



添付資料2：鳥居薬品への説明

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に関する多施設共  
同ランダム化比較試験(医師主導治験)

自ら治験実施者：  
東北大学病院消化器内科  
下瀬川 徹

動注療法の問題点

日本では有効性が認められ、15年以上にわたり行われているが、保険収載されていない

↓

- 臨床現場に混乱を招いている
- 全国調査によると、動注療法の絶対適応と考えられる患者で、動注療法が施行されたのは36.7%に過ぎない現状である

来年、重症急性膵炎が公費対象から外れるという現状で、このままでは保険収載されていない動注療法は、行うことができない治療法になってしまう危惧がある！

動注療法の問題点

保険収載されない原因

蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬ともに、動脈内投与の適応がないために、適応の追加が必要である。

↓

薬事承認のために治験が必要

臨床研究中核病院

国際水準の質の高い臨床研究や難病等の医師主導治験を推進し、日本発の革新的な医薬品・医療機器を創出するためには、複数病院からなる大規模なネットワークの中核となり、臨床研究の拠点となる機関が必要という厚労省の意向で創設された

↓

平成24年度 5施設選定  
平成25年度 5施設選定  
現在日本に計10施設あり

平成25年に東北大学も臨床研究中核病院の認可を受けた

研究資金：

厚労科研4次募集採択  
ARO機能をもつ「早期・探索的臨床試験拠点」及び「臨床研究中核病院」の機能を活用した臨床研究

8000万円/年×3年の研究費獲得

研究体制：

臨床研究推進センター(開発推進部門：池田浩治教授)

分担研究者：武田和憲先生(仙台医療センター)  
竹山宜典先生(近畿大学)  
伊藤鉄英(九州大学)  
真弓俊彦(産業医科大学)

その試験を実施する実施体制をしめしたもの(体制図)

自ら治験実施者(東北大学)

協力企業(鳥居薬品)

分担研究者：  
武田和憲(仙台医療センター・外科)  
竹山宜典(近畿大学・外科)  
真弓俊彦(産業医科大学・救急)  
伊藤鉄英(九州大学・肝胆膵内科)

東北大学臨床研究推進センター

画像評価委員会  
安全性評価委員会

治験協力施設(15施設・選定中)

## 先行臨床試験成績

17,415人の日本人急性膵炎患者のDPCデータを用いたプロペンシスコア解析  
2013年、Hamadaら

アウトカム	CRAI (n=207)	Non-CRAI (n=207)	P
院内致死率	16 (7.7%)	18 (8.7%)	0.720
入院期間中央値(日)	28.5 (18.3 - 36.8)	18.0 (12.0 - 28.0)	<0.001
コスト中央値(ドル)	\$21,800 (16,200 - 32,400)	\$12,600 (7,940 - 21,700)	<0.001
感染性合併症に対する インターベンション(%)	6 (2.9%)	1 (0.5%)	0.061

最近、動注療法の有効性が示されていない報告がある

## 先行臨床試験成績

ポーランドで行われたRCT (Piascik et al. Pancreas 2010; 39: 863-867)

動注群 (n=31) vs 対照群 (n=39)

動注群は8名が技術的な問題でカテーテル留置ができなかったため除外したが、ITT解析は行った

対象患者: 発症から72時間以内の重症急性膵炎患者

動注群: ナファモスタット240mg/日 + イミベネム1g/日 × 5日間

対照群: イミベネム1.5g/日を末梢静脈より投与

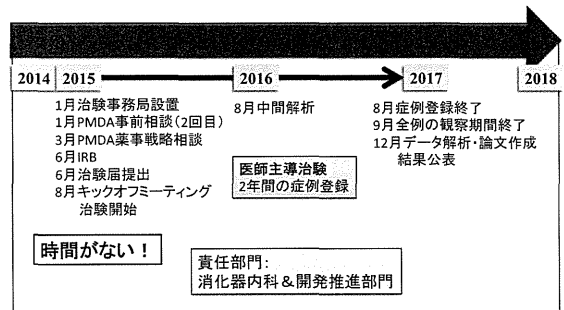
	動注群 (ITT, n=39)		対照群 (n=39)		リスク比	95%CI	P
	n	%	n	%			
抗菌薬追加	8	20.5	18	46.2	0.44	0.22-0.9	0.02
緊急手術	4	10.3	13	33.3	0.31	0.11-0.86	0.01
致死率	2	5.1	9	23.1	0.22	0.05-0.96	0.02
	Median	±SD	Median	±SD			
CRP	18.85	51.31	52.61	75.80			< 0.05
CTSI (前)	3.87	2.20	5.34	2.96			NS
CTSI (後)	5.35	2.55	6.18	3.10			< 0.03

### ① プロトコル骨子(案)

- 治験: 医師主導治験。
- 対象疾患: 膵虚血を伴う重症急性膵炎(発症から48時間以内)。
- 試験方法:
  - 多施設共同ランダム化オープンラベル群間比較試験。
  - 試験薬はナファモスタットメシル酸塩(フサン)を用いる。
  - 動注群: NM240mg/日×5日間、静注: NM60mg/日×5日間。両群で抗菌薬の静脈投与を48時間以内に行う。
  - 動注群と静脈内注入群に1:1に割付け、2群間を比較する。
- 主要評価項目: 動注療法後の膵壊死の画像評価(CTSI)。
- 副次評価項目: 致死率、重症度スコアの変化、CRP値、NRSを用いた疼痛評価、医療費、動注療法の安全性。
- サンプルサイズ: 各群40症例、両群で80症例。
- 研究施設: 研究代表者・分担者の施設を含む、15施設程度を選定予定。
- 試験期間: 症例登録期間は2年間、観察期間は4週間。
- 統計学的解析: 東北大学病院臨床研究推進センター(臨床試験データセンター)にて統計学専門家が解析を行う

## 開発スケジュール(ロードマップ)

\*「出口」までの実施項目、各実施項目のスケジュール及び責任部門



鳥居薬品株式会社さんには、フサン開発企業として  
ぜひとも今回の医師主導治験に協力して頂きたい  
と思います。  
至急ご検討お願い致します。

東北大学  
下瀬川徹、廣田衛久

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に関する多施設共  
同ランダム化群間比較試験(医師主導治験)

自ら治験を実施する者：  
東北大学病院消化器内科  
下瀬川 徹

重症急性膵炎とは

特異的な治療法が確立されていない  
致命率の高い難病

急性膵炎の  
重症化機序  
-壊死形成-

膵および膵周囲組織が虚血→壊死となることが重症化に関連する

虚血→壊死を食い止める治療法

蛋白分解酵素阻害薬膵局所動注療法

動注療法は膵臓を灌流する動脈内(主に腹腔動脈)に留置されたカテーテルから蛋白分解酵素阻害薬を注入する。  
動注療法により薬剤は効果的に膵虚血部位に届けられ、  
静脈投与された場合より、5倍から32倍の組織内濃度となる。  
高濃度の蛋白分解酵素阻害薬は微小血栓溶解や抗炎症作用により膵組織の循環を改善し、虚血から壊死への進行を阻害する。

わが国で開発された動注療法は、  
虚血を伴う重症急性膵炎に対する  
特異的治療法になりうる

先行臨床試験成績

ポーランドで行われたRCT(Piasecki et al. Pancreas 2010; 39: 863-867)  
動注群(n=31)vs対照群(n=39)  
動注群は8名が技術的な問題でカテーテル留置ができなかったため除外したが、ITT  
解析は行った

対象患者:発症から72時間以内の重症急性膵炎患者  
動注群:ナファモスタット240mg/日+イミベネム1g/日×5日間  
対照群:イミベネム1.5g/日を末梢静脈より投与

	動注群(ITT,n=39)		対照群(n=39)		リスク 比	95%CI	P
	n	%	n	%			
抗菌薬追加	8	20.5	18	46.2	0.44	0.22-0.9	0.02
緊急手術	4	10.3	13	33.3	0.31	0.11-0.86	0.01
致命率	2	5.1	9	23.1	0.22	0.05-0.96	0.02
	Median	±SD	Median	±SD			
CRP	18.85	51.31	52.61	75.80			< 0.05
CTSI(前)	3.87	2.20	5.34	2.96			NS
CTSI(後)	5.35	2.55	6.18	3.10			< 0.03

動注療法の問題点

日本では有効性が認められ、15年以上にわたり  
臨床現場で実際に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

このままでは今後行うことが難しくなると予想される

- 重症急性膵炎が難病指定から外れ、公費負担による診療ではなくなる
- 保険収載されていない侵襲的な治療は倫理的に行いづらい時代背景

動注療法の問題点

保険収載されない原因

蛋白分解酵素阻害薬の動脈内投与の適応がない。  
このため、適応の追加が必要である。

↓

薬事承認のために治験が必要

↓

医師主導で治験を行う

### 臨床研究中核病院

国際水準の質の高い臨床研究や難病等の医師主導治験を推進し、日本発の革新的な医薬品・医療機器を創出するためには、複数病院からなる大規模なネットワークの中核となり、臨床研究の拠点となる機関が必要という厚労省の意向で創設された

### 臨床研究中核病院

東北大学病院は平成25年度に選定された(5ヶ年計画)



医師主導治験を行う体制が整っている

### 研究資金:

厚労科研4次募集  
ARO機能をもつ「早期・探索的臨床試験拠点」及び「臨床研究中核病院」の機能を活用した臨床研究

治験を実施できる程度の研究費を獲得した

### 研究組織:

臨床研究推進センター(治験調整事務局):  
山崎直也先生(開発推進部門)  
池田浩治先生(開発推進部門)  
山口拓洋先生(臨床試験データセンター)

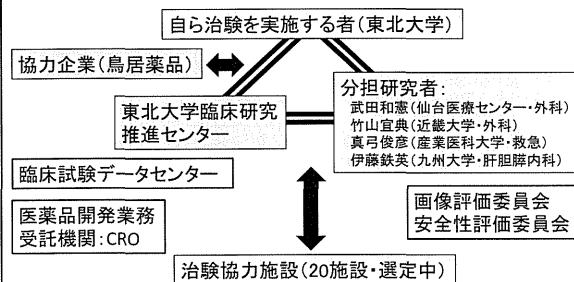
分担研究者:  
武田和憲先生(仙台医療センター)  
竹山宜典先生(近畿大学)  
伊藤鉄英先生(九州大学)  
真弓俊彦先生(産業医科大学)

画像評価: 蒲田敏文先生(金沢大学)

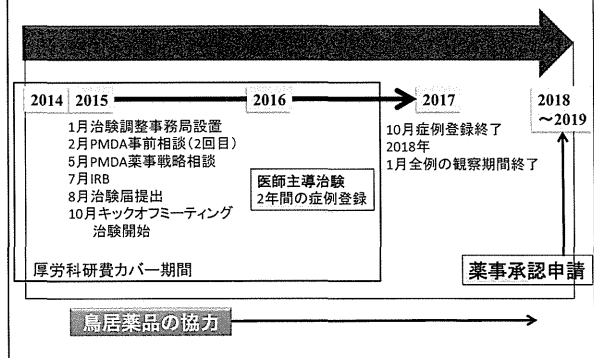
開発企業: 鳥居薬品

## 臨床試験の概要

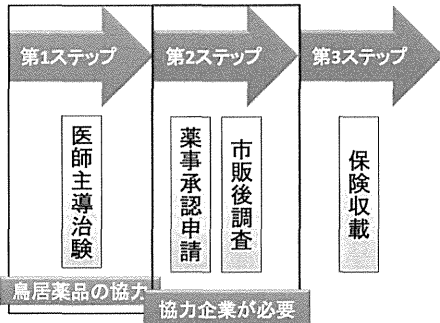
試験を実施する実施体制(体制図)



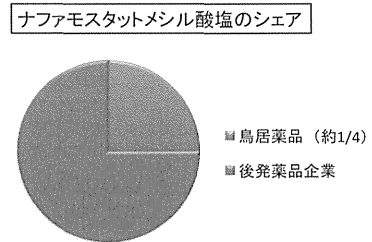
## 治験実施のロードマップ(予定)



## 出口までのロードマップ



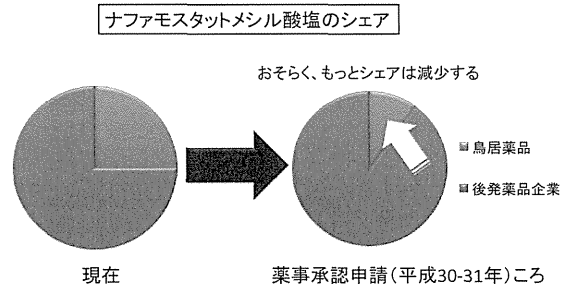
## 出口までのロードマップ



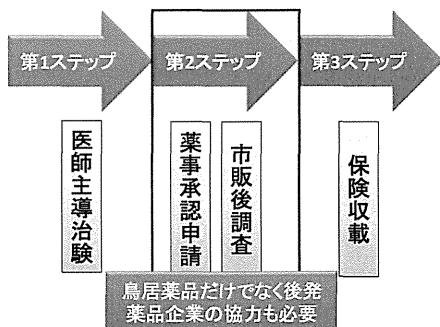
## 出口までのロードマップ

薬品名	販売企業	薬価
注射用フサン50	鳥居薬品	2,731
注射用ナファモスタット50「MEEKJ」	Meiji Seikaファルマ	901
コアヒビター注射用50	陽進堂	901
注射用ナオタミン50	旭化成ファーマ	494
ナファモスタットメシル酸塩注射液50mg「NikPJ」	日医工	494

## 出口までのロードマップ



## 出口までのロードマップ



## 動注療法でどれだけ社会貢献できるか

1年間に急性膵炎発症患者数: 約63,000人

そのうち、動注療法の絶対的適応である、造影CT Grade 3の患者数: 約2,200人(急性膵炎の3.5%)

2010年に発表されたRCTの結果では、非動注群の致命率は約23%、動注群の致命率は約5%であった。

仮に、非動注群の致命率が20%、動注群が10%と見積もったとしても、1年間に220人を救命できる

この治療法を日本国民が使用できるように、努力することは社会貢献・命への貢献ではないですか？

## 治験の目的

動注療法の有効性、安全性を示し  
薬事承認を目指す  
最終目標は保険収載、  
国民が使用できる治療法にすること

ご協力よろしくお願いいたします

添付資料4：協力施設候補への説明

治験説明会・済生会千里病院  
平成27年3月3日11時  
済生会千里病院会議室

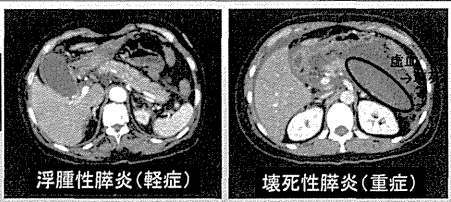
重症急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害薬  
膵局所動注療法の有効性に関する多施設共  
同ランダム化群間比較試験(医師主導治験)

自ら治験を実施する者：  
東北大学消化器病態学  
下瀬川 徹

**重症急性膵炎とは**

特異的な治療法が確立されていない  
致命率の高い疾患

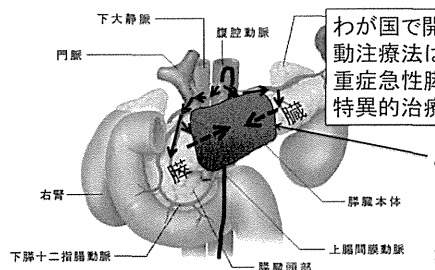
急性膵炎の重症化機序-壊死形成-



膵および膵周囲組織が虚血→壊死となることが重症化に関連する

虚血→壊死を食い止める治療法

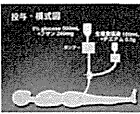
**蛋白分解酵素阻害薬膵局所動注療法**



わが国で開発された  
動注療法は、虚血を伴う  
重症急性膵炎に対する  
特異的治療法になりうる

膵虚血部位  
↓  
壊死

動注療法は動脈内に留置されたカテーテルから薬剤を注入する。動注療法により薬剤は効果的に膵虚血部位に届けられ、静脈投与された場合より、5倍から9倍の組織内濃度となる。



**動注療法の問題点**

日本では有効性が認められ、約20年にわたり  
臨床現場で実際に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

このままでは今後行うことが難しくなると予想される

**動注療法の問題点**

保険収載されない原因

蛋白分解酵素阻害薬・抗菌薬ともに、  
動脈内投与の適応がないため

↓

薬事承認のために治験が必要

↓

医師主導で治験を行うしかない！

蛋白が既した製造 薬品 ない

**動注療法をとりまく環境の変化**

動注療法が報告されたのは1990年代であり、  
有効性を示す後ろ向き試験が多く報告された  
1990年代から2000年代からは10年以上が経  
過した。

- 急性膵炎患者の輸液療法が普及したこと
- 早期の開腹手術が行われなくなったこと

などから、重症急性膵炎患者の生命予後は大きく改善した。



## 先行臨床試験成績

研究 デザイン	報告 年	報告者	対象	PI薬、抗 菌薬、治 療法	投与 経路	投与量	開始 時期	投与 期間	対象 数	群属所 感染	致命率	有意 な差 化項 目
後ろ 向き コホ ート研 究	1996											(-)
<div style="background-color: black; color: white; padding: 10px; border-radius: 10px;"> <p>19年前日本 後ろ向き症例対照研究 致命率 動注群 6.7% vs 非動注群 43.8% 有意差あり</p> </div>												
CFZ(2)												
*統計学的に有意差が証明された項目、N/A:記載なし、PI薬: 蛋白分解酵素阻害薬、NM:ナファモスタットメシル酸塩、PM:イミベネム												

## 先行臨床試験成績

ポーランドで行われたRCT (Piascik et al. Pancreas 2010; 39: 863-867)  
 動注群 (n=31) vs 対照群 (n=39)  
 動注群は8名が技術的な問題でカテーテル留置ができなかったため除外したが、ITT解析は行った

対象患者: 発症から72時間以内の重症急性性膵炎患者  
 動注群: ナファモスタット240mg/日 + イミベネム1g/日 x 5日間  
 対照群: イミベネム1.5g/日を末梢静脈より投与

	動注群(ITT,n=39)	対照群(n=39)	リスク	95%CI	P
抗菌					0.02
緊急					0.01
致命					0.02
CRP					0.05
CTSI(前)					NS
CTSI(後)	5.35	2.55	6.18	3.10	< 0.03

## 先行臨床試験成績

17,415人の日本人急性性膵炎患者のDPCデータを用いたプロペンシティブスコア解析  
 2013年、Hamadaら

アウトカム	2年前日本 後ろ向き症例対照研究 (プロペンシティブスコア解析)
院内致命	致命率 動注群 7.7% vs 非動注群 8.7%
入院期間	有意差なし
コスト中	
感染性合	
インター	

動注療法の有用性の証明と保険収載へ向けての治験をどうしても行わなければならない

ランダム化比較試験を行う必要がある  
しかも  
医師主導治験として行う必要がある

だが、本当にできるのだろうか？  
非常に高いハードルのある試験

### 臨床研究中核病院

国際水準の質の高い臨床研究や難病等の医師主導治験を推進し、日本発の革新的な医薬品・医療機器を創出するためには、複数病院からなる大規模なネットワークの中核となり、臨床研究の拠点となる機関が必要という厚労省の意向で創設された

医師主導治験を推進することは、国の方針である

### 臨床研究中核病院

東北大学病院は平成25年度に選定された(5ヶ年計画)

|||

医師主導治験を行う体制が整った

**研究資金:**

厚労科研4次募集  
ARO機能をもつ「早期・探索的臨床試験拠点」及び「臨床研究中核病院」の機能を活用した臨床研究

8000万円/年×3年の研究費

昨年12月に採択!

**研究組織:**

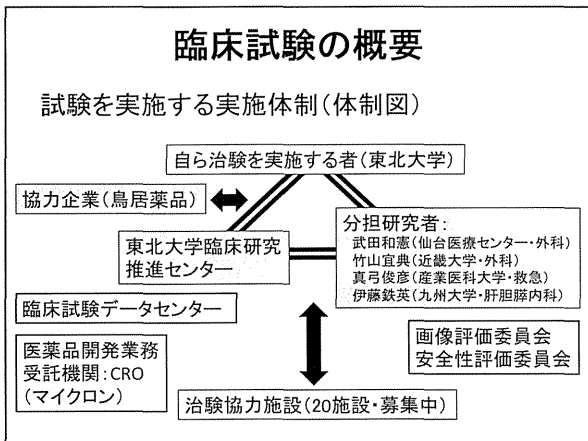
自ら治験を実施する者:  
下瀬川徹(東北大学)

分担研究者:  
武田和憲先生(仙台医療センター)  
竹山宜典先生(近畿大学)  
伊藤鉄英先生(九州大学)  
真弓俊彦先生(産業医科大学)

臨床研究推進センター:  
山崎直也先生(治験事務局、開発推進部門)  
池田浩治先生(開発推進部門)  
山口拓洋先生(臨床試験データセンター)

画像評価: 蒲田敏文先生(金沢大学)

開発企業: 鳥居薬品



**治験参加 協力施設候補**

協力施設候補	協力施設候補
1 長崎大学	11 東北大学
2 済生会熊本病院	12 倉敷中央病院
3 済生会千里病院	13 東京大学
4 日本医科大学	14 昭和大学
5 関西医科大学	15 仙台医療センター
6 慈恵会医科大学	16 産業医科大学
7 慶應大学	17 九州大学
8 北播磨総合医療センター	18 自治医科大学
9 信州大学	19 岐阜大学
10 近畿大学	20 手稲漢仁会病院

### 臨床試験の概要(案)

プロトコル骨子

- 治験: 医師主導治験。
- 対象: 発症から48時間以内の造影CTにて、脾の1区域以上が造影不良である造影CT Grade 2以上の重症急性性肺炎。
- 試験方法:  
多施設共同ランダム化オープンラベル群間比較試験。  
試験薬はナファモスタットメシル酸塩(FUT-200)を用いる。  
動注群: 試験薬240mg/日×5日間、静注: 240mg/日×5日間。  
動注群と静脈内注群に1:1に割付け、2群間を比較する。

### 臨床試験の概要(案)

プロトコル骨子

- 主要評価項目: 治療開始から2週間後の造影CTで脾の1区域以上が50%以上壊死となった患者の割合。
- 副次評価項目: 致命率。2週間後の1症例における壊死範囲。Modified Marshal Scoreの変化。CRP値。SIRS陽性項目。NRSを用いた疼痛評価。インターベンション治療率。医療費。動注療法の安全性。
- サンプルサイズ: 各群62症例、両群で124症例。
- 研究施設: 20施設程度を選定予定。
- 試験期間: 症例登録期間は2年間。致命率と医療費の観察期間は90日間。
- 統計学的解析: 東北大学病院臨床研究推進センター(臨床試験データセンター)にて統計学専門家が解析を行う

## 画像評価

### 脾造影不良の定義:

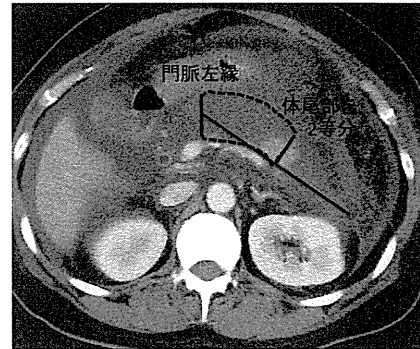
Axial画像にて、脾頭部、体部、尾部のそれぞれが最も広く描出されるスライスで、フリーハンドでROIを設定し、ROI内の平均CT値が70HU未満であれば、その区域の造影不良ありと評価する。

### <造影CTの撮影法ガイドライン>

造影CTは、MDCTを使用し、5mm以下のスライス厚で撮影。単純CTを撮影後に300~370mg/Lの非イオン性造影剤(100~150mL)を秒3~4mL/秒で急速静注しダイナミックCTを撮影、造影剤注入開始40秒後の脾実質相と70秒後の門脈相を撮影。

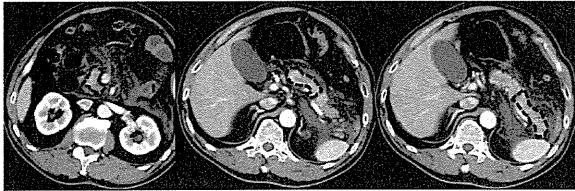
eGFRが30以上45未満の場合、造影剤を80mLに減量し、細胞外液を十分に輸液する。

## ROIの取り方1(体部)



## ROIの取り方2

それぞれの区域が最も広くなるスライスを用いる



頭部

体部

尾部

血管、胆管、拡張した脾管、嚢胞などは避けてROIをとる

## 造影不良所見およびサンプルサイズの根拠

東北大学と仙台医療センターの計23症例の検討(動注12例、非動注11例:全例発症から48時間以内に施行した造影CTにより、造影不良ありの症例)について各区域の平均CT値および、2-3週間後の造影CTにより50%以上が壊死となった区域を表に示した。

### 非動注

症例	CT値		
	頭部	体部	尾部
A	111	85.7	69.9
B			
C			
D			
E	82.3	66.2	64.8

壊死形成  
3人/11人  
27.3%

### 動注

症例	CT値		
	頭部	体部	尾部
L	87.3	67.8	82.5
M			
N			
O			
P	66.8	65	64.8

壊死形成  
5人/12人  
41.7%

CT値が低い(造影不良がより明瞭である)症例は動注群に多く集まるというバイアスがある

J	55.9	50.2	62.1
K	63.8	27.7	57

紫は後に50%以上が壊死となった区域

U	62.5	43.7	41.7
V	41.2	26.7	79.7
W	42.5	55.9	45.3

## サンプルサイズの根拠

平均CT値により分けて、区域が後に壊死となったかを表にまとめた

造影不良診断時のCT値	非動注		動注	
	壊死	非壊死	壊死	非壊死
≥ 70	0 (0%)	13	0 (0%)	9
60-70	3 (20%)	12	0 (0%)	10
50-60	2 (50%)	2	1 (20%)	4
40-50	0 (0%)	0	6 (54.5%)	5
< 40	1 (100%)	0	1 (100%)	0

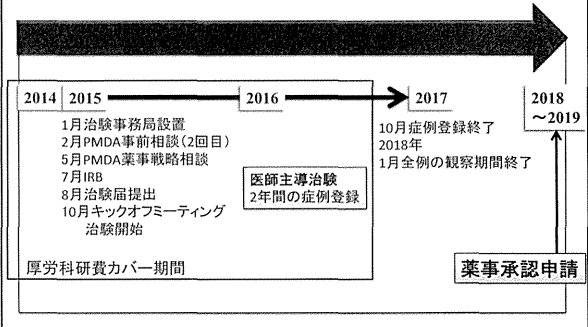
### サンプルサイズの根拠

造影不良診断時のCT値	非動注		動注	
	壊死	非壊死	壊死	非壊死
≥ 70	0 (0%)	13	0 (0%)	9
60-70	3 (20%)	12	0 (0%)	10
50-60	2 (50%)	2	1 (20%)	4
40-50	0 (0%)	0	6 (54.5%)	5
< 40	1 (100%)	0	1 (1%)	0

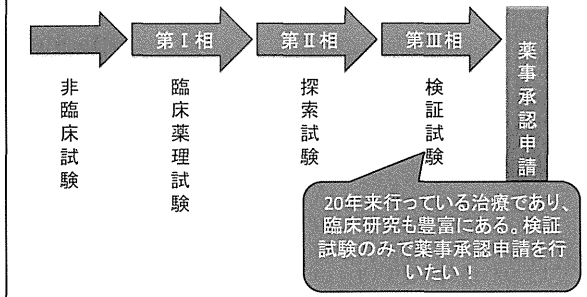
CT値が50-70の範囲で区域が壊死となるのは、非動注26% (5/19)、動注が7% (1/15)

これを、30%と10%と見積もり、有意水準両側5%、検出力80%とすると両群で124症例必要となる

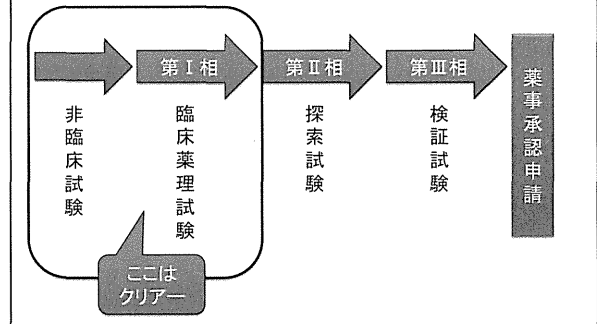
### 開発スケジュール(ロードマップ)



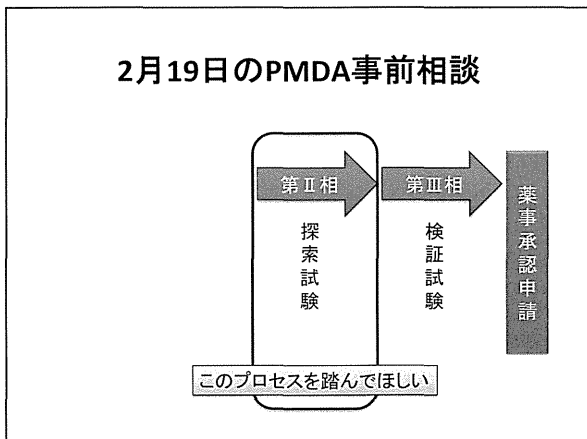
### 2月19日のPMDA事前相談



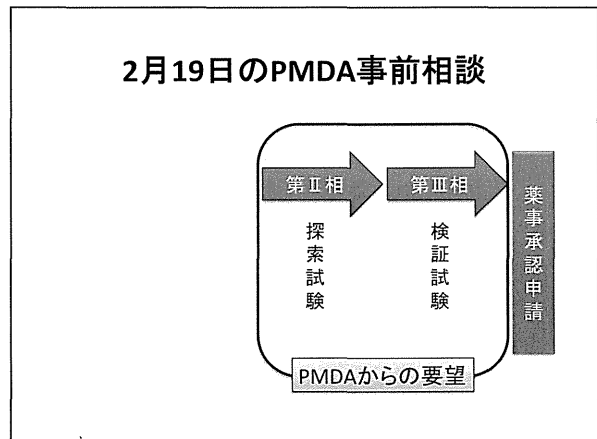
### 2月19日のPMDA事前相談



### 2月19日のPMDA事前相談



### 2月19日のPMDA事前相談



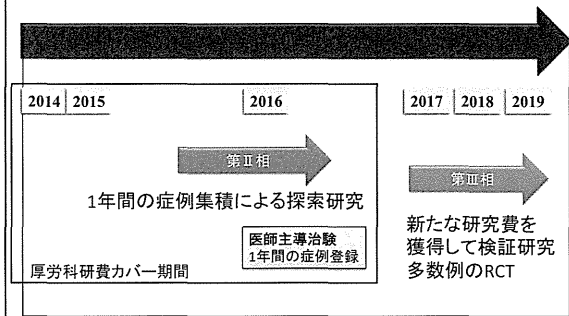
## 2月19日のPMDA事前相談

- 致命率が差が出ないことなど、以前の臨床研究とは結果が異なる可能性が高い
- 薬剤の量、動注療法のカテーテルの本数(1本か2本か)など臨床研究ごとに異なる
- そもそも画像所見をエンドポイントとしている臨床研究はない

探索研究をまず行うというPMDAの指導はもっともであろう

探索研究+検証研究の治験2本立てで行うことに方針転換

## 開発スケジュール(ロードマップ)



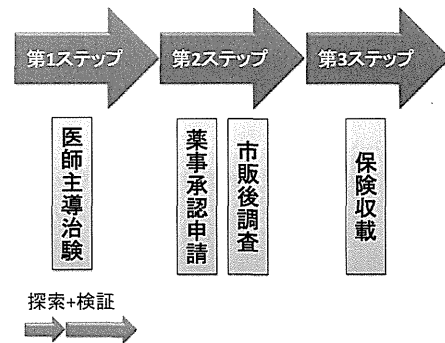
## PMDAのもう一つの要求

- 抗菌薬を治験薬として用いないのは良いが、静注で使用するか、しないかを統一してほしい。
- 抗菌薬を静注で用いる場合、種類も統一してほしい。

提案:カルバペネム系抗菌薬を1日3回静注で最初の5日間のみ投与する

その後は、感染兆候のある患者に対しては使用継続を認めるが原則中止とする

## 出口までのロードマップ



## 試験の目的

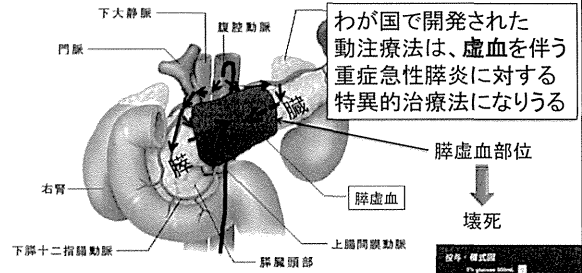
医師主導治験を行うことで、動注療法の有効性、安全性を示しそのデータを用いて薬事承認を目指す  
最終目標は保険収載

医師主導治験へのご協力  
よろしくお願いいたします

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に関する多施設共  
 同ランダム化群間比較試験(医師主導治験)

自ら治験を実施する者：  
 東北大学病院消化器内科  
 下瀬川 徹

蛋白分解酵素阻害薬膵局所動注療法



動注療法は動脈内に留置されたカテーテルから薬剤を注入する  
 動注療法により薬剤は効果的に膵虚血部位に届けられる。

フサン(FUT-175)動注療法の非臨床試験

1 表題および試験番号

表題 : FUTのイヌにおける2週間腹腔動脈内持続投与毒性試験  
 試験番号 : 2001TR334

2 試験目的

FUTをイヌの腹腔動脈内に2週間24時間持続投与して、その反復投与毒性を調べる。

4 試験施設

所在地 : 長野県伊那市西箕輪 2148 番地 188  
 名称 : 株式会社 イナ リサーチ

フサン(FUT-175)動注療法の非臨床試験

【投与量および群構成】

群	投与物質名	投与量 (mg/匹/h)	濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/匹/h)	個体番号
対照群	5%ブドウ糖注射液	—	—	10	01, 02, 03, 04
低用量群	FUT	2	0.2	10	11, 12, 13, 14
中間用量群	FUT	6	0.6	10	21, 22, 23, 24
高用量群	FUT	18	1.8	10	31, 32, 33, 34

フサン(FUT-175)動注療法の非臨床試験

I 要 約

雄ビーグルの腹腔動脈内にカテーテルを留置し、FUTの2, 6および18 mgを10 mL/  
 匹/hの速度で14日間持続投与し、その反復投与毒性を調べた。対照として5%ブドウ糖  
 注射液を10 mL/匹/hの速度で投与した。

- 6 mg/匹/h 群の1例が投与12日に、18 mg/匹/h 群の4例全例が投与7あるいは9日  
 にそれぞれ死亡あるいは瀕死状態となったため剖検した。死亡あるいは状態悪化の原  
 因は、カテーテル留置ならびに被験物質投与による投与局所での炎症が腹腔内に波及  
 したことによる腹膜炎と考えられた。
- 生存例では、6 mg/匹/h 群の1例に排便の減少あるいは廃絶、散発的な摂餌減少がみ  
 られ、尿中カリウム排泄量が低値を、血中アミラーゼが高値を示した。同群の他の1  
 例で血中のGPT活性が高値を示した。

フサン(FUT-175)動注療法の非臨床試験

- 病理組織学的検査では、6 mg/匹/h以上の群で膵臓、脾臓および胃に壊死がみられ、  
 同部位では炎症あるいは細胞浸潤、血栓が認められた。これらの例では他の腹腔内器  
 官の被験物質あるいは炎症性変化が認められた。
- 18 mg/匹/h 群で投与部位に細胞浸潤、炎症、肉芽組織、壊死あるいは出血が対照群と  
 比較して強く認められた。
- 血中のFUT濃度測定の結果、各群とも用量に応じて被験物質に暴露したものと考えら  
 れた。また、反復投与により血中濃度が増加することが示唆された。しかし、血中濃  
 度の増加した動物は、瀕死動物、死亡動物あるいは摂餌量減少および排便の減少およ  
 び廃絶が認められた動物であり、状態悪化に伴う代謝能の低下による血中濃度の増加  
 と思われた。
- 以上の結果から、本試験条件下におけるFUTの無毒性量は2 mg/匹/hと判断された。

### 動注療法の有効性に関する非臨床試験-1

日酒誌 87(6) 1444-1450, 1990

十二指腸盲管法による実験的急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害剤持続動注療法の効果

角川 陽一郎 武田 和憲 砂村 真琴  
川口 信哉 小針 雅男 松野 正紀<sup>1)</sup>

雑種犬を使用

十二指腸盲管法による出血性膵炎

Group I: 無治療対照群 (n=9)

Group II: FUT-175持続静注群 (5μg/kg/分) (n=9)

Group III: FUT-175持続動注群 (5μg/kg/分) (n=9)

盲管作成から24時間後に解剖。

盲管作成から16時間後から8時間薬剤を持続投与した。

### 動注療法の有効性に関する非臨床試験-1

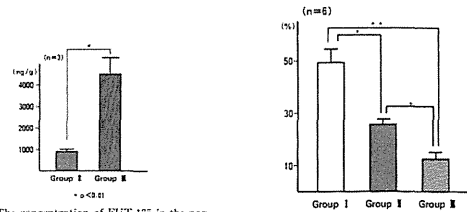


Fig. 7 The concentration of FUT-175 in the pancreatic tissue.

FUT-175の組織内濃度  
静注: 905ng/g  
動注: 4453ng/g  
約5倍動注が高い

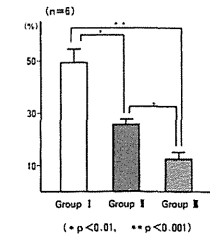


Fig. 9 The extent of pancreatic necrosis in group III was significantly decreased compared with group I and II.

壊死形成は動注で有意に低下

### 動注療法の有効性に関する非臨床試験-2

Regional effects of nafamostat, a novel potent protease and complement inhibitor, on severe necrotizing pancreatitis

Tobias Reck, MD, James H. Bakom, MD, Botana A. Antonia, MS, Keri Lewandowski, MD, Andrew L. Warshaw, MD, and Carlos Fernandez-del Castillo, MD, Boston, Mass

(*Surgery* 2001;130:175-81.)

ラット

グリコデオキシコール酸を膵管内に投与後、6時間セルレインを持続静注し、作成した重症急性膵炎モデル

Saline iv: 非治療急性膵炎ラット (n=6)

Gabexate iv: ガベキサート静注 (40μg/kg/分) (n=6)

Nafamostat iv: ナファモスタット静注 (25μg/kg/分) (n=6)

Nafamostat ia: ナファモスタット動注 (25μg/kg/分) (n=6)

セルレイン投与から3時間後から6時間持続投与。実験開始から9時間後に解剖。

### 動注療法の有効性に関する非臨床試験-2

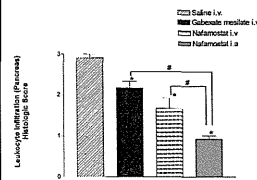


Fig. 3. Histomorphometric evaluation of inflammatory changes in pancreatic tissue of animals with severe necrotizing pancreatitis with or without therapy. Data are presented as mean ± SEM. \*P < .01, compared with intravenous (i.v.) saline solution. #P < .05, i.a. Intra-arterial.

組織学的な炎症のスコアが動注群で最も低い

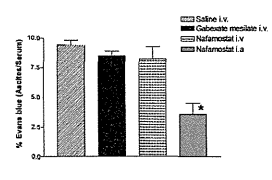


Fig. 4. Capillary leakage into the peritoneal cavity after the induction of severe necrotizing pancreatitis that was measured by Evans blue extravasation into ascites. Data are expressed as percent of Evans blue in ascites compared with serum. Data are presented as mean ± SEM. \*P < .01 compared with intravenous (i.v.) saline solution. i.a. Intra-arterial.

動注群では脈管からの体液の漏出が最も少ない

### 動注療法の有効性に関する非臨床試験-3

Rat Experimental Model of Continuous Regional Arterial Infusion of Protease Inhibitor and Its Effects on Severe Acute Pancreatitis

Yukio Mikami, MD, PhD, Kazunori Takeda, MD, PhD, Kazuhisa Matsuda, MD, Huang Qiu-Feng, MD, PhD, Shoji Fukuyama, MD, PhD, Shinichi Egawa, MD, PhD, Makoto Sunamura, MD, PhD, and Seiki Matsuno, MD, PhD

(*Pancreas* 2005;30:248-253)

ラット

タウルコール酸 (TCA) による壊死性膵炎モデル

非治療対照群 (n=5)

Nafamostat静注群 (6mg/kg/時を1時間静注) (n=5)

Nafamostat動注群 (6mg/kg/時を1時間動注) (n=5)

TCA投与5分後からnafamostat投与。

投与開始3時間後に採血、6時間後に解剖。

### 動注療法の有効性に関する非臨床試験-3

TABLE 1. Concentration of Nafamostat in the Lung and Pancreas

Group	Lung	Pancreas
Healthy + nafamostat (i.v.)	12.51 ± 1.40	1.52 ± 0.10
Healthy + nafamostat (i.a.)	6.20 ± 0.89*	10.43 ± 3.26*
Pancreatitis + nafamostat (i.v.)	15.66 ± 0.96	1.98 ± 0.49
Pancreatitis + nafamostat (i.a.)	6.05 ± 0.21*	17.92 ± 6.17* (μg/g)

\*P < 0.05 versus rats treated with intravenous nafamostat. Mean ± SE (N = 5).

膵ではnafamostatの濃度は静注に比べ動注では約9倍になる。

### 動注療法の有効性に関する非臨床試験-3

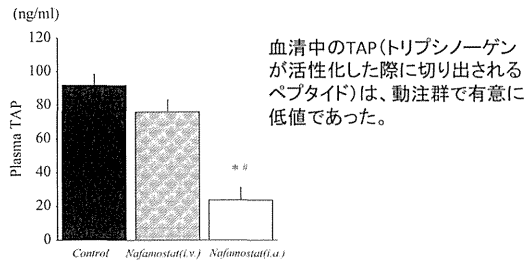


FIGURE 2. Concentration of plasma trypsinogen activation peptide (TAP) at 3 hours after the induction of pancreatitis. Control, untreated rats; nafamostat (i.v.), rats treated with intravenous nafamostat; nafamostat (i.a.), rats treated with intraarterial nafamostat. Mean  $\pm$  SE (n = 5); \*P < 0.05 versus control; #P < 0.05 versus nafamostat (i.v.).

血清中のTAP(トリプシノーゲンが活性化された際に切り出されるペプチド)は、動注群で有意に低値であった。

### 動注療法の有効性に関する非臨床試験-3

TABLE 2. Histologic Score of the Pancreas at 6 Hours After the Induction of Pancreatitis

Group	Histologic Score
Control	12.4 $\pm$ 0.4
Nafamostat (i.v.)	10.8 $\pm$ 1.0
Nafamostat (i.a.)	5.0 $\pm$ 0.5*†

\*P < 0.05 versus control.  
†P < 0.05 versus nafamostat (i.v.).  
Mean  $\pm$  SE (N = 5).

膵炎発症から6時間後の組織学的スコアでは、動注群が有意に低値であった。

### 先行臨床試験成績1

研究年	報告者	報告者	対象	PI薬、抗菌薬、治療法	投与経路	投与量	開始時期	投与期間	対象数	感染性死亡率	死亡率	有意な悪化項目
後ろ向きコホート研究	1996	Takeda	壊死性膵炎	NM+IPM	動注	NM(240mg) IPM(1g)	7日以内	3~5日	15	0%*	6.7%*	(-)
				NM 抗菌薬 (N/A)	動注 静注	120mg or 240mg 3g	7日以内	3~5日	22	22.8%	13.6%*	(-)
				NM CMZ(2), PIPC(4), SBT, CPZ(3), IPM(2), CFZ(2)	静注 静注	N/A 3g	N/A	>7日	16	50%	43.8%	

\*統計学的に有意差が証明された項目。N/A:記載なし。PI薬: 蛋白分解酵素阻害薬, NM:ナファモスタットメシル酸塩, IPM:イミペネム

### 先行臨床試験成績1

TABLE III  
Surgical Intervention in Patients With Acute Necrotizing Pancreatitis

Variable	Group I (n = 16)	Group II (n = 22)	Group III (n = 15)
Surgery	12	9	4
Procedures			
Necrosectomy with closed lavage	4 (2)	1	1
Necrosectomy with open drainage	6 (4)	5	0
Debridement and abscess drainage	2	2	2
Segmental resection of pancreas	0	1	0
Hemostasis	0	0	1 (1)

Groups as defined in Table I. Number in parenthesis indicates the number of deaths.  
† P < 0.05 versus group I in the number of operations.

膵壊死による手術、nafamostat静注(Group I)では10例(63%)に対しnafamostat動注(Group II)では7例(32%)と約30%減少。

### 先行臨床試験成績2

研究年	報告者	報告者	対象	PI薬、抗菌薬、治療法	投与経路	投与量	開始時期	投与期間	対象数	手術施行率	死亡率	有意な悪化項目
後ろ向きコホート研究	2004	Imaizumi	重症急性膵炎	NM+IPM	動注	NM(20~240mg) IPM(2g)	3日以内	5日(最大14日まで延長)	23	9%	22.9%*	(-)
				NM+IPM	静注	NM(20~240mg) IPM(1 or 2g)			28	32%	51.1%	

\*統計学的に有意差が証明された項目。N/A:記載なし。PI薬: 蛋白分解酵素阻害薬, NM:ナファモスタットメシル酸塩, IPM:イミペネム

### 先行臨床試験成績3

#### Treatment strategy against infection: clinical outcome of continuous regional arterial infusion, enteral nutrition, and surgery in severe acute pancreatitis

TAKEDO YASUDA<sup>1</sup>, TAKASHI UEDA<sup>1</sup>, YOSHIFUMI TAKEYAMA<sup>2</sup>, MAKOTO SHINZERI<sup>1</sup>, HIDEHIRO SAWA<sup>1</sup>, TAKAHIRO NAKAJIMA<sup>1</sup>, IPEI MATSUMOTO<sup>2</sup>, TSUNENORI FUJITA<sup>1</sup>, TEISUYA SAKAI<sup>1</sup>, TEISUO AOKI<sup>1</sup>, YASUHIRO FUJINO<sup>1</sup>, and YOSHIAKAZU KURODA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterological Surgery, Kobe University Graduate School of Medical Sciences, 7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan

<sup>2</sup>Department of Surgery, Kinki University School of Medicine, Osaka-sayama, Japan

J Gastroenterol 2007; 42:681-689  
DOI 10.1007/s00535-007-2081-5

単施設の後ろ向き研究  
動注nafamostat 150mg/CA、100mg/SMA  
imipenem 0.5g/日/CA、0.5g/日/CA



### 先行臨床試験成績3

Table 2. Effects of CRAI of protease inhibitor and antibiotics in patients with acute necrotizing pancreatitis

	CRAI (-) (n = 43)	CRAI (+) (n = 41)	Overall (n = 84)
Age	50 ± 2	54 ± 2	52 ± 2
Sex (male:female)	36:7	29:12	65:19
Severity on admission			
Ranson score	4.4 ± 0.3	4.8 ± 0.4	4.6 ± 0.2
APACHE II score	11.1 ± 1.0	12.4 ± 1.0	11.8 ± 0.7
JSS	8.7 ± 0.6	9.5 ± 0.7	9.1 ± 0.5
Special therapy			
PI	28 (65%)	18 (44%)	46 (55)
CHDF	13 (30%)	14 (34%)	27 (32%)
EN	5 (12%)	24 (59%)*	29 (35%)
Infection	22 (51%)	14 (34%)	36 (43%)
Pancreatic surgery	27 (63%)	11 (27%)*	38 (45%)
Mortality rate	23 (54%)	15 (37%)	38 (45%)

\*Statistically significant vs CRAI (-) group (P < 0.05)

動注群では、腓手術は有意に低下。  
致命率と感染は低下傾向であるが有意差なし。

### 先行臨床試験成績4

ポーランドで行われたRCT (Piascik et al. Pancreas 2010; 39: 863-867)

動注群 (n=31) vs 対照群 (n=39)

動注群は8名が技術的な問題でカテーテル留置ができなかったため除外したが、ITT解析は行った

対象患者: 発症から72時間以内の重症急性膵炎患者

動注群: ナファモスタット240mg/日 + イミベナム1g/日 × 5日間

対照群: イミベナム1.5g/日を末梢静脈より投与

	動注群 (ITT, n=39)		対照群 (n=39)		リスク比	95%CI	P
	n	%	n	%			
抗菌薬追加	8	20.5	18	46.2	0.44	0.22-0.9	0.02
緊急手術	4	10.3	13	33.3	0.31	0.11-0.86	0.01
致命率	2	5.1	9	23.1	0.22	0.05-0.96	0.02
	Median ±SD		Median ±SD				
CRP	18.85 ±5.31		52.61 ±75.80				< 0.05
CTSI	5.35	2.55	6.18	3.10			< 0.03

### 先行臨床試験成績5

17,415人の日本人急性膵炎患者のDPCデータを用いたプロペンシスコア解析  
2013年、Hamadaら

アウトカム	CRAI (n=207)	Non-CRAI (n=207)	P
院内致命率	16 (7.7%)	18 (8.7%)	0.720
入院期間中央値 (日)	28.5 (18.3 - 36.8)	18.0 (12.0 - 28.0)	<0.001
コスト中央値 (ドル)	\$21,800 (16,200 - 32,400)	\$12,600 (7,940 - 21,700)	<0.001
感染性合併症に対する インターベンション (%)	6 (2.9%)	1 (0.5%)	0.061

### 臨床試験の概要

#### プロトコル骨子

- ・ 治験: 医師主導治験。
- ・ 対象: 発症から48時間以内の造影CTにて、膵の1区域以上が造影不良である造影CT Grade 2以上の重症急性膵炎。
- ・ 試験方法:  
多施設共同ランダム化オープンラベル群間比較試験。  
試験薬はナファモスタットメシル酸塩 (FUT-200) を用いる。  
動注群: 試験薬240mg/日 × 5日間、静注: 240mg/日 × 5日間。  
動注群と静脈内注入群に1:1に割付け、2群間を比較する。

### 臨床試験の概要

#### プロトコル骨子

- ・ 主要評価項目: 治療開始から2週間後の造影CTで膵の1区域以上が50%以上壊死となった患者の割合。
- ・ 副次評価項目: 致命率。2週間後の1症例における壊死範囲。Modified Marshal Scoreの変化。CRP値。SIRS陽性項目。NRSを用いた疼痛評価。インターベンション治療率。医療費。動注療法の安全性。
- ・ サンプルサイズ: 両側の有意水準5%をとり、検出力を80%とすると各群62症例、両群で124症例。
- ・ 研究施設: 研究代表者・分担者の施設を含む、20施設程度を選定予定。
- ・ 試験期間: 症例登録期間は2年間。致命率と医療費の観察期間は90日間。
- ・ 統計学的解析: 東北大学病院臨床研究推進センター (臨床試験データセンター) にて統計学専門家が解析を行う

### 画像評価

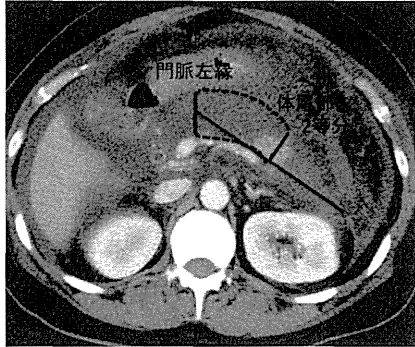
#### 膵造影不良の定義:

Axial画像にて、膵頭部、体部、尾部のそれぞれが最も広く描出されるスライスで、フリーハンドでROIを設定し、ROI内の平均CT値が70HU未満であれば、その区域の造影不良ありと評価する。

#### 造影CTの条件:

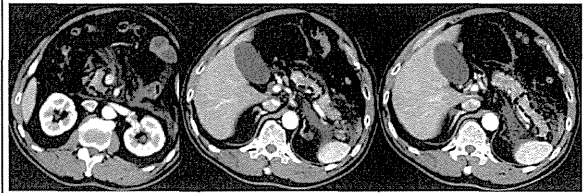
造影CTは、MDCTを使用し、5mm以下のスライス厚で撮影。単純CTを撮影後に300~370mg/Lの非イオン性造影剤 (100~150mL) を秒3~4mL/秒で急速静注しダイナミックCTを撮影、造影剤注入開始40秒後の膵実質相と70秒後の門脈相を撮影。  
eGFRが30以上45未満の場合、造影剤を80mLに減量し、細胞外液を十分に輸液する。

### ROIの取り方1(体部)



### ROIの取り方2

それぞれの区域が最も広くなるスライスを用いる



頭部 体部 尾部

血管、胆管、拡張した膵管、嚢胞などは避けてROIをとる

### 造影不良所見およびサンプルサイズの根拠

東北大学と仙台医療センターの計23症例の検討  
(動注12例、非動注11例:全例発症から48時間以内に施行した造影CTにより、造影不良ありの症例)  
について各区域の平均CT値および、2-3週間後の造影CTにより50%以上が壊死となった区域を表に示した。

#### 非動注

症例	CT値		
	頭部	体部	尾部
A	111	85.7	69.9
B	103	81.8	56
C	73.1	82.1	67.6
D	64.1	68.9	84.2
E	82.3	66.2	64.8
F	70.2	67.3	72.1
G	69.2	74.7	64.3
H	64	73.3	69.4
I	62.3	65.3	71.8
J	55.9	50.2	62.1
K	63.8	27.7	57

#### 動注

症例	CT値		
	頭部	体部	尾部
L	87.3	67.8	82.5
M	104	40.8	88.9
N	105.5	54.5	49.4
O	57.6	72.1	68.9
P	66.8	65	64.8
Q	74.7	69.6	46.6
R	61	64.9	50.4
S	54.8	49.8	60.9
T	71.9	45.8	41.4
U	62.5	43.7	41.7
V	41.2	26.7	79.7
W	42.5	55.9	45.3

紫は後に50%以上が壊死となった区域

#### 非動注

症例	CT値		
	頭部	体部	尾部
A	111	85.7	69.9
B	103	81.8	56
C	73.1	82.1	67.6
D	64.1	68.9	84.2
E	82.3	66.2	64.8
F	70.2	67.3	72.1
G	69.2	74.7	64.3
H	64	73.3	69.4
I	62.3	65.3	71.8
J	55.9	50.2	62.1
K	63.8	27.7	57

CT値が低い(造影不良がより明瞭である)症例は動注群に多く集まるというバイアスがある

紫は後に50%以上が壊死となった区域

#### 動注

症例	CT値		
	頭部	体部	尾部
L	87.3	67.8	82.5
M	104	40.8	88.9
N	105.5	54.5	49.4
O	57.6	72.1	68.9
P	66.8	65	64.8
Q	74.7	69.6	46.6
R	61	64.9	50.4
S	54.8	49.8	60.9
T	71.9	45.8	41.4
U	62.5	43.7	41.7
V	41.2	26.7	79.7
W	42.5	55.9	45.3

### 膵造影不良の根拠

平均CT値により分けて、区域が後に壊死となったかを表にまとめた

造影不良診断時のCT値	非動注		動注	
	壊死	非壊死	壊死	非壊死
≥70	0 (0%)	13	0 (0%)	9
60-70	3 (20%)	12	0 (0%)	10
50-60	2 (50%)	2	1 (20%)	4
40-50	0 (0%)	0	6 (54.5%)	5
<40	1 (100%)	0	1 (100%)	0

発症から48時間以内に造影CTを行った症例では平均CT値が70HU以上の区域では一つも壊死にならなかった。

## サンプルサイズの根拠

平均CT値により分けて、区域が後に壊死となったかを表にまとめた

造影不良診 断時のCT値	非動注		動注	
	壊死	非壊死	壊死	非壊死
≥ 70	0 (0%)	13	0 (0%)	9
60-70	3 (20%)	12	0 (0%)	10
50-60	2 (50%)	2	1 (20%)	4
40-50	0 (0%)	0	6 (54.5%)	5
< 40	1 (100%)	0	1 (100%)	0

CT値が50-70の範囲で区域が壊死となるのは、  
非動注26%(5/19)、動注が7%(1/15)

これを、30%と10%と見積もり、有意水準両側5%、  
検出力80%とすると両群で124症例必要となる

## 質問事項

1. 本試験を検証試験として位置付け、この結果のみにより薬事承認申請を行うことが可能か？
2. 本試験のデザイン(評価項目、サンプルサイズ、他)は適正か？

## 添付資料 6

### 【C-21】薬事戦略事前面談

日 時：平成 27 年 2 月 19 日 11 時 00 分～12 時 10 分

場 所：医薬品医療機器総合機構 6 階

出席者：医薬品医療機器総合機構 9 名

(敬称略) (審査マネジメント部薬事戦略相談課テクニカルエキスパート増田広之)

東北大学病院 (廣田衛久)

東北大学病院 臨床研究推進センター (山崎直也、西山彩子 (記録))

廣田先生から 15 分のプレゼンテーションの後、質疑応答が行われた。

#### <質疑応答>

##### ● 相談の位置付けについて

薬事戦略相談は、POC 取得までの案件を対象としている。検証的治験を考えているのであれば、費用は高くなるが、審査側が行う治験相談を受けるように。

##### ● 症例数、実施施設について

急性膵炎の患者は、日本におよそ 6 万 3 千人いるが、そのうち重症例は 3.5%つまり 2,200 人程度である。症例数が少ないため、20 施設程度で検討している。同意が得られない症例、脱落症例を含めて 2 年間で、150 例程度だろうと見込んでいる。

#### <対面助言の資料に盛り込むこと>

①本治療法の意義・位置付け

②局所動注の非臨床試験のまとめ

③既存の論文・臨床研究のまとめ

④非臨床・臨床研究を踏まえ、治験開始を可能と判断した理由

⑤用法用量の設定根拠

・ 1 用量で行うことの適切性の説明

・ 体重換算して投与量を決めない理由

→ 1 用量 (例えば 240mg/日) のみで行った試験では、成人のみしか承認が得られないことが懸念される。DIC の適応は成人と制限されず、体重換算により小児にも投与可能である。

治験ではあえて小児を入れる必要はないが、今後小児への適応も視野に入れ、投与量を決める方がよいのではないか。

⑥対象群の適切性