

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

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)で使用することを旨とする臨床試験である。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。

2014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。

2014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。

2014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。

2014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。

2014年11月25日、厚生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。

2015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、指導を受けた。

厚生労働省から指導を受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ー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. フレーパ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. 銭瑤子, 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-GlcNAc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)値と血清パラオキソナーゼ-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, 葎山稔, 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, 葎山稔. 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, 葎山稔. 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 製剤オブ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。海外においてオブレルベキン 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)患者へのオブ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)施行時にオブレルベキン 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、オブ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 施行時にオブレルベキン 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 ~ の基準を満たしている
来院時、12 誘導心電図上、ST が上昇している
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
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

オブレルベキン

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ブ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 TIMI0 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：オブレルベキン(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、海外においてオブレルベキン 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。

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。

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。

～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、オプ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、オプレルベキンの投与中止により回復した。

概して、オプレルベキン 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。オプ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：オプ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、オプレルベキンは血小板増加作用を有するが、本試験でのオプレルベキン投与は 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 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 葭山 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制度の承認取得をめざして、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、また、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 μg/kgの3用量。

目標登録症例数：

コントロール群(0 μg/kg)：20症例

低用量群(12.5 μg/kg)：20症例

高用量群(25 μg/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)

1-2. 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9,000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]
(オブレレベキン)

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ブレレベキンは、遺伝子組み換え技術により、大腸菌 (*E. coli*) 内で合成される。オブレレベキンは、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。オブレレベキンは、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。オブレレベキンと未変性 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、オブレレベキン（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、リン酸水素二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)。

薬物動態

健康成人被験者および化学療法を受けている癌患者を対象とした試験で本剤の薬物動態が評価されている。健康な男性 18 例に 50 mcg/kg の用量で本剤を単回皮下投与した 1 件の試験では、本剤投与後 3.2 ± 2.4 時間 (T_{max}) の時点で、最高血清濃度 (C_{max}) [17.4 ± 5.4 ng/mL (平均値 \pm S.D.)] に達した。消失半減期は、 6.9 ± 1.7 時間であった。健康被験者 24 例に 75 mcg/kg の用量で本剤を単回で皮下投与および静脈内投与した 2 件目の試験では、薬物動態プロファイルは男女間で同程度であった。本剤の絶対的バイオアベイラビリティは、80%を超えていた。化学療法を受けている癌患者に本剤を 25 および 50 mcg/kg の用量で反復皮下投与した 1 件の試験では、本剤は(体内に)蓄積せず、反復投与後に本剤のクリアランスは阻害されなかった。

ICE (イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド) 化学療法を受けている小児患者 (生後 8 カ月から 18 歳) 43 例と成人患者 1 例に、25 ~ 125 mcg/kg/日の用量で本剤が投与された。小児患者 40 例のデータの解析から、小児患者における本剤の C_{max} 、 T_{max} および消失半減期が、成人の場合と同程度であることが明らかになった。50 mcg/kg の用量で本剤の投与を受けた小児患者 (生後 8 カ月から 18 歳) における濃度 時間曲線下面積 (AUC) の平均値は、同用量で本剤の投与を受けた健康成人の値の約半分であった。得られたデータは、小児において本剤のクリアランスが年齢の増加とともに低下することを示唆している。

20 ~ 79 歳の健康な男性および女性成人 48 例 (18 例が 65 歳以上) に、50 mcg/kg の用量で本剤が単回皮下投与された。本剤の薬物動態プロファイルは、65 歳以上の被験者と 65 歳未満の被験者との間で同程度であった。

ラットを用いた前臨床試験では、放射性標識した本剤は血清から急速に消失し、(血液が)よく灌流する臓器に分布した。腎臓が本剤の主要な排泄経路であった。本剤の未変化体の量は尿中では少なく、本剤が排泄される前に代謝されることを示していた。1 件の臨床試験では、重度の腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満) に本剤が単回投与された。その結果、 C_{max} と AUC の平均値 \pm S.D. はそれぞれ、 30.8 ± 8.6 ng/mL と 373 ± 106 ng·hr/mL であった。当該試験では、腎機能が正常な対照被験者と比較して、重度の腎機能障害患者の C_{max} の平均値は 2.2 倍高く、AUC の平均値は 2.6 倍高かった (95%信頼区間: 1.7% ~ 3.8%)。重度の腎機能障害患者における本剤のクリアランスは、腎機能が正常な被験者の値の約 40%であった。消失半減期の平均値は、重度の腎機能障害患者と腎機能が正常な被験者との間で同程度であった。

腎機能の程度が異なる 24 例を対象とした 2 件目の臨床試験も実施され、1 件目の試験の結果が確認された。50 mcg/kg の用量で本剤が無作為に単回で皮下投与および静脈内投与された。腎機能障害の程度が増すにつれて、本剤の AUC は増加したが、(消失)半減期は変化しなかった。腎機能障害患者 6 例の C_{max} と AUC の平均値 \pm S.D. はそれぞれ、 23.6 ± 6.7 ng/mL と 373 ± 55.2 ng·hr/mL であり、一方、腎機能が正常な被験者 6 例の値はそれぞれ、 13.1 ± 3.8 ng/mL と 195 ± 49.3 ng·hr/mL であった。本剤の静脈内投与後は、曝露量には同程度の増加が認められた。

薬物動態試験では、腎機能の低下につれて、オプレルベキンへの全曝露量が増加することが示唆されている。このことから、重度の腎機能障害患者に対しては、本剤の投与量を 50%減量することが妥当である (**使用上の注意「腎機能障害患者への投与」**および**用法・用量**を参照のこと)。これよりも腎機能低下の程度が小さい患者に対しては、減量の必要はない。

薬力学

骨髄抑制が認められない癌患者に本剤を投与した 1 件の試験では、本剤を 14 日間連日皮下投与した結果、用量依存的に血小板数が増加した。本剤の投与開始後 5 ~ 9 日の間に血小板数は、ベースライン値に対して増加し始めた。投与中止から 7 日後まで血小板数は継続して増加し、その後 14 日以内にベースライン値に戻った。本剤の投与に関連して、血小板の反応性 (ADP に反応する血小板活性化ならびに ADP、エピネフリン、コラーゲン、リストセチンおよびアラキドン酸に反応する血小板凝集により測定) に変化は認められていない。

健康志願者を対象とした 1 件の無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、本剤の投与を受けた被験者に 20%

を超える平均血漿量の増加が認められ、本剤の投与を受けたすべての被験者に、10%以上の血漿量の増加が認められた。赤血球量は、(繰り返し瀉血することにより)本剤群とプラセボ群とで同程度減少した。結果として、プラセボ群の被験者と比較して本剤群の被験者では、全血量は約10%増加し、ヘモグロビン濃度は約10%低下した。プラセボ群の被験者と比較して本剤群の被験者では、24時間のナトリウムの平均排出量は減少し、カリウムの平均排出量は増加しなかった。

臨床成績

成人を対象とした2件の無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、一連のサイクルからなるさまざまな骨髄抑制化学療法を単回または複数回繰り返し実施後の重度の血小板減少症の予防を目的として、本剤が検討された。

化学療法誘発性の血小板減少症の既往歴のある患者を対象とした試験

1件の試験では、重度の化学療法誘発性の血小板減少症(血小板数が20,000/ μ L以下と定義される)の発現から回復した患者における血小板輸血の必要性の解消に対する本剤の有効性が評価された。当該試験で、患者は以前に受けたのと同じ化学療法を減量することなくさらに1サイクル受けることになっていた。患者は、基礎疾患としてさまざまな非骨髄性の悪性腫瘍を発症しており、さまざまな投与方法による用量強化化学療法を受けていた。患者は、本剤25 mcg/kg群、本剤50 mcg/kg群またはプラセボ群に無作為に割り付けられた。主要評価項目は、以前に受けたのと同じ化学療法をさらに1サイクル繰り返した際に、患者が1回以上の血小板輸血を必要とするかどうかであった。当該試験では、93例が無作為に割り付けられた。治験薬の投与前に5例が試験を中止した。結果として、修正したintent-to-treat解析には88例が含まれた。本剤50 mcg/kg群およびプラセボ群の結果を表1に要約する。プラセボ群には、化学療法を減量し血小板輸血を回避した1例が含まれる。

表1 試験の結果

	プラセボ群 n=30	ニューメガ 50 mcg/kg 群 n=29
血小板輸血を回避した患者数 (%)	2 (7%)	8 (28%)
血小板輸血を必要とした患者数 (%)	28 (93%)	21 (72%)
血小板輸血回数の中央値 (平均値)	2.5 (3.3)	1 (2.2)

有効性の主要解析では、プラセボ群よりも本剤50 mcg/kg群で多くの患者が血小板輸血を回避した[$p = 0.04$, フィッシャーの正確検定(両側)]。本剤50 mcg/kg群とプラセボ群との間で血小板輸血を回避した患者の割合の差は、21% (95%信頼区間: 2% ~ 40%)であった。本剤25 mcg/kg群の患者の結果は、プラセボ群と50 mcg/kg群の間の中間の結果であった。

用量強化化学療法を受けている患者を対象とした試験

2件目の試験では、重度の化学療法誘発性の血小板減少症の既往がない乳癌患者を対象として、2サイクルの用量強化化学療法期間にわたって、血小板輸血の回避に対する本剤の有効性が評価された。当該試験では、すべての患者が同じ化学療法(シクロホスファミド 3,200 mg/ m^2 およびドキシソルピシン 75 mg/ m^2 の投与)を受けた。すべての患者は、すべてのサイクルで、フィルグラスチム(G-CSF)の併用投与を受けた。患者は、化学療法歴の有無により層別され、本剤50 mcg/kg群またはプラセボ群に無作為に割り付けられた。主要評価項目は、2サイクルの用量強化化学療法において、患者が1回以上の血小板輸血を必要としたかどうかであった。77例が無作為に割り付けられた。13例が2サイクルの用量強化化学療法を完了しなかった。このうち8例のデータは、主要評価項目を評価するには不十分なものであった。当該試験の結果を

表2に要約する。

表2 試験の結果

	全患者 n=77		化学療法歴のない患者 n=54		化学療法歴のある患者 n=23	
	プラセボ群 n=37	ニューメガ群 n=40	プラセボ群 n=27	ニューメガ群 n=27	プラセボ群 n=10	ニューメガ群 n=13
血小板輸血を回避した患者数 (%)	15 (41%)	26 (65%)	14 (52%)	19 (70%)	1 (10%)	7 (54%)
血小板輸血を必要とした患者数 (%)	16 (43%)	12 (30%)	9 (33%)	7 (26%)	7 (70%)	5 (38%)
評価不可能な患者数 (%)	6 (16%)	2 (5%)	4 (15%)	1 (4%)	2 (20%)	1 (8%)

当該試験では、主要評価項目の結果において、本剤を投与された患者、特に化学療法歴のある患者の部分集団に優位性が認められた。4 サイクル連続の化学療法期間まで好中球の回復率に対するいかなる有害作用の証拠も認められないか、赤血球輸血が必要とされることはなく、非盲検下で本剤が継続して投与された。一部の患者では、一連の4 サイクルの化学療法期間中に、輸血、化学療法の減量または治療スケジュールの変更が必要になることなく、血小板数の最低値は絶えず 20,000/ μ L を超えていた。

限られた数の患者を対象として実施された血小板活性化に関する試験では、自発的な血小板活性化の異常またはADPに対する反応異常の証拠は認められなかった。2件のプラセボ対照試験についての非盲検のレトロスペクティブ解析では、本剤 50 mcg/kg 群の 69 例中 19 例 (28%) およびプラセボ群の 67 例中 34 例 (51%) で、出血を含む出血性有害事象が 1 件以上報告された。

骨髄除去的化学療法実施後の患者を対象とした試験

骨髄除去的化学療法および自己骨髄移植後に本剤非投与群 (n=26)、本剤 25 mcg/kg 群 (n=28) または本剤 50 mcg/kg 群 (n=26) に割り付けた、高リスクの乳癌女性患者 80 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照第 2 相試験では、血小板輸血の実施率ならびに好中球および血小板の生着までの時間は、本剤の全投与群とプラセボ群とで同程度であった。当該試験では、プラセボよりも本剤の投与を受けた患者において、浮腫、結膜出血、低血圧および頻脈の発現率が統計的に有意に高いことが明らかになった。

患者の長期フォローアップでは、生存分布および無増悪生存期間は、本剤群とプラセボ群に無作為に割り付けられた患者との間で同程度であった。

効能・効果

本剤の適応症は、重度の血小板減少症のリスクが高い非骨髄性の悪性腫瘍を有する成人患者において、骨髄抑制化学療法実施後の重度の血小板減少症の予防および血小板輸血を必要とする回数の低減である。過去の化学療法サイクル後に重度の血小板減少症を発現したことがある患者において、本剤の有効性が実証された。本剤は、骨髄除去的化学療法実施後の患者には適応とならない (**警告「骨髄除去的化学療法実施後の毒性増大」**を参照のこと)。小児患者では、本剤の安全性および有効性は確立されていない。

禁忌

本剤は、本剤または本剤の成分のいずれかに対する過敏症の既往がある患者には禁忌である (**警告「アナフィラキシーなどのアレルギー反応」**を参照のこと)。

警告

アナフィラキシーなどのアレルギー反応

市販後調査の結果、本剤は、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。本剤を投与する際には、万が一アレルギー反応が生じる場合に備えて適切な予防措置を講じること。さらに、患者は治療を受ける必要がある症状についてカウンセリングを受ける必要がある（**使用上の注意「患者のための情報」**を参照のこと）。報告されている徴候および症状は、顔面、舌または喉頭の浮腫、息切れ、喘鳴、胸痛、低血圧（ショックを含む）、構語障害、意識消失、精神状態変化、発疹、蕁麻疹、潮紅および発熱である。アレルギー反応または過敏反応は、本剤初回投与またはそれ以降の投与後に生じる。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（**枠組み警告**、**禁忌**、**副作用**および**副作用「免疫原性」**を参照のこと）。

骨髄除去的化学療法実施後の毒性増大

本剤は、骨髄除去的化学療法実施後の患者には適応とならない。1件の無作為化プラセボ対照第2相試験で、（当該療法実施後の）本剤の有効性は実証されなかった（**臨床成績「骨髄除去的化学療法実施後の患者を対象とした試験」**を参照のこと）。当該試験では、プラセボ群と比較して、本剤群の患者における浮腫、結膜出血、低血圧および頻脈の発現率は統計的に有意に高かった。

市販後の本剤の使用について、骨髄移植後に本剤の投与を受けた患者で、以下の重度または致命的な副作用が報告されている。体液貯留または体液過剰（顔面浮腫、肺水腫など）、毛細血管漏出症候群、胸水、心嚢液貯留、視神経乳頭浮腫および腎不全。

体液貯留

本剤は、末梢性浮腫、労作性呼吸困難、肺水腫、毛細血管漏出症候群、心房性不整脈および既存の胸水の増悪を招くことがある重篤な体液貯留を引き起こすことが知られている。本剤の投与を受けたことがある患者で、最近の骨髄移植後に、死亡に至ることもある重度の体液貯留が発現したことが報告されている。本剤は、骨髄除去的化学療法実施後の患者には適応とならない（**臨床薬理「薬力学」**、**警告「骨髄除去的化学療法実施後の毒性増大」**、**警告「心血管イベント」**および**警告「希釈性貧血」**を参照のこと）。臨床的に明らかでない血性心不全患者、うっ血性心不全を発現しやすい患者、積極的な水分補給を受けている患者、心不全の既往歴があり代償性が良好で適切な薬物療法を受けている患者、関連疾患により体液貯留を発現する可能性がある患者または体液貯留により本人の疾患が悪化する可能性がある患者に対しては、本剤を慎重に使用すること。

体液貯留は、本剤の投与中止後数日以内に回復する。本剤の投与中は体液バランスを監視する必要がある、適切な医学的管理が推奨される。

長期利尿療法を受けている患者については、体液および電解質の状態を緊密に監視すること。長期利尿療法およびイホスファミドの投与を受けていた本剤投与患者のうち、重度の低カリウム血症を発現した患者が突然死した（**副作用**を参照のこと）。

既存の液貯留（心嚢液貯留または腹水など）を監視すること。医学的に適応とされる場合にはドレナージを検討すること。

希釈性貧血

本剤の投与により、赤血球量の減少を伴わない、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリットおよび赤血球数の中等度（約10%～15%）の低下が認められている。このような変化の主因は、腎臓へのナトリウムおよび水貯留に関連する血漿量の増加（希釈性貧血）である。一般的に、ヘモグロビン濃度の低下は、本剤の投与開始後3～5日以内に始まり、本剤の投与中止後約1週間で回復する（**警告「体液貯留」**を参照のこと）。

心血管イベント

本剤の使用は、心血管イベント（不整脈および肺水腫など）に関連する。心停止が報告されているが、本剤との因果関係は不明である。心房性不整脈の既往歴のある患者に対しては、期待される利益に関して潜在的リスクを考慮した後でのみ、本剤を慎重に使用すること。臨床試験では、50 mcg/kg の用量で本剤の投与を受けた患者の 15%（157 例中 23 例）に心房性不整脈（心房細動または心房粗動）などの心イベントが発現した。不整脈の発現期間は通常短期であり、洞調律への変換は一般的に、自然にまたは心拍数コントロール薬による治療後に生じる。本剤の再投与を受けた患者の約半数（24 例中 11 例）が、再発性の心房性不整脈を発現した。本剤の投与中に心房性不整脈を発現した患者で、脳卒中などの臨床的続発症が報告されている。

不整脈を引き起こすメカニズムは不明である。動物モデルでは、本剤に直接的な催不整脈作用は認められなかった。一部の患者では、心房性不整脈の発現の原因は、体液貯留に関連する血漿量の増加である可能性がある（**警告「体液貯留」**を参照のこと）。

市販後調査では、一般的に本剤の投与開始後 2～7 日以内に心室性不整脈が発現することが報告されている。

神経系イベント

本剤の投与中に心房細動 / 心房粗動を発現する患者で、脳卒中が報告されている（**警告「心血管イベント」**を参照のこと）。脳卒中または一過性脳虚血性発作の既往歴のある患者も上記事象を発現するリスクが高い可能性がある。

視神経乳頭浮腫

臨床試験で、本剤の投与サイクルを繰り返した後に、患者の 2%（405 例中 10 例）で、視神経乳頭浮腫が報告されている。その発現率は、成人 [1%（362 例中 3 例）] よりも小児 [16%（43 例中 7 例）] において高かった。4～13 週間 1,000 mcg/kg の用量で本剤の連日皮下投与を受けたヒト以外の霊長類が、炎症またはその他のいかなる組織学的異常にも関連しない視神経乳頭浮腫を発現した。当該事象は、本剤の投与中止後に回復した。既存の視神経乳頭浮腫患者または中枢神経系に關与する腫瘍患者に対しては、投与中に視神経乳頭浮腫が悪化または発現する可能性があるため、本剤を慎重に使用すること（**副作用**を参照のこと）。視神経乳頭浮腫患者に本剤を投与すると、霧視から失明までの視力の変化および（または）視野欠損が発現する可能性がある。

使用上の注意

一般的注意

化学療法薬の投与終了後 6～24 時間経過して本剤の投与を開始すること。本剤を細胞毒性化学療法薬投与の直前に投与もしくはこれと併用投与した際または予測される（血小板数の）最低値の時点で投与開始した際の安全性および有効性は、確立されていない（**用法・用量**を参照のこと）。

5 日間を超える化学療法または遅延型骨髄抑制と関連する療法（ニトロソウレア、マイトマイシン C などによる療法）を受けている患者については、本剤の有効性は評価されていない。

長期投与

本剤は、推奨される投与スケジュール（**用法・用量**を参照のこと）により、化学療法の実施後 6 サイクルまで安全に投与されている。本剤の長期投与の安全性および有効性は、確立されていない。ヒト以外の霊長類への本剤の連続投与（2～13 週間）では、関節包および腱の線維症、骨膜性骨増殖症の発現が確認されている（**使用上の注意「小児等への投与」**を参照のこと）。上記所見とヒトとの関連性は不明である。

患者のための情報

医療専門家の指示および監督下で本剤を使用すること。しかし、病院または診療の場以外で本剤を使用して

もよいと医師が判断する場合、本剤を投与する者は、本剤の適切な用量、溶解方法および投与方法に関して指導を受けること（**用法・用量**を参照のこと）。自宅での本剤の使用が処方される場合、患者は本剤の適切な廃棄の重要性に関して指導を受け、注射針、注射器、製剤および希釈剤の再使用に対して注意する必要がある。使用済み注射針を廃棄する際には、患者は耐穿刺性の容器を用いる必要がある。

患者には、本剤の投与に関連する重篤で主な副作用（アレルギーまたは過敏反応に関連する症状など）に関する情報を提供すべきである（**枠組み警告**を参照のこと）。患者には、以下の徴候または症状のいずれかがみられた場合、直ちに治療を受けるように助言すべきである。顔面、舌または咽頭の腫脹、呼吸困難、嚥下困難または会話困難、息切れ、喘鳴、胸痛、咽喉絞扼感、頭部ふらふら感、意識消失、錯乱、傾眠状態、発疹、そう痒、蕁麻疹、潮紅および（または）発熱。軽度から中等度の末梢性浮腫および労作性息切れが、本剤の投与から 1 週間以内に発現する可能性があり、投与期間を通じて持続することがある。既存の胸水またはその他の滲出液が認められるかうっ血性心不全の既往歴がある患者には、呼吸困難が悪化した場合には医師に連絡するように助言すべきである（**副作用および警告「体液貯留」**を参照のこと）。本剤の投与を受けるほとんどの患者が、貧血を発現する。患者には、心房性不整脈に起因する症状がみられた場合、医師に連絡するように助言すべきである。妊娠可能な女性患者には、本剤の胎児に対するリスクの可能性について忠告すべきである（**使用上の注意「妊娠カテゴリーC」**を参照のこと）。

検査所見のモニタリング

本剤による治療中は、化学療法の実施前、そして定期的に全血球数のデータを得ること（**用法・用量**を参照のこと）。予測される血小板数の最低値の時点で、また血小板数の十分な回復がみられるまで（最低値が得られた後の血小板数が 50,000/ μ L 以上となるまで）、血小板数を監視すること。

薬物相互作用

本剤を評価する試験に参加したほとんどの患者は、フィルグラスチム（G-CSF）との併用投与を受けた。その際に、G-CSF の活性に対する本剤の有害な作用は認められなかった。ヒトでの臨床使用として、本剤とサルグラモスチム（GM-CSF）との併用投与に関する情報は得られていない。しかし、ヒト以外の霊長類を用いて本剤と GM-CSF とを併用投与した 1 件の試験では、本剤と GM-CSF との間に有害な相互作用は認められず、（GM-CSF との併用により）本剤の薬物動態プロファイルに明らかな変化はみられなかった。

本剤とその他の薬剤との薬物相互作用は十分に評価されていない。本剤の *in vitro* および非臨床の *in vivo* の評価に基づく、既知の P450 酵素の基質との薬物 - 薬物相互作用は予測されないと考えられる。

発癌性、変異原性、生殖能障害（受胎能への影響）

本剤の発癌潜在能を評価する試験は実施されていない。In vitro では、本剤は、さまざまなヒト悪性腫瘍を有する患者から採取した腫瘍コロニー形成細胞の成長を刺激しなかった。In vitro 試験の結果から、本剤は遺伝毒性を示さないことが明らかになっている。これらのデータは、本剤が変異原性を示さないことを示唆している。ヒト用量の 2~20 倍の用量を投与した場合、性周期の延長が指摘されているが、ラットに最大 1000 mcg/kg/日の用量まで本剤を投与した際に、受胎能に対する本剤の影響は認められていない。

妊娠カテゴリーC

妊娠中のラットおよびウサギにヒト用量の 0.2~20 倍の用量で投与した場合、本剤は胚傷害性を示すことが明らかになっている。妊婦を対象とした本剤に関する適切かつ十分に管理された比較対照試験は実施されていない。潜在的ベネフィットが胎児に対する潜在的リスクを上回ると判断される場合にのみ、本剤を妊婦に投与すること。

ラットを用いた受胎能、初期胚発生および出生前後の発生に関する試験、ラットおよびウサギを用いた器官

形成に関する試験（催奇形性試験）で、本剤が検討されている。ラットに対してヒト用量の 2～20 倍の用量（100 mcg/kg/日以上）で、また、ウサギに対してヒト用量の 0.02～2.0 倍の用量（1 mcg/kg/日以上）で本剤を投与した際に、親動物への毒性が認められている。妊娠ラットにおける当該試験の所見は、投与後の一過性の活動性低下および呼吸困難（母動物への毒性）だけでなく、性周期の延長、早期胚死亡の増加および生存胎児数減少であった。さらに、ヒト用量の 20 倍の用量で本剤を投与したラットに、胎児低体重ならびに骨化した仙椎および尾椎数の減少（すなわち、胎児発生の遅延）が認められた。妊娠ウサギにおける当該試験の所見は、糞便/尿排泄量の減少（1 mcg/kg/日の用量で本剤を投与した母動物において認められた唯一の毒性）だけでなく、摂食量の減少、体重低下、流産、胚死亡および胎児死亡の増加ならびに生存胎児数の減少であった。ウサギに対してヒト用量の 0.6 倍までの用量（30 mcg/kg/日）で本剤を投与した際には、催奇形作用は認められなかった。

妊娠および授乳の両方の期間中に、ヒト用量の 2 倍以上（100 mcg/kg/日以上）の母体中毒性量となる用量で本剤を投与したラットの第一世代出生児に発現した有害作用は、新生児死亡率の上昇、授乳 4 日生存率の低下および授乳期間中の体重減少であった。妊娠および授乳の両方の期間中に、ヒト用量の 20 倍の用量（1000 mcg/kg/日）で本剤を投与したラットでは、母動物への毒性および第一世代出生児の成長遅延の結果、第二世代出生児の胎児死亡率は上昇した。

授乳婦への投与

本剤がヒトの乳汁に排泄されるかどうかは不明である。多くの薬剤がヒトの乳汁中に排泄され、本剤により乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、母体への本剤投与の重要性を考慮して、授乳を中止するか本剤の投与を中止するかの判断をすること。

小児等への投与

本剤の安全量および有効量は、小児では確立されていない。1 件の第 1 相単群用量漸増試験では、小児患者 43 例が ICE 化学療法の実施後に 25～125 mcg/kg/日の用量で本剤の投与を受けた。当該試験では、すべての患者が血小板輸血を必要とした。また、対照薬群が設定されていなかったため、当該試験デザインは、本剤の有効性を評価するには不十分であった。小児について予測された有効量（健康成人における有効量に対して観察されたのと同程度の AUC に基づいて予測）は、小児における最大耐量（50 mcg/kg/日）を上回ると考えられる（**臨床薬理「薬物動態」**を参照のこと）。視神経乳頭浮腫は用量制限毒性であり、小児の 16%に発現した（**警告「視神経乳頭浮腫」**を参照のこと）。

小児を対象とした試験でみられた主な有害事象は、頻脈（84%）、結膜充血（57%）、X 線像および心エコーによる心拡大の証拠（21%）、骨膜の変化（11%）であった。これらの事象は、成人よりも小児に高頻度に発現した。上記以外の（小児における）有害事象の発現率は、化学療法を受けている成人患者を対象とした無作為化試験において、50 mcg/kg の用量で本剤が投与された場合の発現率とおおむね同程度であった（**副作用**を参照のこと）。

種々の動物試験の結果から、小児の骨の発生に対する本剤の影響が予測された。100、300 または 1000 mcg/kg/日の用量で 28 日間以上本剤を投与した成長期のげっ歯類には、大腿骨および脛骨の成長板の肥厚が認められた。このような肥厚は、28 日間の非投与期間の後にも完全には消退しなかった。ヒト以外の霊長類を用いた本剤の 1 件の毒性試験では、10～1000 mcg/kg の用量で 2～13 週間本剤の投与を受けた動物に一部可逆的な関節包および腱の線維症ならびに骨膜性骨増殖症が認められた。本剤を複数サイクル投与した小児を対象とした試験では、1 例で大腿骨、脛骨および腓骨の骨幹部に無症候性の層状骨膜反応が認められている。これらの所見と本剤の投与との関係は不明である。成長および発生に対する本剤の長期的な影響を評価する試験は実施されていない。

高齢者への投与

本剤の臨床試験には、若年被験者と比較して本剤に対する反応が異なるかどうかを判断するのに十分な数の 65 歳以上の患者は含まれなかった。1 件の比較対照試験では、さまざまな非骨髄性の悪性腫瘍を有する成人

患者 141 例が、化学療法終了後に 14 日間本剤 50 mcg/kg/日群またはプラセボ群に 2:1 の割合で無作為に割り付けられて皮下投与を受けた。65 歳未満の 106 例において、血小板輸血を必要としなかった患者の割合は、本剤群の方が（プラセボ群よりも）高かった（36.5%と 14.3%）。65 歳以上の 35 例において、血小板輸血を必要としなかった患者の割合は、投与群間で同程度であった（本剤群とプラセボ群でそれぞれ、32%と 30%）。

腎機能障害患者への投与

本剤は、主として腎臓により排泄される。さまざまな重症度の腎機能障害患者を対象として、本剤の薬物動態が検討された。重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満）において、 AUC_{inf} 、 C_{max} および絶対的バイオアベイラビリティは有意に増加した（**用法・用量**を参照のこと）。軽度または中等度の腎機能障害患者では、薬物動態パラメータに有意な変化は認められなかった。本剤の単回投与後の第 2 日に、すべての重症度の腎機能障害患者にヘモグロビン濃度の有意な低下が認められた。第 14 日までヘモグロビン濃度が低下したのは、重度の腎機能障害患者のみであった。腎機能障害患者では、本剤の投与に関連する体液貯留については検討されていないが、当該患者については、体液バランスを注意深く監視すること（**警告「体液貯留」**を参照のこと）。

副作用

さまざまな状況下で臨床試験が実施されているため、ある薬剤を検討する臨床試験で観察される副作用の発現率は、他の薬剤を検討する臨床試験での副作用の発現率と直接比較することはできず、実際に観察される副作用の発現率を反映していない可能性がある。しかし、臨床試験から得られる副作用情報は、薬剤の使用と関連すると考えられる有害事象を特定し、その発現率を概算する根拠となる。

種々の臨床試験で、生後 8 カ月から 75 歳までの 324 例が本剤の投与を受けている。被験者は、1 サイクルの期間を第 1 日から第 28 日として、連続して最大 6 サイクルにわたり、本剤の投与を受けた（小児患者 8 例を含む）。基礎疾患の悪性腫瘍または細胞毒性化学療法の後遺症を除くほとんどの有害事象は軽度または中等度であり、本剤の投与中止後に回復した。

一般に、有害事象の発現率および種類は、本剤 50 mcg/kg 群とプラセボ群とで同様であった。主な重篤な有害事象は、好中球減少性発熱、失神、心房細動、発熱および肺炎であった。主な有害事象は、浮腫、呼吸困難、頻脈、結膜充血、動悸、心房性不整脈および胸水であった。臨床的介入（本剤の投与中止、用量調節または副作用症状の治療を目的とした併用薬の必要性など）に至った主な副作用は、心房性不整脈、失神、呼吸困難、うっ血性心不全および肺水腫であった（**警告「体液貯留」**および**警告「心血管イベント」**を参照のこと）。本剤を投与した患者の 10%以上に発現した有害事象を表 3 に示す。

表 3 有害事象（患者の 10%以上に発現した事象）

器官系 有害事象	プラセボ群 n=67 (%)	50 mcg/kg 群 n=69 (%)
全身系		
浮腫*	10 (15)	41 (59)
好中球減少性発熱	28 (42)	33 (48)
頭痛	24 (36)	28 (41)
発熱	19 (28)	25 (36)
心血管系		
頻脈*	2 (3)	14 (20)
血管拡張	6 (9)	13 (19)
動悸*	2 (3)	10 (14)

表 3有害事象（患者の10%以上に発現した事象）

器官系 有害事象	プラセボ群 n=67 (%)	50 mcg/kg 群 n=69 (%)
失神	4 (6)	9 (13)
心房細動 / 心房粗動*	1 (1)	8 (12)
消化器系		
悪心 / 嘔吐	47 (70)	53 (77)
粘膜炎	25 (37)	30 (43)
下痢	22 (33)	30 (43)
口腔モニリア症*	1 (1)	10 (14)
神経系		
浮動性めまい	19 (28)	26 (38)
不眠症	18 (27)	23 (33)
呼吸器系		
呼吸困難*	15 (22)	33 (48)
鼻炎	21 (31)	29 (42)
咳嗽増加	15 (22)	20 (29)
咽頭炎	11 (16)	17 (25)
胸水*	0 (0)	7 (10)
皮膚および付属器		
発疹	11 (16)	17 (25)
特殊感覚		
結膜充血*	2 (3)	13 (19)

*プラセボ投与患者よりも、ニューメガ投与患者において発現率が有意に高かった。

以下の有害事象も、プラセボ群の癌患者よりも本剤群の癌患者に多く発現した。霧視、錯感覚、脱水、皮膚変色、剥脱性皮膚炎および眼出血。本剤群の患者で重度の無力症の発現率が高かった[本剤群の10例(14%)に対してプラセボ群の2例(3%)]以外は、重度または生命を脅かす有害事象の発現率は、本剤群とプラセボ群とで同程度であった。

本剤群の癌患者2例が突然死した。当該事象は、治験責任医師により、本剤と関連あるかもしれないまたはおそらく関連ありとみなされた。2件の突然死はともに、これまでに高用量のイホスファミドの投与を受けてきており、さらに利尿薬の連日投与を受けていた重度の低カリウム血症患者(カリウム濃度が3.0 mEq/L未満)に発現した(警告「心血管イベント」を参照のこと)。

本剤に関連するその他の重篤な有害事象は、視神経乳頭浮腫および心血管イベント(心房性不整脈、脳卒中など)であった。さらに、小児で心拡大が報告された。

患者の10%以上に発現した以下の有害事象は、本剤群の患者と比較して、プラセボ群の患者で同等または高頻度に発現した。無力症、疼痛、悪寒、腹痛、感染、食欲不振、便秘、消化不良、斑状出血、筋肉痛、骨痛、神経過敏および脱毛症。発熱、好中球減少性発熱、インフルエンザ様症状、血小板増加症および血栓性イベ

ントの発現率，患者ごとに輸血された赤血球の平均単位数，好中球減少症（好中球数が 500 cells/ μ L 未満）の持続期間は，本剤 50 mcg/kg 群とプラセボ群とで同程度であった。

免疫原性

本剤の免疫原性を評価した臨床試験では，181 例中 2 例（1%）が，本剤に対する抗体を発現した。この 2 例のうち 1 例で，バリデートされていない 1 つの試験法により，本剤に対する中和抗体が検出された。これらの抗体が存在する臨床的意義は，不明である。市販後調査では，アレルギー反応（アナフィラキシーなど）の症例が報告されている（**警告「アナフィラキシーなどのアレルギー反応」**を参照のこと）。これらの症例について，本剤に対する抗体の有無は評価されなかった。

試験のデータは，免疫原性試験の結果が本剤に対する抗体陽性とみなされた患者の割合を示しているが，試験法の感度と特異度に大きく左右される。さらに，ある試験法において観察される抗体陽性率は，試料の取扱い，併用薬および基礎疾患などのいくつかの因子の影響を受ける可能性がある。このような理由から，本剤に対する抗体の発現率と他の薬剤に対する抗体発現率との比較では，誤った結論が導かれることがある。

臨床検査値異常

種々の臨床試験で患者から報告された主な臨床検査値異常は，主に血漿量の増加によるヘモグロビン濃度低下であった（**警告「体液貯留」**を参照のこと）。血漿量の増加は，アルブミンおよびその他のいくつかのタンパク質（トランスフェリン，ガンマグロブリンなど）の血清中濃度の低下とも関連する。臨床症状を伴わないカルシウムの減少が同時に起こることが実証されている。

患者に本剤を連日皮下投与した結果，血漿フィブリノゲンは 2 倍増加した。その他の急性期タンパク質も増加した。本剤の投与を中止後，これらのタンパク質の濃度は正常値に戻った。患者のフォン・ヴィルブランド因子（vWF）濃度は上昇したが，vWF マルチマーパターンは，本剤の投与を受けた健康被験者にみられる正常なものであった。

市販後報告

市販後に生じる有害反応は，規模が不確かな集団から自発的に報告されるため，その発現頻度を確実に推定したり，薬剤投与との因果関係を確立したりすることが必ずしも可能とは限らない。一般的に，以下の 1 つ以上の因子に基づき，これらの有害反応を医薬品の表示（ラベリング）に含めるという判断がなされる。（1）有害反応の重篤度，（2）報告頻度または（3）本剤との因果関係の強さ。

本剤の市販後使用時に，以下の副作用が報告されている。

- ・ アレルギー反応およびアナフィラキシー/アナフィラキシー様反応
- ・ 視神経乳頭浮腫
- ・ 霧視から失明までの視覚障害
- ・ 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，疼痛および変色）

（**枠組み警告**，**警告**および**禁忌**を参照のこと）

過量投与

本剤は 125 mcg/kg を超える用量で、ヒトに投与されていない。臨床経験は限られているが、成人患者に 50 mcg/kg を超える用量で本剤を投与すると、心血管イベントの発現率が上昇する可能性がある（**警告「体液貯留」**および**警告「心血管イベント」**を参照のこと）。本剤を過量投与した場合、本剤の投与を中止し、毒性徴候について患者を注意深く観察すること（**警告**および**副作用**を参照のこと）。本剤による治療の再開については、個々の患者因子（毒性の証拠、本剤による治療継続の必要性など）に基づいて判断すること。

用法・用量

重度の腎機能障害のない成人に対する本剤の推奨用量は、1日1回 50 mcg/kg である。腹部、大腿部または臀部（自己注射しない場合には上腕部）に本剤を単回注射として皮下投与すること。小児については、本剤の安全量および有効量は確立されていない（**使用上の注意「小児等への投与」**を参照のこと）。

重度の腎機能障害を有する成人患者（クレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満）に対する本剤の推奨用量は、25 mcg/kg である。当該患者に本剤を投与するにあたっては、本人のクレアチニンクリアランス（CLcr）の推定値（mL/分）が必要となる。スポット血清中クレアチニン濃度（mg/dL）を測定し、以下の式から CLcr（mL/分）を推定してもよい。

$$\text{CLcr} \approx \frac{[140 - \text{年齢 (歳)}] \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}} \quad \{\text{女性患者の場合は、0.85 を乗じる}\}$$

化学療法の終了から 6～24 時間後に本剤の投与を開始すること。血小板数を定期的に監視して本剤の至適投与期間を評価すること。最低値の観測後の血小板数が 50,000/ μ L 以上となるまで、本剤を継続投与すること。比較臨床試験では、本剤は各サイクルで 10～21 日投与されている。1 サイクルあたり 21 日を超える本剤の投与は、推奨されない。

次回に計画される化学療法サイクルの開始 2 日以上前に本剤の投与を中止すること。

ニューメガの調製

1. 本剤は、用時溶解して使用する皮下注射用の保存剤を含まない無菌の白色凍結乾燥粉末である。キットに付属のプレフィルドシリンジに充填されている注射用滅菌水（米国薬局方）（保存剤無添加）1.0 mL を用いて、1 バイアル中に含まれる本剤 5 mg を溶解すること。溶解後の本剤溶液は、無色澄明の等張液（pH 7.0）であり、濃度は 5 mg/mL である。溶解後、未使用の本剤溶液についてはすべて廃棄すること。
2. 溶液の調製中、注射用滅菌水（米国薬局方）をバイアルの側面をつたわせて添加し、内容物を緩やかに振り混ぜること。**過度のまたは強い振とうを避けること。**
3. このようにして調製した注射剤について、可能な限り投与前に不溶性微粒子および変色がみられないことを目視で確認すること。不溶性微粒子がみられるか変色がみられる場合、本剤溶液を含むバイアルを使用しないこと。
4. 溶解後 3 時間以内に本剤を投与すること。溶解後の本剤を冷蔵する [2 ~ 8°C (36 ~ 46°F)] か、室温 [25°C (77°F) 以下] で保持してもよい。**溶解後の溶液を凍結または振とうしないこと。**

包装

本剤は、保存剤を含まない無菌の白色凍結乾燥粉末（各バイアルに 5 mg のオブレルベキンを含有）として供給される。本剤は、単回投与用の本剤含有のバイアル 1 本と注射用滅菌水（米国薬局方）1 mL があらかじめ充填された注射器（プレフィルドシリンジ）1 本が入った箱として市販されている。 - NDC 58394-004-08

貯法

凍結乾燥した本剤のバイアルおよびあらかじめ希釈剤を充填した注射器（シリンジ）を含むキットを 2 ~ 8°C（36 ~ 46°F）で冷蔵庫に保管すること。本剤粉末については、遮光して保存すること。**凍結しないこと。**

参考文献

- (1) Du, X. and Williams, D., Interleukin 11: review of molecular, cell biology and clinical use. *Blood*. 1997;89 (11) :3897-3908.

United States Patent Numbers: 5,215,895; 5,270,181; 5,371,193; 6,066,317; 6,143,524; 6,270,757.



本製品の表示ラベルは、更新されていることがある。本製品の最新の添付文書および詳しい情報については、www.wyeth.com にアクセスするか、当社のメディカルコミュニケーション部門（フリーダイヤル：1-800-934-5556）まで問い合わせること。



Wyeth®

Wyeth Pharmaceuticals Inc.
Philadelphia, PA 19101

US Govt. License No. 3

W10439C011
ET01
Rev 03/09

患者のための情報
ニューメガ®

[nu-meg<a]
(オブレルベキン)

処方箋医薬品

患者向けの本添付文書には、自宅でニューメガを注射してもらうか自己注射する患者とその介護者向けの情報および指示が含まれる。新しい情報が追加された場合には、処方を受け取るたびに、この患者向け情報を読む必要がある。患者向けの本添付文書により、あなたの担当医または他の医療提供者との話し合いの代わりとすることはできない。あなたが受けているニューメガによる治療について疑問点がある場合には、担当医と話し合うこと。

ニューメガについて

ニューメガは、体内での血小板（血液細胞の一種）の産生を促進する医薬品である。ニューメガは、ある種の化学療法を受けた患者向けの薬剤であり、血液中を循環する血小板の数が、危険なほどに減少することを予防するために用いられる。血小板数が少なすぎると、深刻な問題が生じ、死亡にさえ至るおそれもある。切り傷を負ったり怪我をした場合に、血液の凝固を促進するために、血小板は必要である。血小板数が非常に少ない人は、あざがでやすく、切り傷を負ったり怪我をした場合に出血をコントロールできない（止血できない）ことがある。血小板数が非常に少ない患者は、他人から提供された血小板を投与される（血小板輸血）ことが多い。ニューメガにより、化学療法実施後の血小板輸血の必要性が減少する可能性がある。ニューメガ投与後の血小板数が依然として少なすぎる場合には、担当医が血小板輸血を推奨することがある。

ニューメガについて知っておくべき最も重要な情報

ニューメガには、副作用が起こる可能性がある。このうちいくつかは、重篤なものもある。ニューメガの投与により、起こりうる最も重篤な副作用を以下に挙げる。

- **アレルギー反応**

一部の患者において、ニューメガは、重篤なアレルギー反応を引き起こす可能性がある。重篤なアレルギー反応の徴候は、顔面、舌または咽頭の腫脹、呼吸困難、嚥下困難または会話困難、息切れ、喘鳴、胸痛、咽喉絞扼感、頭部ふらふら感、意識消失、錯乱、傾眠状態、発疹、そう痒、蕁麻疹、潮紅および（または）発熱である。このような徴候または症状が現れた場合、あなたまたはあなたの介護者は、直ちに担当医に連絡する必要がある。

- **心臓障害**

一部の患者において、ニューメガは心臓障害を引き起こす可能性がある。心臓の激しい動悸を感じたり、拍動が速くなったり脈拍が飛ぶのを感じたり、胸痛または息切れが認められる場合、直ちに担当医に連絡すること。心臓障害の既往がある場合、ニューメガによる治療の開始前に担当医にその旨を伝えること。

ウォーターピル（利尿薬）を服用している場合には、利尿薬によって体内からカリウムが失われる可能性があるため、担当医にその旨を伝えること。ニューメガは心臓障害を引き起こす可能性があり、血液中のカリウム値が低すぎるとこのような心臓障害はさらに重篤となるおそれがあるため、このことは非常に重要である。担当医により、あなたの血液中のカリウムの量が検査される。カリウム値が低い場合、これを改善するために、担当医がカリウム補給薬を処方することがある。

- **体内の水分量の増加**

ニューメガにより、体内に水分が貯留し余分な体液によって体重が増加することがある。一部の患者では、体内の水分量の増加により、投薬または入院を必要とする深刻な問題が生じることがある。水分量の少量の増加であれば、ニューメガの投与を中止してから数日以内に通常、症状は治まる。しかし、数日間のうちに急激に体内の水分量が増加した場合、手足の腫脹、浮動性めまい、息切れまたは胸痛がみられことがある。このような場合、肺や心臓の周囲に水がたまっており、重篤な状態である

ことを意味する。心不全の既往があるか水分の貯留を引き起こすおそれのある薬剤を服用中の場合、ニューメガによる治療の開始前に担当医にその旨を伝えること。

- **眼の障害**

ニューメガは、視神経乳頭浮腫と呼ばれる眼の障害を引き起こしたり悪化させる可能性がある。視神経乳頭浮腫は、視神経（眼の神経）の腫脹である。視神経乳頭浮腫により、霧視から失明までの視力の変化が生じる可能性がある。

- **小児へのニューメガの投与**

ニューメガは成人への使用にのみ承認されているため、これまでにニューメガがあなたの子供に処方されている場合、その理由を子供の担当医と話し合う必要がある。小児に本剤を使用する場合のリスクと副作用について、子供の担当医と話し合う必要がある。ニューメガを投与中の小児にみられる副作用の一つが、視神経乳頭浮腫と呼ばれる重篤な眼の疾患であり、神経の腫脹として眼底にみられる。小児の多くには、視神経乳頭浮腫の徴候はみられないかもしれない。あなたの子供が、頭痛または視力障害を訴えた場合、直ちに子供の担当医に連絡すること。これまでに小児にみられたその他の副作用は、心拍が速くなる、眼の充血、心臓の変化、X線上に認められる骨の変化である。

- **以下のいずれかの症状がみられた場合、ニューメガの使用を中止し、担当医または医療提供者に直ちに連絡すること。**

- 息切れまたは呼吸困難
- 胸痛
- 顔面、手または足の腫脹

- 数日間のうちの急激な体重増加
- 胸部から、心臓の激しい動悸または拍動を感じたり、脈拍が飛ぶ（以上、動悸とも呼ばれる）のを感じた場合
- 霧視や失明などの視力の変化

ニューメガの使用前に、処方箋薬、非処方箋薬、ビタミン類および栄養補助食品を含めて使用中のすべての医薬品名を担当医に伝えること。以下のいずれかの状態または医学的問題を有する場合、担当医または医療提供者にその旨を伝えること。

- 妊婦または妊娠を計画している
- 授乳中である
- 心臓障害がある
- 腎疾患がある
- 眼に障害がある

ニューメガを使用すべきではない患者

ニューメガに対するアレルギー反応歴があるかあったと考えられる場合には、ニューメガを使用しないこと。本情報について疑問点がある場合には、担当医に相談すること。

起こりうるニューメガのその他の副作用

よくみられるがそれほど重篤でない副作用は以下のとおりである。

- 体内の水分量のわずかな増加
- 腕および（または）脚部の多少の腫脹
- 歩行または動き回った際の息切れ
- 貧血（赤血球数が少ない）

上記の副作用は、水分貯留によって生じることがある。ほとんどの場合、体内の水分量の増加は、ニューメガの最後の注射から数日後に治まる。上記の副作用は、さらに重篤な状態に進行する可能性があるため、必ず「ニューメガについて知っておくべき最も重要な情報」の項を熟読し理解すること。

担当医に伝えるべきその他の副作用は以下のとおりである。

- 霧視、頭痛または眼の充血
- ニューメガを注射した部位の消失しないすべての腫脹または内出血

他に何らかの問題が生じた場合には、ニューメガに関連すると考えられるかどうかにかかわらず、担当医に連絡すること。

自宅でのニューメガの投与について知っておく必要のある重要な情報

ニューメガの効果を確認するために、担当医はあなたに血液検査を受けるように依頼し、体内の血小板数を測定する。ニューメガの投与開始後、血小板数が増加するまでには10～21日かかることがある。血小板数が増加するまでの期間は、患者によりさまざまである。ニューメガは、すべての患者に効果的であるとは限らず、担当医の指示どおりにニューメガを投与しても、依然として血小板輸血を必要としたり出血がみられることがある。**必ず担当医の指示に従うこと。**

担当医があなたに自宅でニューメガを投与するように推奨した場合、あなたおよび（または）あなたの介護者は、ニューメガの調製方法、ニューメガの投与量、ニューメガの注射方法、注射頻度、各ボトルの未使用分の廃棄方法について指導を受ける必要がある。自宅でニューメガを調製し注射する手順に慣れるまでは、ニューメガを注射しないこと。

重要なことは、いかなる場合にも担当医が処方したよりも多量または少量のニューメガを投与しないことである。ニューメガを過量投与すると、不整脈や水分貯留（心臓や肺の周囲に水がたまるなど）のリスクが生じる可能性がある。誤ってニューメガを過量投与した場合には、直ちに担当医に連絡すること。

注射部位 1カ所での注射部位疼痛を避けるために、必ず毎日、注射部位を変えること。毎日ほぼ同じ時間に注射すること。ある日、ニューメガを注射し忘れた場合、その翌日に追加で注射しようとしてはならない。ニューメガを注射し忘れたことを担当医に伝え、通常どおりに、次に予定されている投与を引き続き実施すること。「**ニューメガの自己投与方法**」の項で、ニューメガの調製方法と注射方法について段階的に説明する。

ニューメガの自己投与方法

ニューメガを調製、注射する前に、以下のすべての指示を注意深く読み、各手順を確実に理解すること。

ニューメガ注射液の調製

1. 最初に、以下の必需品がすべて揃っていることを確認する。

- a. アルコールワイブ（4つ）[[図を参照](#)]
- b. 綿ボール（2つ）[[図を参照](#)]
- c. 注射用の1 mL（1 cc）シリンジ（1本）（目盛り線の入ったプラスチック製チューブ）[[図を参照](#)]
- d. 注射針（2本）[[図を参照](#)]

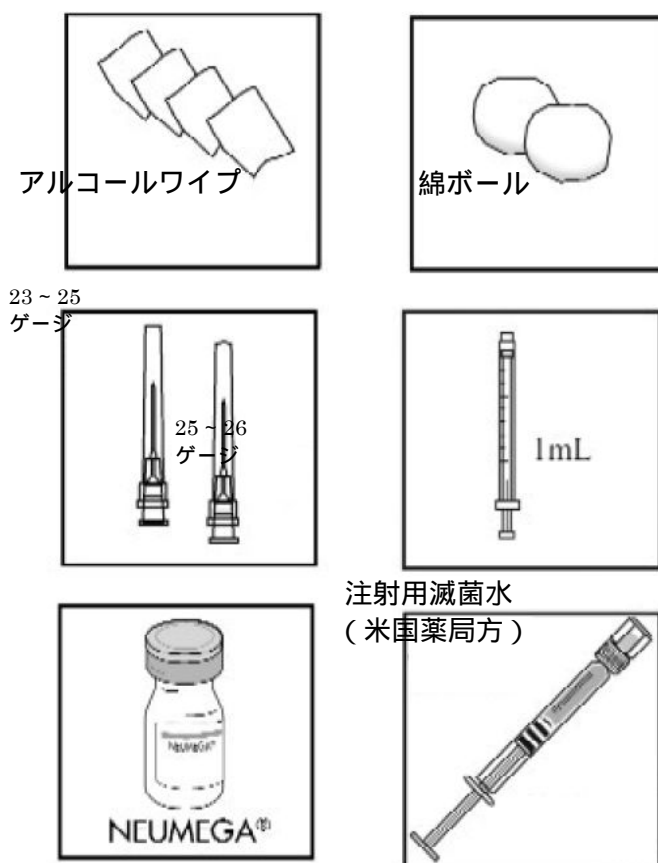
1本の注射針（太さ：23～25ゲージ、長さ： $\frac{3}{4}$ ～1インチ）は、注射用滅菌水（米国薬局方）があらかじめ充填されたシリンジとともに使用する。

もう1本の注射針（太さ：25～26ゲージ，長さ： $\frac{1}{2}$ ～1インチ）は，1 mL（1 cc）シリンジとともに使用する。

- e. 注射針およびシリンジを廃棄するための耐穿刺性の容器（“シャープスコンテナ”）
- f. 以下を含むニューメガキット（1キット）

ニューメガ粉末製剤のボトル [図を参照]

注射用滅菌水（米国薬局方）があらかじめ充填されたシリンジ [図を参照]（以降，プレフィルドシリンジと呼ぶ）



- 2. ニューメガを自己投与するときはそのつど，ニューメガ粉末製剤の新しいボトルと新しいプレフィルドシリンジを使用しなければならない。

ニューメガ粉末製剤のボトルとプレフィルドシリンジに印刷されている有効期限を確認すること。現在の年月がニューメガ粉末製剤のボトルまたはプレフィルドシリンジに印刷されている年月を過ぎている場合（すなわち，ニューメガまたはプレフィルドシリンジの使用期限が切れている場合）には，ニューメガ粉末製剤またはプレフィルドシリンジを**使用しないこと**。ニューメガおよび（または）プレフィルドシリンジの使用期限が切れており，その代替品が必要であることを担当医に知らせること。ニューメガ粉末製剤とプレフィルドシリンジの使用期限が切れていなければ，続いて以下の手順を実施する。

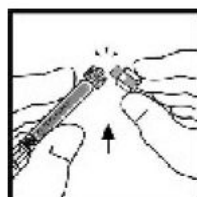
石鹸と水で手を洗う [図を参照]



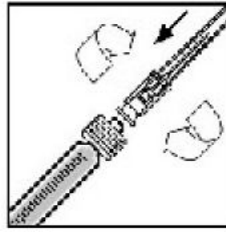
3. “ニューメガ”とラベル表示されたボトルを取り出し，保護キャップを開ける [図を参照] アルコールワipe (滅菌済) で，ボトル上部のゴム製ストッパーを拭く。ボトル上部のゴム製ストッパーの上にアルコールワipeを残しておく。清潔な平面の上にボトルをまっすぐに立てる。



4. 不正開封防止キャップをつけたまま，23～25 ゲージの注射針をパッケージから取り出す。注射針を同じく清潔な平面の上に置く。プレフィルドシリンジを取り出す。シリンジの先端部から不正開封防止キャップを取り除くために，シリンジを一方の手に斜めに保持する [図を参照] もう一方の手で，不正開封防止キャップを上下に動かして開封する [図を参照] ミシン目の入っている部分で開封し，白色のシリンジ先端部を残す。開封後，不正開封防止キャップを取り除き，廃棄する。



5. プレフィルドシリンジを保持したまま，23～25 ゲージの注射針を手取る。キャップを付けたまま，この注射針を時計回りに回転させながらプレフィルドシリンジに取り付けて完全に固定する [図を参照] その後，注射針のキャップをそっと引っ張って取り除き，廃棄するが，注射針に手を触れたり，注射針をどこにも接触させてはならない。重要なのは，感染症を予防するために注射針の滅菌状態を保つことである。



6. ニューメガ粉末製剤のボトルを手に取り、ボトル上部のゴム製ストッパーの上に残しておいたアルコールワイブを取り除く。清潔にしておいたゴム製ストッパーには手を触れないこと。ニューメガのボトルを一方の手で保持しながら、もう一方の手で、注射用滅菌水（米国薬局方）を含むプレフィルドシリンジに取り付けた注射針を、ゴム製ストッパーの中心部を通してボトル内に押し込む。注射用滅菌水（米国薬局方）がニューメガのボトルの壁面を伝って流れるように、ニューメガのボトルの側面に注射針を慎重に配置し、シリンジのピストンをゆっくりと押し込む [図を参照]



7. シリンジからニューメガのボトルに注射用滅菌水（米国薬局方）全量を注入した後に、ゴム製ストッパーから注射針を引き抜く。“**ニューメガの注射**”の項の手順 7に記載のとおり、使用済みの注射針およびシリンジを廃棄する。**注射針に再びキャップをしないこと。**
8. ニューメガ粉末製剤が注射用滅菌水（米国薬局方）にすべて溶解し、ボトル内の溶液が清澄になるまで、ボトルを緩やかに振り混ぜる [図を参照] **ボトルを振とうしないこと。**ニューメガを振とうさせると、本剤がダメージを受けるため、適切な効果が得られないことがある。



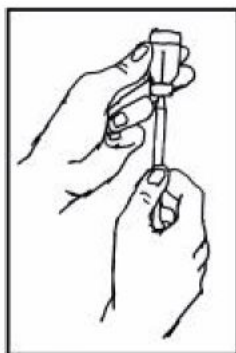
ボトル内の溶液をチェックすること。溶液は、清澄かつ無色でなければならず、粉末やちりを一切含んではならない。溶液が濁っていたり色がついているか、溶液中に粒子がみられる場合には、ニューメガを注射**しないこと**。担当医、看護師または薬剤師に連絡し、使用できないニューメガの処分法について指示を受けること。

ニューメガを注射用滅菌水（米国薬局方）と混合・溶解し、混合・溶解後はできるだけ速やかに使用すること。ニューメガと注射用滅菌水（米国薬局方）を混合・溶解してから、この溶液を使用するまでに3時間以上経過してはならない。ニューメガと注射用滅菌水（米国薬局方）の混合溶液は、ニューメガのボトルに入れたままで室温または冷蔵庫内で3時間まで保存可能である。ボトルを確実に遮光して保存すること。**ニューメガと注射用滅菌水（米国薬局方）の混合溶液をシリンジ内に保存してはならない。**

9. ニューメガ粉末製剤を注射用滅菌水(米国薬局方)に溶解後,新しいアルコールワイプ(滅菌済)で,ボトル上部のゴム製ストッパーを拭き,ボトル上部のゴム製ストッパーの上にアルコールワイプを残しておく。
10. 1 mL (1 cc) のシリンジと 25~26 ゲージの注射針を用意し,パッケージから取り出す。手順 4~6 で説明したように,この注射針を 1 mL (1 cc) シリンジに取り付ける。これは,ニューメガを皮膚に注射するために使用する注射針およびシリンジである。

あなたが投与することになっているニューメガの正しい量を示すシリンジ上の線または数字(担当医または看護師が指示する)の位置まで,ピストンを後ろに引いてシリンジを空気で満たす。

11. ニューメガ溶液のボトルを手に取り,ボトル上部のゴム製ストッパーの上に残しておいたアルコールワイプを取り除く。清潔にしておいたゴム製ストッパーには手を触れないこと。ニューメガ溶液のボトルを一方の手で保持し,ゴム製ストッパーの中心部を通して,ボトル内に注射針を押し込む。シリンジからボトル内に空気を注入する。
12. ボトルとシリンジを逆さまにする。注射針の先端部を溶液内に入れたまま,ピストンをゆっくりと後ろに引く[図を参照]。あなたが投与することになっているニューメガの正しい量を示すシリンジ上の線または数字(担当医または看護師が指示する)の位置まで溶液が達したらピストンを引くのを止める。



13. シリンジ内に気泡が入っていないかどうかをチェックする。シリンジ内に気泡を確認した場合,ピストンを押して気泡をボトル内に押し返す。シリンジ内の溶液は,清澄かつ無色でなければならず,粒子や気泡を一切含んではならない。

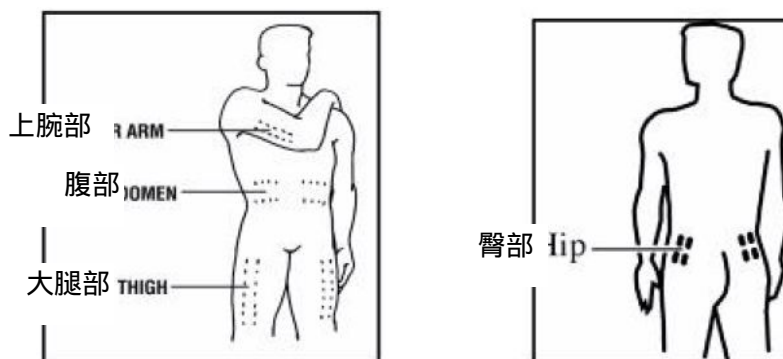
あなたが投与することになっているニューメガの正しい量を示すシリンジ上の線または数字(担当医または看護師が指示する)の位置まで溶液がシリンジ内に満たされているかどうかさらに確認すること。シリンジ内の溶液量が少なすぎる場合には,あなたが投与することになっているニューメガの正しい量を示すシリンジ上の線または数字の位置までピストンを後ろに引く。溶液量が多すぎる場合には,あなたが投与することになっているニューメガの正しい量を示すシリンジ上の線または数字の位置までピストンを押し込む。正しい量であることを確認したら,手順 14に進む。

14. 注射針をボトルから引き抜く。注射針が垂直になるようにしてシリンジを保持し,シリンジの側面を指で軽くたいて,残っている気泡をシリンジの上部に移動させる。
15. シリンジと注射針を垂直になるように保持したまま,ピストンを少しだけそっと押し込んで,シリン

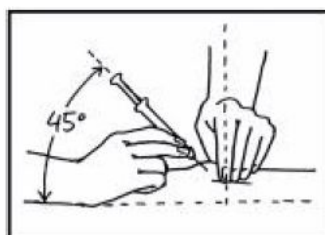
ジ内に残っているすべての空気を注射針を通して外に押し出す。少量の液滴がこぼれても問題ない。**注射針に再びキャップをしないこと。** シリンジを横たえたり、平面に接触させてはならない。

ニューメガの注射

1. 上肢（大腿部）、腹部、臀部または上腕部（自己注射しない場合）の皮膚にニューメガを注射することができる [図を参照]。ニューメガを注射するときはそのつど、これらの場所の一つに注射すること。



2. 自己注射する場所を決めたら、空いている方の手を使って、アルコールワipeで注射部位の皮膚を消毒する。
3. ニューメガ溶液を含む 1 mL (1 cc) シリンジを用意する。注射針とシリンジの取り付け部分の真上を親指と人さし指でダーツを持つ要領で持ち、シリンジを保持する。もう一方の手の親指と人さし指で、皮膚をつまむ。皮膚をつまんで持ち上げた部分が、ニューメガを注射する場所である。皮膚表面に対し 45°の角度で、皮膚に注射針を穿刺する [図を参照]。一方の手でつまんだ皮膚からそっと手を放し、もう一方の手で皮膚に穿刺した注射針を保持する。



4. 空いている方の手で**そっと**ピストンを後ろに引く。シリンジ内に血液が逆流する場合には、ニューメガを注射しないこと。このような状態になったら、シリンジに取り付けた注射針を皮膚から抜き、本項の**手順 7**で後述するように、この注射針およびシリンジを耐穿刺性の容器内に廃棄する。ニューメガの新しいボトル、注射用滅菌水（米国薬局方）があらかじめ充填された新しいプレフィルドシリンジ、新しい 1 mL (1 cc) シリンジ、新しい注射針を用いて、前述したすべての手順を繰り返す必要がある。別の部位にニューメガを注射すること。
5. ピストンを後ろに引いたときに、シリンジ内に血液が逆流しなければ、ピストンをゆっくりと最後まで押しきってニューメガを注射する。
6. 注射針の近くに綿ボールをあてて、皮膚から注射針を引き抜く。注射した部位に 3～5 秒間、綿ボー

ルを押しあてておく。**注射した部位を擦らないこと。**

7. **注射針に再びキャップをしないこと。** シリンジを注射針とともに耐穿刺性の容器（“シャープスコンテナ”）内に廃棄する。“シャープスコンテナ”とは、担当医または薬剤師があなたに提供した特殊な箱または容器のことを指す。

シャープスコンテナは常に、小児の手の届かないところに置くこと。

一杯になった容器を適切に処分する方法については、担当医、看護師または薬剤師の指示を受けること。使用済みの注射針およびシリンジの廃棄に関する特別な州法および地域の条例が制定されていることがある。

シャープスコンテナを家庭ごみとして処分しないこと。また、再利用しないこと。

ニューメガの保存方法

ニューメガ粉末製剤のボトルおよびプレフィルドシリンジを含むキットを冷蔵庫に保存すること。**凍結しないこと。** ニューメガ粉末製剤は、遮光して保存しなければならない。

ニューメガを自己投与するときはそのつど、ニューメガ粉末製剤の新しいボトルと注射用滅菌水（米国薬局方）があらかじめ充填された新しいプレフィルドシリンジを使用しなければならない。ニューメガ粉末製剤のボトルとプレフィルドシリンジには有効期限が印刷されている。有効期限（年月）の過ぎたニューメガまたはプレフィルドシリンジは使用しないこと。

ニューメガ粉末製剤と注射用滅菌水（米国薬局方）を混合・溶解後は、できるだけ速やかに使用しなければならない。ニューメガと注射用滅菌水（米国薬局方）を混合・溶解してから、この溶液を使用するまでに3時間以上経過してはならない。ニューメガと注射用滅菌水（米国薬局方）の混合溶液は、ニューメガのボトルに入れたままで室温または冷蔵庫内で3時間まで保存可能である。ボトルを確実に遮光して保存すること。**ニューメガと注射用滅菌水（米国薬局方）の混合溶液をシリンジ内に保存してはならない。**

ニューメガを自己注射した後は、ニューメガのボトルおよび注射針を取り付けたシリンジを“シャープスコンテナ”内に廃棄すること。

シャープスコンテナを家庭ごみとして処分しないこと。また、再利用しないこと。

処方箋薬についての一般的助言

本薬は、本書に記載されている以外の目的で処方されることもある。ニューメガについて、何らかの疑問点または懸念がある場合には、担当医に相談すること。処方された以外の疾患または処方された患者以外の人に、ニューメガを使用しないこと。



本製品の表示ラベルは、更新されていることがある。本製品の最新の添付文書および詳しい情報については、www.wyeth.com にアクセスするか、当社のメディカルコミュニケーション部門（フリーダイヤル：1-800-934-5556）まで問い合わせること。



Wyeth Pharmaceuticals Inc.
Philadelphia, PA 19101

US Govt. License No. 3

W10439C011

ET01

Rev 03/09

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「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」

機関名 大阪市立大学 大学院医学研究科

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果(発表題目、口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所(学会等名)	発表した時期	国内・外の別
A nitric oxide synthase inhibitor accelerates high fat diet-induced arteriosclerosis in extremely small size minipig, Microminipig. (ポスター)	Izumi Y, Yamaguchi T, Yamazaki T, Kawaguchi H, Tawa M, Shiota M, Tanimoto A, Okamura T, Yoshiyama M, Iwao H.	京都(第18回国際血管生物学会)	2014年4月	国内
Clinical Impact of Drug Therapy Optimization for Heart Failure Using Remote Monitoring in Patients with Cardiac Implantable Electrical Devices. (ポスター)	Takagi M, Sakamoto S, Tatsumi H, Tazawa S, Doi A, Yoshiyama M.	San Francisco, USA (Heart Rhythm Society 2014)	2014年5月	国外
Risk Stratification in Brugada Syndrome: Analysis of Daily Fluctuations in J Wave in Inferolateral Leads and Signal-averaged Electrocardiogram. (ポスター)	Tatsumi H, Takagi M, Sakamoto S, Doi A, Yoshiyama M.	San Francisco, USA (Heart Rhythm Society 2014)	2014年5月	国外
Utility of Combination of T-wave-alternans and Heart rate variability for risk stratification in Brugada syndrome. (ポスター)	Sakamoto S, Takagi M, Tatsumi H, Doi A, Yoshiyama M.	San Francisco, USA (Heart Rhythm Society 2014)	2014年5月	国外
The role of macrophage-derived exosomes in hypertension. (口頭)	Yamaguchi T, Iwao H, Osada-Oka M, Shiota M, Tanaka M, Miura K, Yoshiyama M, Izumi Y.	Athens, Greece (Society of Hypertension/International Society of Hypertension 2014)	2014年6月	国外
Overexpression of VEGF accelerates right ventricular remodeling due to hypoxia in pulmonary arterial hypertension (PAH) model rats. (ポスター)	Nomura A, Tagawa A, Yamaguchi T, Izumi Y, Yoshiyama M, Sen Y, Fujiwara Y, Matsui M, Kato R, Hayashi T.	Athens, Greece (Society of Hypertension/International Society of Hypertension 2014)	2014年6月	国外
フレーバーティにおける血管アンチエイジング効果(ポスター)	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	大阪(日本抗加齢医学会総会)	2014年6月	国内

	川純一			
Risk Stratification in Brugada Syndrome by Using the Combination of T-wave-alternans and Heart Rate Variability. (ポスター)	Sakamoto S, Takagi M, Tatsumi H, Doi A, Yoshiyama M.	東京(日本心電図学会 学術集会)	2014年6月	国内
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(ポスター)	銭瑤子, 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	福岡(日本循環制御医学会総会)	2014年7月	国内
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(ポスター)	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	福岡(日本循環制御医学会総会)	2014年7月	国内
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(ポスター)	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	東京(日本動脈硬化学会総会)	2014年7月	国内
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(口頭)	竹本恭彦, 井口朋和, 則岡直樹, 首藤太一, 葭山稔	東京(日本動脈硬化学会総会)	2014年7月	国内
Athological and Immunohistochemical Findings at Sites of Restenosis and Late Stent Thrombosis after Drug-Eluting Stents. (ポスター)	Masashi N, Naruko T, Sugioka K, Inaba M, Miyazawa T, Kamihata H, Takanashi S, Yoshiyama M, Ueda M.	東京(日本動脈硬化学会総会)	2014年7月	国内
Aortic Arch Calcification on chest X-ray is a simple predictor of Aortic Arch Complex Plaques in patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. (ポスター)	Ito A, Sugioka K, Fujita S, Iwata S, Matsumura Y, Naruko T, Ueda M, Yoshiyama M.	東京(日本動脈硬化学会総会)	2014年7月	国内
Relationship between CHADS2 score and complex aortic plaques by transesophageal echocardiography in patients with nonvalvular atrial fibrillation. (ポスター)	Fujita S, Sugioka K, Iwata S, Matsumura Y, Nakagawa M, Doi A, Takagi M, Ueda M, Yoshiyama M.	東京(日本動脈硬化学会総会)	2014年7月	国内

Serum Levels of High-density Lipoprotein-Associated Paraoxonase-1 Predict Recurrent Cardiovascular Events after Drug-Eluting Stent Implantation in Patients with Stable Angina Pectoris. (ポスター)	Yoshiyama T, Yunoki K, Komatsu R, Haze K, Naruko T, Sugioka K, Nakagawa M, Yoshiyama M, Inaba M, Ueda M.	東京(日本動脈硬化学会総会)	2014年7月	国内
Long-term results of endovascular therapy for below-the-knee lesions in patients with critical limb ischemia in our institution. (ポスター)	Matsuo M, Nishioka H, Katayama H, Kakihara J, Koga Y, Fujimoto K, Kasayuki N, Shimada K, Yoshiyama M.	愛知(日本心血管インターベンション治療学会)	2014年7月	国内
Histological findings of Fibromuscular dysplasia in Optical Coherence Tomography. (ポスター)	Mizutani K, Itoh A, Yunoki K, Komatsu R, Haze K, Naruko T, Yoshiyama M.	愛知(日本心血管インターベンション治療学会)	2014年7月	国内
Exosome-mediated intercellular communication by repetitive remote ischemic conditioning reduces left ventricular remodeling on chronic heart failure. (口頭)	Yamaguchi T, Izumi Y, Yamazaki T, Nakamura Y, Sano S, Hanatani A, Shimada K, Iwao H, Yoshiyama M.	Barcelona, Spain (European Society of Cardiology Scientific Session 2014)	2014年8月	国外
Intermittent hypoxia relevant to sleep apnea increases oxidative stress and accelerates systolic dysfunction in heart failure. (ポスター)	Nomura A, Kato R, Sakamoto A, Ijiri Y, Yamaguchi T, Izumi Y, Yoshiyama M, Tanaka K, Hayashi T.	Barcelona, Spain (European Society of Cardiology Scientific Session 2014)	2014年8月	国外
Repetitive treatment of percutaneous carbon dioxide mist prevents high fat diet-induced arteriosclerosis in extremely small size minipig. (ポスター)	Izumi Y, Yamaguchi T, Kawaguchi H, Tawa M, Yamazaki T, Shiota M, Tanimoto A, Okamura T, Yoshiyama M, Iwao H.	Barcelona, Spain (European Society of Cardiology Scientific Session 2014)	2014年8月	国外
Macrophage-derived exosomes damage endothelial cells in experimental hypertensive models. (ポスター)	Izumi Y, Yamaguchi T, Osada-Oka M, Shiota M, Tanaka M, Sano S, Yoshiyama M, Iwao H.	Barcelona, Spain (European Society of Cardiology Scientific Session 2014)	2014年8月	国外
Long-term follow up results of balloon angioplasty for focal renal artery stenosis in young female patients with renovascular hypertension. (ポスター)	Mizutani K, Itoh A, Yunoki K, Komatsu R, Naruko T, Yoshiyama M.	Barcelona, Spain (European Society of Cardiology Scientific Session 2014)	2014年8月	国外

Vascular functional and morphological alterations in smokers with varenicline therap. (ポスター)	Kobayashi M, Takemoto Y, Norioka N, Suto T, Yoshiyama M.	Barcelona, Spain (European Society of Cardiology Scientific Session 2014)	2014年8月	国外
HFpEF患者の予後予測における好感度トロポニンの有用性(口頭)	Hanatani A, Iwata S, Matsumura Y, Sugioka K, Ehara S, Shimada K, Yoshiyama M.	大阪(日本心不全学会)	2014年10月	国内
The role of exosomes on cardiac hypertrophy. (ポスター)	Yamaguchi T, Izumi Y, Yamazaki T, Yoshiyama M.	大阪(日本心不全学会)	2014年10月	国内
Role of o-linked N-acetyl glucosamine posttranslational modification in intermittent hypoxia-induced cardiac remodeling. (ポスター)	Sasaki M, Nakagawa T, Nomura A, Kato R, Ijiri Y, Yamaguchi T, Izumi Y, Yoshiyama M, Asahi M, Hayashi T.	大阪(日本心不全学会)	2014年10月	国内
Intermittent hypoxia Relevant to sleep apnea increases oxidative stress and accelerates cardiac remodeling in cardiomyopathic hamster. (ポスター)	Muroya M, Nomura A, Kato R, Ijiri Y, Sakamoto A, Yamaguchi T, Izumi Y, Yoshiyama M, Tanaka K, Hayashi T.	大阪(日本心不全学会)	2014年10月	国内
VEGF overexpression and right ventricular remodeling in rats exposed to chronic hypoxia. (ポスター)	Matsui M, Woo E, Katsumata T, Yamaguchi T, Yoshiyama M, Izumi Y, Nomura A, Fujiwara Y, Kato R, Hayashi T.	大阪(日本心不全学会)	2014年10月	国内
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(ポスター)	泉康雄, 山崎貴紀, 中村泰浩, 島田健永, 葎山稔, 岩尾洋	神奈川(日本高血圧学会)	2014年10月	国内
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(口頭)	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, 葎山稔	神奈川(日本高血圧学会)	2014年10月	国内
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(口頭)	北田諒子, 岩田真一, 花谷彰久, 杉岡憲一, 葎山稔	神奈川(日本高血圧学会)	2014年10月	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・ 外の別
Serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids ratio correlates with coronary plaque vulnerability: an optical coherence tomography study.	Hasegawa T, Otsuka K, Iguchi T, Matsumoto K, Ehara S, Nakata S, Nishimura S, Kataoka T, Shimada K, Yoshiyama M.	Heart Vessels	2014年	国外
The strain pattern, and not Sokolow-Lyon electrocardiographic voltage criteria, is independently associated with anatomic left ventricular hypertrophy.	Ehara S, Hasegawa T, Matsumoto K, Otsuka K, Yamazaki T, Iguchi T, Izumi Y, Shimada K, Yoshiyama M.	Heart Vessels	2014年	国外
Prognosis of vulnerable plaque on computed tomographic coronary angiography with normal myocardial perfusion image.	Otsuka K, Fukuda S, Tanaka A, Nakanishi K, Taguchi H, Yoshiyama M, Shimada K, Yoshikawa J.	Eur Heart J Cardiovasc Imaging	2014年	国外
Giant mycotic coronary aneurysm associated with late stent infection.	Nonin S, Hasegawa T, Hirai H, Suehiro S, Yoshiyama M.	Eur Heart J Cardiovasc Imaging	2014年	国外
Insulin resistance is associated with coronary plaque vulnerability: insight from optical coherence tomography analysis.	Iguchi T, Hasegawa T, Otsuka K, Matsumoto K, Yamazaki T, Nishimura S, Nakata S, Ehara S, Kataoka T, Shimada K, Yoshiyama M.	Eur Heart J Cardiovasc Imaging	2014年	国外
Lipid synthesis is promoted by hypoxic adipocyte-derived exosomes in 3T3-L1 cells.	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.	Biochem Biophys Res Commun	2014年	国外
Enhanced expression of hemoglobin scavenger receptor and heme oxygenase-1 is associated with aortic valve stenosis in patients undergoing hemodialysis.	Inaba M, Sugioka K, Naruko T, Yunoki K, Kato Y, Shibata T, Inoue T, Ohsawa M, Yoshiyama M, Ueda M.	Hemodial Int	2014年	国外
Chronic active Epstein-Barr virus infection complicated with multiple artery aneurysms.	Nishimura S, Ehara S, Hanatani A, Yoshiyama M.	Eur Heart J Cardiovasc Imaging	2014年	国外

Serial assessment of arterial stiffness by cardio-ankle vascular index for prediction of future cardiovascular events in patients with coronary artery disease.	Otsuka K, Fukuda S, Shimada K, Suzuki K, Nakanishi K, Yoshiyama M, Yoshikawa J.	Hypertens Res	2014 年	国内
Relationship between CHADS2 score and complex aortic plaques by transesophageal echocardiography in patients with nonvalvular atrial fibrillation.	Sugioka K, Fujita S, Iwata S, Ito A, Matsumura Y, Hanatani A, Doi A, Takagi M, Naruko T, Ueda M, Yoshiyama M.	Ultrasound Med Biol	2014 年	国外
A noninvasive metabolic syndrome model using an extremely small minipig, the microminipig.	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.	J Pharmacol Sci	2014 年	国内
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.	Ogawa H, Matsui K, Saito Y, Sugiyama S, Jinnouchi H, Sugawara M, Masuda I, Mori H, Waki M, Yoshiyama M, Watada H.	Circ J	2014 年	国内
Hydrogen gas attenuates embryonic gene expression and prevents left ventricular remodeling induced by intermittent hypoxia in cardiomyopathic hamsters.	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.	Am J Physiol Heart Circ Physiol	2014 年	国外
Association between chronic kidney disease and thoracic aortic atherosclerosis detected using transesophageal echocardiography.	Matsumura Y, Sugioka K, Fujita S, Ito A, Iwata S, Yoshiyama M.	Atherosclerosis	2014 年	国外
Long-term prognostic impact of the attenuated plaque in patients with acute coronary syndrome.	Okura H, Kataoka T, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Yoshida K.	Heart Vessels	2015 年	国外

Repeated remote ischemic conditioning attenuates left ventricular remodeling via exosome-mediated intercellular communication on chronic heart failure after myocardial infarction.	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.	Int J Cardiol	2015 年	国外
Percutaneous Carbon Dioxide Treatment using a Gas Mist Generator Enhances the Collateral Blood Flow in the Ischemic Hindlimb.	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.	J Atheroscler Thromb	2015 年	国内
Characteristic patterns of the longitudinal and circumferential distribution of calcium deposits by parent coronary arteries observed from computed tomography angiography.	Ehara S, Matsumoto K, Hasegawa T, Otsuka K, Sakaguchi M, Shimada K, Yoshikawa J, Yoshiyama M.	Heart Vessels	2015 年	国外