

## 治験の実施に関する研究【塩酸ベプリジル】

所 属 富山大学医学部附属病院第2内科  
研 究 者 藤木 明  
研究期間 平成17年4月～平成18年3月

### 分担研究者

(1) 富山大学医学部附属病院第2内科 水牧 功一

### 研究要旨

医師主導型治験による塩酸ベプリジルの持続性心房細動に対する有効性と安全性の検討。

### 1.目的

塩酸ベプリジル 100mg 及び 200mg の持続性心房細動に対する用量反応性（有効性及び安全性）の検討及び心房細動停止効果の検証を、プラセボを対照とした二重盲検比較試験にて行う。

### 2.方法

持続性心房細動を対象に多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験による塩酸ベプリジルの効果の検討。

### 3.結果

治験業務の事務局の準備と倫理委員会への申請。

### 4.考察

なし。

### 5.結論

治験の実施にあたり当施設の事務局を立ち上げ倫理委員会の承認を得た。

### 6.研究発表

なし。

### 7.その他

なし。

医師主導型治験の実施に関する研究「塩酸ベプリジル」

所 属 新潟大学医歯学総合病院第一内科

研 究 者 相澤義房

研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

研究要旨

塩酸ベプリジル臨床試験：持続性心房細動に対する用量反応性の検討及び心房細動停止効果の検証—プラセボを対照とした二重盲検比較試験—

1.目的

塩酸ベプリジル 100mg および 200mg の持続性心房細動に対する用量反応性（有効性及び安全性）の検討及び心房細動停止効果の検証を、プラセボを対照とした二重盲検比較試験にて行う

2.方法

塩酸ベプリジルによる慢性心房細動停止効果、安全性における治験に参加する

3.結果

現在まで「IRB の開催」を行い、対象となりうる症例をピックアップし、当大学で適格と考えられた 2 例にインフォームドコンセントを行った。1 例は試験参加を希望されず、1 例で同意が得られ、現在、投薬し観察中である。

4.考察

慢性心房細動に対する塩酸ベプリジルの効果は理論的に有効でありうる。どのような症例に臨床的に有効か今後検討を続ける。

5.結論

現時点で 1 例を観察中。

6.研究発表

該当なし。

7.その他

## 治験の実施に関する研究 [塩酸ペプリジル]

所 属 日本医科大学付属病院内科  
研究者 加藤 貴雄  
研究期間 平成17年4月～平成18年3月

### 分担研究者

- |                  |       |
|------------------|-------|
| (1) 日本医科大学付属病院内科 | 小林 義典 |
| (2) 同            | 平山 悦之 |
| (3) 同            | 八島 正明 |
| (4) 同            | 小原 俊彦 |
| (5) 同            | 宮内 靖史 |

### 研究要旨

持続性心房細動に対する塩酸ペプリジルによる心房細動停止効果を客観的に評価するため、多施設共同医師主導型治験として、プラセボを対象とした二重盲検比較試験を行う。今年度は、評価の方法ならびに治験に関連する症例管理の体制を整備し、該当症例の抽出ならびに組み入れ妥当性の検討を行った。

### 1.目的

塩酸ペプリジルは、基礎的検討から持続性心房細動を停止させ洞調律化する効果が高いと考えられているが、臨床的にその有用性ならびに安全性を客観的に示した成績はこれまで報告されていない。本研究では、多施設共同医師主導型治験として同薬剤の持続性心房細動停止効果を客観的かつ科学的に実証することを目的とする。

### 2.方法

多施設共同治験として、プラセボおよび用量の異なる二重盲検用薬剤を用い、本施設では10例の治験組み入れを予定している。臨床的介入なしでは停止しない心房細動（持続性心房細動）を対象とし、治験薬によって心房細動が停止し洞調律への復帰が得られるか否かを、電送型心電図を用いて毎日心電図所見を確認することによって客観的に評価する。

### 3.結果

本年度は、上記の治験を円滑に遂行するための体制を整備することに大部分の時間が費やされた。中央事務局からの治験届けの提出とその受理（平成18年1月23日治験届受理）の後、日本医科大学付属病院薬物治験審査委員会への審査資料提出とその審査の結果、平成17年12月承認、その後日本医科大学付属病院治験推進室と共同で治験に関連する人的および物的な体制を整備した。

### 4.考察

本年度、当該治験に関する体制が整備されたのを受け、該当症例の抽出ならびに組み入れ妥当性の検討を開始した。これまでの大規模試験への参加経験から、次年度には当施設において本治験の目標症例数を組み入れ、適正な治験を遂行することが可能であると考えられる。

### 5.結論

次年度の治験の結果を踏まえて、目的が達成できたか否かを検討する。

### 6.研究発表

なし。

### 7.その他

なし。

## 治験の実施に関する研究（塩酸ベプリジル）

所 属 日本医科大学付属多摩永山病院  
研究者 新 博次  
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

### 研究要旨

塩酸ベプリジルは既に心室期外収縮を対象とした臨床試験を行い、抗不整脈薬として心室性不整脈（頻拍性）を適応症として臨床使用がなされている。本薬は、電気生理学的には強力な Ca チャネル抑制作用と K 電流抑制による活動電位持続作用を有し、当初は抗狭心症薬として開発された。抗不整脈薬と使用されているのはわが国だけであるが、今日では心房細動に対する効果が注目されている。しかし、適応症としての効能が取得されていないため、日本心電学会を中心として追加効能取得のため治験が計画された。この治験に自主的に参加の意思を表明し、準備期間を経て試験が開始される運びとなった。

#### 1. 目的

塩酸ベプリジルの心房細動効能追加を目的とした臨床試験は、プラセボ対照二重盲検比較試験を多施設共同試験として企画された。この臨床試験に参加の意思表示をし参加したものである。

#### 2. 方法

7 日以上、1 年以内の持続性心房細動を対象として、塩酸ベプリジル 100/日、200mg/日ないしはプラセボの 3 群をを二重盲検法にて 12 週間投与ならびに経過観察し、この間の洞調律回復症例数を比較検討する試験デザインとした。試験の実施に際して効率化を図ると共に試験の質を高めるため、症例ファイルを作成し準備を進めた。

#### 3. 結果

平成 17 年度として、本臨床試験のプロトコルを日本医科大学付属多摩永山病院薬物治験審査委員会に提出。審議され承認を得た。また、試験遂行に係る日本医科大学付属多摩永山病院内科・循環器内科の治験責任医師、分担医師、治験薬管理者、治験コーディネーター、さらにモニター参加のもと、打ち合わせ会議を開催した。さらに、治験参加者が外来を受診したことを想定し、外来における手順確認を行った。

#### 4. 考察

治験の質が問われる時代であり、解析するに十分な登録症例数とすべく努力が求められている。欠損データも最小限に止める必要もあり、注意深く試験を遂行しなくてはならない。そのため事前に十分な手順確認が必要と考えた。参加症例は塩酸ベプリジル未使用症例に限られるため、見逃しをなくし、除外基準に該当しない症例は全症例に対しインフォームドコンセントを取得するという意気込みで対処したい。

#### 5. 結論

塩酸ベプリジルの心房細動に対する効能追加を目的とした治験に参加し、治験審査委員会の審議を経て治験開始可能な状況となった。今後の症例数獲得が期待される。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

なし

塩酸ベプリジル臨床試験に関する研究

所 属 弘前大学医学部附属病院  
循環器・呼吸器・腎臓内科

研究者 奥村 謙

研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

分担研究者

- (1) 弘前大学医学部附属病院循環器・呼吸器・腎臓内科 岩佐 篤
- (2) 弘前大学医学部臨床検査医学 佐々木 真吾
- (3) 弘前大学医学部附属病院循環器・呼吸器・腎臓内科 小林 孝男

研究要旨

塩酸ベプリジルの持続性心房細動に対する効果の用量反応性を、心房細動停止効果を評価項目として、プラセボを含む 3 用量比較試験にて検証する。

1.目的

塩酸ベプリジル 100mg 及び 200mg の持続性心房細動に対する用量反応性（有効性及び安全性）の検討及び心房細動停止効果の検証を、プラセボを対照とした二重盲験比較試験にて行う。

2.方法

年齢 20 歳以上で観察期に実施した心電図により、心房細動が 7 日以上持続している患者が試験の対象である。監察期の 2 週間において観察期用プラセボを 1 回 2 錠、1 日 2 回投与し、治療期においては、プラセボ群・100mg 群・200mg 群に塩酸ベプリジルとプラセボを投与し、12 週間にわたり洞調律化までの時間と自覚症状改善率を評価する。

3.結果

塩酸ベプリジルの医師主導型治験を弘前大学医学部附属病院に受け入れるに当たり、医師主導型治験の手順書等の院内基盤整備を行い、医師主導型治験の実施が可能となった。

治験実施要綱に則り、当院における本研究の遂行のため院内での塩酸ベプリジル試験実施のためにスタートアップミーティングと、最終確認のためのキックオフミーティングを開催した。塩酸ベプリジルの治験薬管理のため、オーダリングへの登録ならびに治

験薬管理のための投与記録等の書類を作成した。院内維持管理システムとカルテの直接閲覧を行い、本治験に的確な患者スクリーニングを行ったが、現在のところ的確症例は組み入れになっていない。

#### 4.考察

医師主導型治験の手順書等の院内基盤整備を行い、医師主導型治験の実施が可能となったことにより、弘前大学医学部病院における治験遂行能力が向上したものと考えられる。また、これまで治験依頼企業が行っていた治験のための事務的業務を医師主導型治験の遂行科である循環器・呼吸器・腎臓内科と治験管理センターが共同で行うことで、治験業務に関する知識が深まり、事務処理能力が高まったものと考えられる。治験受け入れのための院内各部署との調整も順調に進み、2年度以降の組み入れが順調に進むものと考えられる。

#### 5.結論

塩酸ペプリジルの医師主導型治験を受け入れることで、当院において初めて医師主導型治験を行う体制が確立され、当院における治験実施機能の基盤が整備された。院内各部署における調整も完了したことから、次年度の組み入れに向けた治験実施体制が完備した。

#### 6.研究発表

現在のところ特になし。

#### 7.その他

17年度における研究費の執行状況も万全になされている。

## 治験の実施に関する研究[塩酸ベプリジル]

所 属 福岡大学病院循環器科

研究者 朔 啓二郎

研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

### 研究要旨

平成 17 年 12 月 14 日の福岡大学病院臨床研究審査委員会（治験審査委員会）で治験の実施の可否が審議され、承認された。平成 18 年 2 月 9 日に治験実施計画書等の変更申請を提出し、平成 18 年 2 月 15 日の臨床研究審査委員会で審議され、承認された。その後、平成 18 年 3 月 16 日及び 3 月 23 日にスタートアップミーティングを行い、治験分担医師及び治験協力者に周知徹底し、スクリーニングを開始した。

### 1.目的

塩酸ベプリジル 100mg 及び 200mg の持続性心房細動に対する用量反応性（有効性及び安全性）の検討及び心房細動停止効果の検証を、プラセボを対照とした二重盲検比較試験にて行う。

### 2.方法

持続性心房細動を対象としたプラセボ対照多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験

### 3.結果

スクリーニングを開始したが、被験者は未登録である。

## 治験の実施に関する研究〔塩酸ベプリジル〕

所属：東海大学医学部内科系循環器内科

研究者：田邊晃久

研究期間：平成 17 年 11 月 1 日より平成 18 年 3 月 31 日

### 研究要旨

塩酸ベプリジールは Ca チャネルおよび K チャネル遮断作用を有するマルチチャネルブロッカーであり、心室性不整脈に対する適応が認められている。近年発作性心房細動例に Na チャネル遮断薬では洞調律維持が困難な例、心房細動が長期間持続した例に対して塩酸ベプリジールが有用であるとの報告が散見されるようになった。しかし、その有用性についての評価は十分ではない。

### 目的

心房細動例において Na チャネル遮断薬無効もしくは洞調律維持困難な例で一年以内に洞調律が確認されている症例に対して塩酸ベプリジールを投与し、洞調律への回復、維持についてその有用性を評価する。

### 方法

一年以内に洞調律であり、来院時 12 誘導心電図およびホルター心電図で心房際細動が確認された症例を対象とした。塩酸ベプリジールは 100 から 200mg とし、QT 時間は 0.50 秒以上を呈する場合は中止した。全例にワルファリン投与を行った。肝機能異常を有する症例は除外とした。また、Na チャネル遮断薬投与例は塩酸ベプリジール投与中は中止した。

### 結果

心房細動例 7 例（Na チャネル遮断薬無効 5 例、持続性心房細動例 2 例）

Na チャネル遮断薬無効では 3/5 例で洞調律維持が可能であった。平均 3 ヶ月以上持続している持続性心房細動例については、塩酸ベプリジール投与後 3 ヶ月までの経過では洞調律の回復は認められなかった。

### 考察

Na チャネル遮断薬無効な発作性心房細動例にて 60%の有効性が認められ、Na チャネル遮断薬無効例における第二選択薬となりうる可能性が示唆された。これは塩酸ベプリジールが有する Ca チャネルおよび K チャネル遮断作用を有するマルチチャネル遮断作用が心房



不応期の短縮を抑制に関与していることが考慮される。しかし、今回心拍数が 90bpm 以上の症例では 10%以上の心拍抑制効果が認められず、有効例が無かったことから自律神経系特に交感神経活動の亢進例では $\beta$ 遮断薬などの併用が好ましいと考えられた。

#### 結論

Na チャネル遮断薬無効な発作性心房細動例に塩酸ベプリジールは有用である可能性が示唆された。しかし、投与時期が心房細動移行後 3 ヶ月以上の症例では洞調律回復は認められなかった。

厚生労働科学研究費補助金  
治験推進研究事業  
タクロリムス水和物

平成17年度 総括・分担研究報告書

社団法人日本医師会

平成18（2006）年4月

## 「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する タクロリムスの臨床試験」の計画に関する研究

所 属 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
研 究 者 宮坂信之  
研究期間 平成 17 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日

### 分担研究者

(1) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 高田和生

### 研究要旨

皮膚筋炎（DM）・多発性筋炎（PM）に合併する間質性肺炎（IP）に対するタクロリムスの有効性と安全性を検討するための医師主導による多施設臨床試験に関し、平成 18 年 3 月 15 日に行った医薬品医療機器総合機構にての医薬品後期第 II 相試験開始前相談を経て、計画を進めた。

### 1. 目的

副腎皮質ステロイド薬との併用による、DM・PM に合併する IP に対するタクロリムスの有効性及び安全性を検討することを目的として、医師主導による多施設臨床試験の計画を行う。

### 2. 方法

副腎皮質ステロイド薬との併用による、DM・PM に合併する IP に対するタクロリムスの有効性及び安全性を検討する臨床試験について、医師、日本医師会治験促進センター、治験薬提供者であるアステラス製薬株式会社が協力し計画を行った。そして、平成 18 年 3 月 15 日に医薬品医療機器総合機構にて医薬品後期第 II 相試験開始前相談を行い、その内容の妥当性につき相談した。

### 3. 結果

#### (1) 以下について

- ・ 「皮膚筋炎・多発性筋炎に合併する間質性肺炎（ステロイド薬との併用）」を効能・効果として想定すること
- ・ DM・PM に IP を合併した患者のうち、IP が「初発」または「寛解導入・安定化後の再発」のために治療を必要とする患者を対象とすること
- ・ ステロイド薬との併用によるタクロリムスの有効性および安全性を検討すること

DM・PM に合併する IP は重篤な疾患であり、唯一適応承認を得ている副腎皮質ステロイド薬は単独投与による有用性は極めて低い一方、副腎皮質ステロイド薬開始後早期に免疫抑制薬を追加、または副腎皮質ステロイド薬開始時より免疫抑制薬を併用した場合には、本疾患の生命予後が改善されることが示唆されている。しかしながら現在までそのような免疫抑制薬の臨床開発は進められておらず、臨床の現場では適切な用法用量設定もされないまま様々な免疫抑制薬が、適応外で、初期治療開始時より併用されているのが現状であり、従って本疾患における新規治療法の開発は急務である。一方タクロリムスは、副腎皮質ステロイド薬との併用により、副腎皮質ステロイド薬単独による治療に比して、有用性において優れていると推定されている。

従って本臨床試験においては、DM・PM に IP を合併した患者のうち、IP が「初発」または「寛解導入・安定化後の再発」のために治療を必要とする患者を対象とした。初発例・再発例における有効性・安全性の違いの有無については、Subgroup 解析にて考察する。また、副腎皮質ステロイド薬のみで救命しうる症例（BOOP 病変のみの症例など）は本治験の対象からできる限り除外する必要があり、胸部高分解能 CT 所見などによる除外基準に設け、できる限りそのような症例を除く努力をする。

(2) 対象に、DMに合併するIPだけではなく、PMに合併するIPも含めることについて

DM・PMのそれぞれに合併するIPは、病理・病態としてはほぼ同一であると認識されているが、過去の報告によるとDMに合併するIPに比してPMに合併するIPの予後が比較的良好であることが示されている。一方、東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科のデータのサブグループ解析では、予後および免疫抑制薬併用によるその改善には両者の間に差はなかったため、患者背景や治療開始前の疾患重症度を比較したところ、PM-IP症例の治療開始時の疾患重症度における差が認められた。したがって観察されたPM-IP症例における研究間の予後の違いは治療開始時の疾患重症度の違いに起因するものである可能性が考察された。これらを考慮し、本臨床試験では被検者組み入れにおいて文献的にIPの活動性の指標として提唱されている評価項目などを用いた疾患重症度への配慮を行うことにより、対象にDMに合併するIPだけではなく、PMに合併するIPも含めることとした。

(3) 比較対照群を設けず、タクロリムスと副腎皮質ステロイド薬の併用投与群単群によるオープン試験とすることについて

プラセボ、または既承認薬である副腎皮質ステロイド薬投与群を対照とした比較試験は、本疾患におけるそれらの有用性が極めて限られており短期死亡率が極めて高く予後不良であることから、医学倫理的に適切ではなく、したがって本臨床試験においては比較対照群を設けずタクロリムスと副腎皮質ステロイド薬の併用投与群単群によるオープン試験を実施することとした。

(4) 主要評価項目を「生存率」と設定することの妥当性について

DM・PM患者の生命予後を規定するのはIPであり、本疾患は既存治療法である副腎皮質ステロイド薬をもってしても短期死亡率が極めて高い。したがって本疾患の治療の最終目標は短期死亡率を減少させることであり、新規治療法候補の有効性評価におけるTrue endpointは死亡であるべきだと考えるため、本臨床試験では有効性に関する主要評価項目を生存率とした。また副次的評価項目として「無増悪生存率」や、生存率との相関が示されている%FVC(努力肺活量)などを含めた呼吸機能検査値なども評価する。

(5) 設定症例数について

解析対象例数の設定は統計的根拠ではなく集積可能性にもとづき、本治験がリウマチ専門医を備えた第三次医療機関10程度において実施された場合、1年半の登録期間内に20例程度の症例数であれば集積可能性が高いと考え設定した。選択・除外基準や試験中止基準の設定その他においては、できる限り多くの症例を登録でき、また脱落例を少なくするよう配慮する。

(6) タクロリムスおよび併用する副腎皮質ステロイド薬投与量について

自己免疫疾患に対するタクロリムスの有効投与量は0.05~0.08mg/kg/日程度(60kg換算)にあると考えられており、本疾患における開発においても、有効性・安全性を推測する際に参考としたピッツバーグ大学及び東京医科歯科大学での臨床研究ではタクロリムスが0.075mg/kgを1日2回に分けて投与開始され、その後は全血トラフ濃度でそれぞれ5~20ng/mL、5~10ng/mLの範囲で、臨床反応および忍容性にもとづき調節されている。一方、有効血中濃度を達成するためのタクロリムス必要投与量には個人差が大きい。したがって、少数例の臨床試験において有効性を検証するには介入方法もできうる限り均一なものにする必要があること、本臨床試験の対象疾患は短期死亡率が高くまた治験薬の副作用出現頻度も血中濃度に相関することから臨床反応および忍容性にもとづき薬物血中濃度を参考にして投与量を調節する必要があることから、本臨床試験では治験薬の基準開始用量として0.075mg/kg/日を1日2回に分けて投与することとし、その後は定期的に全血トラフ濃度の測定を行い、臨床反応・忍容性に応じて血中濃度5~10ng/mLの範囲で、投与量調節を行うこととした。

併用する副腎皮質ステロイド薬については本疾患に対する初期治療として本邦および海外において広く一般的に用いられている用法・用量を用いることとした。

(7) 投与期間および評価期間について

本疾患の治療の最終目標は短期死亡率を減少させることであり、本臨床試験における治験薬の有効性評価においては Endpoint を死亡とし生存率を主要評価項目と設定する。過去の報告では、本疾患の治療における短期生命予後は治療開始後 12 ヶ月以内にほぼ判明していることから、本臨床試験における主要評価項目の判定時期は投与期間 12 ヶ月（52 週間）後に設定した。また、効能追加承認申請時には 52 週以降の臨床データの提出も必要であるとの対面助言における指摘を受け、研究者が属している厚生労働省研究費補助金難治性疾患克服研究事業研究班や申請者の協力を得て前向きにデータを抽出していく。

(8) 効能追加承認申請時の資料について

希少疾患であること、そして既存治療法の有用性における限界から、効能追加承認申請のためのデータ取得のために行う治験としては現在計画しているものが妥当であるが、同申請においては何らかの形で比較対象となりうるデータ（既存治療法による生存率）が準備されていることが望まれ、今後協議し計画していく。そして同申請に際しては、それら参考情報の収集結果も含め、医薬品医療機器総合機構による申請前相談を実施する。

(9) 試験計画準備および書類作成状況

実施計画書・同意説明文書についてはほぼ完成し、現在各種手順書などの検討・作成にあたっている。症例報告書については今後データマネージメント委託先を決定し詳細を詰めていく。

#### 4. 考察

タクロリムスの DM・PM に合併する IP に対する臨床試験の計画に関し、医師、日本医師会治験促進センター、治験薬提供者であるアステラス製薬株式会社が協力し、平成 18 年 3 月 15 日に行った医薬品医療機器総合機構にての医薬品後期第 II 相試験開始前相談を経て計画を進め、実施計画書をほぼ完成し、実施準備を開始するに至った。

希少疾患であること、そして既存治療法の有用性における限界から、本試験では比較試験によりタクロリムスの有効性及び安全性を評価することが難しく、したがって単群試験を実施することになったが、効能追加承認申請にむけて何らかの形で比較対象となりうるデータ（既存治療法による生存率）が準備されていることが望まれ、今後協議し計画していく。

#### 5. 結論

DM・PM に合併する IP に対するタクロリムスの有効性及び安全性を検討するための医師主導による多施設臨床試験に関し、平成 18 年 3 月 15 日に行った医薬品医療機器総合機構にての医薬品後期第 II 相試験開始前相談を経て計画を進め、実施計画書をほぼ完成し、実施準備を開始するに至った。

効能追加承認申請にむけて申請者を中心に何らかの形で比較対象となりうるデータを準備する必要があり、今後臨床試験と平行して計画・実施していく。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

なし

# 「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する タクロリムスの臨床試験」の計画に関する研究

所 属 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

研 究 者 高田和生

研究期間 平成 17 年 4 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日

## 研究要旨

皮膚筋炎 (DM)・多発性筋炎 (PM) に合併する間質性肺炎 (IP) に対するタクロリムスの有効性と安全性を検討するための医師主導による多施設臨床試験に関し、平成 18 年 3 月 15 日に行った医薬品医療機器総合機構にての医薬品後期第 II 相試験開始前相談を経て、計画を進めた。

### 1. 目的

副腎皮質ステロイド薬との併用による、DM・PM に合併する IP に対するタクロリムスの有効性及び安全性を検討することを目的として、医師主導による多施設臨床試験の計画を行う。

### 2. 方法

副腎皮質ステロイド薬との併用による、DM・PM に合併する IP に対するタクロリムスの有効性及び安全性を検討する臨床試験について、医師、日本医師会治験促進センター、治験薬提供者であるアステラス製薬株式会社が協力し計画を行った。そして、平成 18 年 3 月 15 日に医薬品医療機器総合機構にて医薬品後期第 II 相試験開始前相談を行い、その内容の妥当性につき相談した。

### 3. 結果

#### (1) 以下について

- ・ 「皮膚筋炎・多発性筋炎に合併する間質性肺炎 (ステロイド薬との併用)」を効能・効果として想定すること
- ・ DM・PM に IP を合併した患者のうち、IP が「初発」または「寛解導入・安定化後の再発」のために治療を必要とする患者を対象とすること
- ・ ステロイド薬との併用によるタクロリムスの有効性及び安全性を検討すること

DM・PM に合併する IP は重篤な疾患であり、唯一適応承認を得ている副腎皮質ステロイド薬は単独投与による有用性は極めて低い一方、副腎皮質ステロイド薬開始後早期に免疫抑制薬を追加、または副腎皮質ステロイド薬開始時より免疫抑制薬を併用した場合には、本疾患の生命予後が改善されることが示唆されている。しかしながら現在までそのような免疫抑制薬の臨床開発は進められておらず、臨床の現場では適切な用法用量設定もされないまま様々な免疫抑制薬が、適応外で、初期治療開始時より併用されているのが現状であり、従って本疾患における新規治療法の開発は急務である。一方タクロリムスは、副腎皮質ステロイド薬との併用により、副腎皮質ステロイド薬単独による治療に比して、有用性において優れていると推定されている。

従って本臨床試験においては、DM・PM に IP を合併した患者のうち、IP が「初発」または「寛解導入・安定化後の再発」のために治療を必要とする患者を対象とした。初発例・再発例における有効性・安全性の違いの有無については、Subgroup 解析にて考察する。また、副腎皮質ステロイド薬のみで救命しうる症例 (BOOP 病変のみの症例など) は本治験の対象からできる限り除外する必要があり、胸部高分解能 CT 所見などによる除外基準に設け、できる限りそのような症例を除く努力をする。

#### (2) 対象に、DM に合併する IP だけではなく、PM に合併する IP も含めることについて

DM・PM のそれぞれに合併する IP は、病理・病態としてはほぼ同一であると認識されているが、過去の報告によると DM に合併する IP に比して PM に合併する IP の予後が比較的良好であることが示されている。一方、東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科のデータのサブグループ解析では、予後および免疫抑制薬併用によるその改善には両者の間に差はなかったため、患者背景や治療開始前の疾患重症度を比較したところ、PM-IP 症例の治療開始時の疾患重症度における差が認められた。したがって観察された PM-IP 症例における研究間の予後の違いは治療開始時の疾患重症度の違いに起因するものである可能性が考察された。これらを考慮し、本臨床試験では被検者組み入れにおいて文献的に IP の活動性の指標として提唱されている評価項目

などを用いた疾患重症度への配慮を行うことにより、対象に DM に合併する IP だけではなく、PM に合併する IP も含めることとした。

(3) 比較対照群を設けず、タクロリムスと副腎皮質ステロイド薬の併用投与群単群によるオープン試験とすることについて

プラセボ、または既承認薬である副腎皮質ステロイド薬投与群を対照とした比較試験は、本疾患におけるそれらの有用性が極めて限られており短期死亡率が極めて高く予後不良であることから、医学倫理的に適切ではなく、したがって本臨床試験においては比較対照群を設けずタクロリムスと副腎皮質ステロイド薬の併用投与群単群によるオープン試験を実施することとした。

(4) 主要評価項目を「生存率」と設定することの妥当性について

DM・PM 患者の生命予後を規定するのは IP であり、本疾患は既存治療法である副腎皮質ステロイド薬をもってしても短期死亡率が極めて高い。したがって本疾患の治療の最終目標は短期死亡率を減少させることであり、新規治療法候補の有効性評価における True endpoint は死亡であるべきだと考えるため、本臨床試験では有効性に関する主要評価項目を生存率とした。また副次的評価項目として「無増悪生存率」や、生存率との相関が示されている%FVC（努力肺活量）などを含めた呼吸機能検査値なども評価する。

(5) 設定症例数について

解析対象例数の設定は統計的根拠ではなく集積可能性にもとづき、本試験がリウマチ専門医を備えた第三次医療機関 10 程度において実施された場合、1 年半の登録期間内に 20 例程度の症例数であれば集積可能性が高いと考え設定した。選択・除外基準や試験中止基準の設定その他においては、できる限り多くの症例を登録でき、また脱落例を少なくするよう配慮する。

(6) タクロリムスおよび併用する副腎皮質ステロイド薬投与量について

自己免疫疾患に対するタクロリムスの有効投与量は 0.05～0.08mg/kg/日程度（60kg 換算）にあると考えられており、本疾患における開発においても、有効性・安全性を推測する際に参考としたピッツバーグ大学及び東京医科歯科大学での臨床研究ではタクロリムスが 0.075mg/kg を 1 日 2 回に分けて投与開始され、その後は全血トラフ濃度でそれぞれ 5～20ng/mL、5～10ng/mL の範囲で、臨床反応および忍容性にもとづき調節されている。一方、有効血中濃度を達成するためのタクロリムス必要投与量には個人差が大きい。したがって、少数例の臨床試験において有効性を検証するには介入方法でもできる限り均一なものにする必要があること、本臨床試験の対象疾患は短期死亡率が高くまた試験薬の副作用出現頻度も血中濃度に相関することから臨床反応および忍容性にもとづき薬物血中濃度を参考にして投与量を調節する必要があることから、本臨床試験では試験薬の基準開始用量として 0.075mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて投与することとし、その後は定期的に全血トラフ濃度の測定を行い、臨床反応・忍容性に応じて血中濃度 5～10ng/mL の範囲で投与量調節を行うこととした。

併用する副腎皮質ステロイド薬については本疾患に対する初期治療として本邦および海外において広く一般的に用いられている用法・用量を用いることとした。

(7) 投与期間および評価期間について

本疾患の治療の最終目標は短期死亡率を減少させることであり、本臨床試験における試験薬の有効性評価においては Endpoint を死亡とし生存率を主要評価項目と設定する。過去の報告では、本疾患の治療における短期生命予後は治療開始後 12 ヶ月以内にほぼ判明していることから、本臨床試験における主要評価項目の判定時期は投与期間 12 ヶ月（52 週間）後に設定した。また、効能追加承認申請時には 52 週以降の臨床データの提出も必要であるとの対面助言における指摘を受け、研究者が属している厚生労働省研究費補助金難治性疾患克服研究事業研究班や申請者の協力を得て前向きにデータを抽出していく。

(8) 効能追加承認申請時の資料について

希少疾患であること、そして既存治療法の有用性における限界から、効能追加承認申請のためのデータ取得のために行う試験としては現在計画しているものが妥当であるが、同申請においては何らかの形で比較対象となりうるデータ（既存治療法による生存率）が準備されていることが望まれ、今後協議し計画していく。そして同申請に際しては、それら参考情報の収集結果も含め、医薬品医療機器総合機構による申請前相談を実施する。

(9) 試験計画準備および書類作成状況

実施計画書・同意説明文書についてはほぼ完成し、現在各種手順書などの検討・作成にあたっている。症例報告書については今後データマネジメント委託先を決定し詳細を詰めていく。

#### 4. 考察

タクロリムスの DM・PM に合併する IP に対する臨床試験の計画に関し、医師、日本医師会治験促進センター、治験薬提供者であるアステラス製薬株式会社が協力し、平成 18 年 3 月 15 日に行った医薬品医療機器総合機構にての医薬品後期第 II 相試験開始前相談を経て計画を進め、実施計画書をほぼ完成し、実施準備を開始するに至った。

希少疾患であること、そして既存治療法の有用性における限界から、本試験では比較試験によりタクロリムスの有効性及び安全性を評価することが難しく、したがって単群試験を実施することになったが、効能追加承認申請にむけて何らかの形で比較対象となりうるデータ（既存治療法による生存率）が準備されていることが望まれ、今後協議し計画していく。

#### 5. 結論

DM・PM に合併する IP に対するタクロリムスの有効性及び安全性を検討するための医師主導による多施設臨床試験に関し、平成 18 年 3 月 15 日に行った医薬品医療機器総合機構にての医薬品後期第 II 相試験開始前相談を経て計画を進め、実施計画書をほぼ完成し、実施準備を開始するに至った。

効能追加承認申請にむけて申請者を中心に何らかの形で比較対象となりうるデータを準備する必要がある、今後臨床試験と平行して計画・実施していく。

#### 6. 研究発表

なし

#### 7. その他

なし



厚生労働科学研究費補助金  
治験推進研究事業  
酢酸リュープロレリン

平成17年度 総括研究報告書

社団法人日本医師会

平成18（2006）年4月

## 球脊髄性筋萎縮症に対する Leuprorelin の効果に関する研究

所 属 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科  
研究者 祖父江 元  
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

### 分担研究者

- (1) 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科 道勇 学
- (2) 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科 田中章景
- (3) 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科 勝野雅央
- (4) 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科 坂野晴彦

### 研究要旨

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）に対する Leuprorelin の治験計画「TAP-144-SR（3M）の球脊髄性筋萎縮症患者に対する第 III 相二重盲検比較試験（JASMITT）」について、第 II 相臨床試験成績に基づき治験実施計画の策定と治験実施計画書案の作成を行った。平成 17 年 7 月 21 日医薬品医療機器総合機構と事前面談を行ったうえ優先対面助言品目指定申請を行った。平成 17 年 9 月 9 日付で優先対面助言品目に指定され、平成 17 年 11 月 1 日医薬品医療機器総合機構との対面助言を実施した。対面助言の結果と、平成 17 年 12 月 9 日にも行った医薬品医療機器総合機構と事前面談の結果を参考にして、治験実施計画および治験実施計画書案の一部修正を行った。また、治験薬概要書、同意説明文書、症例報告書、各種手順書などについても日本医師会治験促進センター、治験薬提供者と協議を行ったうえで案を作成した。

### 1. 目的

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）は成人男性に発症する遺伝性運動ニューロン疾患であり、アンドロゲン受容体（AR）遺伝子の CAG リピートの異常延長を原因とする。SBMA のトランスジェニックマウスでは、神経症状が雌に比べ雄において重篤で、雄マウスに去勢あるいは LHRH アナログの投与を行ったところ血清テストステロン濃度の低下に伴い変異 AR の核内移行が抑制され、運動障害および病理所見は著しく改善し、動物モデルにおいて SBMA におけるテストステロン依存性の病態が明らかとなった。LHRH アナログの有効性が示されたことで、SBMA 患者に対する LHRH アナログの治療効果を検討する第 II 相臨床試験を行った。その成績に基づいて、Leuprorelin の SBMA 患者に対する有効性・安全性を評価し、適応拡大に必要なデータを得る「TAP-144-SR（3M）の球脊髄性筋萎縮症患者に対する第 III 相二重盲検比較試験（JASMITT）」を計画し、治験開始に必要な準備作業を行う。

### 2. 方法

名古屋大学医学部附属病院 IRB の承認を得た以下のプロトコールに基づき、50 人の SBMA 患者を対象とし、第 II 相臨床試験を行った。

対象患者は遺伝子診断で確定した SBMA 患者のうち、挙児希望がなく、文書によるインフォームドコンセントが得られたもの。除外基準は 30 歳未満、71 歳以上の患者、TAP-144-SR（1M）にアレルギーのある患者、重篤な合併症を有し、試験の遂行に支障のあるもの、1 ヶ月以内にテストステロン製剤の投与を受けたもの。なお、試験登録時に全例遺伝子検査を行い、SBMA の診断確定および CAG リピート数の測定を行った。遺伝子検査の方法および同意取得にあたっては、名古屋大学医学部倫理委員会にて承認されたプロトコールを遵守した。

試験デザインはプラセボ対照比較試験で、割付は運動機能（自力歩行可能／補助歩行）および年齢（50 歳以下／51 歳以上）を層別要因とした Pocock の最小化法を用いた。50 例の SBMA 患者を登録し、TAP-144-SR（1M）群 25 例、Placebo 群 25 例に無作為化割り付けを行った。TAP-144-SR（1M）群の 1 例は、陰萎のため 20 週目に本人希望で投薬を中止した。結果は intention to treat 解析にて

行った。

試験方法は以下の通りである。TAP-144-SR (1M) 群には、4週に1回、TAP-144-SR (1M) 3.75 mgを添付の懸濁用液 1 mLで懸濁し、皮下注射した。初回および最終回の試験薬投与および検査は入院で行い、それ以外は外来通院で試験薬投与および検査を行った。placebo群には、生理食塩水のみを同様に皮下注射した。注射は全てビニールテープで覆った注射器を用い、患者と測定医師の盲検性を確保した。

評価項目は以下の通りである。

#### ①運動機能評価

日本版 ALSFRS-R、Limb Norris Score、Norris Bulbar Score、定量的筋力測定 (MVIC: Maximal Voluntary Isometric Contraction) を標準プロトコールに従って検査した。

#### ②嚥下造影

起立位にて 40%W/V に希釈した硫酸バリウムを嚥下し、その間レントゲン透視装置 (東芝製 KX0-80N) による透視を行った。造影像はデジタルビデオテープ (Mini DV 30min) に記録し、映像ソフト (iMovie ver5.0.1) を用い解析した。

#### ③血液検査

血清 CK、血清テストステロン、血清 AST (GOT)、血清 ALT (GPT)、HbA1cなどを測定した。入院時には、入院日の翌朝に採血を行った。

#### ④陰囊皮膚生検

入院時にキシロカイン局所麻酔下で陰囊皮膚のパンチバイオプシーを施行し、ホルマリン固定した検体をパラフィン包埋し、抗ポリグルタミン抗体 (1C2, Chemicon) による免疫組織化学を行った。染色には Envision<sup>+</sup> kit (Dako) を用い、ギ酸およびmicrowaveにより抗原賦活化を行った。標本を対物 x40 で観察し、撮影した画像を TIFF ファイルとして保存したうえで、核の染色の有無を定量化した。

#### ⑤肺機能検査

%肺活量 (%VC)、一秒率 (FEV<sub>1.0</sub>%) などを標準プロトコールに従って検査した。

上記第 II 相臨床試験の結果に基づき、Leuprorelin の SBMA 患者に対する有効性・安全性を評価し、適応拡大に必要なデータを得る「TAP-144-SR (3M) の球脊髄性筋萎縮症患者に対する第 III 相二重盲検比較試験 (JASMITT)」を計画し、治験開始に必要な治験実施計画の策定、治験実施計画書案の作成、治験薬概要書案の作成、同意説明文書案の作成、症例報告書案の作成、各種手順書案の作成などの準備作業を行った。治験実施計画の策定および治験実施計画書案の作成にあたっては、医薬品医療機器総合機構の対面助言にて、助言をいただく方針となった。

対面助言における相談事項は以下の通りである。

(1) 第 II 相臨床試験並びに非臨床試験の成績を受けて、本試験を臨床第 III 相相検証試験と位置付けて、プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験を開始することの妥当性について

(2) 臨床第 III 相試験のデザインについて

1) 投与期間の妥当性について

二重盲検による本治験を 1 年間行い、その後 2 年間の非盲検による継続治験を行うことの妥当性。

2) 症例数の妥当性について

先行する第 II 相臨床試験の結果から、評価項目の解析に必要な症例数を統計学的に算出し、SBMA の希少性も考慮したうえで、計画登録被験者数を設定したが、その症例数の妥当性。

3) 評価項目の妥当性について

主要評価項目として陰囊皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合を設定したが、その妥当性。また、副次評価項目として設定した、入院時血清 CK および咽頭部バリウム残留率の妥当性。

4) 使用製剤の妥当性について

本試験においては、現在国内で承認されている TAP-144-SR (3M) のキット製剤ではなく、粉末部及び液体部の成分・分量が同一であるバイアル製剤を使用することの妥当性。

### 3. 結果

50 例の SBMA 患者を登録し、TAP-144-SR (1M) 群 25 例、Placebo 群 25 例に無作為化割り付けを行

った。TAP-144-SR (1M) 群の 1 例は、陰萎のため 20 週目に本人希望で投薬を中止した。結果は intention to treat 解析にて行った。TAP-144-SR (1M) 投与により血清テストステロンは全例去勢レベルまで低下した。血清 CK は有意に減少し、有意差は認められないものの血清 AST (GOT)、血清 ALT (GPT) の低下を認めた。さらに TAP-144-SR (1M) 投与により陰嚢皮膚の免疫染色における抗ポリグルタミン抗体陽性細胞の割合は有意に低下した。また、嚥下の自覚的改善が認められ、嚥下造影における咽頭部バリウム残留率が低下し、咽頭期移行時間 (STD) は短縮、食道入口部開大時間 (DOOUES)、舌骨挙上保持時間は延長し、嚥下機能が改善したと考えられた。主な有害事象の種類や頻度は概ね前立腺癌に対する投与試験のものと同等であった。例外的に陰萎がより高頻度でみられたが、これは本疾患においてアンドロゲン不応症状が高率にみられることを反映したものと考えられる。なお、SBMA 患者では前立腺癌患者に比べて hot flush の頻度が少なかった。

以上の第 II 相臨床試験成績に基づき、治験実施計画の策定と治験実施計画書案の作成を行った。平成 17 年 7 月 21 日医薬品医療機器総合機構と事前面談を行ったうえ優先対面助言品目指定申請を行った。平成 17 年 9 月 9 日付で優先対面助言品目に指定され、平成 17 年 11 月 1 日医薬品医療機器総合機構との対面助言を実施した。

対面助言では、第 II 相臨床試験並びに非臨床試験の成績を受けて、本試験を臨床第 III 相検証試験と位置付けて、プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験を開始することの妥当性が確認された。また、二重盲検による本治験を 1 年間行い、その後 2 年間の非盲検による継続治験を行う試験デザインの妥当性ならびに、TAP-144-SR (3M) のキット製剤ではなく、粉末部及び液体部の成分・分量が同一であるバイアル製剤を使用することの妥当性についても確認された。評価項目の妥当性については、主要評価項目として陰嚢皮膚の抗ポリグルタミン抗体陽性細胞数の割合ではなく、咽頭部バリウム残留率を設定するよう助言を受けた。それに伴って、計画登録被験者数の設定を変更することとなったが、必要な症例数を統計学的に算出するにあたって疾患の重篤性、希少性を鑑み、検出力を 80%、有意水準を両側 10% とすることが許容されるという助言を得た。その他、薬物動態に関するデータ収集や QOL を評価するための評価項目に関する助言を得た。

対面助言の結果と、平成 17 年 12 月 9 日にも行った医薬品医療機器総合機構と事前面談の結果を参考にして、主要評価項目や治験実施期間をはじめとする治験デザインが確定し、治験実施計画および治験実施計画書の最終案を作成した。また、治験薬概要書、同意説明文書、症例報告書、各種手順書などについても日本医師会治験促進センター、治験薬提供者と協議を行ったうえで案を作成した。

#### 4. 考察

第 II 相臨床試験では、Leuprorelin が SBMA の病態の中心である変異アンドロゲン受容体の核内集積を抑制し、嚥下造影における咽頭部バリウム残留率を低下させることが示された。副作用としても本症の主要症状でもあるアンドロゲン不全が助長された以外、前立腺癌患者と比べ同等ないし軽度の事象にとどまった。SBMA の病初期に適切に Leuprorelin による治療を開始すれば、嚥下障害など誤嚥につながる病期への進展を防止しうる可能性があると考えられた。

この試験成績を参考に、日本医師会治験促進センター、治験薬提供者、主任研究者および分担研究者が協力し、お互いの専門知識を活かすことで、治験実施計画および治験実施計画書の最終案を作成した。医薬品医療機器総合機構と対面助言を行ったことで、治験参加者の安全性や治験の倫理性を配慮し、学術的により質が保たれ、実現可能性が高い治験実施計画書を作成できたと考える。

今後の課題として、治験実施計画書の細部を決定するとともに、治験実施体制を確立することが挙げられ、現在、日本医師会治験促進センター、治験薬提供者と協議中である。

#### 5. 結論

第 II 相臨床試験の結果、LHRH アナログである Leuprorelin は病態に基づく治療法として安全かつ有望であり、Leuprorelin の SBMA 患者に対する有効性・安全性を評価し、適応拡大に必要なデータを得る「TAP-144-SR (3M) の球脊髄性筋萎縮症患者に対する第 III 相二重盲検比較試験 (JASMITT)」を計画し、治験開始に必要な準備作業を行った。

#### 6. 研究発表