

平成20年2月20日に本治験被験者（パートA症例）登録を完了し、同2月25日より治験薬の投与を開始した。同11月11日、ステロイド剤の減量に伴う間質性肺炎の増悪を認め、有害事象報告を行った。治験薬との因果関係はないと判断した。その後は順調に回復し、平成21年2月23日、治験薬の投与期間を終了した。

2000年以降に当科で治療を行った多発性筋炎・皮膚筋炎合併の間質性肺炎患者の中から、対照症例（パートB症例）を抽出する作業を行った。当科の入院患者に関する病歴データベースを元に検索機能を強化する作業を追加。更に外来患者を含む全ての患者データベースを作成した。対象3症例より同意を取得。1症例はプロトコルに合致しなかったため2症例を登録し、報告した。

平成21年度に対照症例の登録条件を治験中央事務局と検討し、改訂した（パートB' 症例）。この改訂について、自施設治験審査委員会で協議し、承認を受けた。パートB' データ抽出方法を作成し、スクリーニングを行った結果、7症例が候補に挙げられたが、病歴の詳細な検討にて全て登録基準を満たさず、症例の追加は行えなかった。

他施設で観察された副作用報告などについては、治験中央事務局との間で協議を重ねている。

4. 考察

医師主導治験の実施について、各実施医療機関の治験責任医師（主任責任者）は企業主導治験の場合と異なり「自ら治験を実施する者」として存在し、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の配慮して治験を遂行する必要がある。

当施設での治験管理室と各臨床科との連携はきわめて良好であり、円滑な作業の遂行が可能であったが、今後の実際の作業においても改善を続けて行きたいと考えている。

また、他施設との協調を図るため、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り、密接なコミュニケーションが必要であった。

5. 結論

自施設治験審査委員会にての審議を経て、治験調整医師、開発業務受託機関、治験薬提供者との調整を進め、被験者登録、治験薬投与を開始した。

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 順天堂大学医学部附属順天堂医院

研究者 高崎芳成

研究期間 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

天野浩文

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。本実施医療機関としては、パートAとして2009年度は合計1例登録され、2007年7月よりの被験者登録累計は3例となった。うち1例は治験薬服用後に間質性肺炎の悪化を認めたため、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く、パートB¹は現在適格性について確認中である。

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及びパートB¹)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2009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。パートB¹についてはは現在適格性について確認中である。

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 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

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。パートAでは治験全体として2009年度は合計5例登録され、2007年7月よりの被験者登録累計は26例となり、倫理上大きな問題もなく治験は遂行されている。本実施医療機関では2009年度の新規登録はなく、2008年度登録の1例が重篤な有害事象(肺ノカルジア症による入院)を来し治験薬投与開始8週目に治験薬投与中止とされた。その他の3例は治験終了した。パートBは本実施医療機関では該当例はなく、パートB'は3例適格性を満たし、すでに2例より同意が得られ現在データ取得中である。後ろ向き歴史的比較群データ収集においては限界があり、承認申請の際の資料準備に関する更なる検討・対応が必要である。

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副腎皮質ステロイド薬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、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 副腎皮質ステロイド薬 (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 (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) および副腎皮質ステロイド薬 (プレドニゾロン1mg/kg/日で開始後漸減) 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) に加え、副腎皮質ステロイド薬のみによる初期治療が行われた症例よりなる歴史的比較対照群 (パートB)、およびパートAとの比較可能性が担保できる範囲でのパートB選択除外基準緩和により拡大される歴史的比較対照群 (パートB') のデータ抽出を行い、パートAとBおよびAとB' データを比較解析し、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2009年度は合計5例登録され、2007年7月よりの被験者登録累計は26例となった。本実施医療機関では2009年度の新規登録はなく、2008年度登録の1例が重篤な有害事象(肺ノカルジア症による入院)を来し治験薬投与開始8週目に治験薬投与中止とされた。その他の3例は治験終了した。

(パートB)

本実施医療機関において該当例はなかった。

(パートB')

本実施医療機関においては、3例適格性を満たし、すでに2例より同意が得られ現在データ取得中である。

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ついては、パートBに続き、パートB' におい

でも症例集積が進まなかった大きな原因は、本実施医療機関においては副腎皮質ステロイド薬のみによる初期治療が行われた症例数が極めて少ないためであった。それは治療初期より免疫抑制薬が併用されているという実際の臨床現場の現状を反映しているものと考察される。これらを受け、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 東京大学医学部附属病院

研究者 川畑仁人

研究期間 2009/04/01~2010/03/31

研究分担者

東京大学医学部附属病院・萩野昇

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2009年度は合計5例登録され、2007年7月よりの被験者登録累計は26例となり、倫理上大きな問題もなく治験は遂行されている。本実施医療機関では2009年度の新規登録はなく、2008年度登録の1例が重篤な有害事象(間質性肺炎の増悪)を来し治験薬投与開始17週にて治験薬投与中止とされた。パートBは本実施医療機関では該当例はなく、パートB'も該当症例がなかった。後ろ向き歴史的比較群データ収集においては限界があり、承認申請の際の資料準備に関する更なる検討・対応が必要である。

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 (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) および糖質コルチコイド (プレドニゾロン1mg/kg/日で開始後漸減) 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) に加え、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歴史的比較対照群 (パートB)、およびパートAとの比較可能性が担保できる範囲でのパートB選択除外基準緩和により拡大される歴史的比較対照群 (パートB') のデータ抽出を行い、パートAとBおよびAとB' データを比較解析し、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2009年度は合計5例登録され、2007年7月よりの被験者登録累計は26例となった。本実施医療機関では2009年度の新規登録はなく、2008年度登録の1例が重篤な有害事象 (間質性肺炎の増悪) を来し治験薬投与開始17週目に治験薬投与中止とされた。

(パートB)

本実施医療機関において該当例はなかった。

(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ついては、パートBに続き、パートB'においても症例集積が進まなかった大きな原因は、本実施医療機関においては糖質コルチコイドのみによる初期治療が行われた症例数が極めて少ないためであった。それは治療初期より免疫抑制薬が併用されているという実際の臨床現場の現状を反映しているものと考察される。これらを受け、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 2010/04/01~2011/03/31

研究分担者

(1) 大阪南医療センター	アレルギー科	原田芳徳
(2) 大阪南医療センター	臨床研究部	佐伯行彦
(3) 大阪南医療センター	臨床研究部	大島至郎
(4) 大阪南医療センター	リウマチ科	松下正人
(5) 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、2009年度に5例登録され、2007年7月より累計で26例の被験者が登録された。当実施医療機関では、2009年度新たに登録した1例を含め通算3例症例登録を行い、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ず、パートB'についても僅かに条件に抵触し該当する症例は当実施医療機関では認められなかった。

本治験のように、稀少重篤疾患に対する医師主導治験では、多施設において共通して条件を決める後ろ向きの歴史的比較群データ収集には困難な点があり、承認申請の際の資料準備に関する更なる検討・対応が必要である。

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)、さらに、パートAとの比較可能性が担保できる範囲でパートB選択除外基準を緩和して、拡大歴史的比較対照群 (パートB') のデータ抽出を行い、パートAとB、AとB' のパート間のデータを比較解析し、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)

全実施医療機関では2008年度は合計11例、2009年度は合計5例登録され、2007年7月よりの被験者登録累計は26例となった。当実施医療機関では2008年度までに2例症例登録を行い、2009年度は1例症例の登録を行った。

(パートB)

当実施医療機関において該当例はなかった。

(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な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やパートB'は、後ろ向きの症例集積であり、パートAで使用する治験薬の副作用等も考えた除外基準を満たした歴史的コントロール群をとらなければならない。十分な症例集積が進んでいない。本実施医療機関においては、重篤と考えられた症例では、初期より免疫抑制薬が併用されているという現状を反映しているためと考えられた。これは、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。このような事態を承認申請の際に科学的に正しく、かつ倫理的に正しい方法で、いかに乗り越えていくかが、稀少重篤疾患に対する医師主導治験の課題であろう。

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 徳島大学病院 呼吸器・膠原病内科

研究者 岸 潤

研究期間 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

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	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
〃	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】

予定症例数の2例を終了したため2009年度の新規登録はなかった。終了した症例については、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。

2症例目の登録は2008年1月に行ったが、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。

【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。

【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2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。2症例目は治療開始後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。1例目は52週の観察期間を終了し、終了後もタクロリムスを継続している。

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。

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 長崎大学

研究者 川上 純

研究期間 平成21年4月1日～平成22年3月31日

研究分担者

- (1) 長崎大学医学部・保健学科 折口 智樹
- (2) 長崎大学病院・第一内科 井田 弘明
- (3) 長崎大学病院・第一内科 中村 英樹
- (3) 長崎大学病院・臨床教育・研修センター 古賀智裕
- (3) 長崎大学病院・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。パートAでは当該施設では2症例登録を行い治験を導入、倫理上大きな問題はなかった。1症例は有効で治験を続行し52週を終了した。1症例はステロイド高用量が必要となり脱落した。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では2症例を登録した。倫理上大きな問題はなかった。1症例は経過は良好で52週を終了した。1症例はステロイド高用量が必要となり脱落した。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に2症例およびパートBに1症例を登録した。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究

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21年度 総括研究報告書

平成22（2010）年4月

社団法人日本医師会

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 独立行政法人 国立がん研究センター東病院

研究者 大津 敦

研究期間 平成21年4月1日～平成22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)内で体制整備を行い、平成19年5月より登録を開始。第Ⅰ相試験部分に12例を登録し推奨用量決定後、平成21年3月より第Ⅱ相試験へ移行。平成22年度は第Ⅱ相試験部分へさらに14例の登録を行った。現在まで、grade 4の非血液毒性を2例(高尿酸血症と低ナトリウム血症)認めているが、治療関連死亡は発生しておらず安全性には大きな問題が生じていない。しかし、予定より登録のスピードが大幅に遅いため、種々の改善策を講じるとともに、参加施設の拡大を行っている。今後はJCOG内での医師主導治験として継続する予定である。

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

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。症例の登録は、国立がんセンター中央・東病院、静岡がんセンター、愛知県がんセンター中央病院の計4施設で行い、各施設での医師主導治験SOP整備を行ったうえで登録を開始している。

3. 結果

本試験の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、平成21年3月から登録を開始した。しかし、第Ⅱ相試験部分への登録は平成22年3月までの1年間で14例と低迷し、研究計画期間内での登録終了は不可能となった。登録は、国立がんセンターの両病院からのみで、他の2施設からの登録は得られなかった。そのため、JCOG食道外科グループへの応援依頼やホームページ掲載などの改善策を進めるとともに、参加施設の拡大を図り22年3月から新たに慶應大学の参加を得ている。現在まで、本試験登録26例中grade 4の非血液毒性を2例(高尿酸血症と低ナトリウム血症)認めているが、治療関連死亡は発生しておらず本試験全体では安全性に大きな問題が生じていない。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。しかし、本試験開始から約1年後に同stage症例を対象とした術前 vs 術後補助化学療法の比較試験(JCOG9907)の結果で術前群が有意に良好な生存成績を示したことから、術前化学療法+手術を希望される症例が増加し、逆に化学放射線療法を希望する症例の大幅な減少をみたことから予定の進捗から大きく遅れる結果となる誤算があった。しかし、上記9907の最新の生存追跡データと化学放射線療法の成績には大きな差がないことから、今後本治療自体がまた回復する可能性もあり、本研究費打ち切り後もJCOGでの医師主導治験として継続することとなった。また、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、現在まで26例の登録を行った。しか

し、登録のスピードが予定より大幅に遅れたため、種々の改善策を講じるとともに参加施設の拡大を行っている。今後はJCOG内での医師主導治験として継続し、あくまで試験の完遂を目指す予定である。

6. 研究発表

1) Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, Minashi K, Yano T, Muto M, Ohtsu A, Ogino T., Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. Radiother Oncol. 92(2):266-9, 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

研究者 室 圭

研究期間 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

なし

研究要旨

臨床病期II, III (T4を除く)食道癌に対して、まず第I相試験を行い、S-1とcisplatin (CDDP)と放射線照射の同時併用療法における最大耐容量を決定し、推奨用量を決定した。また、第II相部分として推奨用量における有効性と安全性の評価を目的とした試験を開始した。本第I/II相臨床試験は医師主導治験の形式による多施設共同研究である。

1. 目的

臨床病期II, III (T4を除く)食道癌に対して、医師主導治験の形式による多施設共同研究として臨床第I/II相試験を実施する。すなわち、臨床病期II, III期食道癌に対して、S-1+CDDPと放射線同時併用療法の最大耐容量と推奨用量を決定するとともに、推奨用量における有効性と安全性の評価を行う。

2. 方法

第I相試験部分では、臨床病期II, III (T4を除く)食道癌に対してS-1+CDDP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 (T4を除く)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、検出力90%以上、片側 α エラー5%以下を設定すると、73例が必要となる。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。愛知県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5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、CDDP、放射線の用量について

本試験は、標準治療法である5-FU+CDDP+放射線療法の5-FUを経口抗癌剤であるS-1へ置き換えるというレジメンであるため、上記標準的投与量と同様にCDDPは75mg/m²をDay1、29投与、放射線は、1.8Gy/回を28回照射する(計50.4Gy)。S-1については、第I相試験部分にて、60mg/m²/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、80mg/m²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、40mg/m²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、CDDP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。CDDP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当院の受託研究事務局に本医師主導治験の審査を申請し、受託研究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) 昨年度に行った本研究の実施状況

第I相臨床試験部分の結果から、レベル1(S-1 60mg/m² day1-14)、CDDP 75mg/m² day1、放射線照射50.4Gy)が第II相臨床試験部分の推奨用量となった。2009年3月30日より第II相臨床試験の登録が開始され、2010年3月30日現在までに第II相臨床試験部分に14例(当院からは0)が登録された。重篤な有害事象としては、Grade 4の高尿酸血症、低Na血症が各1例ずつ、Grade3の肺臓炎、食道炎、疲労、 γ GTPの上昇が各1例ずつ認められた。

が、高尿酸血症、低Na血症については主にCDDPの腎毒性による症状であり、肺臓炎、食道炎については、放射線治療による既知の有害事象である。いずれも対応可能な範囲の毒性であった。

4. 考察

現在までに、標準治療である5-FU+CDDP+RT(50.4Gy)では、Grade3以上の好中球減少49%、低Na血症16%、食道炎20-30%、食欲不振30%、肺臓炎は4%程度の頻度と報告されている。本試験において、第I相臨床試験部分のレベル1(6例)を含む15例での検討では、Grade3以上の毒性として好中球減少46.7%、低Na血症20%、食道炎6.7%、食欲不振33%であり、S-1による毒性の増強は明らかではない。まだ少数例であり、今後さらなる安全性の検討が必要であるが、5-FU+CDDP+RTとのヒストリカルな比較において、安全性が同等で、有効性が上回るようであれば、新たな治療法として期待が高まる。

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第II相部分を開始した。推奨用量であるレベル1の用量にて14例が登録されたが、現在までのところ、新たな毒性の増強を認めていない。

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 独立行政法人国立がん研究センター中央病院

研究者 加藤 健

研究期間 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

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、推奨用量を決定した。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。抗腫瘍効果の評価には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相試験部分にて、60mg/m²/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、80mg/m²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、40mg/m²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2007年2月7日に当院治験審査委員会へ審査を申請し、2007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) 昨年度に行った本研究の実施状況

第I相部分の結果により、レベル1(S-1 80mg/m² Day1-14)、cisplatin75mg/m² Day1、放射線50.4Gyが第II相部分の推奨用量となった。2009/3/30より第II相部分の登録が開始され、2010/3/29現在までに第II相部分に14名(当院より6名)が登録された。重篤な有害事象としては、Grade4の高尿酸血症、低ナトリウム血症、が1例ずつ、Grade3の肺臓炎、食道炎、疲労、 γ -GTPの上昇が1例ずつ認められたが、高尿酸血症、低ナトリウム血症については主にcisplatinの腎毒性による症状であり、肺臓炎、食道炎については、放射線治療による既知の有害事象であり、対応可能な範囲の毒性であった。

4. 考察

現在までに報告されている5-FU+cisplatin+放射線(50.4Gy)における、Grade3以上の毒性は、好中球減少49%、

低ナトリウム血症16%、食道炎20-30%、食欲不振30%、肺臓炎4%程度と報告されている。第I相部分のレベル1(6名)を含む15名での検討では、Grade3以上の毒性として好中球減少46.7%、低ナトリウム血症20%、食道炎6.7%、食欲不振33%であり、S-1による毒性の増強は認められない。まだ少数例であり、今後さらなる安全性の検討が必要であるが、安全性が同等で、有効性において、5-FU+cisplatin+放射線と比較して上回るようであれば、新たな治療法として期待が高まる。

5. 結論

臨床病期II/III(T4を除く)食道癌に対するS-1+cisplatinを同時併用する化学放射線療法の第II相部分を開始した。推奨用量であるレベル1の用量にて14名が登録されたが、現在までのところ、新たな毒性の増強を認めていない。

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 独立行政法人 国立がん研究センター東病院

研究者 大津 敦

研究期間 平成21年4月1日～平成22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。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、平成21年3月から第II相試験の登録を開始。平成22年3月までに全体で14例の登録が行われ、当院からは8例の登録を行っている。しかし、全体として予定の症例集積ペースを著しく下回っており、当院での症例集積を図るため、本試験のホームページ掲載や他施設への協力依頼などの呼びかけを行っている。

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

本治験はTS-1+CDDP+放射線照射同時併用の第I/II相試験として計画され、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、当初全研究期間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。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。各コース開始基準および支持療法に関するプロトコ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を推奨用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)を開始した。本年度は平成22年3月までに当院から8例の登録(全体で14例)を行った。現在まで、grade 4の非血液毒性を2例(高尿酸血症と低ナトリウム血症)認めているが、治療関連死亡は発生しておらず安全性には大きな問題が生じていない。

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。しかし、本試験開始から約1年後に同stage症例を対象とした術前 vs 術後補助化学療法の比較試験(JCOG9907)の結果で術前群が有意に良好な生存成績を示したことから、術前化学療法+手術を希望される症例が増加し、逆に化学放射線療法を希望する症例の大幅な減少をみたことから予定の進捗から大きく遅れる結果となる誤算があった。しかし、上記9907の最新の生存追跡データと化学放射線療法の成績には大きな差がないことから、今後本治療自体がまた回復する可能性もあり、本研究費打ち切り後もJCOGでの医師主導治験として継続することとなった。本試験自体は安全性に関して、今のところ大きな問題なく進行している。しかし、上述のように症例集積が著しく遅れていることから、ホームページへの掲載、JCOG食道外科、消化器内科グループへの協力依頼などの改善策を講じ、さらに参加施設を1施設拡大した。当院でもカンファレンスなどを通じた症例リクルートをより積極的に推進している。

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。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、平成21年3月から第II相試験の登録が開始され、平成22年3月までに当院から8例の登録を行い、さら

に症例集積に努めている。

6. 研究発表

1) Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, Minashi K, Yano T, Muto M, Ohtsu A, Ogino T., Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. Radiother Oncol. 92(2):266-9, 2009

7. その他
特になし。