

## 治験実施に関する研究 [グルカルピダーゼ]

所 属 大阪市立総合医療センター

研究者 原 純一

研究期間 平成24年6月22日から平成25年3月31日

研究分担者

なし

研究要旨

グルカルピダーゼの医師主導治験の開始のための種々の準備を行った。IRB承認、キックオフミーティングを経て、平成24年末に症例登録を開始した。

目的

本研究は、大量メトトレキサート療法 (HD-MTX) 時に生じるメトトレキサート (MTX) 排泄遅延に対してのグルカルピダーゼ (CPG2) の有効性・安全性試験を行う医師主導の治験であり、最終的に薬事承認を得ることを目標としている。

方法

24年度においては、SMOなどのとの契約など治験実施に向けた基盤づくりを行う。当院の受託研究審査委員会の承認を得た後、参画医療機関でキックオフミーティングを行い、症例登録を開始する。

結果

平成24年9月28日に当院受託研究審査委員会の承認を得た後、国立がん研究センターでキックオフミーティングを実施し、症例登録を開始した。平成25年3月末までに大量メトトレキサート療法をのべ10例以上に実施したが、その間に排泄遅延を認めた患者は1例を除き発生しなかったため、症例登録には至っていない。排泄遅延を生じた患者は発生が週末となったため、登録の機会を逸した。

考察

当院での準備は順調に進捗し、予定どおり治験を開始することができた。未だ症例登録には至っていないが、このようなメトトレキサートの副作用の発生頻度から考えると、予定どおりと考えられる。

結論

あらかじめ立案した計画どおり、医師主導治験の準備が行われ、開始することができた。

研究発表

なし

## 治験の実施に関する研究[グルカルピダーゼ]

所属 東京都立小児総合医療センター

研究者 湯坐 有希

研究期間 平成24年6月～平成25年3月

### 研究分担者

東京都立小児総合医療センター 金子 隆  
東京都立小児総合医療センター 辻 尚子  
東京都立小児総合医療センター 大山 亘  
東京都立小児総合医療センター 石丸 紗恵  
東京都立小児総合医療センター 斎藤 雄弥

### 研究要旨

急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、骨肉腫などの悪性腫瘍において標準治療として行われている、大量メトトレキサート (MTX) 療法は1-10%程度にMTX排泄遅延が発生し、これにより急激な腎不全進行、肝障害の進行、続いて骨髄抑制とともに重度の粘膜炎を生じる。これらを回避するため、従来国内では大量補液、尿のアルカリ化、ロイコボリン (LV) 救援療法が行われてきたが、効果は限定的であった。グルカルピダーゼ (CPG2) は緑膿菌由来の脱炭酸酵素CPG1を遺伝子組み換え技術により大腸菌株を用いて大量生産可能とした酵素製剤であり、海外における臨床薬理試験の結果から投与10分-1時間以内に血中のMTXの95%以上の低下を達成し、数日間再上昇しないことが知られており、海外においては1990年代よりcompassionate use類似の方法で使用され2012年にはFDAの承認を得ているが、臨床試験の形では行われていない。これまでモンゴリアンでの臨床試験は行われておらず、また使用例の報告も限定されている。日本健康成人男性第I相試験が終了し、その薬物動態が海外の報告と同様であることが明らかになり、そこで今回、日本小児・成人におけるMTX排泄遅延時の高MTX血症に対するCPG2のMTX低減効果を評価する医師主導治験を行うこととした。

### 1. 目的

主要目的：

日本小児・成人でのメトトレキサート排泄遅延時の高メトトレキサート血症に対するCPG2のメトトレキサート低減効果の評価

副次目的：

- ・MTX排泄遅延時に生じる有害事象に対して、CPG2による抑制効果をMTX関連有害事象非発現割合にて評価
- ・MTX排泄遅延時に生じる有害事象の頻度および程度（重症度と期間）を評価
- ・MTX排泄遅延時の小児・成人でのCPG2の薬物動態、MTX、MTX代謝物 (DAMPA)、LV、LV活性化代謝物の血中濃度の検討
- ・CPG2の安全性評価

### 2. 方法

対象：大量MTX療法後のMTX濃度が危険域を大きく上回る異常高値、もしくはMTX濃度が危険域異常で血清クレアチニン上昇が見られる症例

投与方法：

- ・書面による同意を得た上で登録後、最後のLV投与から2時間以上経過していることを確認してCPG2 50U/kgを5分で経静脈的に投与。LV救援療法やその他支持療法は従来通り継続。
- ・治験薬投与48時間以降の血中MTX濃度が $1\mu\text{mol/L}$ 以上である場合には、治験薬を同量で再投与。この際も支持療法は従来通り継続。この間、計画書に記された薬物動態解析、有害事象観察を行う。

### 3. 結果

平成24年9月に当センター倫理委員会の承認を得、治験開始届を提出。今年度内には該当症例は発生しなかった。

今年度中は研究分担者、関係各所に対してキックオフミーティングを実施し、また治験実施に必要な体制の整備を行った。

### 4. 考察

今年度行った施設内のミーティング、体制整備により、次年度以降該当症例を受け入れる体制が整ったと考える。

### 5. 結論

次年度以降、該当症例を受け入れる体制が整ったと考える。

### 6. 研究発表

今年度はなし。

### 7. その他

特になし。

## 治験の実施に関する研究[グルカルピダーゼ]

所 属 埼玉県立小児医療センター

研究者 康 勝好

研究期間 平成24年6月～平成25年3月

### 研究分担者

埼玉県立小児医療センター 加藤元博  
埼玉県立小児医療センター 林真由美  
埼玉県立小児医療センター 荒川ゆうき  
埼玉県立小児医療センター 秋山康介  
埼玉県立小児医療センター 安井直子  
埼玉県立小児医療センター 森麻希子  
埼玉県立小児医療センター 磯部清孝

### 研究要旨

大量メトトレキサート (MTX) 療法時に生じるMTX排泄遅延に対してのグルカルピダーゼ (CPG2) の薬事承認を目標として、CPG2の医師主導治験を開始した。これまでに2例の症例が治験に登録された。

#### 1. 目的

大量メトトレキサート (MTX) 療法時に生じるMTX排泄遅延に対してのグルカルピダーゼ (CPG2) の有効性・安全性を確認し、薬事承認につなげる。

#### 2. 方法

医師主導治験として実施する。  
治験のデザインは下記のとおりである。

- (1) 中央登録制による多施設共同試験
- (2) 単群の非比較オープン第II相試験
- (3) 臨床薬理試験

治験薬であるCPG2は、大原薬品工業が提供する。

目標症例数は18例である。

#### 3. 結果

これまでに参加7施設中6施設でIRBの承認を得た。これらのうち2施設で各1症例ずつが治験に登録された。当センターにおいては、平成24年度は治験実施のための各種書類作成、院内関係部署の調整を行い、治験審査委員会に申請を行った。治験審査委員会の審査を経て平成24年11月19日付で修正の上で承認された。その後申請書類の必要な修正を行い、平成24年12月3日付でこの修正が承認の条件とした事項を満たしていることが確認された。平成25年1月15日、院内のスタートアップミーティングを開催し、研究実施における実務上の確認を行い、研究への症例登録が可能となった。当センターではこれまでのところ治験対象症例は発生していない。

#### 4. 考察

大量メトトレキサート (MTX) 療法時に生じるMTX排泄遅延に対する治療は、これまでは大量輸液やロイコボリンの大量療法などの対症療法しか存在せず、このような症例では重篤な骨髄抑制、肝障害、腎障害、口腔粘膜障害などの合併症が避けられなかった。腎障害のため透析を必要とする症例もあった。血中のMTXを直接分解するCPG2は、MTXの血中濃度を速やかに低下させることでこれらの有害事象を軽減することが期待できる。CPG2が本邦でも使用可能となれば、これまで以上に大量MTX療法を安全に施行することが可能になり、患者の受ける恩恵は大きいと考えられる。このため、CPG2野「薬事承認を目的として医師主導治験を開始した。

治験への症例登録は現在までのところ2例であり、予定集積ペースをやや下回っているが、これは各参加施設でIRBの承認に時間を要したことが原因であると考えられる。参加7施設中6施設でIRBの承認が得られたため、今後は予定集積ペースで症例登録が進むと期待される。

#### 5. 結論

大量MTX療法時に生じるMTX排泄遅延に対してグルカルピダーゼ (CPG2) の医師主導治験を開始した。これまでに2例の症例が治験に登録され、今後症列集積が進むと期待される。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

なし

小児用補助人工心臓  
総括研究報告書

# 小児用補助人工心臓Berlin Heart Excorの安全性と有効性の研究

所属 東京大学医学部附属病院

研究者 小野 稔

研究期間 平成24年4月～平成25年3月

## 研究分担者

村上 新 東京大学医学部附属病院  
澤 芳樹 大阪大学医学部附属病院  
上野高義 大阪大学医学部附属病院  
中谷武嗣 国立循環器病研究センター  
市川 肇 国立循環器病研究センター

## 研究要旨

改正臓器移植法が施行され、小児における心臓移植が我が国において可能となった。欧米では小児用のVAD（補助人工心臓）の装着を行い、安全に心臓移植へBTT（心臓移植への橋渡し）が行われている。我が国においては小児に使用できるVADが未承認であるために、長期の移植待機期間を乗り切ることが不可能である。この状態を解決すべく、日本心臓血管外科学会が中心となって、世界で最も多く使用されている小児用VADであるBerlin Heart社製EXCORが「医療ニーズの高い医療機器の早期導入に関する検討会」で検討され、平成22年6月に早期導入機種として選定された。EXCORは我が国での使用経験はなく、導入のために臨床試験を計画した。平成22年11月（社）日本医師会に「治験の計画に関する研究」として採択され、プロトコルをはじめとする治験資料を作成した。その後、次の段階として平成23年11月（社）日本医師会に「治験の調整・管理に関する研究」として採択され、治験開始に向けて準備に入った。

当該治験の内容は、症例数を東京大学、大阪大学、国立循環器病研究センターで各1症例、計3症例とした。また、承認申請の審査対象として使用する症例データの観察期間は第1期とした3ヶ月とした。3ヶ月を超えても当該機器の装着を継続し、治験第2期として当該治験機器の販売承認まで観察を継続するとした。

当該治験を実施すべく、治験機器概要書、プロトコル、同意説明書、Instruction for Use（日本語版）など、必要資料を用意し、治験届提出（平成24年2月23日、変更届け平成24年3月14日）、各実施施設倫理委員会承認、Berlin Heart社への機器の発注、Berlin Heart社による各施設でのトレーニングを行った。なお、モニタリング及び監査の業務は、それぞれ、外部組織CROの株式会社インクリース研究所と、及び監査業務を非特定営利法人(NPO)日本臨床研究支援ユニットと委受託契約書を締結した。

H25年3月末現在、東京大学1症例、大阪大学1症例 計2症例が適応基準に従って登録され、当該機器の移植実施を行った。

## 1. 目的

本治験を実施すべく、医師主導治験としての必要な準備を行った後に実施する。被験者候補は、本研究に参加する東京大学、大阪大学、国立循環器病研究センターの各治験責任医師の症例選択の同意、及び治験調整医師の了解を得た上で、治験対象被験者とする。治験開始後は、モニタリング、監査、安全性、情報報告、データマネジメント等を医療機器GCPに遵守し実施する。治験終了後に統計解析を行い、総括報告書を作成する。また、製造販売承認申請書添付資料等の作成に当る準備を支援する。

被験者選定を下記基準により開始した。

- (1) 日本臓器移植ネットワークに移植希望者（レシピエント）として登録されている。
- (2) 0～14歳、かつ、修正在胎期間が37週以上である。
- (3) 体重が3 kg以上、50kg未満、かつ、体表面積が1.5 m<sup>2</sup>未満である。
- (4) ニューヨーク心臓協会(NYHA)心機能クラス分類IV（又は6歳以下の小児はRoss心機能分類IV）であり、薬物治療が無効な重度の心不全を有し、以下の基準1)～3)のうち少なくとも1つを満たしている。
  - 1) 日本における補助人工心臓に関連した市販後のデータ収集(J-MACS)のプロファイルの基準1、又は1Aである。重度の心原性ショック（治療に反応しない低血圧）、各臓器の灌流障害、機械的補助なしでは24時間以内の死亡が予測される。または、心室頻拍/心室細動が原因であると考えられる以上の症状を有する。
  - 2) J-MACSのプロファイルの基準2、又は2Aである（進行性の心機能低下）。すなわち、緊急の危険性はないが強心薬による最適な治療を受けていても悪化する状態であり、心室頻拍/心室細動(2A)、かつ以下の基準のうち少なくとも1つに該当する。
    - ① 患者の水分バランスが最適であるのに推算糸球体濾過量(eGFR)が50%低下している腎機能低下
    - ② 患者のカロリー必要量の少なくとも75%を持続的に(7日以上)経腸栄養摂取できないような栄養状態悪化、又は適切な治療下での栄養状態悪化の兆候(悪液質、栄養性の体重減少)
    - ③ 心不全症状、又は治療(肺水腫のための挿管など)に起因する持続的な寝たきり状態(軽快の見込みなく7日以上)による運動能力/歩行能力の低下
  - 3) ECMO(体外式膜型人工肺)、又はPCPS(経皮的心肺補助装置)による治療を受けている。
- (5) 心筋症、外科的に修復された器質的心疾患(左冠動脈肺動脈起始、大動脈狭窄など)、又は後天性心疾患(心筋炎、川崎病など)を含む両心室循環を有する。
- (6) 患者の代諾者(法的保護者)が本治験の内容を十分に理解し、同意書を提出している。

なお、以下の基準に抵触する被験者は除外とした。

- (7) 10日以上、ECMO(体外式膜型人工肺)による補助を受けている。
- (8) 治験機器の装着前48時間以内に30分以上の心肺蘇生を受けている。

- (9)大動脈機械弁を植え込まれている。
- (10)単心室病変、複合性の内臓錯位、及び拘束型心筋症などの好ましくない、又は技術的に困難な心臓構造を有する。
- (11)重篤な肝障害がある（ただし、治験責任医師が急性心不全に合併して現れる兆候と判断する場合を除く）。
- (12)重篤な腎障害がある（ただし、治験責任医師が急性心不全に合併して現れる兆候と判断する場合を除く）。
- (13)血液透析又は腹膜透析を受けている（ただし、水分除去のための透析、又は持続的静脈-静脈血液濾過は含まない）。
- (14)長期的に人工呼吸器を要する内因性の肺疾患（慢性肺疾患、呼吸促迫症候群など）の兆候がある（ただし、治験責任医師が急性心不全に合併して現れる兆候と判断する場合を除く）。
- (15)治験責任医師の判断に基づき、装着時に修復するのが技術的に困難であるとみなされる中等度又は重度の大動脈弁閉鎖不全、あるいは肺動脈弁閉鎖不全を有する。
- (16)治験責任医師の判断に基づき、装着時に修復するのが技術的に困難であるとみなされる心尖部心室中隔欠損、又は血行力学的に重要な他の病変を有する。
- (17)ヘパリン起因性血小板減少症、又は特発性血小板減少性紫斑病が確認されている、又は他の理由により抗凝固療法/抗血小板療法が禁忌の状態である。
- (18)血液凝固障害（第VIII因子欠乏、播種性血管内凝固など）、又は血栓性障害（第V因子ライデン変異など）が確認されている。
- (19)血球が壊れやすい、又は溶血を引き起こす血液学的疾患（鎌状赤血球症など）を有する。
- (20)治験機器の装着前48時間以内の活動性感染症として、以下の1)、又は2)を示す。
- 1)血液培養陽性
  - 2)体温38℃以上、かつ、白血球 $>15,000/\mu\text{L}$
- (21)ヒト免疫不全ウイルス感染、又は後天性免疫不全症候群を有する。
- (22)致死的な悪性疾患の発症、又は兆候を有する。
- (23)登録前30日以内の脳卒中、又は出血のリスク増加を伴う先天性の中樞神経系奇形症候群（動静脈奇形、モヤモヤ病など）を有する。
- (24)精神疾患、又は行動障害（反社会性障害など）があり、治験を継続できない可能性が高い。
- (25)他の医療機器、又は医薬品の治験に参加している。
- (26)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当と判断する。

### 3. 結果

#### 1) 東京大学

患児は2011年4月15日生まれ、女兒。1歳3ヶ月、身長72.4cm、体重6.9Kg、BSA 0.3m<sup>2</sup>。血液型B(+)。同年年末より心不全症状を発症し、近医にて拡張型心筋症と診断され、入院の上、強心剤投与が開始された。翌2012年4月に当院転院。心不全治療の強化にも関わらず病態は進行し、7月5日に日本臓器移植ネットワーク（JOT）に心臓移植登録。強心剤二剤の持続点滴投与にても病態が悪化するIntermacs profile 2で、小児科担当医より本治験参加の打診があり、ご家族と御相談の上、治験症例と定めた。

本例は本治験の第一例目であり、Berlin Heart社CEO Kroschwitz氏、Pittsburg大学のDr. Wearden、大阪大学、国立循環器病研究センターの医師らを招聘し、彼らの立会いのもと8月2日、EXP-01(Berlin Heart Excor) 10mlポンプをLVAD装着した。

術翌日に抜管、PICUより一般床に一週間で退室し極めて順調な経過をであったが、10月9日に熱発、炎症所見の増悪が見られ、送血・脱血管周囲ポケット部の監視培養よりMRSAが検出されたことより、MRSA血流感染と判断し、抗MRSA抗菌剤投与を開始した。抗菌剤はVCM⇒Daptomycin⇒LZDと変更したが、2013年1月22日の渡航までの全経過、継続投与を行った。感染症はAEとして報告した。渡航前にはCRPはほぼ陰性化し、熱発を認めなくなった。血流感染と臓器移植に関しては、渡航前からコロンビア大学Morgan Stanleyこども病院心臓外科医らと討議を行った。本例では交換したポンプ残留血培養が二度MRSA陽性であったが、熱発時の末梢血培養は全て陰性であり、炎症所見、熱発は十分に改善し、臓器障害も全く見られないことより、臓器移植の適応であると判断された。渡航翌日の1月23日にはアメリカ臓器移植ネットワーク（UNOS）にstatus 1Aとして登録された。待機期間は約2ヶ月と伝えられている。

#### 2) 大阪大学

被験者は拡張型心筋症、4か月の男児。身長59.5cm、体重4.68kg、体表面積0.27m<sup>2</sup>。

2012年9月20日生まれ。出生直後は心収縮力が保たれていたが、徐々に心機能の低下を認め、日齢4で心不全治療を開始した。日齢31で心不全コントロールのため入院治療。その後は外来で心不全治療を継続していたが、2013年1月に入り、多呼吸、陥没呼吸などの心不全症状を認めたために、1月10日緊急入院。急性心不全のために、人工呼吸管理の上、集中治療管理を開始した。1月23日循環動態が悪化したために、緊急ECMO装着。同日、日本臓器移植ネットワーク心臓移植レシピエントとして登録。1月28日、本治験への参加に関して同意取得し、被験者としての承認を東京大学、国立循環器病研究センターの治験責任医師の承認、および調整委員長の了解を得たために、1月29日治験機器EXP-01 (Berlin Heart EXCOR 10ml pump) のLVADを装着した。術後ICUへ入室。治験機器による循環補助のもと循環管理を行った。一過性の高血圧を認め、SAE報告。術当日は十分な尿量確保が得られず、翌日から腹膜透析を行った（腎機能不全としてSAE報告）。同日、腎機能不全の回復を認め、尿量が確保できたために、腹膜透析を離脱。

術前からの長期人工呼吸管理であったために、離脱に時間を要し2月14日（術後16日目）に抜管・人工呼吸器離脱（呼吸不全としてSAE報告）。2月20日（術後22日目）に一般病棟へ転棟。

2月27日に38度を超える熱発を認めた。血液細菌培養検査から多剤耐性皮膚黄色ブドウ球菌が検出された（主要な感染症としてSAE報告）。炎症所見はCRP12と上昇し、抗生剤治療を開始した。その後は熱発は認めず、炎症所見の改善も認めた。

3月7日右上肢の痙攣様の動きを認め、頭蓋内精査を行ったところ、左硬膜下血腫を認めた（脳出血としてSAE報告）。その後のフォローでも明らかな増悪は認めず、特に臨床症状はないために、経過観察としている。

3月13日ポンプ内に血栓形成を認めたために、ポンプ交換を施行。

上記SAE報告を行った事象も現在は落ち着いており、全身状態は安定した状態で、3か月目のフォローアップ期間に入っている。

抗凝固療法に関しては、Berlin Heart社より提供された抗凝固マニュアルに沿って、術後急性期はヘパリンの持続投与。慢性期にはワーファリンの内服を行い、現在PT-INRは2.5~3.0の間でコントロールは良好である。

### 3) 国立循環器病研究センター

心臓移植の対象となり得る小児の重症心不全患者で循環補助を考慮すべき症例の紹介を積極的に受けることとした。その結果、年度内に8例(3ヶ月~13歳: median2.5歳、拡張型心筋症7例、心筋炎後心筋症1例)の紹介があり、7例は当センターへ搬送し、1例は往診施行後搬送準備中で、心臓移植の評価、適応判定および登録手続きを進めた。内、1例は強心剤持続投与下での遠隔地からの搬送であった。また、1例は搬送後に多臓器不全で死亡した。現在1例が登録、2例は再評価、4例は申請準備中である。現時点では、適応検討患者の7例において補助人工心臓のバックアップ下での内科的治療により重症心不全のコントロールが行なえている。現在も積極的に心臓移植の対象となり得る小児の重症心不全患者で循環補助を考慮すべき症例の紹介を受け付ける対応で望んでいる。

### 4) まとめ

3月3日に効果安全性評価委員会を開催し、海外安全性情報および国内治験2例の有害事象を解析評価し、治験継続可能との判定がなされた。

3月17日には、3施設の研究代表者、分担者、協力者による今年度の実施状況の報告、情報交換、懸案事項の検討会を行い、登録された2症例の検討を行った。2例とも、適切な手順による登録が行われ、治験機器の装着も安全に施行され、先に述べたような有害事象が発生したが、概ね経過良好で心臓移植を待機しているとの報告がなされた。

まとめとして、2症例を治験に登録した。1症例目である東京大学では、平成24年8月2日にEXP-01の装着を実施したのち治験第1期の観察を終了し、VAD装着後5ヶ月後に心臓移植を目的に渡米した。渡航先のコロンビア大学小児病院から安全性情報を中心に心臓移植に至るまで情報提供を依頼する。大阪大学では平成25年1月29日にEXP-01を装着し、現在、治験第1期の観察中である。3ヶ月の規定観察期間を経た後には、安全性を中心に経過観察を継続する。そして、来年度に3例目の装着を実施し、全3症例の規定期間(3ヶ月)の観察終了の後、モニタリング・監査を経て、承認申請書類の作成を行う。当該年度内には、PMDAへ承認申請書類を提出する予定である。また、第2期経過観察中の治験症例については、安全性を中心に情報収集を継続し、承認申請に合わせて報告に盛り込む予定としている。

## 4. 考察

小児用補助人工心臓EXCORの使用の最も重要なエンドポイントである小児心臓移植の実施については、わが国においては2010年7月に改正臓器移植法が施行されて可能となったが、2011年2月末時点では適切な脳死ドナーが現れないために施行されていない。米国では年間300例程度の小児心臓移植が行われている。小児心臓移植の待機期間がより長期になることは、待機中の心不全の悪化の可能性が高くなる患者数が少なからず出現することが予測される。心不全の増悪に対してより安全に心臓移植を受けられるように循環を補助するために、わが国では小児専用のVADが必須である。これまでは、ある程度の体格(体表面積1.0m<sup>2</sup>以上)の場合には、成人用に保険適応されているニプロ東洋紡製の体外式VADを装着することで対応してきた。しかし、さらに体格が小さくなると成人用のVADでは著しく治療が困難、あるいは不可能であった。したがって、日本では体格の小さな小児を対象にし、国内における小児心臓移植実施可能な3施設(東京大学、大阪大学、国立循環器病研究センター)を選定し、各施設1例ずつ治験を実施している。H25年3月31日までに、目標3症例中2症例(東京大学、大阪大学)にて各1症例ずつが当該機器の移植を行った。共に成人用に保険適応されているニプロ東洋紡製の体外式VADは使用不可能であり、本治験対象であるBerlin Heart社製EXP-01の治験対象として適した症例と考えている。東京大学の1症例は、平成25年1月22日に渡航移植のために渡米し、移植を待機しており、全身状態は安定している。大阪大学の2症例目の観察が継続しており治験を中止するような有害事象は発生していない。あと1例の症例登録を残すところとなっている。これら移植した国内治験2症例について、3月3日に開催された効果安全性評価委員会では有害事象を解析評価した上で、治験は継続可能と判定された。よって、継続的に、米国IDEの結果と同様な被験者管理ができることを確認することを目的に、「治験の調整・管理に関する研究」として本研究を継続している。

## 5. 結論

国内において小児心臓移植実施可能である、東京大学、大阪大学、国立循環器病研究センターの3施設を選定し、「治験の計画に関する研究」で作成された治験実施計画書等を提出し、各施設IRBに治験の申請が行われ承認された後に、東京大学と大阪大学で各1例ずつ登録し当該機器を移植した。効果安全性委員会より治験継続可能の判定を受け、大阪大学は移植後の経過観察を継続し、国立循環器病研究センターでは登録患者の選定を行っている。EXCORはわが国での使用経験はなく、導入のために本治験を完了するまで本研究を継続し行う。

## 6. 研究発表

学会発表・セミナー(当該研究の直接的な内容についてはないが、関連したもの)

小野 稔: 重症心不全における補助人工心臓治療の現状と将来展望. 第21回日本小児心筋疾患学会学術集会シンポジウム. 2012年9月 東京

小野 稔: 小児における機械的循環補助. 第9回心臓移植セミナー(第77回日本循環器学会学術集会内). 2013年3月 横浜

論文等(当該研究の直接的な内容についてはないが、関連したもの)

小野 稔(2012): 小児の補助人工心臓. 循環器疾患の最新医療 141-144, 先端医療技術研究所、東京

小野 稔(2012): Berlin Heart Excor. In 心不全外科治療の要点と盲点. 184, 文光堂、東京

小野 稔(2013): 小児心臓移植—世界と日本の現状. 医学のあゆみ 244: 896-901

## 7. その他

なし

## 治験の実施に関する研究 (小児用補助人工心臓)

所 属 東京大学医学部附属病院

研究者 村上新

研究期間 2012/4/1～2013/3/31

### 研究分担者

- (1) 東京大学医学部附属病院心臓外科 小野 稔
- (2) 東京大学医学部附属病院心臓外科 木下 修
- (3) 東京大学医学部附属病院心臓外科 高岡哲弘
- (4) 東京大学医学部附属病院心臓外科 安藤政彦
- (5) 東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 木村光利
- (6) 東京大学医学部附属病院心臓外科 梅木昭秀
- (7) 東京大学医学部附属病院小児科 香取竜生
- (8) 東京大学医学部附属病院小児科 清水信隆
- (9) 東京大学医学部附属病院小児科 犬塚亮

### 研究要旨

本邦の重症心不全小児患者に対する治療の選択肢は少なく、臓器移植法改正後は心筋症、虚血性心疾患などの患児に対して小児心臓移植が可能となったが、心臓移植が選択すべき治療法であるにも関わらず、国内の心臓移植ドナーは不足しており、長期にわたる待機期間を余儀なくされている。わが国では、移植までのブリッジとして心機能を代行して全身の循環を維持する補助人工心臓は成人に対する機器の開発、臨床応用が行われているものの、乳幼児を含む小児に対して使用できる補助人工心臓がない。治験機器EXP-01はドイツのベルリンハート社が製造販売する小児用体外設置型補助人工心臓であり、世界各国ですでに多くの臨床使用経験を持ち、有効性、安全性が確認されているが、本邦での臨床データは存在しない。そこで、EXP-01の製造販売承認取得を目指し、小児心臓移植実施認定施設3施設による多施設共同臨床試験を実施することとなった。

#### 1. 目的

本治験は日本人の重症心不全小児患者を対象として、日本の医療環境下で治験機器EXP-01を心臓移植へのブリッジとして使用する場合の管理可能性を確認することを目的とする。本治験の結果は安全性及び有効性を確認した国外臨床試験を用いて考察を行い、治験機器EXP-01が移植へのブリッジとして使用できることを示す。

#### 2. 方法

適格基準をすべて満たし、除外基準に抵触しない患者を対象症例とし、事前に文書同意を得て登録された被験者に対し、実施計画書に沿って装着前ベースライン時、装着手術時、第I期フォローアップとして装着後1週、2週、4週、6週、および3か月の調査を行った。

#### 3. 結果

総合して、治験機器EXP-01 (10ml) は、特に5-6kg前後の小児末期心不全患者の救命法として有効と判断された。有害事象については本例では血流感染を来したことに関連してポンプ交換を4回/5ヶ月の割合が必要としたが、感染がなければポンプ交換の間隔は長くなると推測された。

#### 4. 考察

小児において臓器提供が期待出来ない本邦の現状を鑑みると、ブリッジを目的とする本機器の保険収載後は、受け皿となる小児の心臓移植件数とのバランスが重要となり、著しいバランスの欠如は渡航移植件数を増加させる結果に繋がることが予想される。一方、退院管理ができない本機器を装着し入院で国内待機を選択する場合、小児用心不全病棟や小児末期心不全治療専任スタッフ (医師、看護師、臨床工学技士等) が必須であると考えられた。

#### 5. 結論

当施設で施行した本治験は治験実施計画書に則り、安全に実施できた。また、治験全体の有効性と安全性の評価に寄与できた。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

なし



## 治験の実施に関する研究 (小児用補助人工心臓)

所属 大阪大学医学部附属病院  
研究者 澤 芳樹  
研究期間 平成24年4月～平成25年3月

### 研究分担者

大阪大学医学部附属病院 上野 孝義  
大阪大学医学部附属病院 吉川 泰司  
大阪大学医学部附属病院 井手 春樹  
大阪大学医学部附属病院 平 将生

### 研究要旨

日本国内では、薬物治療が無効の重症心不全小児患者に対する治療の選択肢および機会は少なく、死亡のリスクが非常に高い。心筋症、虚血性心疾患などの重症心不全患者に対しては、心臓移植が選択すべき治療法である。しかし、国内の心臓移植ドナーは不足しており、移植までの待機期間は長期にわたる。重症心不全患者に対する移植へのブリッジとして、心機能を代行して全身の循環を維持する補助人工心臓が用いられる。国内では、成人に対する補助人工心臓の開発と臨床応用が行われているが、乳幼児を含む小児患者に対して使用できる補助人工心臓はない。我が国において、2010年7月から改正臓器移植法が施行され小児心臓移植が可能となったが、ドナーの数が直ちに増加する可能性はなく、長期の移植待機が必要となることは確実である。このため体格の小さな小児に対する補助人工装置は必須である。治験機器EXP-01はドイツのベルリンハート社が製造販売する小児用体外設置型補助人工心臓であり、世界各国ですでに約900名の患者に対して使用されている。多くの臨床使用経験によって、有効性及び安全性は確認されているが、国内でのEXP-01使用に関する臨床データは存在しない。そこで、EXP-01の国内での製造販売承認申請を行うために、国内で小児患者を対象とする治験を、小児心臓移植実施可能3施設による多施設共同研究を実施することとなった。

### 1. 目的

本治験は、日本人の重症心不全小児患者を対象として、日本の医療環境の下で治験機器EXP-01 (小児用補助人工心臓) を心臓移植へのブリッジとして使用する場合の管理可能性を確認することを目的とする。本治験の結果は、安全性及び有効性を確認した国外臨床試験を用いて考察を行い、治験機器EXP-01が移植へのブリッジとして使用できることを示す。本治験を開始することを目的とする。

### 2. 方法

本治験は、心臓移植待機中であり機械的循環補助を要する小児患者を対象としてEXP-01の管理可能性を確認することを目的とする。多施設共同臨床試験である。治験実施施設は、当院のほか、東京大学医学部附属病院、国立循環器病研究センターにて実施する。登録された被験者はEXP-01の装着手術後、計画されたフォローアップを受ける。治験期間中、装着前ベースライン時、装着手術時、第I期フォローアップとして、装着後1週、2週、4週、6週、及び3カ月の調査を行う。有効性評価項目として、治験終了時もしくは機器装着後3カ月の治験機器継続、又はそれ以前の機器抜去 (①心臓移植への到達、②自己心機能回復による治験機器からの離脱、③死亡、④その他の理由による) の有無を評価する。第I期終了後も治験機器装着を継続している場合、第II期フォローアップ調査を3カ月毎に行う。第I期、又は第II期に心臓移植、死亡、心機能の回復などにより治験機器を抜去した場合は、抜去時の調査を行い、治験を終了する。また、本機器の承認時に補助人工心臓の使用が継続している場合は、この時点で治験終了とする。

被験者選定を下記基準により開始した。

- (1) 日本臓器移植ネットワークに移植希望者 (レシピエント) として登録されている。
  - (2) 0～14歳、かつ、修正在胎期間が37週以上である。
  - (3) 体重が3 kg以上、50kg未満、かつ、体表面積が1.5 m<sup>2</sup>未満である。
  - (4) ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 心機能クラス分類IV (又は6歳以下の小児はRoss心機能分類IV) であり、薬物治療が無効な重度の心不全を有し、以下の基準1)～3)のうち少なくとも1つを満たしている。
- 1) 日本における補助人工心臓に関連した市販後のデータ収集 (J-MACS) のプロファイルの基準1、又は1Aである。
- 重度の心原性ショック (治療に反応しない低血圧)、各臓器の灌流障害、機械的補助なしでは24時間以内の死亡が予測される。または、心室頻拍/心室細動が原因であると考えられる以上の症状を有する。
- 2) J-MACSのプロファイルの基準2、又は2Aである (進行性の心機能低下)。
- すなわち、緊急の危険性はないが強心薬による最適な治療を受けていても悪化する状態であり、心室頻拍/心室細動 (2A)、かつ以下の基準のうち少なくとも1つに該当する。
- ①患者の水分バランスが最適であるのに推算糸球体濾過量 (eGFR) が50%低下している腎機能低下
  - ②患者のカロリー必要量の少なくとも75%を持続的に (7日以上) 経腸栄養摂取できないような栄養状態悪化、又は適切な治療下での栄養状態悪化の兆候 (悪液質、栄養性の体重減少)
  - ③心不全症状、又は治療 (肺水腫のための挿管など) に起因する持続的な寝たきり状態 (軽快の見込みなく7日以上) による運動能力/歩行能力の低下
- 3) ECMO (体外式膜型人工肺)、又はPCPS (経皮的な心肺補助装置) による治療を受けている。
- (5) 心筋症、外科的に修復された器質的心疾患 (左冠動脈肺動脈起始、大動脈狭窄など)、又は後天性心疾患

- (心筋炎、川崎病など)を含む両心室循環を有する。  
(6)患者の代諾者(法的保護者)が本治験の内容を十分に理解し、同意書を提出している。

なお、以下の基準に抵触する被験者は除外とした。

- (7)10日以上、ECMO(体外式膜型人工肺)による補助を受けている。  
(8)治験機器の装着前48時間以内に30分以上の心肺蘇生を受けている。  
(9)大動脈機械弁を植え込まれている。  
(10)単心室病変、複合性の内臓錯位、及び拘束型心筋症などの好ましくない、又は技術的に困難な心臓構造を有する。  
(11)重篤な肝障害がある(ただし、治験責任医師が急性心不全に合併して現れる兆候と判断する場合を除く)。  
(12)重篤な腎障害がある(ただし、治験責任医師が急性心不全に合併して現れる兆候と判断する場合を除く)。  
(13)血液透析又は腹膜透析を受けている(ただし、水分除去のための透析、又は持続的静脈-静脈血液濾過は含まない)。  
(14)長期的に人工呼吸器を要する内因性の肺疾患(慢性肺疾患、呼吸促迫症候群など)の兆候がある(ただし、治験責任医師が急性心不全に合併して現れる兆候と判断する場合を除く)。  
(15)治験責任医師の判断に基づき、装着時に修復するのが技術的に困難であるとみなされる中等度又は重度の大動脈弁閉鎖不全、あるいは肺動脈弁閉鎖不全を有する。  
(16)治験責任医師の判断に基づき、装着時に修復するのが技術的に困難であるとみなされる心尖部心室中隔欠損、又は血行力学的に重要な他の病変を有する。  
(17)ヘパリン起因性血小板減少症、又は特発性血小板減少性紫斑病が確認されている、又は他の理由により抗凝固療法/抗血小板療法が禁忌の状態である。  
(18)血液凝固障害(第VIII因子欠乏、播種性血管内凝固など)、又は血栓性障害(第V因子ライデン変異など)が確認されている。  
(19)血球が壊れやすい、又は溶血を引き起こす血液学的疾患(鎌状赤血球症など)を有する。  
(20)治験機器の装着前48時間以内の活動性感染症として、以下の1)、又は2)を示す。  
1)血液培養陽性  
2)体温38℃以上、かつ、白血球 $>15,000/\mu\text{L}$   
(21)ヒト免疫不全ウイルス感染、又は後天性免疫不全症候群を有する。  
(22)致命的な悪性疾患の発症、又は兆候を有する。  
(23)登録前30日以内の脳卒中、又は出血のリスク増加を伴う先天性の中樞神経系奇形症候群(動静脈奇形、モヤモヤ病など)を有する。  
(24)精神疾患、又は行動障害(反社会性障害など)があり、治験を継続できない可能性が高い。  
(25)他の医療機器、又は医薬品の治験に参加している。  
(26)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当と判断する。

### 3. 結果

被験者は拡張型心筋症、4か月の男児。身長59.5cm、体重4.68kg、体表面積0.27m<sup>2</sup>。  
2012年9月20日生まれ。出生直後は心収縮力は保たれていたが、徐々に新機能の低下を認め、日齢4で心不全治療を開始した。日齢31で心不全コントロールのため入院治療。その後は外来で心不全治療を継続していたが、2013年1月に入り、多呼吸、陥没呼吸などの心不全症状を認めたために、1月10日緊急入院。急性心不全のために、人工呼吸管理の上、集中治療管理を開始した。1月23日循環動態が悪化したために、緊急ECMO装着。同日、日本臓器移植ネットワーク心臓移植レシピエントとして登録。1月28日、本治験への参加に関して同意取得し、被験者としての承認を東京大学、国立循環器病研究センターの治験責任医師の承認、および調整委員長の了解を得たために、1月29日治験機器EXP-01(Berlin Heart EXCOR 10ml pump)のLVADを装着した。  
術後ICUへ入室。治験機器による循環補助のもと循環管理を行った。一過性の高血圧を認め、SAE報告。術当日は十分な尿量確保が得られず、翌日から腹膜透析を行った(腎機能不全としてSAE報告)。同日、腎機能不全の回復を認め、尿量が確保できたために、腹膜透析を離脱。  
術前からの長期人工呼吸管理であったために、離脱に時間を要し2月14日(術後16日目)に抜管・人工呼吸器離脱(呼吸不全としてSAE報告)。2月20日(術後22日目)に一般病棟へ転棟。  
2月27日に38度を超える熱発を認めた。血液細菌培養検査から多剤耐性皮膚黄色ブドウ球菌が検出された(主要な感染症としてSAE報告)。炎症所見はCRP12と上昇し、抗生剤治療を開始した。その後は熱発は認めず、炎症所見の改善も認めた。  
3月7日右上肢のえいれん様の動きを認め、頭蓋内精査を行ったところ、左硬膜下血腫を認めた(脳出血としてSAE報告)。その後のフォローでも明らかな増悪は認めず、特に臨床症状はないために、経過観察としている。  
3月13日ポンプ内に血栓形成を認めたために、ポンプ交換を施行。  
上記SAE報告を行った事象も現在は落ち着いており、全身状態は安定した状態で、3か月目のフォローアップ期間に入っている。  
抗凝固療法に関しては、Berlin Heart社より提供された抗凝固マニュアルに沿って、術後急性期はヘパリンの持続投与。慢性期にはワーファリンの内服を行い、現在PT-INRは2.5~3.0の間でコントロールは良好である。

### 4. 考察

4か月の拡張型心筋症の患者に対し、Berlin Heart EXCOR10mlポンプのLVAD装着を行った。術後の経過としては概ね良好に経過している。  
経過中に報告した重篤な有害事象(高血圧、腎機能不全、呼吸不全、主要な感染症、脳出血)はいずれもJ-MACSで定義された予想された有害事象であった。適切な対応によりすべて改善傾向を認めており、治験機器使用との直接的な因果関係は大きくなく、また不具合によるものでもないと考えられ、安全性に関しては問題な

いものと思われる。

術後約2か月の経過をみると、手術、周術期管理、病棟での慢性期管理などすべてにおいて、小児心不全患者に対する治験機器使用は実施並びに管理可能であると考えられる。

#### 5. 結論

4か月の拡張型心筋症患者に対して治験機器EXP-01 (Berlin Heart EXCOR 10ml pump) LVAD装着をお行い、2か月のフォローアップを行った。  
心臓移植実施までの待機期間、引き続き治験機器使用による安全性と実施可能性を検討する必要があると考えられる。

#### 6. 研究発表

本年度内の当該研究における研究発表はない。

#### 7. その他

なし

## 治験の実施に関する研究 (小児用補助人工心臓)

所 属 独立行政法人国立循環器病研究センター  
研究者 中谷 武嗣  
研究期間 平成24年4月～平成25年3月

### 研究分担者

- |                              |      |
|------------------------------|------|
| (1) 独立行政法人国立循環器病研究センター小児心臓外科 | 市川 肇 |
| (2) 独立行政法人国立循環器病研究センター小児循環器部 | 白石 公 |
| (3) 独立行政法人国立循環器病研究センター心臓外科   | 藤田知之 |

### 研究要旨

改正臓器移植法の施行により、わが国においても重症心不全小児患者の心臓移植が可能となった。悪化した重症心不全を心臓移植に移行させるまでの期間は、人工心臓の装着が不可欠である。しかし、わが国には認可された小児用補助人工心臓はない。このため、世界的に使用されている小児用補助人工心臓EXP-01の承認取得を目的とし、多施設共同臨床試験である医師主導治験を計画した。

#### 1. 目的

わが国の重症心不全小児患者を対象として、わが国での医療環境下で小児用補助人工心臓を心臓移植へのブリッジとして使用する場合の管理可能性を確認することを目的とする。本治験の結果と、安全性および有効性を確認した国外臨床試験を用いて考察を行ない、治験機器EXP-01が移植へのブリッジとして使用できることを示す。このため多施設共同臨床試験を施行する。

#### 2. 方法

わが国で小児心臓移植が認可されている3施設が参加し、治験実施計画書を作成し、治験の実施体制を整備する。心臓移植への循環補助を必要とする小児の重症心不全患者を対象とし、対象患者は各施設1例で、有効性評価項目として治験機器装着後3ヶ月の患者の状態を評価する。3ヶ月以降は、心臓移植、抜去、あるいは承認時まで治験を継続し、この間は3ヶ月毎に経過を観察する。

#### 3. 結果

1) 治験実施計画書を作成し、治験の実施体制を整備し、多施設共同治験として開始した。また、前年度内に治験機器製造元であるBerlin Heart社のトレーニングを実施した。前年度内の準備に加え、施設内での治験実施体制整備を整備した。

2) 心臓移植の対象となり得る小児の重症心不全患者で循環補助を考慮すべき症例の紹介を積極的に受けることとした。その結果、年度内に8例(3ヶ月～13歳: median2.5歳、拡張型心筋症7例、心筋炎後心筋症1例)の紹介があり、7例は当センターへ搬送し、1例は往診施行後搬送準備中で、心臓移植の評価、適応判定および登録手続きを進めた。内、1例は強心剤持続投与下での遠隔地からの搬送であった。また、1例は搬送後に多臓器不全で死亡した。現在1例が登録、2例は再評価、4例は申請準備中である。現時点では、適応検討患者の7例において補助人工心臓のバックアップ下での内科的治療により重症心不全のコントロールが行なえている。現在も積極的に心臓移植の対象となり得る小児の重症心不全患者で循環補助を考慮すべき症例の紹介を受け付ける対応で望んでいる。

#### 4. 考察

治験を行うために施設内の体制整備を行い、治験を開始した。

対象患者はこれまでに8例あったが、補助人工心臓の適応を考慮においた状況での内科的治療により、心不全の改善を認めており、対象患者の検討を続けている。

#### 5. 結論

小児用補助人工心臓EXP-01の多施設共同臨床試験を医師主導治験を開始し、患者の選定を続けている。

#### 6. 研究発表

なし。

#### 7. その他

なし。

アルベカシン硫酸塩  
総括研究報告書

所属 神戸大学医学部附属病院  
研究者 竹島 泰弘  
研究期間 平成24年4月～平成25年3月

## 研究分担者

- (1) 神戸学院大学 総合リハビリテーション学部 松尾 雅文
- (2) 神戸大学大学院医学研究科内科系講座 小児科学分野 飯島 一誠
- (3) 神戸大学医学部附属病院 薬剤部 平井 みどり
- (4) 東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻生命環境科学系 松田 良一
- (5) 東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻生命環境科学系 野々村 禎昭
- (6) 東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻生命環境科学系 塩塚 政孝

## 【研究要旨】

当該年度において、治験実施計画書作成、治験薬概要書案の作成、対面助言の実施（事前面談、医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談）、医師主導治験に関するSOP案の作成、本研究の全体スケジュール及び必要な業務分担の設定、等を実施した。

### 1. 目的

治験の計画に関する研究として、全体スケジュール及び必要な業務分担の設定を行うとともに、治験実施計画書の作成、治験薬概要書案の作成、医薬品医療機器総合機構との事前面談及び対面助言の実施、医師主導治験に関するSOP案の作成、等を行うことを目的とした。

### 2. 方法

研究代表者、研究分担者及び治験薬提供者らと計画研究全体のスケジュール及び業務分担を設定し、必要に応じて打合せを行いながら、本研究を推進した。

### 3. 結果

- (1) 研究計画全体のスケジュール及び必要な業務分担の設定
  - ・計画研究全体のスケジュール及び業務分担の検討会（2012年4月18日）
- (2) 治験実施計画書等に関する打合せ
  - ・治験実施計画書骨子に関する検討（2012年5月14日、8月8日、9月14日）
  - ・治験実施計画書に関する生物統計学者との協議・確認（2012年6月8日～6月9日、7月19日～20日、9月6日）
  - ・治験実施計画書案の作成
- (3) 治験薬概要書案の作成
  - ・Meiji Seikaファルマの非臨床及び臨床試験成績の整理
- (4) 事前面談及び対面助言の実施
  - ・PMDAとの事前面談（1回目）の実施（2012年6月8日）
  - ・PMDAとの事前面談（2回目）の実施（2012年7月30日）
  - ・対面助言申込（2012年8月22日）
  - ・相談資料の作成
  - ・相談資料の提出（2012年9月3日）
  - ・照会事項受領（2012年9月19日）
  - ・照会事項回答提出（2012年9月26日）
  - ・医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談実施（2012年10月19日）
  - ・対面助言課題事項の確認（2013年1月15日）
- (5) 医師主導治験に関するSOP案の作成
  - ・00. 医師主導治験の準備及び管理に関する手順書
  - ・01. 治験調整医師への業務委嘱に関する手順書
  - ・02. 治験調整医師の業務に関する手順書
  - ・03. 治験実施計画書の作成に関する手順書
  - ・04. 症例報告書の作成に関する手順書
  - ・05. 治験薬概要書の作成に関する手順書
  - ・06. 治験薬の管理に関する手順書
  - ・07. 説明文書及び同意説明文書の作成に関する手順書
  - ・08. 被験者の健康被害補償に関する手順書
  - ・09. 安全性情報の管理に関する手順書
  - ・10. 記録の保存に関する手順書
  - ・11. モニタリングの実施に関する手順書
  - ・12. 監査の実施に関する手順書

- ・ 13. 品質管理に関する手順書
- ・ 14. 効果安全性評価委員会の設置に関する手順書
- ・ 15. 効果安全性評価委員会の審議に関する手順書

#### 4. 考察

当該年度内に本研究による当初の目的は達成され、医薬品医療機器総合機構との対面助言を通して、治験実施計画書が確定に至った。更に、治験薬概要書及び医師主導治験に必要なSOP案の整備が完了した。この研究成果をもって、次年度に日本医師会の治験推進研究事業（治験の調整・管理に関する研究）へ応募する予定である。

#### 5. 結論

本研究の目的とした、年度内の治験実施計画書作成、治験薬概要書案の作成、対面助言の実施（事前面談、医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談）、医師主導治験に関するSOP案の作成については、いずれも当初予定通りに完了した。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

なし

ch14. 18  
総括研究報告書



# 難治性神経芽腫に対するIL2、M-CSF併用ch14.18免疫療法の国内臨床開発

所属 大阪市立総合医療センター

研究者 原 純一

研究期間 平成24年4月6日から平成25年3月31日

## 研究分担者

国立がん研究センター中央病院	小児腫瘍科	河本 博
国立がん研究センター中央病院	小児腫瘍科	牧本 敦
京都大学医学部附属病院 探索医療センター	探索医療センター 検証部	吉村 健一
東京女子医科大学病院 薬剤部	木村 利美	

## 研究要旨

神経芽腫の3-5割を占めるハイリスク症例に対する集学的治療後の抗GD2抗体を利用した免疫療法の国内での臨床開発計画を立案し、治験実施準備を行った。米国で開発された本免疫療法は、中心薬剤である国内外未承認薬の抗GD2抗体 (ch14.18) の抗体療法を複数のサイトカインを用いることで抗ch14.18抗体の産生を抑えながら免疫活性を増強させて、臨床効果を最大化するものである。米国での開発経緯の利用と免疫活性の測定を用いながら、国内開発可能なサイトカインを用いて、国内レジメンを探索的、検証的な2段階の試験実施により開発する計画を立案した。実行可能性を確保するため、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との相談を踏まえて、厚労省 (審査管理課) への確認を行い、治験実施のための資料作成と治験実施体制の構築、薬物測定や免疫活性測定準備を行った。その間PMDAとの相談で指摘されたch14.18についての非臨床データの不足について治験薬提供者、米国製造元により試験をすすめる、2月には探索部分 (1st trial) である第I/IIa相について治験開始届けを提出、30日調査を終了することが出来た。

### 1. 目的

神経芽腫の3-5割を占めるハイリスク症例に対する集学的治療後の抗GD2抗体を利用した免疫療法の国内での臨床開発計画を立案し、治験実施準備を行う。

### 2. 方法

#### ① 開発計画の確定

米国で開発された神経芽腫ハイリスクの集学的治療後の免疫療法は、中心薬剤である国内外未承認薬の抗GD2抗体 (ch14.18) の抗体療法を2種のサイトカインを用いることで抗ch14.18抗体の産生を抑えながら免疫活性を増強させて、臨床効果を最大化したものである。米国での免疫療法が非常に大きな無増悪生存への寄与を示した一方で、ch14.18単剤の効果については欧州のコホート調査にて有効性は期待できるともどまっていることから、免疫活性の増強はkeyと考えられ、米国の治療開発経緯を利用して国内で開発可能な免疫療法 (国内レジメン) についての開発を計画し、本研究の採択に至っている。米国ではGM-CSF (sargramostim)、rIL2 (aldesleukin) を併用サイトカインとして交替に5回用いるレジメンに対して、国内では開発可能なM-CSF (mirimostim) もしくはG-CSF (filgrastim)、製剤の異なるrIL2 (teceleukin) を用いて米国同様のch14.18の効果増強するレジメンと臨床開発計画を確定する。確定に際してはこれまでのch14.18米国臨床開発経過と試験結果および非臨床情報と、追加非臨床試験および用いるサイトカインについてのこれまでの神経芽腫や臨床試験の結果を基に、PMDAとの相談結果を考慮する。

#### ② 非臨床試験の実施協力

##### A. 安全性に関することについて

治験開始に際して、「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」(S9)と「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」(S6)のいずれも満たすために必要な非臨床試験を同定する。

##### B. 有効性に関することについて

GM-CSFとG-CSFおよびM-CSFについてのサイトカインとしての抗腫瘍効果、腫瘍増大作用、ch14.18に対しての免疫活性作用等を整理した(①)上で、CSF製剤の併用の適否判断に必要な非臨床試験を計画する。

#### ③ 薬物測定および免疫活性測定準備

用量設定時の薬物動態の必要性を判断し、薬物動態測定の対象となる薬剤については薬物血中濃度測定可能な体制を構築する。

免疫活性については主にCSF製剤の使用適否や選択に使用できるように実行可能な測定内容を同定する。

#### ④ 1st trialの治験開始準備

①-③を基に、治験実施計画書、説明文書・同意書、小児用説明文書・アセント、各種SOPを作成する。試験実施において必要となる、モニター業務、データセンター業務、統計業務等について、および、治験組織管理のためのホームページ作成、効果安全性評価委員会事務局業務等について試験実施体制を検討し構築する。

治験薬供給と安全性情報の共有/提供について治験薬提供者と体制確認する。

### 3. 結果

#### ① 開発計画の確定

米国ではch14.18がGM-CSFが好中球有意でPBMCにもよるADCC活性を増強させることが非臨床検討、臨床検体を

用いた検討で判明している。他のCSFについて、その特徴は表1（別紙1）に整理した。いずれの薬剤も陽性・陰性いずれの効果も想定され、ch14.18の併用サイトカインとしてG-CSF、M-CSFのいずれが適切かは現在ある情報では決定困難と思われた。そのためCSFとしてG-CSFを用いる場合とM-CSFを用いる場合それぞれについて国内レジメンの用量設定を行い、免疫活性測定も併用する第I相を実施することに決定した。また米国レジメンはコース数についても5コースの耐用を確認して決定している経緯があるため、rIL2とCSFを交替でもちいることで抗キメラ抗体の産生抑制につながるかどうかも確認もふくめ5コースの耐用を第I相に引き続いて評価する追加コホート（第IIa相）を設定し、第I/IIa相を1st trialとすることにした。

なお1st trialの結果、

米国レジメンを基にしてはいるものの、開発経緯を参考にして類似レジメンとしているもので、国内レジメンは独自のレジメンでもあるため、1st trialで決定した投与方法について有効性を確認する必要がある。また、本治療は治療対象がハイリスク神経芽腫の集学的治療後寛解例のため、腫瘍縮小効果での評価が困難である事から米国第III相試験同様に無増悪生存を主要評価項目とせざるを得ないという事情がある。そのため腫瘍縮小効果の場合同様のhistorical dataを参考としての推定値ベースで評価が適さないとのことから、PMDAとの合意事項として米国レジメンを対照群としておいて、非検証的であっても一定の比較精度を保つての推定値評価を行うこととした。これにより有効性評価が可能となるため臨床パッケージとしてランダム化第II相試験（2nd trial）と1st trialで構成する計画に決定した。なお米国レジメンに含まれる国内未承認薬であるaldesleukin、sargramostimはいずれも治験届けは不要であることを審査管理課に確認した。

なお、G-CSF、M-CSFのいずれかは選択して1レジメンを国内レジメンとして有効性評価することを想定しているが、決定困難な場合、症例規模の変更はなく2レジメンの評価が2nd trialで可能かどうか等、そのデザインについては固定前にPMDAの後期第II相実施前相談を計画している。

また、薬物動態評価、用量探索の必要性についての詳細については表2（別紙1）にまとめた。

## ② 非臨床試験の実施協力

### A. 安全性に関することについて

米国のch14.18について、ICH-GCP以前の治験開始薬剤のため、国内での治験開始には、反復毒性と安全性薬理試験（中でもコアバッテリー）が不足することが判明した。

そのため、国内治験薬提供者によりこれら非臨床試験を実施された。結果としては現在までに知られる臨床試験で生じている有害事象以外に想定されるものはないという結果となった。

### B. 有効性に関することについて

①において、CSFが増悪作用をもつ可能性について、GM-CSFが高用量でMDSCを誘導し腫瘍免疫抑制すること、G-CSFは神経芽腫がG-CSF receptorを有すること、M-CSFは神経芽腫がM-CSF産生腫瘍であること、からいずれも臨床調査研究で増悪可能性を示唆する報告が確認できた。そのため、G-CSF、M-CSF単独、ch14.18と併用した時に明らかな腫瘍増大促進効果がないことについて、マウスを用いた非臨床により確認した。実験計画には参画したが、試験の実施（費用）は米国製造元により行われた。

## ③薬物測定および免疫活性測定準備

薬物測定の必要性は、それぞれの薬剤の日本人小児での用量探索等の毒性試験の有無と使用経験（適応）に基づいて、米國小児（ch14.18）もしくは日本人成人（rIL2）と比較することで、既存の非臨床/臨床情報と第I/IIa相の毒性で決定する投与量の妥当性の補強とすることにした。ch14.18、抗キメラ抗体については比較可能性を高く維持するために米国製造元と同様の測定機関に依頼することとし、国内外の輸送や保管方法同定を含め国内治験薬提供者に調整いただくこととした。

免疫活性測定はサイトカインを併用すること、および、G-CSFもしくはM-CSFを使用する事の正当性を確認する大切なPOC検討であり、国立がん研究センター内の免疫関連測定が可能な部門との連携を責任者を研究分担として協力いただく事で実現した。

## ④ 1st trialの治験開始準備

治験資料については治験実施計画書、説明文書・同意書、小児用説明文書・アセント、各種SOPを作成した。また治験実施に必要な業務についてはCROに依頼予定として準備をすすめて、治験薬提供者を含む試験実施体制を構築した（別紙1の図1.）。

## 4. 考察

本研究採択時から大きな併用サイトカインの米国との日本の違いにより、レジメンの妥当性（それぞれの薬剤の投与量や使用方法（交替使用など）の適否）の確保のため、上記の通り1st trialが必要となった。しかし、1st trialをおこなうことで、十分な情報がえられ、2nd trialとしては対照群は設定するものの原則として無増悪生存を主要評価項目とする有効性評価にて臨床パッケージの形成が可能になったと考える。

## 5. 結論

神経芽腫の3-5割を占めるハイリスク症例に対する集学的治療後の抗GD2抗体を利用した免疫療法の国内での臨床開発計画を立案し、治験実施準備を行った。治験実施体制も開始前の手順書の作成などをのぞきほぼ完成し、1st trialについて治験開始届けを提出。30日調査も終了し、各種契約と治験薬搬入後と手順書の詳細な検討が終了すれば治験開始可能となった。

## 6. 研究発表

本研究に関連する発表はない。

## 7. その他

特になし。

表 1. CSF のプロフィール

	G-CSF	M-CSF	GM-CSF
ADCC 活性を rIL2 とは異なる機序で低毒性で増強 (effector 細胞)	非臨床ではあり (好中球)	非臨床ではあり (PBMC)	臨床・非臨床であり (好中球 > PBMC)
GD2 抗体の効果増強	非臨床であり	非臨床であり	臨床・非臨床であり
抗腫瘍効果	あるとする報告あり	第 I 相開発あり	なし
増悪可能性	G-CSF r を介した増悪可能性	M-CSF 産生腫瘍では増悪可能性	高用量で MDSC を誘導し腫瘍免疫抑制で増悪可能性
GM-CSF の惹起	なし	あり	—

表 2. 用量探索の必要性と薬物動態の必要性

			ch14.18	Mirimostim	filgrastim	Teceleukin*
成人	国内	国内承認もしくは使用実績	なし	有	有	有
		国内小児適応	なし	無	有	無
小児	国内	国内小児の検討実績	なし	顆粒球増大についての第 I 相試験	有	わずか
		米国	本治療法での米國小児量	確定	なし	なし
	他の疾患等での米國小児適応	—	なし	顆粒球増大に關しての適応	あり	

\*teceleukin は ch14.18 との併用検討あり (本試験最大 1 回投与量)

- Ch14.18 → 米國小児用量は確定しているため、日本人での安全性と薬物動態の類似性を確認する。用量探索不要。
- Mirimostim → ADCC 活性の前提である顆粒球増大についての効果量は国内第 I b 相が存在し、600 mg/m<sup>2</sup> で確定。用量探索不要。ADCC で補強を目指す
- Filgrastim → 白血球が増大しすぎない量での探索あれば better。有効性についての探索は不能なので、ADCC で補強する。ただし小児適応もあるので、実行可能性デザインで OK
- Teceleukin → 日本成人の情報と米國小児+わずかな成人の情報しかない。毒性もつよいため用量探索必要。成人との薬物動態の類似で補強。

# 試験実施組織

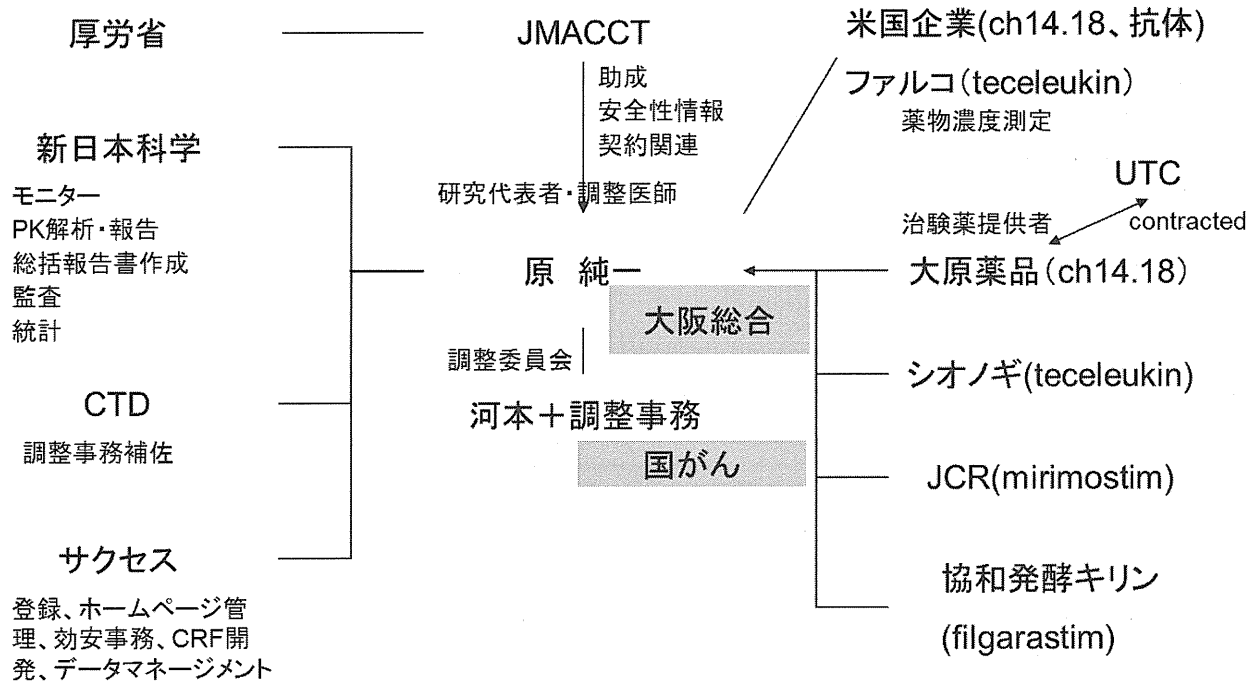


図 1. 治験実施体制