

「皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症（CADASIL）患者を対象としたアドレノメデュリン静注療法による安全性および有効性に関する多施設共同単群試験」について

【治験の概要と目的】

＜治験薬＞

- 名称：アドレノメデュリン
- 一般名：ヒト合成アドレノメデュリン
- 投与方法：治験薬（15 ng/kg/min）の8時間持続静脈内投与を14日間繰り返す。

＜治験デザイン＞

皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症（CADASIL）患者60名を対象とした、多施設（国立循環器病研究センター、三重大学）共同単群医師主導治験（第2相、対照・ランダム化・盲検化なし）

＜目的＞

- CADASILは常染色体優性の遺伝性希少難病（指定難病124）であり、脳梗塞や血管性認知症を呈する代表的な遺伝性脳小血管病であるが、未だ確立した治療法はない。
- 本治験はCADASIL患者に対して、アドレノメデュリンを1日8時間、14日間投与した際の安全性および有効性を評価することを目的とする。
- アドレノメデュリンは血管新生作用、抗炎症作用および乏突起膠細胞の分化促進作用を発揮する内因性ペプチドホルモンであり、アレルギー疾患など予期せぬ副作用の可能性は少ない。
- 主要評価項目として、治験薬投与前と比較した、投与開始28日後における頭部MR Arterial spin labelingにより評価される前頭葉の脳血流変化率を評価する。
- 副次評価項目として、安全性評価、頭部MR拡散テンソル画像により評価される白質Mean diffusivityやFractional anisotropyの変化率、Trail making test-A/B等により評価される認知機能の変化、SPECTにより評価される脳血流変化率を評価する。

【被験者】

皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症（CADASIL）の患者

【選択基準】

1. 治験への参加について、本人より文書同意が得られた患者
2. 同意取得時の年齢が20歳以上90歳未満の患者
3. 遺伝子検査でNOTCH3遺伝子変異が確認され、CADASILと診断されている患者
4. 登録時のMini-mental state examination-J 10-27点、又はTrail making test-Bの

所要時間（年齢調整）平均+1.5SD 以上の患者

【除外基準】

1. 認知機能検査を実施できない患者（難聴、失明等、MMSE-J 10 点未満の重度の認知障害等）
2. 登録時から過去 12 週間以内に併用禁止薬による治療又は併用禁止療法を受けた患者
3. 登録時から過去 4 週間以内に併用制限薬を開始もしくは用法用量を変更した患者
4. 登録時に併用制限薬を内服しており、かつスクリーニング時に 4 週間以上の間をあけて 2 回行った Mini-mental state examination-J において 4 点以上の改善が見られた患者
5. 登録時に抗生剤の治療を要する感染症を有する患者
6. 登録時に modified Rankin Scale 5 に相当する障害がある患者
7. 高度の意識障害（Japan Coma Scale 100 以上）を有する患者
8. 登録時に重度の腎障害（推算 glomerular filtration rate 30 mL/分 /1.73m² 未満）を有する患者
9. 登録時に重度の肝障害（トランスアミナーゼ AST (GOT) もしくはトランスアミナーゼ ALT (GPT) 100 IU/L 以上）を有する患者
10. 登録時から過去 12 週間内に脳梗塞、頭蓋内出血、一過性脳虚血発作の既往がある患者又は破裂の可能性が高い脳動脈瘤があると診断された患者
11. 登録時に頭蓋内主幹動脈又は頸動脈に閉塞又は高度狭窄がある患者
12. 登録時に著しい心電図異常（医師の判読を優先するが目安として、2~3 度の房室ブロック、QRS 間隔の 120 ms 以上の延長、QTcB の 450 ms 以上の延長）が認められる患者、又は登録時から過去 12 週間以内 以内に急性冠症候群、急性心不全の既往がある患者
13. 登録時に収縮期血圧が 100 mmHg 未満の患者
14. 登録時に脈拍数が 45 拍/分未満、又は 120 拍/分以上の患者
15. 薬物乱用又はアルコール依存症の患者
16. 適切な頭部 MR 画像を撮影できない患者
17. 活動性の固形癌を有する患者
18. 同意取得日から安全性評価期間終了日まで、避妊することに同意が得られない患者
19. 妊娠中、授乳中、妊娠している可能性のある患者
20. 登録時から過去 24 週以内に他の治験に参加していた患者
21. その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格であると判断した患者

<併用禁止療法>

以下に示す薬剤・療法は、治験登録後から治験薬投与開始 180 日後又は中止日の評価日まで

併用又は変更を禁止する。

1) 併用禁止薬（上記期間中の使用は禁止）

(1) 本治験薬以外の全ての治験薬

(2) カルシウム拮抗薬：登録時に服用していない場合のみ

【設定根拠】

有効性、安全性の評価に影響を与える可能性があるため設定した。

2) 併用制限薬

(1) カルシウム拮抗薬（ロメリジン、アムロジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、ジルチアゼム、エホニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニルバジピン、バルニジピン、フェロジピン、ベニジピン、マニジピン、アゼルニジピン、アラニジピン）

(2) 抗血栓薬（シロスタゾール）：登録時から過去4週間以前より服用しており、かつ過去4週間で用法・用量の変更がない場合のみ併用可能とする。

(3) 脳循環・代謝改善薬（ニセルゴリン、イブジラスト、イフェンプロジル酒石酸塩、ベラプロストナトリウム、イコサペント酸エチル）：登録時から過去4週間以前より服用しており、かつ過去4週間で用法・用量の変更がない場合のみ併用可能とする。

(4) 抗認知症薬（ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチン）：登録時から過去4週間以前より服用しており、かつ過去4週間で用法・用量の変更がない場合のみ併用可能とする。

【実施施設】

国立研究開発法人 国立循環器病研究センター

【研究代表者名】

治験責任医師 脳神経内科 猪原 匡史

【問い合わせ先】

国立研究開発法人 国立循環器病研究センター

脳神経内科（担当：今里 孝美）

E-mail：AMCAD@ncvc.go.jp

TEL：06（6170）1070（内線：40750）

受付時間：平日 8 時 30 分～17 時 15 分