

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