

治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]

所 属 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学
研究者 宮坂 信之
研究期間 平成 20 年 4 月～平成 21 年 3 月

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膠原病・リウマチ内科学 高田 和生

研究要旨

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎に合併する間質性肺炎に対する有効性及び安全性を検討するために第 II/III 相多施設共同治験を継続した。パート A では治験全体として 2008 年度は合計 11 例登録され、2007 年 7 月よりの被験者登録累計は 21 例となった。本実施医療機関では 2008 年度に 4 例症例登録を行った。うち 1 例は登録直後に除外基準に抵触することが判明し治験参加中止となった他は治験中止なく治験終了または継続中である。倫理上大きな問題もなく治験は遂行されている。パート B は本実施医療機関では該当例はなかった。

1.目的

皮膚筋炎・多発性筋炎には間質性肺炎が高頻度に合併するが、唯一適応承認を持つ糖質コルチコイドの有効性は極めて低く、臨床の現場では免疫抑制薬が限られたエビデンスに基づき適切な用量設定もされないまま適応外で治療開始時より併用されているのが現状であり、新規治療法の開発が急務とされている。本疾患の病態に T リンパ球の強い関与が示唆されており、また T リンパ球特異的免疫抑制薬であるタクロリムスの本疾患における有効性を示唆する報告が蓄積されつつあり、したがってタクロリムスの、糖質コルチコイドとの併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎に合併する間質性肺炎に対する有効性及び安全性を検討するために第 II/III 相多施設共同治験を実施する。

2.方法

1) 治験の概要

【対象】 満 16 歳以上満 75 歳未満で、本疾患の初発または安定化後の再発のために治療を必要とする症例

【評価項目】

(主要評価項目) Overall survival

(副次的評価項目) Progression-free survival、呼吸機能検査値および動脈血ガス分析値の変動、呼吸症状の変化、ADL および QOL 指標の変動、胸部 CT 所見の変化、副腎皮質ステロイド薬用量

(安全性評価項目) 有害事象および臨床検査値異常

【治験薬および併用薬】

① タクロリムス (基準開始用量として 0.075mg/kg/日、血中濃度 5~10ng/mL の範囲で投与量調節可)

② 糖質コルチコイド (プレドニゾロン 1mg/kg/日で開始後漸減)

【デザインおよび解析方法】 タクロリムスおよび糖質コルチコイド併用の単群によるオープンラベル臨床試験 (目標解析対象例 20 例、評価観察期間 52 週) (パート A)、および糖質コルチコイドのみによる初期治療が行われた症例よりなる Historical control 群のデータ抽出 (パート B) し、両パートのデータを比較することにより、タクロリムスの本疾患における治療的位置づけを検討する

3.結果

(パート A)

治験届初回提出時、治験期間を 2009 年 12 月末日までとして申請していたため、治験薬投与期間が 12 ヶ月かかることから症例登録締め切りが 2008 年 12 月末日となっていたが、症例登録ペースにもとづき、同締め切り時で合計 16 例程度の登録となると予測されたため、全体協議の結果 13 カ月治験期間を延長することとされ、本実施医療機関においてもその手続きを行った。

治験全体では 2008 年度は合計 11 例登録され、2007 年 7 月よりの被験者登録累計は 21 例となった。本実施医療機関では 2008 年度に 4 例症例登録を行った。うち 1 例は登録直後に除外基準に抵触することが判明し治験参加中止となった。

(パート B)

本実施医療機関において該当例はなかった。

4. 考察

医師主導治験においては、治験の社会的重要性を理解した上で実施医療機関の長の理解・協力のもと、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者が連携し協力しあい、治験実施計画書および GCP を遵守し倫理面に最大限配慮して治験を遂行する必要がある。また、治験調整医師、治験中央事務局、日本医師会治験促進センターの適切なサポートも極めて重要である。その観点から、前向き研究部分（パート A）は全体としても、そして本実施医療機関においても計画にほぼ近い症例集積率が達成でき、また倫理上大きな問題もなく治験が遂行されていることは評価される。一方後ろ向き比較群データ収集部分においては症例集積に限界があり、承認申請の際の資料準備に関する更なる検討・対応を必要とする。

5. 結論

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する有効性および安全性を検討するために第 II/III 相多施設共同治験を継続した。治験実施計画書および GCP を遵守し倫理面に最大限の配慮し、治験を継続する。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]

所 属 東京大学医学部附属病院

研究者 川畑 仁人

研究期間 平成20年4月～平成21年3月

研究分担者

東京大学医学部附属病院アレルギーリウマチ内科・助教 萩野 昇
東京大学医学部附属病院アレルギーリウマチ内科・助教 田中 良一
東京大学医学部附属病院アレルギーリウマチ内科・助教 藤尾 圭志

研究要旨

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎に合併する間質性肺炎に対する有効性及び安全性を検討するために第II/III相多施設共同治験を継続した。パートAでは治験全体として2008年度は合計11例登録され、2007年7月よりの被験者登録累計は21例となった。本実施医療機関では2008年度に1例症例登録を行った。倫理上大きな問題もなく治験は遂行されている。パートBは本実施医療機関では該当例はなかった。

1. 目的

皮膚筋炎・多発性筋炎には間質性肺炎が高頻度に合併するが、唯一適応承認を持つ糖質コルチコイドの有効性は極めて低く、臨床の現場では免疫抑制薬に限られたエビデンスに基づき適切な用法用量設定もされないまま適応外で治療開始時より併用されているのが現状であり、新規治療法の開発が急務とされている。本疾患の病態にTリンパ球の強い関与が示唆されており、またTリンパ球特異的免疫抑制薬であるタクロリムスの本疾患における有効性を示唆する報告が蓄積されつつあり、したがってタクロリムスの、糖質コルチコイドとの併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎に合併する間質性肺炎に対する有効性及び安全性を検討するために第II/III相多施設共同治験を実施する。

2. 方法

1) 治験の概要

【対象】 満16歳以上満75歳未満で、本疾患の初発または安定化後の再発のために治療を必要とする症例

【評価項目】

(主要評価項目) Overall survival

(副次的評価項目) Progression-free survival、呼吸機能検査値および動脈血ガス分析値の変動、呼吸症状の変化、ADLおよびQOL指標の変動、胸部CT所見の変化、副腎皮質ステロイド薬用量

(安全性評価項目) 有害事象および臨床検査値異常

【治験薬および併用薬】

① タクロリムス (基準開始用量として0.075mg/kg/日、血中濃度5～10ng/mLの範囲で投与量調節可)

② 糖質コルチコイド (プレドニゾロン1mg/kg/日で開始後漸減)

【デザインおよび解析方法】 タクロリムスおよび糖質コルチコイド併用の単群によるオープンラベル臨床試験 (目標解析対象例20例、評価観察期間52週) (パートA)、および糖質コルチコイドのみによる初期治療が行われた症例よりなるHistorical control群のデータ抽出 (パートB) し、両パートのデータを比較することにより、タクロリムスの本疾患における治療的位置づけを検討する

3. 結果

(パートA)

治験全体では2008年度は合計11例登録され、2007年7月よりの被験者登録累計は21例となった。本実施医療機関では2008年度に1例症例登録を行った。

(パートB)

本実施医療機関において該当例はなかった。

4. 考察

医師主導治験においては、治験の社会的重要性を理解した上で実施医療機関の長の理解・協力のもと、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者が連携し協力しあい、治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限配慮して治験を遂行する必要がある。また、治験調整医師、治験中央事務局、日本医師会治験促進センターの適切なサポートも極めて重要である。その観点から、前向き研究部分 (パートA) は全体としても、そして本実施医療機関においても計画にほぼ近い症例集積率が達成でき、また倫理上大きな問題もなく治験が遂行されていることは評価される。一方後ろ向き比較群データ収集部分においては症例集積に限界があり、承認申請の際の資料準備に関する更なる検討・対応を必要とする。

5. 結論

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する有効性及び安全性を検討するために第II/III相多施設共同治験を継続した。治験実施計画書およびGCPを遵守し倫理面に最大限の配慮し、治験を継続する。

6. 研究発表

なし。

7.その他
なし。

治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]

所 属 大阪南医療センター病院アレルギー科

研究者 片田圭宣

研究期間 平成 20 年 4 月～平成 21 年 3 月

分担研究者

- | | | |
|---------------|--------|-------|
| (1) 大阪南医療センター | 臨床研究部 | 佐伯行彦 |
| (2) 大阪南医療センター | アレルギー科 | 原田芳徳 |
| (3) 大阪南医療センター | アレルギー科 | 石井泰子 |
| (4) 大阪南医療センター | アレルギー科 | 山中隆夫 |
| (5) 大阪南医療センター | 臨床研究部 | 大島至郎 |
| (6) 大阪南医療センター | リウマチ科 | 松下正人 |
| (7) 大阪南医療センター | リウマチ科 | 田中枝里子 |

研究要旨

現在でも死亡率の高い多発性筋炎、皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対してタクロリムスと副腎皮質ステロイドホルモンの併用により予後の改善をはかることができないか、その有効性および安全性を検討するために第 II/III 相多施設共同治験に継続して参加した。パート A は治験全体として 2007 年 7 月よりの累計 21 例の被験者が登録された。当実施医療機関では通算 2 例症例登録を行い、1 例ずつ治験終了または継続中である。大きな問題もなく治験は遂行されている。パート B に該当する症例は当実施医療機関では認められなかった。

1.目的

皮膚筋炎・多発性筋炎はしばしば間質性肺炎を合併する。適応承認を持つ糖質コルチコイド単独での治療では有効性が低い症例が多く、免疫抑制薬の適用外使用により救命を図られる症例が存在することが現状である。T リンパ球が病態に寄与していることが示唆されており、その活性化を抑えるタクロリムスが有効であることを示す報告があるため、タクロリムスと糖質コルチコイドの併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎に合併する間質性肺炎に対する有効性および安全性を検討するために第 II/III 相多施設共同治験を実施する。

2.方法

1) 治験の概要

【対象】 満 16 歳以上満 75 歳未満で、本疾患の初発または安定化後の再発のために治療を必要とする症例

【評価項目】

（主要評価項目） Overall survival

（副次的評価項目） Progression-free survival、呼吸機能検査値および動脈血ガス分析値の変動、呼吸症状の変化、ADL および QOL 指標の変動、胸部 CT 所見の変化、副腎皮質ステロイド薬用量

（安全性評価項目） 有害事象および臨床検査値異常

【治験薬および併用薬】

① タクロリムス（基準開始用量として 0.075mg/kg/日、血中濃度 5～10ng/mL の範囲で投与量調節可）

② 糖質コルチコイド（プレドニゾロン 1mg/kg/日で開始後漸減）

【デザインおよび解析方法】 タクロリムスおよび糖質コルチコイド併用の単群によるオープンラベル臨床試験（目標解析対象例 20 例、評価観察期間 52 週）（パート A）、および糖質

コルチコイドのみによる初期治療が行われた症例よりなる Historical control 群のデータ抽出（パート B）し、両パートのデータを比較することにより、タクロリムスの本疾患における治療的位置づけを検討する

3.結果

（パート A）

当初は、治験期間を 2009 年 12 月末日までと申請していたが、症例登録ペースにもとづいて全体協議をした結果 13 カ月治験期間を延長することとし、当実施医療機関においてもそのようにした。

全実施医療機関では 2008 年度は合計 11 例登録され、2007 年 7 月よりの被験者登録累計は 21 例となった。当実施医療機関では 2008 年度までに 2 例症例登録を行った。

（パート B）

当実施医療機関において該当例はなかった。

4.考察

医師主導治験は、従来の製薬会社主導の治験とは異なり、適応症取得による経済的効果に重点をおくものではなく、医学もしくは医療に貢献することが主眼である。疾患頻度が低くともすれば顧みられることの少くなりがちな稀少疾患について、よりよい治療法の確立をめざした治験であり、その社会的意義を十分に理解した上で当該実施医療機関の長の協力を得て、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者が連携し、高度な倫理的配慮のもとに治験を行なわなければならない。このためには、全体を統括する治験調整医師、治験中央事務局、日本医師会治験促進センターの役割は非常に重要であり治験計画全体が協調して進んでいくようしなければならない。本研究では中央からのきめ細かいサポートが供給されており、全実施医療機関が協力して、パート A が全体として大きな問題なく計画通りに達成できていることは特筆したい。パート B においては、後ろ向きの症例集積であり、歴史的コントロール群をとらなければならない稀少かつ重篤な疾患を対象とする医師主導治験を実施する上で、起こりうる事態であると思われる。承認申請の際にこのような事態をいかに克服していくか、これからの医師主導治験の課題であると考えられる。

5.結論

タクロリムス、副腎皮質ステロイドの併用による、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する有効性および安全性を検討するために第 II/III 相多施設共同治験を継続した。治験実施計画書、GCP の遵守により、他施設間で全体に協調し、倫理面に配慮している。

6.研究発表

なし。

7.その他

なし。

治験の実施に関する研究【タクロリムス水和物】

所 属 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 呼吸器・膠原病内科学分野

研究者 岸 潤

研究期間 平成20年4月～平成21年3月

研究分担者

大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	呼吸器・膠原病内科学分野	曾根 三郎
〃	地域医療学分野	谷 憲治
〃	呼吸器・膠原病内科学分野	西岡 安彦
〃	〃	青野 純典
〃	臨床薬学実務教育講座	東 桃代
〃	腫瘍内科学分野	木下 勝弘
徳島大学病院	呼吸器・膠原病内科	岸 昌美

研究要旨

皮膚筋炎、多発性筋炎に合併する間質性肺炎は重篤な疾患であり、ステロイド単独治療の有効性は極めて低い。タクロリムスは本疾患に対し、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剤治療に比べて有用性に優れていると予想される。

1. 目的

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による皮膚筋炎 (DM) (皮膚限局型皮膚筋炎 (CADM) を含む)・多発性筋炎 (PM) に合併する間質性肺炎 (IP) に対する有効性及び安全性を検討する。

2. 方法

対象はDM・PM に合併するIP の初発、または寛解・安定化後の再発のために治療を必要とする患者。タクロリムスは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、定期的に全血トランプ濃度の測定を行い調節する。副腎皮質ステロイド薬は併用可能であるが、プレドニゾロン換算で1mg/kg/日を超えない範囲で臨床的に可能である最大量を初期投与量とし、投与開始後4週間はできる限り同量を維持し、理学的所見、検査所見の改善または安定が認められれば、その後4週間に10%の割合を目安に漸減する。

評価は生存率とし、副次的評価として画像の増悪、酸素化の悪化、肺機能検査の悪化を検討する。

3. 結果

(パートA)

2007年7月に被験者登録が開始され、本実施医療機関では2007年9月に1症例目の登録を行った。順調に治験が進行し、2008年9月に52週の観察期間が終了した。観察期間中に重篤な有害事象はみられなかった。2008年1月には2症例目の登録を行ったが、同年2月25日に、サイトメガロウイルス感染を合併した間質性肺炎の増悪のため死亡された。治験薬であるタクロリムスとの関連が否定できない死亡にいたる重篤な副作用として、治験中央事務局に報告を行った。治験期間の延長を受け、本実施医療機関では2009年3月24日に追加症例の契約を行った。今後3例目を開始する予定である。

(パートB)

該当期間における対象症例の入院サマリーを検索し、適応症例1例を報告した。

4. 考察

本実施医療機関の分担症例数である2症例の登録が終了した。1例目は52週の観察期間を終了した。2例目は治療開始後1ヶ月余りで間質性肺炎の急激な悪化を認め死亡された。

5. 結論

治験期間が終了していないため結論なし。

6. 研究発表

なし。

治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]

所 属 長崎大学医学部・歯学部附属病院・第一内科

研究者 川上 純

研究期間 平成20年4月～平成21年3月

分担研究者

- (1) 長崎大学医学部・保健学科 折口 智樹
- (2) 長崎大学医学部・歯学部附属病院・第一内科 井田 弘明
- (3) 長崎大学医学部・歯学部附属病院・第一内科 中村 英樹
- (3) 長崎大学医学部・歯学部附属病院・臨床教育・研修センター 藤川 敬太
- (3) 長崎大学医学部・歯学部附属病院・第一内科 江口 勝美

研究要旨

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎に合併する間質性肺炎に対する有効性及び安全性を検討するために第Ⅱ/Ⅲ相多施設共同治験を継続した。今年度、パート A では当該施設では1症例登録を行い、治験を継続中で、倫理上大きな問題もなく治験は遂行されている。有効性も認められている。パート B では当該施設では1症例を登録した。

1.目的

皮膚筋炎・多発性筋炎には間質性肺炎が高頻度に合併する。この病態に関する免疫抑制剤の使用状況は適応外で治療開始時より併用されているのが現状である。その中ではタクロリムスの有効性を示唆する報告が蓄積されつつあり、タクロリムスの、糖質コルチコイドとの併用による、皮膚筋炎・多発性筋炎に合併する間質性肺炎に対する有効性及び安全性を検討するために第Ⅱ/Ⅲ相多施設共同治験が実施されている。当該施設でもパート A ならびにパート B への症例登録を試みた。

2.方法

治験の概要

【対象】 満 16 歳以上満 75 歳未満で、本疾患の初発または安定化後の再発のために治療を必要とする症例

【評価項目】

(主要評価項目) Overall survival

(副次的評価項目) Progression-free survival、呼吸機能検査値および動脈血ガス分析値の変動、呼吸症状の変化、ADL および QOL 指標の変動、胸部 CT 所見の変化、副腎皮質ステロイド薬用量

(安全性評価項目) 有害事象および臨床検査値異常

【治験薬および併用薬】

- ① タクロリムス（基準開始用量として 0.075mg/kg/日、血中濃度 5～10ng/mL の範囲で投与量調節可）
- ② 糖質コルチコイド（プレドニゾン 1mg/kg/日で開始後漸減）

【デザインおよび解析方法】

タクロリムスおよび糖質コルチコイド併用の単群によるオープンラベル臨床試験（目標解析対象例 20 例、評価観察期間 52 週）（パート A）、および糖質コルチコイドのみによる初期治療が行われた症例よりなる Historical control 群のデータ抽出（パート B）し、両パートのデータを比較することにより、タクロリムスの本疾患における治療的位置づけを検討する。

3.結果

パート A では初発の 1 症例を登録した。経過は良好で、かつ、治験を継続中で、倫理上大きな問題もなく治験は遂行されている。有効性も認められている。パート B では適格と考える 1 症例を登録した。

4.考察

医師主導治験においては、治験の社会的重要性を理解した上で実施医療機関の長の理解・協力のもと、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者が連携し協力しあい、治験実施計画書および GCP を遵守し倫理面に最大限配慮して治験を遂行する必要がある。当該施設でも関係各部署の協力で、パート A での治験の遂行とパート B への 1 症例の登録が完了した。

5.結論

タクロリムスの、副腎皮質ステロイド薬との併用による、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する有効性および安全性を検討するために第 II/III 相多施設共同治験を継続中である。当該施設ではパート A およびパート B、ともに 1 症例を登録した。

6.研究発表

なし。

7.その他

なし。

厚生労働科学研究（医療技術実用化
総合研究事業：治験推進研究）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20年度 総括研究報告書

社団法人日本医師会

平成21（2009）年4月

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の第Ⅰ/Ⅱ相試験

所 属 国立がんセンター東病院

研究者 大津 敦

研究期間 平成20年4月1日～平成21年3月31日

研究分担者

なし

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)の4施設の参加のもと、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、レベル2に各6例計12例を登録した。両レベルともに2例の用量制限毒性(DLT)の発現をみたが、両レベルでのdose intensityに差がなかったことから、レベル1を推奨容量に決定し第Ⅱ相試験へと移行し第1例の登録を行った。

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JCOGのデータセンター・各種委員会機能を利用して、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行った。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stageⅡ-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。参加4施設での倫理審査委員会承認、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およびレベル2に各6例、計12例の登録を行った。その結果DLTをいずれのレベルも2例ずつ認めたものの両レベルでのdose intensityに差がなかったことから、レベル1を推奨容量に決定し第Ⅱ相試験へと移行し第1例の登録を行った。

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。すでに第Ⅰ相試験部分の12例に関しては全例施設モニタリングと監査を行った。さらに本試験で組織した効果安全性評価委員会でも第Ⅰ相試験部分の結果に基づいた推奨用量決定の審査を依頼し、レベル1の用量を推奨用量とすることの承認を得ている。また、全体の登録スピードが遅れていることから、第Ⅱ相試験部分から新たに2施設の追加を行い、さらにJCOG食道がんグループへの協力要請や患者リクルートのためのホームページへの掲載などを行っている。

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、実臨床で広く用いられている治療法である。特にstageⅡ-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。本年度は第Ⅰ相試験部分の登録および評価が終了し、第Ⅱ相試験部分の登録を開始した。参加施設の追加や本試験への患者紹介を各所に依頼するなどして登録のスピードアップを図っている。

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 Yano T, Ohtsu A, et al. Long-term results of salvage endoscopic mucosal resection in patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy*. 40(9):717-21., 2008.
- ② Yamada Y, Ohtsu A, et al. Phase I/II study of oxaliplatin with oral S-1 as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 98(6):1034-8, 2008.
- ③ Ohtsu A, et al: Future perspectives of chemotherapy for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. 12: 60-66, 2009.

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 20 年 4 月 1 日～平成 21 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 R D 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。平成 21 年度より、慶応大学医学部外科、京都大学医学部消化器内科も施設として加わり、計 6 施設となる。

3. 結果

平成 20 年度は第 I 相試験部分を行い、最大耐容量 (MTD) と推奨用量 (RD) を決定した。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。レベル 1 の 6 例中 2 例に用量制限毒性 (DLT) が認められ、次のレベル移行が推奨された。しかし、レベル 1 において 2 コース目での毒性増加が認められたため、1 コース目の毒性に応じた減量規定を設け、より被験者の安全に配慮した内容のプロトコール改訂を行ってレベル 2 (S-1 を 80mg/m²/Day) へ移行した。以下がレベル 1、2 のまとめである。

- ・ レベル 1、2 において骨髄毒性の重症度の頻度の違いは認められなかったが、レベル 2 において骨髄毒性が遷延し、食道炎の頻度が高い傾向が認められた。
- ・ DLT は、治療休止規準に該当し、合計 8 日以上の治療休止が必要となった場合、あるいはコース開始規準を満たさず、2 コース開始が 8 日以上延期された場合のいずれかであった。
- ・ 両レベルとも 2 例の DLT が出現した。
- ・ レベル 2 において減量が多く、プロトコール中止も認められた。
- ・ レベル 1、2 において S-1、CDDP の実際の投与用量から、S-1、CDDP から得られる抗腫瘍効果は、両レベルで大きな違いがないことが示唆された。
- ・ 現時点での抗腫瘍効果から、レベル 2 にすることで、著しい抗腫瘍効果の増強は期待できないことが示唆された。

4. 考察

第 I 相部分の結果から、レベル 2 においては、レベル 1 と比較して食道炎が増強し骨髄毒性が遷延することに伴い、治療休止のリスクが高くなることが予想され、また著しい抗腫瘍効果の増強も期待できないと予想される。このことから、レベル 2 にするメリットよりもデメリットの方が大きいと思われるので、本試験の第 II 相部分の RD は、レベル 1 (S-1 60 mg/m², day1-14, CDDP 75 mg/m², day1, 4 週毎, RT 50.4 Gy) と決定した。

5. 結論

レベル1の投与スケジュールで第II相試験を行う。しかし、第II相試験において、重篤な毒性のために化学放射線療法が完遂困難である頻度が多いなど、RDとして不適切であると思われた場合は、再度S-1の減量を検討することも考慮する。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]

所 属	国立がんセンター中央病院
研究代表者	加藤 健
研究期間	平成20年4月1日より平成21年3月31日

研究分担者

なし

StageII, III(nonT4)食道癌に対するS-1/CDDP+放射線療法の臨床第I/II相試験は、2007年度より試験開始となり、第I相部分に症例登録が行われた。S-1 60mg/m² Day1-14, CDDP75mg/m² Day1、放射線50.4Gyにてレベル1が行われ、6例(当施設より2例)が組み込まれた。用量制限毒性は6例中2例に認められた。コース開始規準をみたさず8日以上延期が必要だった場合と、化学療法休止規準に該当し合計8日以上化学療法休止が必要になった場合であった。

2008年度はレベル2 S-1 80mg/m² Day1-14, CDDP75mg/m² Day1、放射線50.4Gyへ6例(当施設より0例)が登録、治療が行われた。レベル2においても用量制限毒性を2例に認められ、レベル1と同様に、コース開始規準をみたさず8日以上延期が必要だった場合と、化学療法休止規準に該当し合計8日以上化学療法休止が必要になった場合であった。

レベル2においてはS-1による白血球減少や血小板減少が遷延すること、また、食道炎もレベル1と比して強い傾向にあるが、抗腫瘍効果としては著しい増強は期待できないこと、レベル2では毒性による減量により、治療強度としては、レベル1とあまり変わらないことから、レベル2は推奨用量としては不適切と判断。第II相部分の推奨用量としてレベル1が選択された。

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
研究者 大津 敦
研究期間 平成20年4月1日～平成21年3月31日

研究分担者

なし

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を実施した。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、Japan Clinical Oncology Group(JCOG)での審査、参加4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およびレベル2に各6例を登録し(当院から10例登録)した。用量制限毒性(DLT)は各レベルとも2例にみられたが、治験調整委員会での検討によりレベル1の用量を推奨用量とし、第II相試験の登録を開始、当院から1例目の登録を行った。

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実施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。治験調整委員会をJCOG内に組織し、モニタリング体制も構築した。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年を予定した。

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。平成19年7月までに第I相試験レベル1(S-1 60mg/m²)に6例の登録(当院からは4例の登録)を行い、安全性および効果確認のため登録を一時中断し症例の経過観察を行った。全6例に対してモニタリングを行い、安全性の確認を行っている。その結果、計2例でDLT規準に抵触する毒性を認めたが、いずれも重篤化には至っておらず、治験調整委員会および各施設の治験責任医師で検討した結果、プロトコール規定通りレベル2(S-1 80mg/m²)への移行を決定。各コース開始規準および支持療法に関するプロトコール改訂を行った上で、平成20年6月より登録再開。レベル2に合計6例の登録を行った(全例当院から登録)。レベル2においてもDLTは2例であったが、いずれも骨髄抑制の遷延でコース開始基準を満たさずに8日以上以上の延期を生じた症例であった(1例は骨髄抑制が持続しプロトコール中止)。以上のDLT発現状況ではレベル1、2とも6例中2例であったが、両レベルでのdose intensityを算出するとCDDPのdose intensityはレベル1の方が高く、S-1に関してはレベル1と2で大きな差が認められなかった。また、抗腫瘍効果も両レベルとも差がみられなかったことから、レベル1を推奨容量とすることに決定し、効果安全性評価委員会の承認を得た上で平成21年3月から第II相試験部分の登録(目標症例69例)を開始。当院から第1例目の登録を行った。第II相試験部分の登録は全体で1.5年を予定しており、平成21年度には45例の登録を目指している。当院からは全体で25例の登録を予定しており、今年度中に15例の登録を目指す。試験全体の進捗が遅れていることから、新たに2施設が加わることになり、まもなく両施設からの登録も可能となる予定である。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を受けているが、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。

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。第I相試験部分のレベル1およびレベル2に各6例を登録(当院から10例登録)した。用量制限毒性(DLT)は各レベルとも2例にみられたが、治験調整委員会での検討によりレベル1の用量を推奨用量とし、効果安全性評価委員会での承認を得て、第II相試験の登録を開始、当院から1例目の登録を行った。

第II相試験部分は、第I相試験部分と異なり、安全性評価による登録の中断は必要ないことから、登録は行いやすくなるものと考えられる。しかし、全体の登録スピードは予定をかなり下回っていることから、症例集積促進を目指して様々な試みも併せて行う。すでに新たに2施設を追加し、JCOG食道外科グループでの本試験への協力を依頼しているが、さらに参加施設や関係企業のホームページに本試験の内容を掲載し、より一層の患者リクルートを心がける。当院においても、施設内での本試験への登録依頼をカンファレンスなどを通して1例でも多くの症例を登録するように関連医師に徹底を図る予定である。

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およ

びレベル2に各6例を登録（当院から10例登録）した。DLTは各レベルとも2例にみられたが、治験調整委員会での検討によりレベル1の用量を推奨用量とし、第Ⅱ相試験の登録を開始、当院から1例目の登録を行った。

6. 研究発表

- ① Yano T, Ohtsu A, et al. Long-term results of salvage endoscopic mucosal resection in patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy*. 40(9):717-21., 2008.
- ② Yamada Y, Ohtsu A, et al. Phase I/II study of oxaliplatin with oral S-1 as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 98(6):1034-8, 2008.
- ③ Ohtsu A, et al: Future perspectives of chemotherapy for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer*. 12: 60-66, 2009.

7. その他

特になし。

治験の実施に関する研究「S-1」

所 属 静岡県立静岡がんセンター

研究者 朴 成和

研究期間 平成20年4月1日から平成21年3月31日

研究分担者

小野澤 祐輔	消化器内科	医長
廣中 秀一	消化器内科	副医長
福富 晃	消化器内科	副医長
安井 博史	消化器内科	副医長
山崎 健太郎	消化器内科	副医長
小島 隆嗣	消化器内科	副医長
多久 佳成	消化器内科	副医長
町田 望	消化器内科	副医長
富田 秀春	消化器内科	非常勤医師
小野 裕之	内視鏡科	科部長
山口 裕一郎	内視鏡科	医長
松林 宏行	内視鏡科	医長
大竹 陽介	内視鏡科	副医長
蓮池 典明	内視鏡科	副医長
滝沢 耕平	内視鏡科	副医長
池原 久朝	内視鏡科	副医長

研究要旨

臨床病期 (c-stage) II/III食道がん(T4を除く)を対象としたS-1とcisplatin (CDDP)を用いた化学放射線療法の第I/II相試験のPhase I partが終了し、推奨用量は、レベル1 (S-1 60 mg/m², day1-14, CDDP 75 mg/m², day1, 4週毎, RT 50.4 Gy)に決定した。

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。

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の第I/II相試験を行い、有効性と安全性を検討する。

3. 結果

試験全体では、Phase I部分の登録が終了したが、当院からは今年度の本治験への登録はなかった。現在までに、1)レベル間で骨髄毒性の重症度の違いはなかったが、レベル2において骨髄毒性が遷延し、食道炎の頻度が高い傾向が認められた。2) DLTは、合計8日以上以上の化療休止と、2コース開始が8日以上延期であった。3)両レベルとも6例中2例のDLTが出現した。4)レベル2では減量が多く、プロトコル中止例もみられた。5)両レベルでの抗腫瘍効果には差がないことが示唆された。

4. 考察

レベル2においては、レベル1と比較して食道炎が増強し骨髄毒性が遷延することに伴い、治療休止のリスクが高く、また著しい抗腫瘍効果の増強も期待できないと予想された。他の施設でも登録に難渋しているが、これはJCOG9907試験の結果、術前化学療法+外科的切除術が標準治療とされ、過去の化学放射線療法よりも良好な治療成績が得られたことの影響が大きいと考えられる。今後、外科との協力体制の強化が必要であると考えられる。

5. 結論

本試験のPhase II部分の推奨用量は、レベル1 (S-1 60 mg/m², day1-14, CDDP 75 mg/m², day1, 4週毎, RT 50.4 Gy)に決定した。今年度は、レベル1でPhase II部分での登録予定である。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

厚生労働科学研究（医療技術実用化
総合研究事業：治験推進研究）研究事業
L-アルギニン

平成20年度 総括研究報告書

社団法人日本医師会

平成21（2009）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

研究者 古賀靖敏

研究期間 平成20年4月1日から平成21年3月31日

研究分担者

- (1) 埼玉医科大学小児科 大竹 明
- (2) 滋賀医科大学医学部附属病院小児科 竹内 義博
- (3) 自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科 森 雅人
- (4) 市立札幌病院小児科 須藤 章
- (5) 千葉大学医学部附属病院小児科 藤井 克則
- (6) 地方独立行政法人 大阪府立病院機構大阪府立母子保健総合医療センター小児神経 鈴木 保宏
- (7) 筑波大学附属病院脳神経内科診療グループ 石井 亜紀子
- (8) 徳島大学病院内科 村瀬 永子
- (9) 独立行政法人国立病院機構関門医療センター神経内科 田中 信一郎
- (10) 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター神経内科 岡田 久
- (11) 広島大学病院新生児小児科 但馬 剛
- (12) 福井大学医学部附属病院神経内科 米田 誠
- (13) 神戸大学病院神経内科
- (14) 琉球大学病院小児科

研究要旨

MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) はミトコンドリア病でもっとも多い病型である。本症の病態解明は分子遺伝学的には飛躍的に進んでいるが、いまだ有効な治療法の開発には至っていない。我々は、日本のMELASコーホート研究を通し自然歴を明確にし、また、アルギニンの脳卒中様発作時の急性期治療および発作間歇期における脳卒中様発作の頻度および重症度の軽減にある程度有効であることを見いだした。このデータに基づき、MELASの脳卒中様発作急性期の治療および、間歇期の脳卒中様発作の予防および重症度軽減目的で、日本医師会治験促進センターの採択による医師主導治験を計画、実施している。

1. 目的

MELASの脳卒中様発作急性期のアルギニンを用いた静注治験、および、間歇期の脳卒中様発作の予防および重症度軽減目的でのアルギニンの内服治験を行い、アルギニンの有効性を検証する事が本研究の目的である。

2. 方法

1) MELASの脳卒中様発作急性期のL-アルギニン静注プロトコール

①目的、②対象疾患、③選択基準、④除外基準、⑤治験デザイン、⑥プライマリーエンドポイント、⑦セカンダリーエンドポイント、⑧観察期間、⑨試験期間、⑩被験者数、⑪統計的手法などの確定。

2) MELASの発作寛解期の発作予防のためのL-アルギニン内服試験プロトコール

①目的、②対象疾患、③選択基準、④除外基準、⑤治験デザイン、⑥プライマリーエンドポイント、⑦セカンダリーエンドポイント、⑧観察期間、⑨試験期間、⑩被験者数、⑪統計的手法などの確定。

3. 結果

1) MELASの脳卒中様発作急性期のL-アルギニン静注プロトコール

①目的：脳卒中様発作症状を発現しているMELAS患者を対象としてL-アルギニン静注製剤5 mL/kgを点滴静注し、発作症状改善効果を評価する。②対象疾患：MELAS。③選択基準：MELASと診断された患者で、3243変異（ミトコンドリアDNAのA3243G）を有し、かつ、脳卒中様発作が発現してから6時間以内の患者。MELASの診断は、平成17年3月に厚生労働科学研究費小児疾患臨床研究事業が作成した基準に従う。④除外基準：ア) 痙攣重積及び重度の昏睡を有する患者認知症、寝たきり等の認められている患者、ただし、軽度の認知症で意思の疎通が可能な場合は参加可能とする。イ) HbA1cが7%以上*又はインスリン使用中の糖尿病患者（*被験者登録前15週間以内の測定値で判定してよい）ウ) 敗血症を合併している患者、エ) アルギナーゼ欠損症の患者、オ) 肝不全・腎不全を合併している患者、又は3ヶ月以内に罹患していた患者、カ) 心筋梗塞又はその既往を有する患者、キ) 被験者登録前1週間以内に硝酸薬を服用した患者、ク) 被験者登録前12時間以内にエタラボンを使用した患者、ケ) 妊娠中、授乳中又は妊娠している可能性のある患者、コ) L-アルギニン製剤以外の治験終了後6ヶ月以内の患者、サ) その他、治験責任医師又は分担医師が対象として不適格と判断した患者。⑤治験デザイン：多施設共同オープン試験。L-アルギニン静注製剤5 mL/kgを末梢静脈から約1時間かけて点滴静注する。投与速度の上限は200 mL/hrとする。なお、静注終了後2時間が経過した時点で発作症状が改善しない場合は、L-アルギニン静注製剤5 mL/kgを1回追加投与してよい（追加投与は初回点滴静注終了後2～4時間に開始する）。プラセボ対照試験は、本治療が公知の事実となり、倫理上問題と判断されIRBで承認されなかった為の措置となった。⑥プライマリーエンドポイント：初回静注終了後2時間の頭痛及び嘔気・嘔吐の改善割合とする。⑦セカンダリーエンドポイント：脳卒中様発作に起因する意識障害、四肢麻痺、視野異常、けいれんの改善の割合。⑧観察期間：初回静後24時間まで。⑨試験期間：2008年8月～2010年7月。⑩被験者数：組み入れ可能な被験者数18名を目標とする。⑪統計的手法：主要評価項目は「初回静注終了後2時間の頭痛及び嘔気・嘔吐の改善割合」とし、L-アルギニン静注製剤投与時の改善割合が既存対照の改善割合よりも高いことを検証する。過去の臨床試験では、プラセ