

平成 26～28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 早期探索的・国際水準臨床研究事業  
(英語) Early-phase / Exploratory or International-standard Clinical Research
- 研究開発課題名： (日本語) 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  
(英語) Continuous regional arterial infusion (CRAI) versus venous infusion of proteinase inhibitor and antibiotics for severe acute pancreatitis: a multicenter randomized controlled trial.
- 研究開発担当者 (日本語) 東北大学医学系研究科消化器病態学分野 教授 下瀬川 徹  
所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University, Graduate School of Medicine, Division of Gastroenterology, Professor, Tooru Shimosegawa
- 実施期間： 平成26年12月17日 ～ 平成29年 3月31日
- 分担研究 (日本語)  
開発課題名： (英語)
- 研究開発分担者 (日本語) 独立行政法人国立病院機構仙台医療センター外科 臨床研究部長 武田和憲  
学校法人近畿大学 教授 竹山宜典  
学校法人産業医科大学 教授 真弓俊彦  
国立大学法人九州大学 准教授 伊藤鉄英  
国立大学法人東北大学 講師 廣田衛久  
東北大学病院臨床研究推進センター開発推進部門 特任教授 池田浩治
- 所属 役職 氏名： (英語) Department of Surgery, Sendai Medical Center, Clinical Research Director, Kazunori Takeda  
Kinki University, Professor, Yoshifumi Takeyama  
University of Occupational and Environmental Health, Professor,

Toshihiko Mayumi

Kyushu University, Associate Professor, Tetsuhide Ito

Tohoku University, Lecturer, Morihisa Hirota

Clinical Research, Innovation and Education Center, Tohoku University  
Hospital, Special Appointment Professor, Koji Ikeda

## II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告

### 【背景】

重症急性膵炎は発症患者数が推定 12,400 人/年と希少で、重症化機序が解明されておらず、確立された薬物治療法がない難治性疾患である。蛋白分解酵素阻害薬であるナファモスタットメシル酸塩の膵局所動注療法は、重症急性膵炎に伴う膵壊死形成を阻害し致命率を改善することを期待して東北大学第一外科で開発された治療法であるが、1990 年代から全国に広まり、最新の全国調査によると重症急性膵炎患者の約 15%に対して実施されている治療法である。しかし、ナファモスタットメシル酸塩の動脈内投与が適応外であることから、本治療は未だに保険収載されていない。本治療法は質の高い前向き比較試験が実施されておらず、有効性と安全性について検証が必要である。

### 【研究目的】

重症急性膵炎に対するナファモスタットメシル酸塩膵局所動注療法（動注療法）の保険収載を見据え、ナファモスタットメシル酸塩の動脈内投与の適応拡大に向けて動注療法の有効性と安全性を明らかにする目的で多施設共同ランダム化オープンラベル群間比較試験を医師主導治験として実施する。

### 【研究成果】

- 1) 研究計画書作成：平成 26-27 年度に行った PMDA との面談を基に、本研究のデザインを決定し研究計画書を作成した。PMDA の見解では、本治験は第Ⅱ相試験として実施するが結果如何によっては承認申請も見据える位置づけで実施されることとなった。東北大学病院の ARO 機能を活用し、治験実施計画書、同意説明文書、治験薬概要書、各種手順書等を平成 27 年度に作成した。
- 2) 研究グループの構築：治験調整事務局は東北大学臨床研究推進センター開発推進部門が務め、治験実施施設は全国の重症急性膵炎を多く診療している 20 施設が参加した。CT 画像の中央判定や治験のモニタリング・監査を行う CRO 及び、その他本治験に必要な外注検査・資材確保を行うために数社の企業と契約した。ナファモスタットメシル酸塩の開発企業である鳥居薬品株式会社とは共同研究契約等を締結し、非臨床試験のデータおよび治験薬の提供を受けた。
- 3) 治験の実施：平成 28 年 6 月から症例登録を開始した。平成 29 年 3 月末までに 24 例が登録された（達成率 60%）。インベスティゲーターズミーティングを 2 回実施した。

### 【今後の展望】

当初の予定通り、平成 29 年度中に症例登録および観察期間を終了する。本治験結果をもとに、承認申請の可否について PMDA と協議する。

## 【Background】

Severe acute pancreatitis (SAP), which is an abdominal inflammatory emergency disease, is characterized by high mortality (more than 10%). The mechanism by which mild acute pancreatitis becomes severe is still unclear and there is no generally accepted specific agent so far. If the primary inflammation in the pancreas is extremely severe, pancreatic necrosis develops. It has been reported that the extent of pancreatic necrosis is correlated with the morbidity and mortality. In Japan, continuous regional arterial infusion (CRAI) of the protease inhibitor nafamostat mesylate (NM) has been considered to inhibit the development of pancreatic necrosis by restoring the pancreatic perfusion in SAP. However, CRAI of NM has not been covered by the Japanese National Health Insurance because arterial administration of NM is not accepted by Japanese pharmaceutical laws.

## 【Purpose】

To make application for the approval of the pharmaceutical law, we have conducted an investigator-initiated phase 2 clinical trial to clarify the efficacy and the safety of CRAI of NM for SAP.

## 【Results】

- 1) Preparation for the clinical trial : A protocol was made in accordance with the consultations with the pharmaceutical and medical devices agency (PMDA) in 2015. A study group, including 20 hospitals and several private companies, was organized by the clinical trial center in Tohoku University Hospital in 2015.
- 2) Progress of the clinical trial : The first patient was registered in June 2016. By March 2017, 24 participations have been registered (60% achieved).

## 【Perspective】

The registration will be finished by December 2017. And the observation period will be finished by March 2018. After the trial, we will discuss the possibility of applying for the approval of NM based on the results of this trial with PMDA.

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 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, 口頭, 廣田衛久, 下瀬川徹, AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクト連携シンポジウム, 2016/2/1, 国内.
2. 急性膵炎診療ガイドラインの検証 動注療法の有用性の証明と保険収載を目指した医師主導治験, 口頭, 廣田衛久, 三浦晋, 萱場千恵, 佐藤昌美, 梅津亮牙, 池田浩司, 下瀬川徹, 第 52 回日本腹部救急医学会総会, 2016/3/3, 国内.

3. 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), ポスター, 廣田衛久, 三浦晋, 萱場千恵, 佐藤昌美, 梅津亮冨, 池田浩司, 下瀬川徹, 第 102 回日本消化器病学会総会, 2016/4/21, 国内
4. Continuous regional arterial infusion (CRAI) versus venous infusion of nafamostat mesilate for severe acute pancreatitis: background and study protocol for a multicenter randomized controlled trial by a Japanese study group, 口頭, Morihisa Hirota, Tooru Shimosegawa, 2<sup>nd</sup> ARO-Japan and NRPB-Taiwan Workshop, 2016/5/28, 国外.
5. 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, 口頭, 廣田衛久, 三浦晋, 萱場千恵, 佐藤昌美, 梅津亮冨, 池田浩司, 下瀬川徹, 第 201 回日本消化器病学会東北支部例会, 2016/7/8, 国内.
6. A randomized controlled trial to evaluate CRAI therapy for severe acute pancreatitis: study protocol, ポスター, Morihisa Hirota, Miura Shin, Kazunori Takeda, Yoshifumi Takeyama, Toshihiko Mayumi, Tetsuhide Ito, Chie Kayaba, Masami Sato, Ryogo Umetsu, Koji Ikeda, Tooru Shimosegawa, IAP/JPS/AOPA joint meeting, 2016/8/5, 国内.
7. 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), ポスター, 廣田衛久, 三浦晋, 萱場千恵, 佐藤昌美, 梅津亮冨, 池田浩治, 下瀬川徹, 第 24 回日本消化器病関連学会週間 (JDDW2016) , 2016/11/3, 国内.
8. 重症急性膵炎に対するナファモスタットメシル酸塩膵局所動注療法の有用性を明らかにする医師主導治験, 口頭, 廣田衛久, 三浦晋, 萱場千恵, 佐藤昌美, 梅津亮冨, 池田浩司, 下瀬川徹, 第 53 回日本腹部救急医学会総会, 2017/3/3, 国内.

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 急性膵炎診療の最近の動向と動注療法の医師主導治験, 廣田衛久, 下瀬川徹, 倉敷中央病院特別講演会, 2015/6/4, 国内.
2. 重症急性膵炎の初期病態に対する治療方針 –動注療法の真価を問う医師主導治験–, 廣田衛久, 下瀬川徹, 第 15 回北部福岡臨床救急セミナー, 2016/9/6, 国内.
3. Recent Progress of Acute Pancreatitis in Asia-Oceanic-Pacific Area, Diagnosis and medical treatment of acute pancreatitis in Japan, Morihisa Hirota, Tooru Shimosegawa, AOPA/APAGE joint meeting, 2016/11/5, 国内.
4. 急性膵炎と医師主導治験, 廣田衛久, 下瀬川徹, 第 55 回山形県消化器病懇話会, 2017/1/21, 国内.

### (4) 特許出願