

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業  
事後評価報告書



## I 基本情報

研究開発課題名:

(日本語) 脳梗塞急性期のアドレノメデュリン静注療法の確立

(英語) A clinical trial of adrenomedullin treatment for patients with acute cerebral infarction

研究開発実施期間:

令和元年4月1日～令和5年3月31日

研究開発代表者氏名:

(日本語) 猪原 匡史

(英語) Ihara Masafumi

研究開発代表者所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・脳神経内科・部長

(英語) National Cerebral and Cardiovascular Center・Neurology・Director

## II 研究開発の概要

tPA 静注療法、血管内治療といった脳梗塞急性期治療の進歩により、閉塞血管の再開通率は 70%~80%と高率となり、多くの患者がその恩恵を受けるようになった。血管内治療の有用性が示されたのは 2015 年であり、その有用性を示すエビデンスは現在も次々と海外から発表されている。しかしながら、依然として脳卒中の死亡者数は年間 11 万人にのぼり、脳梗塞は寝たきりや認知症の主要因であり、その直接コストは年間 1 兆円を優に超える。したがって、今改めて突き付けられている課題は、①急性虚血の組織障害をどのようにして緩和させるのか、②再開した血流を利用してどのように再生医療を実現するか、この 2 点に尽きる。

アドレノメデュリン (Adrenomedullin: AM) は、国立循環器病研究センターの寒川及び宮崎大学の北村らによって、ヒト褐色細胞腫組織から発見された血管作動性ペプチドホルモンである。AM は循環器系臓器を含め、副腎髄質以外の組織でも広く生合成・分泌されており、血管拡張、血管透過性調節、血管内皮のアポトーシス・酸化ストレス抑制、血管平滑筋増殖調節、血管新生など、多彩な生理活性作用を有している。さらに AM は、血管平滑筋細胞への IL-1 や TNF  $\alpha$ 、LPS などの炎症性サイトカイン刺激により、その遺伝子発現が著明に亢進することが知られている。敗血症患者では AM 血中濃度が著明に上昇しており、これらの点から近年 AM と炎症との関連が注目されている。一方、敗血症性モデルマウスへ AM を投与すると、血行動態の改善が認められるだけでなく、血漿中の TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 などの炎症性サイトカインが減少する。AM の血中濃度は、脳血管病変の重症度とも比例しており、AM は脳梗塞に対する生体防御反応を促進する重要なペプチドホルモンであると考えられている。

治療薬としての AM 投与の有効性は各種の動物モデルでも示されている。眞木及び猪原らは、慢性脳低灌流モデルマウス [bilateral common carotid artery stenosis (BCAS) モデル] を用い、AM が血管新生作用やミクログリアの活性化 (炎症) 抑制作用を介して、組織保護作用を発揮することを示した。また、京都大学の宮下らによる中大脳動脈閉塞 (急性虚血) モデルでの AM 投与の有効性や AM 過剰発現マウス (AM-transgenic mice) における脳梗塞軽減効果も報告されている。さらに順天堂大学の宮元らにより、AM 欠損 (AM+/-) マウスにおける虚血耐性の低下も報告されており、脳血管障害における AM の非臨床 proof of concept (POC) は十分に得られていると考えられる。

AM の臨床応用に向け、安全性が問題となるが、そもそも AM はヒトの体内に存在する生理活性ペプチドであるという点が強みである。内因性物質であるため、抗原性が低く、安全性が担保されている。また、すでに炎症性腸疾患、うっ血性心不全、急性心筋梗塞、陳旧性脳梗塞の患者で AM が投与された臨床研究の報告があり、いずれも大きな有害事象は発現していない。健常者を対象とした第 1 相試験も完了し、現在潰瘍性大腸炎を対象とした AM の治験とクローン病を対象とした AM の治験が行われている。よって、既に AM のヒトに対する安全性は確認できていると考えるが、脳梗塞急性期の血管拡張に伴う血圧変動は脳梗塞悪化につながる恐れもあり、また血管新生は出血性脳梗塞の合併につながる可能性もある。そこで、急性期脳梗塞患者を対象とした AM 投与の安全性の評価を主目的とした本治験を行うこととした。

本研究の開始に先立ち、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の RS 戦略相談対面助言 (2019 年 3 月 18 日に実施済) にて指摘された事項を踏まえた上で、統計解析責任者やデータマネジメント責任者等の各責任者と協議し、運営委員会にて第 1.0 版の治験実施計画書を 2019 年 10 月 31 日に完成させた。また、本研究開始後ただちに治験薬の製造を開始し、さらに並行して、国立循環器病研究センターにて EDC 構築やモニタリング業務等の業務委託先の CRO 選定を行った。選定された CRO と契約締結後、2019 年 11 月 25 日に開催された国立循環器病研究センターの治験審査委員会にて治験計画が承認されたため、治験計画届書を最終確定し PMDA へ提出し、2019 年 12 月 2 日に受理された。PMDA からの照会事項等はなく、また治験薬の準備が整ったため、2020 年 1 月 15 日に治験薬を国立循環器病研究セ

ンターに納品し、翌日 1 月 16 日から前半コホートの症例登録を開始した。

本研究計画では、単施設無作為化二重盲検比較試験 (Phase II) を行った。発症 24 時間以内の非心原性脳塞栓症患者を対象とし、前半コホートではアドレノメデュリン群 (投与総量 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,  $n = 20$ ) またはプラセボ群 ( $n = 10$ ) の 2 群に割り付け、後半コホートでは、アドレノメデュリン群 (投与総量 56  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,  $n = 20$ ) またはプラセボ群 ( $n = 10$ ) の 2 群に割り付けた。治験薬の投与期間は 7 日間。主要評価項目は「治療に関連する重篤な有害事象」とし、副次評価項目は、「すべての有害事象」とした。加えて NIH 脳卒中重症度評価スケールと修正ランキンスケールスコアの変化量を有効性評価項目として設定した。

以下治験の経過について記載する。2019 年度 3 月末までに 6 例の登録を終了した。6 例全ての安全性評価期間終了時に第三者のみで構成された独立安全性評価委員会にて中間評価を実施し、治験継続の可否及び年齢上限 90 歳への引き上げ適否を審議する予定となっていたことから、2020 年 4 月 16 日に独立安全性評価委員会にて中間評価 1 を実施した。独立安全性評価委員会にて、治験 (前半コホート) 継続及び年齢上限 90 歳への引き上げをいずれも可と判断されたため、2020 年 4 月 28 日より前半コホート (7 例目以降) の症例登録を再開した。2020 年 10 月 6 日に前半コホート (30 例) の症例登録が完了した。2021 年 1 月 21 日に独立安全性評価委員会にて中間評価 2 を実施し、後半コホートの実施適否の判定を行った。独立安全性評価委員会にて、後半コホートの実施を可と判断されたため、2021 年 1 月 27 日より後半コホートの症例登録を再開し、2021 年 3 月 31 日に後半コホートの 6 例の登録を終了した。前半コホートと同様に、6 例全ての安全性評価期間終了後、独立安全性評価委員会にて、治験 (後半コホート) 継続及び年齢上限 90 歳への引き上げをいずれも可と判断されたため、2021 年 5 月 6 日より後半コホートの症例登録を再開した。2021 年 11 月 14 日に後半コホートの症例登録を完遂。最終症例の最終観察日が 2022 年 2 月 17 日であった。2022 年 6 月 2 日にデータ固定を完了。以後統計解析を行い、総括報告書は 2023 年 3 月 31 日に完成した。

本治験では、前半コホート・後半コホートは共に、発症 24 時間以内の非心原性脳塞栓症患者 30 名から同意を取得し、30 名すべての被験者が適格と判定されて登録され、このうち 20 名が AM 群、10 名がプラセボ群に割り付けられた。両コホート共に、30 名すべての被験者で、割り付けられた治験薬 (AM 又はプラセボ) の投与が開始され、すべての被験者が治験薬投与を完了した。

被験者の年齢の中央値は用量別の 3 群のいずれでも 74.5 歳であり、性別は男性の割合が AM 低用量群及び AM 高用量群で各 75.0% (各 15/20 名)、プラセボ群で 45.0% (9/20 名) であった。rt-PA 療法を実施していない被験者割合は各群で 75.0%~90.0% と高かった。スクリーニング時に意識障害が認められた被験者は AM 低用量群の 3 名及びプラセボ群の 1 名のみ (いずれも意識障害レベルは JCS 1) であった。喫煙歴のない被験者が各群のほぼ半数であった。AM 高用量群の 1 名を除くすべての被験者に既往歴又は合併症が認められた。最も多く報告された既往歴はいずれの群でも虚血性脳血管障害 (一過性脳虚血発作・脳梗塞) であり、各群の 10.0%~30.0% に認められた。最も多く報告された合併症はいずれの群でも高血圧症であり、各群の 90.0%~100.0% に認められた。

本治験の結果については今後国際学会や英語論文で発表される予定である。

It has been a serious problem not only in Japan but worldwide that a large number of elderly patients suffer from cerebrovascular diseases, leading to severe impairment in their activities of daily living. However, current effective treatments are limited to recanalization of major cerebral vessels by tissue plasminogen activator (tPA) and endovascular treatments. There is currently no treatment available to ameliorate acute brain ischemic damage or facilitate cerebrovascular regeneration. Therefore, it is vital to develop novel therapies for treating acute cerebral infarction.

In this proposal, our ultimate aim is to treat cerebral infarcts by administering adrenomedullin. Adrenomedullin is a peptide hormone that is naturally secreted from various tissues and known to have various physiological effects. Several translational research projects in Japan are currently being developed, aiming for the clinical application of adrenomedullin to ulcerative colitis or contrast-induced nephropathy.

We have reported several favorable effects of adrenomedullin on cerebrovascular diseases, including the suppression of inflammation and promotion of both arteriogenesis and angiogenesis. These findings make it a promising candidate for the treatment of acute cerebral infarction. Adrenomedullin also inhibits oxidative stress, preserves white matter integrity, and prevents cognitive decline after chronic cerebral hypoperfusion. We have also demonstrated the safety of combining tPA and adrenomedullin, as most patients with acute cerebral infarction will receive combination therapy once the effectiveness of adrenomedullin is proven.

Based on these findings, we started a clinical trial for acute stroke patients to evaluate the efficacy and safety of adrenomedullin. Enrollment of six cases was completed in 2019. At the end of the safety evaluation period for all six cases, first interim evaluation by an independent safety evaluation committee discussed whether the trial should continue and whether the upper age limit should be raised to 90 years. Enrollment of the first half cohort (cases 7 onwards) resumed on April 28, 2020. The enrollment of the first half of the cohort, consisting of 30 cases, was completed on October 6, 2020. A second interim by the committee judged that the second half of the cohort could proceed, and case enrollment for the second half was started on January 27, 2021. The enrollment of six cases in the second half of the cohort was completed on March 31, 2021. Similar to the first half cohort, a third interim discussed whether the trial should continue and whether the upper age limit should be raised to 90 years. Case enrollment for the second half cohort resumed on May 6, 2021, and was completed on November 14, 2021. The last observation date for the last case was February 17, 2022. Data fixation was completed on June 2<sup>nd</sup>, 2022. Subsequently, statistical analysis was conducted, and the comprehensive report was completed on March 31, 2023.