

京  
平田 康隆：小児VADの現状と将来展望. 第11回心臓移植セミナー 第11回補助人工心臓研修コース 2013  
年12月 東京

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25年4月～平成26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

一例目の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。出生直後の心収縮力は保たれていたが、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。その後は熱発を認めず、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、経過観察とした。その後も頭部CTでフォローを行い、血腫の縮小、消失を認めた。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。6月6日、ポンプ内メンブレンに点状の突起物を認めたため、メンブレンの不具合を疑いポンプ交換を行った。ポンプ交換の後に、治験機器提供社へポンプの不具合でないことを確認済みである。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、3か月間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。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か月、9か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。

二例目の被験者は拡張型心筋症、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0.31m<sup>2</sup>。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か月間の治療を行い、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。

#### 4. 考察

4か月と6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であったと思われる。

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JMACS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。いずれの症例においても3か月の観察期間を終えて、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か月と6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装着を行い、いずれも3ヶ月間のフォローアップを終えた。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が、手術、周術期管理、病棟での慢性期管理などに大きな問題は認めなかった。

#### 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25年4月～平成26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、我が国においても重傷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、我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い、治験機器EXP-01が衣装へのブジ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ヶ月の患者の状態で評価する。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) 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った上で、多施設共同治験を行った。  
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療機器の該当患者はなかった。

### 4. 考察

小児例では、急激な症状悪化をおこす症例もあり、補助人工心臓の適応判定に難渋する場合がある。また、補助人工心臓治療バックアップ下での積極的な内科的治療により、心不全の改善を認める症例が多くみられた。

### 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にて開始、循環補助を考慮すべき心不全症例に対し、精査・加療を行ったが、治験機器装着を行うべき期間には、治験に該当する患者はなかった。

### 6. 研究発表

市川肇、津田悦子、坂口平馬、阿部忠明、鍵崎康治、帆足孝也、白石公、中谷武嗣。  
当センターにおける非先天性心の重症心不全症例の経験。第32会日本心臓移植研究会学術集会、さいたま、2013. 11. 30

### 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25年4月1日～平成26年3月31日

#### 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) 神戸大学医学部附属病院 小児科 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) 国立精神・神経医療研究センター 小児神経科 小牧 宏文
- (5) 東京大学 名誉教授 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 松田 良一
- (7) 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
- (8) 神戸大学医学部附属病院 薬剤部 久米 学
- (9) 神戸大学医学部附属病院 薬剤部 榎本 博雄
- (10) 神戸大学医学部附属病院 小児科 李 知子

#### 研究要旨

デュシェンヌ型筋ジストロフィーは、伴性劣勢遺伝による筋形質膜下のジストロフィン蛋白の欠損により発症し、幼少期より進行性の骨格筋・心筋の変性や壊死を生じ、自立歩行能や自発呼吸能の喪失を経て20～30歳代で死亡に至る難治性疾患を代表する疾患である。これまで根本的な治療法は確立されていない。RNAからの蛋白翻訳に働きかけることで、先天的に欠損したジストロフィン蛋白の発現回復を図る治療方法であるリードスルー療法やエクソンスキップ療法が現在国内外で注目を集めており、ヒトを対象とした臨床試験や治験における有効性が報告されている。

本研究は、新たな治療法の開発を目的として、硫酸アルベカシンのもつリードスルー効果に着目し、遺伝子ナンセンス変異に起因するデュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象に有効性及び安全性を検討するものである。これまでに実施した研究から、ヒトでの有効性が報告されている同じアミノグリコシド系抗菌剤のゲンタマイシンと比較し、蛋白の発現回復効果が強く、また、安全性に優れる可能性が示唆されている。本年度は、PMDAとの対面助言を踏まえた治験実施計画書案について、各治験実施施設のIRBにて審議・承認取得後、治験計画届書の届出を行うとともに、その他の治験実施上必要となる文書や手順書の作成、治験実施体制の構築を進めて実際に治験を開始した。これまでに実際に治験薬投与に至った症例はのべ12例であり、引き続き、患者の協力を得て試験を進める予定である。

##### 1. 目的

遺伝子ナンセンス変異に起因する自立歩行可能な状態にあるデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象として、硫酸アルベカシン36週連続投与時の安全性、及びナンセンス変異部位の読み飛ばし(リードスルー)による蛋白翻訳回復に基づく有効性について、ジストロフィン発現回復、運動機能評価等の指標によりプラセボ対照無作為化試験として検討することを目的とした。

##### 2. 方法

ジストロフィン遺伝子の全長解析結果を含め、選択基準に合致し、除外基準に抵触しないナンセンス変異によるデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象として、硫酸アルベカシン又はプラセボを年齢及び施設を層化因子とした動的割付けにより不均等割付(2:1)し、1週間に1回、36週間投与する。投与にあたっては薬物血中濃度モニタリングにて安全性を確認しながら薬剤投与量を調整する。また、試験の目標例数は21例とする。

有効性評価における主要評価は薬剤投与前と比較した投与終了後1週のジストロフィン発現量の比較とする。副次評価として、薬剤投与前と投与終了時の機能評価(動作機能障害度、時間機能検査、徒手筋力検査、定量的筋力検査、運動強度)、バイオマーカー(CK、ALD)を比較する。安全性評価は、一般検査、心・肺機能検査、聴覚検査、平衡感覚検査、臨床検査、抗ジストロフィン抗体、有害事象の有無を評価項目として実施する。

##### 3. 結果

目標例数21例のうち、治験実施施設あわせて仮登録14名の登録がなされ、実際に薬剤の投与が開始された症例/本登録が12名であった。

二重盲検比較試験のため、有効性及び安全性に関する詳細な成績は不明であるが、これまでに治験中に重篤な有害事象の発生や本剤の特性を踏まえて定義した重要な有害事象(腎障害、肝障害、第8脳神経障害、その他)の発生は報告されていない。

##### 4. 考察

未登録9例は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者登録システムへの本治験情報の提供し、患者からの治験参加の希望という流れの中で、6名が東京での参加を希望されていることに起因する部分大きい。このため、治験への参加を希望されている患者が本治験に参加可能な体制を構築するために東京近郊での参加施設を増やす必要がある。また、引き続き、患者登録システムとの連携を図り、早期の患者登録終了を目指すこととする。

5. 結論

これまで、試験の遂行上課題となる有害事象の発現や実施上の問題などはない。今後、患者が希望されている東京での試験参加を可能とするよう施設追加を行うなど適切な対応を行い、早期の治験終了を目指す。

6. 研究発表

該当なし。

7. その他

特になし。



## 治験の実施に関する研究[アルベカシン硫酸塩]

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25年7月3日～平成26年3月31日

### 研究分担者

神戸大学医学部附属病院	小児科	李 知子
神戸大学医学部附属病院	小児科	八木麻理子
神戸大学医学部附属病院	小児科	森貞 直哉
神戸大学医学部附属病院	臨床研究推進センター	久米 学
神戸大学医学部附属病院	耳鼻咽喉・頭頸部外科	山下 大介
神戸大学医学部附属病院	臨床研究推進センター	山崎 純子

### 研究要旨

デュシェンヌ型筋ジストロフィーは致死性の進行性の筋原性疾患であり、根本的治療法は存在しない。患者では、基底膜に存在するジストロフィン蛋白が欠損しており、筋細胞膜の脆弱性から不可逆的かつ進行性の筋繊維変性及び壊死を生じ、発育に反して次第に歩行等の機能障害が進行し、その後障害が呼吸筋や心筋に達して死亡に至る。

本研究は、本疾患の根本的治療になりうるとされ注目を集めているリードスルー療法について、硫酸アルベカシンのもつ効果に着目し、新たな治療法の可能性を探求するものである。患者では、遺伝子の変異（ナンセンス変異）により本来の翻訳終結部位よりも上流にて蛋白質の生産が中断されるが、リードスルー療法は、リボソームの構造変化を起こすことでこれを回避し、機能的な全長蛋白質の発現回復を図る手法である。

本年度は、治験実施に必要な文書や手順書を整備するとともに、医療機関の治験審査委員会において実施に係る承認を取得した。また、評価上重要な運動機能評価等について、統一された手技にて評価を可能とするような対応を進めた。

また、実際に遺伝子ナンセンス変異に起因するデュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象に有効性及び安全性を検討する治験を開始し、これまでに7例について検討を進めた。引き続き、患者の協力を得て試験を進める予定である。

### 1. 目的

遺伝子ナンセンス変異に起因する自立歩行可能な状態にあるデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象として、硫酸アルベカシン36週連続投与時の安全性、及びナンセンス変異部位の読み飛ばし（リードスルー）による蛋白翻訳回復に基づく有効性について、ジストロフィン発現回復、運動機能評価等の指標によりプラセボ対照無作為化試験として検討する。

### 2. 方法

ジストロフィン遺伝子の全長解析結果を含め、選択基準に合致し、除外基準に抵触しないナンセンス変異によるデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象として、硫酸アルベカシン又はプラセボを年齢及び施設を層化因子とした動的割付けにより不均等割付（2:1）し、1週間に1回、36週間投与する。投与にあたっては薬物血中濃度モニタリングにて安全性を確認しながら薬剤投与量を調整する。また、試験全体の目標例数21例のうち、神戸大学における目標例数は最大16例とした。

有効性評価における主要評価は薬剤投与前と比較した投与終了後1週のジストロフィン発現量の比較とする。副次評価として、薬剤投与前と投与終了時の機能評価（動作機能障害度、時間機能検査、徒手筋力検査、定量的筋力検査、運動強度）、バイオマーカー（CK、ALD）を比較する。

安全性評価は、一般検査、心・肺機能検査、聴覚検査、平衡感覚検査、臨床検査、抗ジストロフィン抗体、有害事象の有無を評価項目として実施する。

### 3. 結果

目標例数16例のうち、仮登録9名、実際に薬剤の投与が開始された症例/本登録は7名であった。本治験では、構築済みのデュシェンヌ型筋ジストロフィーの患者登録システムを通して、有効性が期待され、選択・除外基準上も適切と判断される患者に本治験に係る情報を提供し、希少疾病である当該疾患における治験進捗に努めたものの、参加希望された11名のうち6名が東京での参加を希望されるなど偏在が認められ、神戸大学で実際に登録に至った症例は1例であった。

継続中の患者において、治験中に重篤な有害事象の発生や重要な有害事象（腎障害、肝障害、第8脳神経障害、その他）の発生はない。

### 4. 考察

未登録9例は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者登録システムへの本治験情報の提供し、患者からの治験参加の希望という流れの中で、6名が東京での参加を希望されていることに起因する部分が多い。このため、治験への参加を希望されている患者が本治験に参加可能な体制を構築するために東京近郊での参加施設を増やす必要がある。また、引き続き、患者登録システムとの連携を図り、早期の患者登録終了を目指すこととする。

### 5. 結論

これまで、試験の遂行上課題となる有害事象の発現や実施上の問題などはない。今後、患者が希望されている

東京での試験参加を可能とするよう施設追加を行うなど適切な対応を行い、早期の治験終了を目指す。

6. 研究発表  
該当なし。

7. その他  
特になし。

## 治験の実施に関する研究[アルベカシン硫酸塩]

所 属 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター

研究者 小牧宏文

研究期間 平成25年7月3日から平成26年3月31日

### 研究分担者

国立精神・神経医療研究センター病院・小一原 玲子  
国立精神・神経医療研究センター病院・湯浅 正太  
国立精神・神経医療研究センター病院・宮武 千晴  
国立精神・神経医療研究センター病院・青木 雄介  
国立精神・神経医療研究センター病院・中村 貞郎  
国立精神・神経医療研究センター病院・跡部 真人  
国立精神・神経医療研究センター病院・粟嶋 勇也  
国立精神・神経医療研究センター病院・大久保真理子  
国立精神・神経医療研究センター病院・久保田 一生  
国立精神・神経医療研究センター病院・高橋 勇弥  
国立精神・神経医療研究センター病院・馬場 信平  
国立精神・神経医療研究センター病院・元木 崇裕  
国立精神・神経医療研究センター病院・小嶋瑛美子  
国立精神・神経医療研究センター病院・竹下 絵里

### 研究要旨

今年度7月より、治験の実施に関する研究[アルベカシン硫酸塩]を実施し、院内の実施の体制を整備後、予定通り5例の治験薬投与が開始された。来年度も引き続き実施していく。

#### 1. 目的

自立歩行可能なデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者を対象として、NPC-14(硫酸アルベカシン)の安全性及び有効性を検討する。

#### 2. 方法

不均等割付による登録時の患者の年齢及び施設を層化因子とした動的割付による多施設共同無作為化二重盲検試験

21例中、当センターの予定組入れ5例

#### 3. 結果

5例の組み入れ目標に対して、予定通り5例の組み入れ及び治験薬の投与が開始となった。

1例目2014年1月15日投与開始、14Visitを3月26日に終える予定。

2例目2014年1月8日投与開始、15Visitを3月26日に終える予定。

3例目2014年1月21日投与開始、13Visitを3月25日に終える予定。

4例目2014年1月29日投与開始、12Visitを3月26日に終える予定。

5例目2014年1月28日投与開始、12Visitを3月25日に終える予定。

重篤な有害事象なし。

重要な有害事象なし。

その他の有害事象に関しては、軽度なものであり治験継続可能と判断する。

#### 4. 考察

引き続き円滑に治験を実施していく。

#### 5. 結論

2年目計画の2年目も5例に対して治験の実施をしていく。

#### 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 臨床開発に関する研究

所 属 大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科  
研究者 原 純一  
研究期間 平成 25 年 4 月 1 日～平成 26 年 9 月 30 日

## 研究分担者

- (1) 国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科 河本博
- (2) 国立がん研究センター早期探索臨床研究センター免疫療法開発分野（先端医療科併任）平家勇司
- (3) 国立がん研究センター東病院治験管理室（早期・探索臨床研究センター先端医療科併任）渡邊協孝
- (4) 神戸大学医学部附属病院臨床研究推進センター 吉村健一
- (5) 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。医薬品医療機器総合機構（PMDA）との相談、厚労省（審査管理課）への問い合わせを踏まえ、米国での非臨床、臨床開発情報の利用、必要な非臨床試験の実施、免疫活性測定の利用のもと、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ている。昨年度中にすでに治験準備がほぼ整い、平成 25 年 2 月には探索部分（1<sup>st</sup> trial）である第 I/IIa 相について治験開始届けを提出、30 日調査を終了しているため、開始までに行う残った治験準備について進めた。

## 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に基づき、治験開始届けを提出した 1<sup>st</sup> trial である第 I/IIa 相について、治験実施準備を進める

## 2. 方法

昨年度に治験計画そのもの、および、治験資料としての治験実施計画書や同意説明文書、各種 SOP の作成は治験開始届けまでにはほぼ完成しており、昨年度末の班会議にて残作業として同定した以下の数点について今年度の計画を立てた。

- (1) ヒト血漿中の ch14.18 濃度測定方法（PI 用および PII 用）の確定  
ch14.18 の薬物濃度測定のための測定計画、妥当性検証計画を作成する。
- (2) 薬物濃度測定および免疫活性測定のための検体の保管方法、回収、発送の手順の確定
  - ① Ch14.18、HACA、IL2 測定様検体の保管方法、回収および発送・輸送の手順を確定する。
  - ② 免疫解析用検体の保管方法、回収および発送・輸送の手順を、測定限界などを考慮して決定する。
- (3) 手順書の追加作成と作成済みの試験関連資料の修正
- (4) 管理ウェブサイトの作成・管理  
治験資料の保管や進捗の管理のできる治験関係者だけが使用できるウェブサイトの開発と運用を決定する。

- (5) 治験実施施設での治験前の院内整備  
病棟説明や看護師が使用できるツールなどの開発を各施設で検討する。

### 3. 結果

#### (1) ヒト血漿中の ch14.18 濃度測定方法 (PI 用および PII 用) の確定

米国では ch14.18 の NCI 製剤と NCI 製剤の後継となる UT 製剤 (現製造品) を比較する薬物動態試験が実施されているが、本治験での ch14.18 血中濃度測定は、米国での薬物動態との類似を確認することで米国の NCI 製剤での推奨用量相当であることを確認することにある。そのため、この製剤間比較薬物動態試験での薬物濃度測定機関を利用することとした。日本での検体保管、米国への輸送を管理する必要があることから、日本の治験薬提供者に測定を含めて依頼することとなった。米国測定機関により実施計画書を作成した。

#### (2) 薬物濃度測定および免疫活性測定のための検体の保管方法、回収、発送の手順の確定

##### ① ch14.18、HACA、IL2 測定用検体について

ch14.18 については上記のとおり国内治験薬提供者に日本での保管・米国輸送を依頼している、HACA も同様であるが、検体は施設で血清分離し冷凍保存しているものを回収するため、回収作業を最小化するために、IL2 測定機関 (国内検査会社) に一括回収を依頼することとした。保管については回収までは安定性確認されている -70℃ で施設保管し、症例およびコース単位で回収機関に連絡・回収するよう手順を作成した。

##### ② 免疫解析用検体について

免疫解析は細胞の活性を測定するため、冷凍保存により細胞活性が失われてしまう。そのため採血後、血液検体を冷凍しないで、できるだけ早く活性測定することが必要となる。特に ch14.18 は好中球による ADCC 活性が大きく効果に貢献すると示唆されている。好中球の活性は、正常健康人でも 5-6 時間以内の測定がのぞましいことから、大阪市立総合医療センターは測定機関である国立がん研究センターに採血直後に直接人により輸送することとした。健康成人での安定性については 6 時間が研究分担により確認されている。

#### (3) 手順書の追加作成と作成済みの試験関連資料の修正

- ① 効果安全性評価委員会の事務局業務の手順書を事務局業務委託先の NPO 法人小児がん治療開発サポート (SUCCESS) に依頼し作成した。
- ② データマネージメント標準手順書を NPO 法人小児がん治療開発サポート (SUCCESS) に依頼し作成した。
- ③ モニタリング計画書および品質管理業務手順書を株式会社新日本科学に依頼し作成した。
- ④ 作成済みの症例報告用紙の最適化検討をデータセンターとともに研究者サイドで行った。
- ⑤ 監査計画書について改訂を株式会社新日本科学に依頼して行った。

#### (4) 管理ウェブサイトの作成・管理

サイト上で文書編集が可能であり、治験資料の保管ができ、治験進捗を共有できるウェブサイトを構築し、治験関係者に ID、パスワードを発行し、ロスター管理とウェブサイトの運用を開始した。

#### (5) 治験実施施設での治験前の院内整備

##### ① 病棟説明

病棟説明用のプレゼンテーションを作成し、大阪市立総合医療センターおよび国立がん研究センターそれぞれで、病棟説明を実施した。その際にでてきた、投与ルート (併用投与の方法) や採血タイミング、頻度の高いバイタルチェックへの対応などの問題に対してそれぞれの施設で対応検討した。

- ② 大阪市立総合医療センターでは看護師が病棟で採血、バイタルチェックなどをおこなったことを確認できるよう、一覧の表をツールとして作成した。

#### 4. 考察

すでに前年度までに治験開始届けも終了していたため、実際に開始した場合を想定して、追加の手順書などを作成したが、本治験薬は疼痛や発熱など副反応が多く、程度も強いということが知られていたため、実際に治験を開始した際の病棟での対応などについて何度も検討を行う必要があった。

#### 5. 結論

昨年度に引き続き、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の治験実施準備を行った。昨年度に1<sup>st</sup> trialについて治験開始届けを提出。30日調査も終了しているが、SOPなどの充実を図り、治験実施体制を確立することができた。

#### 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。

## 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 臨床開発に関する研究

所 属 独立行政法人国立がん研究センター中央病院  
小児腫瘍科  
研究者 河本 博  
研究期間 平成 25 年 4 月 1 日～平成 25 年 9 月 30 日

### 研究要旨

ch14.18 免疫療法について、立案した国内開発計画に基づき、1st trial の治験準備をおこなった。昨年度におおよその準備は終了し、治験開始届け、30 日調査も終了している。今年度は実施のための研究（C 研究）採択後しかできない契約関連をのぞいた、未作成の手順書の作成やツールとして利用する Web サイトの開発、すでに完成している資料の修正を行い、病棟説明や各施設でのツール開発などを行った。本研究分担では、試験資料作成の委託調整を行った。また国立がん研究センターで実施する際の院内体制を検討した。

### 1. 目的

ch14.18 免疫療法について、立案した国内開発計画に基づき、1st trial の治験準備をおこなう。

### 2. 方法

昨年度までに GCP に従って、治験資料の作成、治験実施体制の構築（委託予定業者との調整）を行い、治験開始届も終了している。本研究分担では、未作成の手順書について委託先と共同して完成をめざし、治験進捗管理ウェブサイトの構築を検討する。また国立がん研究センターで実施するための体制を検討する。ヒト血漿中の ch14.18 濃度測定方法（PI 用および PII 用）の確定

### 3. 結果

(1) GCP に従い、以下の治験資料を追加作成することとし、それぞれ委託先と作成調整を行った。

手順書	委託先
効果安全性評価委員会の事務局業務の手順書	NPO 法人小児がん治療開発サポート (SUCCESS)
データマネジメント標準手順書	NPO 法人小児がん治療開発サポート (SUCCESS)
モニタリング計画書	株式会社新日本科学
品質管理業務手順書	株式会社新日本科学
作成済みの症例報告用紙の最適化検討	NPO 法人小児がん治療開発サポート (SUCCESS)
監査計画書改訂	株式会社新日本科学

(2) ウェブサイトに関しては、以前の医師主導治験で使用実績のあるプラットフォームを用いて NPO 法人小児がん治療開発サポート (SUCCESS) に構築依頼した。サイトへアクセスできる研究分担者、医師、CRC、CRO、治験薬提供者のアクセス管理および ID、パスワードの管理は本研究分担として実施することとした。

(3) 国立がん研究センター内で実施する際の、投与方法（ルートの同定）、採血タイミング、採血方法などについて、プレゼン資料を作成しながら、病棟内検討を行った。

### 4. 考察

昨年度に治験開始準備がほぼ整っているため、実際に開始した際に必要と思われ、未整備であった



SOP 等を作成した。契約後に試験体制や資料改訂が生じる点も少なくなく、実施研究の採択タイミングにより作業が重複する可能性があると思われた。

#### 5. 結論

GCP に従った治験資料の作成追加と治験管理ウェブサイトの構築をおこなった。また国立がん研究センター内で実施シミュレーションを行い、具体的な投与方法、採血方法などについて確定し、そのことにより、2 施設に共通の方法として施設間共有することもできた。

#### 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。

A型ボツリヌス毒素  
総括研究報告書

痙攣性発声障害に対するA型ボツリヌス毒素（ボトックス）の甲状披裂筋/後輪状披裂筋内局所注入療法の有効性と安全性に関する研究

所 属 高知大学医学部附属病院

研究者 兵頭 政光

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) 高知大学医学部附属病院次世代医療創造センター 飯山達雄
- (2) 熊本大学医学部附属病院耳鼻咽喉科 湯本英二

#### 研究要旨

痙攣性発声障害に対するA型ボツリヌス毒素（ボトックス）の内喉頭筋内局所注入療法の医師主導治験実施に向けて、治験実施計画書を作成するとともに、関連機関および学内の関連部署との間で治験実施協力体制を整備した。また、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の事前面談をうけて、治験実施計画書を修正したのち、調整管理研究の申請を行った。その結果、平成25年11月26日に調整管理研究事業の採択を得ることができ、引き続き治験実施に向けた準備を進めている。

#### 1. 目的

痙攣性発声障害に対するA型ボツリヌス毒素（ボトックス）の甲状披裂筋および後輪状披裂筋内への局所注入療法の有効性と安全性に関して検討する。

#### 2. 方法

日本医師会治験促進センター治験推進研究事業の研究助成を得て、昨年度作成した治験実施計画の骨子をもとに治験実施計画書を作成する。その内容についてPMDAの対面助言を受けて一部修正し、調整管理研究の申請を行う。また、それと並行して治験実施医療機関の選定や学内外の協力体制の整備などを行う。

#### 3. 結果

日本医師会治験促進センター、グラクソ・スミスクライン株式会社、ならびに株式会社CTDを交えて治験実施計画書の作成を進め、試験デザインは内転型ではプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験及び継続するオープンラベル試験、外転型ではオープンラベル試験とすることとした。平成25年6月7日にPMDAの事前面談を受けた。その結果を踏まえて治験実施計画書を修正し、同6月に調整管理研究申請を行ったものの不採択となった。

そこで、上記の関連機関とともに協議しながら、治験実施計画をより具体的なものに修正するとともに、治験実施医療機関の選定を進めた。10月に再度調整管理研究を申請し、治験推進評価委員会でのプレゼンテーションを経て、11月26日に調整管理研究の採択を得た。これを受けて、日本医師会治験促進センター、グラクソ・スミスクライン株式会社、ならびに株式会社CTDとともに調整管理研究実施体制の整備、ならびに高知大学医学部附属病院内の関係部署と治験実施に向けた準備を進めた。

#### 4. 考察

今回、本治療の医師主導治験を計画し、治験実施計画を策定した。あわせて、治験実施体制を整備するとともに治験実施医療機関を選定した。調整管理研究が採択されたことで、引き続き実際の治験開始に向けた手続きなどの準備を開始した。痙攣性発声障害に対する治療において、A型ボツリヌス毒素の内喉頭筋内局所注入療法は海外では第一選択と位置づけられており、本治験を通してこの治療法を本邦でも臨床の現場に導入することができれば、医療的にも社会的にも大きな意義があると考えられる。

#### 5. 結論

平成24年度に行ったPMDAの対面助言および本年度の事前面談を受けて、研究計画書の作成と治験実施体制の整備を行った。本年度に調整管理研究事業の採択を得ることができ、引き続き治験実施に向けた準備を進めている。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

なし

痙攣性発声障害に対するA型ボツリヌス毒素（ボトックス）の甲状披裂筋/後輪状披裂筋内局所注入療法の有効性と安全性に関する研究

所属 高知大学医学部附属病院

研究者 兵頭 政光

研究期間 平成25年11月26日～平成26年3月31日

#### 研究分担者

- (1) 高知大学医学部附属病院次世代医療創造センター 飯山達雄
- (2) 高知大学医学部附属病院次世代医療創造センター 熊谷直子
- (3) 高知大学医学部附属病院次世代医療創造センター 浅野健人
- (4) 高知大学医学部附属病院耳鼻咽喉科 松本宗一
- (5) 熊本大学医学部附属病院耳鼻咽喉科 湯本英二

#### 研究要旨

痙攣性発声障害に対するA型ボツリヌス毒素（ボトックス）の内喉頭筋内局所注入療法の医師主導治験実施に向けて、治験実施計画書を修正するとともに、治験実施医療機関を選定した。並行して、モニタリング、治験薬割付、データマネジメント、統計解析等を委託するCROを選定して治験実施に向けた準備を整えた。平成26年1月22日には関連機関および治験実施施設の担当者を集めて、キックオフミーディングを開催した。治験実施担当医師に対しては治験薬の声帯内注入療法手技の実技講習を実施した。各治験実施医療機関に対しては、倫理審査委員会への治験実施申請のための文書提供等の支援を行い、3月28日に治験開始届を提出した。引き続き、4月からの治験開始に向けた準備を行っている。

#### 1. 目的

痙攣性発声障害に対するA型ボツリヌス毒素（ボトックス）の甲状披裂筋および後輪状披裂筋内への局所注入療法の有効性と安全性に関して検討する。

#### 2. 方法

医師主導治験実施に向けて、治験実施計画書を修正するとともに、治験実施医療機関を選定する。並行してモニタリング、治験薬割付、データマネジメント、統計解析等を委託するCROを選定し、関連機関および治験実施施設の担当者を集めて、キックオフミーディングを開催する。各治験実施医療機関に対しては、倫理審査委員会への治験実施申請のための文書提供等の支援を行い、倫理審査委員会の承認が得られた施設を対象として、治験開始届を提出する。

#### 3. 結果

調整管理研究採択（平成25年12月11日）をうけて、治験調整事務局を高知大学医学部附属病院次世代医療創造センターに設置した。その上で日本医師会治験促進センター、グラクソ・スミスクライン（株）、株式会社CTDとともに、治験実施計画書の修正を行った。また、治験実施医療機関の選定を行い、北海道大学医学部附属病院、福島県立医科大学病院、横浜市立大学病院、藤田保健衛生大学病院、神戸大学医学部附属病院、山口大学医学部附属病院、高知大学医学部附属病院、および熊本大学医学部附属病院の8施設を選定した。これらと並行して、治験のモニタリング、治験薬割付け、統計解析等の業務を委託するCRO選定を進め、イーピーエス株式会社に業務委託することを決定し、契約を行った。

平成26年1月22日（水）に、治験実施に関わる関係機関および治験実施医療機関の担当者等を集めてキックオフミーディングを行った。また、治験実施医療機関において治験薬投与を実施する医師を対象として、平成25年10月30日と平成26年1月22日には、声帯内注入手技に関する実技講習会を実施した。

また、症例の登録システム構築を進めるとともに、治験薬輸入・割り付け・搬送などの手順を確認した。治験実施医療機関においては準備が整った施設から倫理審査委員会へ治験実施を申請し、承認が得られた医療機関を対象として平成26年3月28日に治験開始届を提出した。

#### 4. 考察

治験実施計画書においては、実際の手順に即して一部修正を行った。治験調整事務局においては、各医療機関の臨床試験センターなどと連絡を取りつつ、治験実施に向けた各種資料作成、倫理審査委員会申請資料準備、治験薬の搬入手順作成などを進めた。これらにより治験実施医療機関では順次、治験実施の承認が得られ、治験開始届の提出に至ることができた。

痙攣性発声障害に対する治療法として、A型ボツリヌス毒素の内喉頭筋内局所注入療法は海外では第一選択と位置づけられており、本治験を通してこの治療法を本邦でも臨床の現場に導入することができれば、医療的にも社会的にも大きな意義があると考えられる。

#### 5. 結論

平成26年度よりの治験開始に向けて、治験調整事務局が中心となって治験実施計画書の修正、治験実施医療機関における準備および手続きを進めた。平成26年3月28日に治験開始届を提出し、4月以降の治験開始に向けた準備を引き続き行っている。

#### 6. 研究発表

特になし

#### 7. その他

特になし