

Banno H, Adachi H, Katsuno M, Suzuki K, Atsuta N, Watanabe H, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Mutant androgen receptor accumulation in SBMA scrotal skin: A pathogenic marker. *Ann Neurol* 59: 520-526, 2006.

Katsuno M, Adachi H, Waza M, Banno H, Suzuki K, Tanaka F, Doyu M, Sobue G. Pathogenesis, animal models and therapeutics in Spinal and bulbar muscular atrophy(SBMA). *Exp Neurol*. (in press)

7. その他

特になし。

球脊髄性筋萎縮症に対する 酢酸リユープロレリン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 18 年 2 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
- (5) 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科 鈴木啓介

研究要旨

本研究を適切・円滑に実施すべく、本年度は治験組織構築のために治験業務外部委託機関（以下「CRO」とする）の公募を行い、本研究のモニタリングに係わる業務については株式会社 MIC メディカルに、監査、データマネジメント、統計解析、治験総括報告書（案）の作成に係わる業務についてはイーピーエス株式会社に業務委託を行うことが決定した。並行して本研究の実施医療機関の公募を行い、14 施設（北海道大学病院 佐々木秀直、東北大学病院 青木正志、自治医科大学附属病院 中野今治、千葉大学大学院医学研究院 服部孝道、東京医科歯科大学医学部附属病院 水澤英洋、東京大学医学部附属病院 山本知孝、国立病院機構相模原病院 長谷川一子、新潟大学脳研究所 西澤正豊、浜松医科大学附属病院 宮嶋裕明、名古屋大学大学院医学系研究科 祖父江元、神戸大学医学部附属病院 荻田典生、鳥取大学医学部附属病院 中島健二、長崎大学医学部・歯学部附属病院 辻野彰、熊本大学大学院医学薬学研究部 内野誠）で本研究を実施することが決定した。その他の業務についても、プロジェクトマネージャー業務はシミック CRC 株式会社に業務委託を行うことが決定した。

1. 目的

本研究を適切・円滑に実施するための組織構築。

2. 方法

CROの公募：モニタリング、監査、データマネジメント、統計解析、治験総括報告書（案）の作成に係わる業務を、日本医師会治験促進センターによる公募の後、主任研究者、治験薬提供者及び治験促進センターからなる選定会議を開催し、申込みのあった中から企業の中から選定することとした。公募期間は平成18年2月1日から平成18年2月14日、公募方法は治験促進センターのウェブサイトへの応募方法等の掲載とした。なお、選定にあたっては、次の点に留意することとした。

- ・医師主導治験に対する理解が深いことが望ましいこと。
- ・承認申請を行う治験薬提供者による企業治験での委託経験を踏まえること。
- ・データマネジメント～統計解析～治験総括報告書（案）の作成は一連の業務であるため、業務委託先を1社にすることが望ましいこと。
- ・より効率的な治験実施体制の構築のため、業務委託先は少ない方が望ましいこと。

実施医療機関の公募：平成 18 年 2 月 1 日から平成 18 年 3 月 14 日の期間、日本医師会治験促進センターにて公募後、登録可能な症例数および治験審査委員会の実施回数を基準に選考を行った。本治験の実施を検討中の医療機関を対象とした説明会を平成 18 年 2 月 14 日に行った。

その他の業務：プロジェクトマネージャー業務、登録センター業務、治験の検査業務（血液検査・

遺伝子検査・病理検査)を、日本医師会治験促進センターと協議のうえ委託することを決定した。

3. 結果

日本医師会治験促進センターによる公募において、イーピーエス株式会社、シミック株式会社及び有限会社 CRO メディポートからの申込みがあったが、モニタリングに関する業務の受託希望者がなかった。そのため、日本医師会治験促進センターが過去の医師主導治験でモニタリングに関する業務に応募した東京 CRO 株式会社及び株式会社 MIC メディカルに当該業務の委託可能性を打診し、モニターの派遣が可能であるという株式会社 MIC メディカルからの追加申込み(平成 18 年 3 月 9 日)を受付けた。

平成 18 年 3 月 15 日に日本医師会治験促進センター、主任研究者および治験薬提供者が選定会議を開催した。応募に際して提出された「治験業務委託申込書」を基に、費用の妥当性や経験などを考慮し選定を行った。モニタリングに関する業務については、医師主導治験での受託実績はないものの、治験促進センターによる委託可能性の打診時に医師主導治験への理解が深いことが確認されており、企業治験においても評価が高いことより、モニターの派遣ではなくモニタリングの委託とすることを条件(モニタリングの品質管理を業務委託先に実施させる)に MIC メディカルを選定することとした。監査に関する業務は、当該業務において、医師主導治験での受託実績を有していること、企業治験においても評価が高いこと、データマネジメント、統計解析及び治験総括報告書(案)の作成を委託することを考慮し、イーピーエスを選定することとした。データマネジメント、統計解析及び治験総括報告書(案)の作成に関する業務は、当該業務において、医師主導治験での受託実績はないものの、他の業務の受託実績を有していること、企業治験においても評価が高いことより、イーピーエスを選定することとした。平成 18 年 3 月 23 日、選定した 2 社(イーピーエス株式会社、株式会社 MIC メディカル)に対して日本医師会治験促進センター、主任研究者が面談を行った。業務を委託するにあたり特に問題がないことを確認したうえで、本研究のモニタリングに係わる業務については株式会社 MIC メディカルに、監査、データマネジメント、統計解析、メディカルライティングに係わる業務についてはイーピーエス株式会社に業務委託を行うことが決定した。

日本医師会治験促進センターの大規模治験ネットワークに登録されている医療機関に対し、本研究への参加を希望する実施医療機関の公募を行った。それと並行して、本研究への参加を検討中の医療機関を対象とした説明会を平成 18 年 2 月 14 日に行った。この説明会には全国の 18 医療施設から、合計 33 名の参加者があり、本治験の計画に至った経緯、非臨床試験の結果、第 II 相臨床試験の試験概要と結果、および本研究の実施計画書の解説、治験実施に関する実務内容などにつき主任研究者と分担研究者から説明し、引き続き質応答を行った。応募のあった 17 施設に対し、日本医師会治験促進センターと主任研究者により、登録可能な症例数および治験審査委員会の実施回数を基準に選考を行い、14 施設(北海道大学病院 佐々木秀直、東北大学病院 青木正志、自治医科大学附属病院 中野今治、千葉大学大学院医学研究院 服部孝道、東京医科歯科大学医学部附属病院 水澤英洋、東京大学医学部附属病院 山本知孝、国立病院機構相模原病院 長谷川一子、新潟大学脳研究所 西澤正豊、浜松医科大学附属病院 宮嶋裕明、名古屋大学大学院医学系研究科 祖父江元、神戸大学医学部附属病院 荻田典生、鳥取大学医学部附属病院 中島健二、長崎大学医学部・歯学部附属病院 辻野彰、熊本大学大学院医学薬学研究部 内野誠)で本研究を実施することを決定した。

プロジェクトマネージャー業務は、日本医師会治験促進センターと主任研究者との間で協議を行い、費用の妥当性や経験などを考慮しシミック CRC 株式会社に業務委託を行うことが決定した。登録センター業務、治験の検査業務(血液検査・遺伝子検査・病理検査)は、業務の適正な実施可能性、費用の妥当性などを考慮し業務委託する機関を決定する予定である。

4. 考察

CRO については、モニタリングに係わる業務については株式会社 MIC メディカルに、監査、データマネジメント、統計解析、治験総括報告書(案)の作成に係わる業務についてはイーピーエス株式会社に委託することが決定した。2 社に分割することになったが、業務的には問題ないと推測される。

実施医療機関の公募により 14 施設が決定した。いずれの施設も神経内科の専門施設であり、陰囊皮膚生検や嚥下造影など本研究に必要な検査の実施体制にも問題はなく、本研究の実施医療機関として適切であると判断した。

その他の業務として、プロジェクトマネージャー業務はシミック CRC 株式会社に委託することが決定した。モニタリング、監査、データマネジメント、統計解析、治験総括報告書(案)の作成に係わる業務を委託する CRO とは異なるが、相互に秘密保持契約を締結することで業務的には問題な

いと推測される

5. 結論

CRO の公募により、本研究のモニタリングに係わる業務については株式会社 MIC メディカルに、監査、データマネジメント、統計解析、治験総括報告書（案）の作成に係わる業務についてはイーピーエス株式会社に業務委託を行うことが決定した。また、実施医療機関の公募により、14 施設（北海道大学病院 佐々木秀直、東北大学病院 青木正志、自治医科大学附属病院 中野今治、千葉大学大学院医学研究院 服部孝道、東京医科歯科大学医学部附属病院 水澤英洋、東京大学医学部附属病院 山本知孝、国立病院機構相模原病院 長谷川一子、新潟大学脳研究所 西澤正豊、浜松医科大学附属病院 宮嶋裕明、名古屋大学大学院医学系研究科 祖父江元、神戸大学医学部附属病院 荻田典生、鳥取大学医学部附属病院 中島健二、長崎大学医学部・歯学部附属病院 辻野彰、熊本大学大学院医学薬学研究部 内野誠）で本研究を実施することが決定した。その他の業務として、プロジェクトマネージャー業務はシミック CRC 株式会社に業務委託を行うことが決定した。

6. 研究発表

本年度発表はない。

7. その他

特になし。

厚生労働科学研究費補助金
治験推進研究事業
テガフル・ギメラシル・
オテラシルカリウム配合カプセル剤
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

「切除不能遠隔転移を有する食道がんに対する ティーエスワンの第Ⅱ相試験」に関する研究

所 属 国立がんセンター東病院 内視鏡部
研究者 大津 敦
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

分担研究者

- (1) 静岡県立静岡がんセンター消化器内科 朴 成和
- (2) 国立がんセンター中央病院第一領域外来部 濱口哲弥

研究要旨

ティーエスワン(TS-1)の食道がんへの保険適用承認を目指した医師主導治験の計画立案およびその実施体制整備を、独立行政法人医薬品医療機器機構との簡易相談・対面助言を通して行った。同機構側の助言に基づき、臨床的に最も意義のある化学放射線療法(TS-1+シスプラチン+放射線照射)の第Ⅰ/Ⅱ相試験として計画し、現在最終プロトコールの作成と医師主導治験実施体制整備を進めている。

1.目的

ティーエスワン(テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤:TS-1)は5-fluorouracil(5-FU)のプロドラッグであるテガフルに、5-FUの分解酵素であるDPDの拮抗阻害剤であるギメラシルと消化管毒性の軽減作用を有するオテラシルカリウムを配合した経口抗がん剤である。本剤はすでに胃がん、頭頸部がんでの承認申請試験で静注5-FUを上回る高い抗腫瘍効果と安全性が認められ注目されている薬剤であり、さらにシスプラチンとの併用で極めて良好な成績が胃・頭頸部がんでは認められており有望視されている薬剤であるが、食道がんに対しては本剤の試験が行われておらず現時点でわが国での保険適用がない。

本研究は、食道がんに対するTS-1の保険適用承認申請を前提とした医師主導治験を計画・立案し、同時に実施体制を整えることを目的とした。

2.方法

現在国内で最も質の高い研究者主導臨床試験を展開しているJapan Clinical Oncology Group(JCOG)のシステムを利用して、プロトコール作成および医師主導治験実施体制の整備を行った。実際のプロトコールのデザインおよび医師主導治験実施体制に関しては、独立行政法人医薬品医療機器機構(PMDA)での対面助言を行い、その助言に基づいている。

3.結果

当初は、食道がん遠隔転移症例に対するTS-1単剤の第Ⅱ相試験として計画していたが、平成17年5月のPMDAとの簡易面談で、本試験のデザインではTS-1の有効性を評価することが難しいという助言があり、再度研究者およびJCOGで試験デザインの検討を行った。その結果、本剤が食道がんでの保険適用承認を得た後に、最も臨床的に意義が高くかつ患者数も多いと考えられる化学放射線療法への組み入れを行うデザインへ変更することとした。具体的には、現在の標準治療である5-フルオロウラシル(5-FU)+シスプラチン(CDDP)+放射線照射の5-FUをTS-1に置き換えて治療成績の向上を目指すTS-1+CDDP+放射線照射同時併用の第Ⅰ/Ⅱ相試験を計画することとした。対象例は最も症例数の多いstageⅡ-Ⅲとし、primary end pointはCR率に設定。プロトコールコンセプトのJCOG内での承認を得た後、平成17年12月にPMDAの対面助言を受け、主に試験デザインとJCOGでのモニタリング体制についてPMDAとの意見交換を行った。その内容に基づき最終プロトコールをJCOGデータセンターの協力のもとに作成中であり、まもな

く JCOG でのプロトコル審査に入る予定である。目標症例数は 75 例、で全研究期間 3 年を予定している。また、モニタリングに関しては JCOG での中央モニタリング+抜き打ちの施設訪問モニタリングで対応することで PMDA 側の基本的な了解を得ており、その体制を JCOG 内で整備中である。監査に関しては企業(大鵬薬品工業)側で実施する予定とした。さらに、現在施設内の医師主導治験実施体制構築にむけて多数の標準業務手順書を作成中である。

4. 考察

PMDA との簡易相談により、当初の試験デザインの変更を行ったが、その際に最も考慮したことは、TS-1 導入により臨床的に最も利益が得られるものは何かという点である。当初は、遠隔転移症例に対する TS-1 単剤での第 II 相試験で保険適用承認を取得し、その後に化学放射線療法への導入を目指す道筋を考えていた。しかし、遠隔転移例で化学療法単独で行う対象例は少なく、この対象例では姑息的な治療の位置づけであり、5-FU を本剤に置き換えても臨床的なインパクトは低いものと判断した。化学放射線療法はすでに非外科的治療の標準治療として位置づけられており、外科手術に匹敵する成績も得られていることから、すでに実臨床で広く用いられている治療法である。特に stage II-III は対象症例が最も多く、現在の標準である 5-FU+CDDP+放射線照射を上回る成績が得られれば、臨床的に極めて大きなインパクトがあると考えられる。また、TS-1 は経口剤としての利便性を有しているとはいえ、5-FU を上回る成績が示されなければ、臨床的な有用性は低いと考え、このようなデザインへの変更を行った。対象症例は、遠隔転移例で行うよりもはるかに多くの症例登録が可能であることから、研究の実現性は高いと考えている。

一方、医師主導治験実施体制(モニタリング、安全性情報、監査など)については、種々の問題を残すものの PMDA との面談により JCOG での実施が可能であると判断している。今後医師主導治験を国内で広く実施することを考慮すると、JCOG のような研究者主導臨床試験グループで遂行することは極めて重要な意義を持つと考えている。今回の研究を通じて JCOG 内に医師主導治験実施体制を整備し、今後多数の治験を実施して行くことが国内でのがん治療成績向上に大きな貢献をもたらす可能性がある。

5. 結論

TS-1 の食道がんへの保険適応拡大を目指した医師主導治験を PMDA からの助言をもとに計画・立案を行い、同時に JCOG 内での実施体制整備を進めた。医師主導治験として、臨床的に大きなインパクトを与える可能性がある。

6. 研究発表

特になし。

7. その他

特になし。

「切除不能遠隔転移を有する食道がんに対する ティーエスワンの第Ⅱ相試験」に関する研究

所 属 静岡県立静岡がんセンター 消化器内科
研究者 朴 成和
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

研究要旨

食道癌に対する TS-1 の適応拡大を目指した医師主導治験を行う準備として、大鵬薬品工業、日本臨床研究グループ(JCOG)データセンターを含めて研究組織を構築し、研究計画書および標準業務手順書を作成、医薬品医療機器総合機構と事前相談を行った。

1.目的

胃癌、大腸癌、頭頸部癌、肺癌、乳癌に対して有効性を示し、保険適応が認められている TS-1 の食道癌に対する効果、安全性を明らかにし、保険適応の承認をめざす。

2.方法

大鵬薬品工業の協力のもとに、国立がんセンター内視鏡部大津医師を調整医師として、国立がんセンター中央病院、静岡県立静岡がんセンター、愛知県がんセンター中央病院および日本臨床研究グループ(JCOG)データセンターにより、JCOG 臨床試験として研究組織を構築し研究計画書を策定する。

3.結果

JCOG 運営委員会にて本試験のプロトコルコンセプトが承認され、切除可能食道癌(T2/3, N0/1, M0) に対する 5-FU 持続静注併用の化学放射線療法の第 I/II 相試験の研究計画書を作成中である。各施設でも各種業務に対する標準手順書を作成した。また、有害事象報告、モニタリング、SDV などの業務において、それぞれの施設、JCOG データセンター、大鵬薬品工業の役割分担も整理されつつある。

4.考察

上記対象での放射線化学療法において、TS-1 の有効性が示された場合には、患者数が多く、臨床的にも意義が大きいと考えられる。モニタリングおよび監査は企業主導の治験と異なり、医師主導治験の各種業務のなかでも実行が難しいと考えられるが、上記 4 施設は JCOG 消化器がん内科グループ内の施設のなかでも企業主導の治験の経験数も多く、他の医師主導治験の経験もある施設であり、施設内 CRC の quality も高く、JCOG データセンターによるセントラルモニタリングによる品質管理が可能と考えられる。

5.結論

他がん種における試験結果から、食道がんの化学療法においても S-1 は 5-FU を超える有効性が期待され、現在切除可能食道癌に対して外科的切除術に変わるオプションとして 5-FU+CDDP 併用の化学放射線療法が日常的に行われているが、S-1+CDDP とすることで治療成績の向上が期待される。

6.研究発表

該当なし。

7.その他

特記事項なし。

切除不能遠隔転移を有する食道がんに対する ティーエスワンの第Ⅱ相試験に関する研究

所 属 国立がんセンター中央病院 消化器内科
研究者 濱口 哲弥
研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

研究要旨

ティーエスワンの承認申請を目指し医師主導治験として切除不能遠隔転移を有する食道がんに対するティーエスワンの第Ⅱ相試験に関する研究を計画していたが、その後の検討により、臨床病期Ⅱ-Ⅲ(T4を除く)症例を対象とした根治的化学放射線療法(ティーエスワン+CDDP+RT)の有効性および安全性の評価を目的として、医師手動治験の形式により多施設共同で行う第Ⅰ/Ⅱ相試験へと変更し、現在、臨床試験プロトコールおよび手順書の作成などを行っているところである。

1.目的

臨床病期Ⅱ-Ⅲ(T4を除く)の食道がんを対象とした根治的化学放射線療法(ティーエスワン+CDDP+RT)の有効性および安全性の評価を行う第Ⅰ/Ⅱ相試験を医師主導治験の形式で国立がんセンター中央病院にて実施する。

2.方法

日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group; JCOG)の消化器がん内科グループの臨床試験として、国立がんセンター東病院、国立がんセンター中央病院、静岡県立静岡がんセンター、愛知県がんセンター中央病院の4施設の共同研究として行う。S-1+CDDP+RTによる化学放射線療法での食道がんにおける薬剤の至適投与量、至適投与期間はまだ確立していない。従って、用量設定部分を含んだ第Ⅰ/Ⅱ相試験として計画した。

Step 1: 臨床病期Ⅱ-Ⅲ食道がん(T4を除く)を対象にティーエスワンと cisplatin(CDDP)と放射線の併用療法の最大耐用量(MTD)、用量制限毒性(DLT)を推定し、推奨用量(RD)を決定する。

Step 2: Step 1で決定されたRDの安全性の妥当性を有害事象発生割合より評価し、さらにStep 1のRDを合わせた全適格例での complete response(CR)割合を算定する。

Primary endpoint は完全奏効割合、Secondary endpoints は全生存期間、無増悪生存期間、有害事象とする。

3.結果

平成 17 年 9 月 24 日に JCOG 運営委員会でプロトコールコンセプトが承認された。12 月 22 日に医薬品医療機器総合機構で治験相談を行った。現在、JCOG データセンターとともにプロトコールおよび治験遂行に必要な手順書を作成しているところである。

4.考察

食道がんに対する化学療法および化学放射線療法では 5-FU+cisplatin(CDDP)が標準レジメンとして使用されている。5-FU 系経口抗がん剤であるティーエスワンの承認申請を目指し医師主導治験として本研究を計画した。5-FU をティーエスワンに変更はすることにより、単に経口抗がん剤の利便性を求めているのではなく、さらなる治療成績の向上を目指している。本研究計画を提出した時は、切除不能遠隔転移を有する食道がんに対するティーエスワンの第Ⅱ相試験に関する研究としていたが、下記①～④の理由により、臨床病期Ⅱ-Ⅲ(T4を除く)症例を対象とした根治的化学放射線療法(ティーエスワン+CDDP+RT)の有効性および安全性の評価を目的として、医師手動治験の形式により多施設共同で行う第Ⅱ相試験に変更し、

現在、臨床試験プロトコルおよび手順書の作成などを行っているところである。

①化学放射線療法が行われている病期としては、臨床病期 II-III(T4を除く)が最も対象患者数が多い。ここでティーエスワンが5-FUを上回る効果を示せば、ベネフィットが得られる対象も多い。

②基礎的な研究からティーエスワンは放射線照射と併用することで、5-FUを超える効果が示唆されている。再発・遠隔転移例、術後補助療法例に対する化学療法での評価より、化学放射線治療の方が5-FUをティーエスワンに替えるベネフィットが大きいと考えている。

③ティーエスワン内服のコンプライアンスの悪い病期、重篤な有害事象の発生頻度の高い病期、すなわち臨床病期III(T4)・IVAの局所進行例は、ティーエスワンの評価が難しく承認申請を目的とした試験における対象としては不適切である。

④ティーエスワンが承認された場合、最も使用する頻度が高い臨床病期は、本試験の対象の病期 II-III(T4を除く)である。

5.結論

今回、臨床病期 II-III(T4を除く)症例を対象とした根治的放射線療法(ティーエスワン+CDDP+RT)の第I/II相試験を医師主導型治験の形式にて国立がんセンター中央病院において開始に向けプロトコルおよび手順書作成などの準備を進めている。

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
L-アルギニン

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

MELAS に対する L-アルギニン治療の治験研究

所 属 久留米大学医学部小児科

研究者 古賀 靖敏

研究期間 平成 17 年 4 月～平成 18 年 3 月

分担研究者

- (1) 国立成育医療センター治験管理室 中村 秀文
- (2) 国立成育医療センター神経内科 岡 明
- (3) 東京女子医科大学小児科 中野 和俊
- (4) 千葉県こども病院第一内科 田辺 雄三
- (5) 久留米大学大学院医学研究科バイオ統計センター 森川 敏彦

研究要旨

小児期に脳卒中様症状を来す MELAS は、日本のミトコンドリア病の中で最も頻度の高い病型であり、適切な治療法が開発されなければやがて死に至る難治性進行性疾患である。しかしながら、世界的に見て本症の特効薬的治療法の開発は未だなされていない。申請者は、MELAS の脳卒中急性期治療および脳卒中発作寛解期における発作予防として、L-アルギニン療法が非常に有効である事を報告した。本研究では、MELAS 患者における L-アルギニン療法の治験研究を医師主導治験としてすすめ、最終的に治療適応の承認を取得する事を目的とした。平成 17 年度は、治験プロトコールを作成し、レジストリー調査を行い、医薬品医療機器機構の対面助言相談を 2006 年 5 月 9 日に行うに至った。今後は、第Ⅲ相治験研究として、平成 18 年度可及的早期に全国拠点病院での治験を実施する予定である。

1.目的

MELAS 患者における L-アルギニン療法の治験研究を医師主導治験としてすすめ、最終的に治療適応の承認を取得する事である。このため、今年度は、治験プロトコールを作成し、十分な数のエントリー症例をリクルートし、適応症を得られるだけの可能な治験研究計画を策定し、第Ⅲ相治験として実施するための機構承認を得ることである。

2.方法

自由研究で得られた MELAS の脳卒中急性期治療および脳卒中発作寛解期における発作予防研究のデータを基に、日本の疫学調査を加味し、実施可能なプロトコール作成を行った。会議には、今まで蓄積された臨床研究を基盤とし、臨床医、臨床薬理学者、バイオ統計学者に協力いただき、あらゆる可能性を踏まえて、最適と考えられるプロトコール作成を行った。また、種々の評価項目に対する妥当性、感度、特異度を含めた検討も行った。

3.結果

作成したプロトコールの要点を以下に示す。Ⅰ．急性期静注療法（MELAS の脳卒中様発作急性期の治療目的）では、開発のフェーズ：第Ⅲ相、対象疾患：脳卒中様発作症状を発現して 6 時間以内の MELAS 患者で、MELAS の診断基準（厚生労働省研究班平成 17 年 3 月）を全て満たすもの、目的：脳卒中様発作症状を発現している MELAS 患者に対して、可能な限り早期に L-アルギニン製剤 5-10mL/kg を点滴静注し、脳卒中様症状の消失に対する有効性（臨床症状の改善）及び安全性（副作用、臨床検査値異常変動）を検討し、L-アルギニン製剤の効能効果に MELAS の急性期治療薬を追加承認する、治験デザイン：2 重盲検ランダム化試験、投与期間：脳卒中様急性期に静注する 1-2 時間、投与後の観察期間：静注後 2 時間迄の評価、最終観察日：投与から 24 時間の症状調査、治験期間：脳卒中様発作発現前調査：1 日、治療期：静注後 24 時間までの調査、治験薬の投

与方法：初回投与は脳卒中様発作発現後、可能な限り早期（遅くとも 12 時間以内）に投与を開始する。10% L-アルギニン溶液 5 mL/kg もしくはプラセボを末梢静脈より 1 時間かけて点滴静注する。ただし、投与速度は 200mL/h を上限とする。原則として 1 回単回投与で 2 時間以内とする。投与終了後 2 時間で発作急性期症状の消失がみられない場合、追加投与する。追加投与については、投与終了後 2 時間で発作急性期症状の消失がみられない場合、10% L-アルギニン溶液（実薬）5 mL/kg を 2 時間かけて投与する。有効性の評価項目：主要：投与終了 2 時間後の脳卒中様発作症状の改善の有無とし副次：①投与終了後の一日までの脳卒中様発作症状の推移、②特殊検査（血中アルギニン、血中シトルリン、乳酸、ピルビン酸、血中 NOx、c-GMP、ADMA）の推移、③画像検査（CT、MRI、SPECT、MRS など）とした。安全性の評価項目：副作用発現率は、因果関係を否定できない有害事象（自覚症状・他覚症状等の発現又は悪化、臨床検査値異常変動）の発現頻度とした。II. 発作寛解期の内服療法（MELAS の脳卒中様発作寛解期の治療）では、対象疾患：脳卒中様発作を起こした事がある MELAS 患者で、MELAS の診断基準を（厚生労働省研究班平成 17 年 3 月）を全て満たすものを対象とした、目的：脳卒中様発作症状を繰り返す MELAS 患者の発作寛解期に対して、L-アルギニン製剤を内服し、その発作予防および重症度軽減に対する有効性及び安全性（副作用、臨床検査値異常変動）を検討し、L-アルギニン製剤の効能効果に MELAS の脳卒中様発作予防の寛解期治療薬を追加承認する。治験デザイン：2 重盲検交叉比較試験、投与期間：脳卒中様発作寛解期の MELAS 患者に 1 - 2 年間、投与後の観察期間：投与中の評価、最終観察日：投与全期間が終了する日、治験薬の投与方法：観察期間：4 週間の観察期間を設け、この期間はプラセボを投与する、投与量及び投与方法：ランダム化に割り付けられた第 1 薬の内服投与量は、内服 2 時間後の血漿中 L-アルギニン濃度が 100 μ mole/L を下回らない様に 0.2 g (0.02-0.5 g) /kg/day の範囲で調節する。内服は分 3 とし、毎食後に服薬する、投与開始時期：発作寛解期で観察期間終了後、可能な限り早期に投与を開始する、投与期間：内服開始後 1 年間経過観察する、有効性の評価項目：主要：MELAS ストロークスケール並びにミトコンドリア脳筋症の重症度分類につき評価する事とした。

4. 考察

1) 症例数の問題。オーファン疾患という事で、限られた症例でいかに有効性を証明するかが問題となった。MELAS 患者でも頻回に脳卒中様発作を示す患者は全国でも 30 症例以下と推測されており、且つ、そのような患者ではすでに L-アルギニンの内服治療が行われていた。また、このような患者では、L-アルギニンの内服を中止する同意が得られず（発作の危険性が増加する事）、さらに、L-アルギニン内服中止後一週間で脳卒中様発作を来し死亡した症例も有ることから、倫理面での配慮もあり、実施可能性を含めたプロトコルの作成に苦慮した。結果的には、L-アルギニン服薬既往の無い症例、および新規症例に限り、内服治験を開始する事とした。また、L-アルギニン服薬の有無に関わらず、脳卒中様発作急性期の症例が見いだされた場合、急性期のプロトコルを行うこととした。2) 有効性の評価。急性期静注プロトコルでは、脳卒中様発作に由来する頭痛、吐き気に関しては、visual rating scale で、痙攣、視野異常、意識障害に関しては rating scale で行うこととした。内服プロトコルでは、MELAS ストロークスケール、ミトコンドリア脳筋症の重症度スケール、片頭痛の MIDAS スケールで判定する事とした。3) プラセボ。判別不能性として、急性期静注プロトコルでは、生理食塩水を使用する事とした。また、内服プロトコルでは、顆粒剤に独特の苦みがあり、同様のプラセボを作成することが困難である。カプセルに入れる場合も、医薬品としての安定性、溶解性試験が必要である。しかし、本治験では、薬物の血漿中の濃度測定を行うことで、大きな問題にならないと考えた。

5. 結論

上記プロトコルに、機構相談後の変更を経て、平成 18 年度可及的早期に全国治験を行う予定である。

6. 研究発表

【総説】

1. 古賀靖敏、Povalko Nataliya：片頭痛とミトコンドリア遺伝子異常。日本臨床 2005；63(10)：

1720-1726.

2. 古賀靖敏、八ツ賀秀一：ミトコンドリア異常症、けいれん・意識障害を起こす疾患の治療・管理のポイント. 小児内科 2006 ; 38(2) : 443-447.
3. 古賀靖敏：筋疾患の病態と診断、治療戦略の最前線－Ⅲ治療戦略／ミトコンドリアミオパチー. 小児科診療 2006 ; 69(4) (in press)

【論文】

1. Povalko N, Zakharova E, Rudenskaia G, Akita Y, Hirata K, Matsuishi T, Koga Y: A new sequence variant in mitochondrial DNA associated with high penetrance of Russian Leber hereditary optic neuropathy. Mitochondrion 2005; 5(3):194-199.
2. Ueki I, Koga Y, Povalko N, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Fukiyama R, Matsuishi T: Mitochondrial tRNA gene mutation in patients having mitochondrial disease with lactic acidosis. Mitochondrion 2006 Feb;6(1):39-48.
3. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Fukiyama R, Ishii M, Matsuishi T: Endothelial dysfunction in MELAS was improved by L-arginine supplementation. Neurology 2006 (in press)

【講演会】

1. 古賀靖敏：ミトコンドリア脳筋症（特に MELAS）の治療法開発. 第 4 回東北代謝異常症治療研究会. 2005.6.17 (仙台)
2. 古賀靖敏：MELAS に対する L-アルギニン療法. 厚生労働科学研究研究成果等普及啓発事業(松田班)「小児薬物療法の新たな展開をもとめて」. 2005.12.9 (東京)
3. 古賀靖敏：血管内皮機能不全と脳卒中－新規治療法の開発を目指して－. 第 11 回阪神小児神経筋疾患研究会. 新阪急ビルスカイルーム. 2006.2.25 (大阪)

【学会発表】

1. 古賀靖敏、秋田幸大、西岡淳子、ポバルコ ナタリヤ、八ツ賀秀一、松石豊次郎：MELAS の血管内機能不全と L-アルギニン療法の長期効果. 第 108 回日本小児科学会. 2005.4.22-24 (東京)
2. 西岡淳子、古賀靖敏、秋田幸大、八ツ賀秀一、松石豊次郎：SPM-SPECT 法による MELAS 脳卒中様発作急性期の脳血流量の検討. 第 108 回日本小児科学会. 2005.4.22-24 (東京)
3. 秋田幸大、古賀靖敏、西岡淳子、八ツ賀秀一、松石豊次郎：老化モデルマウス (Klotho kl/kl マウス) のエネルギー産生機能異常の解析. 第 108 回日本小児科学会. 2005.4.22-24 (東京)
4. 古賀靖敏、秋田幸大、西岡淳子、八ツ賀秀一、松石豊次郎：MELAS の脳卒中発作および血管内皮機能不全に与える L-アルギニン内服治療の長期効果. 第 47 回日本小児神経学会. 2005.5.19-21 (熊本)
5. 秋田幸大、西岡淳子、古賀靖敏、松石豊次郎：老化モデルマウス (Klotho Kl/kl マウス) の腎・骨格筋におけるミトコンドリア機能解明. 第 47 回日本小児神経学会. 2005.5.19-21 (熊本)
6. 西岡淳子、秋田幸大、古賀靖敏、松石豊次郎：MELAS 脳卒中様発作急性期の脳血流の定性的解析. 第 47 回日本小児神経学会. 2005.5.19-21 (熊本)
7. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Matsuishi T: L-arginine therapy in MELAS. 18th World Congress of Neurology. 2005.11.5-11 (Sydney, Australia)
8. Povalko N, Zakharova E, Rudenskaia G, Akita Y, Hirata K, Matsuishi T, Koga Y: A new sequence variant in mitochondrial DNA associated with high penetrance of Russian Leber hereditary optic neuropathy. 18th World Congress of Neurology. 2005.11.5-11 (Sydney, Australia)
9. 古賀靖敏、秋田幸大、西岡淳子、八ツ賀秀一、松石豊次郎：MELAS における L-アルギニン療法. 第 48 回日本先天代謝異常学会. 2005.11.16-18 (熊本)
10. Koga Y, et al: MELAS and L-arginine therapy. 1st Congress of Asian Society for Pediatric Research. 2005.11.24-26 (Tokyo, Japan)
11. Nishioka J, Koga Y, et al: Inappropriate cerebral circulation in MELAS was improved by L-arginine supplementation. 1st Congress of Asian Society for Pediatric Research. 2005.11.24-26 (To

kyo, Japan)

12. Akita Y, Koga Y, et al: Mitochondrial energy metabolism in Klotho kl/kl mice. 1st Congress of Asian Society for Pediatric Research. 2005.11.24-26 (Tokyo, Japan)
13. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Ishii M: MELAS and L-arginine therapy. International Conference on Mitochondria and Life 2005. 2005.14-17 (Tokyo, Japan)

厚生労働科学研究費補助金
治験推進研究事業
沈降不活化インフルエンザワクチン
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

沈降不活化インフルエンザワクチンの健康成人を対象とした二重 盲検群間比較試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験）に関する研究

所 属 国立病院機構 三重病院
研究者 神谷 齊
研究期間 平成 17 年 11 月～平成 18 年 3 月

分担研究者

- (1) 国立感染症研究所 感染症情報センター 岡部 信彦
- (2) 国立国際医療センター 国際疾病センター 工藤 宏一郎

研究要旨

新型インフルエンザ流行に備え、感染拡大の防止と社会・経済機能の破綻に至らせないための基本的な対応方針の一つとして、新型インフルエンザワクチンの開発が急務とされている。

そこで、新型インフルエンザが出現した際に速やかにワクチン製造できるよう事前に製造承認を得ることを目的として、沈降不活化インフルエンザワクチンの健康成人を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験の治験実施計画を作成した。また日本医師会がその治験ネットワークを活用し、本ワクチンの臨床開発に関与することは国民福祉、さらには危機管理上、非常に意義あることと考えられるため、治験実施に際しての実施体制についても検討した。

1.目的

新型インフルエンザウイルスの出現の可能性が高まり、出現の際には老若男女を問わず広く国民に重大な健康被害を及ぼすインフルエンザパンデミックに至る可能性が懸念されている。新型インフルエンザウイルスに対して、現製法のインフルエンザ HA ワクチンでは十分な効果が期待できないとの報告があり、アルミニウムアジュバントを用いた沈降不活化ワクチンが開発され、ワクチン製造会社による第Ⅰ相試験が実施されている。

本研究では、健康成人志願者を対象とした、沈降不活化インフルエンザワクチンの第Ⅱ/Ⅲ相試験の治験実施計画書を作成する。

2.方法

健康成人志願者を対象とした、沈降不活化インフルエンザワクチンの免疫原性及び安全性を検討するための実施計画を作成するにあたり、本ワクチンの特徴、使用の必要性などを勘案し、ワクチン製造会社が計画・実施する第Ⅰ相試験に関する情報並びに従来実施されているワクチンの臨床試験の実施計画を参考に、実施計画を作成することとした。また、治験実施に際して、日本医師会の治験ネットワークを活用するなど、実施体制についても検討することとした。

3.結果

①研究体制

新型インフルエンザウイルスという特殊性を考慮し、国立感染症情報センター感染症情報センター一長岡部信彦氏、並びに健康成人を対象とする臨床試験であることを考慮し、国立国際医療センター国際疾病センター一長工藤宏一郎氏を分担研究者とした。

②実施計画

第Ⅱ/Ⅲ相試験の実施計画作成に先立ち、ワクチン製造会社が計画・実施する第Ⅰ相試験に関する情報を収集した。

対象は 20 歳以上 65 歳以下の健康成人とし、パンデミック時に本ワクチン接種を優先的に求めら

れる社会機能維持者及び医療関係者に対して自発的な参加を呼びかける。

用法用量について、投与は2回、投与間隔は3週±7日とする。

その他の項目について、第Ⅰ相試験に関する情報並びに従来実施されているワクチンの臨床試験の実施計画を参考に、計画の骨子を作成した。

③実施体制

本治験は、日本医師会治験促進センター大規模治験ネットワークに登録されている医療機関で実施されるものであり、登録されている治験ネットワークを活用することも考慮し、実施施設の選定を行うこととした。

4. 考察

先行する第Ⅰ相試験が開始されたが、結果が得られていない時点での実施計画作成であり、骨子の作成までとなった。次年度では、年度初頭に得られる予定の第Ⅰ相試験成績を勘案して第Ⅱ/Ⅲ相試験の実施計画を作成するとともに、症例報告書、同意説明文書、治験薬概要書等を作成し、速やかな治験実施につなげる予定である。

5. 結論

沈降不活化インフルエンザワクチンの健康成人を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験の治験実施計画を作成した。また治験実施に際しての実施体制についても検討した。

6. 研究発表

なし

厚生労働科学研究費補助金
治験推進研究事業
メシル酸イマチニブ・ヒドロキシカルバミド
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

成人膠芽腫に対するイマチニブとヒドロキシカルバミドの併用療法に関する研究

所 属 国立がんセンター中央病院脳神経外科

研 究 者 渋井壮一郎

研究期間 平成 18 年 2 月～平成 18 年 3 月

分担研究者

- (1) 国立がんセンター中央病院脳神経外科 成田善孝
- (2) 国立がんセンター中央病院脳神経外科 宮北康二
- (3) 国立がんセンター中央病院通院治療センター 藤原康弘
- (4) 国立がんセンター中央病院薬物療法部 佐藤暁洋
- (5) 国立がんセンター中央病院臨床試験管理・推進室 後澤乃扶子

研究要旨

極めて予後不良である再発膠芽腫に対し、イマチニブ及びヒドロキシカルバミドの併用療法を実施するための第Ⅲ相試験を行い、その有効性・安全性を確認する。本年度は、そのプロトコール作成のための体制を構築し、プロトコールコンセプトを検討した。

1.目的

前治療として手術および放射線療法が施行され、かつ1レジメン以上の化学療法による治療を受けたことのある再発または治療抵抗性の成人膠芽腫患者を対象として、イマチニブ及びヒドロキシカルバミドの併用療法の有効性及び安全性を確認する。

2.方法

再発または治療抵抗性の成人膠芽腫患者を対象として、イマチニブ及びヒドロキシカルバミドの併用療法を実施するための体制を構築し、プロトコールコンセプトの検討を行う。

3.結果

1) 試験治療