

Title	急性心筋梗塞に対するインターロイキン11 (IL-11) 製剤を用いた心筋保護治療の臨床試験 (Phase IIa) 実施に関する研究
Author(s)	大和田, 康子
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/56178
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"> 大阪大学の博士論文について をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (大和田康子)	
論文題名	急性心筋梗塞に対するインターロイキン11 (IL-11) 製剤を用いた心筋保護治療の臨床試験 (Phase IIa) 実施に関する研究
論文内容の要旨	
我々の研究室はインターロイキン-6 (IL-6) ファミリーサイトカインによる心筋保護作用の研究を行ってきた。中でも、STAT1/3 の活性化が心筋保護的に作用することを報告してきた。これらのIL-6 ファミリーサイトカインは、個体レベルにおいては強い炎症反応を惹起させてしまうことから、その臨床応用は難しいと判断されてきた。しかしながら、IL-6 ファミリーのひとつであるIL-11 が米国で既に臨床応用されていたことからIL-11 に着目し、虚血再還流動物モデルにおけるIL-11の心筋保護効果を報告してきた。 今回、IL-11 の実用化に向けた臨床試験を計画し、世界で初めての急性心筋梗塞後の心筋保護効果を目的としたFirst in Patient Study を実施した。臨床試験の実施計画においてはプロトコルの作成が重要となる。特に急性心筋梗塞患者における投与は始めてとなることから、安全性の確保と評価を主体とした計画書を作成した。さらに、承認申請を目指して開発を進めるために、厚生労働省およびPMDAとの協議を行いながら実施計画を立てた。米国におけるIL-11 製剤の承認用量用法は、25-50 µg/kg 1日1回 皮下投与である。一方、動物モデルでは再還流直前のbolus投与により心筋保護効果を確認してきた。そのため、既存の経静脈投与における薬物動動態の情報を入手し、さらに心筋保護の有効血漿中濃度を想定したうえで投与量を検討した。 低用量として6 µg/kg、高用量として25 µg/kg を設定し、急性心筋梗塞患者に対し、冠動脈造影による病変確認直後より3時間かけた静脈内持続投与を行った。その結果、低用量2 症例および高用量2 症例の全症例において、安全性に問題はなく、これまで心血管イベントの発症や明らかな心機能の悪化なく経過している。副次評価項目として、クレアチニンキナーゼを経時的に測定し、心臓超音波検査による心機能を評価した。探索的に収集したこれらのデータをもとに、同時期にLAD 領域にPCI を受けたIL-11投与を受けていない患者と比較したところ、慢性期の心機能は、IL-11 投与例においてクレアチニンキナーゼ が高値を示す症例においても顕著な低下を示すことはなかった。しかしながらその理解としては、本試験がプラセボを用いた2重盲検試験ではなく、さらに症例数も非常に少ないことから、安全性の確認としてとどめておくべきであろう。 今回我々は、ドラッグリポジショニングにより、基礎研究から比較的早い段階でPhase IIa 試験を行うことが出来た。本剤にこれまでのサイトカインと異なる結果を期待する理由として、これまでの実験からIL-11はSTAT3を介して心筋保護作用を示すことが示唆されており、治療標的に対するシグナルの違いが挙げられる。さらに、近年その効果の報告が増しているischemic post-conditioning効果においては、STAT3 がその重要な役割を果たしていることが報告されている。これらのことは、現在治療方法がない再灌流傷害の予防を可能にするという点で大きな希望を持たせるものであり、今後の有効性試験の実施が期待される。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (大和田康子)		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教授
	副 査	教授
	副 査	教授
藤尾 慈 上島悦子 斯波真理子		

論文審査の結果の要旨

大和田康子君は、急性心筋梗塞に対するヒトIL-11製剤を用いた新規心筋保護治療の開発に向けて、Phase IIa相当の臨床試験を企画・施行した。その結果、同剤の急性心筋梗塞症例における安全性が確認され、Phase IIb試験のための基礎データを収集し得た。ヒトIL-11製剤は、米国においては化学療法後血小板減少症治療薬として承認されているが、我が国においては未承認薬である。従って、本臨床試験は、国内未承認の医薬品を使用するというだけでなく、海外での適応とは異なる適応で使用するという点において、極めてハードルが高い臨床試験であり、それを企画・施行したことは、臨床薬理学の観点から高く評価される。

以上より、本論文は、博士論文に相応しいものとする。