

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 2009/04/01~2010/03/31

研究分担者

小野澤祐輔、廣中秀一、福富晃、安井博史、山崎健太郎、多久佳成、町田望、富田秀春、戸高明子、坂本岳史、對馬隆浩、瀨内諭、谷口浩也、小野裕之、山口裕一郎、松林宏行、滝沢耕平、池原久朝、角嶋直美、田中雅樹

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

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 of 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、プロトコー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。

試験全体では、Phase I部分の登録が終了。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)に決定し登録が再開となった。

今年度、当院では1名からは同意取得が得られたが、スクリーニング検査を実施したところ除外基準に抵触していることが判明し登録には至らず。また、スクリーニング候補となった症例も数名はいたが、手術を希望されたり、除外基準に抵触していたため、説明には至らず。今年度も登録・投与開始に至った症例はいない。

試験全体としても患者登録ペースが予定よりも大幅に遅れているため、今後、プロトコールの改訂を予定している段階である。

4. 考察

第I相 : S-1レベル1 : 「DLT2例」、S-1レベル2 : 「DLT2例」

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、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ている。

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。

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 慶應義塾大学病院腫瘍センター
研究者 高石 官均
研究期間 平成 21 年 4 月～平成 22 年 3 月

分担研究者

- (1) 慶應義塾大学病院腫瘍センター 高橋 常浩
- (2) 慶應義塾大学・消化器内科 船越 信介
- (3) 慶應義塾大学・消化器内科 泉谷 幹子
- (4) 慶應義塾大学・放射線治療科 茂松 直之
- (5) 慶應義塾大学・放射線治療科 深田 淳一

研究要旨

S-1 は 5-FU をベースに開発されたフッ化ピリミジン系経口薬であり、胃癌等において 5-FU より高い治療効果を持つ事が明らかになっている。これまで食道癌の化学放射線療法においては、併用薬剤として 5-FU と CDDP が用いられてきたが、その治療効果を高めるために、5-FU を S-1 に置換した、S-1+ CDDP を同時併用する化学放射線療法を食道癌に対して施行し、その有効性と安全性を検討した。S-1 と CDDP による化学放射線療法の、食道癌に対する薬剤の至適投与量、至適投与期間は未確立であるため、本試験は S-1 の用量設定部分を含む第 I / II 相試験として計画した。

1. 目的

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。

臨床病期 II/III (T4 を除く) の食道癌に対する、S-1+ CDDP を同時併用する化学放射線療法の推奨用量 (Recommended Dose: RD) を決定する第 I 相部分と、第 I 相部分で決定された RD の有効性と安全性を検討する第 II 相部分から構成される。当施設は、第 II 相部分より参加する。

2. 方法

1) 治験の概要

【対象】 20 歳以上 70 歳以下の、臨床病期 II/III (T4 を除く) の食道癌症例。

【評価項目】 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。

(主要評価項目) CR 割合

(副次的評価項目) 全生存期間、無増悪生存期間、有害事象

【治験薬および併用薬】

- ① S-1 (60mg/m²/日)
- ② シスプラチン (75mg/m²)

【デザイン】

プロトコール治療は、化学放射線療法とそれに引き続いて行われる追加化学療法から構成される。

① 化学放射線療法

S-1 60 mg/m²/day p. o. day 1-14, 29-42

CDDP 75 mg/m² div. day 1, 29

RT 50.4 Gy/28 fr/6 weeks day 1-5, 8-12, 15-19, 22-26, 29-33, 36-38

②追加化学療法

S-1 60 mg/m²/day p. o. day 71-84, 99-112

CDDP 75 mg/m² div. day 71, 99

3.結果

本施設において本研究は、平成 22 年 1 月 13 日に治験審査委員会、平成 22 年 3 月 11 日に倫理委員会にて承認された。

現在適格患者登録を進めている段階である。

4.考察

本試験の実施は、kick-off meeting の実施から契約関連事項、治験審査委員会、倫理委員会への各種申請書類の準備、対応等に多くの時間を費やし、結果として当院及び医学部両者から承認を得るのに約 1 年との長い日数を要すこととなった。

この理由は、JCOG と当院間のカルテ番号の個人情報における位置づけの相違、本試験の治験部分終了後に引き続き行われる試験治療終了後の追跡調査部分（臨床試験部分）の扱いの相違、および損害賠償責任に関する詳細の確認である。このために JCOG と以下の対応を十分にいき、当院に適切な実施計画に変更することにより、最終的に承認を得た。

平成 21 年 9 月 14 日、10 月 30 日および 12 月 24 日に開催された当院治験審査委員会において、本研究を当院にて実施するにあたり、以下の内容の修正を求められた。

(治験審査委員会指摘)

- ① 本委員会ではカルテ番号の使用は認めない。
- ② 治験の部分のみ本委員会では審査をする。治験部分終了後の臨床試験部分は医学部倫理委員会に別途、審議申請すること。
- ③ 損害賠償責任について治験責任医師が全責任を負う事になるのか疑義あり。

上記指摘に対して、現在の参加 4 施設も交えて JCOG と協議し、以下の対応とした。

(対応)

- ① 慶應義塾大学病院に関しては「特例としてカルテ番号を用いず被験者識別番号により患者同定を行うことを認める。」という事とした。そのため、本院からの登録患者についてはカルテ番号を提出せず、カルテ番号とは別に、患者登録用 ID を発行し提出することとした。
- ② 慶應義塾大学病院に関しては「治験の部分のみ治験審査委員会で審査を行い、治験部分終了後の臨床試験部分は医学部倫理委員会で別途審議申請する。」という事とした。

本試験は完全奏効割合を primary endpoint としており、患者ごとに、効果判定が終了するまでが治験期間、効果判定終了から長期にわたって予後を追跡する期間が臨床試験の期間と位置づけられる。しかし、一人一人の患者が登録されるタイミングが異なるため、試験として何年何月何日までが治験期間、それ以降が臨床試験の期間と区切れるものではない。このため、「治験」として実施する部分と治験期間終了後引き続き実施する「臨床試験」部分とを試験単位で明確に区別することは困難である。このため、本試験開始前に「医の倫理審査委員会」にも、治験期間終了後の追跡に関する審査を依頼する事とした。

- ③ 治験責任医師が加入している「医師賠償責任保険」以外にも、日本医師会治験促進センターが加入している「医師主導治験保険」、大鵬薬品工業株式会社が手配している「PL 保険」で対応できる事を回答した。

医師主導の治験に起因して被験者に身体障害が発生し、法律上の賠償責任が有る場合、①治験業務（除く医療行為）が原因の場合、日本医師会治験促進センターが加入している医師主導治験保険が対応することになる。本医師主導治験に関して慶應義塾と社団法人日本医師会が締結した契約書の第 14 条（賠償責任と保証責任）3 に、「日本医師会は慶應義塾、GCP 省令等に定める治験責任医師、治験分担医師および日本医師会を被保険者とした、本治験のための業務の遂行に起因する賠償責任

(医療行為および医療施設に起因する賠償責任等を除く)を担保する保険を付保する。」と明記されている。また、②薬品(除く実施医療機関搬入後の管理不備等)が原因の場合、大鵬薬品工業株式会社が手配しているPL保険が対応する。治験責任医師と大鵬薬品工業株式会社が締結する契約書の第12条(健康被害補償等)において、「治験責任医師は、本治験に係る被験者への補償責任及び本治験薬入手後の保管・管理に起因した賠償責任を有する。」と限定し、第12条2)において、「大鵬薬品工業株式会社は、本治験のうち本治験薬の製造物賠償責任を有する。」とした。このため、治験責任医師が責任を負うのは「医療行為が原因」の場合と考えられ、③医療行為が原因の場合は医師賠償責任保険が対応することになる。このように、JCOG0604の治験保険は、企業主導で治験を行う場合とほぼ同様の体制と考えられる。

上記回答により、平成21年12月29日に、本試験は平成22年1月13日当院治験審査委員会で承認された。

引き続き、治験部分終了後の臨床試験部分に関して、平成22年2月22日の当院倫理委員会において審査が行われ、平成22年3月11日に当院倫理委員会においても承認された。

5.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 [S-1]

所 属 京都大学医学部附属病院

研究者 武藤 学

研究期間 2009/04/01～2010/01/31

研究分担者

| | | |
|-------------|------------|-------|
| 京都大学医学部附属病院 | 探索臨床腫瘍学講座 | 松本 繁巳 |
| 京都大学医学部附属病院 | 内視鏡部 | 宮本 心一 |
| 京都大学医学部附属病院 | 集学的がん診療学講座 | 江副 康正 |
| 京都大学医学部附属病院 | 消化器内科 | 堀松 高博 |
| 京都大学医学部附属病院 | 消化器内科 | 森田 周子 |
| 京都大学医学部附属病院 | 消化器内科 | 眞下 陽子 |
| 京都大学医学部附属病院 | 消化管外科 | 伊丹 淳 |
| 京都大学医学部附属病院 | 消化管外科 | 田中 英治 |
| 京都大学医学部附属病院 | 放射線治療科 | 光森 通英 |
| 京都大学医学部附属病院 | 放射線部 | 板坂 聡 |

研究要旨

臨床病期II/III(T4を除く)の胸部食道癌症例に対するS-1とシスプラチンと放射線照射同時併用療法の有効性と安全性をみる多施設共同の医師主導治験を実施するための準備を行った。京都大学医学部附属病院治験審査委員会から、治験薬であるS-1と同種同効薬と見なされるシスプラチンは、規則にしたがって、保険外併用療養費の支給対象としないことと指摘されたが、本治験事務局からは、シスプラチンを保険外併用療養費の支給対象とし、患者自己負担で行うことで治験を進めるとの方針であったため、治験責任医師として京都大学医学部附属病院において本治験に参加することは不可能と断念した。抗がん剤併用療法の医師主導治験を推進していくためには、研究者および被験者の費用増大を鑑みて、併用される同種同効薬が保険適応となっている場合は、保険診療で行えるようにすべきであると考えられる。

1. 目的

第I相部分：臨床病期II/III(T4を除く)食道癌患者を対象に、S-1とシスプラチンと放射線照射同時併用療法の最大耐容量、用量制限毒性を推定し、推奨用量を決定する。

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、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割合を算定する。

2. 方法

試験デザイン：S-1の増量試験を第I相とし、S-1の至適投与量によるII相からなる第I/II相治験。当院では、第II相から本治験に参加する。

対象：臨床病期II/III(T4を除く)の胸部食道癌の初発患者で、20～70歳。ECOG-PSが0～1。

方法：

化学放射線療法（化学療法 2コース＋同時併用放射線療法）：

S-1 40～80 mg/m²/day (D1～14, 29～42)、CCDP 75 mg/m² (D1, 29) 放射線療法 50.4Gy

併用禁止薬・療法：

①プロトコル治療レジメンに含まれる以外の化学療法、免疫療法、手術療法

②放射線照射日のG-CSFの投与

第II相主要評価項目：完全奏効割合、副次評価項目：全生存期間、無増悪生存期間、有害事象

3. 結果

本医師主導治験を京都大学医学部附属病院治験審査委員会へ提出したが、治験薬であるS-1と同種同効薬と見なされるシスプラチン（抗悪性腫瘍薬）に関し、「療担規則および薬担規則ならびに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等」および「選定療養および特定療養費に係る厚生労働大臣が定める医薬品等の実施上の留意事項」に従って、「シスプラチンを保険外併用療養費の支給対象としない」とすることを要求されたが、本治験事務局からは、「シスプラチンを保険外併用療養費の支給対象とし、患者自己負担で行うこと」を徹底してくださいということであったため、本治験責任医師として京都大学医学部附属病院において本治験に参加することは不可能と断念した。

4. 考察

「療担規則および薬担規則ならびに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等」および「選定療養および特定療養費に係る厚生労働大臣が定める医薬品等」の実施上の留意事項に従って、抗がん剤併用療法の医師主導治験を、高額な薬価品目である同種同効薬を使用して実施しようとする場合、研究者の負担が増大し財源の問題から治験が行えない可能性が考えられた。また被験者に費用負担を強いると治験参加を希望する被験者の数が減少することも予想された。さらに現行の診療報酬請求制度で同種同効薬を保険診療として請求した場合、保険審査期間または保険者で査定、もしくは返納の処置が撮らされる可能性も発生してくる。

5. 結論

抗がん剤併用療法の医師主導治験を推進していくためには、研究者および被験者の費用増大を鑑みて、併用される同種同効薬が保険適応となっている場合は、検査費と同様に保険診療で行えるようにすべきであると考えられる。

6. 研究発表

- 1) 田中 英二、伊丹 淳、武藤 学、宮本 心一、江副 康正、堀松 高博、森田 周子、千葉 勉、坂井 義治 食道癌術後吻合部狭窄に対する我々の試み-radial incision and cutting (RIC) 法- 第63回日本食道学会学術集会 一般演題 ポスター (2009年6月)
- 2) 天沼 祐介、江副 康正、堀松 高博、森田 周子、宮本 心一、武藤 学、千葉 勉、田中 英治、伊丹 淳、渡辺 剛 当院におけるstage II/III胸部食道扁平上皮癌に対する術前化学療法 of 検討 第63回日本食道学会学術集会 一般演題 ポスター (2009年6月)
- 3) 伊藤 仁、板坂 聡、光森 通英、森田 周子、江副 康正、宮本 心一、武藤 学、田中 英治、堀松 高博 当院における食道癌の治療方針の変化 第63回日本食道学会学術集会 (2009年6月)
- 4) 板坂 聡 溝脇 尚志、武藤 学、伊丹 淳、光森 通英、平岡 真寛 食道癌に対する強度変調放射線治療への試み 第63回日本食道学会学術集会 ワークショップ (2009年6月)

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

L-アルギニン

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

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 2009/04/01~2010/03/31

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付属病院小児科 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) 千葉大学医学部付属病院小児科 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) 筑波大学付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 浅沼光太郎
- (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) 福井大学医学部付属病院神経内科 米田 誠
- (13) 神戸大学病院神経内科 荻田典生
- (14) 琉球大学病院小児科 大見剛
- (15) 国立成育医療センター神経科 久保田雅也

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：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：ミトコンドリア脳筋症の中で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、プラセボ静注時の頭痛及び嘔吐の改善割合が8% (1/12) で

あったことから、無治療の場合の改善割合は高く見積もっても30%を超えることはないと考え、この30%という値を既存対照の改善割合に設定した。すなわち、本試験ではL-アルギニン静注製剤投与時の改善割合が30%よりも高いことを検証する。

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：過去に脳卒中様発作症状を発現したことがあるMELAS患者を対象としてL-アルギニン経口製剤を投与し、有効性及び安全性を評価する。
- ②対象疾患：ミトコンドリア脳筋症の中でMELAS。
- ③選択基準：以下の基準をすべて満たすMELAS患者、ア) 過去2年間に脳卒中様発作を発現したことがある患者、イ) 3243変異(ミトコンドリアDNAのA3243G)を有する患者、ウ) 過去にL-アルギニン経口製剤で治療されたことのない患者、エ) 卒中様臨床所見の判定が可能な患者、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) 認知症、寝たきり等の認められている患者、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-アルギニン経口製剤(顆粒剤)を1日3回(毎食後)、96週間経口投与する。投与量は「顆粒剤として0.3 g/kg/day」を基本とし、これを1日3回に分け、毎食後に投与する。ただし、内服後2時間の血漿中アルギニン濃度を測定し、血漿中アルギニン濃度100 $\mu\text{mol/L}$ を維持できるように、顆粒剤として0.026~0.5 g/kg/dayの範囲で投与量を調節する。
- ⑥プライマリーエンドポイント：MELASストロークスケールとする。
- ⑦セカンダリーエンドポイント：ミトコンドリア病重症度スコア、MIDAS (migraine disability assessment score)。
- ⑧観察期間：96週間。
- ⑨試験期間：2009年3月~2011年6月。
- ⑩被験者数：組み入れ可能な最大の被験者数12名を目標とする。
- ⑪統計的手法などの確定：統計解析の主目的は、L-アルギニン経口製剤の有効性を評価することである。有効性の主要評価項目はMELASストロークスケールとし、治験薬投与開始後のデータを同一被験者の治験薬投与開始前のデータと比較することによって有効性を評価する。ア) Full Analysis Set (FAS)：治験薬に割付けられた患者集団から、以下に該当する患者を除いた集団、・治験薬を1度も服用していない、・治験薬投与後のデータが得られていない、・適格基準に違反する。イ) Per Protocol Set (PPS) FASのうち、治験実施計画書からの重要な逸脱がない患者集団、ウ) 安全性の解析対象集団：安全性の解析対象集団は「治験薬が投与されたすべての患者」と定義する。主要評価項目であるMELASストロークスケールの変化量を以下の手順で算出する。
a) ヒストリカル変化量 $\delta 0$ (点/年)の算出：試験開始前1年間のデータが得られた被験者では、「試験開始時のスケール-試験開始前1年のスケール」をヒストリカル変化量とする。試験開始前のデータが1年未満しか得られない被験者に対しては、「(試験開始時のスケール-試験開始前のスケール)/観察期間(年)」の計算式を用いて1年あたりの変化量に基準化する。b) 試験中の変化量 $\delta 1$ (点/年)の算出「(試験開始後1年のスケール-試験開始時のスケール)/1年」を試験中の変化量とする。
以上の変化量を被験者ごとに算出し、1標本のWilcoxon検定を行う。この場合の帰無仮説及び対立仮説は以下のようになる。
H0： $\delta 0 = \delta 1$
H1： $\delta 0 > \delta 1$
有意水準は片側5%とするが、本疾患の性質及び被験者確保の困難性を考慮して、L-アルギニン経口製剤の有効性は過去及び外部データとの関係も含めて総合的に判断する。

3. 結果

平成22年3月10日時点での治験実績は、静注試験は、参加施設数15施設(その中でとちぎ子ども医療センターと関門医療センターの2施設は候補者なし)で、事前同意取得数が29例(うち一症例は除外)、静注試験症例数は8症例(全登録数は11件、うち一件は中止)であった。経口試験は、参加施設数9施設で、経口試験15症例が同意取得後に治験参加されたが、うち2例は糖尿病悪化および知的障害が進行し、治験中止となった。

4. 考察

MELASに対する急性期脳卒中様発作治療、および寛解期の発作予防法は未だ存在しない。今回、世界に先駆けて、治療法開発を医師主導治験として開始した。治験届けは、医薬品医療器械総合機構を介して厚生労働大臣へ提出し、静注試験が平成20年12月12日、内服試験が平成21年2月13日に受理され、現在両試験が並行して行われている。平成21年12月で静注試験開始1年を経過したため、プロトコール等の実際に関し変更も視野に入れて、平成22年2月13日に全体会議を行った。この会議でも、特に大きな質問、検討事項の提起は無く、今後有害事象に留意し、注意深く治験を進めている。また、内服試験が平成23年6月に終了するのに合わせて、静注試験の組み入れも平成23年6月まで継続する事で了承した。また、新規患者登録の可能性が無く、現在組み入れが出来ていない2施設(自治医科大学とちぎ子ども医療センターと関門医療センター)については、平成22年度の研究実施施設から除外する事を申し合わせた。

5. 結論

ミトコンドリア病の治療研究の基盤整備が、本研究により確立出来たと考えられる。安全で副作用の無い薬剤開発に限った医師主導型治験は、研究者に過度の負担を必要とするものであり、研究者へのサポート体制の充実が今後の課題と考えられる。

6. 研究発表

- 1) Koga Y: MELAS and L-arginine therapy-pathophysiology of stroke-like episodes-. The New York Academy of Science 2010 (in press)
- 2) Komaki H, Nishigaki Y, Fuku N, Hosoya H, Murayama K, Ohtake A, Goto Y, Wakamoto H, Koga Y, Tanaka M.: Pyruvate therapy for Leigh syndrome due to cytochrome c oxidase deficiency. Biochimica et Biophysica Acta 2010 (in press)
- 3) Nishigaki Y, Ueno H, Coku J, Koga Y, Fujii T, Sahashi K, Nakano K, Yoneda M, Nonaka M, Tang L, Liou C, Paquis-Flucklinger V, Harigaya Y, Ibi T, Goto Y, Hosoya H, Dimauro S, Hirano M, Tanaka M.: Extensive screening system using suspension array technology to detect mitochondrial DNA point mutations. Mitochondrion 2010 (in press)
- 4) 古賀靖敏: MELASに対するL-アルギニン療法. 臨床神経 2010 (印刷中)
- 5) 古賀靖敏: ミトコンドリア病の最新の治療法は. EBM神経疾患の治療2009-2010 中外医学社2009;593-599
- 6) 古賀靖敏: 新規治療の評価としての臨床試験と医師主導治験. 小児科臨床 2009; 62: 1633-1639
- 7) 古賀靖敏: ミトコンドリア病の新規治療法開発 - 臨床研究から医師主導治験そして国際治験へ - 奨励賞. 福岡県医報: 第1回福岡県医学会総会. 福岡県医学会2009; 12-13
- 8) 古賀靖敏: MELASに対するL-アルギニン, 自主臨床試験から医師主導治験へ. 日本小児臨床薬理学会雑誌 第21巻 第1号 2008年学術集会特別号 2009; 48
- 9) 古賀靖敏: 目で見えるミトコンドリア異常症 - 臨床的多様性, 診断, 分子病態から治療法開発まで - 目で見える小児神経. 小児神経学の進歩 第38集 診断と治療社 2009; 83-93
- 10) 古賀靖敏: 日常診療に診るミトコンドリア異常症 - 片頭痛, 低身長, 糖尿病, 脳卒中, 老化, 長寿 - . 別府市医師会報 第40巻 第1号 新春号 2009; 40: 6-7
- 11) 古賀靖敏: ミトコンドリア病の新しい治療法, ミトコンドリア病最前線, 醫學のあゆみ2010年印刷中

治験の実施に関する研究[L-アルギニン]

所属 久留米大学

研究者 古賀靖敏

研究期間 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

久留米大学医学部小児科 助教 片山幸樹

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に沿って患者のリクルート、同意説明後にエントリーを行う。発作時の静注療法を確実に行う。
- 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に沿って患者のリクルート、同意説明後にエントリーを行う。発作時の静注療法を確実に行う。

3. 結果

1) L-アルギニン静注試験プロトコール

選択基準および除外基準に照らし合わせて、4名がエントリー完了した。4名中、2名が既存のアルギニン内服薬を適応外使用で内服中であり、残り2名は服薬していないMELASであった。未服薬群の一名で、平成20年11月から1月にかけて月に1-2回の脳卒中様発作を起こしており、プロトコールに沿って、治験を行い、一回目の治験を無事終了できた。有効性に関する全体的な印象では、アルギニンに対する反応性は良いと判断し、有効と考えた。その他の患者では、急性期発作はみられていない。

2) L-アルギニン内服試験プロトコール

2名のMELAS患者で、内服試験を開始した。開始後1年が経過している。1例は、内服開始直後に発作を起こし、急性期治療に移行したが、その後は発作は起こしていない。残り1例は、住所が北九州と遠方であること、母親がすでに糖尿病で死亡しており、「養育者が父方祖母であることで、様々な臨床状況での不適切な入院が重なったこと、および的確な入院の情報が迅速に連絡されない事、などの複合的な因子で今後の治験継続が不可能と判断し、治験責任医師の判断で治験を終了した。希少疾病であるMELASに限られた治験施設で集約して治験を行うことの困難さを実感した症例である。今後、有害事象およびコンプライアンスも含めて、注意深く経過を観察中である。

4. 考察

MELASに対する急性期脳卒中様発作治療、および寛解期の発作予防法は未だ存在しない。今回、世界に先駆けて、治療法開発を医師主導治験として開始した。治験届けは、医薬品医療器械総合機構を介して厚生労働大臣へ提出し、静注試験が平成20年12月12日、内服試験が平成21年2月13日に受理され、現在両試験が並行して行われている。現在、有害事象に留意し、注意深く治験を進めている。

5. 結論

ミトコンドリア病の治療研究の基盤整備が、本研究により確立出来たと考えられる。安全で副作用の無い薬剤開発に限った医師主導型治験は、研究者に過度の負担を必要とするものであり、研究者へのサポート体制の充実が今後の課題と考えられる。

6. 研究発表

- 1) Koga Y: MELAS and L-arginine therapy-pathophysiology of stroke-like episodes-. Annals of the New York Academy of Science 2010 (in press)
- 2) Komaki H, Nishigaki Y, Fuku N, Hosoya H, Murayama K, Ohtake A, Goto Y, Wakamoto H, Koga Y, Tanaka M.: Pyruvate therapy for Leigh syndrome due to cytochrome c oxidase deficiency. Biochimica et Biophysica Acta 2010 (in press)
- 3) Nishigaki Y, Ueno H, Coku J, Koga Y, Fujii T, Sahashi K, Nakano K, Yoneda M, Nonaka M, Tang L, Liou C, Paquis-Flucklinger V, Harigaya Y, Ibi T, Goto Y, Hosoya H, Dimauro S, Hirano M, Tanaka M.: Extensive screening system using suspension array technology to detect mitochondrial DNA point mutations. Mitochondrion 2010 (in press)
- 4) 古賀靖敏: MELASに対するL-アルギニン療法. 臨床神経 2010 (印刷中)

- 5) 古賀靖敏：ミトコンドリア病の最新の治療法は. EBM神経疾患の治療2009-2010 中外医学社2009;593-599
- 6) 古賀靖敏：新規治療の評価としての臨床試験と医師主導治験. 小児科臨床 2009; 62: 1633-1639
- 7) 古賀靖敏：ミトコンドリア病の新規治療法開発 - 臨床研究から医師主導治験そして国際治験へ - 奨励賞. 福岡県医報：第1回福岡県医学会総会. 福岡県医学会2009; 12-13
- 8) 古賀靖敏：MELASに対するL-アルギニン, 自主臨床試験から医師主導治験へ. 日本小児臨床薬理学会雑誌 第21巻 第1号 2008年学術集会特別号 2009; 48
- 9) 古賀靖敏：目で見えるミトコンドリア異常症 - 臨床的多様性, 診断, 分子病態から治療法開発まで - . 目で見える小児神経. 小児神経学の進歩 第38集 診断と治療社 2009; 83-93
- 10) 古賀靖敏：日常診療に診るミトコンドリア異常症 - 片頭痛, 低身長, 糖尿病, 脳卒中, 老化, 長寿 - . 別府市医師会報 第40巻 第1号 新春号 2009; 40: 6-7
- 11) 古賀靖敏：ミトコンドリア病の新しい治療法, ミトコンドリア病最前線, 医学のあゆみ2010年印刷中

治験の実施に関する研究[L-アルギニン]

所属 市立札幌病院

研究者 須藤 章

研究期間 平成21年4月～平成22年3月

研究分担者

中島 健夫
福島 直樹
佐野 仁美

研究趣旨

L-アルギニンは、重篤な進行性疾患であるmitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) 患者の治療薬として有望と考えられ、急性期に対する静注製剤及び発作寛解期に対する経口製剤の有効性及び安全性をそれぞれ評価する医師主導治験を現在実施している。

1. 目的

「急性期MELAS患者を対象としたL-アルギニン静注製剤の多施設共同オープン試験」(以下、「静注試験」という。)は、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5mL/kgを点滴静注し、発作改善効果を評価する。

「発作寛解期MELAS患者を対象としたL-アルギニン経口製剤の多施設共同オープン試験」(以下、「経口試験」という。)は、過去に脳卒中様発作症状を発現したことのあるMELAS患者を対象としてL-アルギニン経口製剤を投与し、有効性及び安全性を評価する。

2. 方法

静注試験は、MELASと診断された患者で、3243変異を有し、かつ、脳卒中様発作が発現してから6時間以内の患者に対し、L-アルギニン静注製剤5mL/kgを末梢静脈から約1時間かけて点滴静注する。主要評価項目は初回静注終了後2時間の頭痛及び嘔気・嘔吐の改善割合とする。

経口試験は、MELASと診断された患者で、過去2年間に脳卒中様発作が発現したことがあり、3243変異を有し、かつ、過去にL-アルギニン経口製剤で治療されたことのない患者に対し、L-アルギニン経口製剤(顆粒剤)を1日3回(毎食後)、96週間経口投与する。主要評価項目はMELASストロークスケールとする。

3. 結果

1例の患者に、平成21年5月2日に脳卒中発作の出現があり、治療薬を点滴静注投与した。2時間後、嘔気は消失したが、頭痛が強く残っており、食事が取れず臥床した状態が続いていた。そのため、治療薬を再投与したところ、速やかに症状が回復した。5月8日より、治療薬の内服を開始したが、5月17日より左上肢の部分発作の群発が出現し、入院した。各種抗けいれん剤を使用したため、てんかん発作が十分にコントロールされず、薬剤性過敏症候群が出現したため、抗てんかん薬(エクセگران)を中止し、ステロイドを投与した。その後、症状は比較的安定していたが、8月4日に新たな脳卒中病変が出現したが、静注の治療薬は使用できず、その他の一般的な頭痛薬ではコントロール困難で、ミダゾラムの持続点滴を必要とした。他の治療薬(ジクロロ酢酸ナトリウム)を開始するため、L-アルギニン経口製剤の治験を8月13日中止した。

4. 考察

本症例のみでは、治療薬の有効性や副作用について論じることはできないが、主治医としては、急性期のL-アルギニンの静注投与は発症早期に行えば有効な印象である一方で、予防としてのL-アルギニン内服は脳卒中発作の予防効果は明らかではない印象を受けた。

5. 結論

脳卒中発作急性期のL-アルギニンの静注投与は有効である可能性があり、多数症例での検討が必要である。

6. 研究発表

高乳酸血症、卒中様症状を伴うミトコンドリア脳筋症に対するL-アルギニン療法の医師主導治験について、須藤 章、山崎健史、濱野貴通、佐野仁美、福島直樹. 脳と発達 2009; 41:470.

治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]

所属 筑波大学附属病院

研究者 石井 亜紀子

研究期間 2009/04/01~2010/03/31

研究分担者

玉岡 晃、石井 一弘、中馬越 清隆、詫間 浩、冨所 康志、塩谷 彩子

研究要旨

ミトコンドリア病はミトコンドリアの機能異常により引き起こされる疾患で、中でもMELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode) は脳卒中様症状、痙攣などにより適切な治療無しには数年で死亡する重篤な疾患である。MELASでは血漿中アルギニン濃度が低下しており、L-アルギニン投与により、血管内皮機能の改善が報告されているが、保険適応にはなっていない。本研究ではMELASの脳卒中発作急性期治療にL-アルギニン静注製剤を投与し、発作間欠期には経口製剤の投与を行い、その有効性を評価することで、オーファンドラッグとして適応承認されることを目的とする。

1. 目的

【静注試験】

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5ml/kgを点滴静注し、発作改善効果の評価する。

【経口試験】

発作間欠期の脳卒中様発作予防のため、L-アルギニン経口製剤を投与し、有効性および安全性を評価する

2. 方法

【静注試験】

- ・対象：MELASと診断され、3243変異を有し、かつ脳卒中発作発現後6時間以内の患者。
- ・評価項目：頭痛、嘔気・嘔吐、意識レベル、視覚障害の4症状が改善したかどうかを初回静注終了後2, 6, 12, 24時間の4時点で判定する。血漿中アルギニン濃度、血液ガス分析、画像検査なども併せて判定する。
- ・治験薬の用法・用量：L-アルギニン静注5ml/kgを末梢静脈から約1時間かけて点滴静注する。

【経口試験】

- ・対象：過去2年間に脳卒中様発作を起こしたことがある3243変異をもつMELAS患者。
- ・評価項目：MELASストロークスケールを4週間単位で積算する。ミトコンドリア病重症度スコアおよび画像検査なども併せて評価する。
- ・治験薬の用法・用量：L-アルギニン顆粒剤を0.3g/kg/日を1日3回毎食後に投与し、血漿中アルギニン濃度100 μ mol/Lを維持するよう投与量を調整する。

3. 結果

【静注試験】

2008年12月1例、2009年9月に1例実施済み。両症例とも治験薬投与後に症状は改善した。有害事象なく終了した。

【経口試験】

2009年3月1例、4月1例、8月2例について治験薬投与と開始。現在、4症例継続中。全ての症例について治験薬投与前に比較し、血漿中アルギニン濃度は100 μ mol/L以上で維持できている。4例で発作頻度の減少が認められた。3症例で重篤有害事象が発生しているが、全て治験薬との因果関係は否定されている。

4. 考察

これまで2例の静注試験を終了し、4例の経口試験を継続している。静注試験では2例とも治験薬投与により速やかに脳梗塞様発作が改善し、L-アルギニン静脈内投与は急性期脳梗塞様発作の改善に有用と考えられた。また、経口試験中の4例では、4例で発作頻度が減少し入院回数が減少していること、また、2例では経口薬中止中に脳梗塞様発作を生じたことから発作間欠期の治療に経口剤は有効と考えられた。経口剤については重篤な副作用は認められなかったが、L-アルギニン静脈内投与については、腎機能低下例、耐糖能異常を合併する例では高クロール性アシドーシスを惹起する可能性があり、注意が必要である。

5. 結論

MELASの脳卒中発作急性期治療にL-アルギニン静注製剤は有効で、発作間欠期の治療にはL-アルギニン経口製剤投与が有効である。L-アルギニンが保険適応薬剤として広くMELAS患者様に使用できるよう個々の症例の検討を十分行い、有効性を評価していくことが重要である。

6. 研究発表

山本詞子、中馬越清隆、塩谷彩子、石井亜紀子、田村剛一郎、玉岡晃、鶴淵隆夫、石川栄一、椎貝真成、増本智彦。MRS (magnetic resonance spectroscopy) が診断に有効であった中年期発症のミトコンドリア脳筋症の1例。日本内科学会関東支部主催第568回関東地方会。平成21年12月12日、東京

7. その他

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、治験協力が連携し、協力し合い、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、治験調整事務局、日本医師会治験促進センターの適切なサポートもきわめて重要である。その観点から静注製剤及び経口製剤とも倫理上大きな問題もなく計画に沿って治験が遂行されていることは評価できる。

治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]

所 属 国立病院機構 名古屋医療センター

研究者 岡田 久

研究期間 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

(1) 名古屋医療センター 神経内科 奥田 聡

研究要旨

医師主導治験であるL-アルギニンのMELASに対する発作抑制効果を検証するために、治験の手続きを行い、治験を開始し、継続した。当院で3243変異(ミトコンドリアDNAのA3243G)を有し、MELASと診断されている通院中の患者さんは平成20年度には2名で、この2名の方に対して「急性期MELAS患者を対象としたL-アルギニン静注製剤の他施設共同オープン試験」の説明を行い同意を得た。また、1名の方に対しては同時に「発作寛解期MELASを対象としたL-アルギニン経口製剤の他施設共同オープン試験」の説明を行い同意を得た。平成21年度には、他院よりMELASと診断された患者さん1名について、本治験のプロトコールの選択基準を満たしており、「急性期MELAS患者を対象としたL-アルギニン静注製剤の他施設共同オープン試験」の説明を行い同意を得た。静注試験に対しては1名の患者さんが、平成20年度の同意後に嘔吐の発作があり脳卒中様発作と考えられ入院されたが、発症時期が不明であり静注試験の対象とならなかった。平成21年度は、この方が痙攣にて搬送されたが、重積状態にて治験にはいたらなかった。経口試験については平成20年度に1名の方に経口投与が開始され、平成21年度に継続した。

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5mL/kgを点滴静注し、発作症状改善効果を評価する。また、過去に脳卒中様発作を発言したことのあるMELAS患者を対象としてL-アルギニン経口製剤をとよし、有効性及び安全性を評価する。

2. 方法

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時間以内の患者に対し、L-アルギニン静注製剤5mL/kgを末梢静脈から棄1時間かけて静注し、2・6・12・24時間に所定の観察及び検査を行う。また、経口試験については、基準(1:過去2年間に脳卒中様発作を発現したことがある患者、2:3243変異(ミトコンドリアDNAのA3243G)を有する患者、3:過去にL-アルギニン経口製剤で治療されたことがない患者、4:卒中様発作臨床所見の判定が可能な患者)をみたくMELAS患者に対し、L-アルギニン製剤(顆粒剤)を1日3回(毎食後)、96週間経口投与し、有効性及び安全性を評価する。投与量は「顆粒性剤として0.3/g/kg/day」を基本とし、内服後2時間の血漿中アルギニン濃度測定にて、0.026～0.5/kg/dayの範囲で投与量を調整する。

3. 結果

1名の患者さんは現在24才女性で19才の時に手足のしびれにて精査入院となるが、その時点では原因不明で、その後20才で痙攣発作あり再度入院精査にてMELASと診断されている。その後も21歳・22歳の時に脳卒中様発作にて入院されている。また、もう1名の患者さんは現在22歳男性で19歳のときに頭痛・痙攣で当院入院精査にて、MELASと診断されている。退院後は頭痛を時々訴えるが、入院に至るような脳卒中用発作はない。この2名の患者さんに対して、平成20年度に静注試験の説明を行い同意を得た。平成21年度は、現在15歳男性の方が、14歳の時に頭痛・ふらつきで他院に入院しMELASと診断され、治験希望にて当院へ紹介された。この方は治験のプロトコール基準に適合しており、静注試験の説明を行い同意を得た。現在24歳女性の方は既にL-アルギニン製剤の経口投与を行っていたが、平成21年2月に嘔吐にて入院された。脳卒中様発作と思われたが、発症時期が不明で静注試験に至らなかった。また、平成22年2月には痙攣で搬送されたが、重積にて静注試験に至らなかった。現在22歳男性の患者さんに対して、L-アルギニン製剤の投与がされていなかったため、経口試験の説明を行い、同意を取得し、平成21年3月より経口投与を開始した。また、15歳の男性については、通常診療にてL-アルギニン製剤内服投与を開始した。

4. 考察

24歳女性の患者さんは、入院に至る脳卒中用発作を繰り返しており、今後も症状に十分注意して経過を見る必要があると思われた。また、22歳男性については、症状が比較的安定しており、経口試験にて、さらに症状が安定するかを安全性を含めて検討する必要があると思われた。15歳の男性についても、アルギニン内服投与を開始しており、症状は安定するとおもわれるが、静注に至るような症状がおこらないか、注意して経過を見る必要がある。

5. 結論

MELASの患者さんは脳卒中用発作の症状および頻度は多様であり、個々の患者さんの状況を今後も十分注意していく必要がある。

6. 研究発表

なし

7. その他

患者さんの個人情報の保護に関しては十分留意して試験をおこなっている。

治験の実施に関する研究[L-アルギニン]

所属 広島大学

研究者 但馬 剛

研究期間 平成21年4月～平成22年3月

研究分担者

重症心身障害児施設鈴が峰・病院長 佐倉 伸夫

研究要旨

MELAS 患者における脳梗塞様発作急性期の L-アルギニン静注製剤投与が、症状軽減に有効であるか検討するため、多施設共同オープン試験に参加した。従前より診療中の患者2名について、本治験参加にあたって予備的な臨床的な評価を行い、参加可能と判断された。前年度は、患者へ本治験の説明をCRCと共に実施した。その結果、患者2名から治験に参加する文書同意を得ることができた。

1. 目的

MELAS に対しては従来、有効性が明らかな治療法が知られていなかった。近年、各種臨床症状のうち脳梗塞様発作については、L-アルギニン製剤がその血管拡張作用進行によって症状を軽減する効果が報告されている。希少疾患である本疾患に対する、急性期 L-アルギニン静注製剤投与の有効性を確立するため、多施設共同オープン試験に加わることにした。

2. 方法

広島大学病院小児科で診療中の MELAS 患者2名について、本治験参加適合性を評価するための各種臨床的観察を行い、参加可能と判断された患者については参加の 手続きを進める。その後、脳梗塞様発作エピソードが出現すれば、別に定められた規定に従って治験用L-アルギニン静注製剤を投与し、その有効性判定を行う。

3. 結果

前年度の研究の結果、当科の2症例はいずれも本治験への参加適合性ありと評価できた患者へ本治験の説明をCRCと共に実施した。その結果、患者2名から治験に参加する文書同意を得ることができた。

4. 考察

両患者とも過去に脳梗塞様発作エピソードを経験していたため、本治験開始以前から L-アルギニン内服療法を開始されている。平成20年度中には、両患者とも脳梗塞様発作エピソードを起こしていないが、経年的な各種症状の進行から、全身状態は低下傾向にあり、今後、感染症等の誘因が加わることによって、脳梗塞様発作が再発する危険性は少なからず存在するものと考えられる。治験に参加する文書同意を得ることができたことから、急性症状が発現した際には、L-アルギニン静注製剤の治療で対応する方針である。

5. 結論

患者2名から治験に参加する文書同意を得ることができたことから、脳梗塞様発作が患者に発現した際にL-アルギニン静注製剤の投与が可能になった。

6. 研究発表

該当なし

7. その他

該当なし

治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]

所 属 自治医大とちぎ子ども医療センター

研究者 森 雅人

研究期間 2009/04/01～2010/03/31

研究分担者

| | | | |
|--------|-----|----|-----|
| 自治医科大学 | 小児科 | 桃井 | 真里子 |
| 自治医科大学 | 小児科 | 杉江 | 秀夫 |
| 自治医科大学 | 小児科 | 山形 | 崇倫 |
| 自治医科大学 | 小児科 | 福田 | 冬季子 |
| 自治医科大学 | 小児科 | 桑島 | 真理 |

研究要旨

「急性期MELAS患者を対象としたL-アルギニン静注製剤の多施設共同オープン試験」の治験実施のために自施設内の整備を行い、該当症例の登録に備えた。

目的

施設内の整備を行い「急性期MELAS患者を対象としたL-アルギニン静注製剤の多施設共同オープン試験」を開始する。

方法

1. 治験調整医師、治験整備事務局が作成した治験実施計画書を最終検討する。
2. 治験調整医師との業務委嘱契約を行う。
3. 治験実施のための標準業務手順書(SOP)を自施設の治験基盤である治験推進室と協議を行い、作成する。
4. 自施設への申請、治験審査を行い、承認を得る。
5. 自施設内で関係部署への説明会を開催し、該当症例の登録に備える。
6. 該当症例登録、治験を実施する。

結果

施設内の治験への準備は順調に行われ、該当症例登録の状態とすることができたが、該当症例の急速な状態悪化により、治験実施が不可能となった。新たに条件に合う患者もなかった。

結論

本治験開始のための準備として計画書、業務手順書、関係部署への周知、整備を行い、該当症例の登録への準備は整っていたが、該当症例が発生せず、実際に治験を行うことはできなかった。

研究発表

なし

その他

なし

治験の実施に関する研究 [L-アルギニン]

所属 埼玉医科大学

研究者 大竹 明

研究期間 2009/04/01~2010/03/31

研究分担者

| | |
|--------------|-------|
| 埼玉医科大学医学部小児科 | 本多 正和 |
| 埼玉医科大学医学部小児科 | 星野 正也 |
| 埼玉医科大学医学部小児科 | 赤塚 淳弥 |
| 埼玉医科大学医学部小児科 | 植田 穰 |
| 埼玉医科大学医学部小児科 | 盛田 英司 |
| 埼玉医科大学医学部小児科 | 酒井 哲郎 |
| 埼玉医科大学医学部小児科 | 篁 紘子 |
| 埼玉医科大学医学部小児科 | 小牧 健 |

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、平成20年度より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：プロトコールに沿って患者のリクルート、同意説明後にエントリーを行う。発作時の静注療法を確実に行う。

2) MELASの発作寛解期の発作予防のためのL-アルギニン経口：プロトコールに沿って患者のリクルート、同意説明後にエントリーを行う。

3. 結果：経口試験の患者組み入れ数は2名である。静注試験は、事前同意は2名であるが1名は治験期間中に卒中様発作を起こしておらず、今のところ組み入れは1名である。

1) 急性期MELAS患者を対象としたL-アルギニン静注製剤の多施設共同オープン試験

識別コード02-01 (12歳に頭痛・嘔吐発作で発症した現在22歳の男性)：初回同意取得日2008年12月1日、再同意取得日(卒中様発作が発症し治験を開始した日)2009年1月2日。データセンターへの登録票FAX送付が治験薬投与後になるという逸脱があったが、逸脱報告書を作成し今後の再発防止策を講じることを確認していた。無事に治験を終了した。L-アルギニン投与量は1回200mlで再投与を行った。翌日には卒中様発作は回復して退院しその効果は著名であった。その後2009年4月7日にも再度卒中様発作を起こし、下記経口試験を中止後静注試験に入ったが、今回は体重増加に伴いL-アルギニン210mlを2回投与し、やはり症状は速やかに回復し翌日には退院した。以後卒中様発作は起こしていない。

識別コード02-02 (3歳6ヶ月に小脳梗塞で発症した現在5歳の男児)：初回同意取得日2008年12月3日。治験期間中にまだ卒中様発作は起こしていない。

2) 発作寛解期MELAS患者を対象としたL-アルギニン経口製剤の多施設共同オープン試験

識別コード02-01：2009年4月4日に正式同意を取得し、L-アルギニン12.63gで経口投与開始。直後に上記の卒中様発作を起こしたが、それを乗り切った後は経過は順調である。2009年5月2日に、L-アルギニンの血中濃度を確認しつつ投与量を12gに減量し、現在も良好に経過している。

識別コード02-02：2009年5月8日に正式同意を取得し、L-アルギニン3.3gで経口投与開始。以後卒中様発作は起こしていないが、血中濃度が低いために、2010年2月1日に投与量を4.0gに増量し、経過観察中である。その後もまだ卒中様発作は起こしていない。

4. 考察

MELASに対する急性期脳卒中様発作治療、および寛解期の発作予防法は未だ存在しない。今回、世界に先駆けて、治療法開発を医師主導治験として開始した。医薬品医療器械総合機構への治験届けは、静注試験が平成20年12月12日、内服試験が平成21年2月13日に受理され、現在両試験が並行して行われている。現在、有害事象に留意し、注意深く治験を進めており、今後L-アルギニンが、発作時静注療法、非発作時経口療法共に、安全で有効なことを証明したい。

5. 結論

ミトコンドリア病の治療研究の基盤整備が、本研究により確立出来たと考えられる。安全で副作用の無い薬剤開発に限った医師主導型治験は、研究者に過度の負担を必要とするものであり、研究者へのサポート体制の充実が今後の課題と考えられる。

6. 研究発表

1) 大竹 明：ミトコンドリア、高乳酸血症 Meet the Expert . 症例から学ぶ先天代謝異常症～日常診療からのアプローチ～(編集：日本先天代謝異常学会 編集委員：遠藤文夫、山口清次、高柳正樹、深尾敏幸) 診断と治療社 東京 pp140-143, 2009

2) 梶 俊策、大竹 明：1歳で肝不全となった兄を持ち、体重増加不良、軽度胆汁うっ滞と軽度発達遅滞を主