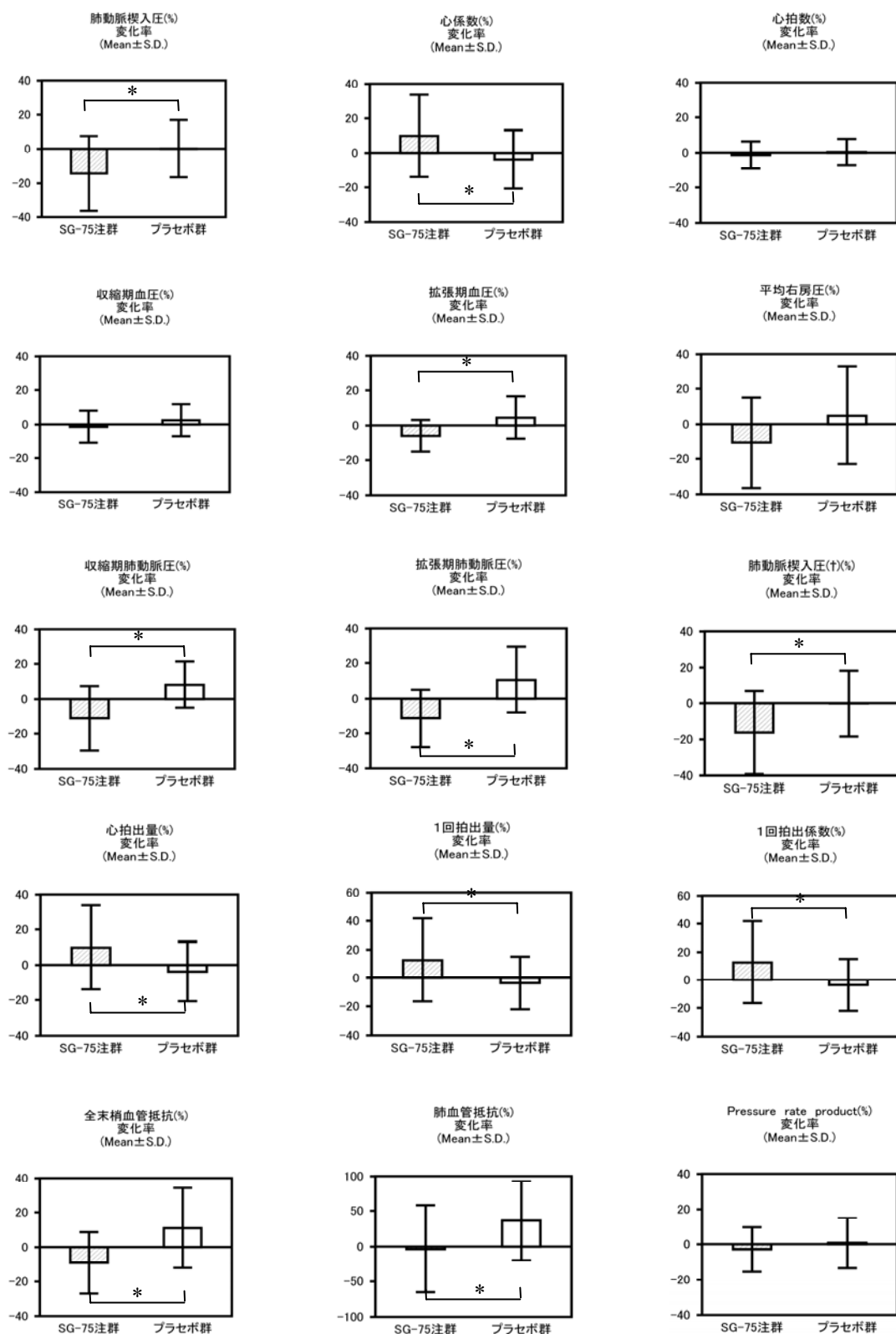


(iii) 循環動態指標の最終観察時における変化率

肺動脈楔入圧、心係数、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均右房圧、収縮期肺動脈圧、拡張期肺動脈圧、肺動脈楔入圧〔測定できない場合は欠測。以下、肺動脈楔入圧（†）〕、心拍出量、1 回拍出量、1 回拍出係数、全末梢血管抵抗、肺血管抵抗、Pressure rate product の各循環動態指標の最終観察時における投与直前からの変化率を図ト-25 に示した。

プラセボ群に対し、SG-75 注群で有意な低下を示した循環動態指標とその変化率の群間差は肺動脈楔入圧で-14.6%、拡張期血圧で-10.5%、収縮期肺動脈圧で-19.3%、拡張期肺動脈圧で-22.1%、肺動脈楔入圧（†）で-16.1%、全末梢血管抵抗で-20.4%、肺血管抵抗で-40.3%であった。プラセボ群に対し、SG-75 注群で有意な上昇を示した循環動態指標とその変化率の群間差は心係数・心拍出量で 13.7%、1 回拍出量・1 回拍出係数で 16.1%であった。プラセボ群に対し、SG-75 注群で有意な群間差が認められなかった循環動態指標は心拍数、収縮期血圧、平均右房圧、Pressure rate product であった。ただし、平均右房圧に関してはプラセボ群に対し、SG-75 注群で有意な差は認められなかったものの (Student の t 検定：P=0.067)、-15.6%の低下を示した。



図ト-25 各循環動態指標の最終観察時の変化率
* : P<0.05 (群間比較 : Student の t 検定)

⑥ 心不全に関する臨床症候

自覚症状（呼吸困難、胸部圧迫感、動悸）および身体所見（肺ラ音、頸静脈怒張、チアノーゼ、過剰心音、四肢浮腫、肝腫大）について、投与直前と最終観察時のクロス表をそれぞれを表ト-87、表ト-88に示した。SG-75注群では、投与直前に比べて最終観察時に悪化を示した症例はなかった。両群いずれの臨床症候項目においても有意な変化は認められず、臨床的に問題となる変化も認められなかった。

SG-75注の投与前後において「呼吸困難」は有意に改善しなかった。これは、治験薬投与直前に呼吸困難を有する症例が18例中6例と少なく、そのうち5例が軽度であり、また、臨床症候全体についても軽症であったためと考える。さらに、一般に循環動態が改善しても組織中からの体液の移動には時間がかかることが知られており¹⁷⁾、本臨床試験の投与期間/観察期間が2時間と短かったことも理由のひとつと考えられる。

表ト-87 心不全に関する臨床症候（自覚症状）

検査項目	投与群	投与直前	最終観察時				Wilcoxon 符号付順位検定
			なし	軽度	中等度	高度	
呼吸困難	SG-75注群	なし	12	0	0	0	SignRank= -0.5 P= 1.000
		軽度	0	5	0	0	
		中等度	0	1	0	0	
		高度	0	0	0	0	
	プラセボ群	なし	15	0	0	0	SignRank= -4.5 P= 0.375
		軽度	0	1	0	0	
		中等度	0	3	2	1	
		高度	0	0	1	0	
胸部圧迫感	SG-75注群	なし	17	0	0	0	SignRank= -0.5 P= 1.000
		軽度	0	0	0	0	
		中等度	0	1	0	0	
		高度	0	0	0	0	
	プラセボ群	なし	19	0	0	0	SignRank= 0.5 P= 1.000
		軽度	0	2	1	0	
		中等度	0	0	1	0	
		高度	0	0	0	0	
動悸	SG-75注群	なし	17	0	0	0	SignRank= -0.5 P= 1.000
		軽度	0	0	0	0	
		中等度	0	1	0	0	
		高度	0	0	0	0	
	プラセボ群	なし	18	0	0	0	SignRank= -0.5 P= 1.000
		軽度	0	2	0	0	
		中等度	0	1	2	0	
		高度	0	0	0	0	

表ト- 88 心不全に関する臨床症候（身体所見）

検査項目	投与群	投与直前	最終観察時				Wilcoxon 符号付順位検定
			なし	軽度	中等度	高度	
肺ラ音	SG-75注群	なし	3	0	0	0	SignRank= -1.5 P= 0.500
		軽度	0	12	0	0	
		中等度	0	2	1	0	
		高度	0	0	0	2	
	プラセボ群	なし	5	0	0	0	SignRank= -0.5 P= 1.000
		軽度	0	7	0	0	
		中等度	0	1	10	0	
		高度	0	0	0	0	
頸静脈怒張	SG-75注群	なし	9	0	0	0	SignRank= -1.5 P= 0.500
		軽度	0	6	0	0	
		中等度	0	2	3	0	
		高度	0	0	0	0	
	プラセボ群	なし	9	0	0	0	—
		軽度	0	8	0	0	
		中等度	0	0	4	0	
		高度	0	0	0	2	
チアノーゼ	SG-75注群	なし	19	0	0	0	SignRank= -0.5 P= 1.000
		軽度	0	0	0	0	
		中等度	0	1	0	0	
		高度	0	0	0	0	
	プラセボ群	なし	20	0	0	0	—
		軽度	0	3	0	0	
		中等度	0	0	0	0	
		高度	0	0	0	0	
四肢浮腫	SG-75注群	なし	11	0	0	0	—
		軽度	0	7	0	0	
		中等度	0	0	2	0	
		高度	0	0	0	0	
	プラセボ群	なし	14	0	0	0	—
		軽度	0	6	0	0	
		中等度	0	0	2	0	
		高度	0	0	0	1	
肝腫大	SG-75注群	なし	13	0	0	0	—
		軽度	0	6	0	0	
		中等度	0	0	0	0	
		高度	0	0	0	1	
	プラセボ群	なし	12	0	0	0	—
		軽度	0	10	0	0	
		中等度	0	0	0	0	
		高度	0	0	0	1	

検査項目	投与群	投与直前	最終観察時		Wilcoxon 符号付順位検定
			なし	あり	
過剰心音（ギャロップ）	SG-75注群	なし	15	0	SignRank= -0.5 P= 1.000
		あり	1	4	
	プラセボ群	なし	15	0	—
		あり	0	8	

5) 安全性

① 有害事象

有害事象発現率を表ト- 89 に示した。また、重症度別の集計結果を表ト- 90 に示した。

安全性評価対象 43 例中、有害事象の発現頻度は SG-75 注群 9/20 例 (45.0%) 15 件、プラセボ群 15/23 例 (65.2%) 39 件であり、プラセボ群の方が有害事象の発現頻度は高かった。

SG-75 注群での内訳は、背部痛、血中ビリルビン増加が各 2 例 (10.0%)、不安、頭痛、洞性頻脈、腎機能障害 NOS、発熱、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿素増加、血小板数減少、白血球数増加が各 1 例 (5.0%) であった。いずれも軽度または中等度であり、高度な有害事象は認められなかった。

プラセボ群での内訳は、心室性期外収縮が 5 例 (21.7%)、低カリウム血症、不眠症、背部痛が各 3 例 (13.0%)、頭痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、血清総蛋白減少、白血球数増加が各 2 例 (8.7%)、脳梗塞、出血 NOS、胃不快感、嘔吐 NOS、尿道痛、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血圧低下、C-反応性蛋白増加、赤血球数減少が各 1 例 (4.3%) であった。プラセボ群で最も多く認められた心室性期外収縮は SG-75 注群では認められなかった。

表ト- 89 有害事象発現率

投与群	安全性 評価例数	有害事象 発現例数	有害事象 発現件数	有害事象 発現率 (%)	95%信頼区間
SG-75注群	20	9	15	45.0	23.1 ~ 68.5
プラセボ群	23	15	39	65.2	42.7 ~ 83.6

表ト- 90 重症度別有害事象

SOC 例数 (%) PT 件数 (%)	SG-75 注				プラセボ			
	軽度	中等度	高度	計	軽度	中等度	高度	計
代謝および栄養障害						3 (13.0)		3 (13.0)
低カリウム血症						3 (13.0)		3 (13.0)
精神障害		1 (5.0)		1 (5.0)		3 (13.0)		3 (13.0)
不安		1 (5.0)		1 (5.0)				
不眠症						3 (13.0)		3 (13.0)
神経系障害	1 (5.0)			1 (5.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.3)	3 (13.0)
脳梗塞							1 (4.3)	1 (4.3)
頭痛	1 (5.0)			1 (5.0)	1 (4.3)	1 (4.3)		2 (8.7)
心臓障害	1 (5.0)			1 (5.0)	3 (13.0)	2 (8.7)		5 (21.7)
洞性頻脈	1 (5.0)			1 (5.0)				
心室性期外収縮					3 (13.0)	2 (8.7)		5 (21.7)
血管障害					1 (4.3)			1 (4.3)
出血 NOS					1 (4.3)			1 (4.3)
胃腸障害					1 (4.3)	1 (4.3)		2 (8.7)
胃不快感					1 (4.3)			1 (4.3)
嘔吐 NOS						1 (4.3)		1 (4.3)
筋骨格系および 結合組織障害		2 (10.0)		2 (10.0)		3 (13.0)		3 (13.0)
背部痛		2 (10.0)		2 (10.0)		3 (13.0)		3 (13.0)
腎および尿路障害		1 (5.0)		1 (5.0)		1 (4.3)		1 (4.3)
腎機能障害 NOS		1 (5.0)		1 (5.0)				
尿道痛						1 (4.3)		1 (4.3)
全身障害および 投与局所状態		1 (5.0)		1 (5.0)				
発熱		1 (5.0)		1 (5.0)				
臨床検査	3 (15.0)	1 (5.0)		4 (20.0)	5 (21.7)	2 (8.7)		7 (30.4)
アラニン・アミノ トランスフェラーゼ増加	1 (5.0)			1 (5.0)	1 (4.3)			1 (4.3)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	1 (5.0)			1 (5.0)	2 (8.7)			2 (8.7)
血中ビリルビン増加	1 (5.0)	1 (5.0)		2 (10.0)				
血中クレアチン・ ホスホキナーゼ増加					2 (8.7)			2 (8.7)
血中乳酸脱酸素酵素増加	1 (5.0)			1 (5.0)	2 (8.7)			2 (8.7)
血圧低下						1 (4.3)		1 (4.3)
血中尿素増加	1 (5.0)			1 (5.0)				
C-反応性蛋白増加					1 (4.3)			1 (4.3)
ヘマトクリット減少					2 (8.7)			2 (8.7)
ヘモグロビン減少					2 (8.7)			2 (8.7)
血小板数減少		1 (5.0)		1 (5.0)				
血清総蛋白減少					2 (8.7)			2 (8.7)
赤血球数減少					1 (4.3)			1 (4.3)
白血球数増加		1 (5.0)		1 (5.0)	1 (4.3)	1 (4.3)		2 (8.7)
合計(件数)	7	8		15	22	16	1	39

② 副作用

副作用発現率を表ト-91に示した。また、重症度別の集計結果を表ト-92に示した。

副作用の発現頻度は、SG-75注群 1/20 例（5.0%）1 件、プラセボ群 2/23 例（8.7%）2 件であった。その内訳は、SG-75注群では中等度の発熱が 1 例（5.0%）、プラセボ群では軽度の頭痛および心室性期外収縮が各 1 例（4.3%）であった。

表ト-91 副作用発現率

投与群	安全性 評価例数	副作用			
		発現 例数	発現 件数	発現率 (%)	95%信頼区間
SG-75注群	20	1	1	5.0	0.1 ~ 24.9
プラセボ群	23	2	2	8.7	1.1 ~ 28.0

表ト-92 重症度別副作用

SOC 例数 (%) PT 件数 (%)	SG-75 注				プラセボ			
	軽度	中等度	高度	計	軽度	中等度	高度	計
神経系障害					1 (4.3)			1 (4.3)
頭痛					1 (4.3)			1 (4.3)
心臓障害					1 (4.3)			1 (4.3)
心室性期外収縮					1 (4.3)			1 (4.3)
全身障害および 投与局所様態		1 (5.0)		1 (5.0)				
発熱		1 (5.0)		1 (5.0)				
合計(件数)		1		1	2			2

③ 死亡

該当する症例はなかった。

④ その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、プラセボ群の脳梗塞 1 例（No.1-3）のみであり、治験薬との因果関係は「ほとんどなし」と判定された。詳細を以下に示した。

《症例の詳細》

症例番号：1 組 3 番

投与群：プラセボ群

性別：男性

治験薬との因果関係：ほとんどなし

転帰：軽快（ 7 日目[#] ）

年齢：60 歳

体重：70.0kg

基礎疾患：陳旧性心筋梗塞*、僧帽弁閉鎖不全症（*主な基礎疾患）

病型：慢性心不全の急性増悪期／両心不全

合併症：僧帽弁閉鎖不全症、高血圧症、高脂血症、糖尿病、高尿酸血症、三尖弁閉鎖不全症、心室性期外収縮、陳旧性心筋梗塞

既往歴：急性心筋梗塞

経過：

- | | |
|-------------------|---|
| 1 日目 [#] | 陳旧性心筋梗塞、僧帽弁閉鎖不全による慢性心不全にて当科外来通院中。9 月上旬より労作時の息切れ悪化のため外来受診。慢性心不全の急性増悪および微小循環障害と診断されCCU入室。18:30から20:30まで治験を実施し、問題なく終了。 |
| 2 日目 [#] | 15:00頃より左半身の不全麻痺が突然出現したが医師に報告せず経過観察していた。20:00頃症状改善しないため看護婦に報告。当直医が診察し、左上下肢の運動麻痺、病的反射の出現を認めた。頭部CT施行し、頭蓋内出血を認めず、脳梗塞と診断。第二内科コンサルタントの上、ヘパリン10000単位、グリセオール400mL、ラジカット60mgにて治療開始。 |
| 3 日目 [#] | 頭部CTにても明らかな梗塞巣を認めず。 |
| 4 日目 [#] | 頭部CTにても明らかな梗塞巣を認めず。延髄レベルでの梗塞を疑い今後MRI施行予定。左下肢の麻痺は改善傾向を認めるものの、現在のところ左上肢の不全麻痺は改善を認めない。 |
| 7 日目 [#] | 以後 左半身不全麻痺は順調に回復傾向を認めた。 |

治験担当医師コメント：

治験薬投与終了より脳梗塞発症まで 18 時間以上経過しており、治験薬との因果関係はほとんどないと考えられる。1 日目[#]夜～2 日目[#]朝にかけてスワングアンツカテーテル刺入部からの出血傾向が強く2 日目[#]のワーファリン投与を中止したことが脳梗塞発症に関係している可能性は否定できないが、1 日目[#]入室時と2 日目[#]脳梗塞発症後の経胸壁心エコーにおいて左房、左室内に明らかな血栓は認められず、ワーファリンの因果関係についてはどちらとも言えない。また、2 日目[#]深夜アムコラルの増量に伴い一時的に血圧が低下したことが、発症に関与した可能性は否定できない。

[#]新薬承認情報提供時に置き換え

⑤ バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

心電図の推移を表ト- 93 に示した。SG-75 注群では観察期「正常」で最終観察時で「異常」となった症例は認められなかったが、プラセボ群では2 例認められた。

血圧、心拍数、身体的所見は有効性の観察項目であり、「有効性」に示した。

表ト- 93 心電図の推移

項目	投与群	観察期	投与終了時			Wilcoxon 符号付順位検定
			正常	異常	計	
12誘導心電図	SG-75注群	正常	2	0	2	—
		異常	0	18	18	
	プラセボ群	正常	2	0	2	—
		異常	0	20	20	
モニター心電図	SG-75注群	正常	6	0	6	SignRank= -0.5 P= 1.000
		異常	1	13	14	
	プラセボ群	正常	8	2	10	SignRank= 1.5 P= 0.500
		異常	0	13	13	

6) 結論

1. 有効性に関しては、FAS 対象において最終観察時の肺動脈楔入圧の変化率はプラセボ群が 0.1%とほとんど変動しなかったのに対し、SG-75 注群では-14.5%と有意に低下し、群間で有意な差が認められた。また、心係数の最終観察時の変化率はプラセボ群が-3.8%に対し、SG-75 注群では 9.8%と群間で有意な差が認められた。その他、SG-75 注群はプラセボ群と比較して全末梢血管抵抗が有意に低下し、1 回拍出係数が有意に増加した。
2. 安全性に関しては、副作用の発現頻度は SG-75 注群 1/20 例 (5.0%) 1 件、プラセボ群 2/23 例 (8.7%) 2 件であった。その内訳は、SG-75 注群では中等度の発熱が 1 例 (5.0%)、プラセボ群では軽度の頭痛および心室性期外収縮が各 1 例 (4.3%) であった。
3. 本試験では死亡例は認められず、重篤な有害事象はプラセボ群の脳梗塞 1 例のみであった。

以上の成績より、SG-75 注は、単回＋持続静脈内投与 (200μg/kg/5 分＋200μg/kg/時) することにより、前負荷と後負荷を同時に減少させて急性心不全の循環動態を改善するとともに、血圧、心拍数への影響は少なく、安全性が高いことが示され、急性心不全治療における有用な薬剤であることが検証された。

(7) 第Ⅲ相試験（長時間投与）

（添付資料ト－7）

後期第Ⅱ相試験により臨床推奨用量と判断された用量で併用療法を制限せず 48 時間持続静脈内投与した際の安全性、薬物動態および有効性を検討した。試験の方法を表ト-94 に示した。

表ト-94 第Ⅲ相試験（長時間投与）の方法（1/4）

項 目	内 容
試験の目的	急性心不全患者（慢性心不全の急性増悪期を含む）に対して、SG-75 注を単回静脈内投与に引き続き持続静脈内投与を長時間実施した際の安全性と薬物動態について検討した。併せて併用療法を制限しないときの有効性についても検討した。
試験の種類	非盲検
対象	急性心不全患者（慢性心不全の急性増悪期を含む）のうち、下記選択基準を満たし、除外基準に抵触しないもの 1) 選択基準 ① Swan-Ganzカテーテルを挿入・留置可能な入院患者 ② 年齢が20歳以上の患者 ③ 観察期に2回（投与30～15分前と投与直前）測定した肺動脈楔入圧（測定できない場合は拡張期肺動脈圧）がいずれも15mmHg以上で、その変動が投与直前値を基準に20%以内の患者 ④ 本治験の内容について同意説明文書にて十分な説明を受け、本治験への参加について本人または代諾者の自由意思による同意を文書で得られた患者 2) 除外基準 ① 急性心不全患者のうち、次の基礎疾患に基づく患者、あるいはこれらを伴う患者 （i）重篤な不整脈 （ii）心原性ショック （iii）高度の低血圧症 （iv）重篤な肝・腎・脳障害 （v）重篤な血液疾患 ② シグマート注の禁忌に指定されている次の疾患・症状を伴う患者 （i）Eisenmenger症候群または原発性肺高血圧症 （ii）右室梗塞 （iii）脱水症状 （iv）神経循環無力症 （v）閉塞隅角緑内障 （vi）硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対する過敏症の既往歴 （vii）クエン酸シルデナフィル（バイアグラ）投与中の患者 ③ニコランジル（錠・注）がSG-75注投与開始前8時間以内に投与された患者 ④妊婦または妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性 ⑤過去6カ月以内に治験に参加した患者 ⑥その他、治験責任医師または治験分担医師が被験者として不適当と判断した患者
使用薬剤	1 バイアル中 nicorandil 48mg を含有する凍結乾燥注射剤

表ト-94 第Ⅲ相試験（長時間投与）の方法（2/4）

項 目	内 容
試験方法	1) 投与量 SG-75 注：200μg/kg/5 分 単回静脈内投与+200μg/kg/時 持続静脈内投与 持続静脈内投与は 50～200μg/kg/時の範囲内で用量可変とした。 2) 調製方法 ① 単回静脈内投与用注射液 単回静脈内投与用バイアルのSG-75を日局生理食塩液もしくは日局5%ブドウ糖液24mLに溶解し、単回静脈内投与用注射液とした。 ② 持続静脈内投与用注射液 持続静脈内投与用バイアルのSG-75を日局生理食塩液もしくは日局5%ブドウ糖液24mLに溶解し、持続静脈内投与用注射液とした。 3) 治療方法 単回静脈内投与開始時を 0 分とし、単回静脈内投与用注射液（体重（kg）$\times$0.1）mL を 5 分間かけて静脈内投与し、引き続き持続静脈内投与用注射液を 1 時間当たり（体重（kg）$\times$0.1）mL の投与速度で 48 時間迄持続静脈内投与した。著明な血圧低下（例：収縮期血圧 90mmHg 未満）等、治療上、投与量の変更が必要と判断し、投与量（点滴量）を調節する場合は、1 時間あたり（体重（kg）$\times$0.025～0.1）mL の間で持続静脈内投与することとした。 4) 試験の中止 以下の場合には該当被験者への治験薬投与を中止することとした。 ① 被験者（あるいはその代諾者）が投薬中止を希望した場合 ② 試験継続が被験者にとってメリットがないと治験責任医師または治験分担医師が判断した場合 ③ （心不全）症状が悪化し試験継続が被験者にとって危険だと治験責任医師または治験分担医師が判断した場合 ④ 本剤の血管拡張作用により著明な血圧低下（例：収縮期血圧 90mmHg 未満）が生じ、SG-75 注の投与量を調節（50～200μg/kg/時）しても改善が認められない場合 ⑤ 投与期間中に次の治験実施計画書違反が判明した場合 （i）選択基準違反、除外基準違反 （ii）併用禁止薬の投与 （iii）治験薬の用法用量の間違い ⑥ その他、被験者の安全確保のため治験責任医師または治験分担医師が中止すべきと判断した場合
前治療薬および併用薬剤	以下に挙げる併用禁止薬以外の各種医薬品、輸液、治療法については、治験期間中を通して制限しないものとした。投与開始 24 時間前から投与終了（中止）までに行った他治療あるいは使用した薬剤等は全て、その内容（薬剤名・併用療法名、投与経路、用法・用量、開始、終了、目的）を症例報告書に記入した。 併用禁止薬 ① ニコランジル（錠・注） ② クエン酸シルデナフィル（バイアグラ） ③ 他の治験薬
目標例数とその設定根拠	目標症例数： 48 時間投与完了例として 20 例 設定根拠： 安全性と血漿中濃度推移を評価し得る症例数とした。
実施例数	合計：23 例、48 時間投与完了例数：21 例

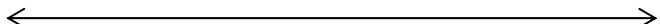
表ト- 94 第Ⅲ相試験（長時間投与）の方法（3/4）

項 目	内 容
検査・観察項目	1) NYHA心機能分類、Killip分類（急性心筋梗塞例のみ） 2) 循環動態検査 心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均右房圧、収縮期肺動脈圧、拡張期肺動脈圧、肺動脈楔入圧、心拍出量、心係数、1回拍出量、1回拍出係数、全末梢血管抵抗、肺血管抵抗、Pressure rate product 3) 心不全に関する臨床症候 ① 自覚症状 呼吸困難、胸部圧迫感、動悸 ② 身体所見 肺ラ音、頸静脈怒張、チアノーゼ、過剰心音（ギャロップ）、四肢浮腫、肝腫大 4) 臨床検査 ① 血液学検査：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数 ② 血液生化学検査：血清総蛋白、GOT（AST）、GPT（ALT）、LDH、ALP、CPK（CK）、BUN、クレアチニン、総ビリルビン、Na、K、Cl ③ 尿検査（定性）：尿糖、尿蛋白 5) 心電図検査 標準12誘導心電図検査、モニター心電図（不整脈の有無および所見） 6) 血漿中SG-75濃度 7) 投与1カ月後の転帰・NYHA心機能分類
検査・観察時期	表ト- 95 参照
評価項目	1) 安全性 有害事象・副作用の発現頻度 2) 有効性 循環動態への効果および臨床症候の変化 3) 薬物動態 血漿中 SG-75 濃度推移 4) 有害事象 治験薬の投与中若しくは投与後に、被験者に生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値および心電図の異常変動を含む）、症状または疾患を有害事象とし、重症度、重篤度とともに、治療薬との因果関係等を下記の5段階で判定した。なお、有害事象のうち、治験薬との因果関係について少なくとも合理的な可能性があり、因果関係が否定できない場合（以下の因果関係判定基準 2～4 に該当）には、副作用として取り扱った。 0. なし 1. ほとんどなし 2. どちらともいえない 3. おそらくあり 4. 明らかにあり
同意の取得	文書・本人：15 例、文書・代諾者：8 例

表ト- 94 第Ⅲ相試験（長時間投与）の方法（4/4）

項 目	内 容
統計解析	1) 患者特性 患者背景およびベースラインの分類集計を行い、集団の特徴を明らかにした。 2) 安全性 安全性の集計・解析は安全性評価対象および48時間投与完了例で行った。 ①有害事象・副作用 有害事象の集計は、症例報告書に記載された有害事象名を「MedDRA Version5.1」をもとに読み替えを行い、器官別大分類も併せて行った。有害事象・副作用の発現例数、発現率、件数および95%信頼区間を算出するとともに、事象別重症度別の集計を行った。このうち、因果関係が否定できないものを副作用として別途同様に集計した。 また、有害事象の発現時期、発現までの総投与量および体重あたりの総投与量の検討を行った。 ②心電図の推移 12誘導心電図およびモニター心電図について、投与前後のクロス表を作成し、Wilcoxon符号付順位検定を用いて群内比較を行った。 3) 有効性 有効性の主要解析対象はFAS対象とした。 ①循環動態指標推移 肺動脈楔入圧、心係数、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧の各循環動態指標について、実測値の推移図を作成するとともに、観察時期毎に実測値および変化率の要約統計量を算出した。また、変化率について、対応のあるt 検定を用いて群内比較を行った。また、肺動脈楔入圧および心係数の投与前後の推移を散布図として示すことにより、薬剤効果の特徴を検討した。 ②心不全に関する臨床症候 観察項目毎に、最終観察時における投与前後のクロス表を作成し、Wilcoxon符号付順位検定を用いて群内比較を行った。 ③投与開始1カ月後の転帰・NYHA心機能分類 投与開始1カ月後の転帰を集計するとともに、NYHA心機能分類について投与前とのクロス表を作成し、Wilcoxon符号付順位検定を用いて群内比較を行った。 4) 検定の有意水準は、患者特性については両側 15%、その他は両側 5%とし、P 値も表示した。
実施施設	■■■■■■■■■■ 他 計 10 施設
実施期間	20■■ 年 ■ 月 ～ 20■■ 年 ■ 月

表ト- 95 検査・観察時期

項目		観察期		投 与 期*1						後観 察期	調査	
		30～15 分前	投与 直前	2 時間	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間	中止時	投与終了 (中止)時 ～24時間	1 カ月	
SG-75 注投与												
併用禁止期間												
背景因子		●										
NYHA 心機能分類 Killip 分類		● ●										
血漿中薬物濃度		●		●	●	●	●	●	○			
自覚症状		●	●	●			●	●	○			
身体所見		●	●	●			●	●	○			
循環動態検査		●	●	●			●	●	○			
12 誘導心電図		●					●	●	○			
モニター心電図												
臨床 検査	血液学検査	●*2								●*3		
	血液生化学検査	●*2								●*3		
	尿検査	●*2								●*3		
有害事象の観察												
転帰 NYHA 心機能分類												● ●

●：実施 ○：中止時に実施

^{*1}：SG-75注 単回静脈内投与開始時を0分とする。^{*2}：投与前の臨床検査は同意取得後、投与開始24時間前より投与直前の間で実施する。^{*3}：投与後の臨床検査は投与終了時あるいは中止時より24時間後までの間で実施

1) 用法・用量および投与期間の設定根拠

① 用法・用量

急性心不全を対象とした後期第Ⅱ相試験では、単回静脈内投与 200 μ g/kg/5 分+持続静脈内投与 50、100、200 μ g/kg/時にて検討した結果、200 μ g/kg/5 分+200 μ g/kg/時における心不全治療効果が最も高く、臨床推奨量として最も適切であると考えられた。

今回、長時間持続静脈内投与時の安全性について検討するため、単回静脈内投与に引き続く持続静脈内投与は 200 μ g/kg/時から投与を開始し、被験者の安全を考慮して、本剤の血管拡張作用によると考えられる過度の血圧低下など治療上不適当と思われる場合に 50～200 μ g/kg/時の間で用量を変更できるようにすることが適切であると考えた。

② 投与期間

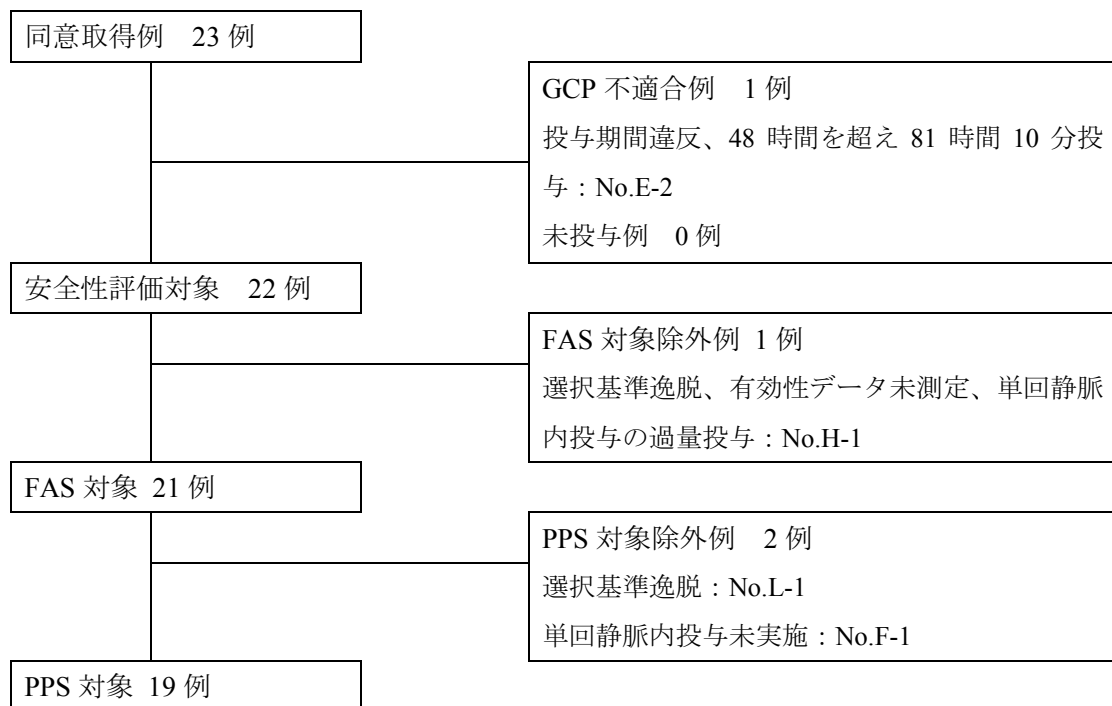
SG-75 注はこれまでに、不安定狭心症を対象として長時間持続静脈内投与の臨床試験（3 試験 183 症例、最大 8mg/時、投与期間 1～11 日）が実施されており、安全性上特に問題のないことが報告されている。副作用としては、頭痛、血圧低下等が 13 例で報告されているが、いずれも副作用が発現した用量の投与開始 1～2 日後に出現している。したがって、本試験においても SG-75 注を長時間持続静脈内投与した際の有害事象等は、48 時間持続静脈内投与およびその後 24 時間の観察で把握することが可能と考えた。

2) 症例の内訳

解析対象の構成を図ト- 26 に示した。本試験に参加した 23 例は、すべて文書による同意を得、治験薬が投与された。症例の取り扱いを検討した結果、安全性評価対象は 22 例、FAS 対象は 21 例、PPS 対象は 19 例であった。

各解析対象の不採用例を以下に示した。投与期間が 48 時間を超え 81 時間 10 分投与した症例(No.E-2)は、被験者の安全性確保の観点から重大な違反であり GCP 不適合と評価されたため、全ての評価対象から除外することとした。循環動態指標の投与直前値が規定時間内に測定されず、投与開始後の有効性に関するデータも測定されず、過量投与（単回静脈内投与の規定量 6mL/5 分[200 μ g/kg/5 分]を 16 mL/5 分 [533 μ g/kg/5 分]で投与）された症例（No.H-1）は、FAS 対象から除外した。さらに、選択基準を逸脱した症例（No.L-1）および用法・用量を逸脱した症例（No.F-1）は PPS 対象から除外した。規定の投与期間を超えた 5 例（No.C-2、C-3、C-4、H-3、J-1）のうち、No. J-1 については、PPS 解析では 48 時間までのデータを採用し、FAS 解析では 48 時間以降のデータも採用した。その他の 4 例については 48 時間までのデータとして、FAS、PPS とともに全データを採用した。また、その他の違反例については有効性、安全性評価への影響が小さいものと考えられ FAS、PPS 対象ともに採用することとした。除外症例一覧を表ト- 96 に示した。

治験を中止した症例数は 2 例であった。詳細を表ト- 97 に記載した。



図ト-26 解析対象の構成

表ト-96 除外症例一覧

症例番号	除外理由	症例の採否		
		安全性	FAS	PPS
E-2	投与期間が 48 時間を超え 81 時間 10 分投与したため (投与期間違反)	×	×	×
F-1	単回静脈内投与未実施で持続静脈内投与を実施したため (用法用量違反)	○	○	×
H-1	投与直前の肺動脈楔入圧測定時期が許容範囲外のため (選択基準違反) 投与中止時の循環動態測定が未実施のため (観測不備) 単回静脈内投与を過量投与 (単回静脈内投与の規定量 6mL/5 分 [200μg/kg/5 分] を 16mL/5 分 [533μg/kg/5 分] で投与、単回静脈内投与 5 分間で投与中止) したため (用法用量違反)	○	×	×
L-1	観察期の肺動脈楔入圧の変動率が 28.57% (投与 30～15 分前 : 27mmHg、投与直前 : 21mmHg) であったため (選択基準違反)	○	○	×

○ : 採用、× : 除外

表ト-97 中止症例一覧

症例番号	投与開始日時	投与中止日時	投与時間	中止理由	コメント
D-5	20■■/■■/■■ ■■:■■	20■■/■■/■■ ■■:■■	46 時間	その他、被験者の安全確保のため 治験責任 (分担) 医師が中止すべきと判断した	不穏状態となり血圧上昇等出現したため。
H-1	20■■/■■/■■ ■■:■■	20■■/■■/■■ ■■:■■	5 分	治験薬の用法用量の間違い	過量投与致しました。 (単回静注 6mL/5 分のところを 16mL/5 分で投与した)

3) 患者背景

FAS 対象の人口統計学のおよび他の基準値について、その要約を表ト-98 に示した。

表ト-98 人口統計学のおよび他の基準値の特性 (FAS 対象) (1/2)

項目	分類	計	項目	分類	計
性別	男	15	各基礎疾患の有無	なし	13
	女	6		あり	8
年齢 (歳)	20 歳未満	0	急性心筋梗塞	なし	19
	20 歳以上 30 歳未満	0		あり	2
	30 歳以上 40 歳未満	0	陳旧性心筋梗塞	なし	16
	40 歳以上 50 歳未満	0		あり	5
	50 歳以上 60 歳未満	2	その他虚血性心疾患	なし	17
	60 歳以上 70 歳未満	6		あり	4
	70 歳以上 80 歳未満	9	弁膜疾患	なし	12
	80 歳以上	4		あり	9
	N	21	僧帽弁閉鎖不全症	なし	13
	Mean	71.0		あり	8
	S.D.	7.7	大動脈弁閉鎖不全症	なし	19
	Min	58		あり	2
	Max	83	その他弁膜疾患	なし	18
	Median	72		あり	3
	65 歳未満	5	高血圧性心疾患	なし	17
	65 歳以上	16		あり	4
体重 (kg)	40kg 未満	0	拡張型心筋症	なし	15
	40kg 以上 50kg 未満	2		あり	6
	50kg 以上 60kg 未満	8	その他の疾患	なし	13
	60kg 以上 70kg 未満	6		あり	8
	70kg 以上 80kg 未満	3	病型 (病型 I)	急性心不全	6
	80kg 以上	2		慢性心不全の急性増悪期	15
	N	21	罹患部位 (病型 II)	左心不全	9
	Mean	60.97		右心不全	0
	S.D.	9.95		両心不全	12
	Min	46.0	罹患部位別の病型	急性心不全／左心不全	3
	Max	80.0		急性心不全／右心不全	0
	Median	60.0		急性心不全／両心不全	3
主たる基礎疾患	虚血性心疾患	8		慢性心不全／左心不全	6
	急性心筋梗塞	2		慢性心不全／右心不全	0
	陳旧性心筋梗塞	2		慢性心不全／両心不全	9
	その他虚血性心疾患	4			
	弁膜疾患	2			
	僧帽弁閉鎖不全症	1			
	大動脈弁閉鎖不全症	1			
	その他弁膜疾患	0			
	高血圧性心疾患	2			
	拡張型心筋症	6			
	その他の疾患	3			

表ト-98 人口統計学のおよび他の基準値の特性 (FAS 対象) (2/2)

項目	分類	計
合併症	なし	0
	あり	21
各合併症の有無	なし	8
	あり	13
高血圧	なし	13
	あり	8
糖尿病	なし	15
	あり	6
狭心症	なし	12
	あり	9
虚血性心疾患	なし	10
	あり	11
心房粗細動	なし	17
	あり	4
心室性不整脈	なし	18
	あり	3
肝障害	なし	19
	あり	2
腎障害	なし	18
	あり	3
血液疾患	なし	10
	あり	11
既往歴	なし	12
	あり	4
投与時刻－発症時刻	1 日目	4
	2 日目～4 日目	4
	5 日目～7 日目	1
	8 日目以降	1
心胸比 (%)	55%未満	0
	55%以上 65%未満	9
	65%以上	12
	N	21
	Mean	65.86
	S.D.	7.33
	Min	55.0
肺うっ血	なし	0
	軽度	4
	中等度	13
	高度	4
胸水貯留	なし	6
	軽度	6
	中等度	7
	高度	2

項目	分類	計
開始前の心不全治療薬	なし	6
	あり	15
	ACE 阻害薬	2
	Ca 拮抗薬	1
	α 遮断薬	0
	β 遮断薬	1
	硝酸薬	7
	A II 受容体拮抗剤	1
	hANP	1
	その他の血管拡張薬	0
	ジギタリス製剤	6
	カテコラミン製剤	3
	その他の強心薬	2
	利尿薬	13
	その他	6
NYHA 分類	I	0
	II	5
	III	6
	IV	10
Killip 分類	I	0
	II	1
	III	1
	IV	0
併用薬剤	なし	0
	あり	21
	ACE 阻害薬	6
	Ca 拮抗薬	1
	α 遮断薬	0
	β 遮断薬	1
	硝酸薬	6
	A II 受容体拮抗剤	2
	hANP	2
	その他の血管拡張薬	0
	ジギタリス製剤	11
	カテコラミン製剤	8
	その他の強心薬	4
	利尿薬	20
	その他	7
肺動脈楔入圧 (mmHg)	N	21
	Mean	26.8
	S.D.	7.4
	Min	18
	Max	42
	Median	26
心係数 (L/min/m ²)	N	20
	Mean	2.24
	S.D.	0.58
	Min	0.7
	Max	3.1
	Median	2.2

4) 有効性

最終投与量は 50 μ g/kg/時 4 例、100 μ g/kg/時 2 例、107 μ g/kg/時 1 例、200 μ g/kg/時 14 例であった。

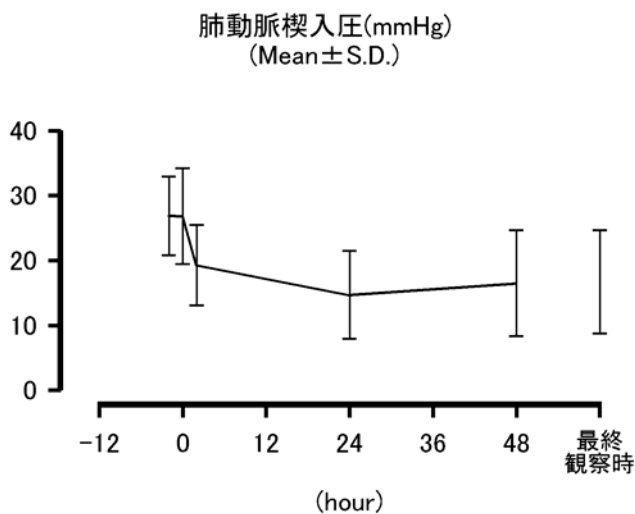
① 肺動脈楔入圧の推移

肺動脈楔入圧の投与直前値からの変化率の要約統計量を表ト-99 に示した。肺動脈楔入圧の変化率は 2 時間後で-25.8% (P<0.001)、24 時間後で-45.1% (P<0.001)、48 時間後で-37.6% (P<0.001) と有意に低下し、最終観察時においても-36.1% (P<0.001) と有意に低下した。なお、FAS 対象において、48 時間後の測定が行われなかった症例は 2 例で、その理由は「カテーテルが楔入しなかったため測定できなかった (No.E-1)」、「機器トラブルのため測定できなかった (No.F-1)」であった。これらの症例における最終観察時にはともに 24 時間後で肺動脈楔入圧の変化率は各々-35.0% (20→13mmHg、No.E-1)、-7.7% (26→24mmHg、No.F-1) であった。

肺動脈楔入圧の実測値の推移を図ト-27 に、その要約統計量を表ト-100 に示した。

表ト-99 肺動脈楔入圧の推移 (変化率)

時期	変化率 (%)				対応のあるt検定	
	N	Mean	S.D.	S.E.	t値	P値
投与30～15分前	21	1.8	13.1	2.9	0.631	0.535
投与2時間後	21	-25.8	22.4	4.9	-5.289	<0.001
投与24時間後	21	-45.1	18.4	4.0	-11.208	<0.001
投与48時間後	19	-37.6	31.0	7.1	-5.299	<0.001
最終観察時	21	-36.1	30.1	6.6	-5.496	<0.001



図ト-27 肺動脈楔入圧の推移 (実測値)

表ト-100 肺動脈楔入圧の推移 (実測値)

時期	実測値						
	N	Mean	S.D.	S.E.	Min	Max	Median
投与30～15分前	21	26.9	6.1	1.3	15	39	28
投与直前	21	26.8	7.4	1.6	18	42	26
投与2時間後	21	19.2	6.2	1.4	8	31	20
投与24時間後	21	14.7	6.8	1.5	6	34	13
投与48時間後	19	16.5	8.1	1.9	8	42	14
最終観察時	21	16.7	7.9	1.7	8	42	14

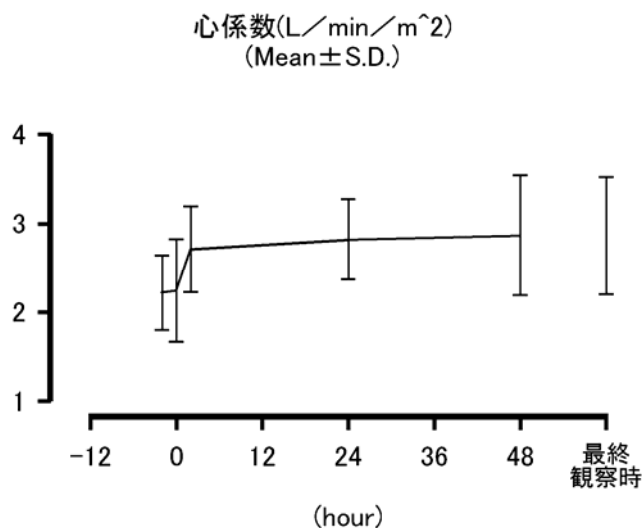
② 心係数の推移

心係数の投与直前値からの変化率の要約統計量を表ト- 101 に示した。心係数の変化率は 2 時間後では 31.7% (P=0.020)、24 時間後では 36.0% (P=0.007)、48 時間後では 40.1% (P=0.011) と有意に上昇し、最終観察時においても 38.4% (P=0.011) と有意に上昇した。

心係数の実測値の推移を図ト- 28 に、その要約統計量を表ト- 102 に示した。

表ト- 101 心係数の推移（変化率）

時期	変化率 (%)				対応のあるt検定	
	N	Mean	S.D.	S.E.	t値	P値
投与30～15分前	20	3.6	24.7	5.5	0.647	0.526
投与2時間後	20	31.7	55.8	12.5	2.538	0.020
投与24時間後	20	36.0	53.0	11.8	3.038	0.007
投与48時間後	19	40.1	61.8	14.2	2.828	0.011
最終観察時	20	38.4	60.6	13.5	2.836	0.011



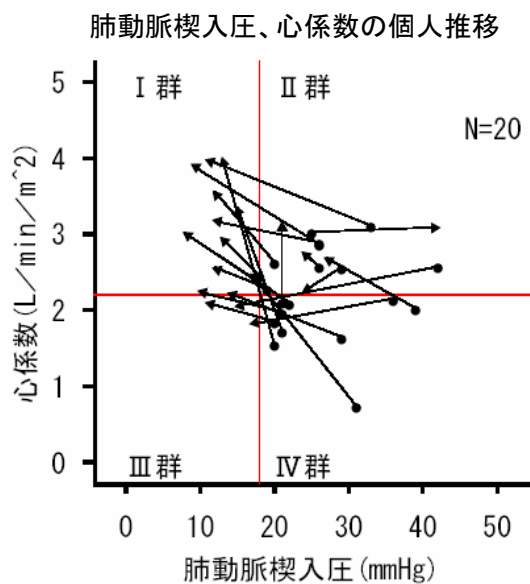
図ト- 28 心係数の推移（実測値）

表ト- 102 心係数の推移（実測値）

時期	実測値						
	N	Mean	S.D.	S.E.	Min	Max	Median
投与30～15分前	20	2.22	0.42	0.09	1.4	3.1	2.2
投与直前	20	2.24	0.58	0.13	0.7	3.1	2.2
投与2時間後	20	2.71	0.48	0.11	2.2	3.8	2.6
投与24時間後	20	2.82	0.46	0.10	2.1	4.0	2.7
投与48時間後	19	2.87	0.68	0.16	1.8	4.0	2.9
最終観察時	20	2.86	0.66	0.15	1.8	4.0	2.8

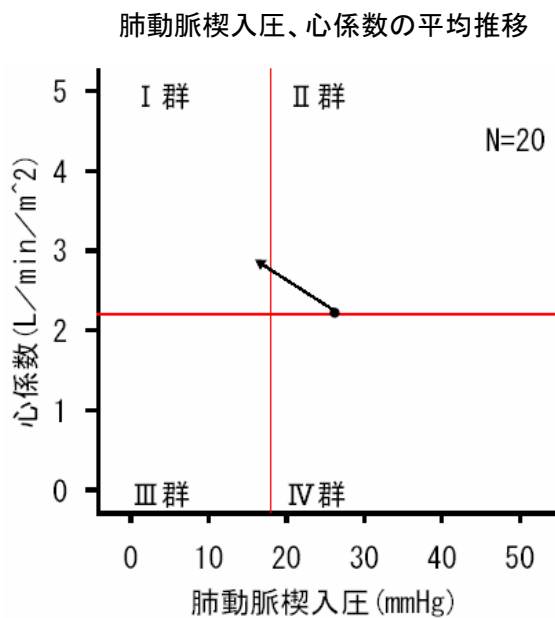
③ 肺動脈楔入圧と心係数の関連

肺動脈楔入圧および心係数に関して、投与直前と最終観察時の値の散布図を図ト-29に示した。また、両指標の平均値の推移を図ト-30に示した。症例毎にばらつきは認められるものの、全体的に肺動脈楔入圧の低下、心係数の増加が認められた。



図ト-29 症例毎の肺動脈楔入圧と心係数の推移

●：投与直前値、▲：最終観察時



図ト-30 肺動脈楔入圧と心係数の平均値の推移

●：投与直前値、▲：最終観察時

④ その他の循環動態指標の推移

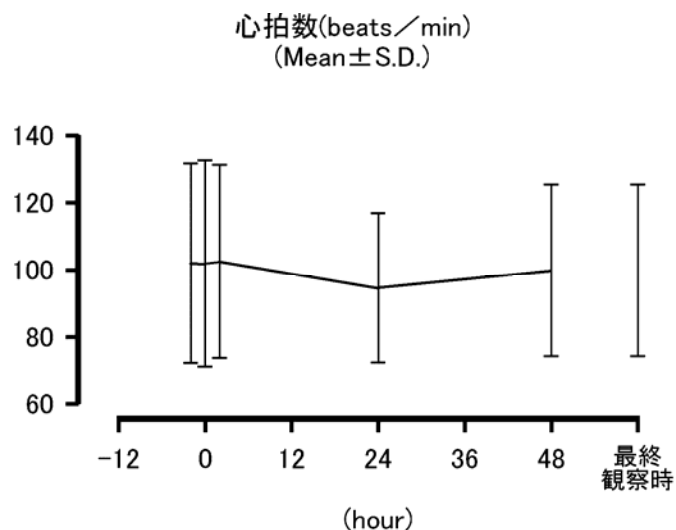
(i) 心拍数

心拍数の投与直前値からの変化率の要約統計量を表ト- 103 に示した。心拍数の変化率は 2 時間後では 2.1%、24 時間後では-5.0%、48 時間後では 0.1%、最終観察時においても 0.1%とわずかな変動であり、いずれの観察時期においても有意な変動は認められなかった。

心拍数の実測値の推移を図ト- 31 に、その要約統計量を表ト- 104 に示した。

表ト- 103 心拍数の推移（変化率）

時期	変化率 (%)				対応のあるt検定	
	N	Mean	S.D.	S.E.	t値	P値
投与30～15分前	21	0.8	9.3	2.0	0.372	0.714
投与2時間後	21	2.1	13.8	3.0	0.696	0.495
投与24時間後	21	-5.0	13.1	2.9	-1.762	0.093
投与48時間後	21	0.1	16.6	3.6	0.025	0.981
最終観察時	21	0.1	16.6	3.6	0.025	0.981



図ト- 31 心拍数の推移（実測値）

表ト- 104 心拍数の推移（実測値）

時期	実測値						
	N	Mean	S.D.	S.E.	Min	Max	Median
投与30～15分前	21	101.9	29.7	6.5	60	180	95
投与直前	21	101.8	30.7	6.7	53	179	94
投与2時間後	21	102.5	28.8	6.3	68	173	98
投与24時間後	21	94.6	22.3	4.9	60	142	93
投与48時間後	21	99.8	25.6	5.6	54	157	96
最終観察時	21	99.8	25.6	5.6	54	157	96

(ii) 収縮期血圧

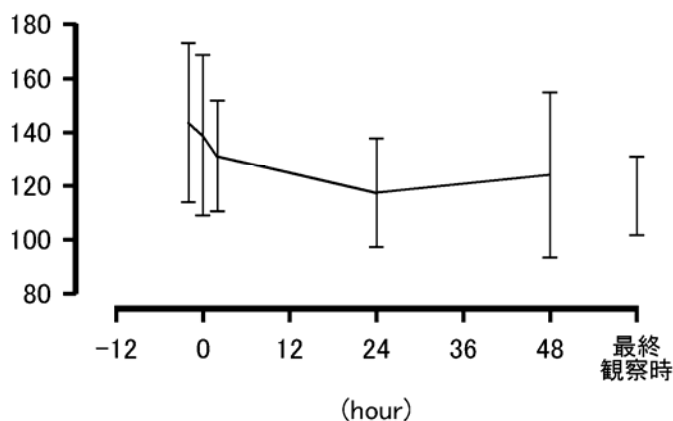
収縮期血圧の投与直前値からの変化率の要約統計量を表ト- 105 に示した。収縮期血圧の変化率は 2 時間後では-3.2%と有意な低下は認められなかったが、24 時間後では-13.9% (P<0.001)、48 時間後では-8.9% (P=0.030) と有意に低下し、最終観察時においても-13.5% (P=0.001) と有意に低下した。

収縮期血圧の実測値の推移を図ト- 32 に、その要約統計量を表ト- 106 に示した。

表ト- 105 収縮期血圧の推移 (変化率)

時期	変化率 (%)				対応のあるt検定	
	N	Mean	S.D.	S.E.	t値	P値
投与30～15分前	21	4.0	10.0	2.2	1.834	0.082
投与2時間後	21	-3.2	16.4	3.6	-0.902	0.378
投与24時間後	21	-13.9	11.6	2.5	-5.500	<0.001
投与48時間後	21	-8.9	17.5	3.8	-2.331	0.030
最終観察時	21	-13.5	16.3	3.6	-3.783	0.001

収縮期血圧(mmHg)
(Mean±S.D.)



図ト- 32 収縮期血圧の推移 (実測値)

表ト- 106 収縮期血圧の推移 (実測値)

時期	実測値						
	N	Mean	S.D.	S.E.	Min	Max	Median
投与30～15分前	21	143.5	29.6	6.5	102	203	142
投与直前	21	138.8	29.9	6.5	100	200	140
投与2時間後	21	131.0	20.7	4.5	98	170	130
投与24時間後	21	117.4	20.2	4.4	78	162	120
投与48時間後	21	124.0	30.7	6.7	102	245	116
最終観察時	21	116.3	14.6	3.2	92	159	116

(iii) 拡張期血圧

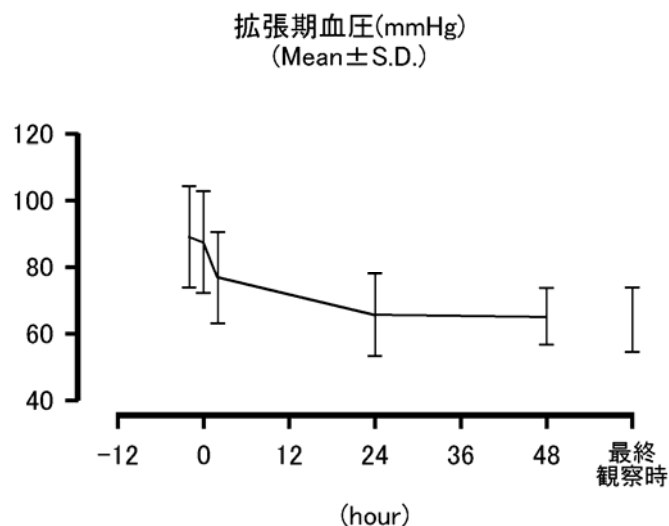
拡張期血圧の投与直前値からの変化率の要約統計量を表ト- 107 に示した。拡張期血圧の変化率は 2 時間後では-10.8% (P=0.007)、24 時間後では-24.5% (P<0.001)、48 時間後では-23.9% (P<0.001) と有意に低下し、最終観察時においても-25.1% (P<0.001) と有意に低下した。

拡張期血圧の実測値の推移を図ト- 33 に、その要約統計量を表ト- 108 に示した。

表ト- 107 拡張期血圧の推移 (変化率)

時期	変化率 (%)				対応のあるt検定	
	N	Mean	S.D.	S.E.	t値	P値
投与30～15分前	21	2.5	12.6	2.8	0.906	0.376
投与2時間後	21	-10.8	16.4	3.6	-3.025	0.007
投与24時間後	21	-24.5	10.2	2.2	-11.054	<0.001
投与48時間後	21	-23.9	14.1	3.1	-7.749	<0.001
最終観察時	21	-25.1	14.3	3.1	-8.039	<0.001

図ト- 33 拡張期血圧の推移 (実測値)



表ト- 108 拡張期血圧の推移 (実測値)

時期	実測値						
	N	Mean	S.D.	S.E.	Min	Max	Median
投与30～15分前	21	89.0	15.3	3.3	65	116	92
投与直前	21	87.4	15.4	3.4	66	119	86
投与2時間後	21	76.8	13.7	3.0	56	116	77
投与24時間後	21	65.6	12.3	2.7	43	88	69
投与48時間後	21	65.0	8.5	1.9	51	84	64
最終観察時	21	64.1	9.6	2.1	46	84	64

⑤ 心不全に関する臨床症候

自覚症状（呼吸困難、胸部圧迫感、動悸）および身体所見（肺ラ音、頸静脈怒張、チアノーゼ、過剰心音、四肢浮腫、肝腫大）について、投与直前値と最終観察時のクロス表を表ト- 109 および表ト- 110 に示した。呼吸困難、動悸、肺ラ音、頸静脈怒張、四肢浮腫において有意な改善が認められた。

表ト- 109 心不全に関する臨床症候（自覚症状）

検査項目	投与直前	最終観察時				Wilcoxon 符号付順位検定
		なし	軽度	中等度	高度	
呼吸困難	なし	5	0	0	0	SignRank= -62.5 P= 0.000
	軽度	7	0	1	0	
	中等度	4	1	0	0	
	高度	1	1	1	0	
胸部圧迫感	なし	17	0	0	0	SignRank= -5 P= 0.125
	軽度	2	0	0	0	
	中等度	1	1	0	0	
	高度	0	0	0	0	
動悸	なし	12	0	0	0	SignRank= -14 P= 0.016
	軽度	6	1	0	0	
	中等度	1	0	0	0	
	高度	0	0	0	1	

表ト- 110 心不全に関する臨床症候（身体所見）

検査項目	投与直前	最終観察時				Wilcoxon 符号付順位検定
		なし	軽度	中等度	高度	
肺ラ音	なし	2	0	0	0	SignRank= -45.5 P= 0.000
	軽度	5	4	0	0	
	中等度	4	2	1	0	
	高度	0	0	2	1	
頸静脈怒張	なし	2	0	0	0	SignRank= -60 P= 0.000
	軽度	9	4	0	0	
	中等度	2	2	0	0	
	高度	1	1	0	0	
チアノーゼ	なし	17	1	0	0	SignRank= -3 P= 0.500
	軽度	2	0	0	0	
	中等度	1	0	0	0	
	高度	0	0	0	0	
四肢浮腫	なし	5	0	0	0	SignRank= -33 P= 0.001
	軽度	7	3	0	0	
	中等度	1	0	2	0	
	高度	0	2	1	0	
肝腫大	なし	16	0	0	0	SignRank= -3 P= 0.250
	軽度	2	1	0	0	
	中等度	0	0	1	0	
	高度	0	1	0	0	

検査項目	投与直前	最終観察時		Wilcoxon 符号付順位検定
		なし	あり	
過剰心音（ギャロップ）	なし	17	0	SignRank= -5 P= 0.125
	あり	4	0	

⑥ 投与開始 1 カ月後の転帰

投与開始 1 カ月後の転帰および NYHA 心機能分類の調査が可能であった 8 施設 21 例の集計結果を表ト-111、表ト-112 に示した。退院していた症例は 16 例 (76.2%)、入院中であった症例は 4 例 (19.0%)、原疾患により死亡していた症例は 1 例 (4.8%) であった。また、死亡例 (No.J-1) および重症肺炎を発症し挿管中であったため鎮静剤により患者の意識が失われていた症例 (No.D-2) の 2 例を除いた 19 例で 1 カ月後の NYHA 心機能分類が評価された。投与前に対して改善した症例は 14 例 (73.7%)、不変例が 4 例 (21.1%)、悪化例が 1 例 (5.2%) であり、有意な改善が認められた (Wilcoxon 符号付順位検定 : $P < 0.001$)。

表ト-111 投与開始 1 カ月後の転帰

転帰	症例数	割合 (%)
退院	16	76.2
入院中	4	19.0
死亡	1	4.8
不明	0	0.0
計	21	100.0

表ト-112 投与開始 1 カ月後の NYHA 心機能分類

投与前	投与開始1カ月後						Wilcoxon 符号付順位検定
	I	II	III	IV	合計	不明	
I	0	0	0	0	0	0	SignRank= -58 $P < 0.001$
II	1	3	1	0	5	0	
III	3	1	0	0	4	1	
IV	6	3	0	1	10	0	
合計	10	7	1	1	19	1	

*検定の際は不変例を除く

5) 安全性

① 有害事象および副作用

安全性評価対象における有害事象および副作用の発現率を表ト- 113 に示した。重症度別の集計結果を表ト- 114、表ト- 115 に示した。

安全性評価対象 22 例における有害事象の発現頻度は 21 例 (95.5%) 99 件であった。

器官別大分類では、臨床検査 19 例 (86.4%) 51 件、神経系障害 9 例 (40.9%) 9 件、精神障害 8 例 (36.4%) 9 件、全身障害および投与局所様態 5 例 (22.7%) 6 件、心臓障害 5 例 (22.7%) 7 件、胃腸障害 3 例 (13.6%) 4 件、呼吸器、胸郭および縦隔障害 3 例 (13.6%) 3 件、筋骨格系および結合組織障害 3 例 (13.6%) 3 件、血液およびリンパ系障害 2 例 (9.1%) 2 件、血管障害 2 例 (9.1%) 2 件、感染症および寄生虫症 1 例 (4.5%) 1 件、耳および迷路障害 1 例 (4.5%) 1 件、腎および尿路障害 1 例 (4.5%) 1 件であった。

主な有害事象の内訳は、頭痛、血圧低下、血清総蛋白減少が各7例 (31.8%) と最も多く、次いで、血中乳酸脱水素酵素増加、血小板数減少、白血球数増加が各6例 (27.3%)、不眠症が5例 (22.7%)、発熱、血中ビリルビン増加が各4例 (18.2%) であった。重症度が高度であった有害事象は不安・血圧上昇の1例 (同一症例) であったが、治験薬との因果関係は否定された。

過量投与例 (No.H-1 : 533 μ g/kg/5分)、投与期間逸脱例 (No.J-1 : 単回投与後49時間迄投与) においては、高度、重篤な有害事象は認められなかった。

副作用の発現頻度は、13例 (59.1%) 21件であった。

副作用の内訳は、血圧低下が6例 (27.3%) と最も多く、次いで、頭痛が4例 (18.2%)、血小板数減少が2例 (9.1%)、感覚減退、耳閉感、心室性頻脈、潮紅、熱感、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、心電図T波逆転、血清総蛋白減少が各1例 (4.5%) であった。

また、試験期間中の死亡例、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

投与期間中、21症例中 (FAS 対象) 7例で投与量を減量し、その内容は血圧低下 (5例)、頭痛 (2例) と血管拡張作用に基づく有害事象によるものであった。減量は2例が12時間以内 (2.92時間、6.50時間)、5例が12時間以降と SG-75注投与開始直後ではなく治療が進行した状況での変更であったことから、開始用量自体には問題がなかったと推察される。一方、本試験では、急性心不全治療薬の併用を制限しておらず、降圧作用を有する薬剤は22症例 (安全性評価対象) 中、利尿薬20例、ACE 阻害薬6例、硝酸薬6例、ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬3例、hANP2例、AⅡ受容体拮抗薬2例、Ca 拮抗薬1例、 β 遮断薬1例で併用されていた。そのため、他の降圧薬や血管拡張薬との併用が有害事象発現の一原因であった可能性も示唆される。血圧低下例は SG-75注減量あるいはそれに加えて併用薬の中止、輸液・昇圧薬の投与により、頭痛発現例についても SG-75注減量、鎮痛薬の投与、頭部冷却により回復し、規定の48時間投与することができた。

表ト- 113 有害事象・副作用の発現率

	評価例数	発現例数	発現件数	発現率(%)	95%信頼区間
有害事象	22	21	99	95.5	77.2 ~ 99.9
副作用	22	13	21	59.1	36.4 ~ 79.3

表ト-114 重症度別有害事象

SOC 例数 (%) PT 件数 (%)	軽度	中等度	高度	計
感染症および寄生虫症		1 (4.5)		1 (4.5)
肺炎NOS		1 (4.5)		1 (4.5)
血液およびリンパ系障害	2 (9.1)			2 (9.1)
貧血NOS	2 (9.1)			2 (9.1)
精神障害	1 (4.5)	7 (31.8)	1 (4.5)	8 (36.4)
不安			1 (4.5)	1 (4.5)
失見当識	1 (4.5)			1 (4.5)
不眠症		5 (22.7)		5 (22.7)
一般身体疾患による精神障害NOS		2 (9.1)		2 (9.1)
神経系障害	3 (13.6)	6 (27.3)		9 (40.9)
頭痛	1 (4.5)	6 (27.3)		7 (31.8)
感覚減退	1 (4.5)			1 (4.5)
意識消失	1 (4.5)			1 (4.5)
耳および迷路障害	1 (4.5)			1 (4.5)
耳閉感	1 (4.5)			1 (4.5)
心臓障害	4 (18.2)	2 (9.1)		5 (22.7)
心房細動		2 (9.1)		2 (9.1)
上室性期外収縮	1 (4.5)			1 (4.5)
心室性期外収縮	1 (4.5)			1 (4.5)
心室性頻脈	3 (13.6)			3 (13.6)
血管障害	1 (4.5)	1 (4.5)		2 (9.1)
潮紅	1 (4.5)			1 (4.5)
血管障害NOS		1 (4.5)		1 (4.5)
呼吸器・胸郭および縦隔障害	3 (13.6)			3 (13.6)
咳嗽	1 (4.5)			1 (4.5)
呼吸困難NOS	1 (4.5)			1 (4.5)
喘鳴	1 (4.5)			1 (4.5)
胃腸障害	2 (9.1)	1 (4.5)		3 (13.6)
下痢NOS	1 (4.5)	1 (4.5)		2 (9.1)
悪心	1 (4.5)			1 (4.5)
嘔吐NOS	1 (4.5)			1 (4.5)
筋骨格系および結合組織障害		3 (13.6)		3 (13.6)
背部痛		3 (13.6)		3 (13.6)
腎および尿路障害	1 (4.5)			1 (4.5)
腎機能障害NOS	1 (4.5)			1 (4.5)
全身障害および投与局所様態	3 (13.6)	3 (13.6)		5 (22.7)
熱感	1 (4.5)			1 (4.5)
発熱	1 (4.5)	3 (13.6)		4 (18.2)
口渇	1 (4.5)			1 (4.5)
臨床検査	15 (68.2)	7 (31.8)	1 (4.5)	19 (86.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)			1 (4.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)			1 (4.5)
血中ビリルビン増加	4 (18.2)			4 (18.2)
血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加	1 (4.5)			1 (4.5)
血中クレアチニン増加	1 (4.5)			1 (4.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (27.3)			6 (27.3)
血中カリウム減少	1 (4.5)			1 (4.5)
血圧低下		7 (31.8)		7 (31.8)
血圧上昇			1 (4.5)	1 (4.5)
血中尿素増加	2 (9.1)			2 (9.1)
心電図T波逆転	1 (4.5)			1 (4.5)
ヘマトクリット減少	2 (9.1)			2 (9.1)
ヘモグロビン減少	1 (4.5)			1 (4.5)
血小板数減少	5 (22.7)	1 (4.5)		6 (27.3)
血清総蛋白減少	6 (27.3)	1 (4.5)		7 (31.8)
赤血球数減少	1 (4.5)			1 (4.5)
痰	1 (4.5)			1 (4.5)
白血球数増加	6 (27.3)			6 (27.3)
尿中蛋白陽性	1 (4.5)			1 (4.5)
合計(件数)	64	33	2	99

表ト-115 重症度別副作用

SOC 例数 (%) PT 件数 (%)	軽度	中等度	高度	計
神経系障害	1 (4.5)	4 (18.2)		5 (22.7)
頭痛		4 (18.2)		4 (18.2)
感覚減退	1 (4.5)			1 (4.5)
耳および迷路障害	1 (4.5)			1 (4.5)
耳閉感	1 (4.5)			1 (4.5)
心臓障害	1 (4.5)			1 (4.5)
心室性頻脈	1 (4.5)			1 (4.5)
血管障害	1 (4.5)			1 (4.5)
潮紅	1 (4.5)			1 (4.5)
全身障害および投与局所様態	1 (4.5)			1 (4.5)
熱感	1 (4.5)			1 (4.5)
臨床検査	5 (22.7)	6 (27.3)		10 (45.5)
血中ビリルビン増加	1 (4.5)			1 (4.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (4.5)			1 (4.5)
血圧低下		6 (27.3)		6 (27.3)
心電図T波逆転	1 (4.5)			1 (4.5)
血小板数減少	2 (9.1)			2 (9.1)
血清総蛋白減少	1 (4.5)			1 (4.5)
合計(件数)	11	10		21

② 有害事象の発現時期、発現時期までの総投与量、体重当たりの総投与量および血漿中 SG-75 濃度に関する検討

投与後30分以内に発現した有害事象はNo.D-3に発現した耳閉感、熱感、潮紅、No.H-1に発現した血圧低下の2例4件であった。なお、No.H-1は単回静脈内投与を過量投与した症例である。

また、血圧低下、頭痛、不整脈（心房細動、上室性期外収縮、心室性期外収縮、心室性頻脈）、発熱の4つの有害事象に対して、それぞれの有害事象の発現時期、発現時期までの総投与量および体重当たりの総投与量に関して検討した。

発現時期に関して、血圧低下が認められた7例はおおよそ投与24時間以内に、頭痛が認められた7例は投与36時間以内に、不整脈が認められた5例はおおよそ投与44時間以内に、発熱が認められた4例はおおよそ投与51時間以内に有害事象が認められた。いずれの有害事象においても、発現時期に一定の傾向は認められなかった。また、累積投与量および体重当たりの累積投与量に依存して、発現頻度が増加する傾向は認められなかった。

血漿中SG-75濃度に関して、有害事象（血圧低下または頭痛）が発現した症例のうち、最も低い血漿中SG-75濃度は56.93ng/mL（症例番号：D-2）であり、有害事象（血圧低下または頭痛）が発現しなかった症例のうち、最も高い血漿中SG-75濃度は814.03ng/mL（症例番号：C-2）であった。各症例における有害事象（血圧低下または頭痛）の発現と血漿中SG-75濃度には一定の傾向は認められなかった。

副作用に関しても、有害事象と同様にいずれの傾向も認められなかった。

③ 48時間投与完了例における有害事象および副作用の発現率

48時間投与完了例における有害事象および副作用の集計結果を表ト-116に示した。安全性評価対象とほぼ同様な結果であった。

表ト- 116 有害事象・副作用の発現率（48 時間投与完了例）

	評価例数	発現例数	発現件数	発現率(%)	95%信頼区間
有害事象	20	19	92	95.0	75.1 ～ 99.9
副作用	20	11	19	55.0	31.5 ～ 76.9

④ 死亡

試験期間中の死亡例は認められなかった。なお、投与終了3日後にうつ血性心不全の増悪により死亡した症例（No.J-1）が認められた。

⑤ その他の重篤な有害事象

該当する症例はなかった。

⑥ バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

心電図の推移を表ト- 117に示した。モニター心電図において、観察期が「正常」で、投与開始から後観察期で「異常」となった症例が2例認められた。

血圧、心拍数、身体的所見は有効性の観察項目であり、「有効性」に示した。

表ト- 117 心電図の推移

項目	観察期	24時間後			Wilcoxon 符号付順位検定	48時間後（中止時）			Wilcoxon 符号付順位検定
		正常	異常	計		正常	異常	計	
12誘導心電図	正常	0	0	0	—	0	0	0	—
	異常	0	20	20		0	21	21	

項目	観察期	投与開始 ～後観察期			Wilcoxon 符号付順位検定
		正常	異常	計	
モニター心電図	正常	3	2	5	SignRank= 1.5 P= 0.500
	異常	0	17	17	

6) 結論

- 安全性に関しては、副作用の発現頻度は13例（59.1%）21件であった。その内訳は、血圧低下が6例（27.3%）と最も多く、次いで、頭痛が4例（18.2%）、血小板数減少が2例（9.1%）、感覚減退、耳閉感、心室性頻脈、潮紅、熱感、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、心電図T波逆転、血清総蛋白減少が各1例（4.5%）であった。副作用の発現時期には一定の傾向はなく、累積投与量に依存して発現頻度が増加する傾向は認められなかった。また、治験期間中の死亡例、その他の重篤な有害事象は認められなかった。
- 有効性に関しては、FAS対象において肺動脈楔入圧は投与2時間後から48時間後まで有意に低下し、最終観察時の変化率は-36.1%であった。心係数は投与2時間後より48時間後まで有意に増加し、最終観察時の増加率は38.4%であった。

以上の成績より、急性心不全患者（慢性心不全の急性増悪期を含む）に対して、併用療法を制限しな

いときの単回静脈内投与（200 μ g/kg/5分）に引き続き持続静脈内投与（200〔50～200〕 μ g/kg/時）を48時間行った際のSG-75注の安全性と有効性が確認された。

(8) 海外 臨床薬理試験

(参考資料ト-1)

SG-75 注の効果の持続性（薬剤耐性発現欠如）を硝酸薬と比較検討するため、うっ血性心不全患者を対象に、SG-75 注とニトログリセリン（以下、NTG）の 24 時間持続静脈内投与による二重盲検クロスオーバー試験を実施した。試験の方法を表ト-118 に示した。

表ト-118 臨床薬理試験の方法（1/4）

項 目	内 容
試験の目的	うっ血性心不全患者における SG-75 注と NTG の 24 時間持続静脈内投与時の循環動態作用を比較し、SG-75 注の効果の持続性（薬剤耐性発現欠如）を硝酸薬と比較検討した。
試験の種類	二重盲検 無作為クロスオーバー
対象	下記選択基準を満たし、除外基準に抵触しないもの 1) 選択基準 ① 18～75 歳の男女 ② 治験参加について、文書による同意が得られた患者 ③ 収縮機能不全による慢性うっ血性心不全患者で下記の条件に適合した患者 (i) 無作為割付け前少なくとも 12 週間、臨床経過（NYHA III 度）が安定した患者 (ii) 無作為割付け前少なくとも 12 週間安定した心血管療法（ACE 阻害薬、利尿薬、ジギタリス、硝酸薬、抗凝固薬、アスピリン、抗不整脈薬）を受けている患者 (iii) 過去 6 カ月以内に実施された心臓核医学検査で左室駆出率が 40%未満の患者 ④ 洞調律または規則的心房細動が認められた患者 ⑤ 投与開始日の午前中に測定された投与前の肺動脈楔入圧が 18 mmHg 以上の患者 2) 除外基準 全般的事項 ① 妊婦、妊娠している可能性のある女性および授乳中の女性 ② 予定された試験の進行に支障をきたすおそれのある重篤な合併症を有する患者 ③ 治験実施計画書を遵守しないおそれのある患者 ④ 無作為割付けの前 3 カ月以内に他の治験に参加した患者 心血管系 ⑤ 無作為割付け前 3 カ月以内に心筋梗塞を発症した患者 ⑥ 無作為割付け前 6 カ月以内に心臓外科手術を受けた患者 ⑦ 不安定狭心症患者 ⑧ 心筋虚血発作、コントロール不能の調律障害、全身感染症、重度の貧血などによる心代償不全が、無作為割付け前 12 週間持続している患者 ⑨ 挿管中の患者 ⑩ 循環動態曲線の適切な解析のできない状態（安静時重度の息切れなど）の患者 ⑪ 安静時収縮期血圧が 105mmHg 未満の患者 ⑫ 安静時拡張期血圧が 105mmHg 以上の患者 ⑬ 安静時心拍数が 110beats/min を超える頻脈患者 治療について ⑭ 通常的心疾患治療が 2 回中断できない場合 [循環動態観察期間毎 38 時間、すなわち投与開始 14 時間前（前日午後 8 時）から循環動態観察期間終了（投与開始 24 時間後）まで] ⑮ 無作為割付け前 12 週間から治験終了まで Ca 拮抗薬や β 遮断薬による治療を受けていた患者

表ト-118 臨床薬理試験の方法 (2/4)

項 目	内 容
使用薬剤	SG-75 注： 1 バイアル中 nicorandil 12mg 含有する凍結乾燥注射剤 NTG： 1 バイアル (20mL) 中 nitroglycerin 100mg 含有する注射剤 (1993 年 4 月 15 日以前) 1 バイアル (40mL) 中 nitroglycerin 40mg 含有する注射剤 (1993 年 4 月 16 日以降)
試験方法	1) 投与群 SG-75 注/NTG 群 : 第 1 期 SG-75 注投与 / 第 2 期 NTG 投与 NTG / SG-75 注群 : 第 1 期 NTG 投与 / 第 2 期 SG-75 注投与 2) 投与群への患者割付け方法 SAS によりブロックサイズ 4 の乱数を発生させ作成した無作為化割付けコードに従い、治験薬を割り付けた。 3) 投与方法 ① 5mL/時の速度で静脈内投与を開始し、投与速度を 2~3mL/時ずつ漸増した。各段階の投与時間は、患者の反応を観察しながら治験責任医師の判断で決定した。静脈内投与速度の最終調整は静脈内投与開始 3 時間以内に行った。 ② 用量調整期の目標は、最終用量調整後 (最長投与開始 3 時間後まで)、全患者で反応の遅速を問わず、投与開始後 6 時間以内に肺動脈楔入圧が少なくとも 30%低下しており、最終用量調整後から 24 時間観察期間終了まで収縮期血圧が 90mmHg を超えていることとした。 ③ SG-75 注および NTG を 24 時間持続静脈内投与とした。 ④ SG-75 注および NTG の時間最大投与量は、1993 年 4 月 16 日治験実施計画書の改訂より前はそれぞれ 18.72mg/時、13mg/時、改訂後は 23mg/時、16mg/時とした。 4) 試験の中止 各投与期とも持続静脈内投与速度の最終調整時までの間に収縮期血圧が 95mmHg を下回った場合および最終調整後から翌日の投与終了時までの間に患者の収縮期血圧が持続的に 90mmHg を下回った場合には、試験を中止することとした。
前治療薬および併用薬剤	1) 併用禁止薬 ① Ca 拮抗薬と β 遮断薬は無作為割付け前 12 週間から治験終了時まで併用を禁止した。 ② 心血管系薬剤 (利尿薬、ジギタリス、ACE 阻害薬、抗不整脈薬、アスピリンおよび抗凝固薬) は原則として各循環動態観察期間 (投与開始 14 時間前から投与終了まで) の併用を禁止した。 ③ 硝酸薬 (i) 硝酸薬パッチを使用している場合は、遅くとも投与開始 12 時間前に取り除くこととした。 (ii) 経口用持続型硝酸薬は、遅くとも投与開始 24 時間前に投与することとした。 (iii) 経口用短時間作用型硝酸薬は、遅くとも投与開始 10 時間前に投与することとした。 2) 併用可能薬 心血管系の反応に影響を及ぼさない薬剤 (ヘパリン、インスリン、チロキシンの、抗炎症・鎮痛薬、抗不安薬、アロプリノール) は用量を変更しない限り、治験期間を通じて使用可とした。
目標例数とその設定根拠	目標症例数：各群 10 例 (合計 20 例) 設定根拠：投与前と最終評価時の肺動脈楔入圧に対する標準偏差を 6mmHg と仮定し、クロスオーバーデザインにて、2 治療群間の差を 6mmHg、両側検定を用い有意水準 5%、90%に近い検出力で検出するとして 20 例に設定した。

表ト-118 臨床薬理試験の方法 (3/4)

項 目	内 容
実施例数	各群 12 例 (合計 24 例)
検査・観察項目	1) 身体所見 肺ラ音、浮腫、肝腫大、頸静脈怒張 2) 心機能 左室駆出率、12 誘導心電図 3) 循環動態検査 肺動脈楔入圧、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、平均右房圧、収縮期肺動脈圧、拡張期肺動脈圧、平均肺動脈圧、心拍出量、心係数、全末梢血管抵抗、全末梢血管抵抗係数、肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、1 回拍出量、1 回拍出係数、1 回心仕事係数 4) 臨床検査 ① 血液学的検査 赤血球数、白血球数 (好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球)、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値 ② 血液生化学的検査 血清総蛋白、アルブミン、 γ -GTP、GOT (AST)、GPT (ALT)、LDH、ALP、CPK (CK)、総ビリルビン、クレアチニン、グルコース、尿素、尿酸、Na、K、Cl、P、Ca
検査・観察時期	表ト-119 参照 H0～H24 および最終評価時について、以下のように定義した。 H0：投与前、H1～H24：投与開始後 1～24 時間 最終評価時：投与終了時 (投与開始後 24 時間) ただし、肺動脈楔入圧、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、平均右房圧、収縮期肺動脈圧、拡張期肺動脈圧、平均肺動脈圧は、投与開始後 23 時間および 24 時間の平均値を最終評価時の値とした。
評価項目	1) 主要評価項目：治験薬投与前に対する最終評価時の肺動脈楔入圧の変化量 2) 副次的評価項目： ① Tconst (最終的に投与速度を一定にした時間) から投与後 6 時間までの肺動脈楔入圧の最大低下値から最終評価値の変化量 ② バイタルサイン、循環動態指標の投与前に対する最終評価時の変化量 ③ 薬剤耐性 (肺動脈楔入圧の最終評価時の値が投与前値の 90%以上または肺動脈楔入圧の最大低下時から最終評価時までの上昇率が 34%を上回る場合と定義) が出現した患者の比率 ④ 安全性 3) 有害事象 治験薬の使用に関連して生じたあらゆる好ましくない事象 (あらゆる副作用、損傷、中毒、過敏反応および患者に通常は観察されることのない臨床上や臨床検査値上のあらゆる好ましくない事象も含む) を有害事象とし、重症度、重篤度の判断とともに治験薬との因果関係を下記の 4 段階で判断した。なお、因果関係が「どちらともいえない」「おそらくあり」について、副作用として取り扱った。なお、本試験はクロスオーバー試験であり有害事象を第 1 期の投与 25 時間前～第 2 期の投与 24 時間後に発現した事象と定義し、観察を行った。 0. なし 1. ほとんどなし 2. どちらともいえない 3. おそらくあり
同意の取得	文書・本人：24 例

表ト-118 臨床薬理試験の方法 (4/4)

項 目	内 容
統計解析	本試験では FAS 対象を主要な評価対象とした。 1) 患者特性 患者背景およびベースラインの分類集計を行い、集団の特徴を明らかにした。 2) 主要評価項目 主要評価項目（治験薬投与前に対する最終観察時の肺動脈楔入圧の変化量）について、両治験薬の要約統計量を算出するとともに、群間差の有意性について、肺動脈楔入圧の投与前値を共変量とし、クロスオーバー計画を考慮した分散分析（期間、順序、治験薬と症例[順序]を含むモデル）を用いて解析した。 また、肺動脈楔入圧の変化率についても、主要評価項目と同様の方法で解析した。 3) 副次的評価項目 ① Tconst から投与後 6 時間までの間の肺動脈楔入圧の最大低下値から最終観察値の変化量について、主要評価項目と同様に解析した。ただし、共分散分析では最大低下値を共変量とした。 ② 心係数、全末梢血管抵抗、全末梢血管抵抗係数、肺血管抵抗、肺血管抵抗係数、1 回拍出量、1 回拍出係数、1 回心仕事係数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、平均右房圧、収縮期肺動脈圧、拡張期肺動脈圧、平均肺動脈圧および心拍出量の各指標について、主要評価項目と同様に解析した。 ③ 薬剤耐性が生じた症例数をまとめ、薬剤間の差について LOGISTIC 回帰分析を用いて解析した。 4) 安全性 安全性の解析は安全性評価対象を用いて解析した。 ① 有害事象、副作用 有害事象の集計は、総括報告書中では「MedDRA Version4.1」をもとに読み替えているが、本書では国内試験との比較を容易にするため再度「MedDRA Version5.1」に読み替えを行い、併せて器官別大分類についても行った。 治験薬毎の有害事象発現例数、発現率および発現件数を事象別重症度別に集計した。この内、因果関係が否定できないものを副作用として、有害事象と同様に集計した。 ② 治験薬投与量 各治験薬の投与状況について、要約統計量を算出して検討した。 5) 検定の有意水準は両側 5%とし、P 値も表示した。
治験責任医師	University of Bergen, Norway, Professor of Medicine Head of CCU / Senior consultant Kenneth Dickstein
実施施設	Cardiology Division, Central Hospital Rogaland, Stavanger, Norway 計 1 施設
実施期間	19■年■月 ～ 19■年■月

表ト-119 検査・観察時期

項 目	Screening	第 1 期			Wash-out		第 2 期	
	15～2 日前	前日	Day 1	Day 2	Day 3～13	Day 14	Day 15	Day 16
患者の同意	●							
診療歴	●							
検診	●							
心臓核医学検査 (6 カ月以内)	●							
選択・除外基準	●		● 午前 9 時					
入院期間		← 午後 2 時 午前 10 時 →				← 午後 2 時 午前 10 時 →		
カテーテル挿入		● 午後 4 時				● 午後 4 時		
無作為割付け			● 午前 9 時半					
SG-75 注または NTG の投与 (クロスオーバー)			← 午前 10 時 午前 10 時 →				← 午前 10 時 午前 10 時 →	
血漿中薬物濃度			← 午前 10 時 午前 10 時 →				← 午前 10 時 午前 10 時 →	
投与溶液中薬物濃度			← 午前 10 時 午前 10 時 →				← 午前 10 時 午前 10 時 →	
12 誘導心電図	●							● 午前 10 時
体重		● 午後 2 時		● 午前 10 時		● 午後 2 時		● 午前 10 時
25 時間尿排泄量 (mL)			← 午前 9 時 午前 10 時 →				← 午前 9 時 午前 10 時 →	
25 時間水分摂取量			← 午前 9 時 午前 10 時 →				← 午前 9 時 午前 10 時 →	
循環動態値検査			← 午前 9 時半 午前 10 時 →				← 午前 9 時半 午前 10 時 →	
臨床検査	●	● 午後 2 時		● 午前 10 時		● 午後 2 時		● 午前 10 時
有害事象の観察		← 午前 9 時 午前 10 時 →						
併用療法の記録		← 午前 9 時 午前 10 時 →						

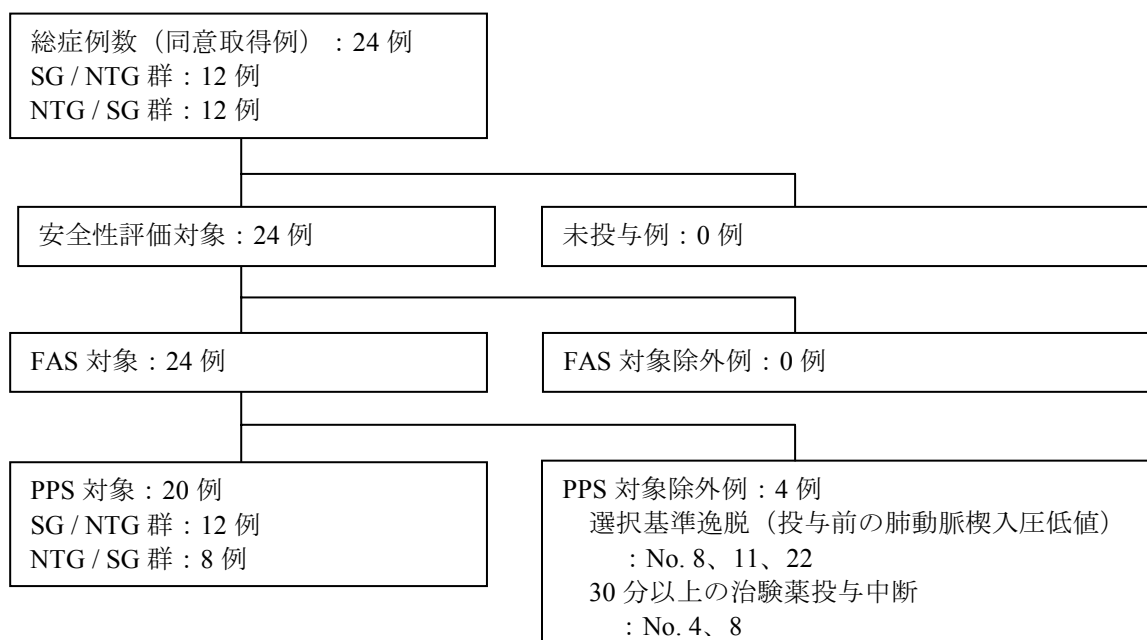
1) 用法・用量および投与期間の設定根拠

日本で実施された試験¹⁸⁾⁻²⁰⁾を参考に、用法・用量を肺動脈楔入圧が少なくとも 30%低下する用量および投与期間を 24 時間に設定した。

2) 症例の内訳

第 1 期 SG-75 注投与 / 第 2 期 NTG 投与群（以下、SG / NTG 群）に 12 例、第 1 期 NTG 投与 / 第 2 期 SG-75 注投与群（以下、NTG / SG 群）に 12 例を無作為に割り付けた。全 24 例の患者に被験薬を少なくとも 1 回投与したので、これらの患者を安全性評価対象と FAS 対象とした。また、治験実施計画書からの重要な逸脱があった 4 症例を除いた 20 例を PPS 対象とした（図ト-34）。

除外症例一覧を表ト-120 に示した。中止例はなく、30 分以上の中断例は NTG/SG 群で 2 例であった。



図ト-34 解析対象の構成

表ト-120 除外症例一覧

症例番号	群	除外理由	安全性	有効性	
				FAS	PPS
No. 4	NTG / SG 群	治験薬の 30 分以上の中断があった。	○	○	×
No. 8	NTG / SG 群	治験薬の 30 分以上の中断があった。 第 2 期の治験薬投与前の肺動脈楔入圧が正常値に近かった （選択基準逸脱）。	○	○	×
No. 11	NTG / SG 群	第 2 期の治験薬投与前の肺動脈楔入圧が正常値に近かった （選択基準逸脱）。	○	○	×
No. 22	NTG / SG 群	第 2 期の治験薬投与前の肺動脈楔入圧が正常値に近かった （選択基準逸脱）。	○	○	×

○：採用、×：除外

3) 患者背景

本試験の人口統計学のおよび他の背景因子特性を表ト-121に示した。

表ト-121 人口統計学のおよび他の基準値の特性

項目	分類	計
性別	男	18
	女	6
年齢（歳）	20 歳未満	0
	20 歳以上 30 歳未満	0
	30 歳以上 40 歳未満	1
	40 歳以上 50 歳未満	1
	50 歳以上 60 歳未満	4
	60 歳以上 70 歳未満	10
	70 歳以上 80 歳未満	8
	80 歳以上	0
	N	24
	Mean	64.0
	S.D.	10.2
	Min	38
	Max	78
	Median	66
体重（kg）	65 歳未満	10
	65 歳以上	14
	40kg 未満	0
	40kg 以上 50kg 未満	1
	50kg 以上 60kg 未満	1
	60kg 以上 70kg 未満	7
	70kg 以上 80kg 未満	7
	80kg 以上 90kg 未満	6
	90kg 以上 100kg 未満	1
	100kg 以上	1
	N	24
	Mean	73.80
	S.D.	11.61
	Min	49
心血管病歴およびリスクファクター	Max	100
	Median	72.5
	虚血性心疾患	20
	CABG	5
	PTCA	1
	心筋梗塞	19
	高血圧	4
	特発性拡張型心筋症	3
	糖尿病	2

4) 有効性

SG-75注及びNTGの投与量は、SG-75注で $20.68 \pm 4.71 \text{ mg/時}$ ($281.25 \pm 68.35 \mu\text{g/kg/時}$)、NTG群で $8.21 \pm 4.86 \text{ mg/時}$ ($109.91 \pm 62.06 \mu\text{g/kg/時}$) であった。

① 肺動脈楔入圧の投与前から最終評価時までの変化（主要評価項目）

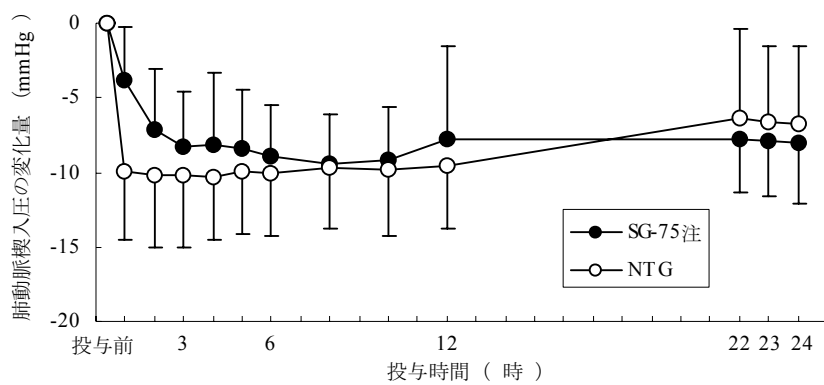
肺動脈楔入圧は SG-75 注投与期では $22.75 \pm 6.73 \text{ mmHg}$ （投与前）から $14.79 \pm 4.84 \text{ mmHg}$ （最終評価時）まで（変化量： $-7.96 \pm 3.84 \text{ mmHg}$ ）、NTG 投与期では $25.00 \pm 6.55 \text{ mmHg}$ から $18.27 \pm 6.74 \text{ mmHg}$ まで（変化量： $-6.73 \pm 5.13 \text{ mmHg}$ ）低下した。投与前値を共変量として ANCOVA モデルで評価すると、NTG と比較して、SG-75 注は最終評価時の肺動脈楔入圧を有意に低下させた（ $P=0.002$ ）。投与前値に対する最終評価時の変化率は、SG-75 注投与期で $-34.64 \pm 14.52\%$ 、NTG 投与期では $-27.25 \pm 18.57\%$ であった（ $P=0.003$ ）。詳細については表ト-122 に示した。

表ト-122 肺動脈楔入圧の投与前から最終評価時までの変化

		SG-75 注			NTG			ANCOVA による治療間差	
		実測値 (mmHg)	変化量 (mmHg)	変化率 (%)	実測値 (mmHg)	変化量 (mmHg)	変化率 (%)	投与前からの変化量の 推定値、P 値、 (95%CI)	投与前からの変化率 の推定値、P 値、 (95%CI)
投与前	N	24			24			-3.33 0.002	-12.75 0.003
	Mean	22.75			25.00				
	S.D.	6.73			6.55				
	Min	12.0			15.0				
	Max	35.0			40.0				
	Median	20.00			24.50				
最終評価時	N	24	24	24	24	24	24	(-5.31, -1.34)	(-20.49, -5.01)
	Mean	14.79	-7.96	-34.64	18.27	-6.73	-27.25		
	S.D.	4.84	3.84	14.52	6.74	5.13	18.57		
	Min	5.5	-15.0	-63.2	8.5	-19.5	-52.8		
	Max	22.5	-0.5	-3.3	31.0	2.0	6.9		
	Median	15.25	-7.75	-34.52	18.00	-6.25	-31.94		

最終評価時の値は H23 と H24 における測定値の平均値

肺動脈楔入圧の投与前から投与後 24 時間までの変化量の推移を図ト-35 に示した。NTG では最初の 1 時間で肺動脈楔入圧は速やかに低下するが、24 時間投与の間それを維持することができなかった。一方、SG-75 注では最初の 4 時間で肺動脈楔入圧は緩やかに低下し、以後 24 時間静脈内投与の期間中この低下が維持されていた。



図ト-35 肺動脈楔入圧の経時的变化

平均値±標準偏差

N=24、ただし、SG-75注：H1、H2、H5、H6、H10、H22ではN=23、H4ではN=22、NTG：H1、H3、H6、H10ではN=23、H22ではN=22

② 肺動脈楔入圧の最大低下時から最終評価時までの変化

SG-75 注投与期において、最終的に投与速度を一定にした時間（Tconst）から投与後 6 時間までの肺動脈楔入圧の最大低下値は $13.21 \pm 4.77 \text{ mmHg}$ で、最終評価値は $14.79 \pm 4.84 \text{ mmHg}$ であった（変化量： $1.58 \pm 2.62 \text{ mmHg}$ ）。一方、NTG 投与期における測定値はそれぞれ $13.42 \pm 4.31 \text{ mmHg}$ および $18.27 \pm 6.74 \text{ mmHg}$ であり（変化量： $4.85 \pm 3.46 \text{ mmHg}$ ）、治療間における差は有意であった（ $P < 0.001$ ）（表ト-123）。

また、肺動脈楔入圧の最大低下時から最終評価時にかけての上昇率は、SG-75 注投与期では $15.55 \pm 26.52\%$ 、NTG 投与期では $36.30 \pm 25.78\%$ であり、治療間で有意差が認められた（ $P = 0.001$ ）。

この結果から、SG-75 注は NTG に比べて肺動脈楔入圧低下を持続させる作用の強いことが明らかとなった。

表ト-123 肺動脈楔入圧の最大低下時から最終評価時までの変化

		SG-75 注			NTG			ANCOVA による治療間差	
		実測値 (mmHg)	変化量 (mmHg)	変化率 (%)	実測値 (mmHg)	変化量 (mmHg)	変化率 (%)	投与前からの変化 量の推定値、P 値、 (95%CI)	投与前からの変化率 の推定値、P 値、 (95%CI)
最大低下時	N	24			24			-3.33 <0.001	-21.79 0.001
	Mean	13.21			13.42				
	S.D.	4.77			4.31				
	Min	4.0			7.0				
	Max	23.0			22.0				
	Median	12.00			12.00				
最終評価時	N	24	24	24	24	24	24	(-4.98, -1.68)	(-34.08, -9.49)
	Mean	14.79	1.58	15.55	18.27	4.85	36.30		
	S.D.	4.84	2.62	26.52	6.74	3.46	25.78		
	Min	5.5	-2.5	-22.7	8.5	-1.5	-12.5		
	Max	22.5	6.5	81.3	31.0	11.0	92.9		
	Median	15.25	1.25	11.81	18.00	5.00	38.56		

最終評価時の値は H23 と H24 における測定値の平均値

③ 投与前から最終評価時までのバイタルサインの変化

投与前に対する最終評価時のバイタルサインの変化を表ト-124に示した。

心拍数の変化量はSG-75注投与期において 12.02 ± 8.03 bpm（投与前値： 72.33 ± 13.13 bpm、最終評価値： 84.35 ± 12.17 bpm、変化率： $18.01 \pm 13.85\%$ ）で、NTG投与期の変化量 3.50 ± 6.45 bpm（投与前値： 71.58 ± 13.12 bpm、最終評価値： 75.08 ± 13.78 bpm、変化率： $5.25 \pm 9.20\%$ ）と比較して、有意な増加を示した（ $P < 0.001$ ）。

収縮期血圧の変化量はSG-75注投与期において -6.02 ± 12.87 mmHg（投与前値： 119.50 ± 16.03 mmHg、最終評価値： 113.48 ± 10.46 mmHg、変化率： $-4.19 \pm 9.44\%$ ）で、NTG投与期の変化量 -1.29 ± 12.64 （投与前値： 123.88 ± 19.46 mmHg、最終評価値： 122.58 ± 13.05 mmHg、変化率： $-0.02 \pm 9.36\%$ ）と比較して、有意な低下を示した（ $P = 0.032$ ）。一方、拡張期血圧についてはSG-75注、NTGの治療間で有意な変化は認められなかった。その他のバイタルサインでは有意な治療間の差は認められなかった。

表ト-124 バイタルサインの投与前から最終評価時までの変化

			SG-75 注			NTG			ANCOVA による治験薬間 差投与前からの変化量
			実測値	変化量	変化率 (%)	実測値	変化量	変化率 (%)	P 値、(95% CI)
心拍数 (bpm)	投与前	N	24			24			<0.001 (6.33,11.63)
		Mean	72.33			71.58			
		S.D.	13.13			13.12			
	最終評価時	N	24	24	24	24	24	24	
Mean		84.35	12.02	18.01	75.08	3.50	5.25		
S.D.		12.17	8.03	13.85	13.78	6.45	9.20		
収縮期血圧 (mmHg)	投与前	N	24			24			0.032 (-11.05,-0.54)
		Mean	119.50			123.88			
		S.D.	16.03			19.46			
	最終評価時	N	24	24	24	24	24	24	
Mean		113.48	-6.02	-4.19	122.58	-1.29	-0.02		
S.D.		10.46	12.87	9.44	13.05	12.64	9.36		
拡張期血圧 (mmHg)	投与前	N	24			24			0.190 (-5.73,1.21)
		Mean	62.54			66.58			
		S.D.	7.95			10.93			
	最終評価時	N	24	24	24	24	24	24	
Mean		58.06	-4.48	-6.71	63.77	-2.81	-3.51		
S.D.		6.80	5.20	7.88	10.75	7.94	11.27		
平均血圧 (mmHg)	投与前	N	24			24			0.103 (-6.28,0.62)
		Mean	80.92			85.63			
		S.D.	9.97			11.97			
	最終評価時	N	24	24	24	24	24	24	
Mean		73.75	-7.17	-8.19	80.63	-5.00	-5.00		
S.D.		6.63	7.72	8.32	9.55	10.10	10.26		
平均右房圧 (mmHg)	投与前	N	23			24			0.690 (-1.83,1.23)
		Mean	10.00			10.58			
		S.D.	4.75			4.31			
	最終評価時	N	23	23	23	24	24	24	
Mean		8.22	-1.78	-16.24	9.02	-1.56	-15.19		
S.D.		4.58	2.49	33.84	4.48	1.77	19.98		
収縮期肺動脈圧 (mmHg)	投与前	N	24			24			0.632 (-2.87,4.62)
		Mean	49.96			54.29			
		S.D.	18.06			18.88			
	最終評価時	N	24	24	24	24	24	24	
Mean		41.02	-8.94	-19.13	41.73	-12.56	-24.05		
S.D.		18.30	8.46	17.52	17.53	9.38	15.30		
拡張期肺動脈圧 (mmHg)	投与前	N	24			24			0.663 (-1.44,2.22)
		Mean	25.67			26.08			
		S.D.	7.64			7.77			
	最終評価時	N	24	24	24	24	24	24	
Mean		21.40	-4.27	-16.76	21.15	-4.94	-19.05		
S.D.		7.31	4.06	17.99	7.26	4.22	14.27		
平均肺動脈圧 (mmHg)	投与前	N	24			24			0.670 (-1.94,2.96)
		Mean	35.04			37.04			
		S.D.	11.25			10.74			
	最終評価時	N	24	24	24	24	24	24	
Mean		29.04	-6.00	-17.53	29.17	-7.88	-22.06		
S.D.		10.67	5.15	15.46	10.70	5.55	14.62		

最終評価時の値は H23 と H24 における測定値の平均値

④ 投与前から最終評価時までの循環動態指標の変化

投与前値に対する最終評価の循環動態指標の変化を表ト-125に示した。

心拍出量の変化量はSG-75注投与期において $1.34 \pm 0.87 \text{ L/min}$ （投与前値： $4.31 \pm 0.74 \text{ L/min}$ 、最終評価値： $5.65 \pm 1.07 \text{ L/min}$ 、変化率： $32.38 \pm 22.47\%$ ）で、NTG投与期の変化量 $0.39 \pm 0.66 \text{ L/min}$ （投与前値： $4.20 \pm 0.83 \text{ L/min}$ 、最終評価値： $4.59 \pm 0.85 \text{ L/min}$ 、変化率： $10.87 \pm 17.43\%$ ）と比較して、有意な増加を示した（ $P < 0.001$ ）。同様に、心係数の変化量はSG-75注投与期において $0.71 \pm 0.47 \text{ L/min/m}^2$ （投与前値： $2.31 \pm 0.36 \text{ L/min/m}^2$ 、最終評価値： $3.02 \pm 0.52 \text{ L/min/m}^2$ 、変化率： $32.23 \pm 22.35\%$ ）で、NTG投与期の変化量 $0.21 \pm 0.36 \text{ L/min/m}^2$ （投与前値： $2.25 \pm 0.40 \text{ L/min/m}^2$ 、最終評価値： $2.46 \pm 0.38 \text{ L/min/m}^2$ 、変化率： $10.96 \pm 17.53\%$ ）と比較して、有意な増加を示した（ $P < 0.001$ ）。

また、全末梢血管抵抗の変化量はSG-75注投与期において $-400.32 \pm 251.14 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ （投与前値： $1386.69 \pm 313.81 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 、最終評価値： $986.37 \pm 261.23 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 、変化率： $-27.93 \pm 13.92\%$ ）で、NTG投与期の変化量 $-182.46 \pm 381.33 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ （投与前値： $1505.03 \pm 437.04 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 、最終評価値： $1322.56 \pm 341.06 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ 、変化率： $-9.12 \pm 21.16\%$ ）と比較して、有意な減少を示した（ $P = 0.001$ ）。

その他の循環動態指標には、有意な治療間の差は認められなかった。

表ト- 125 循環動態指標の投与前から最終評価時までの変化

			SG-75 注			NTG			ANCOVA による治験薬間差 投与前からの変化量
			実測値	変化量	変化率 (%)	実測値	変化量	変化率 (%)	P 値、(95% CI)
心拍出量 (L/min)	投与前	N	23			23			<0.001 (0.61,1.53)
		Mean	4.31			4.20			
		S.D.	0.74			0.83			
	最終評価時	N	23	23	23	23	23	23	
		Mean	5.65	1.34	32.38	4.59	0.39	10.87	
		S.D.	1.07	0.87	22.47	0.85	0.66	17.43	
心係数 (L/min/m ²)	投与前	N	23			23			<0.001 (0.33,0.82)
		Mean	2.31			2.25			
		S.D.	0.36			0.40			
	最終評価時	N	23	23	23	23	23	23	
		Mean	3.02	0.71	32.23	2.46	0.21	10.96	
		S.D.	0.52	0.47	22.35	0.38	0.36	17.53	
全末梢血管抵抗 (dynes·sec·cm ⁻⁵)	投与前	N	22			23			0.001 (-484.36,-144.18)
		Mean	1386.69			1505.03			
		S.D.	313.81			437.04			
	最終評価時	N	22	22	22	23	23	23	
		Mean	986.37	-400.32	-27.93	1322.56	-182.46	-9.12	
		S.D.	261.23	251.14	13.92	341.06	381.33	21.16	
全末梢血管抵抗係数 (dynes·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)	投与前	N	22			23			0.001 (-916.92,-259.74)
		Mean	2584.32			2790.71			
		S.D.	563.87			748.96			
	最終評価時	N	22	22	22	23	23	23	
		Mean	1831.39	-752.93	-27.87	2458.18	-332.53	-9.15	
		S.D.	426.00	473.46	13.90	637.54	681.84	21.31	
肺血管抵抗 (dynes·sec·cm ⁻⁵)	投与前	N	23			23			0.477 (-25.91,53.49)
		Mean	233.86			245.71			
		S.D.	129.95			152.34			
	最終評価時	N	23	23	23	23	23	23	
		Mean	216.54	-17.31	-3.21	200.52	-45.19	-40.01	
		S.D.	131.98	91.06	37.64	106.49	92.53	136.76	
肺血管抵抗係数 (dynes·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)	投与前	N	23			23			0.490 (-49.08,99.07)
		Mean	435.68			453.59			
		S.D.	240.75			279.95			
	最終評価時	N	23	23	23	23	23	23	
		Mean	402.09	-33.59	-3.10	373.92	-79.68	-40.06	
		S.D.	241.38	165.08	37.72	200.63	172.19	136.54	
1 回拍出量 (mL/beat)	投与前	N	23			23			0.133 (-1.41,9.88)
		Mean	60.96			60.36			
		S.D.	13.76			14.60			
	最終評価時	N	23	23	23	22	22	22	
		Mean	67.97	7.02	13.16	61.54	2.06	5.95	
		S.D.	16.51	12.53	20.11	12.47	10.71	20.04	
1 回拍出係数 (mL/beat/m ²)	投与前	N	23			23			0.141 (-0.79,5.19)
		Mean	32.84			32.50			
		S.D.	7.68			8.10			
	最終評価時	N	23	23	23	22	22	22	
		Mean	36.40	3.56	13.04	33.49	1.18	6.05	
		S.D.	8.12	6.32	20.05	7.52	5.98	20.09	
1 回心仕事係数 (g·m/m ²)	投与前	N	23			23			0.582 (-1.76,3.05)
		Mean	26.21			26.57			
		S.D.	8.12			7.25			
	最終評価時	N	23	23	23	22	22	22	
		Mean	29.14	2.93	17.67	28.04	1.83	10.30	
		S.D.	6.52	7.27	27.44	6.03	4.29	20.58	

最終評価時の値は H24 の測定値

⑤ 薬剤耐性を示した症例の割合

薬剤耐性を a) 最終評価時の肺動脈楔入圧が投与前値の 90%以上を示した場合、または b) 肺動脈楔入圧の最大低下時から最終評価時までの上昇率が 34%を上回った場合と定義した場合、薬剤耐性を示した症例は SG-75 注投与期に 5/24 例 (20.8%)、NTG 投与期に 14/24 例 (58.3%) であり、その治療間差は有意であった (P=0.018) (表ト-126)。

表ト-126 薬剤耐性を示した症例の割合

	SG-75 注		NTG		治療間差
	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	オッズ比 (95% CI) P 値
症例数	24		24		
全薬剤耐性発現例数	5	20.8	14	58.3	0.123 (0.02, 0.70) 0.018
a) 最終評価時の肺動脈楔入圧が投与前値の 90%以上*	2	8.3	6	25.0	
b) 最大低下時から最終評価時までの肺動脈楔入圧上昇率が>34% **	5	20.8	14	58.3	

*定義 a で薬剤耐性ありと認められた患者の全例は、定義 b**でも薬剤耐性ありと評価された。

95% CI=オッズ比の信頼区間

5) 安全性

① 治験薬投与量

安全性評価対象における SG-75 注の投与量は平均 $281.25 \pm 68.35 \mu\text{g/kg/時}$ であった。NTG では平均 $109.91 \pm 62.06 \mu\text{g/kg/時}$ であった（表ト-127）。

表ト-127 治験薬投与量

		SG-75 注	NTG
投与量 ($\mu\text{g/kg/時}$)	N	24	24
	Mean	281.25	109.91
	S.D.	68.35	62.06
	Min	122.71	39.10
	Max	461.85	238.81
	Median	284.30	86.68

② 有害事象

有害事象の発現率および重症度別の集計結果を表ト-128 に示した。有害事象は安全性評価対象 24 例中、SG-75 注投与期に 19 例（79.2%）34 件、NTG 投与期に 20 例（83.3%）37 件が認められた。

比較的多く発現した有害事象（発現率 5%以上）は、SG-75 注投与期で関節痛（50.0%）、頭痛（45.8%）、悪心（12.5%）、背部痛（8.3%）、NTG 投与期で関節痛（54.2%）、頭痛（33.3%）、下痢 NOS（8.3%）、徐脈 NOS（8.3%）、不眠症（8.3%）であった。

発現率の最も高い関節痛について、重篤例はなく、重症度は軽度～中等度であった。また、本治験では有害事象の観察が治験薬投与 25 時間前から開始されており、本事象は 1 件を除いて全て投与前に発現していた。これらはいずれも Swan-Ganz カテーテルを鎖骨下静脈より挿入したことに起因していた。

表ト- 128 重症度別有害事象

投与群		SG-75注				NTG				合計
評価対象例数		24				24				24
有害事象発現例数		19				20				21
有害事象発現率(%)		79.2				83.3				87.5
有害事象発現件数		34				37				53
SOC	PT	重症度			計	重症度			計	
		軽度	中等度	高度		軽度	中等度	高度		
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	7 (29.2)	5 (20.8)		12 (50.0)	9 (37.5)	4 (16.7)		13 (54.2)	16 (66.7)
	背部痛	1 (4.2)	1 (4.2)		2 (8.3)		1 (4.2)		1 (4.2)	2 (8.3)
	頸部痛					1 (4.2)			1 (4.2)	1 (4.2)
	四肢痛		1 (4.2)		1 (4.2)					1 (4.2)
	小計	8 (33.3)	6 (25.0)		14 (58.3)	9 (37.5)	5 (20.8)		14 (58.3)	17 (70.8)
神経系障害	頭痛	5 (20.8)	6 (25.0)		11 (45.8)	2 (8.3)	5 (20.8)	1 (4.2)	8 (33.3)	13 (54.2)
	小計	5 (20.8)	6 (25.0)		11 (45.8)	2 (8.3)	5 (20.8)	1 (4.2)	8 (33.3)	13 (54.2)
胃腸障害	下痢NOS					2 (8.3)			2 (8.3)	2 (8.3)
	悪心	1 (4.2)	2 (8.3)		3 (12.5)	1 (4.2)			1 (4.2)	3 (12.5)
	小計	1 (4.2)	2 (8.3)		3 (12.5)	2 (8.3)			2 (8.3)	4 (16.7)
血管障害	低血圧NOS		1 (4.2)		1 (4.2)					1 (4.2)
	起立性低血圧						1 (4.2)		1 (4.2)	1 (4.2)
	深部静脈血栓症						1 (4.2)		1 (4.2)	1 (4.2)
	小計		1 (4.2)		1 (4.2)		2 (8.3)		2 (8.3)	3 (12.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽					1 (4.2)			1 (4.2)	1 (4.2)
	呼吸困難NOS		1 (4.2)		1 (4.2)					1 (4.2)
	小計		1 (4.2)		1 (4.2)	1 (4.2)			1 (4.2)	2 (8.3)
精神障害	不眠症					2 (8.3)			2 (8.3)	2 (8.3)
	小計					2 (8.3)			2 (8.3)	2 (8.3)
全身障害および投与局所様態	胸痛		1 (4.2)		1 (4.2)	1 (4.2)			1 (4.2)	2 (8.3)
	発熱	1 (4.2)			1 (4.2)	1 (4.2)			1 (4.2)	1 (4.2)
	小計		1 (4.2)		1 (4.2)	2 (8.3)			2 (8.3)	2 (8.3)
心臓障害	徐脈NOS						1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	2 (8.3)
	小計						1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	2 (8.3)
臨床検査	血圧低下						1 (4.2)		1 (4.2)	1 (4.2)
	小計						1 (4.2)		1 (4.2)	1 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症	股関節部骨折						1 (4.2)		1 (4.2)	1 (4.2)
	小計						1 (4.2)		1 (4.2)	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	肺炎NOS	1 (4.2)			1 (4.2)					1 (4.2)
	小計	1 (4.2)			1 (4.2)					1 (4.2)

同一症例で同一 SOC の有害事象が発現した場合は、程度の重い事象で集計

③ 副作用

副作用の発現率および重症度別集計結果を表ト- 129 に示した。副作用の発現頻度は安全性評価対象 24 例中、SG-75 注投与期で 12 例 (50.0%) 12 件、NTG 投与期で 8 例 (33.3%) 8 件であった。

SG-75 注投与期に発現した 12 件の副作用は 11 件が軽度～中等度の頭痛、1 件が中等度の低血圧 NOS、NTG 投与期に発現した 8 件の副作用は 7 件が軽度～高度の頭痛、1 件が中等度の起立性低血圧であった。

表ト- 129 重症度別副作用

投与群		SG-75注				NTG				合計
評価対象例数		24				24				24
副作用発現例数		12				8				14
副作用発現率(%)		50.0				33.3				58.3
副作用発現件数		12				8				14
SOC	PT	重症度			計	重症度			計	
		軽度	中等度	高度		軽度	中等度	高度		
神経系障害	頭痛	5 (20.8)	6 (25.0)		11 (45.8)	1 (4.2)	5 (20.8)	1 (4.2)	7 (29.2)	12 (50.0)
	小計	5 (20.8)	6 (25.0)		11 (45.8)	1 (4.2)	5 (20.8)	1 (4.2)	7 (29.2)	12 (50.0)
血管障害	低血圧NOS		1 (4.2)		1 (4.2)					1 (4.2)
	起立性低血圧						1 (4.2)		1 (4.2)	1 (4.2)
	小計		1 (4.2)		1 (4.2)		1 (4.2)		1 (4.2)	2 (8.3)

④ 死亡

治験中に死亡した例はなかった。

⑤ その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は 1 例 2 件で認められた。NTG/SG 群の症例番号 4 で発現した股関節部骨折（NTG 投与期）と低血圧 NOS（SG-75 注投与期）であり、治験薬との因果関係はそれぞれ「なし」と「おそらくあり」と判定された。詳細を以下に示した。

《症例の詳細》

症例番号： 4

投与群： NTG/SG 群

性別： 女性

治験薬との因果関係： 股関節部骨折（NTG 投与期） 「なし」
低血圧 NOS（SG-75 注投与期） 「おそらくあり」

転帰： 股関節部骨折 回復（ 41日目[#] ）

低血圧 NOS 回復（ 39日目[#] ）

年齢： 69 歳

体重： 65kg

心血管病歴およびリスクファクター： 虚血性心疾患、心筋梗塞

経過：

1日目[#] 本試験に登録され、NTG/SG 群に無作為割付けされた。理学的検査の結果、心肥大、僧帽弁不全の心異常および肺基底部のラ音を伴う胸部異常を示した。さらに、スクリーニングのため来院の際、肺野ラ音、肝肥大、頸静脈怒張および末梢浮腫も認められた。

24日目[#] 試験第 1 日目（Day 1）、関節痛の有害事象が発現した。この有害事象は重篤でなく軽度であり、治験薬との因果関係なしと判定された。患者には paracetamol が投与された。この有害事象は、26日目[#] に寛解し、患者は回復した。

37日目[#] NTG 投与期後の Day 13（Day 14 がウォッシュアウト期間最終日）、股関節部骨折の有害事象が発生した。この有害事象は重篤と判定された（重篤度の判定基準は記録されなかった）。この有害事象の重症度は中等度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。41日目[#]、患者は手術を受け、後遺症もなく回復した。

39日目[#] SG-75 注投与期に、呼吸困難 NOS、悪心および低血圧 NOS の 3 件の有害事象が発生した。呼吸困難は、SG-75 注の静脈内投与開始 30 分後の 10:30 に発現した。酸素吸入により、2 時間後に寛解し、患者は回復した。悪心は、20:00 に発現し、間欠的に 30 分継続した。primperan を投与し、同日、患者は回復した。この呼吸困難 NOS と悪心は重篤ではなく、重症度は中等度で、治験薬との因果関係なしと判定された。

低血圧 NOS の有害事象は 23:10 に発現し、間欠的に 1 時間継続した。この有害事象により治験薬の投与は中断された。治験責任医師はこの有害事象を重篤（重篤度の判定基準は記録されなかった）で、重症度は中等度、治験薬との因果関係は「おそらくあり」と判定した。患者は治験薬の中断とベッドアップのみで後遺症もなく 2 時間後には回復した。

[#]新薬承認情報提供時に置き換え

6) 結論

1. うっ血性心不全患者に対する 24 時間持続静脈内投与において、SG-75 注 (-34.64%) は NTG (-27.25%) と比較して最終評価時の肺動脈楔入圧を有意に低下させた。また、副次的評価項目である肺動脈楔入圧の最大低下時から最終評価時の上昇率においても、NTG (36.30%) に比べ SG-75 注 (15.55%) が有意に小さかった。さらに薬剤耐性を 1) 最終評価時の肺動脈楔入圧が投与前値の 90%以上となった場合、または 2) 肺動脈楔入圧の最小値に対する最終評価時の上昇率が 34%を超えた場合、と定義した時の薬剤耐性の発現率は NTG (58.3%) に比べ SG-75 注 (20.8%) で有意に低かった。
2. 最終評価時の循環動態指標において SG-75 注は NTG と比較して、心拍出量を有意に増加させ、収縮期血圧、全末梢血管抵抗を有意に低下させた。
3. 副作用は SG-75 注で 12/24 例 (50.0%) 12 件、NTG で 8/24 例 (33.3%) 8 件発現した。SG-75 注の副作用は 11 件が軽度～中等度の頭痛、1 件が中等度の低血圧 NOS であった。重篤な副作用は低血圧 NOS の 1 件であったが、治験薬の中断とベッドアップのみで 2 時間後には回復した。認められた副作用はいずれも国内臨床試験において認められており、本試験で新たに認められた副作用はなかった。

以上の成績より、SG-75 注は NTG に比べて薬剤耐性が生じにくく、また後負荷軽減作用の強いことが示された。

2. 臨床試験成績のまとめ

(1) 対象患者

本申請において実施した臨床試験は第Ⅲ相試験（長時間投与）を除き、いずれも肺動脈楔入圧 18mmHg 以上の患者を対象とした。臨床試験に組み入れられた症例の約半数が Forrester 分類のⅣ群であり、肺動脈楔入圧も全般的に高く（表ト- 130、表ト- 131）、循環動態が中等度～重症の患者が多数組み入れられていた。治験薬投与前の臨床症候については比較的軽症の患者が組み入れられた。これは、一般的に呼吸困難の強い患者は循環動態（肺動脈楔入圧）が変動しやすく、本申請の試験が肺動脈楔入圧の変動が少ない患者を対象としたため、除外されたと推察される。

表ト- 130 治験薬投与前の Forrester 分類別症例数（有効性評価対象）

Forrester の分類	前期第Ⅱ相 試験 (単回)	前期第Ⅱ相 試験 (単回+ 持続)	後期第Ⅱ相 試験	第Ⅲ相試験 (プラセボ 比較)	第Ⅲ相試験 (長時間投与)	5試験 合計
N (%)	28 (100)	46 (100)	72 (100)	43 (100)	20 (100) *	209 (100)
Ⅱ	18 (64.3)	25 (54.3)	40 (55.6)	20 (46.5)	10 (50.0)	113 (54.1)
Ⅳ	10 (35.7)	21 (45.7)	32 (44.4)	23 (53.5)	10 (50.0)	96 (45.9)

* : CI 欠測例（症例番号 J-1）を除く

表ト- 131 治験薬投与前の肺動脈楔入圧別の症例数

肺動脈楔入圧 (PAWP、mmHg)	前期第Ⅱ相 試験 (単回)	前期第Ⅱ相 試験 (単回+ 持続)	後期第Ⅱ相 試験	第Ⅲ相試験 (プラセボ 比較)	第Ⅲ相試験 (長時間投与)	5試験 合計
N (%)	28 (100)	46 (100)	72 (100)	43 (100)	21 (100)	210 (100)
18≤PAWP<20	5 (17.9)	5 (10.9)	13 (18.1)	4 (9.3)	2 (9.5)	29 (13.8)
20≤PAWP<25	8 (28.6)	15 (32.6)	27 (37.5)	15 (34.9)	7 (33.3)	72 (34.3)
25≤PAWP	15 (53.6)	26 (56.5)	32 (44.4)	24 (55.8)	12 (57.1)	109 (51.9)
Mean±SD(mmHg)	25.9±6.4	26.9±6.3	25.4±6.7	27.5±7.2	26.8±7.4	26.4±6.8

(2) 有効性

国内試験として前期第Ⅱ相試験（単回）（添付資料トー3）、前期第Ⅱ相試験（単回＋持続）（添付資料トー4）、後期第Ⅱ相試験（添付資料トー5）、第Ⅲ相試験（プラセボ比較）（添付資料トー6）、第Ⅲ相試験（長時間投与）（添付資料トー7）を有効性の評価資料とした。

国内試験における有効性評価対象（SG-75 注投与例）は前期第Ⅱ相試験（単回）28 例、前期第Ⅱ相試験（単回＋持続）46 例、後期第Ⅱ相試験 72 例、第Ⅲ相試験（プラセボ比較）20 例、第Ⅲ相試験（長時間投与）21 例、合計 187 例であった。なお、単回＋持続静脈内投与時における用量別の集計、解析は前期第Ⅱ相試験（単回＋持続）、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験（プラセボ比較）の 3 試験、合計 138 例で実施した（表ト- 132）。

表ト- 132 有効性評価試験一覧

試験名	前期第Ⅱ相試験 (単回)	前期第Ⅱ相試験 (単回＋持続)	後期第Ⅱ相試験	第Ⅲ相試験 (プラセボ比較)	第Ⅲ相試験 (長時間投与)
対象疾患	急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）				
主な選択基準	肺動脈楔入圧 18mmHg 以上				肺動脈楔入圧 15mmHg 以上
用法・用量	単回	単回＋持続	単回＋持続	単回＋持続	単回＋持続
	4、8、12、18mg/body	200μg/kg/5 分＋ 50、100、150、 200、250μg/kg/時	200μg/kg/5 分＋ 50、100、200 μg/kg/時	200μg/kg/5 分＋ 200μg/kg/時	200μg/kg/5 分＋ 200（50～200） μg/kg/時
投与時間	1～5 分	6 時間 (可能な場合は 24 時間)	6 時間	2 時間	48 時間
対照薬	なし	なし	なし	プラセボ	なし
有効性評価 対象例数 ／投薬例数	4mg 群：7/7 8mg 群：7/8 12mg 群：8/8 18mg 群：6/8 合計 28/31 例	A 群：6/7 B 群：10/10 C 群：9/11 D 群：11/11 E 群：10/12 合計 46/51 例	L 群：22/23 M 群：27/28 H 群：23/24 合計 72/75 例	SG-75 注群：20/20 プラセボ群：23/24 合計 20/20 例	21/23 合計 21/23 例
有効性主要 評価項目	全般改善度		投与前に対する最終観察時の 肺動脈楔入圧の変化率		なし

1) 肺動脈楔入圧の投与直前値からの変化率

単回静脈内投与 5 分後の肺動脈楔入圧の変化率は、4mg 群、8mg 群、12mg 群、18mg 群でそれぞれ $2.7 \pm 18.4\%$ ($P=0.714$)、 $-6.8 \pm 8.5\%$ ($P=0.080$)、 $-30.8 \pm 21.8\%$ ($P=0.005$)、 $-31.4 \pm 16.3\%$ ($P=0.005$) であり、用量に応じた肺動脈楔入圧の低下が確認された。（添付資料ト-3）

単回＋持続静脈内投与時における最終観察時の肺動脈楔入圧の変化率は、 $200\mu\text{g/kg/5 分}+200\mu\text{g/kg/時}$ の用量では、前期第Ⅱ相試験（単回＋持続）、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験（プラセボ比較）でそれぞれ $-33.5 \pm 22.8\%$ ($P=0.001$)、 $-21.1 \pm 20.5\%$ ($P<0.001$)、 $-14.5 \pm 22.0\%$ ($P=0.008$) といずれも有意な低下が認められた。（添付資料ト-4、5、6）

最終観察時の肺動脈楔入圧の変化率を用量別に集計した結果を表ト- 133 に示した。 $200\mu\text{g/kg/5 分}+50、100、150、200、250\mu\text{g/kg/時}$ の用量でそれぞれ $-11.6 \pm 20.3\%$ ($P=0.005$)、 $-18.3 \pm 19.3\%$ ($P<0.001$)、 $-18.4 \pm 19.0\%$ ($P=0.020$)、 $-21.2 \pm 22.2\%$ ($P<0.001$)、 $-31.0 \pm 17.5\%$ ($P<0.001$) といずれも有意な低下が認められ、用量に応じた肺動脈楔入圧の低下が確認された。

表ト- 133 用量別最終観察時の肺動脈楔入圧

用量	単回静脈内投与 ($\mu\text{g/kg/5 分}$)	200					プラセボ
	持続静脈内投与 ($\mu\text{g/kg/時}$)	50	100	150	200	250	プラセボ
有効性評価対象		28	37	9	54	10	23
投与直前	N	28	37	9	54	10	23
	実測値	27.1	25.0	27.1	26.0	27.9	27.8
	S.D.	6.3	6.6	7.5	6.8	7.8	7.1
最終観察時	N	28	37	9	54	10	23
	実測値	23.9	20.6	22.1	20.2	19.2	27.6
	S.D.	7.4	7.6	8.0	6.9	6.6	7.6
	変化率	-11.6	-18.3	-18.4	-21.2	-31.0	0.1
	S.D.	20.3	19.3	19.0	22.2	17.5	16.8
	P 値	0.005	0.000	0.020	0.000	0.000	0.980

実測値：mmHg、検定方法：対応のある t 検定

2) 用量別・背景因子別の肺動脈楔入圧の変化率

用量別・背景因子別最終観察時の肺動脈楔入圧の変化率を表ト- 134 に示した。肺動脈楔入圧の変化率は年齢、主たる基礎疾患、病型、Forrester 分類による明確な違いは認められず、その他の背景因子による大きな相違も認められなかった。

表ト-134 用量別・背景因子別最終観察時の肺動脈楔入圧の変化率（1/3）

用量	単回静脈内投与(μg/kg/5分)		200					プラセボ
	持続静脈内投与(μg/kg/時)		50	100	150	200	250	
有効性評価対象		28	37	9	54	10	23	
性別	男	-13.1±23.9 (16)	-16.8±17.5 (32)	-18.0±19.1 (4)	-22.7±22.8 (30)	-34.5±17.6 (7)	2.4±17.1 (17)	
	女	-9.7±15.1 (12)	-28.2±28.7 (5)	-18.8±21.2 (5)	-19.2±21.8 (24)	-22.7±17.5 (3)	-6.5±15.3 (6)	
年齢(歳)	20歳以上30歳未満	26.3 (1)						
	30歳以上40歳未満						0.0 (1)	
	40歳以上50歳未満		-25.2±12.3 (5)	-10.0±14.1 (2)		-30.0±28.3 (2)	7.4 (1)	
	50歳以上60歳未満	-9.9±9.0 (4)	-21.5±16.2 (7)	-16.7±33.0 (2)	-20.9±23.5 (7)	-62.5 (1)	1.6±15.3 (5)	
	60歳以上70歳未満	-13.5±26.3 (12)	-9.1±29.0 (8)		-18.0±20.6 (24)	-38.6±0.4 (2)	-16.1±15.7 (4)	
	70歳以上80歳未満	-10.6±12.3 (9)	-21.1±17.6 (14)	-16.0±13.2 (4)	-20.4±23.6 (19)	-22.0±10.6 (5)	-3.2±13.9 (8)	
	80歳以上	-27.8±7.9 (2)	-10.7±0.6 (3)	-48.6 (1)	-44.3±15.3 (4)		19.3±12.4 (4)	
年齢(歳)	65歳未満	3.1±22.0 (8)	-16.0±19.9 (15)	-13.3±21.1 (4)	-18.1±21.9 (19)	-40.2±22.4 (4)	-4.9±16.8 (10)	
	65歳以上	-17.5±16.7 (20)	-19.9±19.1 (22)	-22.5±18.5 (5)	-22.8±22.5 (35)	-24.8±11.7 (6)	3.9±16.3 (13)	
体重(kg)	40kg未満				-37.3±15.7 (3)			
	40kg以上50kg未満	-7.1±24.6 (11)	-18.3±12.5 (5)	-30.3±19.9 (3)	-12.0±16.0 (8)	-38.9 (1)	-1.9±22.0 (4)	
	50kg以上60kg未満	-15.6±16.0 (7)	-20.3±18.8 (14)	-15.4±18.3 (4)	-16.3±25.4 (19)	-22.0±10.6 (5)	-0.7±23.5 (4)	
	60kg以上70kg未満	-13.4±7.9 (5)	-19.1±17.1 (8)		-21.8±17.9 (15)	-24.1±20.0 (2)	-0.8±10.2 (8)	
	70kg以上80kg未満	-14.3±27.0 (5)	-20.3±25.7 (8)	-6.7±18.9 (2)	-33.3±27.4 (7)		0.8±20.6 (6)	
	80kg以上		6.8±9.6 (2)		-32.8±11.0 (2)	-56.3±8.8 (2)	14.3 (1)	
主たる基礎疾患	虚血性心疾患	-14.1±10.5 (14)	-21.0±15.7 (16)	-15.2±22.6 (4)	-25.2±23.0 (20)	-34.2±14.5 (3)	-0.1±22.9 (8)	
	急性心筋梗塞	-14.8±12.5 (5)	-22.9±22.2 (6)	-1.5±2.1 (2)	-46.1±13.2 (3)	-50.0 (1)	8.6±12.2 (2)	
	陳旧性心筋梗塞	-11.7±9.8 (7)	-19.8±11.5 (10)	-28.8±27.9 (2)	-24.9±24.6 (13)	-26.2±6.8 (2)	-1.7±28.6 (5)	
	その他虚血性心疾患	-20.8±10.2 (2)			-10.2±8.8 (4)		-9.7 (1)	
	弁膜疾患	-23.3±4.7 (3)	-13.5±24.3 (7)	-17.4±23.4 (3)	-17.0±21.9 (15)	-31.5±22.2 (4)	-1.6±12.6 (4)	
	僧帽弁閉鎖不全症	-23.1±6.6 (2)	-15.8±32.8 (4)	-6.0±18.0 (2)	-19.8±23.7 (11)	-19.3±13.1 (2)	2.6 (1)	
	大動脈弁閉鎖不全症	-23.8 (1)	-11.4±16.1 (2)	-40.0 (1)	-14.0±27.3 (2)	-43.8±26.5 (2)	14.3 (1)	
	その他弁膜疾患		-8.6 (1)		-4.9±0.2 (2)		-11.7±1.7 (2)	
	高血圧性心疾患	-5.5±17.1 (4)	-20.9±33.6 (5)	-26.7±9.4 (2)	-28.0±22.7 (7)	-38.3 (1)	-5.3 (1)	
	拡張型心筋症	1.1±35.2 (6)	-15.9±12.4 (9)		-14.5±27.2 (5)	-21.5±24.6 (2)	0.6±16.4 (8)	
その他の疾患	-42.9 (1)			-16.6±18.7 (7)		5.0±7.1 (2)		
虚血性心疾患	なし	-9.2±27.1 (14)	-16.6±22.3 (20)	-21.1±17.9 (5)	-18.9±20.7 (32)	-29.6±19.6 (7)	0.2±13.4 (15)	
	あり	-14.1±10.5 (14)	-20.3±15.4 (17)	-15.2±22.6 (4)	-24.5±24.4 (22)	-34.2±14.5 (3)	-0.1±22.9 (8)	
急性心筋梗塞	なし	-10.9±21.8 (23)	-17.4±18.9 (31)	-23.3±18.9 (7)	-19.1±21.6 (50)	-28.9±17.2 (9)	-0.7±17.1 (21)	
	あり	-14.8±12.5 (5)	-22.9±22.2 (6)	-1.5±2.1 (2)	-47.6±11.1 (4)	-50.0 (1)	8.6±12.2 (2)	
陳旧性心筋梗塞	なし	-10.1±23.6 (19)	-17.5±22.2 (25)	-15.5±17.5 (7)	-20.9±21.4 (39)	-29.6±19.6 (7)	-0.4±12.7 (17)	
	あり	-14.8±11.2 (9)	-20.0±11.4 (12)	-28.8±27.9 (2)	-21.9±25.2 (15)	-34.2±14.5 (3)	1.5±26.7 (6)	
その他虚血性心疾患	なし	-10.9±20.8 (26)	-18.3±19.3 (37)	-18.4±19.0 (9)	-22.1±22.8 (50)	-31.0±17.5 (10)	0.5±17.0 (22)	
	あり	-20.8±10.2 (2)			-10.2±8.8 (4)		-9.7 (1)	
弁膜疾患	なし	-11.6±20.4 (24)	-18.3±18.4 (27)	-8.0±8.8 (4)	-22.2±22.1 (36)	-26.7±19.1 (4)	1.5±16.2 (15)	
	あり	-12.1±22.9 (4)	-18.3±22.6 (10)	-26.8±21.7 (5)	-19.2±23.0 (18)	-33.9±17.6 (6)	-2.5±18.6 (8)	
僧帽弁閉鎖不全症	なし	-12.1±20.1 (25)	-17.5±17.8 (30)	-14.4±16.2 (5)	-21.0±22.1 (38)	-32.4±20.9 (6)	0.7±15.7 (18)	
	あり	-8.2±26.3 (3)	-21.7±26.0 (7)	-23.5±23.5 (4)	-21.7±23.3 (16)	-28.9±13.5 (4)	-2.2±22.2 (5)	
大動脈弁閉鎖不全症	なし	-11.2±20.6 (27)	-18.8±20.2 (32)	-11.1±13.8 (7)	-22.8±22.6 (48)	-26.2±15.9 (7)	-0.7±17.3 (21)	
	あり	-23.8 (1)	-15.4±12.8 (5)	-44.3±6.1 (2)	-8.1±14.7 (6)	-42.1±19.0 (3)	8.4±8.3 (2)	
その他弁膜疾患	なし	-11.6±20.3 (28)	-18.0±19.4 (35)	-14.7±16.4 (8)	-22.0±22.6 (51)	-31.0±17.5 (10)	2.0±17.7 (19)	
	あり		-23.5±21.1 (2)	-48.6 (1)	-7.2±4.0 (3)		-9.2±6.3 (4)	
高血圧性心疾患	なし	-11.7±21.6 (22)	-17.2±16.7 (31)	-16.1±20.9 (7)	-20.6±22.3 (46)	-30.2±18.4 (9)	-1.5±16.5 (20)	
	あり	-11.4±16.3 (6)	-23.9±31.0 (6)	-26.7±9.4 (2)	-24.5±23.2 (8)	-38.3 (1)	10.7±17.9 (3)	
拡張型心筋症	なし	-15.1±13.3 (22)	-19.1±21.1 (28)	-18.4±19.0 (9)	-21.9±21.9 (49)	-33.4±16.6 (8)	-0.2±17.5 (15)	
	あり	1.1±35.2 (6)	-15.9±12.4 (9)		-14.5±27.2 (5)	-21.5±24.6 (2)	0.6±16.4 (8)	
その他の疾患	なし	-10.5±19.7 (27)	-18.4±19.5 (36)	-18.4±19.0 (9)	-21.7±23.2 (45)	-31.0±17.5 (10)	0.1±17.7 (20)	
	あり	-42.9 (1)	-14.3 (1)		-18.8±17.5 (9)		-0.2±10.3 (3)	

平均値±標準偏差 (N)

表ト-134 用量別・背景因子別最終観察時の肺動脈楔入圧の変化率 (2/3)

用量	単回静脈内投与($\mu\text{g/kg/5分}$)	200					プラセボ
	持続静脈内投与($\mu\text{g/kg/時}$)	50	100	150	200	250	
有効性評価対象		28	37	9	54	10	23
病型Ⅰ	急性心不全	-13.2 $\pm$ 12.9 (8)	-18.0 $\pm$ 20.6 (14)	-11.3 $\pm$ 15.1 (4)	-31.5 $\pm$ 23.8 (18)	-36.9 $\pm$ 23.8 (4)	-6.0 $\pm$ 13.0 (6)
	慢性心不全の急性増悪期	-11.0 $\pm$ 22.9 (20)	-18.5 $\pm$ 18.9 (23)	-24.1 $\pm$ 21.5 (5)	-16.0 $\pm$ 19.8 (36)	-27.1 $\pm$ 13.0 (6)	2.2 $\pm$ 17.7 (17)
病型Ⅱ	左心不全	-15.0 $\pm$ 15.4 (14)	-19.8 $\pm$ 20.6 (20)	-16.3 $\pm$ 21.0 (7)	-24.2 $\pm$ 22.5 (28)	-31.3 $\pm$ 19.3 (8)	8.9 $\pm$ 13.6 (10)
	右心不全		-11.1 (1)		-40.0 (1)		
罹患部位別の病型	両心不全	-8.2 $\pm$ 24.4 (14)	-17.0 $\pm$ 18.6 (16)	-26.0 $\pm$ 10.3 (2)	-17.0 $\pm$ 21.9 (25)	-29.9 $\pm$ 11.9 (2)	-6.7 $\pm$ 16.2 (13)
	急性心不全／左心不全	-15.5 $\pm$ 12.6 (5)	-20.3 $\pm$ 21.2 (12)	-4.0 $\pm$ 4.6 (3)	-34.4 $\pm$ 25.0 (12)	-36.9 $\pm$ 23.8 (4)	-1.5 $\pm$ 11.5 (4)
	急性心不全／右心不全		-11.1 (1)				
	急性心不全／両心不全	-9.3 $\pm$ 15.0 (3)	3.6 (1)	-33.3 (1)	-25.7 $\pm$ 21.9 (6)		-15.1 $\pm$ 14.0 (2)
	慢性心不全／左心不全	-14.8 $\pm$ 17.5 (9)	-18.9 $\pm$ 21.0 (8)	-25.5 $\pm$ 24.5 (4)	-16.6 $\pm$ 17.5 (16)	-25.7 $\pm$ 15.0 (4)	15.8 $\pm$ 10.6 (6)
	慢性心不全／右心不全				-40.0 (1)		
	慢性心不全／両心不全	-8.0 $\pm$ 27.0 (11)	-18.3 $\pm$ 18.4 (15)	-18.8 (1)	-14.2 $\pm$ 21.7 (19)	-29.9 $\pm$ 11.9 (2)	-5.1 $\pm$ 16.7 (11)
合併症	なし	-33.3 (1)	-28.0 $\pm$ 27.4 (2)		-32.4 $\pm$ 23.3 (4)		
	あり	-10.8 $\pm$ 20.2 (27)	-17.8 $\pm$ 19.1 (35)	-18.4 $\pm$ 19.0 (9)	-20.3 $\pm$ 22.1 (50)	-31.0 $\pm$ 17.5 (10)	0.1 $\pm$ 16.8 (23)
高血圧	なし	-12.2 $\pm$ 24.2 (17)	-16.1 $\pm$ 15.3 (27)	-21.9 $\pm$ 22.5 (5)	-23.1 $\pm$ 19.4 (31)	-31.7 $\pm$ 18.5 (9)	4.8 $\pm$ 12.1 (8)
	あり	-10.7 $\pm$ 13.3 (11)	-24.3 $\pm$ 27.5 (10)	-14.1 $\pm$ 15.6 (4)	-18.6 $\pm$ 25.8 (23)	-25.0 (1)	-2.4 $\pm$ 18.7 (15)
糖尿病	なし	-13.0 $\pm$ 21.2 (17)	-17.8 $\pm$ 20.3 (28)	-18.1 $\pm$ 17.7 (6)	-20.2 $\pm$ 21.8 (42)	-29.6 $\pm$ 19.6 (7)	1.4 $\pm$ 13.9 (17)
	あり	-9.5 $\pm$ 19.7 (11)	-20.0 $\pm$ 16.6 (9)	-19.2 $\pm$ 25.8 (3)	-24.7 $\pm$ 24.5 (12)	-34.2 $\pm$ 14.5 (3)	-3.6 $\pm$ 24.3 (6)
狭心症	なし	-11.3 $\pm$ 20.6 (27)	-17.9 $\pm$ 19.4 (36)	-19.6 $\pm$ 20.0 (8)	-21.8 $\pm$ 22.3 (47)	-31.3 $\pm$ 18.6 (9)	0.2 $\pm$ 17.3 (20)
	あり	-20.0 (1)	-33.3 (1)	-9.1 (1)	-17.0 $\pm$ 23.2 (7)	-28.6 (1)	-1.0 $\pm$ 15.8 (3)
虚血性心疾患	なし	-11.3 $\pm$ 20.6 (27)	-17.9 $\pm$ 19.4 (36)	-19.6 $\pm$ 20.0 (8)	-22.4 $\pm$ 22.5 (41)	-30.3 $\pm$ 19.6 (8)	1.0 $\pm$ 13.5 (14)
	あり	-20.0 (1)	-33.3 (1)	-9.1 (1)	-17.2 $\pm$ 21.9 (13)	-33.7 $\pm$ 7.3 (2)	-1.3 $\pm$ 21.7 (9)
心房粗細動	なし	-10.7 $\pm$ 20.2 (21)	-22.5 $\pm$ 21.9 (23)	-16.1 $\pm$ 19.7 (5)	-25.0 $\pm$ 21.2 (31)	-31.2 $\pm$ 23.1 (6)	1.3 $\pm$ 17.8 (16)
	あり	-14.4 $\pm$ 21.9 (7)	-11.5 $\pm$ 11.5 (14)	-21.4 $\pm$ 20.7 (4)	-16.1 $\pm$ 23.1 (23)	-30.7 $\pm$ 5.6 (4)	-2.6 $\pm$ 15.0 (7)
心室性不整脈	なし	-7.6 $\pm$ 17.7 (21)	-19.6 $\pm$ 20.7 (29)	-15.8 $\pm$ 18.4 (8)	-21.0 $\pm$ 22.8 (44)	-31.0 $\pm$ 18.6 (9)	3.2 $\pm$ 15.5 (17)
	あり	-23.7 $\pm$ 24.3 (7)	-13.7 $\pm$ 12.6 (8)	-40.0 (1)	-21.8 $\pm$ 20.7 (10)	-31.0 (1)	-8.7 $\pm$ 18.4 (6)
肝障害	なし	-9.1 $\pm$ 20.9 (23)	-19.8 $\pm$ 18.9 (30)	-21.8 $\pm$ 19.1 (7)	-19.7 $\pm$ 21.8 (49)	-22.7 $\pm$ 12.1 (7)	-0.5 $\pm$ 17.3 (20)
	あり	-23.3 $\pm$ 13.6 (5)	-12.0 $\pm$ 21.1 (7)	-6.7 $\pm$ 18.9 (2)	-35.8 $\pm$ 23.5 (5)	-50.3 $\pm$ 12.1 (3)	3.8 $\pm$ 14.6 (3)
腎障害	なし	-10.4 $\pm$ 22.9 (17)	-17.1 $\pm$ 19.6 (33)	-16.1 $\pm$ 20.9 (7)	-22.7 $\pm$ 21.2 (49)	-36.5 $\pm$ 17.0 (7)	-0.6 $\pm$ 16.0 (16)
	あり	-13.5 $\pm$ 16.5 (11)	-28.7 $\pm$ 13.3 (4)	-26.7 $\pm$ 9.4 (2)	-6.5 $\pm$ 29.4 (5)	-18.1 $\pm$ 12.5 (3)	1.7 $\pm$ 19.5 (7)
血液疾患	なし	-12.2 $\pm$ 21.1 (25)	-18.8 $\pm$ 19.7 (35)	-18.4 $\pm$ 19.0 (9)	-21.8 $\pm$ 22.6 (51)	-31.2 $\pm$ 19.3 (8)	0.3 $\pm$ 17.3 (20)
	あり	-6.8 $\pm$ 13.2 (3)	-9.5 $\pm$ 0.6 (2)		-10.0 $\pm$ 10.3 (3)	-30.2 $\pm$ 12.3 (2)	-1.1 $\pm$ 15.8 (3)
既往歴	なし	-0.3 $\pm$ 24.0 (10)	-16.3 $\pm$ 20.7 (14)	-1.3 $\pm$ 6.5 (4)	-20.5 $\pm$ 22.9 (22)	-39.9 $\pm$ 19.4 (5)	0.7 $\pm$ 10.4 (8)
	あり	-18.0 $\pm$ 15.2 (18)	-19.5 $\pm$ 18.7 (23)	-32.1 $\pm$ 12.8 (5)	-21.6 $\pm$ 22.2 (32)	-22.0 $\pm$ 10.6 (5)	-0.3 $\pm$ 19.7 (15)
投与時刻 —発症時刻	1日目	-17.4 $\pm$ 12.2 (12)	-11.5 $\pm$ 13.0 (12)		-25.6 $\pm$ 22.3 (10)	-20.5 $\pm$ 14.9 (2)	4.4 $\pm$ 22.3 (6)
	2日目～4日目	-10.5 $\pm$ 12.3 (4)	-29.4 $\pm$ 23.8 (7)	-20.1 $\pm$ 22.5 (5)	-26.2 $\pm$ 20.3 (13)	-21.4 (1)	-5.5 $\pm$ 13.1 (8)
	5日目～7日目	5.2 $\pm$ 33.5 (4)	-16.1 $\pm$ 16.2 (5)		-16.3 $\pm$ 21.7 (11)	-38.9 (1)	0.4 $\pm$ 22.2 (5)
	8日目以降	-12.0 $\pm$ 24.3 (8)	-19.6 $\pm$ 21.6 (13)	-16.4 $\pm$ 16.7 (4)	-18.4 $\pm$ 24.2 (20)	-34.8 $\pm$ 20.4 (6)	4.4 $\pm$ 5.1 (4)
心胸比 (%)	評価不能	0.0 (1)	-31.6 (1)		14.3 (1)		
	55%未満	-18.1 $\pm$ 24.1 (4)	-22.1 $\pm$ 23.7 (5)		-27.3 $\pm$ 20.6 (5)	-38.9 $\pm$ 30.7 (3)	0.0 $\pm$ 0.0 (2)
	55%以上65%未満	-10.0 $\pm$ 28.9 (9)	-18.0 $\pm$ 17.4 (23)	-4.5 $\pm$ 6.4 (2)	-19.6 $\pm$ 23.3 (27)	-27.4 $\pm$ 12.2 (5)	-2.8 $\pm$ 18.0 (10)
	65%以上	-11.7 $\pm$ 13.5 (14)	-15.3 $\pm$ 24.2 (8)	-22.4 $\pm$ 19.8 (7)	-23.4 $\pm$ 20.9 (21)	-28.0 $\pm$ 4.3 (2)	2.8 $\pm$ 17.6 (11)
肺うっ血	なし		-24.8 $\pm$ 19.7 (3)		-20.4 $\pm$ 6.5 (2)		20.0 (1)
	軽度	-12.3 $\pm$ 27.1 (11)	-15.9 $\pm$ 18.0 (20)	-26.7 $\pm$ 9.4 (2)	-20.2 $\pm$ 22.4 (13)		-0.5 $\pm$ 20.1 (6)
	中等度	-10.9 $\pm$ 16.9 (13)	-19.2 $\pm$ 16.2 (11)	-20.1 $\pm$ 24.1 (5)	-21.1 $\pm$ 23.4 (31)	-31.3 $\pm$ 19.3 (8)	0.4 $\pm$ 16.5 (14)
	高度	-12.4 $\pm$ 10.6 (4)	-24.7 $\pm$ 41.4 (3)	-6.0 $\pm$ 4.3 (2)	-23.5 $\pm$ 23.1 (8)	-29.9 $\pm$ 11.9 (2)	-10.6 $\pm$ 0.1 (2)
胸水貯留	なし	-12.3 $\pm$ 19.9 (11)	-20.8 $\pm$ 18.7 (12)	-15.6 $\pm$ 19.6 (4)	-21.0 $\pm$ 21.7 (14)	-32.5 $\pm$ 16.9 (4)	6.2 $\pm$ 11.2 (4)
	軽度	-14.0 $\pm$ 28.9 (8)	-19.7 $\pm$ 22.1 (17)	-7.2 $\pm$ 10.1 (3)	-15.4 $\pm$ 23.5 (20)	-30.1 $\pm$ 24.2 (4)	0.3 $\pm$ 15.2 (14)
	中等度	-8.2 $\pm$ 13.6 (6)	-12.8 $\pm$ 13.5 (6)	-41.0 $\pm$ 10.8 (2)	-28.4 $\pm$ 18.3 (17)	-38.3 (1)	0.8 $\pm$ 24.2 (4)
	高度	-9.8 $\pm$ 11.1 (3)	-8.6 $\pm$ 17.3 (2)		-19.4 $\pm$ 36.4 (3)	-21.4 (1)	-30.0 (1)

平均値 $\pm$ 標準偏差 (N)

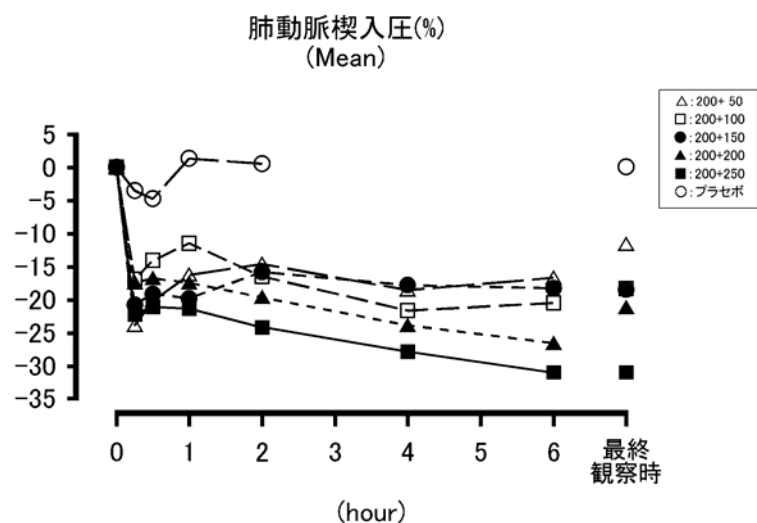
表ト- 134 用量別・背景因子別最終観察時の肺動脈楔入圧の変化率 (3/3)

用量	単回静脈内投与($\mu\text{g/kg/5分}$)	200					プラセボ
	持続静脈内投与($\mu\text{g/kg/時}$)	50	100	150	200	250	
	有効性評価対象	28	37	9	54	10	23
開始前の心不全治療薬	なし	-13.2 $\pm$ 20.5 (7)	-27.9 $\pm$ 29.8 (8)	-9.7 $\pm$ 10.0 (3)	-22.1 $\pm$ 23.4 (16)	-34.1 $\pm$ 22.3 (4)	-0.8 $\pm$ 17.9 (5)
	あり	-11.1 $\pm$ 20.7 (21)	-15.7 $\pm$ 14.9 (29)	-22.8 $\pm$ 21.7 (6)	-20.8 $\pm$ 22.0 (38)	-28.9 $\pm$ 15.5 (6)	0.3 $\pm$ 17.0 (18)
	ACE 阻害薬	-6.8 $\pm$ 27.9 (9)	-16.4 $\pm$ 8.4 (3)	-40.0 (1)	-18.7 $\pm$ 17.6 (11)	-4.2 (1)	7.4 (1)
	Ca 拮抗薬	-16.6 $\pm$ 17.8 (7)	-20.4 $\pm$ 21.9 (7)	-18.8 (1)	-34.1 $\pm$ 23.4 (5)		-7.5 $\pm$ 3.1 (2)
	α 遮断薬		-10.5 (1)	-18.8 (1)			
	β 遮断薬		-9.8 $\pm$ 1.3 (3)		-35.3 $\pm$ 36.5 (2)	-4.2 (1)	
	硝酸薬	-16.1 $\pm$ 15.1 (12)	-14.6 $\pm$ 13.9 (15)	-21.5 $\pm$ 26.2 (2)	-19.2 $\pm$ 21.7 (20)	-29.8 $\pm$ 1.7 (2)	2.4 $\pm$ 15.0 (8)
	A II 受容体拮抗剤		-6.9 $\pm$ 6.0 (3)		-8.2 $\pm$ 1.9 (2)		
	hANP	-10.0 (1)	-22.7 (1)	-2.9 (1)	3.1 $\pm$ 13.4 (4)		-9.7 (1)
	ジギタリス製剤	-5.0 $\pm$ 28.0 (8)	-14.3 $\pm$ 12.0 (11)	-17.4 $\pm$ 23.4 (3)	-22.4 $\pm$ 18.8 (17)	-34.7 $\pm$ 5.1 (2)	6.2 $\pm$ 21.0 (6)
	カテコラミン製剤	-20.0 (1)	-20.6 $\pm$ 19.7 (3)		4.5 $\pm$ 9.1 (6)	-39.3 $\pm$ 15.2 (2)	2.6 (1)
	その他の強心薬	11.0 $\pm$ 31.2 (3)	-15.7 $\pm$ 4.4 (3)	-40.0 (1)	-5.6 $\pm$ 28.7 (3)	-31.0 (1)	10.0 $\pm$ 14.1 (2)
	利尿薬	-11.0 $\pm$ 21.6 (18)	-15.0 $\pm$ 15.9 (24)	-22.8 $\pm$ 21.7 (6)	-22.3 $\pm$ 23.4 (29)	-28.9 $\pm$ 15.5 (6)	-0.1 $\pm$ 17.2 (13)
	その他	-7.3 $\pm$ 25.8 (5)	-18.5 $\pm$ 6.8 (5)	-40.0 (1)	-12.4 $\pm$ 19.4 (11)		8.8 $\pm$ 26.1 (2)
NYHA 分類	I		-30.1 $\pm$ 18.2 (3)		-25.0 (1)		
	II	-15.2 $\pm$ 26.8 (5)	-16.3 $\pm$ 21.5 (8)	0.0 (1)	-13.5 $\pm$ 21.0 (9)		0.7 $\pm$ 17.7 (5)
	III	-10.9 $\pm$ 26.1 (11)	-14.4 $\pm$ 13.8 (16)	-6.7 $\pm$ 18.9 (2)	-28.2 $\pm$ 21.2 (18)	-35.0 $\pm$ 21.2 (5)	-1.6 $\pm$ 19.0 (10)
	IV	-10.8 $\pm$ 11.2 (12)	-22.7 $\pm$ 25.2 (10)	-25.4 $\pm$ 18.0 (6)	-18.8 $\pm$ 23.2 (26)	-27.0 $\pm$ 14.1 (5)	1.8 $\pm$ 15.3 (8)
Killip 分類	I			-1.5 $\pm$ 2.1 (2)		-50.0 (1)	
	II	-7.6 $\pm$ 10.7 (2)	-34.2 $\pm$ 17.4 (4)		-47.6 $\pm$ 11.1 (4)		0.0 (1)
	III	-19.6 $\pm$ 13.0 (3)	-0.3 $\pm$ 5.5 (2)				17.2 (1)
併用薬剤	なし	1.3 $\pm$ 35.4 (2)	-22.7 $\pm$ 26.9 (8)	-18.8 (1)	-21.5 $\pm$ 20.3 (8)	-31.9 $\pm$ 9.8 (2)	
	あり	-12.6 $\pm$ 19.5 (26)	-17.1 $\pm$ 17.0 (29)	-18.4 $\pm$ 20.3 (8)	-21.1 $\pm$ 22.8 (46)	-30.7 $\pm$ 19.5 (8)	0.1 $\pm$ 16.8 (23)
併用薬剤	ジギタリス製剤		-15.6 $\pm$ 10.0 (2)		-52.2 (1)		16.8 $\pm$ 11.7 (4)
Forrester 分類	II	-14.4 $\pm$ 17.8 (14)	-21.0 $\pm$ 24.2 (19)	-17.1 $\pm$ 20.3 (5)	-20.2 $\pm$ 22.3 (32)	-36.9 $\pm$ 19.0 (6)	7.6 $\pm$ 16.8 (9)
	IV	-8.9 $\pm$ 22.8 (14)	-15.5 $\pm$ 12.1 (18)	-20.2 $\pm$ 20.2 (4)	-22.6 $\pm$ 22.6 (22)	-22.2 $\pm$ 12.3 (4)	-4.7 $\pm$ 15.4 (14)

平均値 $\pm$ 標準偏差 (N)

3) 用量別肺動脈楔入圧の推移

投与開始 15 分後から 6 時間後（第Ⅲ相試験（プラセボ比較）では 2 時間後）までの肺動脈楔入圧の推移を用量別に解析した結果を図ト- 36 および表ト- 135 に示した。その結果、200 $\mu\text{g/kg/5分}+50\sim 250\mu\text{g/kg/時}$ の各用量において、肺動脈楔入圧は投与 15 分後で-16.9 $\pm$ 17.7% (P<0.001) $\sim$ -23.9 $\pm$ 22.1% (P<0.001) といずれも有意に低下し、また、その効果は投与 6 時間後まで-16.7 $\pm$ 16.0% (P<0.001) $\sim$ -31.0 $\pm$ 17.5% (P<0.001) と維持されていた。



図ト- 36 用量別肺動脈楔入圧の推移（変化率）

表ト- 135 用量別肺動脈楔入圧の推移

用量		項目	直前値	15min	30min	1hr	2hr	4hr	6hr	最終 観察時
単回静脈内投与 ($\mu\text{g/kg/5 分}$)	持続静脈内投与 ($\mu\text{g/kg/時}$)									
200	50	N	28	28	28	28	28	26	24	28
		実測値	27.1	20.1	21.4	22.4	23.0	21.8	22.6	23.9
		S.D.	6.3	6.7	7.5	7.9	7.3	6.9	7.1	7.4
		変化率		-23.9	-20.2	-16.2	-14.6	-18.5	-16.7	-11.6
		S.D.		22.1	22.5	25.3	21.3	19.5	16.0	20.3
		P 値		0.000	0.000	0.002	0.001	0.000	0.000	0.005
	100	N	37	36	37	37	37	35	34	37
		実測値	25.0	20.9	21.6	22.2	21.0	19.7	19.6	20.6
		S.D.	6.6	7.2	7.6	7.2	7.3	7.3	6.9	7.6
		変化率		-16.9	-14.1	-11.5	-16.5	-21.6	-20.5	-18.3
		S.D.		17.7	17.5	17.3	17.5	17.2	17.4	19.3
		P 値		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	150	N	9	9	9	9	9	9	8	9
		実測値	27.1	21.4	21.8	22.0	23.1	22.4	21.4	22.1
		S.D.	7.5	6.8	6.6	8.0	8.4	7.7	8.2	8.0
		変化率		-20.7	-19.1	-19.8	-15.8	-17.8	-18.3	-18.4
		S.D.		15.6	15.9	18.9	17.5	14.6	20.3	19.0
		P 値		0.004	0.007	0.014	0.027	0.006	0.039	0.020
	200	N	54	54	54	54	52	32	31	54
		実測値	26.0	21.2	21.5	21.3	20.7	19.0	17.9	20.2
		S.D.	6.8	7.0	6.9	7.1	6.5	5.4	5.1	6.9
		変化率		-17.4	-16.8	-17.4	-19.6	-23.9	-26.5	-21.2
		S.D.		21.2	18.1	19.9	19.0	17.3	21.9	22.2
		P 値		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
	250	N	10	10	10	10	10	10	10	10
		実測値	27.9	21.9	22.0	22.1	21.0	20.1	19.2	19.2
		S.D.	7.8	7.2	6.6	7.1	5.7	6.5	6.6	6.6
		変化率		-22.2	-21.1	-21.3	-24.1	-27.8	-31.0	-31.0
		S.D.		11.7	12.6	12.7	12.9	14.0	17.5	17.5
		P 値		0.000	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
プラセボ	プラセボ	N	23	23	23	23	22			23
		実測値	27.8	26.7	26.2	27.7	27.6			27.6
		S.D.	7.1	7.2	6.8	7.3	7.8			7.6
		変化率		-3.5	-4.8	1.3	0.5			0.1
		S.D.		15.2	17.4	20.1	17.0			16.8
		P 値		0.278	0.203	0.755	0.885			0.980

実測値：mmHg、検定方法：対応のある t 検定