期間: 令和2年4月1日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 下川 宏明

(英語) Hiroaki Shimokawa

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立大学法人東北大学 大学院医学系研究科 客員教授

(英語) Tohoku University School of Medicine, Graduate School of Medicine, Visiting Professor

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文：2 ページ以上

英文：1 ページ程度

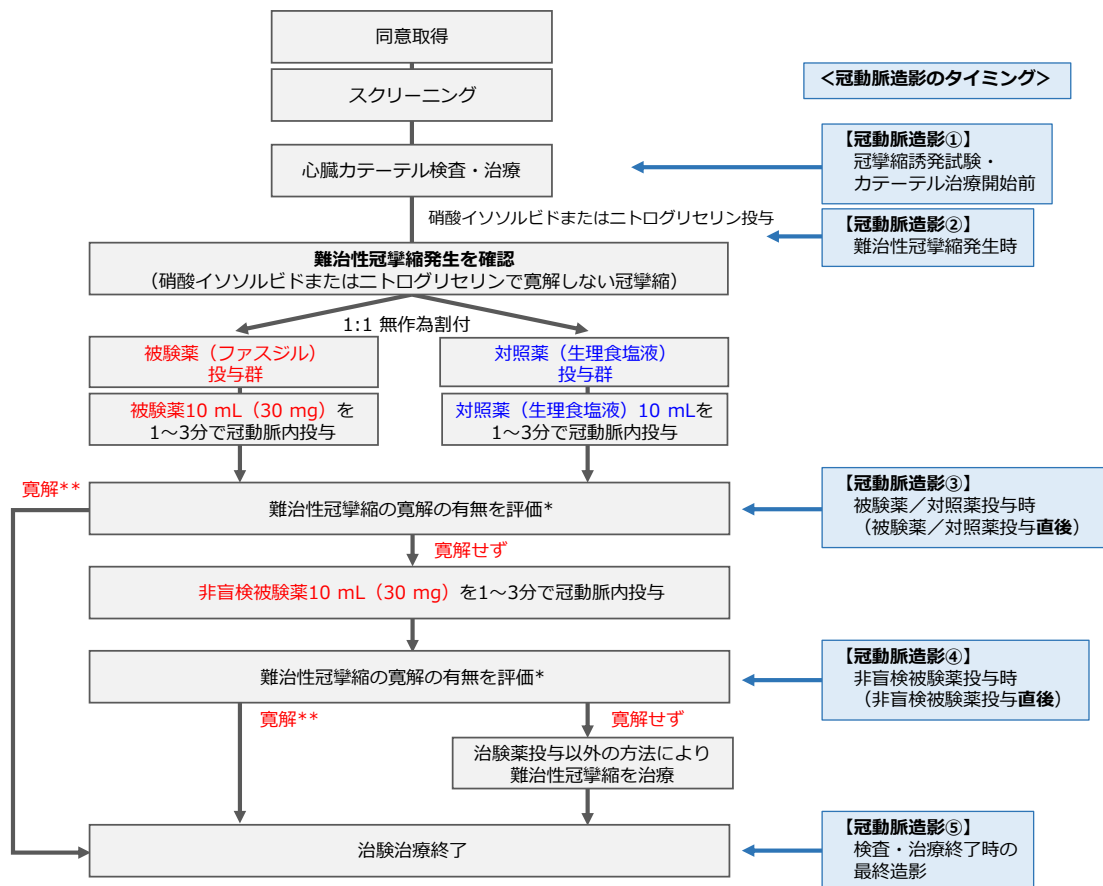
【研究開発の背景】

冠攣縮は冠動脈の過収縮により一過性に冠血流を低下させ、心筋虚血をひき起こす。Rho キナーゼは血管平滑筋の収縮弛緩を制御する重要な分子スイッチであり、冠攣縮の成因における血管平滑筋の過収縮やその分子機序において重要な役割を果たしている。Rho キナーゼ阻害薬であるファスジルは、活性が亢進している Rho キナーゼを特異的かつ強力に抑制し、投与後速やかな冠攣縮の寛解をもたらす。ファスジルの作用機序は、通常冠攣縮解除のために用いられる硝酸薬の作用機序、すなわち一酸化窒素（NO）を産生し、NO が血管拡張をもたらす経路とは全く異なるため、硝酸薬に対して不応性の難治性冠攣縮に対しても効果的であると考えられる。臨床現場においてアセチルコリンやエルゴノビンといった薬物を用いて行う薬物誘発試験や、冠動脈インターベンション中に、冠攣縮の寛解のため頻用されている硝酸薬の冠動脈内注入に対して抵抗を示す難治性冠攣縮に遭遇する。解除困難な冠攣縮の持続により、急性心筋梗塞の発症や、致死性不整脈が引き起こされる可能性がある。このような場合に、硝酸薬の次の一手（セカンドライン）として有効な治療薬は現状無く早急な治療薬の開発が望まれる。しかし、ファスジルの保険適応は「くも膜下出血術後の脳血管攣縮及びこれに伴う脳虚血症状の改善」のみであり、冠攣縮への使用は認められていない。今後ファスジルの難治性冠攣縮狭心症への保険適応拡大のためには、多数の症例数においてファスジルの難治性冠攣縮における有用性及び安全性を客観的に証明する必要があると考え、多施設共同の無作為化、プラセボ対照二重盲検比較試験を実施することとした。

【研究概要及び試験デザイン】

本試験は心臓カテーテル検査・治療中に生じる難治性冠攣縮患者を対象とし、Rho キナーゼ阻害薬ファスジルの冠動脈内投与の有効性及び安全性を検証することを目的とし、国内 10 施設による多施設共同プラセボ対照二重盲検試験を実施した。

<試験デザイン>



* 「冠動脈造影上の冠動脈狭窄の解除」が達成されたとき、難治性冠攣縮が寛解されたと判断する。

** 冠動脈造影所見により十分な寛解が確認され、医師がそれ以降の造影検査の実施を不要と判断した場合、冠動脈造影⑤ (検査・治療終了時の最終造影) の実施を必須としない。

<治験方法>

心臓カテーテル検査・治療中に生じる難治性冠攣縮患者を対象とし、最大7日間のスクリーニング期間の後、心臓カテーテル検査・治療中に難治性冠攣縮が生じ、適格となった被験者に対し、二重盲検下で被験薬（塩酸ファスジルとして30 mg）もしくは対照薬（プラセボ）を、カテーテルを通じ原則1分～3分で冠動脈内に投与することとした。被験薬あるいは対照薬の投与により難治性冠攣縮が寛解されなかった場合、非盲検下で使用可能な被験薬（塩酸ファスジルとして30 mg）を投与することとした。ただし、非盲検下での被験薬使用は1回のみとし、投与後寛解されなければ被験薬投与以外の方法にて難治性冠攣縮の寛解を図ることとした。有効性評価のため、冠動脈造影画像を撮影し、12誘導心電図、冠攣縮に伴う胸部症状などを調査することとした。安全性評価のため、バイタルサインの測定、臨床検査などを実施することとした。

【治験結果及び考察】

本治験で被験者数の決定を行うにあたって難治性冠攣縮におけるファスジルの冠攣縮解除の効果量を90%と設定し、30%の症例で自然解除されると見積もった。 α エラー（片側）=0.025、 β エラー=0.20 で必要症例数を計算すると、計20例（各投与群10例）となり、各投与群3例程度の脱落を想定して計26例（各投与群13例）と設定した。

640名から同意を文書により取得し、このうち26名が被験者として適格であると判断され、無作為化され、11名に被験薬（ファスジル）が、15名に対照薬（生理食塩液）が投与された。

治験治療が開始された26名（被験薬投与群11名、対照薬投与群15名）の被験者のうち、被験薬投与群1名、対照薬投与群2名を除いた、23名（被験薬投与群10名、対照薬投与群13名）を主たる解析の対象として、有効性を解析した。これは、当初予定していた必要症例数を満たしていた。

有効性解析の対象とした集団であるFASにおいて、年齢は対照薬投与群で平均60.0歳、被験薬投与群で67.5歳であった。また、性別は、対照薬投与群及び被験薬投与群で、それぞれ男性が11名（84.6%）及び6名（60.0%）、女性が2名（15.4%）及び4名（40.0%）であった。この集団は、難治性冠攣縮を引き起こす恐れのある虚血性心疾患の患者層を表していると考えられた。

被験薬投与群10名と対照薬投与群13名の間に年齢、性別、身長、体重、冠危険因子（飲酒歴、高血圧症、高脂血症、または糖尿病等の合併、及び狭心症や心筋梗塞の家族歴）保有率、採血データ等の人口統計学的項目及び他の基準値の特性について大きな差は無かった。

主要評価項目である難治性冠攣縮の解除において、難治性冠攣縮が解除されたと判断された被験者は被験薬投与群で10名中9名（90.0%）、対照薬投与群で13名中12名（92.3%）と両群に有意な差はなかった。（ $p=0.8221$ ）。

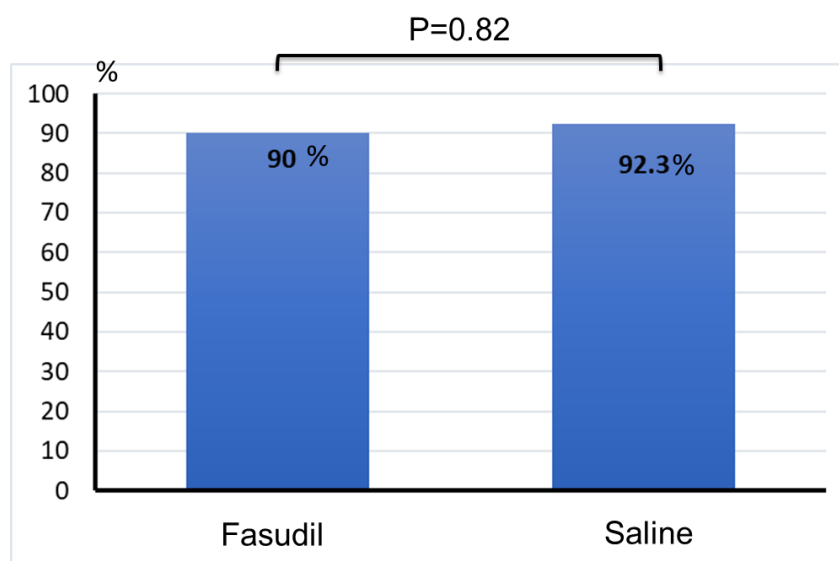
治験薬使用前後の冠動脈狭窄度の変化についての検討でも、被験薬投与群にて難治性冠攣縮による高度狭窄は良好に解除されていたが、対照薬投与群においても同様の改善効果が認められた。本治験をデザインする際に、難治性冠攣縮後に自然解除される症例の割合を30%と見積もったが、実際にはさらに高かったといえる。また、両群ともに多くの被験者の難治性冠攣縮が解除されたことを反映し、副次評価項目である虚血性心電図変化の消失、胸部症状の消失においても被験薬投与群は対照薬投与群と比較して有意な改善は示されなかった。

一方で、被験薬投与群、対照薬投与群の両群において死亡を含む重篤な有害事象、治験中止に至る有害事象は発生しなかった。最も多い有害事象は当初の予想通り血圧低下であったが、昇圧を目的とする薬剤処置を要したのは、被験薬投与群で1名、対照薬投与群で2名と少数であり、両群間に差は認めなかった。また、対照薬投与群では、心臓マッサージを要する有害事象が発生したが、被験薬投与群では緊急処置を要する有害事象は発生しなかった。このことから、本治験において被験薬である塩酸ファスジル30 mgの冠動脈内投与の安全性は示すことができた。

以上、難治性冠攣縮は、被験薬投与後良好に解除されたが、対照薬投与においても同様の結果であり、被験薬であるファスジルの難治性冠攣縮解除効果を客観的に示すことは本治験デザインでは困難であった。しかしながらファスジルの冠動脈内投与における安全性を確認することはできたと考える。

A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of Fasudil for refractory coronary vasospasm during cardiac catheterization/treatment

Rho-kinase is one of the effectors of small guanosine triphosphate-binding protein Rho, which enhances myosin light chain phosphorylation by inhibiting the myosin-binding subunit myosin phosphatase, leading to vascular smooth muscle cell hypercontraction. Additionally, accumulating evidence has indicated that Rho-kinase plays a central role as a molecular switch in the pathogenesis of coronary vasomotion abnormalities. Fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, was highly effective in preventing acetylcholine-induced coronary artery spasm and resultant myocardial ischemia. From a therapeutic point of view, nitrates are extremely effective for coronary spasms, but they are not very successful in patients with refractory coronary spasms. Although a greater effect of fasudil would be expected in patients with refractory coronary vasospasm, the treatment coverage with fasudil includes only cerebral vasospasm in the acute phase of subarachnoid hemorrhage. Thus, to prove the usefulness and safety of intracoronary fasudil for patients with refractory coronary vasospasm, we conducted a multicenter and placebo-controlled double-blind study. We evaluated 26 patients with refractory coronary vasospasm defined as those which become persist after intracoronary administration of 5mg of isosorbide dinitrate during cardiac catheterization/treatment. They were randomly assigned to receive either fasudil (30mg, intracoronary administration over 1 to 3 minutes, $n=11$) or saline ($n = 15$), and 10 patients in the fasudil group and 13 patients in the saline group were finally analyzed. The patient characteristics including age, sex, coronary risk factors, and laboratory data were comparable between the two groups. Importantly, the proportion of patients who obtained the relief of refractory coronary spasm after intracoronary fasudil or saline was almost the same (the fasudil group 90.0% vs. the saline group 92.3%, $P=0.82$), while serious adverse events including all-cause death were not observed in both groups. In conclusion, it was difficult for us to prove the beneficial effect of fasudil in the relief of refractory coronary vasospasm objectively with this study design, whereas we could clarify the safety of intracoronary administration of 30mg of fasudil.



The proportion of patients with the relief of refractory coronary vasospasm