

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Life-Style related Diseases including
Cardiovascular Diseases and Diabetes Mellitus

研究開発課題名 : (日本語) 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
(英語) Interleukin 11 (Oprelvekin) Protective Therapy against Ischemic
Myocardial Injury

研究開発担当者 (日本語) 医学研究科 循環器内科 教授 葭山 稔
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Cardiovascular Medicine, Osaka City University Medical
School, Professor, Minoru Yoshiyama

実施期間 : 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月31日

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学医学系研究科 心臓血管外科 教授 澤 芳樹
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Cardiovascular Surgery, Osaka University Graduate
School of Medicine, Professor, Yoshiki Sawa

研究開発分担者 (日本語) 兵庫医科大学 医療統計学 教授 大門貴志
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Biostatistics, Hyogo College of Medicine,
Professor, Takashi Daimon

研究開発分担者 (日本語) 国立循環器病センター 臨床研究室 室長(現 兵庫医科大学 循環器
内科 准教授) 朝倉正紀
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Clinical Medicine and Development, National
Cerebral and Cardiovascular Center, Project leader, Masanori
Asakura

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学医学部附属病院未来医療開発部 特任准教授 中谷大作
所属 役職 氏名: (英語) Department of Medical Innovation, Osaka University Hospital,
Associate Professor, Daisaku Nakatani

研究開発分担者 (日本語) 大阪市立大学医学研究科 薬理学 准教授 泉 康雄
所属 役職 氏名: (英語) Department of Pharmacology, Osaka City University Medical School,
Associate Professor, Yasukatsu Izumi

研究開発分担者 (日本語) 大阪市立大学医学研究科 循環器内科 講師 杉岡憲一
所属 役職 氏名: (英語) Department of Cardiovascular Medicine, Osaka City University
Medical School, Associate Professor, Kenichi Sugioka

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学薬学研究科 臨床薬効解析学 招聘研究員 前田真貴子
所属 役職 氏名: (英語) Laboratory of Clinical Science and Biomedicine, Osaka University
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Invited Researcher,
Makiko Maeda

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学薬学研究科 臨床薬効解析学 教授 藤尾 慈
所属 役職 氏名: (英語) Laboratory of Clinical Science and Biomedicine, Osaka University
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Professor, Yasushi
Fujio

II. 成果の概要 (総括研究報告)

【背景】

社会の高齢化に伴い、循環器疾患の終末像である心不全の患者数が増えている。このような状況は、「心不全パンデミック」とよばれ、医療面においても社会面においても重大な問題になっている。心不全の中でも心筋梗塞後の心不全は薬物治療抵抗性を示すことから特に予後が悪く、その発症予防法の確立は喫緊の課題である。

【目的】

我々は、これまで、IL-6 ファミリーサイトカインのひとつである IL-11 が、虚血再灌流傷害に対して心筋細胞保護効果を有することを見出してきた。ヒト IL-11 製剤は、米国において化学療法後血小板減少症に対する治療薬として使用されていることから、本研究では、先進医療 B 制度のもと、Phase IIb 相当の臨床試験として「急性心筋梗塞に対するヒト IL-11 製剤を用いた心筋細胞保護治療の有効性、安全性に関する臨床試験」を行うことを目的とした。

【成果】

先進医療制度への申請に向け、急性心筋梗塞症例を対象に、本臨床試験「急性心筋梗塞に対するヒト IL-11 製剤を用いた心筋細胞保護治療の有効性、安全性に関する臨床試験」で用いる最大用量で

の Phase IIa 相当の安全性臨床試験を行った。具体的には、前下行枝を責任病変とする急性心筋梗塞症例で、CAG 上 TIMI 0 の 2 症例に対し、PCI と並行して、ヒト IL-11 製剤オプレルベキン 25 µg/kg を 3 時間かけて経静脈投与した。その結果、2 例に関しては予期せぬ有害事象は認められなかった。

Phase IIa 相当の試験の結果を受けて、Phase IIb 相当の探索的ランダム化多施設共同試験として本臨床試験の試験実施計画書を作成した。試験内容の概要は以下の通り；

- ・ 対象：初回 ST 上昇型急性心筋梗塞症例（90 例）
- ・ 割付：IL-11 製剤 25µg/kg 投与群、12.5µg/kg 投与群 vs プラセボ群（各群 30 例）
- ・ 主要評価項目：心臓 MRI 検査により得られる 3 カ月後の心筋救済率
- ・ 盲検性：被験者盲検、主要評価項目評価者盲検
- ・ 試験薬投与方法：PCI 前より 3 時間かけて経静脈投与。（その間通常の PCI 治療を行う。）

本臨床試験の実施に関し、厚生労働省の先進医療審査委員会から指導を仰いだのち、2016 年、12 月先進医療会議より先進医療 B としての承認をいただいた。

【今後の計画】

本臨床試験を実施する。

[Background]

Due to the aging of the society, the patients with heart failure are increasing, designated as the heart failure pandemic. Though heart failure is the terminal stage of almost all the cardiovascular diseases, the prognosis of heart failure after myocardial infarction (MI) is particularly poor, because post-MI heart failure is resistant to pharmacotherapy. Thus, it is urgent to develop a novel therapeutic strategy that prevents the onset of heart failure after MI.

[Aim]

We have been investigating the cardioprotective effects of IL-11, a member of IL-6 cytokine family, against ischemia/ reperfusion injury. As recombinant human IL-11 (rhIL-11) is clinically used for thrombocytopenia after chemotherapy in USA, we are planning to perform the clinical trial equivalent to Phase IIb study, entitled “Interleukin 11 (Oprelvekin) Protective Therapy against Ischemic Myocardial Injury, iOPTIMAL” under the approval as for advanced medical care B.

[Results]

Before the application to an advanced medical care, we performed the clinical study, equivalent to Phase IIa, to evaluate the safety of the maximal dose of rhIL-11 that will be used in iOPTIMAL study. We intravenously administered rhIL-11 at the dose of 25 µg/kg for a period of 3 hours to two patients with the complete occlusion in the LAD, while PCI was routinely performed. As a result, no unexpected adverse events were observed.

Based on these results, described above, we designed iOPTIMAL study as an exploratory trial. The summary of the clinical trial is as follows;

Study population: STEMI, first onset

Randomization: Randomized into 3 groups; 0 µg/kg, 12.5 µg/kg, 25 µg/kg, 30 cases for each group.

Primary endpoint: Myocardial salvage at 3 months, analyzed by cardiac MRI

Blindness: subject-blinded, primary endpoint evaluator-blinded

Mode of administration: Intravenously administered for a period of 3 hours. PCI will be routinely performed during the administration of the test drug.

After the application, we revised the study protocol according to the comments from the review board for advanced medical care. And, finally, iOPTIMAL study was approved as an advanced medical care B in December 2016.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 29 件)

本研究と特に関係が深い論文

1. Nakagawa, M., Owada Y., Izumi, Y., Nonin, S., Sugioka, K., Nakatani, D., Iwata, S., Mizutani, K., Nishimura, S., It, A., Fujita, S., Daimon, T., Sawa, Y., Asakura, M., Maeda, M., Fujio, Y., Yoshiyama, M. Four cases of investigational therapy with interleukin-11 against acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 2016; 31: 1574-1578.

本研究と関連がある論文

2. Hanatani A, Shibata A, Kitada R, Iwata S, Matsumura Y, Doi A, Sugioka K, Takagi M, Yoshiyama M. Administration of tolvaptan with reduction of loop diuretics ameliorates congestion with improving renal dysfunction in patients with congestive heart failure and renal dysfunction *Heart Vessels* 2017; 32: 287-294.
3. Abe Y, Akamatsu K, Furukawa A, Ito K, Matsumura Y, Haze K, Naruko T, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Pre-load-Induced Changes in Forward LV Stroke and Functional Mitral Regurgitation: Echocardiographic Detection of the Descending Limb of Starling's Curve. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; in press. pii: S1936-878X: 30711-30712.
4. Yamaguchi T, Yamazaki T, Nakamura Y, Shiota M, Shimada K, Miura K, Iwao H, Yoshiyama M, Izumi Y. Percutaneous carbon dioxide mist treatment has protective effects in experimental myocardial infarction. *J Pharmacol Sci* 2015; 127: 474-480.
5. 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* 2015; 178: 239-246.
6. 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* 2014; 307: H1626-1633.

その他

7. Mizutani K, Hara M, Ishikawa H, Nishimura S, Ito A, Iwata S, Takahashi Y, Sugioka K, Murakami T, Shibata T, Yoshiyama M. Safety and Efficacy of Simultaneous Biplane Mode of 3-Dimensional Transesophageal Echocardiography-Guided Antegrade Multiple-Inflation Balloon Aortic Valvuloplasty in Patients With Severe Aortic Stenosis. *Circ J* 2017; 81: 748-754.
8. Nonin S, Iwata S, Sugioka K, Fujita S, Norioka N, Ito A, Nakagawa M, Yoshiyama M. Plaque surface irregularity and calcification length within carotid plaque predict secondary events in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2017; 256: 29-34.
9. Sakamoto S, Takagi M, Kakihara J, Hayashi Y, Doi A, Sugioka K, Yoshiyama M. The utility of T-wave alternans during the morning in the summer for the risk stratification of patients with Brugada syndrome. *Heart Vessels* 2017; 32: 341-351.
10. Norioka N, Takemoto Y, Kobayashi M, Makuuchi A, Yoshikawa J, Yamazaki Y, Kamiyama Y, Shuto T, Yoshiyama M. Low-flow mediated constriction incorporated indices as indicators of cardiovascular risk in smokers. *Atherosclerosis* 2016; 251: 132-138.
11. Hayashi Y, Takagi M, Kakihara J, Sakamoto S, Doi A, Sugioka K, Hanatani A, Yoshiyama M. Safety and efficacy of high-rate cutoff and long detection interval ICD programming in secondary prevention patients. *Heart Vessels* 2017; 32: 175-185.
12. Doi A, Takagi M, Fujimoto K, Kakihara J, Hayashi Y, Tatsumi H, Yoshiyama M. Long RP' Tachycardia With Unusual Entrainment Responses: What Is the Mechanism? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016; 27: 1242-1244.
13. Furukawa A, Abe Y, Ito M, Tanaka C, Ito K, Komatsu R, Haze K, Naruko T, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Prediction of aortic stenosis-related events in patients with systolic ejection murmur using pocket-sized echocardiography. *J Cardiol* 2017; 69: 189-194.
14. Sakaguchi M, Hasegawa T, Ehara S, Matsumoto K, Mizutani K, Iguchi T, Ishii H, Nakagawa M, Shimada K, Yoshiyama M. New insights into spotty calcification and plaque rupture in acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. *Heart Vessels* 2016; 31: 1915-1922.
15. Norioka N, Iwata S, Yanagi S, Ishii H, Sugioka K, Kamimori K, Ota T, Di Tullio MR, Homma S, Yoshiyama M. Higher visit-to-visit intra-dialytic blood pressure is associated with the progression of aortic valve stenosis in chronic hemodialysis patients. *Heart Vessels* 2016; 31: 1491-1496.
16. Ishikawa S, Sugioka K, Sakamoto S, Fujita S, Ito A, Norioka N, Iwata S, Nakagawa M, Takagi M, Miki Y, Ueda M, Yoshiyama M. Relationship between tissue Doppler measurements of left ventricular diastolic function and silent brain infarction in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* [in press].
17. 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* 2016; 31: 23-28.
18. Murakami T, Suehiro Y, Nishimura S, Sugioka K, Iwata S, Ito A, Sohgawa E, Mizutani K, Yoshiyama M, Shibata T. Transcatheter closure through transapical access for mitral paravalvular leak after previous trans-septal mitral operation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 65: 289-292.
19. 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* 2016; 31: 508-518.
20. Sugioka K, Takagi M, Sakamoto S, Fujita S, Ito A, Iwata S, Matsumura Y, Nakagawa M, Doi A, Miki Y, Yoshiyama M, Ueda M. Predictors of silent brain infarction on magnetic resonance imaging in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J* 2015; 169: 783-790.
 21. Iwata S, Sugioka K, Fujita S, Ito A, Matsumura Y, Hanatani A, Takagi M, Di Tullio MR, Homma S, Yoshiyama M. Aortic arch atherosclerosis in patients with severe aortic stenosis can be argued by greater day-by-day blood pressure variability. *Atherosclerosis* 2015; 241: 42-47.
 22. Shimamura K, Kubo T, Akasaka T, Kozuma K, Kimura K, Kawamura M, Sumiyoshi T, Ino Y, Yoshiyama M, Sonoda S, Igarashi K, Miyazawa A, Uzui H, Sakanoue Y, Shinke T, Morino Y, Tanabe K, Kadota K, Kimura T. Outcomes of everolimus-eluting stent incomplete stent apposition: a serial optical coherence tomography analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 23-28.
 23. 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* 2015; 22: 38-51.
 24. 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* 2014; 237: 301-306.
 25. Nishimura S, Ehara S, Hanatani A, Yoshiyama M. Chronic active Epstein-Barr virus infection complicated with multiple artery aneurysms. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 1255.
 26. 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* 2014; 37: 1014-1020.
 27. 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* 2014; 40: 2358-2364.
 28. 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* 2014; 126: 168-171.
 29. 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* 2014;18: 632-640.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Gp130 サイトカインと心血管病、口頭、藤尾慈、前田真貴子、朝倉正紀、中谷大作、泉康雄、葭山稔、国際心血管薬物療法学会日本部会 2015/6/20 国内
2. 血小板減少症治療薬 IL-11 から心筋保護薬 IL-11 へ、口頭、前田真貴子、藤尾慈、大和田康子、藤井比佐子、大門貴志、中谷大作、朝倉正紀、泉康雄、葭山稔、日本臨床薬理学会 2015/12/10 国内
3. 急性心筋梗塞に対するヒト IL-11 製剤オペレルベキンをもちいた新規心筋保護治療に関する研究、葭山稔、泉康雄、仲川将志、能仁信一、野元陽太、田村聡一郎、藤尾慈 第36回心筋梗塞研究会 2016/7/2 国内
4. 急性心筋梗塞に対する IL-11 製剤オペレルベキンを用いた心筋保護治療、野元陽太、仲川将志、泉康雄、能仁信一、坂本勇也、水谷一輝、白井信幸、杉岡憲一、高木雅彦、大和田康子、前田真貴子、中谷大作、朝倉正紀、藤尾慈、葭山稔、ポスター、第64回日本心臓病学会学術集会、2016/9/23 国内
5. 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 口頭 藤尾慈、前田真貴子、大門貴志、中谷大作、杉岡憲一、岩田真一、澤芳樹、朝倉正紀、泉康雄、葭山稔 第90回日本薬理学会年会 2017/3/15 日 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

特記事項無し

(4) 特許出願

関連した特許

出願番号 PCT/JP2007/70699 出願日 2007年 10月 24日

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

【特許権者】 国立大学法人大阪大学

【発明者】 東純一、藤尾慈、木村竜介、前田真貴子、有田惇之、尾花理徳、伊藤崇志、福田剛史

US Patent 8,361,966

発行日：2013年 1月 29日

Use of interleukin-11 as therapeutic agent for heart disease

【特許権者】 国立大学法人大阪大学

【発明者】 東純一、藤尾慈、木村竜介、前田真貴子、有田惇之、尾花理徳、伊藤崇志、福田剛史