

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究研究事業）
総括研究年度終了報告書

標準治療抵抗性の抗心筋自己抗体を有する
重症心不全患者に対する免疫吸着療法

研究代表者 馬場 彰泰 北里大学北里研究所病院 循環器内科 副部長

研究要旨

本研究は、企業治験による薬事承認取得後の「保険適応条件の設定」に対して、補完的役割を果たすことを当初の目的とした。すなわち以下3点、(1)当該療法の対象疾患、(2)一連で行う場合の実施回数(1クールあたりの実施回数)、(3)一定期間内の実施限度回数、を明らかにする。初年度結果からは以下が妥当と考えられた。『当該療法の対象となる慢性心不全(心筋自己抗体を有するもの)の実施回数は、一連につき月5回を限度とするが、最短3か月ごとに(心筋自己抗体が消失するまで)同回数を繰り返して算定する。』なお、平成26年1月26日に医薬品医療機器総合機構が実施した企業治験の対面助言は、その時点における科学水準で行われた判断であったため、本研究の初年度結果により今後、新たな判断が期待される。

A. 研究目的

再生医療が進歩する現代においても、心臓移植や人工心臓の主な適応となる拡張型心筋症の予後は改善していない。しかし平成24年8月の臨床報告では、重症心不全に対する免疫吸着療法が奏功した76/108例(約70%)の5年生存率は70%と、非奏功例の5年生存率25%よりも有意に改善していた。当初は心臓移植の候補となっていながら、免疫吸着療法を行うことで、心臓移植待機リストから外された症例が数多く存在する。このように重症心不全に対する免疫吸着療法は欧州を中心に400例以上実施され、心臓移植の代替治療として期待されている。

本邦においても拡張型心筋症の液性免疫異常の研究は行われており、治療機序から考えて使用する医療機器は欧米製より本邦製品が優れていること、治療奏功例を予測する検査も治療前に行えること、が判明している。さらに平成22年初からは国内多施設(当院、東京大学病院、国立循環器病センター、慶應義塾大学病院、北里大学病院等)での治験が開始され、平成24年11月には治験終了が終了した。

しかしながら治療機序となる標的自己抗体「心抑制性抗心筋自己抗体」のバイオアッセイが本治験では行うことができず、結果として薬事承認のために補完的データが必要となる可能性も存在していた。これに対して平成24年12月より先進医療Bとして開始した本臨床研究の結果が期待されている。

B. 研究方法

本研究では、心筋自己抗体を有する慢性心不全患者に対して、本邦医療機器イムソーバTR (AMT-0902-1, 旭化成メディカル株式会社)によ

る免疫吸着療法の用量反応、プラセボ群対照による、奏効率の有効性を探索的に検討する。基本デザインは第2相無作為化治療中止試験とする。適応基準は、治験対象外、心抑制性抗心筋自己抗体陽性、心不全の自覚症状がNYHA分類で2度以上、心筋核医学検査(QGS法)による左室駆出率が40%以下の症例とする。主要評価項目は左室駆出率(QGS法)とし、治療3か月後に同値が5%以上改善したものを「有効」と判断する。副次的観察項目は、心エコー図検査指標ならびに体重、6分間歩行テスト、心胸郭比、血漿ANP値およびBNP値、副作用の有無とする。治療後に、研究開始前の「抗心筋自己抗体」の種類によって、上記の観察項目における差異の有無を解析する。

最初に全例で3回治療を実施し、有効者と非有効者を治療3か月後に層別する。治療に関する用量反応性は、3回治療の非有効層に、さらに5回の治療を追加(合計3+5=8回)し、3回治療開始時、5回治療開始時、5回治療終了時の左室駆出率を比較することで考察する。3回治療の有効層は無作為化され、5回治療追加群とプラセボ群とに分けられ、3回治療開始時、5回治療開始時と5回治療終了時の左室駆出率を比較する。これにより3回治療に対する5回治療の用量反応を3回治療有効層に対して考察する。本治療に関してプラセボ群に対する有効性は、3回治療で有効であった患者層に対して、無作為化治療中止試験を実施することで考察する。3回治療で奏効した患者層は、無作為化により5回治療群とプラセボ群とに割りつける。5回治療群では、3か月後の奏効率を推定する。

(倫理面への配慮)

本研究に関しては、平成23年2月9日に実施した第44回北里大学白金治験審査委員会にてCOIを含め審議、承認済。大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)臨床試験登録システム(CTR)へ、平成24年11月29日に試験ID 9434番として登録済。健康被害時の補償については、本研究は治験ではなく臨床研究ではあるが、「医法研補償のガイドライン」にそって、有害事象に対する治療は通常の保険範囲で行って患者の自己負担額を当院が負担することにした。

C. 研究結果

1. 研究の進行状況

本研究は平成25～27年度の3年間で合計27症例の被験者を対象としている。研究プロトコル通りに、試験開始前の「抗心筋自己抗体」の種類によって、左室駆出率（心筋シンチQGS法ならびに心エコー図検査）の差異を観察した。本年度（平成26年3月末）に合計9症例、平成26年4～5月に合計3例の試験参加者の登録があった。以下に症例一覧を示す。

第1例、拡張型心筋症、男、体格中、1クール後の抗体陰性化なし、2クール後の抗体陰性化なし、治験参加例（最終免疫吸着療法後2年以上）心筋自己抗体は陽性のまま（本来は追加治療が望まれたがプロトコル規定ないため実施せず）

第2例、拡張型心筋症、男、体格大、1クール後の抗体陰性化なし、2クール後の抗体陰性化なし、治験参加例（最終免疫吸着療法後2年以上）心筋自己抗体は陽性のまま（本来は追加治療が望まれたがプロトコル規定ないため実施せず）

第3例、虚血性心筋症、男、体格大、1クール後の抗体陰性化なし、2クール後の抗体陰性化あり、奏功するも6ヶ月後に抗体陽性化してレスキュー治療まち

第4例、拡張型心筋症、男、体格中、1クール後の抗体陰性化あり、2クール後の抗体は陽性化、治験前研究に参加例（最終免疫吸着療法後4年以上）心筋自己抗体は陽性のまま（本来は追加治療が望まれたがプロトコル規定ないため実施せず）

第5例、アドリアシン心筋症、男、体格小、1クール後の抗体陰性化あり、2クール無作為化にて無治療でフォロー、6カ月後に心不全もどりレスキュー治療

第6例、拡張心筋症、男、体格中、1クール後の抗体陰性化あり、2クール無作為化にて無治療でフォロー、6カ月後に心不全もどりレスキュー治療

第7例、拡張型心筋症、女、体格小、1クール後の抗体陰性化あり、2クール無作為化にて無治療でフォロー（奏功例、いまのところ病態悪化なし）

第8例、筋ジストロフィー、男、体格大、1クール後の抗体陰性化なし、2クール後の抗体陰性化なし、心筋自己抗体は陽性のまま（本来は追加治療が望まれたがプロトコル規定ないため実施せず）、本人希望で研究中止し、その後に和温療法の臨床研究へ参加

第9例、拡張型心筋症、体格中、1クール後の抗体陰性化なし、2クール後の抗体陰性化あり、（奏功例、いまのところ病態悪化なし）

以上のように合計9症例のべ17クルールの免疫吸着療法が初年度に実施した。具体的な解析結果は後述するが、「抗心筋自己抗体」をモニターしながら治療（免疫吸着療法）効果を評価しないと、適切な治療効果を判断できない可能性が示唆された。成人の場合には、小柄な方であれば、3回の免疫吸着療法にて心筋自己抗体が完全除去された。逆に、拡張型心筋症にかぎらず、たとえ体格が大きくても「抗心筋自己抗体」を完全除去できれば、治療3ヵ月後には左室駆出率が増加する症例が観察された。ただし、免疫吸着療法の間隔が著しくあいてしまうと（1～2年以上）、心筋自己抗体が陰性化しにくく、たとえ陰性化しても再び陽性化することがあり、期待される効果が得られない症例が観察された。自己抗体が再上昇することで、心機能がもとの悪い状況にもどり再治療を行うケース（いわゆるレスキュー治療）までの期間は最低3～6ヶ月であることが示唆された。

2. 企業治験との関係と現状

拡張型心筋症に対する免疫吸着療法に関して企業治験が実施されているが、本臨床研究は治験後に先進医療Bとして平成24年12月より開始している。治験によって安全性と有効性が確認された上で、具体的な保険的条件の設定に対する補完的結果が導かれる予定であった。

しかしながら、医薬品医療機器総合機構による対面助言において、本企業治験結果のみでは薬事承認は困難であるとの見解が出された。企業治験では開始前より複数回、同機構と治験相談を行っている。平成21年5月22日の相談（機P237号）では、「左室駆出率測定は、評価バイアスの大きい心エコーではなく、測定誤差の小さい核医学検査により行われる必要がある」と助言し、古典的Golden standardとされている「心プールシンチ」にて治験を行うことをすすめた。企業治験結果では「心プールシンチ」以外の臨床項目は本治療法で改善しているもののprimary endpoint（心プールシンチ左室駆出率）では有意差が出なかったため、治験終了後の複数回の相談でも「心プールシンチ」結果に議論が集中し、最終的に以下の見解となった。『本治験に要した登録期間やその結果等を考慮すると、本品開発の継続には非常な困難を伴うことが推察される。今後本品の開発を継続するにあたっては、本治験の成績や本品の作用機序、重症拡張型心筋症患者に対する臨床的ニーズを再検討した上で、探索的治験あるいは臨床研究により、最も有効性が期待される、あるいは臨床ベネフィットが高いと想定される対象患者を選定し、開発を行う必要があると考える。』

これに対して、本臨床研究で初年度に得られた結果をもとに、医薬品医療機器総合機構と事前面談を実施した。本研究の進行において、この企業治験結

果は非常に重要であることから、以下に詳細を報告する。

3. 医薬品医療機器総合機構との事前面談結果

旭化成メディカル株式会社によって実施された治験「拡張型心筋症に対するAMT-0902-1を用いた免疫吸着療法の臨床試験」に対して平成26年1月26日に医薬品医療機器総合機構が対面助言を実施した。治験結果のみでは本治療法の薬事承認申請は困難であるとの見解が出された（薬機審長発第225003号）。これをうけて、先進医療B「重症心不全に対する免疫吸着療法」ならびに本厚生労働省科学研究費補助金に関して、今後の研究継続の可否を判断するため医薬品医療機器総合機構との事前面談を平成26年5月16日に実施した。

面談前資料として以下を研究代表者の私見として送付した。『重症心不全患者に対する免疫吸着療法の機序は、心抑制性抗心筋自己抗体の完全除去である。臨床ニーズとしては、本治療法によって（標準治療で長期間改善しなかった症例でも）完治例が存在すること、内服薬を減量できること、社会復帰できること、があげられる。企業治験では患者血清を陽性対照としたバリデーションを実施することができなかったために本バイオアッセイに失敗し、かわりに複数のELISA法を組み合わせることで本自己抗体陽性者（相当）によるサブグループ解析に成功している。本来は、このように真に有効な症例のみ治療対象とすべきであり、治療前に効果が予測でき、かつ治療機序とも関連するようなバイオマーカーによって、貴重な医療財源を活用すべきである。また本治療法では海外報告と同様に本邦でも、ほぼ全例で自覚症状が改善するが、プラセボを設定していないため、自覚症状等の非客観的指標は議論すべきではない。あくまでも本臨床研究で採用している心臓核医学検査QGS法や心エコー図検査法によって測定した左室駆出率（客観的指標）によって解析すべきである。』

この事前面談においては、企業治験の対面助言を実施された同機構医療機器審査第一部審査役も同席された。

治験で採用したprimary endpointは、上記QGS法ではなく心プールシンチによる左室駆出率であった。QGS法は心臓の3次元の動きを360度方向から解析する一方、心プールシンチでは同じ心臓核医学検査でありながら左前斜位からの1方向からの解析である。医薬品医療機器総合機構が「評価バイアスが大きい」と指摘した心エコー検査は、2方向からの解析である。本研究を行う場合「心プールシンチによる左室駆出率」は「心エコー図検査による左室駆出率」よりも精度が劣ることを、現在までの先進医療Bの研究結果（9症例のベ17ルール）をもとに医薬品医療機器総合機構に説明した。治験前の同機構の御助言のとおり、心臓核医学検査（QGS法）がエコー検査よりも望ましいが、心プールシンチでは本治療法によって改善が観察される左室下壁領域の評価が劣ることは、日本循環器学会ガイドラインでも既知であることも説明した。また先進医療Bの研究結果からは特に左室駆出率が20～30%という症例数が多い範囲において、心プールシンチとQGS法との測定値乖離が大きいことも報告した（ $r=0.64$ ）。さらに、二方向からの評価を行う「心エコー図検査」の方が、「心臓核医学検査（QGS法）」と良好な相

関（ $r=0.87$ ）を示した。したがって、心プールシンチのデータを第一義として評価することは、科学的に再検討すべきであると主張した。なお本結果は、平成26年度末に初めて明らかになったことであり、治験計画時ならびに治験中には未知である。

これに対して薬機審長発第225003号の判断においては、primary endpoint（心プールシンチ）で有意な結果が出なかったことのみが主要因ではなく、本治療法が有効である症例を企業が明確に示すことができなかつたためと、説明された。

それに対して本治療法の機序（上述）を説明し、心筋自己抗体を解析に使用した先進医療Bの初年度研究結果でも、心臓核医学検査（QGS法）による左室駆出率の改善率と、心抑制性抗心筋自己抗体の除去率は、良好な相関を示すことを説明した。心臓核医学QGS法で測定した治療3か月後の左室駆出率は、完全除去群：22±14%から27±14%、不完全除去群：20±8%から19±8%と、完全除去群で有意な改善を認めた（ $p<0.03$ ）。さらに企業治験でも実施された「複数のELISA法による心筋自己抗体の総合評価法」を、この先進医療Bの研究でも行うと、とくに左室下壁領域の壁運動が改善する症例が本ELISA法で高い陽性スコアを有する群であることが判明した。この領域の壁運動は、上述のとおり心プールシンチでは評価できない。全研究計画では予定被験者数は27例であったが、初年度（9症例）においても下記の有意差が観察された。心エコーで測定した治療3か月後の左室駆出率は、高スコア群：24±9%から27±8%、低スコア群：21±7%から18±6%、と治療前に高スコア群で有意な改善を認めた（ $p<0.01$ ）。QGS法を任意の心断面で算出することで、この高スコア群では特に下壁領域（心プールシンチ断面と鉛直方向）で壁運動が改善されることが明らかとなった（高スコア群：16±8%から22±11%、低スコア群：18±6%から14±9%、 $p<0.01$ ）。逆に、心プールシンチ相当の心断面での算出（QGS法）では、上記のいずれも有意差は観察されなかった。「複数のELISA法による心筋自己抗体の総合評価法」は企業治験において、他検査機関に委託されたものでバリデーションも行われている。平成26年1月26日の対面助言時の資料において、「IgG3抗体スコアを用いた層別解析」のデータは本解析結果と同じ結論を導いている。この「IgG3抗体スコア」もバイオマーカーの一つであり、治療成績が良かった群の予後は本来むしろ悪いことが多施設から報告されている。すなわち企業治験結果でも本研究でも、本治療法が有効である症例を明確化できていると科学的に判断される、と説明した。

これに対して薬機審長発第225003号の判断においては、ディレー群（免疫吸着療法を実施していない3か月間の観察期間）においても、心プールシンチによる左室駆出率、ならびに自覚症状が改善する症例が存在することから、新たな開発を企

業に求める必要があると医療機器審査第一部審査役は判断していたと説明された。

これに対して以下の意見を述べた。企業が心エコー指標とともに自覚症状が改善すると主張した際には、自覚症状は非客観的指標であるからと否定された。これは治療群での自覚症状の改善は偶発的事象とし、ディレー群での自覚症状の改善はそうではない、と判断する行為である。今回の事前面談でも、海外報告と同様にほぼ全例で自覚症状が改善されるものの、それを本治療法の効果としては一切主張していない。あくまでも治験後のICH-GCP 準拠の臨床研究から得られた客観的な解析として、心プールシンチによる測定値を本研究で採用することは科学的に有意義でなく、心エコー図検査によるデータの方がより適切であると主張している。医薬品医療機器総合機構が現在でもそのような御判断をされているのであれば、研究者がどのような努力をしても薬事承認を目指すことは困難であることが予想される、と意見を述べた。

あらためて事前面談の目的を以下のとおり説明した。企業治験によって薬事承認が困難であるという御判断により、治験を補完した本臨床研究を継続することに厚生労働省から疑問が提示されている。すなわち本治療法が有効ではないという判断が正式に行われたのであれば、早期の研究中止が望ましい。そのため以下 3 点の質問を、医薬品医療機器総合機構に事前に申し上げた。第 1 に、今回の企業治験結果によって薬事承認申請が行われた場合に、本臨床研究を参考文献として採択なさるか否か。第 2 に、現在進行中の本臨床研究の最終結果をもって薬事承認申請が可能であるか。第 3 に、研究プロトコルを修正のうえ新たな研究として開始した場合に、薬事承認申請が可能であるか。上記の医療機器審査第一部審査役とともに事前面談に出席された同機構審査マネジメント部薬事戦略相談課より、お返事いただいた。

まず今回の事前面談を通じ、医療機器審査第一部審査役の先生方との議論により、本研究が企業治験に勝るとも劣らない位置づけであると判断されると薬事戦略相談課課長より御発言があった。第 1 の質問に関しては参考文献として十分に採択できるものと御回答いただいた。ただし治験においても、試験進行中に薬事承認申請の検討が行われた場合には、同結果をそのまま承認に活用することは慣例的にはないことが明言された。第 2 の質問に関しては、先進医療 B として完徹した研究結果によって薬事承認も可能であるという厚生労働省の考え方は、(この事前面談に出席された)医薬品医療機器総合機構の皆様にとっては前例がないということであった。第 3 の質問に関しては、改めて研究プロトコル・現在までの結果によって薬事戦略相談を行って、もし必要があればプロト

コル修正等を行った上で別の新規研究として実施するのであれば、あらためて検討の余地があると御回答いただいた。なお、本研究継続の可否については医薬品医療機器総合機構が判断すべきものではなく、厚生労働省医政局と協議の上判断されるべきであるものの、現時点で本研究を直ちに中止すべき必然性はないとの印象を持っていると御回答いただいた。さらに、本研究が中断することが事実上は今後の本治療の開発終了を意味することは理解できるものの、プロトコル修正によって先進医療 B が継続できるか否かについての御判断も厚生労働省がなされるべき(医薬品医療機器総合機構が判断すべきではない)ことも明言された。

4. 今後の展望

平成26年4月現在、上記のような一連の医薬品医療機器総合機構の御判断に対して、もはや今後如何なる再開発を行っても薬事承認を得られる可能性は少ないという企業の経営的判断から、新たな開発は無期延期となっている。一方で、他の臨床研究によって新たな展開があった場合には、現治験結果による薬事承認申請を行うべく準備を行っている。

上述のとおり、本研究が中断することは事実上、今後の本治療の開発終了を意味する。国民にとって重要ではなく、かつ科学的にも立証されない治療法であれば、直ちに研究を中止すべきである。しかしながら、治験結果に対する複数回の事前面談においても、本治療法の安全性ならびに「確実に有効例が存在すると想定される点」に関しては医薬品医療機器総合機構も認めている。

平成26年1月26日に医薬品医療機器総合機構が実施した企業治験の対面助言は、その時点における科学水準で行われた判断であったため、本研究の初年度結果が得られた現在、新たな御判断が期待される。これは、先進医療Bの意義、さらには厚生労働省科学研究費の意義にかかわる問題ともなりうるため、今後とも関係各所より十分な御指導をおおぎ、国民にとって最良の選択が行えるように努めていきたい。

D. 健康危険情報

本研究過程において、国民の生命、健康に重大な影響を及ぼすと考えられる健康危険情報は認められなかった。

E. 研究発表

1. 論文発表

平成25年度には、ありません

2. 学会発表(8件)

馬場 彰泰, 村山 章, 若林 靖久, 小杉 理恵, 島田 恵, 赤石 誠
ワークショップ・心不全アフェレシス治療
第29回日本医工学治療学会
2013.4.20

パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

馬場 彰泰，村山 章，若林 靖久
治験と先進医療Bの併用 - 心不全アフェレシス治療

第22回日本アフェレシス学会関東甲信越地方会
2013.5.25
東京医科歯科大学（東京都文京区）

馬場 彰泰，小杉 理恵，前川 恵美，島田 恵，高橋 路子，赤石 誠
複数回のアフェレシス治療が有効であった拡張型心筋症の一例
第61回日本心臓病学会
2013.9.21
ホテル日航熊本（熊本県熊本市）

馬場 彰泰，前川 恵美，小杉 理恵，島田 恵，高橋 路子，赤石 誠
血清カルニチン濃度の測定は腎不全合併の拡張型心筋症患者の治療選択に有用である
第61回日本心臓病学会
2013.9.22
ホテル日航熊本（熊本県熊本市）

島田 恵，安富 蔵人，馬場 彰泰，小杉 理恵，前川 恵美，赤石 誠
心疾患患者における心筋SPECT解析ソフトを用いた左室同期不全評価の有用性
第61回日本心臓病学会
2013.9.21
ホテル日航熊本（熊本県熊本市）

馬場 彰泰
教育講演・心不全アフェレシス治療
第34回日本アフェレシス学会
2013.11.3
軽井沢プリンスホテル（長野県北佐久郡）

鈴木 重明，馬場 彰泰，海田 賢一，槍沢 公明，喜多 也寸志，津川 潤，小川 剛，長根 百合子，桑名 正隆，鈴木 則宏
MG・LEMS 抗Kv1.4抗体に関連した重症筋無力症における心臓病変
第25回日本神経免疫学会
2013.11.28
海峡メッセ（山口県下関市）

馬場 彰泰
特別講演・拡張型心筋症に対するアフェレシス治療
第17回日本アフェレシス学会中部地方会
2013.12.7
名古屋ルーセントタワー（愛知県名古屋市）

F．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

平成25年度に新規取得したものはありませんが、本研究に関係するもの（心抑制性抗心筋自己抗体の測定法）として以下1件が存在します。

名称：心不全アフェレシス治療の効果の予測方法
（Methods for Predicting Effectiveness of Apheresis Therapy for Heart Failure）

発明者：馬場 彰泰

権利者：学校法人北里研究所

種類：特許出願

番号：2008-218033

出願年月日：2008年8月27日

国内外の別：日本および米国

IPC8 Class: AA61K4900F1

USPC Class: 424 92

Patent application number: 20100055038