

201439011A

厚生労働科学研究委託費

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業

「急性心筋梗塞に対するヒトIL-11製剤を用いた心筋保護治療の
安全性・有効性に関する臨床試験」に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 葭山 稔

平成27（2015）年 3月

本報告書は、厚生労働省の科学研究委託事業による委託業務として、西澤良記が実施した平成26年度「急性心筋梗塞に対するヒトIL-11製剤を用いた心筋保護治療の安全性・有効性に関する臨床試験」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
急性心筋梗塞に対するヒトIL-11製剤を用いた心筋保護治療の 安全性・有効性に関する臨床試験に関する研究	----- 1
葭山 稔 （資料）臨床研究実施計画書	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
急性心筋梗塞に対するヒトIL-11製剤を用いた心筋保護治療の 安全性・有効性に関する臨床試験に関する研究	----- 14
葭山 稔 （資料）試験薬概要書	
III. 学会等発表実績	----- 41
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 48

厚生労働科学研究委託費

(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業)

委託業務成果報告 (総括)

急性心筋梗塞に対するヒトIL-11製剤を用いた心筋保護治療の 安全性・有効性に関する臨床試験

業務主任者 葭山 稔 大阪市立大学 医学研究科 教授

研究要旨：虚血性心疾患の増加に伴い心不全が増加し、「心不全パンデミック」と呼ばれている。急性心筋梗塞に対しては、カテーテル再灌流治療が行われるが、その臨床効果は、「虚血回避による細胞死抑制」というメリットと「再灌流によって生じる組織傷害（再灌流傷害）」というデメリットとの差し引きである。従って、再灌流傷害を抑制する急性期心筋保護は、カテーテル治療の有効性を改善し、心不全発症抑制に寄与すると期待される。我々は、基礎研究の成果として、インターロイキン(IL)-6ファミリーサイトカインのひとつであるIL-11が強力な心筋保護作用を示すことを明らかにしてきた。ヒト組み換え体IL-11製剤、オプレルベキンは米国で血小板減少症治療薬として使用されており、本研究では、ドラッグ・リポジショニングにより、同剤を用いた急性心筋梗塞に対する心筋保護治療の開発を目標とする。具体的には、ST上昇型急性心筋梗塞症例を対象に、オプレルベキンを投与し心筋救済効果を検討する臨床試験を実施することを目的とする。本年度は、本臨床試験の実施戦略に関して、PMDAおよび厚生労働省から指導をいただき、本臨床試験を先進医療B制度の承認のもと施行することに決定した。また、承認申請に向けて準備を開始した。

業務項目：先進医療B制度としての承認取得
担当責任者 葭山 稔
大阪市立大学 医学研究科・教授

A. 研究目的

急性心筋梗塞に対して、カテーテル再灌流治療が行われているが、臨床効果は、「虚血回避による細胞死抑制」というメリットと「再灌流によって生じる組織傷害（再灌流傷害）」というデメリットとの差し引きである。従って、再灌流傷害を抑制する急性期心筋保護治療の開発は、カテーテル治療の有効性を改善し、心不全発症抑制に寄与すると期待される。

我々は、基礎研究の成果として、インターロイキン(IL)-6ファミリーサイトカインのひとつであるIL-11が強力な心筋保護作用を示すことを明らかにしてきた。ヒト組み換え体IL-11製剤、オプレルベキンは米国で血小板減少症治療薬として使用されており、ドラッグ・リポジショニングにより、同剤を用いた急性心筋梗塞に対する心筋保護治療の開発を目標とする。その目標達成のために、本研究は、ST上昇型急性心筋梗塞症例を対象に、オプレルベキンを投与し心筋救済効果を検討する臨床試験を実施することを目的とする。

B. 研究方法

本研究は、我が国の未承認薬であるヒトIL-11製剤オプレルベキンを、海外の適応（血小板減少症治療薬）とは異なる目的（心筋保護）で使用することを目指す臨床試験である。また、オプレルベキンは、以前に旧山之内製薬が、我が国において血小板減少症治療薬として、第III相試験まで開発を行ったが、承認申請を取り下げたという経緯がある。

混合診療の問題をクリアするために、治験もしくは先進医療Bの承認のもと試験を施行する必要があり、PMDAおよび厚生労働省研究開発振興課に面談いただきながら、臨床試験の概要を決定した。

(倫理面での配慮)

臨床試験を行うにあたり、科学的興味にのみ基づいて研究を進めるのではなく、その結果が社会に還元されることを見据えて計画実行されねばならない。その理由は、臨床試験のイノベーションとしての意義という観点に加え、被験者を危険にさらすことの正当性の裏付けとなるからである。その観点から、PMDAおよび厚生労働省から出口戦略につき指導を得ながら研究を進める必要がある。

C. 研究結果

研究の流れを明らかにするため、本事業の開始以前からの経過を記載する。当初、本臨床試験を治験として行うことが可能かどうかを検討した。

①2014年1月8日、PMDA-WESTで事前相談：IL-11製剤に関する、我が国での第I相試験のデータを入手することにより、本臨床試験を治験として施行しうる可能性があることを指導された。

②2014年7月16日、アステラス製薬よりIL-11製剤に関する第I相試験のデータを入手。

③2014年8月7日、PMDA-WESTで個別面談：ヒトIL-11製剤の前臨床試験のデータがそろわないのであれば、治験として臨床試験を行うためには、アステラス製薬の以前からの治験の一貫として行う必要があると指導された。

④2014年8月29日、アステラス製薬から、本臨床試験をアステラス製薬が行う治験の一貫として行うことはできない旨連絡あり。これにより、本臨床試験を治験として行うことを断念することとなり、先進医療B制度を用いた臨床試験を行うこととなった。

⑤2014年11月25日、厚労省研究開発振興課での事前相談。先進医療B制度として施行することの妥当性を確認いただいた。当初、少用量から臨床用量までの用量漸増試験を予定していたが、臨床用量と予想される最大用量で先に急性心筋梗塞症例2-3例に対して自主臨床試験を行い、安全性を確認するように指導をいただいた。

⑥2015年1月8日、先進医療B制度による臨床試験の結果を、臨床開発（承認申請）に用いることの妥当性に関して、PMDA-WESTに確認を行った。GCP準拠ということであれば、承認申請に使用可能であるが、第III相試験までに必ず用量設定試験を行う必要がある旨、指導をうけた。

⑦厚生労働省から指導をうけた自主臨床試験を施行するため、2014年12月26日、自主臨床試験申請書を倫理委員会に提出し、2015年2月1日から承認を得た。2014年度内に1例の急性心筋梗塞症例の参加を得た。その症例は、CKピーク値9,000程度と極めて広範な前壁梗塞の症例であったが、有害事象なく退院された。（自主臨床試験のプロトコルを参考資料として添付する。）

D. 考察

本臨床試験は、国内未承認で、海外で承認されている医薬品を、海外での適応と異なった用途に国内で使用するという極めてユニークな臨床試験である。PMDAから、治験としての承認を得るためには、新薬と同様に前臨床での安全性試験のデータを含めたフルパッケージの開発データが必要とされたため、先進医療B制度の承認のもとでの開発を選択することとなった。

医薬品のシーズが枯渇しているとされる昨今、ド

ラッグ・リポジショニングによる新規治療開発に期待が高まっている。本研究の遂行過程が、今後のドラッグ・リポジショニング研究の推進に貢献することを期待する。

E. 結論

本臨床試験を先進医療B制度の承認のもと進めることを決定し、その準備を開始した。

F. 健康危険情報

臨床試験の前段階として、自主臨床試験を行ったが、健康に関する危険は認められなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hasegawa T, Otsuka K, Iguchi T, Matsumoto K, Ehara S, Nakata S, Nishimura S, Kataoka T, Shimada K, Yoshiyama M. Serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids ratio correlates with coronary plaque vulnerability: an optical coherence tomography study. *Heart Vessels* 29:596-602, 2014.

2. Ehara S, Hasegawa T, Matsumoto K, Otsuka K, Yamazaki T, Iguchi T, Izumi Y, Shimada K, Yoshiyama M. The strain pattern, and not Sokolow-Lyon electrocardiographic voltage criteria, is independently associated with anatomic left ventricular hypertrophy. *Heart Vessels* 29:638-644, 2014.

3. Otsuka K, Fukuda S, Tanaka A, Nakanishi K, Taguchi H, Yoshiyama M, Shimada K, Yoshikawa J. Prognosis of vulnerable plaque on computed tomographic coronary angiography with normal myocardial perfusion image. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 15:332-340, 2014.

4. Nonin S, Hasegawa T, Hirai H, Suehiro S, Yoshiyama M. Giant mycotic coronary aneurysm associated with late stent infection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 15:630, 2014.

5. Iguchi T, Hasegawa T, Otsuka K, Matsumoto K, Yamazaki T, Nishimura S, Nakata S, Ehara S, Kataoka T, Shimada K, Yoshiyama M. Insulin resistance is associated with coronary plaque vulnerability: insight from optical coherence tomography analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 15:284-291, 2014.

6. Sano S, Izumi Y, Yamaguchi T, Yamazaki T, Tanaka M, Shiota M, Osada-Oka M, Nakamura Y, Wei M, Wanibuchi H, Iwao H, Yoshiyama M. Lipid synthesis is promoted by hypoxic adipocyte-derived exosomes in 3T3-L1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 445:327-333, 2014.

7. Inaba M, Sugioka K, Naruko T, Yunoki K, Kato Y, Shibata T, Inoue T, Ohsawa M, Yoshiyama M, Ueda M. Enhanced expression of hemoglobin scavenger receptor and heme oxygenase-1 is associated with aortic valve stenosis in patients undergoing hemodialysis. *Hemodial Int* 18:632-640, 2014.

8. Nishimura S, Ehara S, Hanatani A, Yoshiyama M. Chronic active Epstein-Barr virus infection complicated with multiple artery aneurysms. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 15:1255, 2014.
9. Otsuka K, Fukuda S, Shimada K, Suzuki K, Nakanishi K, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Serial assessment of arterial stiffness by cardio-ankle vascular index for prediction of future cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Hypertens Res* 37:1014-1020, 2014.
10. Sugioka K, Fujita S, Iwata S, Ito A, Matsumura Y, Hanatani A, Doi A, Takagi M, Naruko T, Ueda M, Yoshiyama M. Relationship between CHADS2 score and complex aortic plaques by transesophageal echocardiography in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ultrasound Med Biol* 40:2358-2364, 2014.
11. Yamaguchi T, Yamazaki T, Kawaguchi H, Tawa M, Nakamura Y, Shiota M, Osada-Oka M, Tanimoto A, Okamura T, Miura K, Iwao H, Yoshiyama M, Izumi Y. A noninvasive metabolic syndrome model using an extremely small minipig, the microminipig. *J Pharmacol Sci* 126:168-171, 2014.
12. Ogawa H, Matsui K, Saito Y, Sugiyama S, Jinnouchi H, Sugawara M, Masuda I, Mori H, Waki M, Yoshiyama M, Watada H. Differences between rosuvastatin and atorvastatin in lipid-lowering action and effect on glucose metabolism in Japanese hypercholesterolemic patients with concurrent diabetes. Lipid-lowering with highly potent statins in hyperlipidemia with type 2 diabetes patients (LISTEN) study. *Circ J* 78:2512-2515, 2014.
13. Kato R, Nomura A, Sakamoto A, Yasuda Y, Amatani K, Nagai S, Sen Y, Ijiri Y, Okada Y, Yamaguchi T, Izumi Y, Yoshiyama M, Tanaka K, Hayashi T. Hydrogen gas attenuates embryonic gene expression and prevents left ventricular remodeling induced by intermittent hypoxia in cardiomyopathic hamsters. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 307:1626-1633, 2014.
14. Matsumura Y, Sugioka K, Fujita S, Ito A, Iwata S, Yoshiyama M. Association between chronic kidney disease and thoracic aortic atherosclerosis detected using transesophageal echocardiography. *Atherosclerosis* 237:301-306, 2014.
15. Okura H, Kataoka T, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Yoshida K. Long-term prognostic impact of the attenuated plaque in patients with acute coronary syndrome. *Heart Vessels* in press.
16. Yamaguchi T, Izumi Y, Nakamura Y, Yamazaki T, Shiota M, Sano S, Tanaka M, Osada-Oka M, Shimada K, Miura K, Yoshiyama M, Iwao H. Repeated remote ischemic conditioning attenuates left ventricular remodeling via exosome-mediated intercellular communication on chronic heart failure after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 178:239-245, 2015.
17. Izumi Y, Yamaguchi T, Yamazaki T, Yamashita N, Nakamura Y, Shiota M, Tanaka M, Sano S, Osada-Oka M, Shimada K, Wanibuchi H, Miura K, Yoshiyama M, Iwao H. Percutaneous Carbon Dioxide Treatment using a Gas Mist Generator Enhances the Collateral Blood Flow in the Ischemic Hindlimb. *J Atheroscler Thromb* 22:38-51, 2015.
18. Ehara S, Matsumoto K, Hasegawa T, Otsuka K, Sakaguchi M, Shimada K, Yoshikawa J, Yoshiyama M. Characteristic patterns of the longitudinal and circumferential distribution of calcium deposits by parent coronary arteries observed from computed tomography angiography. *Heart Vessels* in press.
2. 学会発表
1. Izumi Y, Yamaguchi T, Yamazaki T, Kawaguchi H, Tawa M, Shiota M, Tanimoto A, Okamura T, Yoshiyama M, Iwao H. A nitric oxide synthase inhibitor accelerates high fat diet-induced arteriosclerosis in extremely small size minipig, Microminipig. 第18回国際血管生物学会. 京都. 2014年4月
2. Takagi M, Sakamoto S, Tatsumi H, Tazawa S, Doi A, Yoshiyama M. Clinical Impact of Drug Therapy Optimization for Heart Failure Using Remote Monitoring in Patients with Cardiac Implantable Electrical Devices. Heart Rhythm Society 2014. San Francisco, USA. Apr 2014.
3. Tatsumi H, Takagi M, Sakamoto S, Doi A, Yoshiyama M. Risk Stratification in Brugada Syndrome: Analysis of Daily Fluctuations in J Wave in Inferolateral Leads and Signal-averaged Electrocardiogram.. Heart Rhythm Society 2014. San Francisco, USA. Apr 2014.
4. Sakamoto S, Takagi M, Tatsumi H, Doi A, Yoshiyama M. Utility of Combination of T-wave-alternans and Heart rate variability for risk stratification in Brugada syndrome. Heart Rhythm Society 2014. San Francisco, USA. Apr 2014.
5. Yamaguchi T, Iwao H, Osada-Oka M, Shiota M, Tanaka M, Miura K, Yoshiyama M, Izumi Y. The role of macrophage-derived exosomes in hypertension. Society of Hypertension/ International Society of Hypertension 2014. Athens, Greece. Jun 2014.
6. Nomura A, Tagawa A, Yamaguchi T, Izumi Y, Yoshiyama M, Sen Y, Fujiwara Y, Matsui M, Kato R, Hayashi T. Overexpression of VEGF accelerates right ventricular remodeling due to hypoxia in pulmonary arterial hypertension (PAH) model rats. Society of Hypertension/ International Society of Hypertension 2014. Athens, Greece. Jun 2014.
7. 前田久美子, 島田健永, 川崎俊博, 宮花礼子, 上原久美子, 豊島範子, 河野靖, 久保知一郎, 田口晴之, 葭稔, 吉川純一. フレーバーティにおける血管アンチエイジング効果. 日本抗加齢医学会総会. 大阪. 2014年6月
8. Sakamoto S, Takagi M, Tatsumi H, Doi A,

- Yoshiyama M. Risk Stratification in Brugada Syndrome by Using the Combination of T-wave-alternans and Heart Rate Variability. 日本心電図学会学術集会. 東京. 2014年6月
9. 錢瑤子, 野村篤生, 加藤隆児, 安田侑紀, 藤原祐治, 松井美佳, 室谷美咲, 川上淳, 井尻好雄, 山口雄大, 泉康雄, 葭山稔, 阪本英二, 田中一彦, 林哲也. 間歇的低酸素負荷がBio14.6心筋症ハムスターの心筋組織病変に与える影響. 日本循環制御医学会総会. 福岡. 2014年7月
10. 渡辺明, 佐々木泉帆, 古川裕一, 野村篤生, 上和佳, 加藤隆児, 井尻好雄, 中孝俊, 山口雄大, 泉康雄, 葭山稔, 朝日通雄, 林哲也. 低酸素負荷におけるO-G1cNAc化タンパク質のオートファジーとアポトーシスへの影響. 日本循環制御医学会総会. 福岡. 2014年7月
11. 柚木佳, 成子隆彦, 吉山智貴, 杉岡憲一, 仲川将志, 小松龍士, 稲葉真由美, 土師一夫, 葭山稔, 上田真喜子. 虚血性心疾患患者の血中バイオマーカーにおける酸化・抗酸化バランス 血漿中ミエロペルオキシダーゼ(MPO)値と血清パラオキシナーゼ-1(PON-1)値の関連. 日本動脈硬化学会総会. 東京. 2014年7月
12. 竹本恭彦, 井口朋和, 則岡直樹, 首藤太一, 葭山稔. 内皮機能検査「FMD」の最新の知見 baIMTとFMD どう使う? 血管機能評価と血管形態評価. 日本動脈硬化学会総会. 東京. 2014年7月
13. Masashi N, Naruko T, Sugioka K, Inaba M, Miyazawa T, Kamihata H, Takanashi S, Yoshiyama M, Ueda M. Athological and Immunohistochemical Findings at Sites of Restenosis and Late Stent Thrombosis after Drug-Eluting Stents. 日本動脈硬化学会総会. 東京. 2014年7月
14. Ito A, Sugioka K, Fujita S, Iwata S, Matsumura Y, Naruko T, Ueda M, Yoshiyama M. Aortic Arch Calcification on chest X-ray is a simple predictor of Aortic Arch Complex Plaques in patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. 日本動脈硬化学会総会. 東京. 2014年7月
15. Fujita S, Sugioka K, Iwata S, Matsumura Y, Nakagawa M, Doi A, Takagi M, Ueda M, Yoshiyama M. Relationship between CHADS2 score and complex aortic plaques by transesophageal echocardiography in patients with nonvalvular atrial fibrillation. 日本動脈硬化学会総会. 東京. 2014年7月
16. Yoshiyama T, Yunoki K, Komatsu R, Haze K, Naruko T, Sugioka K, Nakagawa M, Yoshiyama M, Inaba M, Ueda M. Serum Levels of High-density Lipoprotein-Associated Paraoxonase-1 Predict Recurrent Cardiovascular Events after Drug-Eluting Stent Implantation in Patients with Stable Angina Pectoris. 日本動脈硬化学会総会. 東京. 2014年7月
17. Matsuo M, Nishioka H, Katayama H, Kakihara J, Koga Y, Fujimoto K, Kasayuki N, Shimada K, Yoshiyama M. Long-term results of endovascular therapy for below-the-knee lesions in patients with critical limb ischemia in our institution. 日本心血管インターベンション治療学会. 愛知. 2014年7月
18. Mizutani K, Itoh A, Yunoki K, Komatsu R, Haze K, Naruko T, Yoshiyama M. Histological findings of Fibromuscular dysplasia in Optical Coherence Tomography. 日本心血管インターベンション治療学会. 愛知. 2014年7月
19. Yamaguchi T, Izumi Y, Yamazaki T, Nakamura Y, Sano S, Hanatani A, Shimada K, Iwao H, Yoshiyama M. Exosome-mediated intercellular communication by repetitive remote ischemic conditioning reduces left ventricular remodeling on chronic heart failure. European Society of Cardiology Scientific Session 2014. Barcelona, Spain. Aug-Sep 2014.
20. Nomura A, Kato R, Sakamoto A, Ijiri Y, Yamaguchi T, Izumi Y, Yoshiyama M, Tanaka K, Hayashi T. Intermittent hypoxia relevant to sleep apnea increases oxidative stress and accelerates systolic dysfunction in heart failure. European Society of Cardiology Scientific Session 2014. Barcelona, Spain. Aug-Sep 2014.
21. Izumi Y, Yamaguchi T, Kawaguchi H, Tawa M, Yamazaki T, Shiota M, Tanimoto A, Okamura T, Yoshiyama M, Iwao H. Repetitive treatment of percutaneous carbon dioxide mist prevents high fat diet-induced arteriosclerosis in extremely small size minipig. European Society of Cardiology Scientific Session 2014. Barcelona, Spain. Aug-Sep 2014.
22. Izumi Y, Yamaguchi T, Osada-Oka M, Shiota M, Tanaka M, Sano S, Yoshiyama M, Iwao H. Macrophage-derived exosomes damage endothelial cells in experimental hypertensive models. European Society of Cardiology Scientific Session 2014. Barcelona, Spain. Aug-Sep 2014.
23. Mizutani K, Itoh A, Yunoki K, Komatsu R, Naruko T, Yoshiyama M. Long-term follow up results of balloon angioplasty for focal renal artery stenosis in young female patients with renovascular hypertension. European Society of Cardiology Scientific Session 2014. Barcelona, Spain. Aug-Sep 2014.
24. Kobayashi M, Takemoto Y, Norioka N, Suto T, Yoshiyama M. Vascular functional and morphological alterations in smokers with varenicline therap. European Society of Cardiology Scientific Session 2014. Barcelona, Spain. Aug-Sep 2014.
25. Hanatani A, Iwata S, Matsumura Y, Sugioka K, Ehara S, Shimada K, Yoshiyama M. HFpEF患者の予後予測における好感度トロポニンの有用性. 日本心不全学会. 大阪. 2014年10月
26. Yamaguchi T, Izumi Y, Yamazaki T, Yoshiyama M. The role of exosomes on cardiac hypertrophy. 日本心不全学会. 大阪. 2014年10月
27. Sasaki M, Nakagawa T, Nomura A, Kato R, Ijiri Y, Yamaguchi T, Izumi Y, Yoshiyama M, Asahi M, Hayashi T. Role of o-linked N-acetyl glucosamine posttranslational modification in

intermittent hypoxia-induced cardiac remodeling. 日本心不全学会. 大阪. 2014年10月

28. Muroya M, Nomura A, Kato R, Ijiri Y, Sakamoto A, Yamaguchi T, Izumi Y, Yoshiyama M, Tanaka K, Hayashi T. Intermittent hypoxia Relevant to sleep apnea increases oxidative stress and accelerates cardiac remodeling in cardiomyopathic hamster. 日本心不全学会. 大阪. 2014年10月

29. Matsui M, Woo E, Katsumata T, Yamaguchi T, Yoshiyama M, Izumi Y, Nomura A, Fujiwara Y, Kato R, Hayashi T. VEGF overexpression and right ventricular remodeling in rats exposed to chronic hypoxia. 日本心不全学会. 大阪. 2014年10月

30. 泉康雄, 山崎貴紀, 中村泰浩, 島田健永, 葭山稔, 岩尾洋. 超小型ミニブタを用いたメタボリック症候群モデル作製. 日本高血圧学会. 神奈川. 2014年10月

31. 則岡直樹, 岩田真一, 柳志郎, 八木秀也, 吉田啓子, 蒔田直記, 白井たから, 石井英, 紙森公雄, 太田剛弘, 葭山稔. Visit-to-Visit平均透析中血圧高値は透析患者の大動脈弁狭窄症進行促進因子である. 日本高血圧学会. 神奈川. 2014年10月

32. 北田諒子, 岩田真一, 花谷彰久, 杉岡憲一, 葭山稔. 若年健康女性医療従事者における夜勤が夜

間血圧に与える影響. 日本高血圧学会. 神奈川. 2014年10月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

本臨床試験に関連した特許としては、
特許第 5191393 号

登録日 平成 25 年 2 月 8 日

【発明の名称】インターロイキン 11 の心疾患治療薬としての利用

US Patent 8, 361, 966

発行日：2013 年 1 月 29 日

Use of interleukin-11 as therapeutic agent for heart disease

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

(資料)

臨床研究実施計画書

課題名

急性心筋梗塞に対するインターロイキン 11 製剤オプレルベキンを用いた心筋保護治療

大阪市立大学大学院医学研究科
循環器内科学
研究責任者 葭山 稔

第一稿：2014年12月25日

大阪市立大学大学院医学研究科 倫理委員会承認
2015年1月27日
(承認番号 3030)

I. 研究の目的・背景

1. 目的

急性心筋梗塞に対して行われる再灌流療法は、心筋組織内に活性酸素が生じ再灌流傷害による梗塞サイズの縮小という欠点も併せ持っている。再灌流傷害を抑制する可能性が高いインターロイキン 11 製剤の安全性を確認することが本研究の主目的である。

2. 背景

虚血性心疾患、特に、急性冠症候群に対しては、日本循環器学会のガイドライン上、カテーテル治療による再灌流療法が推奨されている。再灌流療法は、虚血の早期解除による心筋梗塞サイズ縮小を臨床的有効性の機序とするが、同時に再灌流により心筋組織内に活性酸素が生じ再灌流傷害が惹起され、梗塞サイズの縮小効果が減弱されるという欠点を併せ持っている。そこで、再灌流傷害を抑制するための医療技術の確立が目指されてきたが、現在のところ成功していない。

インターロイキン 6 (IL-6)ファミリーの一つである IL-11 は心筋細胞において STAT1/3 を活性化し、細胞保護関連遺伝子、血管新生関連遺伝子、細胞構築関連遺伝子などを誘導して心筋保護的に作用することが明らかとなった。IL-11 を用いた前臨床試験から、IL-11 が心筋細胞に直接作用し心筋保護効果を示すことを確認している。特に、実験動物を用いた虚血再灌流モデルにおいて、再灌流直前に IL-11 を投与することにより、再灌流傷害領域が縮小することを確認している^{1,2}。そこで、IL-11 を用いた再灌流傷害抑制による心筋保護療法の開発を目的に、急性心筋梗塞症例を対象とした、IL-11 による再灌流傷害抑制効果に関する臨床研究を計画した。

IL-11 製剤オプレルベキンは米国において化学療法後血小板減少症治療薬として認可されており、ヒトにおける安全性が確認されている³。海外においてオプレルベキン 75 µg/kg 単回静脈内投与時の薬物動態では、副作用は報告されていない。我が国においては、同様の適応取得のための臨床試験が第 II 相まで行われた実績がある^{4,5}。

医薬品医療機器総合機構(PMDA)との事前面談にて、心電図上 ST 上昇型急性心筋梗塞(STEMI)患者へのオプレルベキン投与による安全性を確認するよう指示を受け、2012 年から 2013 年にかけて経皮的冠動脈インターベンション(PCI)施行時にオプレルベキン 6 µg/kg の投与を 4 症例経験した(承認番号 2352)。投与した 4 症例すべてにおいて、同薬剤に起因すると思われる有害事象は発生しなかった。

この結果を踏まえて、先進医療 B の申請に向けて 2014 年 11 月 25 日に厚生労働省と、再度、話し合いの場を設けた。その際、オプレルベキンの予定投与用量(25 ないし 50 µg/kg)での主に安全性の確認について使用経験を、少なくとも 2 例行っておく必要があるという指摘を受けた。そこで、本研究では STEMI 患者を対象に、PCI 施行時にオプレルベキン 25 µg/kg を投与した際の安全性を評価する。

II. 対象患者

1. 適格基準

- 1) 初回の ST 上昇型急性心筋梗塞 で、以下①～③の基準を満たしている
 - ① 来院時、12 誘導心電図上、ST が上昇している
 - ② CAG 上、心電図所見に一致した領域の冠動脈が Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow grade 0 または 1 を示している
 - ③ 症状発症後 24 時間以内である
- 2) 性別は問わない。
- 3) 20 歳以上 79 歳以下である。
- 4) 試験参加に関して、本人もしくは代諾者から文書による同意が得られている。

2. 除外基準

- 1) 投与時まで、ショック、急性心不全、重篤な不整脈を認める患者。心不全の診断はフラミンガムスタディの心不全基準に従う。
- 2) 入院時の CAG で、左冠動脈主幹部#5 に 50%以上の狭窄病変を認める。
- 3) 以下の現病歴・既往歴を有する：急性冠症候群、悪性疾患、血液疾患、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症、自己免疫疾患、レイノー症状、腎炎、Cockcroft-Gault 式でクレアチニン・クリアランスが 30mL/min 未満または人工透析を必要とする腎機能障害、アレルギー、アナフィラキシー(アナフィラキシー様症状含む)
- 4) 心電図上、陳旧性心筋梗塞を示唆する。
- 5) 妊婦、授乳婦。

- 6) 他の臨床試験に参加している。
- 7) その他、試験責任(分担)医師が不適切と判断する場合。

III. 薬剤の概要

オプレルベキン

商品名：NEUMEGA[®]

IV. 試験方法

1. 試験デザイン

薬剤投与方法による分類：

- ・ 非無作為化非盲検非対照単群安全性試験

試験内容による分類：

feasibility study

2. 登録方式、割付方法

2-1. 患者登録の方法

試験担当医師は選択基準を満たし、除外基準に該当しないことを確認し、文書にて同意が得られた患者を登録する。

2-2. 割り付け方法

同意が得られた患者全員にオプレルベキンの投与を行う。

3. 投与方法、投与量、投与期間

- 1) 同意が得られた患者に冠動脈造影にて責任病変が TIMIO もしくは 1 が確認された段階で、静脈より 3 時間かけて単回投与を行う。
- 2) 投与量：オプレルベキン(NEUMEGA[®]) 25 µg/kg。
- 3) 投与期間：単回投与。
- 4) 投与方法・投与量の設定根拠

前臨床試験において、IL-11 の心筋保護効果は静脈内投与により確認している。我が国における第 I 相臨床試験（薬物動態試験）において 3 時間をかけた静脈内持続投与が行われており、その試験にならって 3 時間の持続注入とした⁶。

これまで我が国で行われた第 II 相臨床試験において、また、海外での開発データにおいて、25 µg/kg/day x 10-21 日の皮下投与では、重篤な副作用は認められない。また、海外においてオプレルベキン 75 µg/kg 単回静脈内投与時の薬物動態では、副作用は報告されていない。前回、6 µg/kg を最小用量と設定し、4 症例への投与にて有害事象は認められなかった。今回の投与量 25 µg/kg については、以下の 2 点を考慮した。

- ① 総投与量：血小板減少症治療薬として通常使用される 50 µg/kg 皮下注射の場合と比較して、1/2 であること。
- ② 最大血漿濃度：予想最高血中濃度が 50 µg/kg 皮下注射投与時の C_{max} と同等と予測されること。

4. 投与時期、投与量、投与期間の変更

投与開始後、患者の病状に変化があった場合は、速やかに投与を中止する。

<スケジュール表>

Day	入院	点滴	PCI	帰宅												中止時						
	Day1															2	3	4	5	6	7	8
静脈投与開始からの時間	前	0	15min	1h	2.5h	6h	10h	15h	24h	48h	72h	96h	120h	144h	168h							
許容範囲時間			±3分	±10分	±30分				±8時間			±12時間			±1日							
診察	×			×					×	×	×	×	×	×	×	×	×					
併用薬の確認	×								×	×	×	×	×	×	×	×	×					
既往歴合併症	×								×	×	×	×	×	×	×	×	×					
除外基準	×	×																				
同意	×																					
登録	×	×																				
CAG		×																				
試験薬投与(点滴)																						
有害事象確認・評価																						
血圧/脈拍	×			×					×	×	×	×	×	×	×	×	×					
モニター心電図																						
12誘導心電図*1	×			×					×								×					
血液学的検査	×								×	×	×	×	×	×	×	×	×					
血液生化学的検査	×								×	×	×					×	×					
CK	×	*2			×	×	×	×	×	*2	×	*2				×	*2					
心臓超音波検査		×	*3		×						×						×					
薬物動態			×		×	×	×	×	×													
MRI																	×					

- *1：試験責任医師もしくは分担医師の判断により、随時12誘導心電図測定
- *2：血液生化学的検査用の血液にて測定
- *3：被験者の病状に応じて省略可
- *4：原則としてDay7（許容範囲：Day5～Day8）に行う

5. 検査内容、検査スケジュール
上表の通り

6. 中止・脱落基準

静脈内投与中に以下の事象が発生した場合、静脈内投与を直ちに中止する。

- ・過敏症反応やその他の静脈内投与関連の重度の有害事象
 - ・試験責任医師または試験分担医師が静脈内投与を中止すべきであると判断したその他の事象
- 次の理由のいずれかに該当する場合は、試験を早期に中止する。
- ・被験者が同意を撤回した場合
 - ・追跡不能
 - ・試験の継続が不適当と判断される管理上の問題
 - ・死亡
 - ・試験の継続が不適当と判断される試験実施計画書逸脱
- 上記の理由により試験参加を中止する患者には、試験中止時点での評価を実施する。

7. 併用・支持療法

オプレルベキンの静脈投与以外は、「ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン(JCS2013)」に添った治療を行う。

8. 後治療

オプレルベキンの静脈投与以外は、「ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン(JCS2013)」に添った治療を行う。但し、PCI治療後投与する内服薬としては、HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）およびアンジオテンシン変換酵素阻害薬（もしくは、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬）をアドレナリン受容体β遮断薬よりも先行させて投与することとする。

9. 予測される有害事象と緊急時の報告方法

有害事象は、その入手方法（被験者からの自発的報告、医師の問診、診察、臨床検査またはその他の検査等）に関わらず、すべて収集する。

(1) 予測される有害事象

海外の臨床試験で8か月から75歳までの324人の被験者がオプレルベキンの皮下投与を1コース1日

～28 日で、最長 6 コースまで受けたデータがある。基礎疾患の悪性腫瘍もしくは化学療法による続発症を除き、オブレルベキン投与によって観察された有害事象のほとんどは軽度から中等度であり、オブレルベキンの投与中止により回復した。

概して、オブレルベキン 50 µg/kg 投与群とプラセボ投与群とに見られた有害事象は類似しており、重大な有害事象は、好中球減少による発熱 (48%)、失神 (13%)、心房細動 (12%)、発熱 (36%)、肺炎 (頻度不明) であった。主な有害事象は、浮腫 (59%)、呼吸困難 (48%)、頻脈 (20%)、結膜充血 (19%)、動悸 (14%)、心房性不整脈 (頻度不明)、胸水 (10%) で、処置を必要とした副作用で主なものは、心房性不整脈 (頻度不明)、失神 (13%)、呼吸困難 (48%)、うっ血性心不全 (頻度不明)、肺水腫 (頻度不明) であった。オブレルベキン投与群において発現頻度が 10% 以上を示した有害事象を表 1 に記す。

表1：オブレルベキン投与群において発現頻度が10%以上の有害事象

	プラセボ群 n=67 (%)	試験薬 (50µg/kg) 群 n=69 (%)
全身		
浮腫*	10 (15)	41 (59)
好中球減少による発熱	28 (42)	33 (48)
頭痛	24 (36)	28 (41)
発熱	19 (28)	25 (36)
循環器系		
頻脈*	2 (3)	14 (20)
血管拡張	6 (9)	13 (19)
動機*	2 (3)	10 (14)
失神	4 (6)	9 (13)
心房細動/粗動*	1 (1)	8 (12)
消化器系		
嘔気/嘔吐	47 (70)	53 (77)
粘膜炎	25 (37)	30 (43)
下痢	22 (33)	30 (43)
口内カンジダ症*	1 (1)	10 (14)
中枢神経系		
めまい	19 (28)	26 (38)
不眠	18 (27)	23 (33)
呼吸器系		
呼吸困難*	15 (22)	33 (48)
鼻炎	21 (31)	29 (42)
咳	15 (22)	20 (29)
咽頭炎	11 (16)	17 (25)
胸水*	0 (0)	7 (10)
皮膚		
発赤	11 (16)	17 (25)
感覚器官		
結膜充血*	2 (3)	13 (19)

*: 対照群と比較して試験薬投与群で有意に発現頻度が高かった有害事象

また、海外における市販後調査において、(1) 重症、(2) 発現頻度が高い、(3) 因果関係が否定できない、の理由から以下の有害事象を明記することとなっている (いずれも頻度不明) ; アレルギー反応、アナフィラキシー/アナフィラキシー様反応、乳頭浮腫、視覚障害、視神経症、心室性不整脈、毛細血管漏出症候群、腎不全、注射部位反応 (皮膚炎、疼痛、変色)。

臨床検査値異常として最も多く報告されたものは、ヘモグロビン濃度低下、血清アルブミン・その他の血清蛋白 (トランスフェリン、 γ グロブリン等) 低下、カルシウム値低下であったが、これらは血漿量増加に起因するものであると判断されている。

また、オブレルベキンは血小板増加作用を有するが、本試験でのオブレルベキン投与は 1 回のみであることから、血栓形成作用を増強する程の血小板数上昇には至らないと予測される。

本邦では健常成人男子を対象とした第Ⅰ相試験(単回投与:3~50 µg/kg 反復投与:3 µg/kg またはプラセボを7日間)、また、固形癌(肺癌婦人科癌)および悪性リンパ腫患者を対象とした前期第Ⅱ相試験(3~75 µg/kg を14日間投与)が実施されている。第Ⅰ相試験では、問題となるような副作用、関連が疑われた臨床検査値異常変動は認められなかった。前期第Ⅱ相試験では、25 µg/kg で発熱、50 µg/kg で心電図異常、浮腫、体重増加 を認めたが、いずれも軽症または中等度で投与終了時に消失している。

更に、婦人科癌の癌化学療法後の血小板減少症治療(反復投与:50 µg/kg、1日1回14日間投与)に対する有効性および安全性試験での主な有害事象は、発熱、浮腫 であったが、いずれも軽症もしくは中等症であった。

以上のことから、本試験において予期される有害事象のうち、特に、アナフィラキシー/アレルギー反応、浮腫、不整脈、発熱、臨床検査値異常に注意を要すると判断する。

尚、浮腫は、体液貯留作用に起因するもので、同様の機序で、労作性呼吸困難、肺水腫、毛細血管漏出症候群も発症しうることが予期される。不整脈は、心房性不整脈(心房細動、粗動を含む)の可能性が高く、発症した場合は、軽症もしくは中等症と予測される。

(2) 緊急時の報告方法

試験薬投与開始後から試験参加終了までに発現したすべての重篤な有害事象に関しては、研究責任医師または研究分担医師は、試験薬との因果関係の有無にかかわらずその発現を知ってから24時間以内に、研究代表者及び実施研究機関の長に、口頭、電話またはFaxで連絡する。

また、研究責任医師または研究分担医師は、有害事象と試験薬との因果関係を調査し、原因究明に努める。

10. 評価項目及びその基準

1. 主要評価項目

重篤な心血管イベント(心臓死、再梗塞、心不全、致死的不整脈)の発症

2. 副次評価項目

- ・血中クレアチンキナーゼのAUCによる梗塞サイズ、
- ・核磁気共鳴画像(Magnetic Resonance Imaging; MRI)による心筋救済率、
- ・心臓超音波検査およびMRIによる心機能評価(EDV, ESV, EF)
- ・薬物動態解析(IL-11 血中濃度を上記スケジュールに従って測定する。当大学で検体を匿名化した後、大阪大学にて測定していただく。)
- ・有害事象:ただし、有害事象のうち、急性心筋梗塞回復過程に生じる徴候・症状・臨床状態は有害事象としない。臨床検査値、または、その他の検査結果の異常は、それらが臨床的徴候または症状を惹起し、臨床的に重要と考えられる場合または治療を必要とした場合のみ有害事象とみなす。診断名がつかない有害事象の場合には、徴候や症状を有害事象とする。症状の発現は、試験期間中に被験者に対し誘導的でない質問によって調査する。

11. 解析方法

最大3症例のすべてのデータを提示

12. 研究予定期間

症例集積期間:承認後 ~ 2015年4月16日(西暦)(最大3症例目まで)

症例追跡期間:承認後 ~ 2015年4月30日(西暦)

(3症例目への投与14日後まで)

13. 研究予定症例数とその設定根拠

本試験で安全性を確認できた場合、厚生労働省と打合せを行い、高度医療B申請に向けた臨床研究を計画する。

14. 症例記録・薬剤・用具の保管場所及び責任者

症例報告書(CRF):

(保管場所)大阪市立大学大学院医学研究科 循環器病態内科学医局

(保管責任者) 葭山 稔

薬剤:未承認薬のため、血管造影室で施錠保管する

(保管場所) 大阪市立大学大学院医学研究科 循環器病態内科学医局
(保管責任者) 葭山 稔

15. 研究責任者・実施分担者

(研究責任者)

大阪市立大学大学院医学研究科 循環器病態内科学 教授 葭山 稔

住所：〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3

電話番号：06-6645-3801

FAX：06-6646-6808

(実施分担者)

大阪市立大学大学院医学研究科 循環器内科学 講師 高木 雅彦

大阪市立大学大学院医学研究科 循環器内科学 講師 杉岡 憲一

大阪市立大学大学院医学研究科 循環器内科学 病院講師 仲川 将志

大阪市立大学大学院医学研究科 循環器内科学 病院講師 岩田 真一

大阪市立大学大学院医学研究科 循環器内科学 後期研究医 西村 哲

大阪市立大学大学院医学研究科 分子病態薬理学 准教授 泉 康雄

V. 研究における医学倫理的配慮について

1. 研究の安全性に対する配慮の方法

試験実施に先立ち同意説明書を用いて十分に説明し、患者が内容を良く理解したことを確認した上で本試験への参加について患者本人の自由意志による同意を所定の同意文書にて取得する。その際、患者が参加するか否か判断する十分な時間を与える。同意取得時期は登録前に行う。同意文書は、診療録に添付し保管する。

また、試験期間中に合併症の併発、症状の悪化、その他有害事象など認められ継続投与が困難な場合、患者・家族から服薬・試験中止の申し出があった場合、試験責任医師や分担医師が困難と判断した場合には試験を中止する。中止時期、中止理由を調査表に記録する。

2. 被験者に説明し同意を得る書類

別紙添付する。

3. 研究対象となる個人の人権の擁護方法

本臨床研究はヘルシンキ宣言（世界医師会）および臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省）を遵守して施行される。担当医師は、本試験の実施にあたっては倫理的な配慮を慎重にし、試験内容について十分説明した上で、本申請書に添付する文書で、患者本人の同意を得る。研究に参加するか否かは、被験者本人の自由意思により決定され、同意後であっても、被験者本人の意思によりいつでも中止が可能である。また、参加中止に伴う不利益は受けない。

本研究で知り得た情報は、個人が同定できる形ではいかなる状況においても公表せず、かつ厳重な管理下で保管される。また、本人が希望すれば、本人の情報は本人にのみ文書にて報告する。

4. 試験の費用負担

本臨床試験への参加によって発生する費用は、大阪市立大学大学院医学研究科循環器内科学の研究費（厚生労働省科学研究費：代表 葭山稔）より支払われるため、試験参加により、患者に特別な費用負担は発生しない。

5. 健康被害に対する補償

本臨床試験への参加に起因する有害事象によって被験者に健康被害が生じた場合は、その被害が被験者の責に帰すべき事由によって引き起こされた場合を除いて、臨床研究賠償責任保険にて対応する。

6. 研究成果の帰属と結果の公表

研究成果は、大阪市立大学大学院医学研究科循環器内科学に帰属し、患者個人には属さない。また、その特許権などをもととして経済的利益が生じる可能性があるが、患者はこれについて権利がない。試験結果はすべて匿名化される。

7. 研究に係る資金源

本研究は、厚生労働省科学研究費補助金を資金源として実施する。

8. 研究者の利益相反状態についての申告

本研究の研究責任者および実施分担者における利益相反状態については、「医学系研究に係る利益相反自己申告書」のとおりであり、大阪市立大学利益相反マネジメント委員会の審査結果に基づき、必要な措置を講じた上で研究を実施する。

9. 倫理委員会の承認

本研究は大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て実施する。

VI. 文献

1. Kimura R, Maeda M, Arita A, Oshima Y, Obana M, Ito T, Yamamoto Y, Mohri T, Kishimoto T, Kawase I, Fujio Y, Azuma J. Identification of cardiac myocytes as the target of interleukin 11, a cardioprotective cytokine. *Cytokine*. 2007;38(2):107-115.
2. Obana M, Maeda M, Takeda K, Hayama A, Mohri T, Yamashita T, Nakaoka Y, Komuro I, Matsumiya G, Azuma J, Fujio Y. Therapeutic activation of signal transducer and activator of transcription 3 by interleukin-11 ameliorates cardiac fibrosis after myocardial infarction. *Circulation*. 2010;121(5):684-691.
3. Kaye JA. FDA licensure of NEUMEGA to prevent severe chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Stem Cells*. 1998;16 Suppl 2:207-223.
4. 波多江正紀、有吉寛、福岡正博、古瀬清行、野田起一郎、平林光司、薬師寺道明、小川一誠、高久史磨. 固形癌および悪性リンパ腫の癌化学療法後の血小板減少症に対する YM 294 (rhIL-11) の前期第Ⅱ相試験.
5. 波多江正紀、野田起一郎、山本嘉一郎、尾崎公巳、平林光司、西田敬、大橋靖雄、小川一誠、高久史磨. 婦人科癌の癌化学療法後の血小板減少症に対する YM 294 (rhIL-11) の臨床試験. *Jpn J Cancer Chemother*. 2005;32(4):479-487.
6. Aoyama K, Uchida T, Takanuki F, Usui T, Watanabe T, Higuchi S, Toyoki T, Mizoguchi H. Pharmacokinetics of recombinant human interleukin-11 (rhIL-11) in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;43(6):571-578.

厚生労働科学研究委託費

(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業)

委託業務成果報告 (業務項目)

「急性心筋梗塞に対するヒトIL-11製剤を用いた心筋保護治療の安全性・有効性に関する臨床試験」の先進医療B制度としての承認取得をめざした業務

業務主任者 葎山 稔 大阪市立大学 医学研究科 教授

研究要旨 本臨床試験で用いるヒト組み換え体IL-11製剤、オプレルベキンは米国で血小板減少症治療薬として使用されているが、我が国においては未承認薬である。本研究は、ドラッグ・リポジショニングにより、同剤を用いた急性心筋梗塞に対する心筋保護治療の開発を目標とする。具体的には、ST上昇型急性心筋梗塞症例を対象に、オプレルベキンを投与し心筋救済効果を検討する臨床試験を実施する。本業務では、臨床試験の実施に向け、先進医療B制度の承認取得めざして、I. プロトコールの作成、II. 試験実施体制の構築、を行った。これまでの厚生労働省、PMDAとの面談から、本臨床試験は、コントロール、低用量、高用量の3群からなる、単盲検無作為化試験として行うこととした。心筋救済効果の評価として、MRIを用いることにより、症例数の抑制を試みることにした。また、先進医療B制度への申請に先立ち、自主臨床試験として、高用量の試験薬を急性心筋梗塞症例に投与する安全性試験を行っている。

A. 研究目的

国内未承認薬であるオプレルベキンをを用いて臨床試験を行うためには、先進医療B制度に申請を行う必要がある。業務では、申請にむけて

- I. プロトコールの作成
- II. 試験実施体制の構築を行うことを目的とした。

B. 研究方法

I. プロトコールの作成

厚生労働省研究開発振興課、PMDAとの面談を重ね指導をいただきながら、プロトコールの作成作業を行っている（「研究結果I-1. 臨床試験の概要」に記載）。

また、先進医療B制度への申請に先立ち、2-3例の自主臨床試験を施行し、その結果をプロトコールに記載するように指導をうけた（「研究結果I-2. 自主臨床試験の実施」に記載）。

II. 試験実施体制の構築

本研究では、心臓MRIにより心筋救済率を評価することから、多施設の参加を予定していることから、プロトコールの標準化が必要である。画像CROの協力のもと撮像条件を標準化、画像解析手順を定めた。

(倫理面での配慮)

I. プロトコールの作成

自主臨床試験に関しては、大阪市立大学医学部附属病院倫理委員会 (IRB) の承認のもと行う。被験者には、文書によりインフォームドコンセ

ントを得る。

C. 研究結果

I. プロトコールの作成

I-1. 臨床試験の概要：現在までに作成しているプロトコールから試験の概要を以下に示す；
試験デザイン：単盲検無作為化試験、単回静脈投与、中間解析を施行

試験実施機関：大阪市立大学医学部附属病院他
評価項目：

〔主要評価項目〕 MRIによる心筋救済率

〔副次評価項目〕 梗塞サイズ (クレアチンキナーゼのAUC)、心機能 (心臓超音波検査、MRIにて評価)、安全性：第15病日までの有害事象
用法用量：冠動脈造影にて責任病変がTIMI flow grade 0もしくは1が確認された段階で静脈より3時間かけて単回投与する。用量は、0、12.5、25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の3用量。

目標登録症例数：

コントロール群 (0 $\mu\text{g}/\text{kg}$) : 20症例

低用量群 (12.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) : 20症例

高用量群 (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$) : 20症例

選択基準：

- 初回のST上昇型急性心筋梗塞患者
- 心電図上、STが上昇し、かつ、30分以上持続するいる患者
- CAG上TIMI flow gradeが0もしくは1
- を示している患者

- 虚血による症状発症後24時間以内の患者
- 年齢が20歳以上79歳以下の患者
- 試験参加に関して文書により同意を得られた患者

除外基準：

- 発症時から投与直前までの間に、ショックを認める患者
- 入院時冠動脈造影で、左主幹部の50%以上の狭窄病変を認める患者
- 急性冠症候群の既往を有する患者
- 心電図上、陳旧性心筋梗塞を示唆する患者
- Cockcroft-Gault 式でクレアチニン・クリアランスが 30mL/min 未満の症例
- 人工透析を施行している患者
- 以下の現病歴・既往歴を有する患者：悪性疾患、血液疾患、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症、自己免疫疾患、レイノー症状、腎炎
- 妊婦、授乳婦
- 他の臨床試験に参加している患者
- 試験責任(分担)医師が不適切と判断した患者

その他、プロトコールに添付する試験薬概要書を作成した。(資料添付)

I-2. 自主臨床試験の実施

厚生労働省研究開発振興課より、先進医療B制度への申請に先立ち、2-3例の急性心筋梗塞症例に対し、高用量の試験薬を投与する自主臨床試験を施行し、プロトコールに記載するようにと指導を受けた。(自主臨床試験の試験計画に関しては、総括報告書に添付した。)

自主臨床試験に関しては、平成27年3月31日現在、1例の実績がある。当該症例は、左冠動脈前下行枝#6の完全閉塞の症例であり、ピークCK値約9,0

00で広範囲な急性心筋梗塞であったが、IL-11製剤投与により有害事象をみることなく、また、心不全を発症することなく退院したことから、安全性に関しては問題なかったものと判断をしている。

II. 試験実施体制の構築

本臨床試験の主要評価項目が、MRIによる心筋救済率であること、また、試験実施機関として他の医療機関を登録することを視野にいれており、撮像・解析手順書を作成した。手順書に従い、自主臨床試験の症例を解析し、手順書に不備がないことを確認している。

D. 考察

ヒトIL-11製剤を用いた臨床試験の先進医療B制度への申請に向け、プロトコールの作成、研究実施体制の構築を行っている。申請に先立ち、臨床試験で用いる最大用量について自主臨床試験を行っている。

E. 結論

自主臨床試験で2例の実績を積んだ段階で、プロトコールを完成させて、先進医療B制度への申請を行う。

F. 健康危険情報

臨床試験の前段階として行った自主臨床試験では、健康に関する危険は認めていない。

G. 研究発表

総括報告書に記載済。

H. 知的財産権の出願・登録状況

総括報告書に記載済

(資料)

試験薬概要書

ニューメガ®
[nu-meg<a]
(オプレルベキン)

処方箋医薬品

枠組み警告

アナフィラキシーなどのアレルギー反応

ニューメガは、アレルギー反応または過敏反応（アナフィラキシーなど）を引き起こしている。アレルギー反応または過敏反応を示すすべての患者に対して、本剤の投与を恒久的に中止すること。
(警告, 禁忌, 副作用および副作用「免疫原性」を参照のこと)。

組成・性状

インターロイキン 11 (IL-11) は、造血幹細胞および巨核球前駆細胞の増殖を直接刺激し、血小板産生亢進をもたらす巨核球成熟を誘導する血小板新生成長因子である。IL-11 は、ヒト成長ホルモン、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) およびその他の成長因子からなるヒト成長因子ファミリーのメンバーである。

本剤の有効成分であるオプレルベキンは、遺伝子組み換え技術により、大腸菌 (*E. coli*) 内で合成される。オプレルベキンは、分子量約 19,000 ダルトンの非グリコシル化型タンパク質である。オプレルベキンは、アミノ酸鎖長 177 のポリペプチドであり、アミノ末端のプロリン残基が欠けている点でのみ、アミノ酸鎖長 178 未変性の IL-11 と異なる。オプレルベキンと未変性 IL-11 について、in vitro または in vivo で測定した限りでは、上述の両者の違いにより、生物活性に差は認められていない。

本剤は、オプレルベキン (比活性: 約 8×10^6 Units/mg) 5 mg とともに (添加剤として) グリシン (米国薬局方) 23 mg, リン酸水素ナトリウム七水和物 (米国薬局方) 1.6 mg, リン酸二水素ナトリウム一水和物 (米国薬局方) 0.55 mg を含有する無菌の凍結乾燥粉末の単回使用バイアルとして製剤化されている。注射用滅菌水 (米国薬局方) 1 mL で溶解すると、pH 7.0 で濃度 5 mg/mL の溶液が得られる。

臨床薬理

本剤の主要な造血活性は、巨核球形成および血小板新生の刺激である。本剤は、(人工的に) 造血障害を起こした動物モデル (中等度から重度に骨髄抑制したマウスおよびヒト以外の霊長類を含む) において強力な血小板新生活性を示している。これらの動物モデルでは、対照群よりも本剤投与群に血小板数の最低値の改善と血小板の回復の促進が認められた。

前臨床試験では、in vivo で本剤を投与中に産生される成熟巨核球が超微細構造的に正常であることが明らかになっている。本剤に反応して産生された血小板は、形態的かつ機能的に正常であり、その寿命は正常であった。

IL-11 は、動物において、腸の上皮成長 (消化管病変の治癒促進) の制御、脂肪生成の阻害、急性期タンパク質合成の誘導、マクロファージによる炎症促進性サイトカイン産生の阻害、破骨細胞形成および神経形成の刺激などの非造血性の活性を有することも明らかになっている。動物で観察された非造血性の病理学的変化は、腱および関節包の線維症、骨膜の肥厚、視神経乳頭浮腫、胎児毒性である (使用上の注意「小児等への投与」および使用上の注意「妊娠カテゴリーC」を参照のこと)。

IL-11 は、骨髄間質細胞によって産生され、シグナル伝達物質 gp130 を共有するサイトカインファミリーの一つである。初代骨芽細胞および成熟破骨細胞は、IL-11 受容体 (IL-11R アルファ) mRNA と gp130 mRNA の両方を発現する。造骨細胞と骨吸収細胞はともに、IL-11 の標的となる可能性がある(1)。