

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

公開

I 基本情報

研究開発課題名:

(日本語)

破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血に対する開頭クリッピング術と並行した組織型プラスミノゲンアクチベータによる脳槽血腫除去療法の有効性と安全性に関する探索的研究のプロトコル作成

(英語)

Development of a Protocol for an Exploratory Study on the Effectiveness and Safety of Hematoma Removal Therapy in the Cistern using Tissue Plasminogen Activator with Clipping for Ruptured Intracranial Aneurysm Causing Subarachnoid Hemorrhage.

研究開発実施期間: 令和5年4月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 亦野 文宏

(英語) Matano Fumihito

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 日本医科大学付属病院・脳神経外科・講師

(英語) Nippon Medical School Hospital・Neurological Surgery・Senior Assistant Professor

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文：2 ページ以上

英文：1 ページ程度

本研究開発の開発期間中の全体目標は医師主導治験（第 II 相試験）のプロトコル作成と実施の承認及び、第 I 相試験による安全性の確認であり、最終目標は tPA 製剤の脳槽内洗浄目的での使用への薬事承認である。このうち当該研究では、実施中の非臨床試験と本研究開発期間中に並行して実施する第 I 相試験の情報を基に、医師主導治験（第 II 相試験）のプロトコル作成と実施の承認を目指す。近年の医療技術の目覚ましい発達にもかかわらず、くも膜下出血の死亡率や後遺症率は未だに高く過半数を占めるために、アンメットメディカルニーズの代表疾患となっている。くも膜下出血発症後の治療は大きく 3 期に分けられ、まず破裂急性期の再出血を防ぐ外科的治療、次に発症から 2 週間から 3 週間までは血腫に対する炎症反応により誘発される脳血管攣縮に伴う遅発性脳虚血障害に対する内科的治療が行われ、最後にそれ以降の社会復帰に向けたリハビリテーションが挙げられる。また、くも膜下出血後に水頭症を発症した場合には追加の外科的治療介入が行われる。※遅発性脳虚血障害の定義：これまでくも膜下出血後に起こる脳の虚血は、脳血管攣縮という主幹動脈中膜平滑筋層の持続的な収縮によりもたらされる血管内腔狭小化が主な原因とされていた。しかしながら、遅発性脳虚血の原因が脳血管攣縮だけではなく、早期脳損傷と呼ばれるくも膜下出血による脳圧上昇や血腫による酸化ストレス、炎症反応、微小循環障害などにあることがわかってきたため、総じて遅発性脳虚血障害と呼称されている。くも膜下出血の予後規定因子の主要なものの中で医療介入可能であるのは、出血により主に脳槽内に形成された血腫に対する炎症反応の結果生じる脳血管攣縮に起因する脳梗塞等の遅発性脳虚血障害と神経細胞死である。よって、くも膜下出血の発症早期に血腫を効果的に除去する手法が、くも膜下出血の発症後の予後を改善する有効な治療法となり得る。脳動脈瘤破裂に伴うくも膜下出血急性期に開頭クリッピング術による脳動脈瘤の処置と同時に血栓溶解剤として認可されている静注用遺伝子組み換え組織型プラスミノゲンアクチベータ製剤（tPA 製剤；アルテプラゼ）を使用した脳槽くも膜下血腫除去療法は、tPA 製剤を使用せずに脳槽血腫洗浄・除去を行なった開頭クリッピング術よりも多くの血腫を安全かつ効率的に除去できることで、遅発性脳虚血障害の発生率及び程度、神経細胞死を減弱させ予後を改善する可能性がある。よって、既承認薬である tPA 製剤の適応拡大を目指して tPA 製剤を使用した脳槽くも膜下血腫除去療法の予後改善効果を検証するランダム化比較試験の実施を準備計画している。脳槽くも膜下血腫溶解のための tPA 製剤の脳槽内投与は、静脈内投与用の既承認製剤の適用外使用である。そのために、本研究開発全体では適応拡大を目指し、まず当該薬剤を脳槽内に使用した場合の安全性について検証した上でヒストリカルコントロールを用いて有効性についての proof of concept を検討する第 I 相試験を医師主導治験にて行う。その結果を踏まえつつ、当該予算による研究開発では医師主導治験として実施するランダム化比較試験（第 II 相試験）のプロトコルを作成するとともに開発に必要な知財戦略確立や企業との契約を遂行する。研究開発の背景を以下に述べる。遅発性脳虚血障害の発生率は、何らかの神経症状を呈する症候性のものに限っても 5.5%~20%と報告されており、無症候性で画像診断でのみ検出されるものを含めると過半数で生じる（Brami J, et al. Neurosurgery, 2020, Inagawa T, et al. Neurol Med Chir (Tokyo), 2014, Rinaldo I, et al, Neurosurgery, 2019, Wachter D, et al. Neurosurgery, 2011.）。脳血管攣縮の原因はくも膜下腔に漏出した血腫によるものであることが、複数の動物実験により示されてきた。それに基づき 1980~1990 年代に開頭クリッピング術に引き続いた血腫除去の報告があるが、目覚ましい予後改善効果は示せなかった。さらに、大規模研究である ISAT 研究（Molyneux A, et al. Lancet 366 (9488): 809-17, 2005）の結果からも、血腫を除去しないコイル塞栓術との比較で血腫を除去する開頭クリッピング術の優位性が検出されなかったことから、急性期の直接的な血腫除去は治療戦略として妥当なものとは認識されなくなり、現在では薬物治療による脳血管攣縮の予防が主となっている。しかしながら、2022 年に発表された本邦において開頭クリッピング術とコイル塞栓術を比較した全国調査（Irie K, et al. Neurol Med Chir (Tokyo) 15;62(5):231-237, 2022）では、開頭クリッピング術群とコイル塞栓術群では単変量解析では開頭クリッピング術が優位に予後良好と関連し、多変量解析ではわずかに有意差が出なかったが adjusted Odds Ratio 0.82 (95%CI 0.63- 1.07) であり開頭クリッピング術の優位性が示唆された。我々は、開頭術の際の血腫除去が予後を改善した要因ではないかと考えている。これらの背景から、単純な血腫除去によ

る遅発性脳虚血障害の予防によるくも膜下出血症例の予後改善効果は期待できないないし乏しいことは想定されるも、本研究開発で目指す tPA 製剤を使用した積極的な脳槽内の血腫除去による予後改善効果が期待できると考えた。本治療法の内容は、脳神経外科技術の黎明期に一度理論的に有用性があると考えられていた治療法である。しかし、当時は各脳槽へ静脈や周辺構造物を損傷せずに到達する解剖学的知見、手術器具の未発達等により、当該研究開発が目指す血栓溶解薬による脳槽内血腫除去療法の臨床応用は達成できなかった。近年になり、脳槽到達への解剖学的知識と技術の集積、洗浄と吸引を一体となつて行える手術器具や精密な鉗、手術用顕微鏡の技術的進歩などにより血栓溶解薬による脳槽内血腫除去法の臨床応用の可能性が見出されてきた。本研究計画に参加する札幌医科大学病院にて分担者太田らが実施した同効薬剤であるウロキナーゼを用いた先行研究(Ota N, et al, World Neurosurg, 2022)では、くも膜下出血 260 例に対してウロキナーゼを用いた脳槽血腫除去療法を行い、14 例 (5.4%) に遅発性脳虚血障害が発症している。ヒストリカルには遅発性脳虚血障害の発症率は前述のように 5.5~20%と言われており、現在の標準治療での発症よりも低い傾向にあると考えられる。また、脳動脈瘤再破裂は確認されなかったことから、血栓溶解薬を使用するものの十分な安全性が担保出来る処置方法と考えている。しかしながら、ウロキナーゼがその原材料の供給の問題から製造販売中止となったこと、ウロキナーゼを用いた脳槽内洗浄自体も薬事承認を受けたものではないことから、本研究ではウロキナーゼに替わる血栓溶解薬としてアルテプラゼを選択し薬事承認を目指すこととした。血栓溶解薬を使用せず、生理的食塩水や人工髄液のみでの血腫の洗浄、除去も行われているが、くも膜下腔の構造物である脳軟膜、クモ膜柱、クモ膜及び脳動脈静脈と血腫が強固に癒着しているため、これらを損傷せずに血腫を十分に除去するのが困難である。そこで、洗浄液に血栓溶解薬を追加してこれら血腫の癒着した正常構造に吹きかけ、浸潤させることで正常構造と血腫の間を遊離させこれを吸引することで正常構造を破壊しない血腫除去が可能となる。本研究開発目標である第 II 相臨床試験計画の実施のために、本研究開発期間に以下を実施する。(1) 医師主導治験に向けたプロトコル作成 第 II 相試験の研究計画書作成、運営体制整備及びその実施の準備

(2) 第 I 相試験 tPA 製剤の用量設定と血栓除去療法の手技を確立する (3) PMDA との議論・知的財産権確立、企業との交渉 PMDA 対面助言と知財戦略の確立を経て、共同研究企業との交渉を行う。研究開発の将来展望としては以下の通りである。くも膜下出血発症後の血腫に誘発される脳血管攣縮による遅発性脳虚血障害や神経細胞死を予防することで予後が改善することが強く予想される。

そのため、脳血管攣縮による麻痺等の後遺症の軽減や死亡率の低下により、労働力喪失による経済的損失の回避、介護のための社会的支出の軽減、介護のために必要となる労働力の喪失の軽減、くも膜下出血による後遺症による福祉資源の消費の軽減、等で社会への貢献が大きい。また、特にくも膜下出血は若年者や生産年齢層でも発症する脳卒中であり社会復帰率の上昇や、寝たきり患者の減少はより大きな社会的意義があると考えられる。さらに、急速な高齢化社会となっている本邦において、労働力の減少や医療費の増加を抑制可能な治療法の開発を行うことから、本邦において特に社会的成果が大きいと考えられる。

加えて、くも膜下出血に対する脳血管攣縮発症率が開頭術時に使用する tPA 製剤のみで十分に低率となった場合、周術期に使用されている他の高額な脳血管攣縮予防薬の投薬が必要なくなり、くも膜下出血に伴う必要な医療費の低減に貢献する可能性がある。研究開発の目的および内容としては以下の通りである。

tPA 製剤を使用した脳槽内血腫除去療法の安全性を評価する第 I 相試験の実施と並行して、当該研究開発では多施設ランダム化比較試験により tPA 製剤を使用した脳槽血腫除去療法の有効性を評価するための第 II 相プロトコルの作成、運営体制の整備や参加施設の選定を行い PMDA 対面助言を経て令和 6 年度からの第 II 相医師主導治験開始に向けて参加各施設での倫理審査委員会承認取得、治験届提出、JRCT 登録を行う。第 II 相医師主導治験に向けての研究計画書の作成を研究計画作成手順書に沿って行う。研究に必須な Critical to Quality 項目を検討し、研究計画書の骨子を作成する。当該研究に関する運営委員会による議論と統計学者による症例数算定に基づき必要十分な症例数の検討を行う。また、研究計画書のブラッシュアップとリスクに基づくモニタリング等の品質管理文書を作成する。

作成した研究計画書に基づき、関連文書（同意説明文書、モニタリング手順書等）を完成させる。第 II 相医師主導治験について、運営事務局、モニタリング施設、統計解析担当者等の運営体制を整備する。また、試験の実施には、洗浄に用いる機器が必要であり、手術手技について実施可能な施設を選定する必要がある。試験期間内に必要な症例数が集積できるように、当該研究で必要となる要件を満たした臨床試験参加施設を選定する。

当該研究開発で作成した研究実施計画書、同意説明文書等関連文書一式をもとに、日本医科大学附属病院薬物治験審査委員会での審査を実施する。また、参加施設が一括審査を希望しない場合には、個々の施設での規定に従い倫理審査を受ける。PMDA 対面助言等を経て医師主導第 II 相試験の治験届を提出する。具体的な成果は以下の通りである。プロトコール作成に必要な運営体制の整備を行い、PMDA との議論結果などを統合して研究実施計画書を作成した。その過程で用量設定のための非臨床試験及び薬剤析出試験を行った。そして、第 I 相試験での用量を決定した。あわせて、第 II 相試験の際に使用する血腫量の評価につき詳細な評価基準や客観的評価法の確立を行った。令和 5 年度、6 年度に複数回実施した PMDA RS 戦略相談の事前対談に基づき、令和 6 年度 3 月に対面助言を行い第 II a 相試験の実施に際してプロトコール確定を終了した。PMDA から治験実施に関する基本的な方針に否定はされておらず、現在第 II a 相試験の準備を行っている。

The overall goal during the development phase of this study is to create and obtain approval for a physician-led trial (Phase II) protocol and to confirm safety through a Phase I trial. The ultimate goal is regulatory approval for the use of tissue plasminogen activator (tPA) formulations to evacuate intracranial hematomas. Based on information from ongoing non-clinical trials and concurrent Phase I trials conducted during the development phase, the study aim is to seek approval for the creation and implementation of a physician-led trial (Phase II).

Subarachnoid hemorrhage (SAH) has high mortality and morbidity rates, which constitute unmet medical needs. Treatment for SAH typically involves surgical intervention to prevent re-bleeding during the acute phase of rupture, immediately followed for 2 to 3 weeks by medical therapy for delayed cerebral ischemia caused by cerebral vasospasm induced by the inflammatory response to the hematoma. Interventions targeting the hematoma mainly formed within the cisterns due to bleeding, which results in delayed cerebral ischemia and neuronal death caused by cerebral vasospasm, are among the major prognostic factors for SAH and are medically actionable. Therefore, effective removal of the hematoma in the early stages of SAH could be a promising therapeutic method to improve prognosis after SAH.

Aiming to expand the indication of tPA formulations approved as thrombolytic agents for use in cerebral aneurysm clipping surgery concurrent with subarachnoid hematoma evacuation, a protocol is being prepared for a randomized comparative trial to verify the prognostic improvement effect of hematoma removal therapy using tPA formulations. Compared with craniotomy clipping surgery for hematoma removal without tPA formulations, the therapy using tPA formulations for subarachnoid hematoma evacuation alongside aneurysm clipping surgery may safely and efficiently remove more hematoma, thereby improving prognosis by potentially reducing the incidence and severity of delayed cerebral ischemia and neuronal death. In the overall context of this research and development with the aim of expanding the indication, a Phase I physician-led trial will then be conducted to verify the safety of using tPA formulations intracranially, followed by considering the proof of concept for efficacy using historical controls.

Subsequently, a protocol for a randomized comparative trial (Phase II) to be conducted as a physician-led trial will be created on the basis of the Phase I trial results, and the necessary intellectual property strategies and contracts with companies will be established. To create a research implementation plan, we first established the operational structure necessary for protocol development and integrated the results of the Phase I clinical trials and discussions with PMDA. Specifically, we initially examined the appropriate dosage of the drug. Ex-vivo experiments using human blood and drug precipitation tests were conducted in which human blood clots soaked in gauze were subjected to hematoma removal. We found that at a concentration of 4,800 IU/ml, the hematoma was removed from all samples, and dose-dependent hematoma liberation and dissolution were observed. Additionally, we commissioned Shimadzu Techno-Research to dissolve the tPA formulation, Gludopa, in

Arteceleb, its solvent, and conducted an unnecessary particle test to determine if there were any issues with the compounding and dilution methods used in this study. As a preliminary study to ensure the reproducibility of hematoma volume measurement, three radiologists independently measured the hematoma volume to confirm the inter-rater error and validate the measurement results. We also compared the errors in hematoma volume and intracranial contents measured by AI-based automatic correction with those measured by human manual correction and established detailed evaluation criteria and objective evaluation methods. On the basis of the pre-meetings held as part of the PMDA RS strategy consultations, we provided face-to-face advice in March and finalized the protocol for the Phase IIa trial implementation. PMDA did not express any fundamental objections to the conduct of the clinical trial, and we are currently preparing for the Phase IIa trial.