

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

- 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. パイタルサイン（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¹⁻⁴⁾、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⁵⁾。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⁶⁾。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 . 結論

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