

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) ロメリジン塩酸塩による CADASIL 患者に対する脳虚血イベント再発抑制
(英語) Effect of Lomerizine Hydrochloride on Preventing Recurrence of Cerebral Ischemic Events in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (LOMCAD)

研究開発実施期間: 令和 4 年 4 月 1 日～令和 8 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 尾原 知行
(英語) Tomoyuki Ohara

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 京都府公立大学法人・京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経内科学・教授
(英語) Professor, Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine

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

本研究では、CADASIL の脳虚血イベント再発抑制治療法開発のため、ロメリジン塩酸塩を候補薬剤としてドラッグ・リポジショニングを応用した医薬品の実用化を目指すために、特定臨床研究「ロメリジン塩酸塩による CADASIL 患者に対する脳虚血イベント再発抑制」(略称: LOMCAD 試験、jRCTs051220072) を実施した。

CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, 皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体顕性脳動脈症) は、*NOTCH3* 遺伝子変異を原因として常染色体顕性遺伝形式をとる遺伝性脳小血管病である。CADASIL は厚生労働省指定難病 124 に認定されており、国内の有病率は成人 10 万人あたり 1.20-3.58 人と推定されているが、未診断例は少なくないと考えられている。CADASIL の典型的な臨床経過は、片頭痛が先行し、脳梗塞を繰り返し、ADL の低下、うつ、血管性認知症を特徴とする。脳梗塞は 40 歳から 60 歳の中年期から発症することが多く、脳梗塞を発症すると急速に ADL、認知機能が低下するため、繰り返す脳梗塞の発症抑制が本疾患の治療上最も重要なポイントとなるが、この疾患に対する特定の治療法はまだ開発されていない。通常、脳梗塞再発予防を目的とした抗血小板療法が行われているが、効果についてはエビ

デンスがなく、本疾患に特化した脳梗塞発症抑制治療の開発が必要である。

1999 年に片頭痛を適応として承認されたロメリジン塩酸塩は、脳血管選択的な血管収縮抑制作用を持つカルシウム拮抗剤であり、脳動脈の選択的収縮抑制作用により片頭痛を予防すると共に、動物実験では脳虚血に対する脳保護効果も報告されている。京都府立医科大学脳神経内科におけるロメリジン塩酸塩 10mg/日を 2 年間継続内服した 30 例の観察研究 (Clinical Neuropharmacology 2020;43:146-150) において、内服開始後の脳梗塞発症頻度は内服前の 2 年間と比較して減少の傾向があり、特に、内服開始までの 2 年間に脳梗塞を発症していた 10 名のサブグループ解析を行うと、内服後の再発頻度は 83%減少していた (incidence rate ratio IRR = 0.17, 95% CI: 0.04-0.67)。この観察研究の結果より、ロメリジン塩酸塩が CADASIL 患者における脳梗塞再発抑制効果を示すという仮説を立てた。

本研究では、過去 2 年以内に複数の脳虚血イベントがあった CADASIL 患者を対象とし、多施設共同、単群でヒストリカル対象と比較して、ロメリジン塩酸塩による脳虚血イベント再発抑制の検証を行うことを目的とした特定臨床研究「ロメリジン塩酸塩による CADASIL 患者に対する脳虚血イベント再発抑制」(略称: LOMCAD 試験)を計画した。選択基準は、1) 遺伝子検査で CADASIL と診断された患者、2) 同意取得前 6 ヶ月以内に「症候性脳梗塞、一過性脳虚血発作、又は無症候性の MRI 拡散強調画像(DWI; Diffusion Weighted image)で急性期虚血病巣の検出」があり、かつそれ以前の 2 年以内にも「症候性脳梗塞、一過性脳虚血発作、又は無症候性の頭部 MRI DWI で急性期虚血病巣の検出」が少なくとも 1 回以上あった患者、3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 70 歳以下の患者、4) 臨床試験への参加について、本人もしくは代諾者から文書による同意が得られた患者、の全てを満たすことである。試験治療は登録後にロメリジン塩酸塩 (ミグシス錠 5mg、1 回 1 錠、1 日 2 回) を試験薬として 24 ヶ月間連続投与する。主要評価項目は、試験治療開始後 24 ヶ月間における症候性脳虚血イベントの発症、副次評価項目は 1) 試験治療開始後 24 ヶ月間における症候性脳虚血イベントの発症回数、2) 試験治療開始後 24 ヶ月間における全ての脳虚血イベントの発症、3) 生活自立度スケール modified Rankin Scale (mRS) の推移、である。安全性評価項目は、1) 試験治療開始後 24 ヶ月間における有害事象の発生、2) 非外傷性脳内出血、T2* における微小出血の有無、である。

目標症例数の設定には事前予測分布に基づくベイズ流標本サイズ設計を用いた。京都府立医科大学脳神経内科で遺伝子診断を行い、当科の継続的外来受診によって確実な病歴、神経学的所見、画像所見が得られた 49 例のデータを解析した結果、ロメリジン塩酸塩を投与していない 2 年間に 2 回「症候性脳梗塞、一過性脳虚血発作、又は無症候性の頭部 MRI DWI で急性期虚血病巣の検出」があり、その後 2 年間における、ロメリジン塩酸塩未投与での症候性脳虚血イベントの発症有無を観察できた症例 (11 例) の内、症候性脳虚血イベントが無発症だったのは 4 例 (36.4%) であったことから、本臨床試験での脳虚血イベント無発症率の目標値を 36%と設定した。また、本臨床試験の適格基準を満たし、ロメリジン塩酸塩投与後 2 年間における症候性脳虚血イベントの発症有無を観察できた症例 (8 例) の内、症候性脳虚血イベントが無発症だったのは 5 例 (62.5%) であったことから、本臨床試験で期待される脳虚血イベント無発症確率を 66%と設定し、これを元にデザイン事前分布を設定した。症候性脳虚血イベント無発症確率が、目標値である 36%を上回る事後確率が 0.95 (λ) を超える場合に、本治療が有効であると判断し、想定したデザイン事前分布の下で有効と判断する確率 (γ) を 0.8 以上にするためには 17 例が必要となり、解析除外例を考慮し、目標症例数を 20 例と設定した。

以上よりロメリジン塩酸塩の CADASIL 患者の脳虚血イベント再発抑制効果を検証することを目的とした LOMCAD 試験を立案し、令和 4 年度～7 年度に AMED の支援を受けて実施した。令和 4 年度は水野敏樹を研究開発代表者兼研究代表医師として開始したが、令和 5 年度より研究開発代表者を尾原知行へ変更したことに伴い、水野敏樹を研究総括者、尾原知行を研究代表医師として研究を継続した。本研究では以下の 4 つの研究開発項目を進めた。

(1) 研究実施準備: 研究開発代表者は京都府立医科大学附属病院臨床研究推進センター (CTREC) とともに、LOMCAD 試験の試験実施計画書、説明同意文書、各種手順書等を作成した。また臨床試験業務 (試験調整、データマネジメント、モニタリング、監査) の外部委託機関 (ARO, CRO) を選定し、研究事務局、試験調整事務局を立ち上げた。全国 11 施設を試験実施施設とし、委員 3 名から成る効果安全性評価委員会も立ち上げた。令和 4 年 5 月

18 日に本試験関係者全員を対象にキックオフミーティングを行い、LOMCAD 試験の概要を説明した。本試験は京都府立医科大学臨床研究審査委員会（CRB）での中央一括審査を受け令和 4 年 7 月 22 日に承認され、令和 4 年 8 月 9 日に臨床研究等提出・公開システム（jRCT）にて初回公開された（jRCTs051220072）。令和 4 年 8 月にはデータ収集のための EDC システムが完成し、9 月には本試験関係者専用の Web サイトの運用も開始され研究実施準備が完了した。

（2）研究実施：令和 4 年 11 月 15 日までに全ての試験実施施設の実施許可書が発行され、全ての施設登録が完了した。令和 4 年 9 月 5 日と 9 月 9 日の 2 回、同一内容にて本試験関係者全員を対象にスタートアップミーティングを Web 開催した。各試験実施施設にて症例登録を進め、令和 4 年 11 月 28 日に FPI（First Patient In）を達成し、令和 5 年 11 月 22 日に 24 症例目となる LPI（Last Patient In）を達成し、登録期間として設定した令和 5 年 11 月 30 日までに目標症例数 20 例を達成することができた。各実施医療機関にて試験治療中の観察および安全性情報の収集を実施し、EDC にデータ入力を行った。症例登録に至らなかった 4 施設においては試験終了手続きを行ったが、本領域における専門家として引き続き試験全体進捗についての検討に参加した。令和 5 年 6 月 12 日に効果安全性評価委員会説明会を行い、委員会の開催要件および中間解析手順と方法について委員に説明した。令和 7 年 8 月に最初の登録 10 症例を対象とした中間解析が終了し、8 月 19 日に開催した効果安全性評価委員会で審議され、試験継続可能との判断を受けた。令和 7 年 11 月 13 日に LP0 (Last Patient Out) を完了し、データクリーニングを経て 12 月 26 日にデータ固定を完了した。モニタリングに関しては、事前の取り決め通り、各施設における症例モニタリングと手続きモニタリング、および中央モニタリングが行われた。監査に関しては、令和 4 年 8 月 22 日に試験実施前のシステム監査、令和 5 年 12 月 5 日、京都府立医科大学附属病院にて実施医療機関監査が実施され、いずれも問題がないことが確認された。試験の円滑な進行および品質マネジメントシステムに基づく品質管理目的で、試験事務局および関係する医師、データマネジャー、モニターを交えた定例会議事務局全体での定例会議を初回（令和 4 年 6 月 20 日）から第 52 回（令和 8 年 3 月 23 日）まで開催した。試験開始日令和 4 年 8 月 9 日から 1 年ごとに合計 3 回の定期報告を CRB に行い、それぞれ令和 5 年 9 月 25 日、令和 6 年 9 月 19 日、令和 7 年 9 月 22 日に承認された。

（3）臨床試験終了：統計解析担当者は固定されたデータの統計解析を行い、研究代表者、試験関係医師、研究事務局のレビューを経て、統計解析報告書が完成した。研究代表医師は統計解析報告書に基づいて総括報告書（CSR）案を作成し、令和 8 年 2 月に試験終了時監査により、CSR 案が適正に作成され、本試験の試験成績が正確に反映されていることの確認を受けた。CRB に CSR と終了届書を提出し、令和 8 年 3 月 17 日に承認され、3 月 30 日に jRCT（公開予定日：令和 9 年 3 月 31 日）に受理され、試験終了手続きが完了した。

（4）保険収載：保険収載の対策に関しては、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に未承認薬迅速実用化スキーム対象品目として、CADASIL に対するロメリジン塩酸塩の適応追加に関する要望書を提出し、検討会議を通じた公知申請、あるいは、ロメリジン塩酸塩の製造販売企業への開発要請を得ることを検討している。そのためには、関連学会の協力を得ることが必要であり、日本神経学会、日本脳卒中学会、日本脳血管・認知症学会、日本神経治療学会、日本認知症学会の学術集会及び厚労研究班の班会議にて学会員との LOMCAD 試験の情報共有を行った。ロメリジン塩酸塩の製造販売企業には、安全性情報や試験の進捗状況（FPI、LP0）を適宜共有するとともに、研究代表医師交代に関する連絡を行ってきた。

本臨床試験の研究デザインおよびプロトコルに関しては、関連学会での発表および海外学術誌にて論文発表を行った（Mizuno T, Ohara T, Mizuta I, Naito A, Nakata M, Uno-Kadowaki A, Iwami Y, Watanabe-Hosomi A, Matsuura H, Fukunaga D, Ito-Ihara T, Teramukai S. Study protocol for LOMCAD Trial: Effect of lomerizine hydrochloride to prevent recurrence of cerebral ischemic events in CADASIL patients. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2024 Dec;33(12):108042.）。本臨床試験の結果については、随時、研究分担者とも Discussion を行っており、現在論文化を進めている。

本研究課題は、医療ニーズは高いものの、対象患者の特殊性から採算性が低く、日本で開発された薬剤でありながら製薬企業が適用を拡大してさらなる開発をすることが難しい分野の医薬品であり、ドラッグ・リポジショニ

ングを応用してアカデミアによる医薬品の実用化を目指す臨床開発である。脳卒中治療ガイドライン 2021 では CADASIL では脳出血のリスクが高まることに注意し、脳梗塞予防目的に抗血小板薬の投与を考慮しても良いとされている。ロメリジン塩酸塩に期待される脳梗塞再発抑制作用は、脳血流増加作用であり、従来の抗血小板薬とは異なる作用機序を有している。このため、既存の抗血小板治療に加えてロメリジン塩酸塩を追加投薬することで新たな脳梗塞再発抑制戦略となる可能性がある。また、CADASIL は希少疾患であるが、世界中に分布し、有病率に大きな地域差はない。一方、ロメリジン塩酸塩は本邦でのみ承認・使用されている薬剤である。本研究成果を論文化したうえで、関連学会や患者会、製造販売企業と連携し、規制当局との協議を進めることで、公知申請による適応拡大を目指している。社会実装が実現すれば、CADASIL に対する世界初のエビデンスに基づく再発予防治療として、国内外への展開が期待される。

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is a hereditary cerebral small-vessel disease caused by mutations in the *NOTCH3* gene and inherited in an autosomal dominant pattern. The typical clinical course of CADASIL is characterized by migraine in the early stage, followed by young-onset recurrent cerebral infarcts, leading to a decline in activities of daily living (ADL) and eventually bedridden status, as well as depression and vascular dementia. Cerebral infarcts often begin in middle age, between 40 and 60 years old, and approximately one-third of patients experience two or more cerebral infarcts. ADL and cognitive function decline rapidly after the onset of a cerebral infarction. Although antiplatelet therapy is typically administered to prevent recurrent cerebral infarction, there is no evidence of its efficacy in patients with CADASIL. The development of treatments specifically designed to suppress the recurrence of cerebral infarction is necessary.

Lomerizine hydrochloride, approved in 1999 in Japan for the treatment of migraine, is a calcium channel blocker with a cerebrovascular-selective vasoconstriction-inhibiting effect. It prevents migraines by selectively inhibiting the constriction of cerebral arteries, and animal studies have also reported its neuroprotective effects against cerebral ischemia. In our previous observational study of 30 patients who continuously took 10 mg/day of lomerizine hydrochloride for two years (Clinical Neuropharmacology 2020;43:146-150), the ten patients who had experienced a cerebral infarction in the two years prior to treatment revealed that the recurrence rate after treatment was reduced by 83%.

To evaluate the efficacy of lomerizine hydrochloride in preventing the recurrence of cerebral ischemic events in patients with CADASIL, we planned a multicenter, single-arm study comparing the treatment group with a historical control group. Patients with CADASIL with a history of two or more cerebral ischemic events within the last two years were administered lomerizine hydrochloride (5-mg tablet twice daily) for 24 months. The primary endpoint was symptomatic cerebral ischemic events during the 24-month period. Using our historical data and Bayesian sample size calculation based on a prior predictive distribution, the sample size was set at 20. This trial, named the LOMCAD trial, underwent a centralized review by the Clinical Research Board (CRB) of Kyoto Prefectural University of Medicine and was approved on July 22, 2022. It was first published on the Clinical Research Submission and Disclosure System (jRCT) on August 9, 2022 (jRCTs051220072).

The study was supported by AMED from April 2022 to March 2025. Regarding the study design and protocol of this clinical trial, we have published a paper (Mizuno T, Ohara T, et al., J Stroke Cerebrovasc Dis. 2024;33(12):108042). A total of 24 patients were enrolled. Following last patient out (LPO), the

statistical analysis report was finalized. The comprehensive study report (CSR) and trial completion notification were submitted to the CRB, approved on March 17, 2026, and accepted by jRCT (scheduled publication date: March 31, 2027) on March 30, 2026, thereby completing the trial closure procedures. We are currently preparing the manuscript. With the publication of this study, we plan to collaborate with relevant academic societies and patient groups, work in conjunction with the manufacturer of lomerizine hydrochloride, and consult regulatory authorities to pursue an application for expanded indications for lomerizine hydrochloride. Lomerizine hydrochloride is currently used only in Japan and is not been approved in other countries. If this leads to successful implementation, it has the potential to become a beneficial drug that can be deployed in Japan and globally.

[ここまでを総括報告として AMED のホームページに掲載](#)

