

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 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

天野浩文 順天堂大学医学部附属順天堂医院 膠原病内科 准教授

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は2009年12月末日に症例登録を打ち切っており、最終的被験者登録数は26例で、うち25例に治験薬が投与された。2010年度は治験薬投与中症例の観察が治験実施計画書通り実施され、2011年1月に最終被験者最終観察を終了した。倫理上大きな問題もなく治験は遂行された。本実施医療機関としては、2007年7月よりの被験者登録累計は3例となった。うち1例目は、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。3例目については、途中縦隔気腫を発症したため入院期間が延長となったが、その後は回復し、治験期間終了となった。1例目以外は治験の中止はなく、また倫理上の大きな問題もなく治験は遂行され終了となった。パートBは本実施医療機関において該当例はなかった。パートB'については、2例適格となり、データ収集及び症例報告書を作成した。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副腎皮質ステロイド薬 (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 (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)

2009年12月末日に症例登録を打ち切っており、最終的被験者登録数は26例で、うち25例に治験薬が投与された。2010年度は治験薬投与中症例の観察が治験実施計画書通り実施され、2011年1月に最終被験者最終観察を終了した。倫理上大きな問題もなく治験は遂行された。本実施医療機関としては、2007年7月よりの被験者登録累計は3例となった。うち1例目は、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。3例目については、途中縦隔気腫を発症したため入院期間が延長となったが、その後は回復し、治験期間終了となった。1例目以外は治験の中止はなく、また倫理上の大きな問題もなく治験は遂行され終了となった。

(パートB)

本実施医療機関において該当例はなかった。

(パートB')

本実施医療機関としては2例適格となり、データ収集及び症例報告書を作成した。

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。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たことは評価される。一方後ろ向き比較群データ収集部分については、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。そしてその原因は、治療初期より免疫抑制薬の適応外使用による副腎皮質ステロイド薬との併用療法が既に一般化しており、初期治療として副腎皮質ステロイド薬単独投与が行われる症例が極めて少ない医療環境が形成されてしまっているからであると考察された。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配慮した。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究「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 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

東京医科歯科大学 医歯学融合教育支援センター/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 兼任 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は2009年12月末日に症例登録を打ち切っており、最終的被験者登録数は26例で、うち25例に治験薬が投与された。2010年度は治験薬投与中症例の観察が治験実施計画書通り実施され、2011年1月に最終被験者最終観察を終了した。倫理上大きな問題もなく治験は遂行された。本実施医療機関では2009年度中に全症例が治験終了していた。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、同意が得られた2例よりデータを取得した。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、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)

2009年12月末日に症例登録を打ち切っており、最終的被験者登録数は26例で、うち25例に治験薬が投与された。2010年度は治験薬投与中症例の観察が治験実施計画書通り実施され、2011年1月に最終被験者最終観察を終了した。倫理上大きな問題もなく治験は遂行された。本実施医療機関では2009年度中に全症例が治験終了していた。

(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、同意が得られた2例よりデータを取得した。

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。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たことは評価される。一方後ろ向き比較群データ収集部分については、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。そしてその原因は、治療初期より免疫抑制薬の適応外使用による副腎皮質ステロイド薬との併用療法が既に一般化しており、初期治療として副腎皮質ステロイド薬単独投与が行われる症例が極めて少ない医療環境が形成されてしまっているからであると考察された。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配慮した。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究 [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 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

なし

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は2009年12月末日に症例登録を打ち切っており、最終的被験者登録数は26例で、うち25例に治験薬が投与された。2010年度は治験薬投与中症例の観察が治験実施計画書通り実施され、2011年1月に最終被験者最終観察を終了した。倫理上大きな問題もなく治験は遂行された。本実施医療機関では2009年度中に全症例が治験終了していた。パートB、パートB' ともに本実施医療機関では該当例はなかった。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)

2009年12月末日に症例登録を打ち切っており、最終的被験者登録数は26例で、うち25例に治験薬が投与された。2010年度は治験薬投与中症例の観察が治験実施計画書通り実施され、2011年1月に最終被験者最終観察を終了した。倫理上大きな問題もなく治験は遂行された。本実施医療機関では2009年度中に全症例が治験終了していた。

(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。

他施設で観察された副作用情報などについては、治験調整事務局と協議を重ねている。

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たことは評価される。一方後ろ向き比較群データ収集部分については、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。そしてその原因は、治療初期より免疫抑制薬の適応外使用による副腎皮質ステロイド薬との併用療法が既に一般化しており、初期治療として副腎皮質ステロイド薬単独投与が行われる症例が極めて少ない医療環境が形成されてしまっているからであると考察された。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配慮した。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究「タクロリムス水和物」

所 属 大阪南医療センター

研究者 片田 圭宣

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

なし

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、その有効性及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年度までで最終的に26例の被験者が登録され、25例に治験薬の投与が行われた。当実施医療機関では、通算3例症例登録を行い、2009年度に登録した最終被験者の最終観察を2011年1月までで終了している。特に大きな問題なく治験は遂行された。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たため該当する症例は当実施医療機関では認められていない。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、多施設で共通条件を決めて行なう後ろ向きの歴史的比較群データ収集には困難を伴い、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)、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)

パートAは治験全体として2009年末日までで症例登録を終了した。登録された26例の被験者のうち、最終的に25例に治験薬の投与が行われた。当実施医療機関では、通算3例症例登録を行い、2009年度に登録した最終被験者の最終観察も2011年1月までで特に問題なく終了している。

(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、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、医療に貢献することが主眼である。特に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は、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、治験計画全体が協調して進んでいくように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る。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されたことは特筆したい。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、既に初期より免疫抑制薬が併用されていたという現状を反映しているためと考えられる。これは重篤な稀少疾患を対象とする医

師主導治験を実施する上では想定され得る事態であり、承認申請に向けて科学的かつ倫理的に正しい方法で乗り越えるため更なる検討・対応を必要とする

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 徳島大学病院

研究者 岸 潤

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

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	教授	曾根 三郎
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	総合診療医学分野	特任教授	谷 憲治
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	准教授	西岡 安彦
徳島大学病院 呼吸器・膠原病内科	特任助教	東 桃代	
徳島大学病院 呼吸器・膠原病内科	医員	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、定期的に全血トラフ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) 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。また、他施設で観察された副作用情報などについては、治験調整事務局と協議を重ねている。

(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。

(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。1例目は52週の観察期間を終了し、次治療を継続している。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。

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、倫理面に最大限配慮した。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]

所 属 長崎大学病院

研究者 川上 純

研究期間 2010/04/01~2011/03/31

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・保健・医療推進センター 玉井 慎美
- (3) 長崎大学病院・第一内科 中村 英樹
- (4) 長崎大学病院・第一内科 川尻 真也
- (5) 長崎大学病院・第一内科 山崎 聡士
- (6) 長崎大学病院・第一内科 古賀 智裕
- (7) 長崎大学病院・第一内科 岡田 寛丈

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は2009年12月末日に症例登録を打ち切っており、最終的被験者登録数は26例で、うち25例に治験薬が投与された。2010年度は治験薬投与中症例の観察が治験実施計画書通り実施され、2011年1月に最終被験者最終観察を終了した。倫理上大きな問題もなく治験は遂行された。本実施医療機関では、2009年度中に全症例の治験薬投与が終了しており、2010年度は治験薬投与中止例1例の観察を実施した。パートBは本実施医療機関では1例適確性を満たし、同意取得後データを取得した。パートB' は該当例がいなかった。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、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)

2009年12月末日に症例登録を打ち切っており、最終的被験者登録数は26例で、うち25例に治験薬が投与された。2010年度は治験薬投与中症例の観察が治験実施計画書通り実施され、2011年1月に最終被験者最終観察を終了した。倫理上大きな問題もなく治験は遂行された。本実施医療機関では2009年度中に全症例の治験薬投与が終了しており、2010年度は治験薬投与中止例1例の観察を実施した。

(パートB)

本実施医療機関では、1例適確性を満たし、同意取得後、データを取得した。

(パートB')

本実施医療機関においては、該当例はいなかった。

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たことは評価される。一方後ろ向き比較群データ収集部分については、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。そしてその原因は、治療初期より免疫抑制薬の適応外使用による副腎皮質ステロイド薬との併用療法が既に一般化しており、初期治療として副腎皮質ステロイド薬単独投与が行われる症例が極めて少ない医療環境が形成されてしまっているからであると考察された。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配慮した。

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

L-アルギニン

平成22年度 総括研究報告書

MELASに対するL-アルギニンの治験研究

所属 久留米大学

研究者 古賀 靖敏

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

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) 国立成育医療センター神経科 久保田雅也
- (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) 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 荏田典生
- (14) 琉球大学病院小児科 知念 安紹
- (15) 国立成育医療センター治験管理室 中村秀文

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、発作症状改善効果の評価する。
- 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時間以内にエダ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ようになる。

$H_0: \delta 0 = \delta 1$, $H_1: \delta 0 > \delta 1$ 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23年3月10日時点での治験実績は、静注試験は、参加施設数13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5症例は除外)、静注試験症例数は10症例(全登録数は13件、うち2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3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、今後も有害事象に留意し、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. 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 Mar;1800(3):313-5.

2. Nishigaki Y, Ueno H, Coku J, Koga Y, Fujii T, Sahashi K, Nakano K, Yoneda M, Nonaka M, Tang L, Liou CW, 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 Apr; 10(3):300-8.
3. Koga Y, Povalko N, Yatsuga S, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T.: MELAS and L-arginine therapy-pathophysiology of stroke-like episodes-. The New York Academy of Sciences. 2010 Feb;28
4. Koga Y, Povalko N, Matsuishi T, Naito E, Tanala M.: Beneficial effects of pyruvate therapy on Leigh syndrome due to a novel mutation in PDH E1 α gene. Brain & Dev. 2010 (in press)
5. Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Matsuishi T, Kakuma T, Koga Y. MELAS: A nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan BBA in press
6. 古賀靖敏: ミトコンドリア病の診断と治療. 脳と発達. 特集 第51回日本小児神経学会総会. 2010; 42; 124-129.
7. 古賀靖敏: ミトコンドリア異常症. 小児科臨床. Vol.63 No.4 2010.881-886.
8. 古賀靖敏: ミトコンドリア病治療薬の現状と医師主導治験による新規治療法の開発. 医学のあゆみ. 2010. 2. 6. 759-764

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 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

久留米大学・医学部・小児科・助手 片山幸樹 治験の実施に関する研究

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。

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。

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

内にエダ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時間以内にエダ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 μ 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。

結果

久留米大学における治験の実績について平成22年4月の時点では、静注試験に5例、内服試験に3例がエントリーした。静注試験の治験実績は一例である。他の一例では、内服したためか、脳卒中様発作は2年間診られなかった。静注試験の残り3例は、すでに適応外使用でL-アルギニンの内服をしていたので、選択除外基準に照らして、内服試験のエントリーができず静注のみのエントリーとなっていた。しかし、治験観察期間の間に、一例は糖尿病の症状の進行、一例では腎障害の進行、一例で自宅が治療施設から距離的に遠すぎて、救急時の搬送の問題があり、患者の利益を考慮した上で中止が妥当と判断し、この3名では治験を中止せざるを得なかった。MELASの自然歴が慢性進行性に悪化する病態があり、2年間の治験期間といえども、治験期間中に症状の悪化で選択除外基準に抵触し、脱落する症例が3例あった。

一方、内服試験の治験実績は2例であり、2名とも3月31日をもって、2年間の内服試験を完了する。一例では、内服試験の投与初期で一回脳卒中用発作を起こしたが、その後は、特に問題なく経過している。残りの一例は、脳卒中様発作は、2年間予防できた。

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承した。今後は、治験データのクリーニングを行い、MELASに対するL-アルギニンの治療効果について、有効性を検討し、承認申請へと向かう予定である。

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。

研究発表

1. 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 Mar;1800(3):313-5.
2. Nishigaki Y, Ueno H, Coku J, Koga Y, Fujii T, Sahashi K, Nakano K, Yoneda M, Nonaka M, Tang L, Liou CW, 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 Apr; 10(3):300-8.
3. Koga Y, Povalko N, Yatsuga S, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T.: MELAS and L-arginine therapy-pathophysiology of stroke-like episodes-. *The New York Academy of Sciences*. 2010 Feb;28
4. Koga Y, Povalko N, Matsuishi T, Naito E, Tanaka M.: Beneficial effects of pyruvate therapy on Leigh syndrome due to a novel mutation in PDH E1 α gene. *Brain & Dev*. 2010 (in press)

5. Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Matsuishi T, Kakuma T, Koga Y. MELAS: A nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan BBA in press
6. 古賀靖敏：ミトコンドリア病の診断と治療. 脳と発達. 特集 第51回日本小児神経学会総会. 2010; 42; 124-129.
7. 古賀靖敏：ミトコンドリア異常症. 小児科臨床. Vol. 63 No. 4 2010. 881-886.
8. 古賀靖敏：ミトコンドリア病治療薬の現状と医師主導治験による新規治療法の開発. 医学のあゆみ. 2010. 2. 6. 759-764

L-アルギニン医師主導治験 (静注・経口試験)

所 属 市立札幌病院

研究者 須藤 章

研究期間 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

佐野仁美、中島健夫

<静注試験>

対象の2例とも、平成22年度は脳卒中様発作を起こさず、静注試験を行わなかった。

<経口試験>

対象の1例は、既に平成21年8月に試験を中止しており、平成22年度は対象者がいなかった。

考察：平成22年度は研究を行う対象がなかったため、L-アルギニンの効果判定はできなかったが、L-アルギニンの内服からジクロロ酢酸ナトリウムに変更して数ヶ月後より、1年間以上発作がない状態が続いているので、L-アルギニンの内服療法はジクロロ酢酸ナトリウムの内服より有効な印象を持てなかった。

結論：平成22年度は研究を行う対象がなかったため、L-アルギニンの効果判定はできなかった。

研究発表：なし

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 2010/04/01～2011/03/31

研究分担者

玉岡晃、石井一弘、中馬越清隆、詫間浩、富所康志、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 5 ml/kgを点滴静注し、発作改善効果进行评估する。

【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进行评估する

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 5 ml/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。以降、適格患者がいなかったため、新規組入れはなし。

【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開始(4症例)。
4症例中2症例が治験薬の投薬が終了した。うち、1症例は有害事象の追跡調査も終了し試験終了。もう1症例は有害事象の追跡調査中。2例は投薬継続中。
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症例で重篤な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