

## 治験の実施に関する研究 [タクロリムス水和物]

所 属 千葉大学医学部附属病院

研究者 渡邊 紀彦

研究期間 2011/04/01～2011/12/31

### 研究分担者

(1) 千葉大学医学部附属病院 アレルギー・膠原病内科 講師 廣瀬 晃一

### 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。2011年6月1日に治験終了届を提出し、症例検討会、副次的評価項目に関する第3者による審議会を行った。その後CRF記載内容の不整合が発覚し、網羅的に列挙された疑義案件のうち、本実施医療機関に該当するDCFに速やかに対応した。

### 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・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した。

### 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】

&#9312; 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)

&#9313; 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

2011年6月1日に治験終了届を医薬品医療機器総合機構に提出した。症例報告書 (以下、CRF) の回収完了後、症例検討会、および副次的評価項目「増悪」に関する第3者審議のためのEndpoint評価委員会が、同月中に行われた。その後、複数実施医療機関の被験者において、CRF記載内容の不整合 (CRF記載内容間・CRF記載内容とSAE報告書など) の間での不整合が発覚したため、目視と網羅的プログラムによるエラー検索を通して疑義案件が列挙され、本実施医療機関における被験者データに関し作成されたDCFに、速やかに対応した。12月に第2回症例検討会が行われ、更に必要となった追加Endpoint評価委員会が行われ、現在総括報告書の作成が進められている。

### 4. 考察

治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、その他実施医療機関内外の関係者の協力により、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し得た。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より、適切なサポートもいただいた。CRF回収後のデータ不整合発覚を受けてのDCF対応にも、データの質の確保のために、速やかに対応した。

### 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、治験実施計画書およびGCPを遵守し、実施できた。

### 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 慶應義塾大学医学部 医学教育統轄センター

研究者 平形 道人

研究期間 平成23年4月～平成23年12月

### 研究分担者

- (1) 慶應義塾大学 リウマチ内科・准教授 桑名 正隆  
(2) 慶應義塾大学 リウマチ内科・助教 金子 祐子

### 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。2011年6月1日に治験終了届けを提出し、症例検討会、副次的症評価項目に関する第三者による審議会を行った。本実施医療機関に該当するDCFに対応した。

### 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・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した。

#### 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

2011年6月1日に治験終了届けを医薬品医療機器総合機構に提出した。症例報告書の回収完了後、症例検討会及び副次的評価項目「増悪」に関する第三者審議のためのEndpoint評価委員会が、同月に行われた。その後CRF記載内容の不整合 (CRF記載内容間・CRF記載内容とSAE報告書などの間での不整合) が発覚したため、目視と網羅的プログラムによるエラー検索をとおして疑義案件が列挙された。本実施医療機関でもDCFに速やかに対応した。12月に第2回症例検討会が行われ、更に必要となった追加Endpoint評価委員会が行われ、現在総括報告書の作成がすすめられている。

### 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、治験協力が連携し、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した。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いただいた。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推察された。データの質の確保のための速やかなDCF対応に応じた。

### 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実施した。治験の実施に際しては被験者の安全、倫理に配慮し、治験実施計画書、GCPを遵守した。治験終了後はデータの信頼性確保に注力した。

### 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 国立国際医療研究センター病院

研究者 山下裕之

研究期間 2011/04/01～2011/12/31

### 研究分担者

国立国際医療研究センター病院、副院長、三森明夫  
国立国際医療研究センター病院、膠原病科、医師、山下裕之  
国立国際医療研究センター病院、膠原病科、医師、高橋裕子  
国立国際医療研究センター病院、膠原病科、フェロー、清水亜理紗  
国立国際医療研究センター病院、膠原病科、レジデント、上田洋  
国立国際医療研究センター病院、膠原病科、レジデント、小林昌史  
国立国際医療研究センター病院、膠原病科、レジデント、尾崎貴士  
国立国際医療研究センター病院、膠原病科、レジデント、土屋遥香

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。2011年6月に治験終了届を提出し、症例検討会、副次的評価項目に関する第3者による審議会を行った。その後CRF記載内容の不整合が発覚し、網羅的に列挙された疑義案件のうち、本実施医療機関に該当するDCFに速やかに対応した。

### 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・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した。

### 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

2011年6月に治験終了届を医薬品医療機器総合機構に提出した。症例報告書 (以下、CRF) の回収完了後、症例検討会、および副次的評価項目「増悪」に関する第3者審議のためのEndpoint評価委員会が、同月中に行われた。その後、複数実施医療機関の被験者において、CRF記載内容の不整合 (CRF記載内容間・CRF記載内容とSAE報告書などの間での不整合) が発覚したため、目視と網羅的プログラムによるエラー検索を通して疑義案件が列挙され、本実施医療機関における被験者データに関し作成されたDCFに、速やかに対応した。12月に第2回症例検討会が行われ、更に必要となった追加Endpoint評価委員会が行われ、現在総括報告書の作成が進められている。

### 4. 考察

治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、その他実施医療機関内外の関係者の協力により、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し得た。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より、適切なサポートもいただいた。CRF回収後のデータ不整合発覚を受けてのDCF対応にも、データの質の確保のために、速やかに対応した。

### 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、治験実施計画書およびGCPを遵守し、

実施できた。

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 順天堂大学膠原病内科学

研究者 高崎 芳成

研究期間 2011/04/01～2011/12/31

研究分担者

天野浩文

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。2011年6月1日に治験終了届を提出し、症例検討会、副次的評価項目に関する第三者による審議会を行った。その後CRF記載内容の不整合が発覚し、網羅的に列挙された疑義案件のうち、本実施医療機関に該当するDCFに速やかに対応した。

### 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・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した。

### 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

2011年6月1日に治験終了届を医薬品医療機器総合機構に提出した。症例報告書 (以下、CRF) の回収完了後、症例検討会、および副次的評価項目「増悪」に関する第三者審議のためのEndpoint評価委員会が、同月中に行われた。その後、複数実施医療機関の被験者において、CRF記載内容の不整合 (CRF記載内容間・CRF記載内容とSAE報告書などの間での不整合) が発覚したため、目視と網羅的プログラムによるエラー検索を通して疑義案件が列挙され、本実施医療機関における被験者データに関し作成されたDCFに、速やかに対応した。12月に第2回症例検討会が行われ、更に必要となった追加Endpoint評価委員会が行われ、現在総括報告書の作成が進められている。

### 4. 考察

治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、その他実施医療機関内外の関係者の協力により、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し得た。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より、適切なサポートもいただいた。CRF回収後のデータ不整合発覚を受けてのDCF対応にも、データの質の確保のために、速やかに対応した。

### 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、治験実施計画書およびGCPを遵守し、実施できた。

### 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 平成23年4月～平成23年12月

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 准教授 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。2011年6月1日に治験終了届を提出し、症例検討会、副次的評価項目に関する第3者による審議会を行った。その後CRF記載内容の不整合が発覚し、網羅的に列挙された疑義案件のうち、本実施医療機関に該当するDCFに速やかに対応した。

## 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・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した。

## 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

2011年6月1日に治験終了届を医薬品医療機器総合機構に提出した。症例報告書 (以下、CRF) の回収完了後、症例検討会、および副次的評価項目「増悪」に関する第3者審議のためのEndpoint評価委員会が、同月中に行われた。その後、複数実施医療機関の被験者において、CRF記載内容の不整合 (CRF記載内容間・CRF記載内容とSAE報告書などの間での不整合) が発覚したため、目視と網羅的プログラムによるエラー検索を通して疑義案件が列挙され、本実施医療機関における被験者データに関し作成されたDCFに、速やかに対応した。12月に第2回症例検討会が行われ、更に必要となった追加Endpoint評価委員会が行われ、現在総括報告書の作成が進められている。

## 4. 考察

治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、その他実施医療機関内外の関係者の協力により、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し得た。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より、適切なサポートもいただいた。CRF回収後のデータ不整合発覚を受けてのDCF対応にも、データの質の確保のために、速やかに対応した。

## 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、治験実施計画書およびGCPを遵守し、実施できた。

## 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 2011/04/01～2011/12/31

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。2011年6月1日に治験終了届を提出し、症例検討会、副次的評価項目に関する第3者による審議会を行った。その後CRF記載内容の不整合が発覚し、網羅的に列挙された疑義案件のうち、本実施医療機関に該当するDCFに速やかに対応した。

### 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・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した。

### 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

2011年6月1日に治験終了届を医薬品医療機器総合機構に提出した。症例報告書 (以下、CRF) の回収完了後、症例検討会、および副次的評価項目「増悪」に関する第3者審議のためのEndpoint評価委員会が、同月中に行われた。その後、複数実施医療機関の被験者において、CRF記載内容の不整合 (CRF記載内容間・CRF記載内容とSAE報告書などの間での不整合) が発覚したため、目視と網羅的プログラムによるエラー検索を通して疑義案件が列挙され、本実施医療機関における被験者データに関し作成されたDCFに、速やかに対応した。12月に第2回症例検討会が行われ、更に必要となった追加Endpoint評価委員会が行われ、現在総括報告書の作成が進められている。

### 4. 考察

治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、その他実施医療機関内外の関係者の協力により、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し得た。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より、適切なサポートもいただいた。CRF回収後のデータ不整合発覚を受けてのDCF対応にも、データの質の確保のために、速やかに応じた。

### 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、治験実施計画書およびGCPを遵守し、実施できた。

### 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 独立行政法人 国立病院機構 大阪南医療センター

研究者 片田 圭宣

研究期間 平成23年4月～平成23年12月

研究分担者

### 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なかった。多施設共同治験全体としてパートAとパートB及びパートB'との比較はできなかったが、パートAと文献との比較によりタクロリムスと副腎皮質ステロイドホルモンの併用の有用性が示唆された。安全性については、治験薬との因果関係が否定できない死亡など重篤な有害事象が認められたが、本疾患が致死的な疾患であることを考慮すると、安全性に大きな問題がなく忍容され得ると思われた。

このような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うため、承認申請の際の資料準備には様々な検討・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)

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実施した。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、倫理面に配慮し行ない、熟慮の上比較対照群を文献とし有効であると考えられると結論した。

#### 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 徳島大学病院

研究者 岸 潤

研究期間 平成23年4月～平成23年12月

### 研究分担者

- (1) 西岡 安彦 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
- (2) 谷 憲治 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
- (3) 東 桃代 徳島大学病院 呼吸器・膠原病内科・特任助教
- (4) 岸 昌美 徳島大学病院 呼吸器・膠原病内科・医員

### 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為、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第Ⅱ／Ⅲ相多施設共同治験を実施した。

#### 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) 2011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。

2011年6月に治験終了届が医薬品医療機器総合機構に提出されたが、その後も治験中央事務局からの問い合わせ等に対応した。

(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1例を報告した。CRF記載内容の疑義照会について速やかに対応した。

(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

治験調整医師の下、治験中央事務局並びに他の実施医療機関関係者の協力によって、本治験は無事に終了した。治験実施に際しては、実施計画書及びGCPを遵守し、倫理面に最大限配慮して行った。

#### 5. 結論

治験実施計画書及びGCPを遵守し、本治験を実施した。現在総括報告書の作成が進められている。

#### 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 長崎大学病院

研究者 川上 純

研究期間 2011/04/01～2011/12/31

### 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 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・対応が必要であるが、2011年度は各症例の症例報告書を完成させた。

### 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相多施設共同治験が実施された。

### 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した。

### 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。

上記に関して今年度は治験担当モニターの方と各症例の詳細を確認し、症例報告書を修正・完成させた。

#### 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。本実施医療機関においてはパートA 2例、パート B1例の症例報告書を完成させた。

#### 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し症例報告書を完成させた。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。

L-アルギニン  
総括研究報告書

## 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 2011/04/01～2012/03/31

### 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附属病院小児科 竹内 義博
- (3) 国立成育医療センター神経科 久保田雅也
- (4) 千葉大学医学部附属病院小児科 藤井 克則
- (5) 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
- (6) 筑波大学附属病院脳神経内科診療グループ 石井 亜紀子
- (7) 徳島大学病院内科 浅沼光太郎
- (8) 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
- (9) 広島大学病院新生児小児科 但馬 剛
- (10) 福井大学医学部附属病院神経内科 米田 誠
- (11) 神戸大学病院神経内科 荻田典生
- (12) 琉球大学病院小児科 知念 安紹
- (13) 国立成育医療センター治験管理室 中村秀文

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時間以内にエタラポンを使用した患者、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  $\mu$ 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23年6月30日で静注および経口試験の2年間の治験が終了した。エントリー実績は、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11名、静注試験症例数は11症例(全登録数は14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。平成23年12月10日に国立成育医療治療研究センターで症例検討会を開催した。全参加施設の治験責任医師、分担医師、CRC、委託会社であるバイオ統計、データマネージャー、監査委員を集めての会議で、今回の治験における、逸脱症例、除外症例、有害事象に関する意見を集約した。また、アルギニンの臨床的効果に対する忌憚なき意見を責任医師から得られることができた。この治療法は、今までのどの治療法よりも有効であるという主観的な意見が寄せられたが、中には、効果不十分と考えられる症例、有効性の評価について、より良い意見交換がなされた。結果的には、すべての医師が、主観的には非常に有効であるとの意見を頂いた。

### 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、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。現在両試験の2年間の治験を終了し、今後、データの固定を行い、FAS、PPSの予定された解析に従って、効果判定を行う予定である。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。現在は、統計解析を進めつつ、月一回の会合を重ねて、PMDAへの承認申請を行う予定である。予定されている申請時期は、平成24年秋を計画している。

### 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。医師の主観的な意見としては、アルギニン内服がMELASにおける発作予防に非常に有効と考えられており、統計学的に有意差が得られるかが焦点となる。

### 6. 研究発表

1. Yasutoshi Koga, Nataliya Povalko, Koujyu Katayama, Noriko Kakimoto, Toyojiro Matsuishi, Etsuo Naito, Masashi Tanaka. . Beneficial effect of pyruvate therapy on Leigh syndrome due to a novel mutation in PDH E1alpha gene. Brain & Dev 2012 34; 87&#8211;91

2. Yasutoshi Koga, Nataliya Povalko, Junko Nishioka, Koujyu Katayama, Noriko Kakimoto, and Toyojiro Matsuishi. Molecular Pathology of MELAS and L-Arginine Effects. Biochem Biophys Acta General 2012 (in press)



3. Shuichi Yatsuga, Nataliya Povalko, Kojyu Katayama, Junko Nishioka, Noriko, Kakimoto, Toyojiro Matsuishi, Yasutoshi Koga. MELAS: A nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochem Biophys Acta General* 2012 (in press)
4. Masamichi Ikawa, Kenichiro Arakawa, Tadanori Hamano, Miwako Nagata, Yasunari Nakamoto, Masaru Kuriyama, Yasutoshi Koga, Makoto Yoneda. Evaluation of systemic redox states in patients carrying MELAS A3243G mutation in mitochondrial DNA. *European Neurology* (in press)

## 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 2011/04/01～2012/03/31

研究分担者

久留米大学・医学部・小児科・助手 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て自然歴を明確にし、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実施した。

### 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時間以内にエタラポンを使用した患者、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～2011年6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  $\mu$ 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なになる。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23年6月の治験終了時点では、静注試験に5例、内服試験に3例で同意取得した。2年間の静注試験の期間で、静注試験の治験実績は1例である。同意取得できた他の1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。治験観察期間の間に、残り3例のうち1例は糖尿病の症状の進行、1例では腎障害の進行、1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、脱落する症例が結果的に3例あった。一方、内服試験の治験実績は2例であり、2名とも平成22年3月31日をもって、2年間の内服試験を完了した。1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1例は、脳卒中様発作は、2年間全くなく完全に発作を予防できた。

#### 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日に受理された。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、今後も有害事象に留意し、注意深く治験を進めた。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。脳卒中様経口内服試験終了後の平成23年12月10日に治験症例検討会を行い、選択基準、除外基準、およびデータの固定作業を行った。静注試験の1例では、治療後2時間での頭痛は50から64まで一旦悪化した。24時間では完全に消失した。嘔気・嘔吐は、投与前と比較して2時間から24時間まで消失した。総合評価としては、効果ありと考えられた。内服試験の3例中、1例で内服試験直後に発作をおこしたものの、以後は、発作もなく有効と考えられた。1例では、2年間の間、一度も発作なく、著効と考えられた。1例では、遠隔地に住まいがあり、このまま治験を続けることが不可能と考えられ、中止とした。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

静注試験、内服試験ともに有効と考えられた。今後は、統計解析を経て、有効性評価を行い、PMDAに提出予定である。

#### 研究発表

1. Yasutoshi Koga, Nataliya Povalko, Koujyu Katayama, Noriko Kakimoto, Toyojiro Matsuishi, Etsuo Naito, Masashi Tanaka. Beneficial effect of pyruvate therapy on Leigh syndrome due to a novel mutation in PDH E1 $\alpha$ #61537; gene. *Brain & Dev* 2012 34; 87-91

2. Yasutoshi Koga, Nataliya Povalko, Junko Nishioka, Koujyu Katayama, Noriko Kakimoto, and Toyojiro Matsuishi. Molecular Pathology of MELAS and L-Arginine Effects. *Biochem Biophys Acta General* 2012 (in press)

3. Shuichi Yatsuga, Nataliya Povalko, Koujyu Katayama, Junko Nishioka, Noriko, Kakimoto, Toyojiro Matsuishi, Yasutoshi Koga. MELAS: A nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan *Biochem Biophys Acta General* 2012 (in press)

4. Masamichi Ikawa, Kenichiro Arakawa, Tadanori Hamano, Miwako Nagata, Yasunari Nakamoto, Masaru Kuriyama, Yasutoshi Koga, Makoto Yoneda. Evaluation of systemic redox states in patients carrying MELAS A3243G mutation in mitochondrial DNA. *European Neurology* (in press)

## 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実施した。

## 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～2011年6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  $\mu$ mol/Lを維持できるよう、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