

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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

2. 研究開発代表者： 氏名 葭山 稔 (公立大学法人 大阪市立大学)

3. 研究開発の成果

社会の高齢化と食生活の高栄養化に伴い、虚血性心疾患が増加している。急性心筋梗塞 (Acute myocardial infarction, AMI) は、冠動脈が血栓で閉塞し心筋が傷害を受ける、極めて重篤な虚血性心疾患である。急性期治療として冠動脈形成術 (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) が広く行われるようになり、AMI の急性期予後は格段に改善したが、この治療法には依然大きな unmet needs が残されている。すなわち、AMI に対する PCI 治療では、心筋が虚血から解除されることにより心筋が保護されると同時に、再灌流によって活性酸素が産生され新たに傷害が生じる (再灌流傷害)。この二つの相反する効果の差が臨床効果となるが、実際には、PCI を施行された AMI 症例の 20-30% で心臓に重篤な傷害が残り、慢性期に (将来的に) 心不全を発症すると言われている。従って、AMI に対する PCI 治療において、再灌流傷害を抑制する新規医療技術の開発は、健康寿命の延伸という意味で極めて重要な課題である。これまで我々は、インターロイキン (IL)-6 ファミリーサイトカインが心筋細胞に直接作用し、心筋保護効果を示すことを報告してきた。さらに、虚血再灌流モデルにおいて、IL-6 ファミリーサイトカインの一つである IL-11 を再灌流直前に投与することで再灌流傷害が抑制されることを非臨床試験で明らかにしてきた。本研究は、ヒト IL-11 製剤オプレルベキンを用いて、急性心筋梗塞に対する PCI 時に生じる再灌流傷害を抑制することを機序とする新規心筋保護治療法を提案し、その安全性・有効性に関する Phase IIb 相当の探索的臨床試験 (以下、「本臨床試験」) を行うことを目的としている。なお、オプレルベキンは、米国において、悪性疾患に対する化学療法後の血小板減少症治療薬として承認されている。日本においては、同じ効用で Phase III 試験まで臨床試験が行われたが、承認申請には至っていない。

平成 26-27 年度、本臨床試験を施行する前段階の Phase IIa 相当の臨床試験として、本臨床試験で使用する最大用量のオプレルベキンを ST 上昇型 AMI 症例 2 症例に投与し安全性を確認した。具体的には、ST 上昇型 AMI 症例に対して、冠動脈造影 (CAG) で前下行枝が完全閉塞であることを確認した段階からオプレルベキン 25  $\mu$ g/kg を 3 時間かけて持続静脈注射した。また、同剤の投与と並行して、通常の PCI 治療を施行した。投与後 1 週間の急性期観察期間において予期せぬ有害事象は認められず、また、3 ヶ月後のフォローアップでも慢性期においても心機能の低下は出現しなかった。

以上の結果に基づき、本臨床試験の実施計画書を作成し、試験実施機関である大阪市立大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得た。実施計画の概要 (予定) は以下のとおり：

対象：ST 上昇型 AMI 症例。

試験デザイン：被験者・主要評価項目評価者盲検。プラセボを含めた 3 用量による 3 群並行用量設定試験。多施設共同試験。

主要評価項目：MRI により評価する心筋救済率。

試験薬投与方法：ST 上昇型 AMI 症例で CAG 上、TIMI flow grade が 0 もしくは 1 であることが確認された時点で 3 時間かけて試験薬を持続静脈注射する。試験薬投与と並行して、通常治療である PCI を行う。今後は、先進医療審査委員会の承認を得て、本臨床試験を進める予定である。

4. その他

特になし