

## II. 分担研究報告

### 厚生労働科学研究費補助金

(医療技術実用化総合研究事業(被災地域の復興に向けた医薬品・医療機器の実用化支援研究事業))

### 分担研究報告書

## 狭心症に対する体外衝撃波治療：薬事承認申請に向けた研究体制について

研究代表者 伊藤 健太 東北大学大学院医学系研究科循環器先端医療開発学・准教授  
研究分担者 下川 宏明 東北大学大学院医学系研究科循環器内科学・教授

### 研究要旨

私達は、低出力(尿路結石破碎治療に用いる出力の約10%)の衝撃波を用いた低侵襲でかつ有効性の高い新しい血管新生療法を開発し、重症狭心症を対象にした基礎研究・臨床試験を行ってきた。そして、その有効性と安全性を世界で最初に論文発表してきた。これらの成果をもとに私達が申請した「重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法」は、平成22年7月に高度医療(第3項先進医療)として承認された。今回の申請では、治験あるいは薬事承認申請に向けたデータ収集を加速することを目的としており、その研究体制について検討を行った。

### A. 研究目的

重症虚血性心疾患患者や高齢患者の増加に対応すべく、私達は、低出力(尿路結石破碎治療に用いる出力の約10%)の衝撃波を用いた低侵襲性の血管新生療法を開発し、重症狭心症を対象にした基礎研究・臨床試験を行い、その有効性と安全性を世界で最初に論文報告してきた(Nishida et al. *Circulation*. 2004;110:3055-61, Fukumoto Y et al. *Coron Artery Dis*. 2006;17:63-70)。これらの成果をもとに私達が申請した「重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法」は、平成22年7月に高度医療(第3項先進医療)として承認され、同年10月から高度医療としての治療を行っている。

本研究課題では、重症狭心症患者に対する低出力体外衝撃波治療法の治験あるいは薬事承認に向けたデータ収集を加速することを目的とする。

### B. 研究方法

対象：冠動脈カテーテルインターベンション(PCI)や冠動脈バイパス手術(CABG)の適応とならない重症安定狭心症患者。

(いわゆる『No-option症例』)

症例数：50名。

方法：低出力衝撃波(約0.1 mJ/mm<sup>2</sup>)を心筋虚血領域の約50カ所に1カ所当たり200発照射した。この治療を隔日で3回行った。衝撃波治療の3ヵ月後に画像診断や運動負荷試験を行い、効果を評価した(図1)。

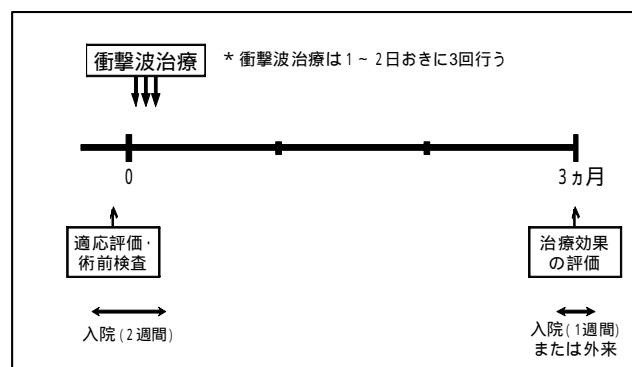


図1. 本研究のプロトコール

### (倫理面への配慮)

臨床試験については、東北大学医学系研究科倫理委員会の承認を得た上でを行っている。臨床試験の実施に際しては、十分な説明の上、全例から書面で同意を得ており、また、解析データは全て匿名化し、人権擁護上の配慮がなされている。

### C . 研究結果

当初、東北大学大学院公衆衛生学分野との共同研究という形で行ってきたが、薬事承認申請を見据えた体制として不十分との指摘を受けた。そこで、東北大学病院臨床試験推進センターにサポートを委託し、臨床試験実施やデータ管理について助言を受けている。また、今年度、協力医療機関として石川県立中央病院が加わったことから、シンチグラフィなど各種画像診断の撮像方法や・解析方法の施設差をなくすため、東北大学病院放射線診断科に画像データ解析センターを設置し、他施設との撮像方法の調整、他施設の症例も含めた画像解析を行う体制とした(図2)。

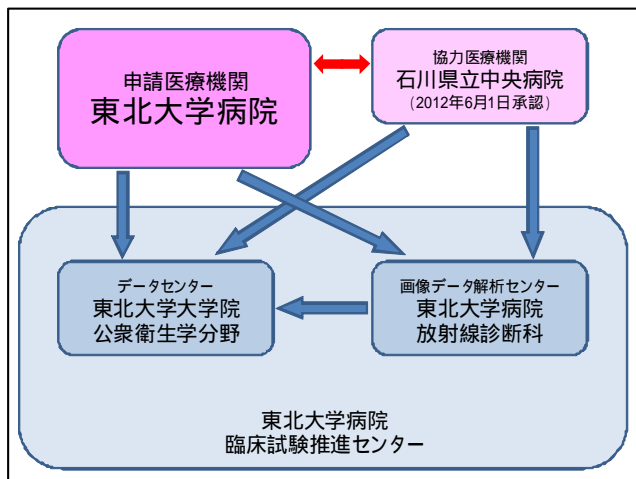


図2 . 新たな研究体制

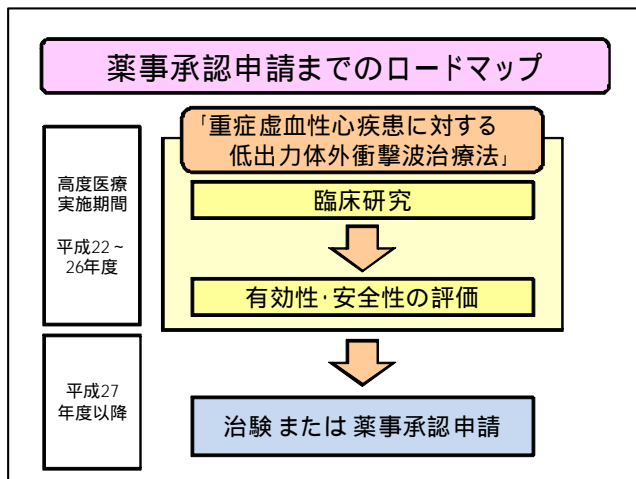


図3 . ロードマップ

### D . 考察

実施施設が、1施設から2施設へ増えたことから、今後、症例登録数の増加が見込まれる。さらに、平成25年度には、協力医療機関としてもう1施設の追加を予定している。東北大学病院臨床試験推進センターの支援により、薬事承認に向けたデータ収集を加速できると考えられる。今後、薬

事戦略相談などPMDAの助言を受けながら、薬事承認申請に向けた準備を進めていくことが望ましいと考えられる(図3)。

### E . 結論

協力医療機関に追加により、症例登録数の増加が見込まれる。また、薬事承認申請を見据えた研究体制が整備された。今後は、PMDAの助言も受けながら薬事承認申請に向けて研究を進める。

### G . 研究発表

#### 1. 論文発表

伊藤健太, 下川宏明: 衝撃波療法 心臓局所のリハビリテーション Medical Practice 29:294-296, 2012.

伊藤健太, 下川宏明: 衝撃波治療とはなにか Heart View 16:482-487, 2012.

伊藤健太: 衝撃波療法ってなにですか? 北風政史(編): 心不全診療 Q & A. エキスパート106人からの回答. 中外医学社 pp407-408, 2012.

伊藤健太, 下川宏明: 薬物治療無効, 血行再建不相当患者に残された治療は何か? 小室一成, 横井宏佳, 山下武志, 楽木宏美(編): EBM 循環器疾患の治療(2012-2013) pp.125-130 中外医学社 2012.

伊藤健太, 下川宏明: 重症虚血性心疾患と低出力体外衝撃波治療. Mebio. 30:76-82, 2013.

伊藤健太, 下川宏明: 虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療. 呼吸と循環. 61:279-284, 2013.

#### 2. 学会発表

Ito K, Fukumoto Y, Takahashi J, Hanawa K, Shindo T, Serizawa F, Sato A, Shimokawa H. Development of non-invasive regenerative therapies for cardiovascular disorders - Low-energy shock wave therapy and low-intensity pulsed ultrasound therapy. 第77回日本循環器学会学術集会 シンポジウム: Advances in the Cardiovascular Regenerative Medicine -Lesson from the Clinical Studies- (2013年3月15-17日, 横浜).

Abe Y, Ito K, Hao K, Shimokawa H. Beneficial effects of low-energy shock wave therapy on inflammatory responses after acute myocardial infarction in rats. 第77回日本循環器学会学術集会 (2013年3月15-17日, 横浜).

### 3. 新聞報道

「狭心症 衝撃波で治療：重症患者に朗報」  
(2012年8月17日 北國新聞 朝刊)

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

狭心症に対する体外衝撃波治療：治療の実施

研究代表者 伊藤 健太 東北大学大学院医学系研究科循環器先端医療開発学・准教授  
研究分担者 福本 義弘 東北大学大学院医学系研究科循環器内科学・准教授

研究要旨

【背景】私達は、低侵襲性でかつ有効性の高い新しい血管新生療法として、低出力(尿路結石破碎治療に用いる出力の約10%)の衝撃波を用いた新しい治療法を開発してきた。そして、大型動物を用いた基礎研究で認めた有効性・安全性をもとに、重症狭心症を対象として、2つの臨床試験を行い、有効性と安全性を論文発表してきた。これらの成果をもとに私達が申請した「重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法」は、平成22年7月に高度医療(第3項先進医療)として承認され、同年10月から高度医療としての治療(臨床試験)を行っている。

【方法】冠動脈カテーテルインターベンション(PCI)や冠動脈バイパス手術(CABG)の適応とならない重症安定狭心症患者、いわゆる『No-option症例』を対象に低出力体外衝撃波治療を行い、3ヵ月後に評価を行う。予定症例数は50名とする。

【結果】平成24年度は重症狭心症症例6例に対して衝撃波治療を行い、平成24年度までの総数は15例となった。初期10例の自覚症状については、狭心症重症度分類であるCCSクラススコアは有意に改善し( $2.6 \pm 0.2$   $1.9 \pm 0.2$ ,  $P < 0.01$ )、ニトログリセリン使用頻度は改善傾向を示した( $4.5 \pm 1.6$   $1.2 \pm 0.3$ ,  $P = 0.05$ )。

【結論】初期10例の成績から、低出力体外衝撃波治療の有効性が示唆された。今後、症例数を重ねてデータ収集を加速し、有効性・安全性についてさらに検証を行う。

A. 研究目的

我が国では、人口の高齢化や生活の欧米化により心血管疾患患者数が増加しており、従来の治療法では十分な効果が得られない重症例や複数の疾患を合併する症例が増加しつつある。そのような症例の中には、従来の治療法では十分な治療効果が得られない症例や合併症のため治療法の選択肢が限定される症例も少なくない。また、重症例では、入院期間の延長が医療経済的にも国民の負担となっている。そこで、低侵襲性で、かつ有効性の高い治療法の開発が期待されている。私達は、低出力(尿路結石破碎治療に用いる出力の約10%)の衝撃波を用いた侵襲性の低い血管新生療法を開発し、重症狭心症を対象にした基礎研究・臨床試験を行い、その有効性と安全性を確認し論

文発表してきた。これらの成果をもとに私達が申請した「重症虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療法」は、平成22年7月に高度医療(第3項先進医療)として承認され、同年10月から高度医療としての治療(臨床試験)を行っている。

本研究では、狭心症に対する低出力体外衝撃波治療の臨床試験を行い、薬事承認に向けたデータ収集を加速することを目的とする。

B. 研究方法

対象：冠動脈カテーテルインターベンション(PCI)や冠動脈バイパス手術(CABG)の適応とならない重症安定狭心症患者。  
(いわゆる『No-option症例』)

症例数：50名。

方法：低出力衝撃波（約0.1 mJ/mm<sup>2</sup>）を心筋虚血領域の約50カ所に1カ所当たり200発照射した。この治療を隔日で3回行った。衝撃波治療の3ヵ月後に画像診断や運動負荷試験を行い、効果を評価した（図1）。

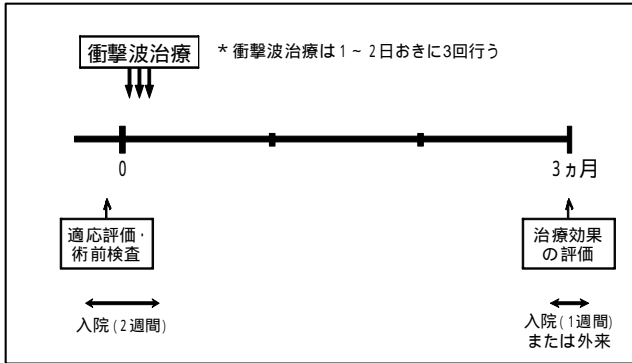


図1．本研究のプロトコール

（倫理面への配慮）

臨床試験については、東北大学医学系研究科倫理委員会の承認を得た上でやっている。臨床試験の実施に際しては、十分な説明の上、全例から書面で同意を得ており、また、解析データは全て匿名化し、人権擁護上の配慮がなされている。

C．研究結果

平成24年度は重症狭心症症例6例に対して衝撃波治療を行い、高度医療承認後平成24年度までの総数は15例となった。

初期10例の自覚症状については、狭心症重症度分類であるCCSクラススコアは有意に改善し（ $2.6 \pm 0.2$   $1.9 \pm 0.2$ ,  $P < 0.01$ ）ニトログリセリン使用頻度は改善傾向を示した（ $4.5 \pm 1.6$   $1.2 \pm 0.3$ ,  $P = 0.05$ ）（図2）。

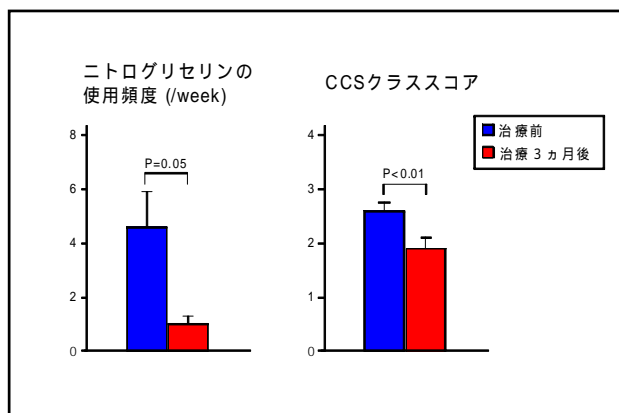


図2．自覚症状の改善

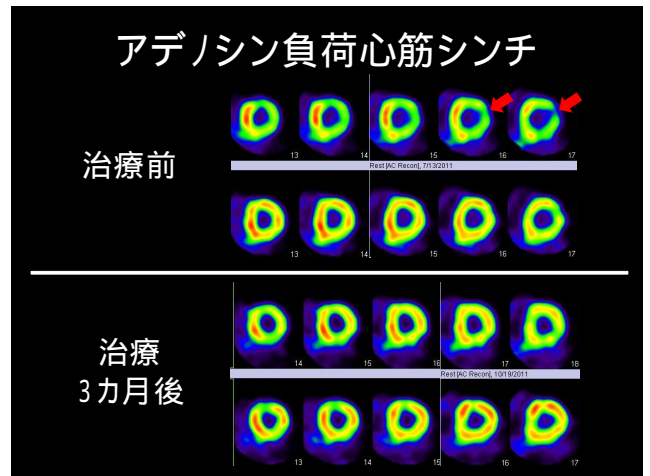


図3．シンチグラムで評価した心筋血流の改善

シンチグラム（図3）などの画像診断データについては、50例終了後に画像データ解析センター（東北大学病院放射線診断科）で解析予定である。本年度治療を行った症例において、有害事象は認めなかった。

D．考察

平成24年度までに、予定の50症例のうち、15例が終了した。初期10例について、自覚症状に関する項目（CCSクラススコア、ニトログリセリン使用頻度）についてのみ解析を行い、先行する2つの臨床試験同様、有効性・安全性を示唆する結果が得られている。平成24年度には、協力医療機関が1施設加わり、さらに平成25年度にはもう1施設加わる見込みであることから、症例数の増加が期待される。

E．結論

先行する2つの臨床試験と同様、重症狭心症に対する低出力体外衝撃波治療の有効性・安全性を示唆する結果が得られている。今後、症例数を重ねてデータ収集を加速し、有効性・安全性についてさらに検証を行う。

G．研究発表

1. 論文発表

伊藤健太，下川宏明：衝撃波療法 心臓局所のリハビリテーション Medical Practice 29:294-296, 2012.

伊藤健太，下川宏明：衝撃波治療とはなにか Heart View 16:482-487, 2012.

伊藤健太：衝撃波療法ってなにですか？ 北風政史（編）：心不全診療 Q & A. エキスパート106人からの回答. 中外医学社

pp407-408, 2012.

伊藤健太, 下川宏明: 薬物治療無効, 血行再建不适当患者に残された治療は何か? 小室一成, 横井宏佳, 山下武志, 楽木宏美(編): EBM 循環器疾患の治療 (2012-2013) pp.125-130 中外医学社 2012.

伊藤健太, 下川宏明: 重症虚血性心疾患と低出力体外衝撃波治療. Mebio. 30:76-82, 2013.

伊藤健太, 下川宏明: 虚血性心疾患に対する低出力体外衝撃波治療. 呼吸と循環. 61:279-284, 2013.

## 2. 学会発表

Ito K, Fukumoto Y, Takahashi J, Hanawa K, Shindo T, Serizawa F, Sato A, Shimokawa H. Development of non-invasive regenerative therapies for cardiovascular disorders - Low-energy shock wave therapy and low-intensity pulsed ultrasound therapy. 第77回日本循環器学会学術集会 シンポジウム: Advances in the Cardiovascular Regenerative Medicine -Lesson from the Clinical Studies- (2013年3月15-17日, 横浜).

Abe Y, Ito K, Hao K, Shimokawa H. Beneficial effects of low-energy shock wave therapy on inflammatory responses after acute myocardial infarction in rats. 第77回日本循環器学会学術集会 (2013年3月15-17日, 横浜).

## 3. 新聞報道

「狭心症 衝撃波で治療: 重症患者に朗報」  
(2012年8月17日 北國新聞 朝刊)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし