

201436001A

厚生労働科学研究委託費

医療技術実用化総合研究事業  
早期探索的・国際水準臨床研究事業

重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬・  
抗菌薬膵局所動注療法の有効性に関する  
多施設共同ランダム化比較試験

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 下瀬川 徹

平成 27 年度 (2015) 年 3 月

## 様式第 18

### 委託業務成果報告書への標記について

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業（医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業））による委託業務として、国立大学法人東北大学が実施した平成26年度「重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法の有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験」の成果を取りまとめたものです。

# 目次

## I. 委託業務成果報告（総括）

- 重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬腓局所動注療法の有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験 研究代表者 下瀬川徹 ..... 1

## II. 委託業務成果報告（業務項目）

1. 研究組織の構築 ..... 5  
下瀬川徹, 廣田衛久（東北大学病院消化器内科）  
武田和憲（国立病院機構仙台医療センター外科）  
竹山宜典（近畿大学医学部外科学肝胆膵部門）  
伊藤鉄英（九州大学大学院医学研究院病態制御内科）  
真弓俊彦（産業医科大学医学部救急医学講座）
2. 治験準備 ..... 7  
下瀬川徹, 廣田衛久（東北大学病院消化器内科）  
武田和憲（国立病院機構仙台医療センター外科）  
竹山宜典（近畿大学医学部外科学肝胆膵部門）  
伊藤鉄英（九州大学大学院医学研究院病態制御内科）  
真弓俊彦（産業医科大学医学部救急医学講座）  
池田浩治（東北大学病院臨床研究推進センター）
3. PMDA 事前面談 ..... 10  
下瀬川徹, 廣田衛久（東北大学病院消化器内科）  
池田浩治（東北大学病院臨床研究推進センター）

## III. 学会等発表実績 ..... 13

## IV. 資料

1. 治験実施計画書概要 ..... 15
2. 鳥居薬品への説明資料 ..... 22
3. 後発薬品企業への説明資料 ..... 24
4. 参加協力施設候補への説明資料 ..... 28
5. PMDA 説明資料 ..... 34
6. PMDA 事前面談の議事録 ..... 40

## 重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬 膵局所動注療法の有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験 平成 26 年度総括

研究代表者 下瀬川徹 東北大学病院 病院長

### 【研究要旨】

本研究の成果により致命的疾患である重症急性膵炎に対する動注療法の保険収載を目指している。本研究期間内に、その障壁となっている蛋白分解酵素阻害薬の動脈内投与の適応追加申請のため医師主導治験を実施する。本年度は、12 月に委託契約が結ばれた関係で、研究組織の構築、治験準備および PMDA との事前面談を行った。研究組織の構築は、具体的には参加協力施設候補の選定・説明会実施（10 施設）、鳥居薬品との研究協力締結、マイクロンとの契約締結を行い、治験準備としてプロトコール概要を作成し試験薬を購入した。また、平成 27 年 2 月 19 日に PMDA との事前面談を行った。

### A. 研究目的

東北大学で開発された重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法（動注療法）は診療ガイドラインで取り上げられるなど、致死率が高く有効な治療法が確立していない重症急性膵炎に対する公知の治療法として日本では位置付けられている。

しかし、15 年以上前から行われてきたにも関わらず、薬剤の動脈内投与が適応外であるため現状では保険収載への道は断たれている。さらに、海外で全く行われていない治療法のため公知申請もできない。本来行われるべき開発企業による治験は、後発薬品が使用されている現状では困難である。そこで、厚生労働省が定める臨床研究中核病院に選定されている東北大学病院を中心として医師主導治験を行うことにより、動注療法の有効性と安全性を証明し薬事承認を目指すことを目的とする。

### B. 研究方法

#### 1. 本研究の位置付け

動注療法は日本全国の実臨床で 15 年以上実際に行われてきた治療法であり、複数の後ろ向き試験と海外の報告であるがランダム化比較試験も行われ、致死率や手術率を低下させる効果が既に示されている。投与薬の用量や投与方法（動脈内持続投与）など

は統一されて行われてきた。この現状より比較的大規模なランダム化比較試験を検証的研究としての位置付けで医師主導治験を行い、この結果を用いて薬事承認申請を協力企業に行ってもらおう。

#### 2. 研究概要（添付資料 1）

治験：医師主導治験

対象疾患：発症から 48 時間以内に造影 CT を施行し、膵の 1 区域以上の造影不良を伴う造影 CT grade 2 または 3（厚生労働省の重症度判定基準 2008 による）と診断された患者。

試験治療：治療は症状出現から 72 時間以内に開始する。動脈内注入治療群（動注群）は、ナファモスタットメシル酸塩 240mg を 1 日量として 5 日間動注治療を行う。静脈内注入治療群（対照群）は、同量の治験薬を中心静脈から 5 日間投与する。

割付け：動注群と対照群は 1：1 に割付ける。

主要評価項目：治験薬投与開始から 2 週間後の造影 CT による膵臓の画像評価において、50%以上壊死となった区域を 1 つ以上認める症例の割合（膵臓を頭部、体部、尾部の 3 区域に分ける）

副次評価項目：

- 治験薬投与開始から 90 日後における生存率
- 治験薬投与開始から 2 週間後の造影 CT による膵臓の画像評価において、1 症例における壊死範囲（50%以上壊死となった区域数）の比較

- c. 経時的な Modified Marshal score の変化
- d. CRP 値
- e. SIRS 陽性項目数
- f. NRS を用いた疼痛スコア
- g. 治験薬投与開始から 90 日後までのインターベンション治療施行率
- h. 治験薬投与開始から 90 日後における医療費の比較

安全性評価項目：

- a. 有害事象、副作用
- b. 臨床検査
- c. バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）
- d. 動注療法の安全性についての検証
  - i) 止血処置または輸血が必要な刺入部出血の有無
  - ii) 治療が必要な皮下血腫の有無
  - iii) カテーテル逸脱の有無
  - iv) 動脈内血栓の有無
  - v) 仮性動脈瘤形成の有無
  - vi) 動脈解離形成の有無

症例数：124 例（動注群：62 例、静注(対照)群：62 例

症例登録期間：2 年間

観察期間：90 日間

参加協力施設：20 施設

### 3. 研究組織

医師主導治験は以下の組織により行う。

- a. 自ら治験を実施する者：下瀬川徹
- b. プロトコル作成委員会：武田和憲、竹山宜典、真弓俊彦、伊藤鉄英、廣田衛久
- c. 協力企業：鳥居薬品
- d. 治験調整事務局：東北大学病院臨床研究推進センター
- e. 統計解析：東北大学病院臨床研究データセンター
- f. モニタリング・データマネジメント：株式会社マイクロン
- g. 効果安全性評価委員会：選定中
- h. 症例登録施設：20 施設選定中

### 4. PMDA との事前面談

平成 27 年 2 月 19 日に PMDA との事前面談を行った。

（倫理面への配慮）

本治験は、ヘルシンキ宣言（2008 年改訂）に基づく倫理的原則に則り、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」を遵守して行う。

### C. 研究結果

本研究の採択が 12 月であり実質 3 ヶ月間と限られた時間であったが、研究組織の構築を急ぎながら研究計画の概要をまとめ、平成 27 年 2 月 19 日に PMDA との事前面談を行った。

#### 1. 研究概要作成

研究方法に提示した研究概要は、自ら治験を実施する者及びプロトコル作成委員会で作成した。

#### 2. 研究組織の構築

##### a. 企業への協力要請

鳥居薬品に経緯を説明し（添付書類 2）、医師主導治験実施と治験後の薬事申請について協力して頂くこととなった。

また、薬事承認申請を見据え、後発薬品企業 4 社に対しても説明会を行った（添付資料 3）。

##### b. 研究協力施設候補の選定

症例登録をして頂く協力施設は 15-20 施設を見込み動注症例の多い施設を中心に説明会を実施（添付資料 4）、本年度中に 10 施設を終了し、4-5 月で残り 9 施設に説明を行う予定。

#### 3. PMDA 事前面談

平成 27 年 2 月 19 日 PMDA の担当者と面談を行った（添付資料 5）。

本試験の位置付けについて、PMDA からは検証研究ではなく、探索研究として行うようにという指示を頂いた（添付資料 6）。

### D. 考察

探索的研究として本治験を位置付け、本治験により得られた結果をもって鳥居薬品及び後発薬品企業にナファモスタットメシル酸塩の動脈内投与の適応追加を得るという当初の予定が、2 月 19 日の PMDA との事前面談により覆され、本治験の大幅な見直しを余儀なくされた。PMDA の見解をまとめると以下のようなになる：動注療法の後ろ向き症例対照研究は複数あるものの今から 10 年以上前のものが多く<sup>1-4)</sup>、重症急性膵炎自体の予後が改善した現状とは背景が異なる。また、ランダム化比較試験は 1 報報告されているが、ポーランドからのものでやはり日本とは背景が異なること、またこの報告は単施設の小規模な研究であり、比較した群の背景に偏りがある可能性があるなどランダム化比較試験ではあるが質の低い報告であること<sup>5)</sup>。最近の日本の DPC データを用いた多数例の報告では、致命率に差がなく、動注群では入院期間が長く、コストが高いなど動注療法の有用性に疑問を呈する内容であったこと<sup>6)</sup>。以上よ

り、現状では動注療法の有効性自体を明らかにする必要がある。また、動注療法は、動注する薬剤、動注期間、使用するカテーテルの本数などに施設によるばらつきがあり、統一された治療法ではないという現状であり、探索的に検討する必要がある。また、そもそも本治験の主要評価項目のように画像所見をエンドポイントとしている報告が極めて少ないことから、主要評価項目及び症例数の決定には、科学的な検討がさらに必要である。

先ず探索的研究を行うことは PMDA の指示であり、薬事承認申請まで考えた場合、その指示には従わざるを得ない。幸い鳥居薬品は、探索と検証の2つの治験を行う場合でもスタンスは変えずに、医師主導であれば協力して頂けることになった。今後、探索研究として急ぎ研究計画を立て直し、協力施設候補に参加を呼びかけていく必要がある。

今後の開発ロードマップとしては、本年10月を目処に15から20施設で患者登録を開始し、本研究期間内に探索的研究を行う。その後、次の研究資金を獲得し検証的研究を行い、平成31年度内に検証研究を終え、その結果で平成32年度に鳥居薬品を中心に複数の協力企業で薬事承認申請を行う。その後市販後調査を経て、保険収載を目指す。

#### E. 結語

重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬膵局所動注療法の有効性と安全性を評価する目的で多施設共同ランダム化比較試験を医師主導治験として行うことを計画している。PMDA との事前面談を経て、本研究期間内に探索的研究を行う方針となった。早急に計画を作成し、協力施設を集め、平成27年度中に治験を開始する。

#### F. 参考文献

- 1) Takeda K, Matsuno S, Sunamura M, et al. Continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic in acute necrotizing pancreatitis. *Am J Surg.* 1996; 171: 394-398.
- 2) Takeda K, Sunamura M, Shibuya K, et al. Role of early continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic in nonsurgical treatment of

acute necrotizing pancreatitis. *Digestion* 1999; 60: 9-13.

- 3) Imaizumi H, Kida M, Nishimaki H, et al. Efficacy of continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic for severe acute pancreatitis in patients admitted to an intensive care unit. *Pancreas* 2004; 28: 369-373.
- 4) Yasuda T, Ueda T, Takeyama Y, et al. Treatment strategy against infection: clinical outcome of continuous arterial infusion, enteral nutrition, and surgery in severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007; 42: 681-689.
- 5) Piascik M, Rydzewska G, Milewski J, et al. The result of severe acute pancreatitis treatment with continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic. A randomized control study. *Pancreas* 2010; 39: 863-867.
- 6) Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, et al. Continuous regional arterial infusion for acute pancreatitis: a propensity score analysis using a nationwide administrative database. *Critical Care* 2013; 17: R214.

#### G. 健康危険情報

該当なし

#### H. 研究発表

該当なし

#### I. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
1. その他 該当なし

## 重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬 膵局所動注療法の有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験 研究組織の構築

研究代表者	下瀬川徹	東北大学病院	病院長
共同報告者	武田和憲	国立病院機構仙台医療センター外科	部長
	竹山宜典	近畿大学医学部外科学肝胆膵部門	教授
	伊藤鉄英	九州大学大学院医学研究院病態制御内科	准教授
	真弓俊彦	産業医科大学医学部救急医学講座	教授
	廣田衛久	東北大学病院消化器内科	助教

### 【研究要旨】

本研究の成果により致命的疾患である重症急性膵炎に対する動注療法の保険収載を目指している。本研究期間内に、その障壁となっている蛋白分解酵素阻害薬の動脈内投与の適応追加申請のため医師主導治験を実施する。研究組織を構築するために、具体的には参加協力施設候補の選定・説明会実施（10施設）、鳥居薬品との研究協力締結、マイクロンとの契約締結を行った。

### A. 研究目的

重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法（動注療法）は 15 年以上前から行われており、現在も日本の多くの医療施設で行われている治療法であるにも関わらず保険収載されていない。その原因となっている薬剤の動脈内投与の適応拡大を得る目的で医師主導治験を実施する。

### B. 研究方法

本治験は以下の組織により行う。

- 自ら治験を実施する者：下瀬川徹
- プロトコール作成委員会：武田和憲、竹山宜典、真弓俊彦、伊藤鉄英、廣田衛久
- 協力企業：鳥居薬品
- 治験調整事務局：東北大学病院臨床研究推進センター
- 統計解析：東北大学病院臨床研究データセンター
- モニタリング・データマネジメント：株式会社マイクロン
- 効果安全性評価委員会：選定中
- 症例登録施設：20 施設選定中（倫理面への配慮）

本治験は、ヘルシンキ宣言（2008 年改訂）に基づく倫理的原則に則り、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」を遵守して行う。

### C. 研究結果

企業への研究協力およびその後の薬事承認申請についても協力を要請した。症例登録を行う研究協力施設候補に対して訪問し説明会を実施している。

#### 1. 企業への協力要請

平成 26 年 12 月 22 日に鳥居薬品の担当者（開発部およびプロジェクトマネジメント部）に対し経緯を説明し（添付書類 2）、協力を要請した。その後、医師主導治験実施と治験後の薬事申請について協力して頂くこととなった。

現状のフサンのマーケティングのシェア及び、今後を考えると鳥居薬品 1 社のみの申請では動注療法を行える施設に限られ、実際には行えなくなる危険があることから、シェアの大きい後発薬品企業 4 社に対しても治験後に薬事申請を行うときに鳥居薬品と同時申請して頂くことが重要であるとの考えから、平成 27 年 2 月 12 日に、旭化成ファーマ、Meiji Seika ファルマ、日医工、陽進堂の 4 社の担当者に集まって頂き、説明会を行った（添付資料 3）。

## 2. 研究協力施設候補の選定

症例登録をして頂く協力施設はなるべく少数の施設で多くの登録をして頂く必要があることから、これまでの動注療法の実績から全国の 20 施設を候補として選定した。平成 27 年 2 月 24 日からそれぞれの施設に対して説明会を開催している(添付資料4)。

### a. 本年度中に終了 (10 施設)

2 月 24 日長崎大学

2 月 27 日済生会熊本病院

3 月 3 日済生会千里病院

3 月 10 日日本医科大学

3 月 13 日関西医科大学

3 月 17 日北播磨総合医療センター

3 月 23 日慈恵会医科大学

3 月 24 日慶應大学

3 月 27 日信州大学

3 月 31 日近畿大学

### b. 平成 27 年 4-5 月に実施予定 (9 施設)

手稲溪仁会病院、仙台医療センター、自治医科大学、昭和大学、東京大学、岐阜大学、倉敷中央病院、産業医科大学、九州大学

## D. 考察

実質 3 ヶ月という研究期間であったが、順調に進んでいる。企業との協力関係と締結することは困難が予想されたが、フサン開発企業の協力を得ることができた。現在参加協力施設への説明会を継続しており、終わり次第参加希望施設との契約締結に進む予定である。効果安全性評価委員会もガイドラインに沿って構築予定である。

## E. 結語

重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬膵局所動注療法の有効性と安全性を評価する目的で多施設共同ランダム化比較試験を医師主導治験として行うことを計画している。早急に参加協力施設を集め、組織を構築し平成 27 年度中に治験を開始する。

## F. 参考文献

該当なし

## G. 健康危険情報

該当なし

## H. 研究発表

該当なし

## I. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

1. その他 該当なし



## 重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬 膵局所動注療法の有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験 治験準備

研究代表者	下瀬川徹	東北大学病院	病院長
共同報告者	武田和憲	国立病院機構仙台医療センター外科	部長
	竹山宜典	近畿大学医学部外科学肝胆膵部門	教授
	伊藤鉄英	九州大学大学院医学研究院病態制御内科	准教授
	真弓俊彦	産業医科大学医学部救急医学講座	教授
	廣田衛久	東北大学病院消化器内科	助教
	池田浩治	東北大学病院臨床研究推進センター	特任教授

### 【研究要旨】

本研究の成果により致命的疾患である重症急性膵炎に対する動注療法の保険収載を目指している。本研究期間内に、その障壁となっている蛋白分解酵素阻害薬の動脈内投与の適応追加申請のため医師主導治験を実施する。本年度は、治験準備としてプロトコル概要を作成し試験薬を購入した。

### A. 研究目的

重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法（動注療法）は 15 年以上前から行われており、現在も日本の多くの医療施設で行われている治療法であるにも関わらず保険収載されていない。その原因となっている薬剤の動脈内投与の適応拡大を得る目的で医師主導治験を実施する。

### B. 研究方法

研究概要（添付資料 1）

治験：医師主導治験

対象疾患：発症から 48 時間以内に造影 CT を施行し、膵の 1 区域以上の造影不良を伴う造影 CT grade 2 または 3（厚生労働省の重症度判定基準 2008 による）と診断された患者。

試験治療：治療は症状出現から 72 時間以内に開始する。動脈内注入治療群（動注群）は、ナファモスタットメシル酸塩 240mg を 1 日量として 5 日間動注治療を行う。静脈内注入治療群（対照群）は、同量の試験薬を中心静脈から 5 日間投与する。

割付け：動注群と対照群は 1：1 に割付ける。

主要評価項目：試験薬投与開始から 2 週間後の造影 CT による膵臓の画像評価において、50%以上壊死と

なった区域を 1 つ以上認める症例の割合（膵臓を頭部、体部、尾部の 3 区域に分ける）

副次評価項目：

- 試験薬投与開始から 90 日後における生存率
- 試験薬投与開始から 2 週間後の造影 CT による膵臓の画像評価において、1 症例における壊死範囲（50%以上壊死となった区域数）の比較
- 経時的な Modified Marshal score の変化
- CRP 値
- SIRS 陽性項目数
- NRS を用いた疼痛スコア
- 試験薬投与開始から 90 日後までのインターベンション治療施行率
- 試験薬投与開始から 90 日後における医療費の比較

安全性評価項目：

- 有害事象、副作用
- 臨床検査
- バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数、呼吸数）
- 動注療法の安全性についての検証
  - 止血処置または輸血が必要な刺入部出血の有無
  - 治療が必要な皮下血腫の有無

- iii) カテーテル逸脱の有無
- iv) 動脈内血栓の有無
- v) 仮性動脈瘤形成の有無
- vi) 動脈解離形成の有無

症例数：124 例（動注群：62 例、静注(対照)群：62 例

症例登録期間：2 年間

観察期間：90 日間

参加協力施設：20 施設

(倫理面への配慮)

本治験は、ヘルシンキ宣言（2008 年改訂）に基づく倫理的原則に則り、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」を遵守して行う。

### C. 研究結果

研究方法に提示した研究概要は、自ら治験を実施する者及びプロトコル作成委員会で作成した。特に検討を要した点について以下に記す。

#### 1. 試験薬

オリジナルの動注療法では、蛋白分解酵素阻害薬（ナファモスタットメシル酸塩）と抗菌薬（イミペネム）の 2 剤が投与されている。本試験においては、ナファモスタットメシル酸塩のみを用いることにした。その理由であるが、第 1 に平成 25 年の 10 月 1 日にも PMDA に事前面談に行っているが、この際に抗菌薬の予防的投与の効果を臨床試験で証明することは難しいとの否定的な見解を示されたこと。第 2 に、海外の多くの臨床試験では複数の RCT 及びそのメタ解析により予防的抗菌薬投与は有効でないとされており、海外のガイドラインでは急性膵炎発症早期に予防的目的で抗菌薬を用いることを否定している。第 3 にそのような背景があり、日本国内でも実際に予防的抗菌薬投与を行わない施設が増加している現状であり、予防的抗菌薬を含む臨床研究が受け入れられにくい。第 4 に最近行われが日本の後ろ向き試験（学会発表：堀部ら第 42 回日本集中治療医学会学術集会、論文は未発表）においても、動注療法による感染制御効果が否定されたこと。以上の理由により、試験薬はナファモスタットメシル酸塩のみを用いることにした。

#### 2. 膵造影不良域の定義

発症から 48 時間以内に造影 CT を行った重症急性膵炎 23 症例（動注 12 例、非動注 11 例）についてレトロスペクティブに検討を行った。それぞれの症例は、膵頭部、体部、尾部の 3 区域（計 69 区

域）について、それぞれ最も広く見える Axial 画像を用いて膵実質になるべく広い ROI を作成し、ROI 内の平均 CT 値を算出した。平均 CT 値により区域を層別化し、発症から 48 時間以内に施行した造影 CT による区域の平均 CT 値と予後（2 週間後の造影 CT により区域が壊死となったか、ならなかったかを判定）の関係を表に示す。

表

48hr 以内の CT 値 (HU)	非動注		動注	
	壊死	非壊死	壊死	非壊死
≥ 70	0	13	0	9
60-70	3	12	0	10
50-60	2	2	1	4
40-50	0	0	6	5
< 40	1	0	1	0

非動注群では発症から 48 時間以内の造影 CT による CT 値が 70 以上となったのが 13 区域、動注群では 9 区域あったが、両群とも壊死になった区域は無かった (0/22)。この結果から、発症から 48 時間以内に施行した造影 CT 画像における造影不良を、区域の平均 CT 値が 70HU 未満と定義した。

#### 3. 症例数

上述の表を用いて検討すると、CT 値が 60 以上 70 未満において非動注群の区域が壊死となる確率は 20% (3/15)、動注群では 0% (0/10)。CT 値が 50 以上 60 未満において非動注群の区域が壊死となる確率は 50% (2/4)、動注群が 20% (1/5)。CT 値が 40 以上 50 未満において、非動注群は 0% (0/0) に対して動注群は 54.5% (6/11)。つまり、造影 CT 値が 50 未満になる症例はほとんど動注群として選ばれている結果であった。このため、本研究の症例数の件等には CT 値が 50 以上 70 未満の範囲の区域を対象とし、動注療法を行うことにより 20%壊死が減少するという仮説のもと、両側の有意水準 5%、検出力 80%として計算した。その結果、各群 62 例、両群で 124 例と症例数を見積もった。

### D. 考察

試験の概要は固まっていたが、PMDA との面談により主要評価項目と症例数の決定にはさらなる探索的研究が必要であると指定された。今後、小規模のランダム化比較試験へと方針を転換し、急ぎプロトコルを作成し治験実施に向け準備をすすめる。

#### E. 結語

重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬膵局所動注療法の有効性と安全性を評価する目的で多施設共同ランダム化比較試験を医師主導治験として行うことを計画している。PMDA との事前面談を経て、研究計画の見直しが必要となったが、急ぎ対応し平成 27 年度中に治験を開始する。

#### F. 参考文献

該当なし

#### G. 健康危険情報

該当なし

#### H. 研究発表

該当なし

#### I. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
1. その他 該当なし

## 重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬 膵局所動注療法の有効性に関する多施設共同ランダム化比較試験 PMDA 事前面談

研究代表者	下瀬川徹	東北大学病院	病院長
共同報告者	廣田衛久	東北大学病院消化器内科	助教
	池田浩治	東北大学病院臨床研究推進センター	特任教授

### 【研究要旨】

本研究の成果により致命的疾患である重症急性膵炎に対する動注療法の保険収載を目指している。本研究期間内に、その障壁となっている蛋白分解酵素阻害薬の動脈内投与の適応追加申請のため医師主導治験を実施する。平成 27 年 2 月 19 日に PMDA との事前面談を行った。

#### A. 研究目的

重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬膵局所動注療法（動注療法）は 15 年以上前から行われており、現在も日本の多くの医療施設で行われている治療法であるにも関わらず保険収載されていない。その原因となっている薬剤の動脈内投与の適応拡大を得る目的で医師主導治験を実施する。

#### B. 研究方法

平成 27 年 2 月 19 日に PMDA との事前面談を行った。

（倫理面への配慮）

本治験は、ヘルシンキ宣言（2008 年改訂）に基づく倫理的原則に則り、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」を遵守して行う。

#### C. 研究結果

平成 27 年 2 月 19 日 PMDA 担当者 9 名と面談を行った（出席者、廣田衛久、山崎直也、西山彩子（山崎と西山は東北大学病院臨床研究推進センターの治験調整事務局）（添付資料 5）。

本試験の位置付けについて、PMDA からは検証研究ではなく、探索研究として行うようにという指示を頂いた。また、抗菌薬の取り扱いについて静脈内投与で使用するにしても、投与するのか、しないのかを統一するようにという指示も頂いた（添付資料 6）。

#### D. 考察

PMDA の指示により探索研究を行い、その後その結果を根拠として主要評価項目を決定し、症例数を見積もり検証的研究につなげることに、研究の方針を切り替える。研究組織構築を進めつつ、早急にプロトコールを作成し、進めることが重要である。

#### E. 結語

重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬膵局所動注療法の有効性と安全性を評価する目的で多施設共同ランダム化比較試験を医師主導治験として行うことを計画している。PMDA との事前面談を経て、本研究期間内に探索的研究を行う方針となった。早急に計画を作成し、協力施設を集め、平成 27 年度中に治験を開始する。

#### F. 参考文献

該当なし

#### G. 健康危険情報

該当なし

#### H. 研究発表

該当なし

I. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
1. その他 該当なし

様式第19

学会等発表実績

委託業務題目「重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬腓局所動注療法の有効性に関する  
多施設共同ランダム化比較試験」

機関名 国立大学法人東北大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
なし				

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
なし				

（注1）発表者氏名は、連名による発表の場合には、筆頭者を先頭にして全員を記載すること。

（注2）本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。

添付資料 1

重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬  
膵局所動注療法の有効性と安全性に関する

多施設共同ランダム化比較試験

(医師主導治験)

治験実施計画書概要

自ら治験を実施する者／治験調整医師

東北大学病院 消化器内科

下瀬川 徹

### 治験実施計画書の要約

治験名	重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬膵局所動注療法の有効性と安全性に関する多施設共同ランダム化比較試験（医師主導治験）
目的	膵臓が虚血を呈する重症急性膵炎患者を対象とし、虚血から壊死への進行阻止を目的とした治験薬の膵局所動注療法（動注療法）の有効性および安全性を、治験薬の静注治療を対照として検証する。
	<p>目的の設定理由：</p> <p>動注療法の薬事承認申請のため、ナファモスタットメシル酸塩を膵局所に動注することによる薬効を明らかにすることと、同時にこの治療法の安全性も明らかにすることが目的です。</p>
治験薬	FUT-200（ナファモスタットメシル酸塩）
治験デザイン	多施設共同ランダム化オープンラベル群間比較試験
用量設定	<p>試験群：240mg（動脈内投与）</p> <p>対照群：240mg（静脈内投与）</p>
	<p>用量設定の理由：</p> <p>現在動注療法で実際に用いられているのが、ナファモスタットメシル酸塩 240mg/日であるため、240mg/日にしました。動物実験では 2mg/kg/日で 14 日間投与することに対する毒性はないとされています。本試験では現在一般に行われているように、5 日間の持続投与で行います。対照群は、本来急性膵炎の治療としては 40mg/日程度の静脈内投与しか認められておりませんが、DIC 治療量としては 240mg/日静脈内投与で使用できます。試験として、薬剤の動脈内投与の有効性を示すためには、静注群の投与量も同じにする必要があるため、試験群と同じ用量としました。</p>
対象	重症急性膵炎患者：急性膵炎発症から 48 時間以内に造影 CT を施行し、膵の 1 区域以上の造影不良を伴う造影 CT grade 2 または 3（厚生労働省の重症度判定基準 2008 による）と診断された患者。膵造影不良は区域の平均 CT 値が 70HU 未満と定義する。
	<p>対象の説明：</p> <p>急性膵炎の重症化機序に、発症早期の膵血流障害と、その後の壊死形成が関与することが知られています。壊死は発症から数日で形成されますが、発症から 3 日以内では虚血部位は可逆的に血流循環を回復し壊死にならずに治癒する可能性があります。そのため、発症から 48 時間以内に行った造影 CT により</p>



	<p>膵造影不良域を認めた症例を、その後動注療法開始までの時間を最大 24 時間と見積もり対象としました。造影不良の定義は、急性膵炎症例の検討から膵の区域（頭部、体部、尾部）に設定した Axial 画像で設定できる最大の ROI の平均 CT 値が 70HU 未満としました。造影 CT Grade は、造影不良域及び膵周囲の炎症の波及により定義されます。中には稀ですが膵が部分的に脂肪沈着しているために虚血でないにも関わらず CT 値が低下している症例があり、虚血による造影不良と鑑別が難しい場合があります。膵周囲の炎症波及の程度も選択基準に含めることで、不適格症例を除外する目的があり、造影 CT Grade 2 または 3 という基準も含めました。</p>
<p>選択基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 急性膵炎発症から 48 時間以内に造影 CT を施行し、膵実質相で膵の 1 区域以上に造影不良を伴い、造影 CT grade 2 または 3（厚生労働省の重症度判定基準 2008 による）と診断された患者。</li> <li>2. 同意取得時の年齢が 20 歳以上、79 歳以下の男女。</li> <li>3. 発症から 72 時間以内に割付けおよび、動注もしくは静注治療を開始できる患者。</li> <li>4. 患者本人と代諾者両人の文書による同意、または患者本人と意思疎通できない場合に患者の代諾者の文書による同意が得られている患者。</li> </ol>
<p>除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 治験開始以前に、蛋白分解酵素阻害薬の動注を行っていた患者。</li> <li>2. 治験開始以前に、DIC 治療量の蛋白分解酵素阻害薬を投与されていた患者。</li> <li>3. 膵頭部領域の悪性腫瘍を有する患者。</li> <li>4. 急性膵炎の発症時期が不明な患者。</li> <li>5. 膵石灰化・膵石を有する患者。</li> <li>6. 腹腔動脈および上腸間膜動脈の血管造影禁忌の患者。</li> <li>7. eGFR&lt;30mL/min/1.73m<sup>2</sup>である患者。</li> <li>8. 造影剤アレルギーのある患者。</li> <li>9. ナファモスタットメシル酸塩にアレルギーのある患者。</li> <li>10. 妊娠中もしくは妊娠している可能性のある患者。</li> <li>11. 重篤な合併症（呼吸障害、循環障害、脳神経障害、治癒の見込</li> </ol>

	<p>めない悪性腫瘍)を有し、治験責任医師または治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者。</p> <p>12. その他、治験責任医師または治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者。</p>
観察・検査スケジュール	別表の通り
被験者毎の中止基準	<p>治験を中止する基準を以下に定める。治験を中止した場合にはその後適切な治療を継続する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 登録後、適格性を有していないことが判明した場合。</li> <li>2. ナファモスタットメシル酸塩に対するアレルギーが否定できない場合。</li> <li>3. 血管造影施行時またはカテーテル留置により、治験継続困難な有害事象が発現した場合。</li> <li>4. 動注期間中にカテーテル先端が逸脱し、かつ 12 時間以内に再留置できない場合。</li> <li>5. 被験者が死亡した場合。</li> <li>6. 被験者または代諾者より同意撤回もしくは中止の申し出があった場合。</li> <li>7. その他、治験責任医師又は治験分担医師が継続不可能と判断した場合</li> </ol>
有効性評価項目	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 主要評価項目 治験薬投与開始から 2 週間後の造影 CT による膵臓の画像評価において、1 区域以上が 50%以上壊死となった症例の割合 (膵臓を頭部、体部、尾部の 3 区域に分ける)</li> <li>2. 副次評価項目 <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 治験薬投与開始から 90 日後における生存率</li> <li>(2) 治験薬投与開始から 2 週間後の造影 CT による膵臓の画像評価において、1 症例における壊死範囲 (50%以上壊死となった区域数) の比較</li> <li>(3) 経時的な Modified Marshal score の変化</li> <li>(4) CRP 値</li> <li>(5) SIRS 陽性項目数</li> <li>(6) NRS を用いた疼痛スコア</li> </ol> </li> </ol>

	<p>(7) 治験薬投与開始から 90 日後までのインターベンション治療 施行率</p> <p>(8) 治験薬投与開始から 90 日後における医療費の比較</p>
	<p>有効性評価の説明：</p> <p>主要評価項目は、治験薬投与開始から 2 週間後に施行する造影 CT による膵壊死の存在です。発症から 1-2 週間もすると壊死の範囲が画像上明らかとなります。具体的には、壊死部分が次第に液状化し CT 値が低下しますので、非壊死部位との境界が明瞭になります。発症から 4 週以降になると壊死部分が被包化され walled-off necrosis (WON) となり、画像上変化しますが、2-3 週間では通常このような変化が起こる前です。発症から 2 週間程度までに通常は炎症がある程度落ち着き、貯留した腹水も refilling により改善します。したがって画像上壊死と非壊死を鑑別するのに良い時期と思われます。しかし、症例によっては発症から 2 週間では未だ全身状態が安定せずに CT 撮影が困難な場合もあります。したがって、評価目的の CT を施行する時期に 1 週間の幅をもたせました。特にこの 1 週間で評価に影響することはありません。疼痛評価については、今後具体的評価手段を決定します。</p>
安全性評価項目	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 有害事象、副作用</li> <li>2. 臨床検査</li> <li>3. バイタルサイン (体温、血圧、脈拍数、呼吸数)</li> <li>4. 動注療法の安全性についての検証 <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 止血処置または輸血が必要な刺入部出血の有無</li> <li>b) 治療が必要な皮下血腫の有無</li> <li>c) カテーテル逸脱の有無</li> <li>d) 動脈内血栓の有無</li> <li>e) 仮性動脈瘤形成の有無</li> <li>f) 動脈解離形成の有無</li> </ol> </li> </ol>
症例数	124 例(98 例) (動注群：62 例(49 例)、静注(対照)群：62 例(49 例))
	<p>症例数の説明：</p> <p>先行研究(東北大、仙台医療センター)において、急性膵炎患者の膵臓に設定した 3 つの区域(頭部、体部、尾部)それぞれの平均 CT 値が発症から 48 時間以内に撮影した造影 CT により 50HU 以上の 70HU 未満であった区域において、2 週間後に施行した造影 CT によ</p>

	<p>り区域の 50%以上が壊死と判定された区域の割合は、非動注と動注の各群においてそれぞれ 26%と 7%であった。各群の壊死となる区域の割合を 30%、10%と見積もった場合、主要な比較における検定の有意水準を両側(片側)5%、検出力を 80%とした場合に各群で 62 例(49 例)となる。</p>
治験実施期間	2015 年 9 月～2017 年 9 月