

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26年4月1日 ～平成27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) 救済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救済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を行った。

急性リンパ性白血病や悪性リンパ腫においては、大量MTX療法における、MTX使用量が骨肉腫に比して少ないため、なかなか本治験の適格基準を満たすことがない。また、現在本邦にて実施されている小児急性リンパ性白血病に対する臨床試験が、当治験を含む他の臨床試験への参加を認めていないため、さらにその適格患者は減少する。そこで、会議等で小球性リンパ性白血病臨床試験と本治験を同時に行うことを認めるよう働きかけを行っている。

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26年4月より、他施設から該当症例を紹介してもらえるよう、本治験についての案内を掲載している。

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26年4月1日～平成27年3月31日

研究分担者

埼玉県立小児医療センター 荒川ゆうき
同 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10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8施設中全8施設でIRBの承認を得た。これらのうち4施設で計10症例が治験に登録された。登録症例においてはCPG2が投与され、治療効果の評価が行われて有効例が確認された。またCPG2の薬物動態の解析も実施され、人種や年齢の違いによる薬物動態の大きな差はないことが確認された。

当センターにおいては、平成24年度に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26年度は、平成25年度に引き続き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。さらに参加施設以外で発生した症例の登録を可能にするために、まず院内の緊急受け入れ態勢整備を行い、患者の受け入れが24時間可能になった。

以上の対策を行ったが、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。今後、メーリングリスト等を利用して小児がん診療施設への治験実施についての周知を行い、患者を受け入れていく方針である。

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10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。今後は参加施設以外で発症した症例の受け入れを可能にすることによって、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10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

治験の実施に関する研究「グルカルピダーゼ」

所 属 福島県立医科大学附属病院 小児腫瘍内科

研究者 菊田 敦

研究期間 平成26年5月20日～平成27年3月31日

研究分担者

福島県立医科大学附属病院	小児腫瘍内科	佐野	秀樹
福島県立医科大学附属病院	小児腫瘍内科	望月	一弘
福島県立医科大学附属病院	小児腫瘍内科	赤井畑	美津子
福島県立医科大学附属病院	小児腫瘍内科	藁谷	朋子
福島県立医科大学附属病院	小児腫瘍内科	大原	喜裕

研究要旨

欧米でオーファン指定され、2012年FDA承認されているグルカピダーゼを医師主導試験として国内導入し、一般化することを最終目的とし、これを達成するために福島県立医科大学附属病院において、院内IRB承認を得、治験届けを終了し、治験実施体制の整備を行い、症例登録を開始した。

1. 目的

大量メトトレキサート療法（HD-MTX）後発症する排泄遅延は、1-数%程度に発症し、時に腎不全、肝障害、粘膜傷害、血球減少による重症感染症に進展し、血液透析、治療中断、最悪の場合死亡症例の報告も認められ予後に大きく影響する。これまでは保存的治療で対処してきたが十分な治療効果は得られていない。グルカピダーゼは遺伝子組み換えの酵素製剤で有り、MTXを直接分解し、1時間以内に血中MTXの95%以上を低下させる。国内では使用経験はなく、症例も突発的に出現するため企業治験は困難で有り、医師主導治験として精度の高い治療評価を目指す。

2. 方法

HD-MTX施行後のMTX濃度が通常濃度域を大きく上回る異常高値、もしくはMTX濃度が通常濃度域以上で血清クレアチニン上昇が認められる症例を対象とする。これらの症例に対して、通常支持療法、救済療法を継続しながら、計画書に従いグルカピダーゼを投与し、経時的にMTX濃度を測定し、MTX濃度の低減効果を評価する。
また、当院における治験開始に必要な手続きを行い、登録を開始する。

3. 結果

平成24年4月より本研究に参加するために、治験センターとの打ち合わせ、院内ヒヤリングの実施、日本医師会治験促進センターへの参加申請、契約締結、交付金申請の手続きを行った。その後、福島県立医科大学IRB申請、承認を得、治験届けを行い、登録開始に向け院内スタートアップミーティングの開催、安全性情報に対する対応を開始した。
現在まで当院における該当症例の発症はない。

4. 考察

本治験薬はMTX排泄遅延時にMTXを直接分解し濃度を低下させる確実かつ唯一の薬剤であり、国内導入が期待されている。企業治験が困難であることから医師主導治験として行うことにより精度の高い評価を確認し、早急に薬事承認を目指すことは重要な課題である。

5. 結論

福島県立医科大学附属病院における治験参加体制の準備を終了し、症例登録を開始した。今後治験期間内に1症例の登録を目指す。安全性情報に遅滞なく適切に対応し、治験全体の進捗を把握し、承認申請を目指す。

6. 研究発表

該当なし。

7. その他

特記事項なし。

治験の実施に関する研究[グルカルピダーゼ]

所 属 九州大学病院小児科

研究者 古賀友紀

研究期間 平成26年5月20日～平成27年3月31日

研究分担者

小児科 中島健太郎

研究要旨

メトトレキサート (MTX) 排泄遅延に対するグルカルピダーゼ (CPG2) の有効性・安全性の効果を確認する治験に関しての研究を施行する。

1. 目的

CPG2による副作用が出現しにくいといわれる血中MTX濃度以下に保てるかどうかを調べることで効果確認を行う。またCPG2の血液中の濃度の推移 (薬物動態) やMTX、ロイコボリンなどグルカルピダーゼによって分解される物質や分解された後の物質の血中濃度も計り、CPG2の作用をより正確に把握することも目的とする。

2. 方法

MTX排泄遅延症例が発生しだい、同意説明、登録を行い治験薬を投与、血中濃度・副作用・効果判定を行う。

3. 結果

H26年度においてMTX排泄遅延症例は発生しなかった。

4. 今後の予定

引き続き対象となりうる症例の加療、症例集積を行う。

5. 研究発表

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26年4月1日～平成27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

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。

また、国立循環器病研究センターは、症例の登録が無かったことから、平成26年2月28日に当該施設での治験終了に伴う治験実施施設から削除のための治験計画変更届を提出した。

平成26年3月までに、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。

その後、人道的見地からの治験への参加が必要な症例が現れ、平成26年10月10日に大阪大学において5症例目として当該機器の移植実施を行った。この症例は、同年11月24日に国内で小児のドナーが見つかり、無事に心臓移植を終えた。

さらに、人道的見地からの治験への参加が必要な症例があることから、厚生労働省及び日本医師会と協議した結果、当該研究の枠組みの中で、人道的見地から追加症例を組み入れることが決定した。

その結果、平成27年1月21日に大阪大学において6症例目、同年3月18日に東京大学において7症例目として当該機器の移植実施を行った。

平成27年3月までに、大阪大学の1症例が心臓移植のため米国へ渡航し、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、東京大学の1症例と大阪大学の1症例は渡航移植を希望しており、それぞれ待機中である。

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、呼吸促進症候群など）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 /μL
- (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枢神経系奇形症候群（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こども病院心臓外科医と討議を行った。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。

(3) 第7症例目

当院での第3例目は6歳の劇症型心筋炎後心筋症にともなう左心不全の女児で他院にてECMO装着後、平成26年6月RotafloによるVADを装着。平成27年3月16日当院転院後、3月18日EXP-01装着。術翌日に抜管し、経過順調である。

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。第3例目も再手術症例であるが経過良好であり、本機器の有用性を支持している。

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日に米国ピッツバーグ子供病院へ渡航し、心臓移植待機中であったが、平成26年5月30日、心臓移植を受けた。

(3) 第5症例目

当院での第3例目は14か月の男児。体重8.1kg、体表面積0.4m²。生後17日目に心雑音を指摘され、左室緻密化障害と診断され以後、投薬治療を行われていた。生後6か月ごろから失神発作を繰り返すようになり、平成16年2月心臓カテーテル検査を実施したところ、左室拡張末期圧の上昇に伴う肺高血圧を認めた。平成26年8月心臓移植レシピエントとして臓器移植ネットワークへ登録。その後徐々に肺高血圧の進行を認め、ミルリノンの持続静注を開始したが、さらに肺高血圧の進行を認めたために、当院へ転院。プロトコルの被験者適格基準を満たした。東京大学の治験責任医師、治験調整医師の了解を得て、平成26年10月8日、代諾者より治験参加に関する同意を得て被験者登録を実施。同年10月10日治験機器装着手術 (Berlin Heart EXCOR 10ml pump) を行った。術後5日目に、術後の心タンポナーデを認め、再開胸止血術を行った。その後の術後経過は良好で、4週のリハビリで実施した心臓カテーテル検査でも、肺高血圧の改善、肺血管抵抗の低下を認めた。第Ⅰ期フォローアップ中、6歳未満の小児からの脳死下臓器提供があったために、同年11月24日心臓移植手術を実施したため、治験機器をはずし、終了となった。フォローアップ期間中のポンプ交換は1回のみであった。

(4) 第6症例目

当院での第4例目は5ヶ月の女児。体重4.1kg、体表面積0.28m²。出生後特に異常は認めず、1ヶ月検診まで問題はなかった。生後53日目哺乳不良を認め、それをきっかけに拡張型心筋症と診断。挿管人工呼吸管理を行い、内科的治療を開始。一旦、人工呼吸器の離脱は可能であったが、平成27年1月に入り、頻脈性不整脈の出現で、再度挿管人工呼吸管理を開始した。その後も、病態の進行に伴う不整脈のコントロールが不良で、1月16日ECMO装着となり、当院へ転院。プロトコルの被験者適格基準を満たした。東京大学の治験責任医師、治験調整医師の了解を得て、平成27年1月20日、代諾者より治験参加に関する同意を得て被験者登録を実施。同年1月21日治験機器装着手術 (Berlin Heart EXCOR 10ml pump) を行った。術前からの長期挿管と、栄養状態不良のため、人工呼吸器離脱に時間を要し、一度抜管を実施したが再挿管。2月9日気管切開を実施。その後、リハビリを継続し、術後49日目に人工呼吸器離脱となり、気管切開チューブも抜去。現在、心臓移植待機中でフォローアップを継続している。

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。製造販売承認の申請は、製造元であるBerlin Heart社で申請予定の国内向けIKUSの開発が遅れていたことから、当初の平成26年度末から平成26年11月18日となった。

まとめとして、当初の目標症例を上回る7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、術後経過良好にて同年9月9日帰国した。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、同年5月30日に心臓移植を受け、術後経過良好にて平成27年2月17日帰国した。大阪大学の5症例目では、平成26年10月10日にEXCORの装着を実施したのち治験第Ⅰ期フォローアップ中、6歳未満の小児からの脳死下臓器提供があったために、同年11月24日心臓移植手術を実施し、治験を終了した。大阪大学の6症例目では、平成27年1月21日にEXCORの装着を実施したのち、心臓移植待機中でフォローアップを継続している。東京大学の7症例目では、平成27年3月18日にEXCORの装着を実施したのち、術翌日に抜管し、経過順調である。

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会社から申請が平成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、第Ⅰ期のデータに加え、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った。また、平成26年10月から平成27年1月の間に、人道的見地から治験への参加が求められる症例の取扱いについて、厚生労働省及び医師会と協議し、当該治験機器の製造販売承認が取得できるまで、治験を継続することとなった。その結果、東京大学で1症例、大阪大学で2症例が治験症例として追加された。これらの症例については、既に治験第Ⅱ期経過観察中の症例とともに、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と成人用の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。人道的見地から治験に参加した大阪大学の5症例目は、国内での心臓移植が行われ治験を終了し、大阪大学の6症例目と東京大学の7症例目は、第Ⅰ期の観察を計画中である。

国内での心臓移植の実施で1例が治験終了、海外での心臓移植の実施で3症例が治験中止、1症例が国内移植待機中で、2症例が人道的見地からの治験の継続中である。治験第Ⅱ期の観察を継続中である症例もあることから、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、東京大学で3例と大阪大学で4例が登録され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症例が心臓移植のため米国へ渡航し、全ての症例が無事に心臓移植を終了した。大阪大学では1例が国内での心臓移植を実施した。東京大学の2症例と大阪大学の1症例は移植後の経過観察を継続し、国内又は海外での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、市販後の適正使用を含め、当該機器の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ではないが、関連したもの）

1. 益澤明広、尾崎晋一、高岡哲弘、平田康隆、小野 稔、進藤考洋、林 泰佑、平田陽一郎、清水信隆、犬塚 亮、岡 明：Berlin Heart Excor使用の小児重症心不全児に対するbridge to transplant治療。第50回日本小児循環器学会学術集会シンポジウム。2014年7月 岡山
2. 進藤考洋、尾崎晋一、益澤明広、高岡哲弘、平田康隆、小野 稔：小児用VAD（Excor）の使用経験から考察するNIPRO-VADとの比較。第33回日本心臓移植研究会学術集会シンポジウム。2015年10月 大阪
3. 天尾理恵、緒方直史、根本真理子、加賀美幸江、遠藤美代子、尾崎晋一、益澤明広、高岡哲弘、平田康隆、小野 稔、芳賀信彦：小児用体外式補助人工心臓装着患者のリハビリテーションの経験～小児患者の心身に対する介入のポイント～。第52回日本人工臓器学会大会口演。2015年10月 札幌
4. 高岡哲弘、平田康隆、益澤明広、尾崎晋一、小野 稔：小児LVAD（Excor）の使用経験。第52回日本人工臓器学会大会ポスター。2015年10月 札幌
5. 小野 稔：成人先天性心疾患に対する心臓移植と補助人工心臓治療。第17回日本成人先天性心疾患学会プレナリーセッション。2015年1月 東京
6. 天尾理恵、柏 公一、阿部真奈美、加賀美幸江、根本真理子、遠藤美代子、平田康隆、有馬大輔、尾崎晋一、益澤明広、高岡哲弘、縄田 寛、絹川弘一郎、小野 稔、芳賀信彦：小児用体外式補助人工心臓装着患者の活動自立度の検討。第43回人工心臓と補助循環懇話会口演。2015年2月 熱海

論文等（当該研究の直接的な内容についてではないが、関連したもの）

1. 小野 稔：小児用補助人工心臓の現況。Annual Review循環器2014。PP 282-287, 中外医学社 東京、2014
2. 小野 稔：小児補助人工心臓の現状と今後。小児内科 2015; 47: 233-237

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26年4月1日～平成27年3月31日

研究分担者

木下 修	東京大学医学部附属病院	心臓外科
木村 光利	東京大学医学部附属病院	教育研修部
高岡 哲弘	東京大学医学部附属病院	心臓外科
清水 信隆	東京大学医学部附属病院	小児科
犬塚 亮	東京大学医学部附属病院	小児科
進藤 孝洋	東京大学医学部附属病院	小児科
林 泰佑	東京大学医学部附属病院	小児科
平田陽一郎	東京大学医学部附属病院	小児科
益澤 明宏	東京大学医学部附属病院	心臓外科
尾崎 晋一	東京大学医学部附属病院	心臓外科
縄田 寛	東京大学医学部附属病院	心臓外科

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。

第3例目は6歳の劇症型心筋炎後心筋症にともなう左心不全の女児で他院にてECMO装着後、平成26年6月RotaflowによるVADを装着。平成27年3月16日当院転院後、3月18日EXP-01装着。術翌日に抜管し、経過順調である。

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。第3例目も再手術症例であるが経過良好であり、本機器の有用性を支持している。

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ことと予測される。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

平田 康隆：小児VADの現状と将来展望．第12回心臓移植セミナー 第12回補助人工心臓研修コース 2014年5月 東京

益澤 明広：重症心不全治療の今 Berlin Heart Excor使用の小児重症心不全児に対するbridge to transplant治療．日本小児循環器学会雑誌 (0911-1794) 30巻Suppl. Pages163 (2014. 6)

高岡 哲弘：小児用LVAD(EXCOR)の使用経験 人工臓器 3巻2号 PageS-196 (2014. 9)

平田 康隆：これからの重症心不全治療：日進月歩する心臓外科領域．心移植サポート公開講演会 2014年10月 東京

平田 康隆：小児VADの現状と将来展望．第13回心臓移植セミナー 第13回補助人工心臓研修コース 2014年11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26年4月～平成27年3月

研究分担者

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 戸田 宏一
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 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。

平成26年3月31日までに、東京大学で2例、大阪大学で2例の合計4症例に対して治験機器装着を行い、そのうち3例が海外へ渡航、2例が心臓移植を受けた。

平成26年度、大阪大学は前年度までに予定症例の2例を終了し、治験終了届を提出していた。しかし、治験機器装着の必要な患者が現れたために、日本医師会治験促進センターの指導のもと、厚生労働省、医薬品医療機器総合機構との協議の上、治験再開の手続きを行い、院内IRBの承認のうえ、平成26年10月に治験再開となった。治験再開後、平成27年3月31日までに、大阪大学では2症例の追加装着を行った。

【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。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。平成26年度までに治験機器を装着した4例の第Ⅰ期のフォローアップデータをもって、製造販売承認を取得することを目的とする。

【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 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枢神経系奇形症候群（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

【結果】

昨年度、治験機器装着を行った2例目（0-2）は平成26年3月28日に米国ピッツバーグ子供病院へ渡航し、心臓移植待機中であった。平成26年5月30日、心臓移植を受けた。

治験再開後の症例は3症例。

3例目（0-3）は14か月の男児。体重8.1kg、体表面積0.4m²。生後17日目に心雑音を指摘され、左室緻密化障害と診断され以後、投薬治療を行われていた。生後6か月ごろから失神発作を繰り返すようになり、平成16年2月心臓カテーテル検査を実施したところ、左室拡張末期圧の上昇に伴う肺高血圧を認めた。平成26年8月心臓移植レシピエントとして臓器移植ネットワークへ登録。その後徐々に肺高血圧の進行を認め、ミルリノンの持続静注を開始したが、さらに肺高血圧の進行を認めたために、当院へ転院。プロトコルの被験者適格基準を満たした。東京大学の治験責任医師、治験調整医師の了解を得て、平成26年10月8日、代諾者より治験参加に関する同意を得て被験者登録を実施。同年10月10日治験機器装着手術（Berlin Heart EXCOR 10ml pump）を行った。術後5日目に、術後の心タンポナーデを認め、再開胸止血術を行った。その後の術後経過は良好で、4週のフォローアップで実施した心臓カテーテル検査でも、肺高血圧の改善、肺血管抵抗の低下を認めた。第Ⅰ期フォローアップ中、6歳未満の小児からの脳死下臓器提供があったために、同年11月24日心臓移植手術を実施したため、治験機器をはずし、終了となった。フォローアップ期間中のポンプ交換は1回のみであった。

4例目（0-4）は5ヶ月の女児。体重4.1kg、体表面積0.28m²。出生後特に異常は認めず、1ヶ月検診まで問題はなかった。生後53日目哺乳不良を認め、それをきっかけに拡張型心筋症と診断。挿管人工呼吸管理を行い、内科的治療を開始。一旦、人工呼吸器の離脱は可能であったが、平成27年1月に入り、頻脈性不整脈の出現で、再度挿管人工呼吸管理を開始した。その後も、病態の進行に伴う不整脈のコントロールが不良で、1月16日ECMO装着となり、当院へ転院。プロトコルの被験者適格基準を満たした。東京大学の治験責任医師、治験調整医師の了解を得て、平成27年1月20日、代諾者より治験参加に関する同意を得て被験者登録を実施。同年1月21日治験機器装着手術（Berlin Heart EXCOR 10ml pump）を行った。術前からの長期挿管と、栄養状態不良のため、人工呼吸器離脱に時間を要し、一度抜管を実施したが再挿管。2月9日気管切開を実施。その後、リハビリを継続し、術後49日目に人工呼吸器離脱となり、気管切開チューブも抜去。現在、心臓移植待機中でフォローアップを継続している。

5例（0-5）は8か月の女児。体重3.9kg、体表面積0.27m²。平成26年12月に発症。拡張型心筋症と診断され、内科的治療を継続していたが、臓器障害の進行、栄養状態の不良が持続するため、profile 2と考へ、補助循環装着の適応と判断し、平成27年3月30日当院へ転院。プロトコルの被験者適格基準を満たしたため、同日、東京大学の治験責任医師、治験調整医師の了解を得て、代諾者より治験参加に関する同意を得て被験者登録を実施。治験機器装着手術（Berlin Heart EXCOR 10ml pump）を行った。

【考察】

当該年度は、2例の患者に対し治験機器装着を行った。1例は、サポート期間45日という短期間で国内で心臓移植を受けた。サポート期間中、十分な循環補助が得られ、左室拡張末期圧の低下による肺高血圧の改善を認められた。治験機器に係る重篤な有害事象や不具合は認めず、安全に国内で心臓移植までブリッジすることができた貴重な症例である。

2例目に関しても、治験機器装着後、急性期は問題なく経過しており、安全性と実施可能性は示すことができた。引き続き心臓移植待機を継続する。

【結論】

2例の患者に対して治験機器装着術を行った。1例は、国内での心臓移植を実施し、1例は安全に移植待機を継続している。本治験機器が、国内での移植までのブリッジとして有用であることを1例で示すことができた。引き続き、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。

【研究発表】

学会発表・セミナー

第42回人工心臓と補助循環懇話会学術集会シンポジウム 2014年3月@新潟

平 将生：第50回日本小児循環器学会学術総会シンポジウム 2014年7月@岡山

平 将生：第2回VCS for kids関西 2014年11月@大阪

アルベカシン硫酸塩 総括研究報告書

所 属 兵庫医科大学病院

研究者 竹島泰弘

研究期間 平成26年4月1日～平成27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 槇本 博雄
- (10) 神戸大学医学部附属病院 小児科 李 知子

研究要旨

アルベカシンのデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者に対する医師主導治験を実施し、計18例が治験薬投与に至った。そのうち12例は観察期間を終了した。全ての症例について、重篤な副作用は認められなかった。引き続き、治験薬投与中の6例については、観察を継続する。

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

平成26年7月に治験実施医療機関として、東京女子医科大学病院及び兵庫医科大学病院を追加し、4施設で治験を実施した。また、治験実施期間を延長し、平成27年11月末までとした。その結果、18例が治験薬投与に至り、平成27年1月末で登録期間を終了した。登録された18例のうち12例は観察を終了した。重篤な副作用の発現は無かった。

4. 考察

症例進捗が遅れていたことより、治験実施医療機関の追加、治験期間の延長、及び被験者リクルートの促進のために、デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者登録システム（Remudy）の登録患者への治験情報の提供、筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク加盟施設への協力依頼を行ったことより、18例の登録が可能であった。目標症例数には達しなかったが、解析可能と考えられる症例数を集めることができた。

5. 結論

アルベカシンのデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者に対する医師主導治験を実施し、被験者の登録を終了した。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

所 属 神戸大学医学部附属病院

研究者 飯島 一誠

研究期間 平成26年4月1日～平成27年3月31日

研究要旨

アルベカシンのデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者に対する医師主導治験について、各CRO、検査会社と契約を締結し、必要な業務の指示を行うとともに、進捗状況を確認した。また治験調整事務局として、重篤／重要な有害事象報告の対応、治験実施医療機関追加の対応、治験計画変更届の作成提出、被験者リクルート促進の対応を行い、治験を円滑に進めた。

1. 目的

アルベカシンのデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者に対する医師主導治験について、治験調整事務局として、業務を取り進め、治験を円滑に実施することを目的とする。

2. 方法

各CRO、検査会社と契約を締結後、本治験を円滑に実施するために、必要な業務を指示するとともに、業務の進捗状況を確認する。治験実施医療機関の追加に関しては、IRB審議資料の準備、各実施医療機関のIRB審議状況の確認後、施設追加に関する治験計画変更届を作成して提出する。重篤及び重要な有害事象が発現した場合は、安全性情報管理システムを利用して、各医療機関への周知、意見の集約を行う。また、治験の届出について、逐次、医療機関の情報等の変更の有無を確認し、適切な時期に治験計画変更届を提出する。

3. 結果

各CRO、検査会社とは4月1日付で契約を締結し、各業務の実施について指示及び進捗管理を行った。また、東京女子医科大学病院及び兵庫医科大学病院の治験実施医療機関の追加に際しては、IRB審議資料の連絡、審議状況を確認した。IRB承認後、必要な情報を各施設に確認後、治験計画変更届を作成して、提出した。さらに、神戸大学医学部附属病院で発現した重篤及び重要な有害事象について、各施設への周知、意見の収集を行った。被験者登録促進のためにデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者登録システム (Remudy) の登録患者への治験情報の提供、筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク加盟施設への協力依頼及び被験者候補の問い合わせ状況を逐次確認した。

4. 考察

医師主導治験を円滑に進めるために、治験調整事務局として、安全性情報の対応、各施設へのIRB審議資料の連絡、治験計画変更届の提出を行い、GCPに則した治験を滞りなく進めることができた。

5. 結論

アルベカシンのデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者に対する医師主導治験について、治験調整事務局として、GCPに従った治験を円滑に進めた。

6. 研究発表

なし。

7. その他

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 飯島 一誠

研究期間 平成26年4月1日～平成27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

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、前年度に登録した7例について実施計画書に従い評価し、全症例で試験スケジュールを終了した。

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。

実施した7例において、治験中に治験薬と関連のある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）は認められなかった。

4. 考察

治験中に治験薬と関連のある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）は認められなかったことから、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は認められなかった。

5. 結論

当院では7例を本登録し、治験薬を投与したが、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は認められなかった。来年度は治験終了に向けた手続きを進める予定である。

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26年4月1日～平成27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・湯浅 正太
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・栗嶋 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・竹下 絵里

研究要旨

H25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、H26年度、全例無事に終了となった。H27年度については、報告書作成、モニタリング・監査等への対応、終了に向けての諸手続きを行う。

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、全例満了した。

1例目 終了 2014年10月 10日 (total:28回の来院)

2例目 終了 2014年10月 3日 (total:27回の来院)

3例目 終了 2014年10月17日 (total:28回の来院)

4例目 終了 2014年10月23日 (total:30回の来院)

5例目 終了 2014年10月24日 (total:30回の来院)

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、軽度なものであった。

4. 考察

H26年度は組み入れられた5例全例が無事に終了となった。H27年度については、報告書作成、モニタリング・監査等への対応、終了に向けての諸手続きを行う。

5. 結論

3年目計画の3年目は、報告書作成、モニタリング・監査等への対応、終了に向けての諸手続きを行う。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし