

Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial.

Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, Solomon SD, Adams KF Jr, Cleland JG, Ezekowitz JA, Goudev A, Macdonald P, Metra M, Mitrovic V, Ponikowski P, Serpytis P, Spinar J, Tomcsányi J, Vandekerckhove HJ, Voors AA, Monsalvo ML, Johnston J, Malik FI, Honarpour N; COSMIC-HF Investigators.

Lancet. 2016 Dec 10;388(10062):2895-2903.

●心筋ミオシン活性化薬 Omecamtive mecarbil とは？

心筋の収縮はミオシンとアクチンの架橋によって引き起こされる。

Omecamtive mecarbil は心筋のミオシンに特異的に結合し、力を発生する段階にあるアクチン - ミオシン結合を増加させることで、Ca濃度を変化させずに収縮力を増強する。

新しいタイプの強心薬。

(これまでの強心薬は細胞内 cAMP、Ca²⁺濃度増加などを介して心収縮力を増強。

⇒心拍数増加、心筋酸素消費量増加、致死性不整脈誘発などにより生命予後を悪化。)

COSMIC-HF

方法：2014年3月17日 - 2015年3月5日、13か国87の医療施設で、安定症候性慢性心不全で、EF < 40%の患者448が対象。無作為二重盲検で①OM固定投与群(経口 OM25 mgを1日2回)、②OM titlation群(経口 OM25 mg 1日2回から導入し、2週後に血漿中 OM濃度を測定し、< 200ng/mlの場合には8週時点で50 mg 1日2回となるよう漸増)、③プラセボ群の3つに分けた。投与期間20週間。主要エンドポイントはOMの血漿中最大濃度で心機能、左室径の変化について評価した。

結果：試験開始後12週時点の血漿中 OM平均最大濃度は、①OM固定投与群で200ng/ml、②OM titlation群で318ng/mlだった。試験開始20週時点で②OM titlation群は③プラセボ群比、収縮期駆出時間が25ms延長、1回拍出量が3.6ml増大、左室収縮末期径が-1.8 mm縮小、左室拡張末期径が-1.3 mm縮小、1分間心拍数が-3.0低下、NT-proBNP濃度が-970p/mlと低下と心機能改善を認めた。なお臨床有害事象の発生頻度については群間差は認められなかった。

コメント：新たなタイプの強心薬である。今回の第II相試験ではOM titlation群でより左心室のリバースリモデリングと心拍数の低下が認められた。強心薬で左室収縮力を上げながら、一方でβ-blockerのような心保護作用が期待される。実際に生命予後まで改善するのか、第III相試験が待たれる。