

治験の実施に関する研究〔オラパリブ〕

所 属 地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立がんセンター
研究者 乳腺内分泌外科 清水 哲
研究期間 平成25年12月11日から平成26年3月31日

研究分担者

吉田 明 (神奈川県立がんセンター 乳腺内分泌外科部長)
稲葉 将陽 (神奈川県立がんセンター 乳腺内分泌外科医長)
吉田 達也 (神奈川県立がんセンター 乳腺内分泌外科医長)
中山 博貴 (神奈川県立がんセンター 乳腺内分泌外科医長)
山中 隆司 (神奈川県立がんセンター 乳腺内分泌外科医長)
西山 幸子 (神奈川県立がんセンター 乳腺内分泌外科医師)
嘉数 彩乃 (神奈川県立がんセンター 乳腺内分泌外科医師)
横瀬 智之 (神奈川県立がんセンター 病理診断科部長)

■ 研究要旨

ホルモン受容体陰性であり、かつ、HER2が過剰発現されないトリプルネガティブタイプの乳がん患者さんに対する、オラパリブ（未承認薬）と化学療法の併用療法の開発を行う。

1 目的

トリプルネガティブタイプの乳がん患者さんに対する新たな治療方法を開発し、患者さんに対する治療の選択肢を増やすことを目的とする。

2 方法

まずは、オラパリブの安全情報の確認を行う。安全が確認された後、神奈川県立がんセンターを受診する乳がん患者さんのうち、対象となる患者さんに対して、第Ⅱ相試験（フェーズ2）から第Ⅲ相試験（フェーズ3）までの臨床試験を行い、有効性及び安全性を立証するとともに、適正な投与方法・投与量等の検証を行う。

3 結果

平成25年度時点では、第Ⅰ相試験（フェーズ1）が終了していないため、神奈川県立がんセンターにおいては、第Ⅱ相試験（フェーズ2）から参加予定の症例登録はありません。

4 考察

オラパリブは海外においては、有効であるという結果が多く報告されており、日本国内においても、同様の効果が期待される。

5 結論

現在は、症例登録がないため、研究の結論は不明。

6 研究発表

特になし。

7 その他

第Ⅱ相試験（フェーズ2）が開始され次第、積極的に症例登録を行っていきたい。

治験の実施に関する研究 [オラパリブ]

所属 独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター

研究者 高橋 将人

研究期間 平成25年12月11日 ~平成26年3月31日

研究分担者

- (1) 北海道がんセンター乳腺外科 渡邊 健一
- (2) 北海道がんセンター乳腺外科 富岡 伸元
- (3) 北海道がんセンター乳腺外科 佐藤 雅子
- (4) 北海道がんセンター乳腺外科 馬場 基
- (5) 北海道がんセンター乳腺外科 萩尾 加奈子

研究要旨

本研究の開始から現在までには、アンストラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の治療歴のある日本人の手術不能・再発Triple negative type乳がん患者におけるエリブリンとオラパリブ併用療法の安全性に基づき推奨用量を推定するためのI相試験に対し、1名同意取得、登録後、1コース1日目のエリブリンの投与が開始された。しかし、1コース2日目に、治療開始前に採取した付随研究用腫瘍検体の病理組織診断にて、ER(+)、PgR(+)、HER2(2+)が判明したため、不適格症例としてやむを得ず治験を中止することとなった。したがって、1コース4日目開始の治験薬オラパリブの投与までには至らなかった。現在、I相試験の登録は一時中断されているが、新たな投与レベルでの開始に向けて準備中である。

1. 目的

アンストラサイクリン系薬剤及びタキサン系薬剤の治療歴を有する手術不能又は再発のTriple negative type乳がんを対象とした薬物療法において、I相試験ではエリブリン+オラパリブ療法の各投与レベルでの用量制限毒性(DLT)の発現状況に基づき、最大耐量(MTD)から推奨用量を推定する。II相試験では、推奨用量を使用したエリブリン+オラパリブ療法の有効性及び安全性を検討する。また、I相及びII相で得られた有効性及び安全性の情報と薬物動態やバイオマーカーの関連を探索的に検討する。

2. 方法

治験実施計画書に則り実施する。投与方法については、エリブリンは1.4mg/m²を1日目・8日目に静脈投与、治験薬オラパリブはレベルに合わせて1日2回経口投与とし、通常21日間を1コースとする。(エリブリンの投与が1日目・15日目となった場合は28日間を1コースとする。)

3. 結果

本研究の開始から現在までに、I相試験に対し、1名同意取得、登録後、エリブリンの投与を開始した。しかし、付随研究における治療前の生検結果により、不適格症例であることが判明したため、やむを得ず治験を中止した。

4. 考察

治験実施体制については、IRB承認(平成25年10月10日)、第3回班会議(平成25年10月12日)、院内スタートアップミーティング(平成26年1月22日)、平成26年1月15日より2週に1回開催される電話による安全審査委員会等で、万全な体制による治験薬投与に向け準備している。

5. 結論

平成25年度は、第I相試験の同意取得、登録後、エリブリン投与まで実施したが、不適格症例ということが判明したため、やむを得ず治験を中止した。今後も安全な治験実施体制のもとで、本研究実施に向けて、積極的に検討していく。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究〔オラパリブ〕

所 属 千葉県がんセンター

研究者 中村 力也

研究期間 平成25年12月11日～平成26年3月31日

研究分担者

千葉県がんセンター 乳腺外科 山本尚人
千葉県がんセンター 乳腺外科 味八木寿子
千葉県がんセンター 乳腺外科 吉井淳

研究要旨

治療抵抗性で予後不良な患者集団である再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌を対象に、我が国の医薬品開発力向上に役立つ国内外未承認薬剤（Olaparib）を用いた早期探索的医師主導治験を平成25年1月8日に治験届を提出し開始した。

1. 目的

乳癌における予後不良な集団である再発・転移のトリプルネガティブ乳癌では、ホルモン治療、抗HER2治療といった治療選択肢がなく、抗がん剤治療のみしか治療手段がないため治療に難渋している。近年、細胞遺伝子の修復機構であるPARPの異常に対する阻害薬剤が卵巣がんを中心に開発されている。したがって、この患者集団に対するPARP阻害薬を用いた新たな治療開発を医師主導治験で行う。

2. 方法

研究課題名『治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳がんに対するOlaparibと化学療法の併用療法の開発』の治験計画の研究において計画された第I/II相試験研究計画書に基づいて、医師主導治験を実施する。

3. 結果

以下の研究を代表研究者と分担研究者で協議を行いつつ実施した。

- 1：平成24年10月に独立行政法人国立がん研究センター受託研究審査委員会へ治験実施計画書の申請を行い、平成24年11月28日に承認された。
- 2：平成25年1月8日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ治験届を提出した。
- 3：平成25年1月24日に独立行政法人国立がん研究センター中央病院乳腺・腫瘍内科においてキックオフ会議を開催（於：16Aカンファレンスルーム）した。
- 4：平成25年2月よりI相試験の症例登録を開始し、国立がん研究センター中央病院の1例目を登録した。
- 5：治験実施計画書の記載整備を目的として改訂を行った（第2版：平成25年5月15日）。
- 6：平成25年7月I相試験における最高用量レベル（コホート1レベル4）のDLT評価を実施し忍容性ありとなった。
- 7：平成25年7月31日第1回の効果安全性評価委員会が書面で開催された。審議継続となる。
- 8：平成25年8月16日第2回の効果安全性評価委員会が書面で開催された。審議継続となる。
- 9：平成25年9月10日第3回の効果安全性委員会が電話会議で開催され、I相試験のコホート1におけるレベル追加の結論に達し、治験実施計画書の改訂の方針となる。
- 10：治験実施計画書の改訂（第3版）について独立行政法人国立がん研究センター受託研究審査委員会へ申請を行い、平成25年10月1日に承認された。
- 11：平成25年10月2日よりI相試験コホート1レベル5の登録を開始した。
- 12：平成25年10月12日『治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳がんに対するOlaparibと化学療法の併用療法の開発』研究班会議が開催され、I相試験の進捗状況、得られている薬物動態・薬力学等の探索的研究結果の速報が報告された。またII相試験の円滑な進捗を目的に試験参加施設の追加が協議され、千葉県がんセンターはII相より参加することとなる。
- 13：平成25年10月に千葉県がんセンター治験審査委員会へ治験実施の申請を行い、平成25年10月10日に承認された。
- 14：平成25年11月12日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ治験計画変更届を提出した。
- 15：平成25年11月20日に治験薬搬入した。
- 16：平成26年3月20日現在、コホート1レベル7が実施されている。

平成26年3月20日現在における症例登録数

I相試験全体：22例（コホート1のみ）

<第I相：1コホート1レベル>

- ・同意取得数 3名
- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 0名（継続症例数）
- ・中止症例数 3名

<第I相：1コホート2レベル>

- ・同意取得数 3名

- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 0名(継続症例数)
- ・中止症例数 3名

<第I相：1コホート3レベル>

- ・同意取得数 3名
- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 1名(継続症例数)
- ・中止症例数 2名

<第I相：1コホート4レベル>

- ・同意取得数 3名
- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 1名(継続症例数)
- ・中止症例数 2名

<第I相：1コホート5レベル>

- ・同意取得数 3名
- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 0名(継続症例数)
- ・中止症例数 3名

<第I相：1コホート6レベル>

- ・同意取得数 3名
- ・登録症例数 3名
- ・投与症例数 3名(継続症例数)
- ・中止症例数 0名

<第I相：1コホート7レベル>

- ・同意取得数 4名
- ・登録症例数 4名
- ・投与症例数 3名(継続症例数)
- ・中止症例数 1名

<各施設の累計投与症例数>

- ・大阪医療センター：9症例
- ・四国がんセンター：2症例
- ・北海道がんセンター：1症例
- ・国立がん研究センター中央病院：10症例

4. 考察

OlaparibとEribulinの併用療法についての治験実施計画書に基づき症例登録を開始した。Olaparibの併用療法が実施された他剤の臨床試験計画や成績を元に計画を立案したが、EribulinとOlaparibの併用は忍容性が高く、予定された最高用量レベルでDLTは発現しなかった。効果安全性評価委員会においてその時点で得られた情報を総合的に検討が行われレベルの追加が提案され治験実施計画書の改訂が行われた。このように早期相の臨床試験では、実際に得られた結果に基づき科学的・倫理的に慎重かつ適切な判断を行い迅速に研究計画の進捗を行う必要があると考えた。今後、本試験のII相部分における推奨用量の決定についても、効果安全性評価委員会と慎重に検討が行われ、II相試験も円滑に登録が進むことを期待する。

5. 結論

治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌に対する早期探索的医師主導治験としてOlaparibとEribulinの併用療法によるPhase I/II試験の治験実施計画書に基づいて医師主導治験の実施(症例登録)を開始した。I相試験における計画時の最高用量レベルにおける忍容性が良好であった。効果安全性評価委員会との協議を経てI相試験用量レベルの追加を行い、I相試験の症例追加登録を開始した。今後、医師主導治験の治験実施計画書に基づいて症例登録を進めていく。

6. 研究発表

無し

7. その他

無し

グルカルピダーゼ
総括研究報告書

所属 国立がん研究センター中央病院
研究者 河本 博
研究期間 平成25年4月1日～平成26年3月31日

研究分担者

- (1) 京都大学医学部附属病院 探索医療センター検証部助教 吉村健一
- (2) 東京女子医科大学病院 薬剤部長 木村利美
- (3) 浜松医科大学医学部附属病院 薬理学講座教授/探索的臨床研究部長 梅村和夫
- (4) 浜松医科大学医学部附属病院 臨床薬理学講座 教授/臨床研究管理センター長 渡邊裕司

研究要旨

本研究はグルカルピダーゼ (CPG2) について健康成人第I相試験 (薬物動態+安全性確認)、引き続き大量メソトレキサート療法 (HD-MTX) 時にメソトレキサート排泄遅延が生じた例に対しての薬物動態と有効性、安全性を確かめる第II相試験を実施する事を目的とする。治験はすでに昨年7月に研究代表 (調整医師) 施設と東京都立小児総合医療センターでIRB承認を得、8月23日に治験開始届けを提出、その後年内に全6施設で治験開始となっており、今年度は登録を継続しながら、投与例についての追跡を行った。今年度の登録は3人4例であった。国内でのCPG2関連の重篤な有害事象はなかった。海外情報でMTXによると思われる心不全、腎不全例について2例がCPG2について関連が否定できないとして当局報告したが治験資料の変更は不要とした。研究報告や措置報告はなかった。

本治験は複数回登録が可能となっているが、組み入れ条件に明示していないこと、複数回登録例のデータとしての取り扱いについて、明確でないこともありプロトコール内容をPMDAに事前相談にて確認の上変更した。

また、CPG2によるMTXの低減率は現在のところどの例でもほぼ99%となっており十分な奏効が期待できることも判明した。CPG2の患者での薬物動態も健康成人男性と類似であることが確認されたが、12-18歳の思春期例のみの登録しかなく、より低年齢での薬物動態の確認はできていない。

本治験は有害事象が起こった症例が対象であり、想定通り思春期例のみに今年は限られた。来年度は施設数増加など、症例登録を進める対策を予定している。

1. 目的

本研究はグルカルピダーゼについて健康成人第I相試験 (薬物動態+安全性確認)、引き続き大量メソトレキサート療法時にメソトレキサート排泄遅延が生じた例に対しての薬物動態と有効性、安全性を確かめる第II相試験を実施する。

2. 方法

昨年度までに第I相試験については総括報告書も完了しており、第II相試験について2施設で治験開始し、参加施設6施設でのIRB承認も終了しており2例登録もあった。今年度は目標症例数を目指し登録を継続する。なお、治療実施例でのMTX、DAPMA、LV、5-MeTHF濃度の推移やCPG2の薬物血中濃度、抗CPG2抗体の情報から、実施計画上必要な変更を検討、また早期の試験終了、承認申請が可能かどうかについても検討する。

3. 結果

① 試験進捗 (主に患者登録) について:

2012年度中に治験開始予定の6施設のIRB承認と治験届けは終了・登録を開始し2例の登録をえた。2013年度は北海道がんセンター1例、国立がん研究センター3例 (うち1例は2回目の登録) であった。患者組み入れ状況は、実行可能な治験実施期間とエンドポイント達成に要する症例数から望ましい登録速度を下回ってはいるものの、本治験対象はできるだけ生じない様に注意して治療が行われているHD-MTXの排泄遅延患者であることから、積極的な登録が困難であり、1年で1施設1例程度を見込んでいたため、想定内の下限の組み入れペースと考えられた。登録患者のMTX投与量や年齢は、思春期の急性リンパ性白血病 (ALL) ハイリスク例の5g/m²/24時間投与1例、そのほかは思春期骨肉腫 (OS) 4例で12g/m²/4-6時間投与となっている。当初の想定とほぼ一致した。

② 試験実施における問題点について:

本治験はHD-MTXによる排泄遅延による合併症発生・進行を防ぐ唯一の緊急救済治療のため、一度排泄遅延が生じて本試験に登録し治療を受けた後にも、原病治療でHD-MTXを実施する中、再度排泄遅延が生じることの可能性がある。これを考慮して、当初より同一症例の複数回登録が可能な実施計画とされていたが、国立がん研究センターでの2回目登録症例があったことについてのモニタリング報告に対して、国立がん研究センターIRBより複数回登録が明示的でないこと、複数回登録症例について解析対象としてどのように扱うかが明確とは言えないことから、複数回登録の可否を含めて検討すべきと勧告を受けた。PMDA相談を実施し、複数回登録自体は可能であることを確認し、複数回登録例をどのように解析上扱うかについてはあらかじめ検討することを推奨された。結果、複数回登録については適格基準の中でもより重症な症例で治験薬が救済として絶対に必要な水準にある場合にのみ可能と変更し、主たる解析対象としては複数回登録例については初回のみに限るように明記した。

③ 安全性、実施計画書変更、モニタリングについて:

試験実施上、患者負担を強いるが、結果に大きく影響しないこと、現実にはそぐわないことなど軽微な実施計画書変更はおこなったが、大きな変更については、上記の複数回登録に関する事のみであり、モニタリン

グについてもいずれの施設でも大きな問題は指摘されていない。

SAE報告は海外情報にて当局報告が3件(うち1件は追加報告)あったものの、CPG2との関連はないとはいえなものの、MTX排泄遅延による影響が主たるものと考えられ、安全性評価および治験実施方法などに影響を与えるものではなかった。

④ CPG2の投与量と現時点でのCPG2の効果について：

登録例は12-18歳の小児区分に分類される例ばかりであり、この年齢層についての結果のみであるが、 $V_{dss} = 41.1 \text{ ml/kg}$ よりCPG2が第I相の健康成人男性同様、ほぼ血液容量に分布することが確認され、一般に小児の血液容量は体重と線形であるとされることから、 $50 \mu\text{g/kg}$ 投与における C_{max} が $1.96 \mu\text{g/ml}$ であることは、健康成人男性 $2.43 \mu\text{g/ml}$ の違いはほぼ同じと考えられ、投与量変更を検討することは不要と考えられた。

またCPG2の効果についてはリバウンドと治療前MTX高値により投与後に $1 \mu\text{mol/l}$ を越える例が2例あったものの、それ以外の症例はCPG2投与後MTX値は $1 \mu\text{mol/l}$ 未満で維持できており、かつ、全例で治療前MTX値を98%以上低減した。

DAMPA値については治療前MTX値に近い値から直線的に減少することが確認され、施設MTX値はDAMPA値ともMTX値とも合計とも言えない値であったが、48時間値はおおよそMTX値を示す近似値として2回目投与の判断基準に用いるのは大きな問題はないと思われた。

4. 考察

①排泄遅延患者発生の状況、②治験実施施設の見直し、③今年度の半ばまでに得られている情報での承認申請可能性について考察する。

①排泄遅延患者の発生と現在の治療施設について：

思春期ALLの発症は小児例に比して少なく、かつ、症例集約されることなく全国の血液腫瘍治療施設で治療されるため、限られる治験実施施設で把握するのは難しい。ただ比較的患者集約が見込めるのは小児例の多い小児がん拠点病院であり、関東、関西の小児専門および治療対象が小児期中心である施設3施設はすべて指定を受けている。また、治験実施施設を通して、全国組織である日本小児白血病リンパ腫研究グループ

(JPLSG)や東京小児がん研究グループ(TCCSG)等に、患者発生時の治験実施施設での受け入れについても周知いただいている。しかし現在まで小児専門および治療対象が小児期中心の施設3施設からの患者登録および紹介による登録がない。これは低年齢児のALLは標準的な治療であってMTX投与量も $3 \text{g/m}^2/24$ 時間で少ないこともあわせ、排泄遅延発生が少ないものと解釈された。同様に成人では投与量の比較的小さい治療法が一般的であると思われた。

骨肉腫を治療対象とするがんセンター3施設はいずれも登録がみられる。地域的には北海道、北陸、関東の施設のため地域的偏りはある。小児施設同様、骨肉腫の全国治療研究組織であるJCOGの骨軟部腫瘍グループでの骨肉腫試験の研究代表施設に参加いただいており、JCOGグループ内ではHD-MTXによる排泄遅延発生時の紹介についても周知の上、実施中のJCOG骨肉腫研究の研究計画書にも推奨する治療として記載いただいている。

患者紹介による登録は昨年度登録の1例目の新潟がんセンターのみでそれ以外には登録はない。これはHD-MTXによる重度の排泄遅延は、骨肉腫もふくめ国内年間発症自体が少なく(20例を超えない程度?)、当初想定した発症数よりも少ない可能性を示唆する。また治験実施施設に多少地域的に偏りがあることが組み入れのペースが期待以下になったとも考えられる。発生数が多くないので、単純に施設数を追加することは費用対効果を考えても良い解決策とはならないものの、(紹介可能な場所で)骨肉腫の治療も実施している医師主導治験実施可能施設の追加については検討が必要と思われた。

②治験実施施設の見直しについて：

上記①の考察を踏まえ、費用対効果の点から治験実施施設を絞ったため、地域的に多少偏りがあり、九州地区がないなど、全国地域カバーしているとはいえないことが、治験参加不能な排泄遅延例が登録につながっていない可能性が残るため、登録について最大効率を図るために、空白となっている紹介可能な地域、特に九州地域の施設の追加を検討が有意義と考えられた。特に10代骨肉腫(12g/m^2)が最も排泄遅延発生率が高いと考えられるため、骨肉腫症例の多い施設についてグループ内検討および当該施設への打診を予定したい。

③承認申請可能性について：

現在6例(患者数にして5例)である。OSに対してMTX $5 \text{g/m}^2/4-6$ 時間投与例でCPG2使用前値 $486 \mu\text{mol/l}$ と高値であった例が直後値 $5 \mu\text{mol/l}$ 、ALLに対してMTX24時間投与例で48時間後の施設MTX値はわずかに $1 \mu\text{mol/l}$ 未満のため2回目投与になっていなかった例でCPG2使用后48時間を過ぎてリバウンドによりわずかに $1 \mu\text{mol/l}$ を超えた、以上2例でClinical Important Reductionを達成できていない。ただ複数回登録例の2回目を除いても60%のCIRであり、全例で直後値は98%以上のMTX低減割合が確認できており薬効は明らかである。またCPG2の薬物血中濃度から12-18歳では健康成人の薬物動態とほぼ一致することが確認され投与量についても補強できた。このため10例程度を目標にそれまでの情報からPMDAに承認申請の可能性について相談を計画し、登録は継続してMTXの高度な排泄遅延例に対して救済可能な状況を治験予定期間中継続しながら、承認申請準備も並行することが検討可能と考えている。

5. 結論

本年度は第II相試験の登録を継続した。登録は3人4例(2回答録1人)にとどまり、12-18歳の年齢層のみの登録であった。登録が進むような対策が必要と考えられた。一方でCPG2血中濃度から健康成人男性の薬物動態と12-18歳年齢層の類似性は確認出来、推奨用量についての補強は可能となった。全例でCPG2によりMTX濃度の98%以上の低減が達成できており、一定の奏効は確認されたと考えられ、承認申請時期について目標症例数前に行うことについて検討可能と思われた。なお、CPG2に関係する毒性もほぼ無く安全性についても問題なかった。治験実施上の問題として現時点でどの施設もモニタリング上大きな問題となることはなかったが、複数回答録については実施計画書、適格基準に明記すると同時に、解析方法についても事前に決定しておくことなど、表記を明確化した。

6. 研究発表

本年は本研究に関する研究発表はない。

7. その他
なし。

治験の実施に関する研究 [グルカルピダーゼ]

所 属 独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター

研究者 平賀 博明

研究期間 平成25年4月1日 ～平成26年3月31日

研究分担者

- | | |
|---------------------|--------|
| (1) 北海道がんセンター腫瘍整形外科 | 井須 和男 |
| (2) 北海道がんセンター腫瘍整形外科 | 小山内 俊久 |
| (3) 北海道がんセンター腫瘍整形外科 | 相馬 有 |
| (4) 北海道がんセンター血液内科 | 黒澤 光俊 |

研究要旨

2013年度は、1名にメトトレキサート排泄遅延が発生したため、本治験に登録しCPG2投与を行った。投与後、メトトレキサート血中濃度は速やかに低下した。急性腎不全が進行したが、重症感染症などは発生せず、骨肉腫に対する治療を継続することができた。

1. 目的

日本の小児・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を評価する。

2. 方法

治験実施計画書に則り実施する。主な投与方法は下記のとおり行う。HD-MTX施行後のMTX濃度が通常の濃度域を大きく上回る異常高値、もしくは、MTX濃度が通常の濃度域以上で血清クレアチニン上昇がみられる症例に対し、

- ・登録後は可及的速やかに、かつ、最後のLV投与後2時間以上後であることを確認してCPG2 50U/kgを5分で投与する。
- ・治験薬投与後46時間以降の施設測定での血中MTX濃度が $1 \mu\text{mol/L}$ 以上である場合、治験薬を再投与する。
- ・支持療法は48時間以降も継続する。

3. 結果

2013年度は、7名の新規骨肉腫症例があり、そのうち4名に大量メトトレキサート療法を行った。1名にメトトレキサート排泄遅延が発生したため、本治験に登録し、2回のCPG2投与を行った。1回目の投与後、メトトレキサート血中濃度は速やかに低下した。急性腎不全が進行したが、重症感染症などは発生せず、骨肉腫に対する治療を継続することができた。

4. 考察

CPG2使用後のメトトレキサート血中濃度は、メトトレキサート分解産物との交差反応のため、現時点では自施設で測定することはできない。登録症例でのメトトレキサート低減効果は、後日、外部施設での測定により明らかとなったが、自施設内で即時に血中濃度が判明することは、治療方針の決定のために非常に有用である。従って、CPG2使用下でのメトトレキサート血中濃度測定方法の確立が必要と考える。

5. 結論

CPG2の使用により、結果的に患者のメトトレキサート血中濃度低減が得られ、原病の治療継続が可能であった。付随研究としてCPG2使用下でのメトトレキサート血中濃度測定方法の確立が望まれる。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究[グルカルピダーゼ]

所属 国立がん研究センター中央病院

研究者 河本 博

研究期間 平成25年4月1日～平成26年3月31日

研究分担者

(1) 国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍科 中谷文彦

研究要旨

大量メソトレキサート (HD-MTX) 療法時にメソトレキサート (MTX) 排泄遅延が生じた例に対しての薬物動態試験および有効性、安全性を確かめる第II相試験を国立がん研究センターで実施することを研究目的とする。昨年構築した院内体制の元登録を継続した。本年は2人3例の登録で、1例は2回登録となった。複数回登録については当院IRBから実施計画改訂の勧告を得、調整研究の実績報告にて詳記した対応を調整医師・調整事務局で行った。当院症例ではSAEの発生はなかった。モニタリング上も複数回登録以外では、問題となる指摘もなかった。

1. 目的

大量メソトレキサート (HD-MTX) 療法時にメソトレキサート (MTX) 排泄遅延が生じた例に対しての薬物動態試験および有効性、安全性を確かめる第II相試験を国立がん研究センターで実施する。

2. 方法

昨年度構築した院内体制 (MTX測定結果について $1\mu\text{mol}/1$ 以上の値の場合はすべて治験責任医師に連絡する仕組み) の元、登録をすすめた。

3. 結果

3例 (うち1例は2回目登録) が登録できた。モニタリング報告について、当院IRBからは複数回登録についての指摘があった以外に問題はなく、現在の実施計画書では、それが可能であることが読み取りにくく、複数回登録症例の取り扱いも不明瞭であるとの指摘を受け、調整サイドで実施計画書の変更となった。それ以外で問題となるモニタリング上の問題はなかった。当院SAE報告はなく、海外情報への対応のみで、治験資料の変更を要するものはなかった。

4. 考察

当院症例は全数が把握できており、周辺施設へも、学会等を通じて治験について紹介していることから、当院では発症例をまれなく、登録できているものと考えている。

5. 結論

当院では本年は2人3例の登録をおこなった。院内体制もうまく機能しており、モニタリング上も問題なく、運営できた。今後も登録可能例が生じた場合は積極的な登録を行う。

6. 研究発表

関連の研究発表は無し。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究 [グルカルピダーゼ]

所 属 新潟県立がんセンター新潟病院

研究者 小川 淳

研究期間 平成25年4月1日 ～平成26年3月31日

研究分担者

- 1) 新潟県立がんセンター新潟病院整形外科 畠野宏史
- 2) 新潟県立がんセンター新潟病院小児科 浅見恵子
- 3) 新潟県立がんセンター新潟病院小児科 渡辺輝浩

研究要旨

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治療薬であるCPG2の本邦での承認を目指しGCP下に治験を実施する。
本年度は治験の実施例は無かった。

1. 目的

日本の小児・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を評価する。

2. 方法

以下の概要で治験を行う。

- (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 (CPG2 の薬物動態とMTX、DAMPA、LV、5-MeTHF の血中濃度探索)

3. 結果

2013年度の登録症例は無かった。

2012年度登録例の抗CPG2抗体測定を行った。

2013年9月4日のCPG2-PII 第3回定例ミーティングで前年度に治験を行った症例の経過を供覧し検討を行った。

4. 考察

本年度は登録例が無かったが前年度登録例の検討および院内の治験実施体制の維持に努めた。

5. 結論

第1例の治験実施により院内体制としても医師主導治験実施が可能なまでに整備されたが、今後も改良していく予定である。

該当症例が発生した場合にはまた速やかに対応する予定である。

6. 研究発表

無し。

7. その他

無し。

治験の実施に関する研究[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25年4月1日から平成26年3月31日

研究分担者

1. 研究要旨

平成25年度は、グルカルピダーゼの医師主導治験の症例登録を行うための体制を維持した。研究実施計画書の改訂に際して、当院IRBの承認を得た。

2. 目的

本研究は、大量メトトレキサート療法時に生じるメトトレキサート排泄遅延に対してのグルカルピダーゼの有効性・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。

3. 方法

平成25年度においては、症例登録を行うための当院での体制を維持・更新し、適応症例が発生した場合には登録を行う。また、希少な症例を対象としているため、他施設での登録症例における実施状況・具体的事例、それに伴う注意事項について遅滞なく把握するために、開催される班会議に参加する。

4. 結果

平成25年10月に実施計画書が改訂されたため、当院IRBに審査申請し承認された。平成26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発生しなかったため、症例登録はなかった。開催された班会議については、全て参加した。

5. 考察

実施計画書の改訂に対する対応を含め、当院での研究実施体制は順当に維持・更新できた。ま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を考えると、想定内と考えられる。

6. 結論

あらかじめ立案した計画通り、研究体制を維持・更新することができた。

7. 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25年4月1日～平成26年3月31日

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 横川 裕一
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、関係各所に対して他施設を含む進捗状況について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、薬剤の期限切れに伴う入れ替えを行った。

また、小児がん拠点病院となり、小児がん拠点病院としてのホームページを作成したため、現在そのホームページにおいても他施設への該当症例を紹介してもらえるような方策を採ることとし、26年4月には掲載予定である。

4. 考察

施設内のミーティング、体制整備により、該当症例を受け入れる体制が整ったと考える。また、現在他施設からの紹介を含め、特に小児症例のエントリーを推進するような方策を開始している。

5. 結論

該当症例を受け入れる体制はすでに整っていると考える。

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25年4月1日～平成26年3月31日

研究分担者

林真由美
荒川ゆうき
森麻希子

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6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3施設で計6症例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。平成25年度は、対象症例が発生した場合にすみやかに治験に登録できるように、大量メトトレキサート (MTX) 療法を行うすべての患者にあらかじめ治験概要の説明を行った。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の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6例であり、予定集積ペースを下回っている。参加施設での対象症例の発生が予想を下回っていることが原因と考えられる。今後は既参加施設での症例登録の努力を更に進めるとともに、新たに参加施設を増やして症例登録数を増やすことが必要である。

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6例の症例が治験に登録された。今後更に症例集積を進めることが必要である。

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25年4月1日～平成26年3月31日

研究分担者

平田 康隆 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、プロトコー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、症例数を東京大学医学部附属病院（以下、東京大学）、大阪大学医学部附属病院（以下、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Ⅰ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Ⅱ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、プロトコール、同意説明文書、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。

平成25年3月までに、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。その後、3症例目の登録が進まないことから、平成25年7月8日に臨時施設会議を開催し、当初の東京大学、大阪大学、国立循環器病研究センターで各1症例、計3症例とした予定を変更し、どの施設においても3症例目を登録できることとした。

その結果、臨時施設会議後に東京大学で3症例目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。この3症例目の登録とほぼ同時に大阪大学でも登録症例が見つかったことから、人道的配慮に基づき、4症例目の実施を認めることとし、同年8月末に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。

平成26年3月31日までに、東京大学の1症例、大阪大学の2症例の計3症例が心臓移植のため米国へ渡航し、東京大学の1症例、大阪大学の1症例の計2症例が無事に心臓移植を終えた。東京大学の1症例は、国内移植を希望しており、待機中である。

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。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。全4症例の治験第Ⅰ期終了後に集計を行い、治験総括報告書の第Ⅰ期分を作成する。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し、製造販売承認申請時に治験総括報告書の補遺版を作成する。さらに、承認に向けた審査中に機構の要請があった場合に安全性情報のアップデートを行い、製造販売承認取得に寄与する。

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EXCOR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、東京大学、大阪大学、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EXCOR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 m²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) のプロフィールの基準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 / μ 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

(1) 第1症例目

当院での第1例目は2011年4月15日生まれの女児で、1歳3ヶ月、身長 72.4cm、体重 6.9Kg、BSA 0.3m²、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。

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、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 こと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。その後同年5月21日に心臓移植術を受け、術後経過良好にて同年11月19日帰国した。

(2) 第3症例目

当院での第2例目は13歳の拡張型心筋症の女児で、平成25年8月2日EXCOR装着。8月15日抜管、その後経過良好。ポンプ内血栓などを認めず、同年11月8日に治験第I期の観察を終了。現在、治験第II期に入り、国内移植待機中である。

2) 大阪大学

(1) 第2症例目

当院での第1例目は拡張型心筋症、4か月の男児。身長59.5cm、体重4.68kg、体表面積0.27m²。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EXCOR 10mL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ヶ月目のフォローアップ期間が終了した。

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った。

第I期のフォローアップ期間が終了した後は、両親が海外渡航移植を希望され、その準備を行っていた。6ヶ月、9ヶ月のフォローアップ期間は当院で入院中であったが、全身状態は安定していた。

12月11日移植のために米国へ渡航し、治験中止となった。その後、現地時間で平成26年3月27日に心臓移植を受けた。

(2) 第4症例目

当院での第2例目は拡張型心筋症、左室心筋緻密化障害の6か月の女児。身長65.2cm、体重5.7kg、体表面積0.31m²。2013年2月6日生まれ。出生時は特に問題なかったが、日齢13日より不全症状を認め入院、精査を行い、DCMと診断され心不全治療を開始した。2ヶ月間の治療を行い、βブロッカーを導入し退院したが、約1ヶ月後の5月18日に心不全症状が増悪し再入院した。挿管の上、PDE阻害薬投与、βブロッカーを増量していたがproBNPの上昇、徐脈傾向を認めたためβブロッカーを中止しACE阻害薬の内服に変更した。心移植を考慮すべき重症心不全との判断で8月14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し、8月21日当院へ転院された。薬剤による心不全コントロールは困難であると判断し、8月29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、8月30日治験機器EXCOR 10mL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報告した。9月5日 (術後6日目) に抜管・人工呼吸器離脱した。9月9日 (術後10日目) に一般病棟へ転棟。

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落ち着き、全身状態は安定した状態で、第I期のフォローアップ期間が終了した。

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、PT-INRは2.5~3.0の間でコントロールは良好であった。

2月3日、未明に嘔吐したため頭部CTを施行したところ出血性梗塞を認め、SAE報告した。明らかな神経症状はなかったが、頭蓋内圧亢進症状を認めたために、鎮静のもと、内科的減圧治療を行った。当日のPT-INRは2.36と良好にコントロールされていたが、出血の増悪を防ぐためケイツーNを5mg投与した。発症1日目、3日目に頭部CTでフォローを行ったが出血の増悪なく、梗塞の原因が血栓による可能性があったため2月6日ポンプ交換施行し、ヘパリンによる抗凝固療法を再開し、鎮静も終了した。発症10日目にも頭部CTでフォローを行っているが出血の増悪は認めなかった。現在は明らかな神経学的異常所見なく、状態は落ち着いている。

平成26年3月28日移植のために米国へ渡航し、治験中止となった。

3) 国立循環器病研究センター

作成した治験実施計画書に従い、治験実施体制を整備し、治験機器製造元であるBerlin Heart社のトレーニングを行なった上で、多施設共同治験を行った。

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15例 (3.0+/-3.4歳: median2.1歳、拡張型心筋症13例、拘束型心筋症2例) が当センターへ入院し、心臓移植適応の評価を含む精査・加療を進めた。その結果、治験機器の対象疾患である拡張型心筋症13例中11例は内科的治療により重症心不全のコントロールが行え、8例は心機能が回復し退院し、3例は入院加療を続けている。死亡した2例では、急激な心不全悪化等で治験機器の適応とならなかった。このため、症例組み込み期間内に治験機器の該当患者はなかった。

4) まとめ

今年度は、平成25年5月11日、同年8月4日及び平成26年2月5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症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。

平成25年7月8日には、3施設の研究代表者、分担者、協力者による臨時の検討会を開催し、当初目標の3症例目の登録について、各施設1症例とした当初の目標から、登録可能な被験者がいる施設からの登録を可能とした。その結果、ほぼ同時期に東京大学と大阪大学で登録可能な被験者が見つかり、人道的配慮から、当初の予定を上回る4症例を登録症例とすることとなった。

平成26年2月20日には、3施設の研究代表者、分担者、協力者による検討会を開催し、今年度の製造販売承認申請に向けた治験第Ⅰ期を終了した4症例の経過報告と今後の予定について検討された。製造販売承認申請の時期は、製造元であるBerlin Heart社で申請予定の国内向けIKUSの開発が遅れていることから、当初の今年度末から平成26年6月以降となる予定であることが、申請者となる治験機器提供者より報告された。

まとめとして、当初の目標症例を上回る4症例を治験に登録した。東京大学の1症例目では、平成24年8月2日にEXCORの装着を実施したのち治験第Ⅰ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、平成25年5月21日に心臓移植を受け、術後経過良好にて同年11月19日帰国した。大阪大学の2例目では、平成25年1月29日にEXCORを実施したのち治験第Ⅰ期の観察を終了し、VAD装着後10ヶ月後に心臓移植を目的に渡米し、平成26年3月27日に心臓移植を受け、現在術後経過観察中である。東京大学の3症例目では、平成25年8月2日にEXCORの装着を実施したのち、同年11月8日に治験第Ⅰ期の観察を終了し、現在、治験第Ⅱ期に入り、国内移植待機中である。大阪大学の4症例目では、平成25年8月30日にEXCORの装着を実施したのち治験第Ⅰ期の観察を終了し、VAD装着後7ヶ月後の平成26年3月28日に心臓移植を目的に渡米した。

当初は、今年度中の製造販売承認申請を予定していたことから、治験第Ⅰ期の観察終了後のデータをもって治験総括報告書を作成することとなっていたが、平成26年2月20日に開催された施設会議において申請予定社から申請が平成26年6月以降になる旨の発表があったことから、今年度は、まず第Ⅰ期のデータをもって、治験総括報告書の第1案を作成し、来年度は、既に心臓移植を終了した2症例と移植のために渡米し治験を中止した1症例に国内移植待機中である1症例の第Ⅱ期以降のデータを収集し、モニタリング・監査を経て申請のための治験総括報告書の作成を行う。また、治験第Ⅱ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。これまででは、ある程度の体格（体表面積1.0m²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型の体外式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の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。平成26年3月31日までに、当初の目標症例を上回る4症例（東京大学、大阪大学各2症例ずつ）に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型の体外式VADは使用不可能であり、本治験対象であるBerlin Heart社製EXCOR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症例目は、平成25年1月22日に渡航移植のために渡米し、平成25年5月21日に心臓移植を受け、術後経過良好にて同年11月19日帰国した。大阪大学の2症例目は、平成25年12月11日に渡航移植のために渡米し、平成26年3月27日に心臓移植を受け、現在術後経過観察中である。東京大学の3症例目は、平成25年11月8日に治験第Ⅰ期の観察を終了し、現在、治験第Ⅱ期に入り、国内移植待機中である。大阪大学の4症例目は、平成26年3月28日に渡航移植のために渡米した。心臓移植の実施を含め、3症例が治験中止となったが、1症例が国内移植待機中であり、治験第Ⅱ期の観察を継続中であることから、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基に、治験計画届書を医薬品医療機器総合機構（機構）に提出し、30日の機構調査終了後に各施設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2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、東京大学1症例、大阪大学2症例が心臓職のため米国へ渡航し、東京大学と大阪大学の各1例が無事に心臓移植を終了した。国立循環器病研究センターでは登録患者の選定を行ったものの、適格症例が無く、登録は行われなかった。東京大学の1症例は移植後の経過観察を継続し、国内移植に向け待機している。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 平田 康隆

研究期間 平成25年4月1日～平成26年3月31日

研究分担者

- (1) 東京大学医学部附属病院 心臓外科 木下 修
- (2) 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
- (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 小児科 清水 信隆
- (5) 東京大学医学部附属病院 小児科 犬塚 亮
- (6) 東京大学医学部附属病院 小児科 進藤 考洋
- (7) 東京大学医学部附属病院 小児科 林 泰佑
- (8) 東京大学医学部附属病院 小児科 平田陽一郎
- (9) 東京大学医学部附属病院 心臓外科 益澤明広
- (10) 東京大学医学部附属病院 心臓外科 尾崎 晋一
- (11) 東京大学医学部附属病院 心臓外科 縄田 寛

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、改正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、長期にわたる待機時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危機の開発、臨床応用が行われているものの、乳幼児を含む小児用対外設置型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対外設置型補助人工装置であり、世界各国ですでに多くの臨床使用経験を持ち、有用性、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、及3か月の調査を行った。

3. 結果

当院では、第1例目に平成24年8月2日に1歳の女児に対してEXP-01の装着を実施したのち、同年11月5日に治験第Ⅰ期の観察を終了し、治験機器装着後5ヶ月の平成25年1月22日に心臓移植を目的に渡米し、当該治験の中止症例となった。その後同年5月21日に心臓移植術を受け、術後経過良好にて同年11月19日帰国した。

当院での第2例目は13歳の拡張型心筋症の女児で、平成25年8月2日EXP-01装着。8月15日抜管、その後経過良好。ポンプ内血栓などを認めず、同年11月8日に治験第Ⅰ期の観察を終了。現在、治験第Ⅱ期に入り、国内移植待機中である。

総合して、治験機器EXP-01は、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第1例目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ヶ月の割合で必要としたが、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。また、第2例目では現在にいたるまでポンプ交換を必要とせず、血栓などの面で従来のものよりきわめて優れていることが示唆された。

4. 考察

小児において臓器提供が期待でき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のが予測される。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

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）

平田 康隆：日本における小児心臓移植の現状と課題 第4回小児心臓移植国際学術講演会 2013年11月 東