

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 新生児ヘモクロマトーシスに対する胎内ガンマグロブリン
大量静注療法の医師主導治験
(英語) Clinical Trial for intrauterine IVIG therapy for Neonatal
Hemochromatosis

研究開発実施期間: 令和4年4月1日～令和5年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 佐々木 愛子
(英語) Aiko Sasaki

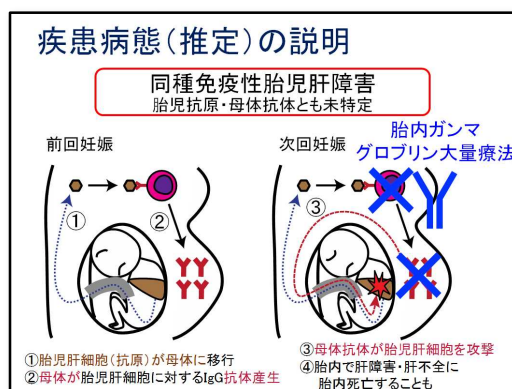
研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立研究開発法人国生成育医療研究センター・周産期・母性診療センター・産科
医長
(英語) NCCHD, Center for Maternal, Fetal, Neonatal and Reproductive Medicine,
Division of Obstetrics, Medical Doctor

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

新生児ヘモクロマトーシス (以下, NH) は, NH 罹患女性における次回妊娠時の児の NH 再発率が 80-90% と高く、児の生後治療として交換輸血や生後 IVIG 療法, さらに肝移植を必要とすることもある重篤な肝不全疾患である。NH 罹患児を妊娠したことのある NH 罹患女性において、次回妊娠時の児の NH 再発率は高く (80-90%)、生児獲得は容易ではない。これは NH の病態の詳細は明らかになっていないものの母体由来抗胎児肝細胞 IgG 抗体による同種免疫性肝障害が原因であると提唱されているからである。

出生後に NH と診断された罹患児に対する標準治療法は対処療法で、キレート製剤・抗酸化剤の投与や肝移植が主流であった。2009 年には Rand らによって原因抗体の除去と抑制を目的に、罹患児に対する生後の交換輸血と生後 IVIG 療法が報告され、肝移植を受けずに生存する児の割合が向上したものの 25%には肝移植を要し、また肝移植後の死亡も報告されている。本疾患には生産に到達しない流産や胎児死亡の症例も存在し、全体の予後はさらに不良である。



NH に対する胎内 IVIG 療法（以下、本療法）は、NH による肝不全の発症を予防・軽減化する唯一の胎内療法であり、海外先行研究での奏効率は 96%と高いが、本療法の有効性・安全性を検証する多施設共同試験は実施されていない。海外の一部の国では保険収載されているが、日本では適応外使用であり、NH 罹患女性は次子妊娠を断念せざるをえない状況にある。よって我々は、NH 罹患女性に対する本療法の有効性と安全性を検証する試験を計画した。日本周産期・新生児医学会の推薦を受け、平成 28 年に日本医師会研究事業(A)、平成 29 年に同事業(B)に採択され、PMDA の対面助言を受け、プロトコールを作成した。平成 30 年より国立成育医療研究センター、自治医大、金沢大学にて医師主導治験「新生児ヘモクロマトーシスに対する胎内ガンマグロブリン大量静療法の臨床試験」を開始した。同事業の終了に伴い、令和 2 年度からは AMED 臨床研究・治験推進研究事業研究費を獲得し、鹿児島市立病院も加え 4 施設で本治験を実施した。

■医師主導治験内容

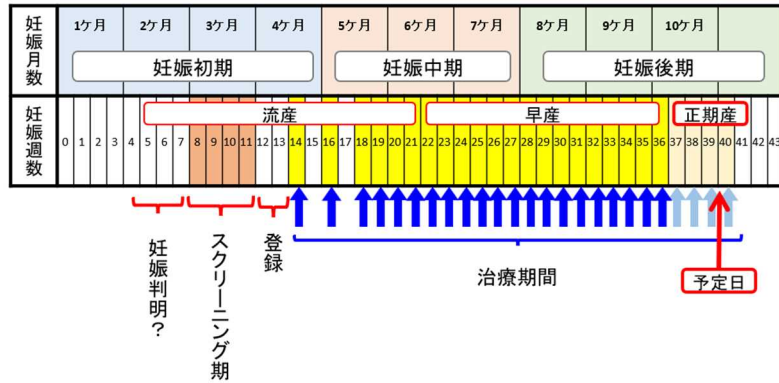
デザイン：多施設共同・単群・非盲検試験

対象集団：NH と診断された児を分娩したことのある、16 歳以上 45 歳未満の女性

治験薬：GB-0998（成分 ヒト免疫グロブリン）

用法・用量：1g/kg 体重/回（最大量 60g/回）を、妊娠 14 週と 16 週に 1 回ずつ、18 週以降分娩まで毎週反復投与

新生児ヘモクロマトーシスに対する胎内ガンマ 大量静注療法の臨床試験のスケジュール



主要評価項目：生後3か月時点で児が生後IVIG療法・交換輸血・血液濾過透析・血漿交換・肝移植のいずれの治療も受けずに生存している割合が70%以上（6/8=75%）の場合に有効と判断

目標被験者数：8名（4名終了、1名実施中）

治験実施施設：国立成育医療研究センター、金沢大学、自治医科大学、鹿児島市立病院
高グロブリン血症による過粘稠は脳梗塞・心筋梗塞を引き起こすことがあり、本治験では治療薬を高用量で反復投与することから血栓塞栓症が最も懸念される。本療法をうけたNH罹患女性における発現は国内外で報告されていないものの、本治験では高グロブリン血症防止策として血中IgGの目標トラフ値と減量基準を設定し、被験者の安全確保に努めている。

本研究期間である令和2～4年度は、世界的なCOVID-19感染流行時期を重なっており、臨床研究事業の推進が困難な時期が多くを占めた。また、NHは超希少疾患ゆえに症例リクルートが肝要であったが、

- ① 開発を要望いただいた日本周産期・新生児医学会学会員9471名への治験周知と候補女性に関する情報提供の協力依頼
- ② 日本小児科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本肝移植学会など関連学会の学会員にあてた一斉メールや学会HP掲載などを通じ治験周知と候補患者情報提供の協力依頼
- ③ 関連学会・研究会会場でのポスター掲示・チラシ配布
 - ・日本周産期・新生児医学会
 - ・日本小児科学会
 - ・日本産科婦人科学会
 - ・日本肝移植学会
 - ・日本小児栄養消化器肝臓学会
 - ・日本小児成育医学会
 - ・日本小児肝臓研究会など

- ④ 年 1～3 例の新生児ヘモクロマトーシスの肝移植を行っている国立成育医療研究センター・移植センターと連携し、次子相談を通じて、候補女性となる次子妊娠希望女性に治験の情報提供
- ⑤ 全国の総合周産期母子医療センター（109 施設）・地域周産期母子医療センター（300 施設）にあてて、治験周知と候補患者情報の提供の協力依頼
- ⑥ 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策事業である「小児期・移行期を含む包括的対応を要する希少難治性肝胆膵疾患の調査研究班（仁尾班）」とも共同し、新生児ヘモクロマトーシスの治療ガイドラインの策定を通じ、同研究班 HP での唯一の胎内治療である本治験の周知
- ⑦ 医療従事者を対象とした国内最大の医療ポータルサイト“m3”の治験案内ページへ、本医師主導治験の広告掲載

を行い、北海道から鹿児島まで日本全国より症例情報を収集することが可能であった。

令和 5 年 5 月 12 日現在、登録患者 5 例（治験終了 4 例）であり、治験終了した 4 例では主要評価項目は、4/4 例（=100%）である。7 月に行った PMDA 事前相談では、6/6 例（主要評価項目 100%）達成時点で再度事前相談を行うよう指示されており、あと 1 例の主要評価項目の達成をもって速やかな早期終了を目指す。現在、候補女性 4 名を確認しており、今後、十分達成可能であると考えます。

本研究の最終目標は、本療法の NH への薬事承認である。連携先企業である一般社団法人日本血液製剤機構とは契約締結済みで、治験薬 GB-0998 の無償提供及び安全性情報など治験実施に必要な情報提供を受けており、本治験の完遂により胎内 IVIG 療法の有効性・安全性が検証された場合には、薬事承認申請することで合意が得られている。

Neonatal hemochromatosis (NH) is a neonatal liver disease associated with hemochromatotic siderosis of various extrahepatic tissues and can cause fetal or neonatal death due to severe liver failure. NH is currently thought to belong to the family of maternofetal alloimmune disorders, and gestational alloimmune liver with NH (GALD-NH) is the dominant cause of neonatal liver failure. There are a few case series reports showing the effectiveness of antenatal intravenous immunoglobulin therapy (IVIG) for preventing GALD-NH recurrence, but as yet there are no clinical trials. The aim of the present clinical trial is to show the effectiveness of antenatal IVIG therapy for preventing recurrent GALD-NH among pregnant women with a history of having offspring with this disease. Administration dose is 1g/kg IV based on weight at 14 weeks and dosing schedule is at 14 weeks, 16 weeks, and then weekly from 18 weeks of gestation to delivery. The primary outcome is set to be infant survival to age 3 months without any treatments such as postnatal

IVIg therapy, exchange transfusion, hemodialysis, plasmapheresis or liver transplantation. The researchers plan to conduct this clinical trial at four perinatal centers with experience with these therapies. The size of the cohort for this clinical trial is eight subjects; the therapy will be considered effective in comparison with the historical survival data in subjects without this therapy if the primary outcome is demonstrated in more than six patients. Five subjects have already been recruited for enrollment, and three subjects should be recruited in the next one and half years. However, six successful subjects among six enrollments (i.e. 6/6, 100%) will be enough to show the effectiveness of this therapy. The information currently available on several of the candidates strongly suggests that this trial is feasible. If antenatal IVIg therapy for the prevention of recurrent GALD-NH is established as standard therapy and is approved for coverage by the National Health Insurance policy, we may be able to save the lives of fetuses which might otherwise die in utero or in the early neonatal period and have much less need for very expensive, intensive neonatal care, such as exchange transfusions, hemodialysis, plasmapheresis, and liver transplantation.