

大規模治験ネットワークの資料 (循環器疾患)

欧米では標準的であるが、国内では不採算などの理由により企業任せにしているは導入されない
医薬品・医療機器

国立循環器病センター 宮武 邦夫

A. 国内未承認品目

1) 虚血性心疾患の短期および長期予後改善における抗血栓薬の有用性

(背景) ライフスタイルの欧米化と人口の高齢化に伴い、我が国で虚血性心疾患による死亡数が増加している。長期予後改善 (2 次予防)、また 1 次予防における抗血小板薬の効果が期待され、すでに内外におけるアスピリンの効果が実証されている。しかし、急性冠症候群 (急性心筋梗塞症、不安定狭心症) の急性期治療において、既存の抗血栓薬 (アスピリン、ヘパリン等) の効果は弱いことが知られている。また、欧米に比べて日本人では易出血性が指摘され、抗血栓薬の容量を減量していることが多い。しかし、そのエビデンスを明らかにした試験はこれまでにない。

(治療の対象) 急性冠症候群 (急性心筋梗塞症、不安定狭心症) 及び経皮的冠動脈形成術後

(疾患の自然歴と疫学) 治療の現状: 急性期あるいはカテーテル治療後の急性冠閉塞あるいは再梗塞が 5-10%に見られる。また、ステント治療後の亜急性期血栓閉塞は、チクロピジンとアスピリンの併用により 1%以下に減少した。しかし、チクロピジンは適用外使用であり、肝障害、白血球減少の副作用が存在する。急性期予後の改善のため、欧米ではすでに数多くの新規抗血栓薬の効果が大規模試験により検討され、臨床使用されている。

(当該治療法の位置づけ) 具体的には、IIb/IIIa 拮抗薬 (未承認)、低分子ヘパリン (体外循環例のみ認可)、チクロピジン (脳梗塞、閉塞性動脈硬化症のみ認可、ステント後に適用外使用) およびクロピドグレル (未承認、脳梗塞で治験中) がある。我が国ではこれらの開発承認に 10 年以上の遅れを生じ、国際的な標準治療に追従し得ていない。

(期待される効果) これらの薬物の効果を実証することにより、急性冠症候群の急性期予後の改善が期待される。また、抗血栓性に関する人種差についてもミレニアムプロジェクトによるゲノム機能解析の成果を反映することが可能となり、大規模臨床試験における国際化に貢献し得るものと考えられる。

(参考文献) 1) Lancet 1997;349:1429-35 2) Circulation 1999;99:2720-32
3) Circulation 1990;82:17-26 4) Lancet 1999;354:708-15

2) 短時間作用型麻薬性静脈麻酔薬 (Alfentanil) 心臓血管外科手術における麻酔

(背景): 心臓血管外科手術の麻酔薬として日本において広く利用されている麻薬性静脈麻酔薬としては Fentanyl があるが、諸外国では Alfentanil、Sufentanil、Ramifentanil などが使用されている。中でも Alfentanil は Fentanyl に比べて on-set が早く elimination half-life が短いため調節性に富み心臓血管外科手術の麻酔薬として最適な麻酔薬であると言われる。しかし、麻酔であるため薬価が制限されると考えられ、日本において治験が行われていない。

(治療の対象): 主として心臓血管外科麻酔に有用であるが、重症患者の麻酔薬として広く使用できる。

(期待される効果): 麻酔の導入が早く覚醒も良いため、早期覚醒早期抜管が行いやすい。術中のストレス反応の抑制には効果的であるため、浅麻酔による合併症を引き起こすことがないなどの特徴があるため、安全に早期離床が可能で集中治療部入室期間の短縮を計ることが出来、医療費節減の効果が期待できる。

(参考文献) 1) Clinical Pharmacokinetics. 1996;31:275 2) Br J Anesth. 1994;72:571, 1994
3) J Cardiothorac Vasc Anesth. 1992;6:308 4) Can J Anesth. 1990;37:52
5) Eur J Anaesth 1987;1:13. 6) Br J Anaesth. 1982;54:1185

3) 生体内ペプチド・グレリンの心不全治療効果

(背景) 最近、グレリンが胃から分泌され、成長ホルモン分泌刺激作用をもち、エネルギー代謝や食欲の調節に重要な働きをすることが判明し、また、重症心不全の治療薬としての心機能改善効果が検討され有効性が証明されつつある。また、がんにおける悪液質、拒食症等に対する画期的新薬としての開発が期待されている。しかしながら、基礎研究の成果を臨床に応用するためには細心の注意が必要であり、質の高い臨床試験の実施はもっとも重要な課題のひとつである。

(治療の対象) 重症心不全などの心疾患やがんにおける悪液質、拒食症等

(疾患の自然歴と疫学) 重症心不全において、食欲不振、摂食障害は低栄養状態やエネルギー代謝につながり、全身状態の急激な悪化を引き起こす。

(当該治療法の位置づけ) 慢性心不全、特に重症例では食欲不振、摂食障害に対する現在の治療として、高カロリー輸液による中心静脈栄養がある。しかしながら、いずれも管理が煩雑であり感染等の合併症の問題も大きい。本治療法では、グレリンの投与により摂食を促すのみならず、心不全においては心機能の改善および生活の質の向上が期待できる画期的な治療法になりうる。

(期待される効果) 重症心不全患者の心機能改善、生活の質の向上低栄養状態の改善

(参考文献) 1) Nat Med. 2002;8(7):643-4. 2) N Engl J Med. 2002 ;23;346(21):1662-3

3) Lancet. 2002 ;20;359(9315):1360-1 4) Nature. 2001 Jan 11;409(6817):194-8.

5) Nature. 1999 Dec 9;402(6762):656-60.

B 効能追加品目

4) 慢性心不全に対するアデノシンの心保護作用

(背景) アデノシンが強い心筋保護作用を有することはよく知られている。これは、アデノシンの有するマルチファクトリアルな作用に起因するものである。つまり、アデノシンは、アデノシンA1受容体を介して：心筋Ca負荷軽減、カテコラミン流出抑制、レニン産生抑制、心筋代謝亢進抑制A2受容体を介して：冠血流量増加、後負荷軽減、血小板・白血球刺激抑制、サイトカイン産生抑制などの作用を引き起こす(1、2)。さらに、アデノシンは強い心保護作用を有すること(3)、アデノシン産生は心不全状態で増加していること(4)、慢性心不全の状態アデノシンレベルを増加させるベルサンチンやジラゼップを投与すると心不全の状態が改善すること(5)が明らかになってきた。

(治療の対象) 慢性心不全

(疾患の自然歴と疫学) 慢性心不全の予後は極めて悪く、特に重症心不全の5年生存率は50%以下とされている。アデノシンを巡る薬剤はほとんど慢性心不全薬剤として開発されていない。

(期待される効果) 今回、心不全適応が一応取れているベルサンチン75mgとネフローゼ症候群で適応が取れており人での使用の安全性が確保されているベルサンチン300mgを慢性心不全症(EF45%以下)900例に投与し(非投与：300例、ベルサンチン75mg：300例、ベルサンチン300mg：300例)、心血管死+心血管疾患による入院率をプライマリーエンドポイントとし、運動耐容能、心機能、BNPをセカンダリーエンドポイントとして、2年間フォローする。かかる症例をベータ遮断薬に忍容性がある群とない群についてベルサンチンの効果を検討する。かかる試験により、ベルサンチン75mgの心不全への有効性が再確認され、さらに、ベルサンチン300mgの慢性心不全への適応拡大を可能とするデータが得られるものと期待される。

(参考文献) 1) Hypertension 18:565-574,1991

2) Expert Opinion on Investigational Drugs 9(11):2519-2535, 2000

3) J. Clin. Invest. 93:2197-2205,1994

4) Circulation 95:1363-1365,1997

5) Cardiovascular Drugs and Therapy 12:307-309, 1998

5) HMG-CoA 阻害薬 (スタチン) の虚血性脳血管障害再発予防効果

(背景) 虚血性心疾患患者を対象にした大規模臨床試験により、本療法が脳卒中発生を防止できることが示唆されている(海外のみ)。脳卒中再発予防に関する大規模臨床研究も始まっている(海外のみ)。

(治療の対象) コレステロールが正常上限～軽度高値の虚血性脳血管障害患者(虚血性心疾患合併例や家族性高コレステロール血症を除く)。

(疾患の自然歴と疫学) わが国最大の要介護性疾患である脳卒中の約 3/4 は虚血性脳血管障害である(約 120 万人)。最近、高脂質血症と関連の深いアテローム血栓性梗塞が急増しつつある。

(当該治療法の位置づけ) 従来の再発防止法である抗血栓治療、降圧薬療法の普及にもかかわらず、本症の再発率は年間 5-10%にも達し、要介護者増加の一因となっている。スタチンの心血管イベント抑制効果は海外で証明されてきた。脳血管疾患優位のわが国では、本薬の効果は虚血性心疾患より脳血管障害でより明瞭に出る可能性が高い。

(期待される効果) 虚血性脳血管障害(特にアテローム血栓性梗塞)の再発率を 20-30%程度減少させ、要介護者数も減らせる可能性がある。

(参考文献) 1) N Engl J Med 1996;335:1001-1009 2) JAMA 1997;278:313-321
3) N Engl J Med 1998;339:1349-1357 4) JAMA 2001;285:2729-2735

6) 不整脈に対するベラパミル (ワソラン) の効果

(背景) Ca 拮抗薬であるベラパミルは虚血性心疾患の治療薬として保険適応されているが、その冠血管拡張作用よりも、心筋における L 型 Ca チャネルを抑制して種々の不整脈を停止、予防する作用が知られていた。このため本薬は当初から不整脈、特に上室性の頻脈性不整脈の治療に頻用され、近年では日本人に多い特発性心室頻拍の特効薬、または心房細動の治療薬として認知されるに至っている。本薬は種々の狭心症薬が開発された現在、虚血性心疾患治療に用いられることは少なく、主に抗不整脈薬として適応外使用されている。

(治療の対象) 上室性、心室性の頻脈性不整脈、期外収縮

(当該治療法の位置づけ) 本薬は心房筋～房室結節に対する強力な抑制作用を有しており、発作性上室性頻拍、ならびに特発性心室頻拍治療の第 1 選択薬として認められている。

(期待される効果) 種々の上室性頻拍、特発性心室性頻拍を停止すると共に、期外収縮、および種々の頻脈性不整脈の発生を予防できる

(参考文献) 1) Circulation. 2001;104:2118-50 2) 抗不整脈薬ガイドライン 2000

7) アプロチニンの人工心肺使用患者における術中出血量ならびに輸血量の減少効果

(背景) 人工心肺使用手術において非外科的出血は未だ患者生命予後を左右する重要な問題である。その中で人工心肺による虚血および再灌流からの血管内非障害による免疫炎症反応の関与等による血小板機能障害がその主因とされている。これを防ぐ手段としてさまざまな試みがなされているが、そのひとつとして蛋白分解酵素としてのアプロチニン投与がある。すでに欧米では、人工心肺使用患者における術中出血量並びに輸血量の減少効果が臨床試験で証明され、広く使用されている。現在日本においてこの目的での使用は薬事法上の承認を受けていない。

(治療の対象) 人工心肺使用手術(冠動脈バイパス術、心臓弁手術、大動脈置換術等)患者

(疾患の自然歴) 今後人工心肺を使用する手術症例の増加が見込まれる。

(当該治療法の位置づけ) 人工心肺使用手術におけるアプロチニンの術中出血量ならびに輸血量の減少効果は、欧米では広く認知、承認され使用されているが、現在の日本においてこの目的での使用認可はなされていない。また、欧米では冠動脈バイパス術を対象にアプロチニンの Prospective Randomized Study が行われ、出血量および輸血量に優位の効果が認められているが、日本ではこの分野における Randomized Study は行われていない。今回、わが国では心臓外科を行っている代表的施設において弁置換術を行う患者を対象に、術後の出血量・輸血量・ICU 滞在期間をエンドポイントとし Prospective Randomized Study を行う。欧米で既に冠動脈バイ

パス術において優位の効果が認められているので、弁置換患者においても間違いなく有意の効果が認められるものと考えている。しかしながら、心臓外科領域におけるアプロチニンの効能について、製薬企業は臨床試験を行う意図を持っていない。この治療法を日本において確立することは、人工心肺使用患者の予後を改善するだけでなく、輸血量の減少による感染症伝播、免疫抑制、同種免疫反応等輸血による副作用を源氏、日本における医療費の削減効果も期待される。更に、少子高齢化の進む日本において血液製剤の供給量の減少が大きな問題となっているが、外科手術の約 4 割の血液製剤を使用する心臓血管外科領域での血液製剤の使用量を減じることは、日本における血液製剤の需給バランスを改善する効果も期待できる。

(期待される効果) 術中出血量および輸血量の減少

(参考文献) 1) Lancet 1999;354:1940 2) Anesth Analg 1997;85:1258
3) Ann Thorac Surg 1994;58:1588

8) 抗凝固療法時の出血性合併症に対する第 9 因子複合体療法の有用性

(背景) 循環器疾患予防、再発防止のためにワルファリンによる経口抗凝固療法中の患者が増加している。経口抗凝固療法の予防効果は極めて高いが、出血性合併症のリスクもあり、その場合の転帰は極めて悪い。

(治療の対象) 抗凝固療法中に生じた重篤な出血性合併症(特に頭蓋内出血)患者。

(疾患の自然歴と疫学) 脳血管障害患者で抗凝固療法中の患者の頭蓋内出血発生リスクは一般人の 10 倍、年率 1.1%で、死亡率は 30-50%と一般の出血よりはるかに転帰不良である(特に高齢者)。

(当該治療法の位置づけ) 延長したプロトロンビン時間の迅速な是正が必要である。従来療法の新鮮凍結血漿、ビタミン K 静注は効果発現までに時間を要し、しばしば無効である。最近、第 9 因子複合体製剤静注療法の迅速な是正効果が幾つかの論文によって示されているが、例数が少なく真の有効性、安全性は不明である。第 9 因子複合体製剤は、国内では「血友病」に対してのみ保険適応がある。

(期待される効果) 迅速な止血により、死亡率低下、転帰改善、入院期間短縮などが期待され、費用対効果は極めて優れたものとなる。

(参考文献) 1) Ann Neurol 1984;16:553-558 2) Stroke 1992;23:972-977
3) Thrombosis Haemostasis 1997;12:35-44 4) Neurosurgery 1999;45:1113-1119

9) 高血圧患者における尿酸低下薬の心血管疾患予防効果

(背景) 高尿酸血症は心血管疾患の独立した予知因子であることが示されている。尿酸の高値が血管障害をもたらすことが示唆されているが、心血管疾患との因果関係については明らかでなく、尿酸値を低下させることにより心血管疾患が予防できるか否かについては不明である。

(治療の対象) 血清尿酸値が正常高値あるいは軽度高値(6-8mg/dl)の高血圧患者約 5,000 名を対象とする。無作為に尿酸低下薬(アロプリノール 100mg/day)投与群とプラセボ投与群に割り付け、3-5 年間追跡する。一次エンドポイントは、全心血管イベントおよび死亡とする。

(疾患の自然歴と疫学) 高血圧は心血管疾患の最大の危険因子であり、その患者数は極めて多い。高血圧患者はしばしば高尿酸血症を伴っている。

(当該治療法の位置づけ) 明らかな(8mg/dl 以上の高尿酸血症は薬物療法の適応となるが、血清尿酸値が正常高値あるいは軽度高値(6-8mg/dl)の場合には尿酸低下薬は用いない場合が多い。したがって、この群へのプラセボ投与の倫理的問題はないと考えられる。

(期待される効果) 尿酸低下薬群において心血管イベントの減少が期待できる。その場合は、血清尿酸値をコントロールすることの臨床的重要性がより確立されることになる。一方、期待された効果が得られなければ、尿酸の高値は心血管疾患の原因ではなく、マーカーであると考えられる。

(参考文献) 1) Ann Intern Med 1999 ; 131:7-13. 2) JAMA 2000 ; 283 : 65-72

10) 先天性心疾患無輸血手術におけるエリスロポエチンの貧血改善効果

(背景) 自己血貯血を行う場合にエリスロポエチンが保険適用されており、成人では無輸血開心術が広く普及している。一方、小児の先天性心疾患児は術前に貧血を伴うことが多い上に貯血が困難なためにエリスロポエチンを使用できず、無輸血開心術が大幅に制限される状況にある。

(治療の対象) 自己血貯血を行わないで無輸血充填にて人工心肺使用による手術を行う先天性心疾患患者において、術前と術後にエリスロポエチンを投与する。

(疾患の自然歴と疫学) 先天性心疾患は出生総数の約 1%に見られる。小児用体外循環装置の改良により、理論的には最小体重 3kg 台まで無輸血開心術が可能になっているが、術中・術後には高度の貧血を克服しなければならず、貧血の改善が不良であると神経症状や血中肝酵素値の上昇などの合併症を引き起こす場合があり、一部の心機能が良好例においてのみ無輸血が達成可能なのが現状である。

(期待される効果) 術前・術後の貧血の迅速な改善が期待でき、小児無輸血開心術がより安全確実になると共に大幅な無輸血手術の適応拡大が期待でき、年間約 7 千件の先天性心疾患開心術のうち、約 3 千件以上の手術に寄与すると予想される

(参考文献) 1) Ann Thorac Surg 1995 ; 60 : 1694. 2) 日胸外会誌 1995 ; 43 : 1383.

C 医療機器

11) 末期的心不全に対する埋込み型人工心臓 (軸流ポンプ)

(背景) 末期的心不全に対し、心臓移植は長期安定した成績を示しているが、ドナー数により施行数に限界がある。補助人工心臓 (VAS) は、このような症例に対し心臓移植までのブリッジとして多数例に使用されるようになり、さらに VAS による長期補助により心機能の改善する例もみられる。また、心臓移植の適応とならない症例に対する destination therapy としても米国では、NIH の研究費も用いて randomized trial が行なわれ、その有効性が報告され、さらに臨床応用が拡大される方向にある。用いられる VAS も体内収納携帯型が欧米では主流になり、小型化された軸流ポンプの臨床応用が開始されるとともに、遠心ポンプの臨床応用に向けて開発が進められている。我が国で開発された遠心ポンプも欧米での治験を優先する方針で、最終的な準備は欧米にて現在施行中である。

(治療の対象) 高齢者や小児も含む末期的心不全患者

(疾患の自然歴と疫学) ネットワークに登録された心臓移植待機患者は、100 例を越えており、心臓移植施行数は 13 例で、半数が各種の VAS 装着を行なっている。現状では、30kg 前後以下の小児例への適応はできない。

(当該治療法の位置づけ) 心臓移植へのブリッジ、心機能回復までのブリッジ、destination therapy

(期待される効果) VAS 装着患者の生命予後の延長、QOL の拡大。病院外での生活が可能となり、退院し仕事が可能となる。

(参考文献) 1) Circulation 2002;105:2588-2591 2) Artificial Organ 25:380-385,;2001
3) Artificial Organ 25:411-413; 2001

12) 大動脈瘤に対するステントグラフト

(背景) 近年、胸部ないしは腹部大動脈瘤に対し、従来の外科手術 (直達手術) に代わり、ステントグラフトを大動脈瘤内に挿入し瘤の拡大および破裂を予防する、より低侵襲な治療体系が確立されつつある。我が国においても、数年前より臨床応用され、近接期および中期成績で、優れた治療効果が証明されている。海外では、既に商品化され治験中ないしは治験が終了したステントグラフトが存在する一方で、我が国では商品化されたものはなく、未だ施設ごとの手作りでステントグラフトを調達している現状にある。しかも、挿入技術においてある程度の習熟を要することもあり、限られた施設での特殊な治療として、未だ研究段階の域を出ていない。一方、高齢化の進む中で、大動脈瘤の患者数は増加の一途をたどっている。高齢者や脳、心、肺などの合併

疾患を有するハイリスク患者や担癌患者を中心にステントグラフトの対象患者は多く存在し、一般的な治療への確立が強く望まれる。本年度の保険制度改定において、ステントグラフト内挿術に対し「手技料」のみ請求可能となったが、ステントグラフト自体の材料費は各施設からの持ち出しである。このような現状を踏まえ、多施設の共同臨床研究の中で、ステントグラフ自体の有効性と信頼性を検討し、広く認めるところの一般的な治療へと確立することが望まれる。

(治療の対象) 高齢者や脳、心、肺などの合併疾患を有するハイリスク患者や担癌患者などにおける大動脈瘤患者。

(疾患の自然歴と疫学) 大動脈瘤は高齢者に多く、外科手術治療も積極的に行なわれるようになり、その成績も安定した。しかし、他臓器疾患合併などにより手術適応とならない患者も多い。

(当該治療法の位置づけ) ハイリスク患者に対する外科手術の代替手段

(期待される効果) 手術適応とならない大動脈瘤に対する治療が積極的に行えるようになる。

(参考文献) 1) Ann Vasc Surg 1991 ; 5:491-499 2) N Engl J Med 1994 ; 331:1729-1734

13) 小児心疾患における大血管狭窄に対する血管内ステントの効果

(背景) 欧米では肺動脈狭窄や大動脈縮窄の治療に不可欠なものとなっている大血管拡大用の Palmaz Stent は、治験を行うにはコスト面で引き合わないとの理由で、本邦において企業主導型の臨床試験が実施される可能性はない。

(治療の対象) 肺動脈狭窄、大動脈縮窄、大静脈狭窄、肺静脈狭窄を持つ症例が対象である。これらの単独の疾患症例ばかりでなく、他の疾患を合併している場合も多い。また、術後に再狭窄を来した症例も少なくない。

(疾患の自然歴と疫学) 著明な大血管狭窄を放置すると肺動脈狭窄であれば右室の圧負荷による心筋の繊維化によって右室機能不全を来し、大動脈縮窄では高血圧が投薬では制御できなくなるなど、著明な大血管狭窄はいずれも予後が不良である。

(当該治療法の位置づけ) 術後の再狭窄では癒着のために再手術が非常に困難であり、肺内肺動脈狭窄ではステント留置が唯一の治療手段である。また、外科手術の適応とするために術前の肺動脈ステントが必要になる場合もある。

(期待される効果) 成長期にある小児に対するステント留置は、ステントが成長しないため相対的に狭くなると危惧する考えがあるが、適応となるのは狭窄を解除しないと中・長期の生存が危うい症例や、一側の肺血管の成長が期待できない患者であり、欠点より利点が遥かに大きい。

(参考文献) 1) J Am Coll Cardiol 1998;31:661 2) Heart 1999;82:600.

3) Cardiol Young 2002; 12:125.

14) EXCIMER LASER によるペースメーカーリード抜去システムの有用性

(背景) ペースメーカーや ICD 植込み症例では定期的な電池交換の他に、リードの交換が必要になる場合がある。しかしながら電池交換手術に比してリード抜去～交換術は心室穿孔等の致死性合併症を生じる恐れがあるため、これまで不全リードに対してはリードを抜去せずに新規に追加することで対処していた。このため体内に多数のリードが留置され、その結果鎖骨下～上大静脈閉塞や血栓塞栓症を生じる例が多発し、これら残存リードの処理がペースメーカーの長期管理上重大な問題となっていた。

(治療の対象) ペースメーカーや ICD を植込み、リード不全や感染のためにリード抜去が必要となった症例

(当該治療法の位置づけ) EXCIMER LASER を用いたペースメーカーリード抜去システム (Spectranetics CVX-300) は安全かつ高率 (85%以上) にリードを抜去できることが報告されている。

(期待される効果) 安全にリードを抜去できることにより、静脈閉塞を予防でき、リード抜去目的の不必要な開胸手術を避けることができる。

(参考文献) 1) Circulation. 1999;100:516-25. 2) Ann Thorac Surg. 2002;73:1893-6