

臨床病期Ⅱ/Ⅲ(T4)を除く食道がんに対する S-1+CDDP を同時併用する化学放射線療法第Ⅰ/Ⅱ相試験に関する研究

所 属 国立がんセンター東病院 通院治療部
研究者 大津 敦
研究期間 平成 19 年 4 月～平成 20 年 3 月

分担研究者

(1) 国立がんセンター東病院 通院治療部 大津 敦

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行った。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)第Ⅰ/Ⅱ相試験として計画。Japan Clinical Oncology Group(JCOG)でのプロトコール審査、参加施設での倫理審査委員会の承認、治験届けを行い、平成 19 年 5 月より登録を開始した。第Ⅰ相試験部分のレベル 1 に 6 例を登録し、用量制限毒性 2 例にみられたが、治験調整委員会で検討しプロトコール規定どおりレベル 2 へ移行することとなった。

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・頭頸部がんでも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)での対面助言を受け、その助言に基づいている。また、JCOG 内に治験調整委員会を組織し、安全性情報の管理やモニタリングなどの対応を行っている。

3.結果

PMDA の助言に基づき、TS-1+CDDP+放射線照射同時併用第Ⅰ/Ⅱ相試験を計画した。対象例は最も症例数の多い stage II-IIIとし、primary end point は CR 率に設定。目標症例数は 75 例、で全研究期間 3 年を予定。プロトコールコンセプトの JCOG 内での承認を得た後、平成 18 年度に JCOG プロトコール審査委員会での審査へ提出し、一次・二次審査を経て平成 19 年 2 月に承認を取得後、参加 4 施設での倫理審査、PMDA への治験届け提出を経て平成 19 年 5 月より登録を開始した。第Ⅰ相試験部分のレベル 1 に 6 例登録。用量制限毒性が 2 例に認められたが、治験調整委員会で検討結果、プロトコール改訂を行った上でのレベル 2 への移行を行うことで決定し、現在各施設の倫理委員会でプロトコール改訂の審査中である。

また、上記の作業と並行して治験実施体制の整備も行っている。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 内で整備した。さらに、JCOG 内および参加 4 施設での各種標準業

務手順書 (SOP) の整備、治験薬の供給・管理、監査および最終総括報告書に関する各企業側との契約締結も終了した。モニタリングに関しては JCOG データセンターが主体となっており、監査に関しては大鵬薬品工業、最終総括報告書は (株) ナイフィックス社に委託契約を行っている。すでにレベル 1 の症例に関しては全例施設モニタリングと監査を行っている。

4. 考察

食道がんに対する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、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。本年度は症例の登録を開始し、第 I 相試験部分のレベル 1 に 6 例の登録を行った。うち 2 例で用量制限毒性が発生したが、本治験で組織した治験調整委員会で治療効果の確定を待って検討した結果、減量規定やコース開始規準を中心としたプロトコル改訂を行った上でレベル 2 へ移行することと決定し、現在施設の倫理審査委員会で審査中である。

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。すでに JCOG 内でのモニタリング体制および監査の外部委託など、実施への準備は完了し、施設内の治験実施に関する SOP 作成も終了している。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。

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 内での治験実施体制整備を行った。平成 19 年より登録を開始し、症例のモニタリングも行っている。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とともに JCOG での体制整備は今後の医師主導治験活性化に大きな役割を果たすものとする。

6. 研究発表

1. Yamada Y, Tahara M, Miya T, Satoh T, Shirao K, Shimada Y, Ohtsu A, Sasaki Y, Tanigawara Y. Phase I/II study of oxaliplatin with oral S-1 as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2008,Mar 98(6): 1034-8.
2. Takeuchi S, Ohtsu A, Doi T, Kojima T, Minashi K, Mera K, Yano T, Tahara M, Muto M, Nih ei K. A retrospective study of definitive chemoradiotherapy for elderly patients with esophageal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2007,Dec 30(6): 607-11.
3. Boku N, Ohtsu A, Nagashima F, Shirao K, Koizumi W. Relationship between expression of vascular endothelial growth factor in tumor tissue from gastric cancers and chemotherapy effects: comparison between S-1 alone and the combination of S-1 plus CDDP. *Jpn J Clin Oncol*. 2007,Jul 37(7): 509-14.
4. Hosokawa A, Sugiyama T, Ohtsu A, Doi T, Hattori S, Kojima T, Yano T, Minashi K, Muto M, Yoshida S. Long-term outcomes of patients with metastatic gastric cancer after initial S-1 monotherapy. *J Gastroenterol*. 2007,Jul 42(7): 533-8.

7. その他

特になし。

治験の実施に関する研究 [S-1]

所 属 愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部

研究者 室 圭

研究期間 平成 19 年 4 月 1 日～平成 20 年 3 月 31 日

<研究要旨>

臨床病期Ⅱ/Ⅲ（T4を除く）食道癌に対する S-1+CDDP を同時併用する化学放射線療法の第Ⅰ/Ⅱ相試験を日本臨床腫瘍グループ(JCOG)の多施設共同医師主導治験として行うこと。目的が達成されれば現在未承認である S-1 の食道癌への適応拡大申請も併せて行う。

1. 目的

第Ⅰ相部分：臨床病期（c-stage）Ⅱ/Ⅲ（T4を除く）食道癌患者を対象に、S-1 と cisplatin（CDDP）と放射線照射同時併用療法の最大耐容量（MTD）、用量制限毒性（DLT）を推定し、推奨用量（RD）を決定する。

第Ⅱ相部分：第Ⅰ相部分で決定された RD の安全性を有害事象発生割合より評価し、さらに第Ⅰ相部分にて RD レベルに登録された患者を含めた全適格例における完全奏効（CR）割合を算定する。

2. 方法

JCOG 消化器がん内科グループの参加施設である、国立がんセンター中央病院、東病院、静岡県静岡がんセンター、愛知県がんセンター中央病院の 4 施設での多施設共同、非盲検、非ランダム化、オープン試験の第Ⅰ/Ⅱ相試験を行って評価する。

3. 結果

平成 19 年度は全体で第Ⅰ相部分レベル 1 である 6 例の症例登録が行われた。Cisplatin は 75mg/m² を Day1、29 投与、放射線は、1.8Gy/回を 28 回照射する。S-1 については、第Ⅰ相試験部分レベル 1 にて、60mg/m²/Day を day1-14、29-42 にて投与した。6 例中 2 例に用量制限毒性が認められた。1 例は血液毒性の回復遅延による 2 コース目開始の 8 日以上延期、もう一例は、Grade3 食欲不振ならびに、血小板低下、白血球減少による S-1 休薬期間が 8 日以上になった例である。総じて毒性は許容される範囲であったが、血液毒性、特に血小板減少が予想よりも遷延する内容となっていた。6 例中 2 例の DLT であるため、レベル 2（S-1 を 80mg/m²/Day）へ移行し、安全性を検討する予定であるが、2 コース目の毒性が強くなるおそれがあるため、減量規定についてプロトコル改訂を加え、被験者の安全性を配慮した形でレベル 2 での治療を実施する予定である。

4. 考察

平成 19 年度より開始し、平成 20 年度はレベル 2 への患者登録を行う。全体では 6 例の症例登録を予定している。レベル 2 にて DLT 症例が 2 例以下の場合には、レベル 2 を推奨用量とし、第Ⅱ相試験への移行を行う。レベル 2 にて DLT 症例が 3 例以上の場合には、レベル 1 の用量において、第Ⅱ相試験を行うこととなる。推奨用量の決定は、毒性の内容、期間などについて十分に検討を行って判断する。

5. 結論

平成 19 年度より試験開始、現在も進行中であり、結論は未定である。

6. 研究発表

未発表である。

7. その他

特になし。

治験の実施に関する研究 [S-1] に関する研究

所 属 国立がんセンター中央病院 第一領域外来部
研究者 加藤 健
研究期間 平成 19 年 4 月～平成 20 年 3 月

分担研究者
なし

研究要旨

臨床病期 II, III 食道癌に対して S-1 と cisplatin と放射線同時併用療法における最大耐容量を決定し、推奨用量を決定する。また、推奨用量における有効性と安全性の評価を目的として、医師主導治験の形式により多施設共同研究第 I/II 相試験の実施計画書を作成した。また、施設 IRB 提出、承認を終え、治験実施体制を構築した。

1. 目的

臨床病期 II, III 期食道癌に対して S-1 と cisplatin と放射線同時併用療法における最大耐容量を決定し、推奨用量を決定する。また、推奨用量における有効性と安全性の評価を目的として、医師主導治験の形式により多施設共同研究第 I/II 相試験を実施する。

2. 方法

第 I 相試験部分では、臨床病期 II, III 期食道癌に対して S-1 と cisplatin と放射線同時併用療法における最大耐容量を決定し、推奨用量を決定する。また、第 II 相試験部分において、推奨用量における有効性と安全性の評価を行う。第 I 相試験部分での主要評価項目は各投与レベルでの DLT 発生割合、副次評価項目は有害事象発生割合、第 II 相試験部分での主要評価項目は、完全奏効割合、副次評価項目は全生存期間、無増悪生存期間、有害事象発生割合とし、計画書を作成した。有害事象の評価には RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor) ガイドライン日本語訳 JCOG 版を、有害事象の評価には CTC-AE v3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0) 日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いる。

本試験では、試験への登録、試験に関するデータ管理、CRF 作成、説明同意文書の作成および治験届けの規制当局への提出業務を日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) データセンター (データセンター長: 福田治彦) へ依頼した。

3. 結果

1) 予定症例数と試験期間

本試験において、臨床病期 II, III 期食道癌に対する期待完全奏効割合を 80%、閾値奏効割合を 63.75% とすると、症例数 73 例にて検出力 90% 以上、片側 α エラー 5% 以下を維持可能である。よって、若干の不適合例を見込み、予定登録症例数 75 例とする。国立がんセンター中央病院における臨床病期 II, III 期食道癌患者は年間 30 例程度である。多施設共同研究であることを考慮し、登録期間 2 年、追跡期間 1 年、総研究期間 3 年にて集積可能と判断した。

2) 本試験における S-1、Cisplatin、放射線の用量について

本試験は、現在同じ対象に行われている 5-FU+Cisplatin+放射線療法の 5-FU を経口抗癌剤である S-1 へ置き換えるため、標準的投与量と同様に Cisplatin は $75\text{mg}/\text{m}^2$ を Day1、29 投与、放射線は、 $1.8\text{Gy}/\text{回}$ を 28 回照射する。S-1 については、第 I 相試験部分にて、 $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{Day}$ を day1-14、29-42 よりスタートさせ、登録した 6 例中用量制限毒性が 2 例以下であれば、 $80\text{mg}/\text{m}^2$ へ増量ののち、推奨用量を決定する。6 例中用量制限毒性が 3 例以上に認められた場合、 $40\text{mg}/\text{m}^2$ へ減量し、さらに 6 例症例を追加する。最終的に決定された推奨用量において、第 II 相試験部分を行い、第 I 相試験部分と併せた 75 例について完全奏効割合を検証する。

3) 重篤な有害事象の規制当局への報告について

重篤な有害事象が発生した場合には、治験責任医師より治験調整委員会へ報告を行い、治験調整委員会において「薬事法第 80 条の 2 第 6 項」および「薬事法施行規則第 273 条」に基づき規制当局への報告の必要性の判断及び報告を行う。

4) S-1、Cisplatin の提供について

S-1 については商品名ティーエスワンとして、大鵬薬品工業株式会社より治験用薬剤として無償提供を受ける。Cisplatin については、治験薬ではなく、治験併用薬として、各実施医療機関にて採用されているものを用いる。

5) 治験審査ならびに承認

臨床試験実施計画書を平成 19 年 2 月 7 日に当院治験審査委員会へ審査を申請し、平成 19 年 2 月 26 日の治験審査委員会において倫理的・科学的妥当性及び実施の適否について審議を受け、承認を得た。

6) 第 I 相試験レベル 1 の実施

当施設より 2 症例、全体で 6 症例を登録し、レベル 1 について評価を行った。DLT を 2 例に認め、それぞれ「化学放射線療法 2 コース目の開始規準をみたまさず 8 日以上経過」1 例、「治療休止期間が 8 日以上」を 1 例であった。前者は Day35 となっても白血球が $2000/\mu\text{l}$ を超えず、後者は、食欲不振 G3、白血球減少 G3、血小板 G3 が連続して認められたため、S-1 の休薬期間が 8 日以上となった症例である。その他の症例でも、1 例に発熱性好中球減少 G3、好中球減少に伴う 2 コース目開始の遅延を認めた。途中で完全奏効が得られないと判断された 1 例を除いて、追加化学療法 2 コースまで投与することが可能であり、比較的コンプライアンスは保たれていた。

プロトコール規定により、レベル 2 へ用量を増量し、6 例の症例登録を行う予定である。

4. 考察

現在までに報告されている 5FU/CDDP/RT (50.4Gy) の報告では、G3 以上の白血球減少 63%、G3 以上の好中球減少 44%、G3 以上の血小板減少 19% に対し、この 6 例では白血球減少は 66.7%、好中球減少は 50% に対し、血小板減少を 33.3% と比較的認めた。6 例での解析であり断定的なことはわからないが、血液毒性が本試験の一番重要な毒性であると考えられた。化学放射線 2 コース目開始時に血液毒性が認められる症例に対しては、2 コース目の用量を減少して投与を行い、被験者の安全を担保しつつ、レベル 2 において安全性の評価を行うことが妥当であると考えられた。

5. 結論

臨床病期 II/III (T4 を除く) 食道癌に対する S-1+CDDP を同時併用する化学放射線療法の第 I/II 相試験を開始した。第 I 相レベル 1 部分 6 例実施し、2 例の DLT を認めた。規定に従い、レベル 2 における安全性の評価を行う予定であるが、血液毒性に配慮し、プロトコール改訂を行い、あらたに減量規準を定めた上で行う。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 [S-1]

所 属 国立がんセンター東病院 通院治療部
研究者 大津 敦
研究期間 平成 19 年 4 月～平成 20 年 3 月

分担研究者

(1) 国立がんセンター東病院 通院治療部 大津 敦

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行った。独立行政法人医薬品医療機器機構の助言に基づき、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、プロトコール作成およびその Japan Clinical Oncology Group での審査、参加施設での倫理審査、治験届けを経て平成 19 年 5 月より登録開始。第 I 相試験部分のレベル 1 に 6 例を登録し(当院から 4 例登録)、用量制限毒性 2 例にみられたが、治験調整委員会で検討しプロトコール改訂後にレベル 2 へ移行することとなった。

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、遂行することを目的としている。

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。本治験は TS-1+CDDP+放射線照射同時併用の第 I/II 相試験を計画した。対象例は最も症例数の多い stage II-III とし、primary end point は CR 率に設定。目標症例数は 75 例、で全研究期間 3 年を予定している。

3.結果

各施設倫理審査委員会での承認および治験届け提出後、平成 19 年 5 月より登録を開始。第 I 相試験部分のレベル 1 に 6 例登録。安全性評価期間中に骨髄抑制に伴う用量制限毒性が 2 例に認められた。レベル 2 への移行を行うかどうか迷う状況であったため、最終効果判定結果を待った。その結果 6 例中 3 例の CR にとどまっていたため治験調整委員会で検討結果、コース治療開始規準や減量規準に関するプロトコール改訂を行った上でのレベル 2 への移行を行うことで決定し、効果安全性評価委員会での承認を得て、現在各施設の倫理委員会でプロトコール改訂の審査中である。また、第 I 相試験部分ではすでに JCOG からの施設訪問モニタリングおよび企業からの監査も受けている。当院および試験全体としても特に大きな問題は生じていない。

なお、当院からは 4 例の登録を行い、2 例で CR を得ている。用量制限毒性を 2 例でみているが、いずれも骨髄抑制の遷延による 2 コース目治療開始時期の遅延と休薬によるものであり、重篤化はしていない。

4.考察

本治験は TS-1 の食道がんへの保険適用拡大を目指した医師主導治験であり、将来的には現在の標準である 5-FU+CDDP+放射線照射との比較試験を計画している。各施設の倫理審査承認および治験届けを経て平成 19 年 5 月より登録を開始している。第 I 相試験部分レベル 1 に 6 例の登録を行い、安全性に関する評価とレベル移行の可否について判定を行った。用量制限毒性が 2 例に発生し、レベル移行に関して慎重を要する状況であったため、最終効果判定が確定するまで判断を待った。その結果 6 例中 3 例の CR にとどまったため(想定では 6 例中 4-5 例の CR)、治験調整委員会での検討のうえ、レベル 2 への移行を決定した。ただし、レベル 1 の状況からレベル 2 への移行およびコンプライアンスに関しての懸念があることから、2 コース目移行のコース開始規準および減量規準の内容を一部改訂することとし、効果安全性評価委員会の承認を得て現在施設倫理審査委員会で審査中である。

以上の経緯のため当初 6 ヶ月程度で予定した第 I 相試験部分に 1 年間を要してしまった、今後第 II 相試験への展開を考える上では非常に重要な部分であるため、見極めにより慎重を期している。レベル 2 以上の増量は計画していないため、レベル 2 での評価期間は 6 ヶ月程度でおさまるものと予想している。当初の計画より試験の進行が遅れているため、症例登録のより迅速化を各施設に徹底するとともに当施設でも最大限の努力を払う予定である。

5.結論

TS-1 の食道がんへの保険適用拡大を目指し TS-1+シスプラチン+放射線照射の第 I / II 相試験を計画し、JCOG での審査、参加施設での倫理審査、治験届けを経て平成 19 年 5 月より登録開始。第 I 相試験部分のレベル 1 に 6 例登録(当院から 4 例登録)を行っている。用量制限毒性 2 例にみられたが、治験調整委員会で検討しプロトコル改訂後にレベル 2 へ移行することとなった。

6.研究発表

1. Yamada Y, Tahara M, Miya T, Satoh T, Shirao K, Shimada Y, Ohtsu A, Sasaki Y, Tanigawara Y. Phase I/II study of oxaliplatin with oral S-1 as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2008,Mar 98(6): 1034-8.
2. Takeuchi S, Ohtsu A, Doi T, Kojima T, Minashi K, Mera K, Yano T, Tahara M, Muto M, Nih ei K. A retrospective study of definitive chemoradiotherapy for elderly patients with esophageal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2007,Dec 30(6): 607-11.
3. Boku N, Ohtsu A, Nagashima F, Shirao K, Koizumi W. Relationship between expression of vascular endothelial growth factor in tumor tissue from gastric cancers and chemotherapy effects: comparison between S-1 alone and the combination of S-1 plus CDDP. *Jpn J Clin Oncol*. 2007,Jul 37(7): 509-14.
4. Hosokawa A, Sugiyama T, Ohtsu A, Doi T, Hattori S, Kojima T, Yano T, Minashi K, Muto M, Yoshida S. Long-term outcomes of patients with metastatic gastric cancer after initial S-1 monotherapy. *J Gastroenterol*. 2007,Jul 42(7): 533-8.

7.その他

特になし。

治験に関する研究[S-1]

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 19 年 4 月～平成 20 年 3 月

研究要旨

臨床病期（c-stage）Ⅱ/Ⅲ食道がん（T4 を除く）を対象に S-1 と cisplatin（CDDP）と放射線照射同時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）を決定することを目的とした医師主導治験を実施した。

1. 目的

臨床病期（c-stage）Ⅱ/Ⅲ食道がん（T4 を除く）を対象に S-1 と cisplatin（CDDP）と放射線照射同時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）を決定し、RD の安全性の妥当性を有害事象発生割合より評価、さらに STEP 1 での推奨用量（RD）Level に登録された症例を含めた全適格例での complete response（CR）割合を算定する。

本試験は、食道癌に対する S-1 の効能追加の承認申請を目的とした医師主導治験である。

第 I 相部分：臨床病期（c-stage）Ⅱ/Ⅲ（T4 を除く）食道癌患者を対象に、S-1 と cisplatin（CDDP）と放射線照射同時併用療法の最大耐用量（Maximum Tolerated Dose: MTD）、用量制限毒性（Dose Limiting Toxicity: DLT）を推定し、推奨用量（Recommended Dose: RD）を決定する。

Primary endpoint：各投与レベルでの DLT 発生割合

Secondary endpoint：有害事象

第 II 相部分：第 I 相部分で決定された RD の安全性を有害事象発生割合より評価し、さらに第 I 相部分にて RD レベルに登録された患者を含めた全適格例における完全奏効（Complete Response: CR）割合を算定する。

Primary endpoint：CR 割合

Secondary endpoints：全生存期間、無増悪生存期間、有害事象

2. 方法

切除可能な胸部食道癌症例（T4 を除く臨床病期 Ⅱ-Ⅲ）に対して、S-1 40-80mg/m²/day day 1-14, 29-42, CDDP 75mg/m² day 1 & 29, 放射線療法 1.8Gy/day day 1-38 (total 50.4Gy) による化学放射線療法を行い、有効性と安全性を検討する。

3. 結果

平成 19 年 3 月 27 日、自施設での倫理審査委員会で検討され「修正の上の承認」となり、4 月 11 日に承認された。治験への登録が開始となり、治験体制の構築を行いながら数名の候補患者のスクリーニングを実施し、ご説明も行ったが、除外基準に抵触している等で登録には至らなかった。

4. 考察

医師主導治験の実施について、企業主導治験との相違について検討を行い、GCP を遵守し、治験を遂行するための、自施設内の基盤整備をおこなった。スクリーニングは実施したが、症例登録には至らなかった。

現在、Phase I / レベル 2 の実施に向けて、プロトコルの改訂がされている段階であり、倫理審査委員会への申請の準備と共に、今後も積極的に治験を遂行していく。

5. 結論

本年度は症例患者の登録には至らなかったが、今後も今後も引き続き、適格症例のスクリーニングを実施し、契約症例数の完遂を目指したい。また、GCP 及びプロトコルを遵守して治験を遂行していきたい。

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19年度 総括研究報告書

社団法人日本医師会

平成20（2008）年4月

MELAS に対する L-アルギニン治療（AJA030/AJA001）の治験研究

所 属 久留米大学病院小児科
研究者 古賀靖敏
研究期間 平成 19 年 4 月～平成 20 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) 東京女子医科大学小児科 中野 和俊
- (3) 千葉県こども病院神経科 新井 ひでえ
- (4) 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
- (5) 東京大学医学系研究科生物統計学／疫学・予防保健学 大橋 靖雄

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 の脳卒中様発作急性期治療および脳卒中様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。本研究は、平成 17 年 5 月に 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計画研究として承認された。平成 18 年度は、治験プロトコルを作成後、医薬品医療機器機構の対面助言相談を平成 18 年 5 月 9 日に行い、その結果、平成 18 年 12 月 14 日に医薬品第Ⅱ相試験終了後相談の議事録を受け取った。その後、平成 19 年 3 月に治験説明会を行ったが、重篤な疾患であるが故に、プラセボを設定することに IRB の承認が得られず、かつ、予定したエントリー数の確保が困難となり、オープン試験への研究デザインの変更を余儀なくされた。このため、平成 20 年 1 月 29 日に再度機構での前相談を行い、静注試験についての多施設オープン試験の承認を得た。また、経口試験に関しては、稀少疾患でありかつ、実薬を服薬していない患者エントリー数が 10 名を満たさないため、臨床研究とあわせての評価法でその有効性を判断することとなった。今後は、第Ⅲ相治験研究として、平成 20 年 3 月 14 日で治験実施施設の公募を終え、平成 20 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の調整研究事業としてすすめるために、実現可能性を踏まえたプロトコルの作成を行う。このために、機構相談で指摘された部分を改変した治験プロトコルを作成し、共同研究施設の IRB 承認が得られるようなものを完成する。

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、プラセボを設定しない治験デザインとして実施可能性を考え新たにプロトコル作成を行った。この場合、MELAS 患者が如何に重症かを実際の疫学調査で示す必要があった。限られた症例数の治験データから出来得る限り正確な評価を導き出す為に、自然歴の研究データが重要であり、コホート研究を行った。これらの結果を踏まえて、プラセボなしのオープン試験での治験デザインを機構に提案した。

3.結果

1) プラセボ対照二重盲検比較試験での治験説明会

平成 18 年 12 月の機構における事前相談終了を受けて、平成 19 年 3 月に治験説明会を行った。その時、プロセボを使用することに関する倫理的問題も指摘されたが、治験ということもあり、プラセボ対照試験は一旦了承された。

2) 各治験協力施設での IRB 不承認

実際、アルギニンがこれだけ国内で広く使用されており、現在では MELAS 急性期発作の一般的治療法になりつつある現時点で、プラセボ対照試験にすることの倫理面での問題、患者のリスクを考えた場合、レスキューに配慮してあるものの現行の治験デザインは承認できないとの意見が多く、IRB 委員から寄せられた。この結果、IRB 不承認となれば、治験実施が出来ないため、プラセボ無しのオープン試験の形で治験デザインを再検討し、再度機構相談に望む事になった。

3) MELAS の実体を明確にするためのコホート研究

世界でも MELAS の自然歴の疫学報告はなく、コホート研究が必要になった。このため、2002 年に続けて、2007 年に MELAS の自然歴、生存曲線を明確にするための疫学研究を行った。2002 年に策定したミトコンドリア病の重症度スコアをもとに、全国アンケートを行った。二次アンケートおよび文献調査により MELAS の自然歴の検討を行った。二次アンケートは、回収率 40.2%であり、96 名、男女比 52:44 と有意差は認めなかった。18 歳未満群および 18 歳以上群では、平均発症年齢 9.0 歳と 32.2 歳、診断時年齢 11 歳と 33.6 歳、平均死亡年齢 15.0 歳と 40 歳であり、18 歳未満群で有意に重症であった。死亡例は、18 歳未満群 17 例 (男:女=10:9) と 18 歳以上群 3 例 (すべて女性) であった。Kaplan-Mayer の生存曲線では、50%死亡は 18 歳未満群で 24.5 年、18 歳以上群では症例が少なく算出できなかったが、18 歳未満群は 18 歳以上群に比べ 3.219 倍早く死亡する事がわかった。文献調査では、111 編 131 名、男女比 65:66 と有意差は認めなかった。18 歳未満群および 18 歳以上群では、平均発症年齢 8.2 歳と 31.2 歳、診断時年齢 12 歳と 35.7 歳、平均死亡年齢 18.9 歳と 41.5 歳であり、18 歳未満群で有意に重症であった。Kaplan-Mayer の生存曲線では、50%死亡は 18 歳未満群で 17.0 年、18 歳以上群では 42 年、18 歳未満群は 18 歳以上群に比べ 1.339 倍早く死亡する事がわかった。

4) 重症度スケールの評価尺度の妥当性

厚生労働科学研究班で策定したミトコンドリア病重症度スコアに沿って、二次アンケートによって得られた情報から、後方視的にスコアを確認した。その結果、18 歳未満群では、18 歳以上群に比較して経時的経過で有意にかつ急速に重症度が悪化していた。

5) 静注試験・経口試験デザインの変更

①急性期脳卒中様発作に対する静注試験

脳卒中様発作発来した 6 時間以内の急性期に、主要評価項目を確認した後、被験薬又は対照薬 5.0mL/kg を 1 時間かけて点滴静注する。この場合、L-アルギニンとしての投与量は 0.5 g/kg となる。主要評価項目は「静注終了後 2 時間の脳卒中様発作症状の改善・非改善」とする。具体的には、脳卒中様発作の代表的な症状である「頭痛」「嘔気・嘔吐」の症状を主要評価項目とした。頭痛は、VAS スケールで評価し、2 cm 以上の改善であった場合に効果ありと評価する事とした。VAS の長さは 10 cm とし、「頭痛がひどくて耐えられない」を最悪値とする。低年齢などの理由により、被験者自身が VAS に記録できない場合は、保護者が代わりにチェックしてよい事とした。また、既存データとの整合性を考え、頭痛の程度を「0:なし, 1:軽度, 2:中等度, 3:高度」の 4 段階でも判定する。判定基準を以下に示す。0:頭痛なし, 1:頭痛はあるが、「口をあけてください」「手や足を動かしてください」といった医師の指示に従うことができる。2:頭痛があり、「口をあけてください」「手や足を動かしてください」といった医師の指示に完全に従うことができない。3:頭痛がひどく、声をかけても寝たままでも反応しない。

嘔吐の程度は、既存データとの整合性を考え、「0:なし, 1:あり」の 2 段階で判定する。この場合、実際には吐瀉物がなくても、嘔吐症状が顕著であれば「あり」としてよい。VAS の長さは 10 cm とし、「激しい吐き気を感じる, または嘔吐あり」を最悪値とする。低年齢などの理由により、被験者自身が VAS に記録できない場合は、保護者が代わりにチェックしてよい事とした。

②脳卒中様発作寛解期に対する内服試験

過去に脳卒中様発作を発現したことのある 3243 変異を有する MELAS 患者で、かつ、L-アルギニン経口製剤で治療されていないもの、かつ卒中様臨床所見の判定が可能な患者を対象とする。内服試験は、発作の予防および重症度の改善に関する有効性を検証する事が目的である。主要評価項目は MELAS ストロークスケールとする。試験治療の期間は「2年間」とする。L-アルギニンの投与量は 1 日あたり 0.3 g/kg を基本とし、これを 1 日 3 回に分けて毎食後に服薬する。統計手法: MELAS ストロークスケールについては、投与期間 1 年間での累積スコアを評価対象とする。

評価方法: 「MELAS ストロークスケール」で統計学的有意差が認められた場合は、L-アルギニン経口製剤が有効な治療であると結論する。

6) 機構における事前相談

上記変更を踏まえて、平成 20 年 1 月 29 日機構での事前相談を行った。この結果、急性期試験のデザインが承認された。経口試験では、だれが診ても効果に疑いのない様な結果であれば良いとの判断が得られた。アルギニンの血漿中濃度と発作の関係、既存データでの内服症例でのデータ集積が大切と思われた。

4. 考察

1) プラセボ対照二重盲検比較試験での実施可能性なし

治験説明会とその後の IRB 委員との経緯で、現行のアルギニンの公知の事実を踏まえて、プラセボ対照試験を行うことが、承認できないということになった。これに従い、治験デザインを差し戻し提案する事になった。

2) MELAS の自然歴の確認

コホート研究の結果、MELAS は非常に重篤な進行性疾患であることが解った。特に 18 歳未満で発症する小児型 MELAS は、成人型に比較してより重篤であることが明確になった。このため、より早期の治験開発研究が望まれた。

3) 重症度スケールの評価尺度の妥当性

厚生労働科学研究班で策定したミトコンドリア病重症度スコアに沿って、二次アンケートによって得られた情報から、後方視的にスコアを確認した。その結果、18 歳未満群では、18 歳以上群に比較して経時的経過で有意にかつ急速に重症度が悪化していた。

3) 静注療法および内服療法の治験デザインの策定

静注試験を中心に治験を開始し、内服試験に関してもデータを収集しながら治験を行う必要性を感じた。

5. 結論

MELAS の自然歴を検証し、MELAS が重症かつ難治性進行性疾患であることが浮き彫りになった。治療方法の開発を早急にしなければ、多くの患者が死亡又は寝たきりとなる事が判明した。1 日も早い治療法開発が望まれる。医薬品医療機器総合機構の承認を得て、本年度は、急性期試験を中心に治験を実施する予定である。このため、平成 20 年 3 月 14 日に治験協力施設の公募を締切り、3 月 21 日に治験協力施設を決定した。16 機関からエントリー希望があり、その中から 14 機関の選定を行った。その結果、23 名のエントリーが確定した。実際の治験でその有効性の評価を行うことになった。

6. 研究発表

1. 古賀靖敏：MELAS の L-アルギニン療法. Annual Review 2007 神経 p233-245. 中外医学社（東京）2007 年 1 月発行
2. 古賀靖敏：先天性ミオパチー、小児科学 第 3 版 2008 年（印刷中）
3. 古賀靖敏：筋緊張の異常. 小児科診療 増刊号 症候からみた小児の診断学 2007 ; 70 : 532-535.
4. 古賀靖敏：世界に先駆けたミトコンドリア脳筋症の治療開発. 難病と在宅ケア 2008（印刷中）
5. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Katayama K, Matsuishi T: MELAS and L-arginine therapy. Mitochondrion 2007 Feb-Apr;7(1-2):133-139.
6. Indo HP, Davidson M, Yen HC, Suenaga S, Tomita K, Nishii T, Higuchi M, Koga Y, Ozawa T, Majima HJ: Evidence of ROS generation by Mitochondria in cells with impaired electron transport chain and mitochondrial DNA damage. Mitochondrion 2007 Feb-Apr;7(1-2):106-118.
7. Tanaka M, Nishigaki Y, Fuku N, Ibi T, Sahashi K, Koga Y: Therapeutic potential of pyruvate therapy for mitochondrial diseases. Mitochondrion 2007;7(6):399-401.
8. Nishioka J, Akita Y, Yatsuga S, katayama K, Matsuishi T, Ishibashi M, Koga Y: Inappropriate intracranial hemodynamics in the natural course of MELAS. Brain Dev. 2008;30:100-105.
9. Koji Hirata, Yukihiko Akita, Nataliya Povalko, Junko Nishioka, Shuichi Yatsuga, Toyojiro Matsuishi and Yasutoshi Koga: Effect of l-arginine on synaptosomal mitochondrial function.

**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 (H5N1株)
平成19年度 総括・分担研究報告書**

社団法人日本医師会

平成20（2008）年4月

沈降不活化プレパンデミック全粒子インフルエンザワクチンの健康小児を対象とした臨床試験

所 属 独立行政法人 国立病院機構 三重病院

研究者 神谷 齊

研究期間 平成19年12月～平成20年3月

分担研究者

なし

研究要旨

新型インフルエンザに対する沈降不活化インフルエンザワクチン（財団法人阪大微生物病研究会製：BK-PIFA、社団法人北里研究所製：KIB-PIA）は、医師主導治験として実施した臨床試験成績等に基づく承認申請の結果、本年10月に製造販売承認を得ている。しかしながら、承認審査において、先の臨床試験で対象とされなかった集団での検討が必要とされており、その中に小児集団での情報収集が求められている。そのため、小児に対する当該ワクチンの有効性・安全性を検討するための医師主導治験を計画し、当該治験を適正かつ円滑な実施を可能とするための体制を構築した。

1. 目的

小児に対する当該ワクチンの免疫原性及び安全性を検証するため、健康小児を対象とした医師主導治験を実施する。本研究においては、当該治験を適正かつ円滑に実施するための治験実施体制を構築・管理するとともに、治験薬提供者の小児に対する当該ワクチンの製造販売承認取得を支援することを目的とする。

2. 方法

当該治験は、非盲検・無作為割付・多施設共同・医師主導治験であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則並びに薬事法、同施行令、同施行規則、GCP省令及びGCP省令に関連する通知を遵守して実施することとした。なお、当該治験の実施は、平成20年度（治験実施予定期間：平成20年4月～平成20年12月）を予定しており、平成19年度は治験の実施に必要な体制整備を実施することとした。

3. 結果

以下の事項を実施することにより、平成19年度中に治験計画届書の提出が完了し、平成20年度からの治験の実施に必要な体制が構築された。

1) 医師主導治験に係る各種手順書の作成支援

自ら治験を実施する者は、治験実施計画書の作成、治験薬の管理、副作用情報等の収集、記録の保存その他の治験の実施の準備及び管理に係る業務の手順書を作成しなければならない。また、多施設共同治験において、業務の均質化という観点からは全実施医療機関で同一の手順書を使用することが望ましい。そのため、医師主導治験専用ホームページを開設し、当該治験で使用する各種手順書の雛形を掲載することで各実施医療機関での作成を支援した。

2) 各実施医療機関の自ら治験を実施する者からの業務受諾

当該治験は多施設共同治験であり、各実施医療機関の自ら治験を実施する者は治験実施計画

書の解釈その他治験の細目について調整する業務を治験調整医師に委嘱することができる。そのため、前述の手順書に従い、独立行政法人 国立病院機構 三重病院 中野貴司とともに治験調整医師として各実施医療機関の自ら治験を実施する者と治験調整業務委嘱書及び治験調整業務委嘱受諾書を取り交わし、業務を受諾した。

3) キックオフミーティングの開催

当該治験の実施にあたり、当該治験の実施体制、治験推進研究事業の事務手続き、具体的な業務内容等を確認するため、キックオフミーティングを開催した。

4) 治験実施計画書等の作成支援

当該治験は多施設共同治験であり、1つの治験実施計画書に基づいて複数の実施医療機関で治験を実施するが、治験実施計画書作成の責任者は当該実施医療機関の自ら治験を実施する者である。そのため、医師主導治験専用ホームページを開設し、治験実施計画書を含む治験の実施に必要な文書（治験薬概要書、説明文書・同意文書（代諾者用）、アセント文書（幼児～小学校低学年用及び小学校高学年～中学生用）、症例報告書の見本、症例報告書、症例報告書の変更又は修正の手引書、健康観察日誌、治験参加カード等）の案を掲載することで各実施医療機関での作成を支援した。

5) 連名での治験計画届書の提出

当該治験は医師主導治験であるため、厚生労働大臣への治験計画届書の届出時期は治験審査委員会の開催後で、その届出には治験審査委員会の意見書、実施医療機関の長の治験の実施に関する承諾書の資料が必要となる。そのため、治験審査委員会終了後これらの資料等を速やかに収集し、各実施医療機関の自ら治験を実施する者の連名とした治験計画届書を提出した。

4. 考察

平成19年12月から本研究を開始したが、医師主導治験専用ホームページ等を活用することで、平成20年3月までに治験計画届出書を提出し、平成20年度早々に治験を開始することが可能となった。企業治験と比較して少ないヒューマンリソースでありながら速やかに治験実施体制が整備されたのは、本研究で設立した治験調整委員の管理下で作業を進めていったことによるものだと考える。

5. 結論

平成20年度は、治験調整委員会が中心となって医療機関等の治験実施体制を管理し、適正かつ円滑に当該治験を実施する。また、当該治験の結果による治験薬提供者の小児に対する当該ワクチンの製造販売承認取得を支援する。

6. 研究発表

該当なし

7. その他

該当なし

以上

健康小児を対象とした臨床試験 [沈降不活化インフルエンザワクチン]

所 属 国立病院機構 東京医療センター

研究者 岩田 敏

研究期間 平成20年1月～平成20年3月

研究要旨

BK-PIFAの健康小児に対する免疫原性及び安全性を検証するため、日本人健康小児を対象に非盲検無作為割付試験を多施設共同の医師主導治験で実施する。

なお、治験の実施は平成20年度の予定であり、平成19年度は治験の実施に必要な体制整備を実施した。その結果、平成20年度早々に治験を開始することが可能となった。

1. 目的

健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種におけるBK-PIFAの免疫原性及び安全性を検討する。

2. 方法

本治験は、非盲検・無作為割付・多施設共同・医師主導治験であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則並びに薬事法、同施行令、同施行規則、GCP省令及びGCP省令に関連する通知を遵守して実施する。治験薬（BK-PIFA）は、1mL中に有効成分NIBRG-14ウイルスをHA含量として30 μ g及びアジュバント（水酸化アルミニウムゲル）をアルミニウムとして0.3mg含有し、振り混ぜると均等に白濁する液剤である。筋肉内接種では治験薬0.25mL又は0.5mLを3週間±7日間の間隔において2回筋肉内接種し、皮下接種では治験薬0.25mL又は0.5mLを3週間±7日間の間隔において2回皮下接種する。対象は、日本人健康小児120例（全実施医療機関9施設の合計）で、被験者の年齢により投与量を次のとおり調整する。

①6カ月以上3歳未満では、まず0.25mL/回投与群20例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群15例）から開始する。0.25mL/回投与群の計20例の安全性評価の後に、0.5mL/回投与群25例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群20例）を行う。

②3歳以上7歳未満では、0.5mL/回投与群25例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群20例）を行う。

③7歳以上では、0.5mL/回筋肉内接種を行う。

免疫原性評価には「H5N1型インフルエンザウイルスに対する中和抗体価」及び「H5抗原に対するHI抗体価（ウマ血球）」を用い、本治験に組み込まれ、解析対象となるデータが全くない被験者を除いた最大の解析対象集団（Full Analysis Set）を主たる免疫原性解析対象集団とする（治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set）を用いた解析も実施する）。また、安全性評価には「有害事象及び副反応の種類、程度、持続期間及び発現割合」を用い、本治験に組み込まれ、1回以上の治験薬接種を受け、安全性に関する情報が得られた被験者のうちGCP不適合例を除いた集団とし、これを安全性解析対象集団とする。

3. 結果

治験の実施は平成20年度を予定（治験実施予定期間：平成20年4月～平成20年12月）しており、平成19年度は治験の実施に必要な体制整備を実施した。

1) 医師主導治験に係る手順書等の作成

自ら治験を実施する者は、治験実施計画書の作成、治験薬の管理、副作用情報等の収集、記録の保存その他の治験の実施の準備及び管理に係る業務の手順書を作成しなければならない。また、多施設共同治験において、業務の均質化という観点からは全実施医療機関で同一の手順書を使用することが望ましい。そのため、治験調整事務局が開設した医師主導治験専用ホームページに掲載されている案に基づいてBK-PIFA病院版の手順書等を作成した。

2) 治験調整医師への調整業務の委嘱

本治験は多施設共同治験であり、自ら治験を実施する者は、当該治験実施医療機関における当該治験

実施計画書の解釈その他治験の細目について調整する業務を治験調整医師に委嘱することができる。そのため、前述の手順書に従って独立行政法人 国立病院機構 三重病院 神谷齊及び独立行政法人 国立病院機構 三重病院 中野貴司と治験調整業務委嘱書及び治験調整業務委嘱受諾書を取り交わし、調整業務を委嘱した。

3) キックオフミーティングへの参加

治験の実施にあたり、本治験の実施体制、治験推進研究事業の事務手続き、具体的な業務内容等を確認するため、治験調整事務局が開催したキックオフミーティングにCRC等の治験関係者とともに参加した。

4) 治験実施計画書等の作成

本治験は多施設共同治験であり、1つの治験実施計画書に基づいて複数の実施医療機関で治験を実施するが、治験実施計画書作成の責任者は当該実施医療機関の自ら治験を実施する者である。そのため、治験調整事務局が開設した医師主導治験専用ホームページに掲載されている案に基づいてBK-PIFA病院版の治験実施計画書及びその他治験の実施に必要な資料(治験薬概要書、説明文書・同意文書(代諾者用)、アセント文書(幼児～小学校低学年用及び小学校高学年～中学生用)、症例報告書の見本、症例報告書、症例報告書の変更又は修正の手引書、健康観察日誌、治験参加カード等)を作成した。

5) 連名での治験計画届書の届出

本治験は医師主導治験であるため、厚生労働大臣への治験計画届書の届出時期は治験審査委員会の開催後で、その届出には治験審査委員会の意見書、実施医療機関の長の治験の実施に関する承諾書の資料が必要なる。そのため、治験審査委員会終了後これらの資料等を治験調整事務局に速やかに提出し、各実施医療機関の自ら治験を実施する者の連名とした治験計画届書の治験計画届書の可能とした。

4. 考察

平成20年1月に治験の準備を開始したが、医師主導治験専用ホームページ等を活用することで、平成20年3月中に治験計画届出書の届出を完了し、平成20年度早々に治験を開始することが可能となった。

5. 結論

平成20年度は治験を実施し、健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種におけるBK-PIFAの免疫原性及び安全性を検討する。

6. 研究発表

該当なし。

7. その他

該当なし。

以上

BK-PIFAの健康小児を対象とした臨床試験

所 属 大阪南医療センター小児科
研究者 橋爪 孝雄
研究期間 平成20年2月～平成20年3月

分担研究者

- (1) 大阪南医療センター小児科 山本 よしこ
- (2) 大阪南医療センター小児科 林 丈二

研究要旨

BK-PIFAの健康小児に対する免疫原性及び安全性を検証するため、日本人健康小児を対象に非盲検無作為割付試験を多施設共同の医師主導治験で実施する。

なお、治験の実施は平成20年度の予定であり、平成19年度は治験の実施に必要な体制整備を実施した。その結果、平成20年度早々に治験を開始することが可能となった。

1. 目的

健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種におけるBK-PIFAの免疫原性及び安全性を検討する。

2. 方法

本治験は、非盲検・無作為割付・多施設共同・医師主導治験であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則並びに薬事法、同施行令、同施行規則、GCP省令及びGCP省令に関連する通知を遵守して実施する。治験薬（BK-PIFA）は、1mL中に有効成分NIBRG-14ウイルスをHA含量として30 μ g及びアジュバント（水酸化アルミニウムゲル）をアルミニウムとして0.3mg含有し、振り混ぜると均等に白濁する液剤である。筋肉内接種では治験薬0.25mL又は0.5mLを3週間±7日間の間隔をおいて2回筋肉内接種し、皮下接種では治験薬0.25mL又は0.5mLを3週間±7日間の間隔をおいて2回皮下接種する。対象は、日本人健康小児120例（全実施医療機関9施設の合計）で、被験者の年齢により投与量を次のとおり調整する。

- ①6カ月以上3歳未満では、まず0.25mL/回投与群20例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群15例）から開始する。0.25mL/回投与群の計20例の安全性評価の後に、0.5mL/回投与群25例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群20例）を行う。
- ②3歳以上7歳未満では、0.5mL/回投与群25例（うち皮下接種群5例、筋肉内接種群20例）を行う。
- ③7歳以上では、0.5mL/回筋肉内接種を行う。

3. 考察

平成20年1月に治験の準備を開始したが、医師主導治験専用ホームページ等を活用することで、平成20年3月中に治験計画届出書の届出を完了し、平成20年度早々に治験を開始することが可能となった。

4. 結論

平成20年度は治験を実施し、健康小児を対象に筋肉内及び皮下接種におけるBK-PIFAの免疫原性及び安全性を検討する。

5. 研究発表

該当なし。

6. その他

該当なし。