

201409032A

別紙1

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  
(臨床研究・治験推進研究事業)

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

平成26年度 総括研究報告書

研究代表者 馬場 彰泰

平成27(2015)年 5月

# 目 次

## I. 総括研究報告

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	----- 1
馬場 彰泰	

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（臨床研究・治験推進研究事業））  
総括研究報告書

## 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

初年度結果をふまえ、本臨床研究（被験者 27 名／3 年間）の完徹をめざした。次年度終了時（平成 27 年 3 月末）までに合計 19 名の文書同意が得られた。うち過去に、企業治験前の臨床研究へ参加した者は 2 名、企業治験へ参加した者は 5 名であった。心不全の原因疾患はベッカー型筋ジストロフィー 1 名、アドリアマイシン心筋障害 1 名、虚血性心筋症 1 名で、その他は全て拡張型心筋症であった。このうち第 1 クール（合計 3 回の免疫吸着療法）が完了し、治療 3 か月までのフォローが行えた症例は 16 症例であった。治療 3 ヶ月後の左室駆出率が 5%以上増加した症例は 16 例中 6 例（10%以上増加した症例は 5 例）で、血漿 BNP 値が低下した症例は 16 例中 12 例であった。治療前後の心抑制性抗心筋自己抗体の測定結果によるサブグループ解析の必要性が示唆された。

## 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。初年度(平成26年3月末)に合計9症例、次年度(平成27年3月末)までに合計19名の文書同意が得られた。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)の差異を観察した。以下に症例一覧を示す。

#### 【病名】

DCM: 拡張型心筋症

ADM: アドリアマイシン心筋障害

ICM: 虚血性心筋症

Becker筋ジス: Becker型筋ジストロフィー

#### 【中止】

☆他の臨床研究(和温療法)への参加のため

◆被験者希望等による中止

番号	左室駆出率(心エコー)			心胸郭比		
	治療前	3ヶ月後	6ヶ月後	治療前	3ヶ月後	6ヶ月後
1	27	29	26	62	62	66
2	31	25	23	47	49	48
3	19	20	30	54	51	44
4	15	16	15	68	66	71
5	13	19	15※☆	64	59	63※☆
5	10	進行中	進行中	69	進行中	進行中
6	21	21☆	-	57	58☆	-
7	42	42	42	52	56	55
8	17	11☆	-	67	68☆	-
9	28	31	34	55	53	53
10	26	37	36	50	47	47
11	35◆	-	-	60◆	-	-
12	11	12	11	64	63	65
13	18	16	14	60	58	57
14	27	31	29	61	54	50
15	28	28◆	-	66	66◆	-
16	15	16◆	-	52	53◆	-
17	15	16◆	-	76	75◆	-
18	11	9	進行中	61	60	進行中
19	30	進行中	進行中	56	進行中	進行中

番号	病名	年齢	体重	左室駆出率(核医学)		
				治療前	3ヶ月後	6ヶ月後
1	DCM、治験後	70	70	13	23	20
2	DCM、治験後	44	67	16	16	18
3	ICM	59	89	18	18	15
4	DCM、研究後	64	60	11	12	11
5	ADM+DCM	45	52	14	24	15※☆
5	ADM+DCM	46	68	12	進行中	進行中
6	DCM、治験後	58	45	19	19☆	-
7	DCM	56	71	36	49	43
8	Becker筋ジス	53	70	13	12☆	-
9	DCM	57	44	31	31	34
10	DCM	70	52	25	38	36
11	DCM	54	110	25◆	-	-
12	DCM、治験後	64	64	9	10	11
13	DCM	66	63	18	20	20
14	DCM	61	63	19	26	28
15	DCM、治験後	79	48	29	25◆	-
16	DCM	61	88	22	15◆	-
17	DCM、研究後	58	85	18	20◆	-
18	DCM	42	58	8	8	進行中
19	DCM	38	52	28	進行中	進行中

番号	自覚症状(NYHA)			血漿ANP			血漿BNP		
	治療前	3ヶ月後	6ヶ月後	治療前	3ヶ月後	6ヶ月後	治療前	3ヶ月後	6ヶ月後
1	3	2	2	206	183	357	667	598	1140
2	2	1	1	56	32	69	104	88	138
3	3	2	1	560	360	120	1400	1230	201
4	3	2	2	540	803	298	1540	3740	1550
5	3	2	3	213	126	480	2140	658	724
5	3	進行中	進行中	346	進行中	進行中	2010	進行中	進行中
6	3	2☆	-	403	186☆	-	716	501	-
7	2	1	1	13	9	13	55	11	13
8	4	4☆	-	704	1300☆	-	1480	1680	-
9	3	2	2	176	150	54	45	381	155
10	2	2	1	75	82	88	207	204	179
11	2◆	-	-	354◆	-	-	918	-	-
12	3	3	3	421	611	610	2360	2340	2810
13	2	2	2	397	189	218	880	540	560
14	3	2	1	155	20	10	539	58	17
15	3	3◆	-	366	352◆	-	733	1140	-
16	3	2◆	-	92	61◆	-	211	189	-
17	3	2◆	-	291	203◆	-	828	451	-
18	4	3	進行中	579	338	進行中	1710	1340	進行中
19	2	進行中	進行中	47	進行中	進行中	81	進行中	進行中

平成25年5月までに第1クールが完了し治療3か月までのフォローが行えた症例は16症例（上記の再同意された症例は初回参加時のみ）であった。うち第1クール合計3回の治療だけでも3か月後の左室駆出率（心筋シンチグラフィ-QGS法にて測定）が5%以上増加した症例は、16例中6例（10%増加した症例は5例）であった。また血漿BNP値が治療3か月後に減少した症例は、16例中12例であった。治療前後の心抑制性抗心筋自己抗体の測定結果によるサブグループ解析の必要性が示唆された。同サブグループ解析結果は判明するまで、被験者総数27名（3年計画）を目標に研究を継続していく。

## 2. 企業治験との関係と現状

国内多施設治験を実施した旭化成メディカル株式会社は、医薬品医療機器総合機構の見解をうけて、新たな開発を無期延期としている。平成27年3月末現在、会社方針に変更はない。

## 3. 今後の展望

今後の薬事承認申請をめざす場合には、医師主導治験を立案せざるをえない。

このため、本臨床研究の完徹を第一優先として、以下3点を明らかとするなかで、将来にむけた礎とする。

- (1) 治療機序であり効果指標ともなるバイオマーカー「心抑制性抗心筋自己抗体」によるサブグループ解析を最終年度に完了する。
- (2) 企業治験で採用されたprimary endpoint（心プールシンチ左室駆出率）の妥当性に関して、心筋シンチグラフィ-QGS法データをHeart function viewソフトウェアによって解析する。
- (3) 上記バイオマーカーより簡便な複数ELSIA法（すでに企業治験で採用された測定）を本研究においても検証する。

## 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26年度にはありません。

### 2. 学会発表（2件）

馬場 彰泰

特別講演、新規アフェレシス治療の薬事承認への挑戦（心不全アフェレシス治療）  
第35回日本アフェレシス学会  
2014. 9. 28  
京王プラザホテル（東京都新宿区）

馬場 彰泰

シンポジウム、心不全アフェレシス治療の薬事承認への挑戦  
第31回日本医工学治療学会  
2015. 3. 28  
広島国際会議場（広島県広島市）

## F. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

平成26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: AA61K4900FI

USPC Class: 424 92

Patent application number: 20100055038

以上

