

I-PSS(該当する項目に○)	全くない	5回に1回未満	2回に1回未満	2回に1回程度	2回に1回以上	ほとんどいつも
この1ヶ月の間に、尿をした後にまだ尿が残っている感じがありましたか。						
この1ヶ月の間に、尿をしてから2時間以内にもう一度しなくてはならないことがありましたか。						
この1ヶ月の間に、尿をしている間に尿が何度もとぎれることがありましたか。						
この1ヶ月の間に、尿を我慢するのが難しいことがありましたか。						
この1ヶ月の間位に、尿の勢いが弱いことがありましたか。						
この1ヶ月の間に、尿をし始めるためにお腹に力を入れることがありましたか。						

夜間頻尿特異的QOL質問表(N-QOL質問表)日本語版

以下の質問は「夜間排尿のために起きなければならないこと」があなたにどのように影響を及ぼしているかについて確認するものです。この4週間で回答して下さい。

夜間尿をするために起きなければならないことによって、以下のことがどの程度あったか

	毎日	ほぼ毎日	時々	まれに	全くなかった
翌日、物事に集中することが難しかった					
翌日、全般的に活力の低下を感じた					
日中、昼寝が必要であった					
翌日、物事がはかどらなかった					
	非常に	かなり	中くらい	少し	全くなかった
楽しい活動(余暇や活動など)に参加することが減った					
	常に	ほぼ常に	時々	まれに	全くなかった
水分をいつ、どれくらい飲むかについて気を使わなければならないようになった					
	毎晩	ほぼ毎晩	時々	まれに	全くなかった
夜、十分睡眠をとることが嬉しかった					

この4週間に、以下のことがどの程度あったか

	非常に	かなり	中くらい	少し	全くなかった	家族や同居人はいない
夜間、尿をするために起きなければならないので、家族や同居者に迷惑をかけているのではないかと気になった。						
	常に	ほぼ常に	時々	まれに	全くなかった	
夜間、尿をするために起きなければならないことで頭がいっぱいになった						
	非常に	かなり	中くらい	少し	全くなかった	
今後、この状態がさらに悪くなることが心配だった						
この状態(夜間、尿をするために起きなければならないこと)に対する有効な治療法がないことが心配だった						
全体として、この4週間に、夜間、尿をするためにおきななければならないことは、どのくらい煩わしかったですか						
全体として、夜間尿をするためにおきななければならないことは、どれくらい日常生活を妨げていますか。0(全くない)から10(非常にある)までの間の数字で答えて下さい。						

		HAQ			
		簡単にひとり でできる	何とかひとり でできる	人に手伝って もらえばでき る	全くできない
		(0点)	(1点)	(2点)	(3点)
着衣と 身繕い	服を着たり、ボタンをする				
	髪を洗う				
起立	肘掛けのない椅子から立ち上 がる				
	寝床に入ったり、寝床から起 き上がる				
食事	箸で食べ物をつかむ				
	飲み物のいっぱい入ったコッ プを口までもっていく				
	缶ジュースのふたを開ける				
歩行	平地を3分間位、自分のペー スであるく				
	階段を5段のぼる				
衛生	入浴時に全身を洗い、タオル でふく				
	浴槽にはいる				
	洋式便座に座り、立ち上がる				
動作	棚の上の2キロ程度の物に手 を伸ばして、降ろす				
	前かがみになって、床の上の 物を拾い上げる				
握力	自動車のドアをあける				
	ガラスびんのふたを回してあ ける				
	水道の蛇口の開け閉め				
その他	近所の商店街に買い物に行く				
	自動車の乗り降り				
	洗濯や掃除などの家事をする				
排尿 障害	失敗なく、自力でタイミングよく 排尿することができる	問題ない	時間がかかる 投薬している	自己導尿が 必要	他人の管理が 必要
排便 障害	失敗なく、自力でタイミングよく 排便することができる	問題ない	薬が必要	浣腸が必要	他人の管理が 必要

治療状況		実施時期	使用用量
ステロイド 使用歴	パルス療法		
	内服治療		
インターフェロン使用歴			

HAM/TSP 国際共同試験の体制整備に関する研究

研究分担者 青谷恵利子 北里大学臨床薬理研究所 部長

研究要旨：研究代表者(山野)と共に、HAM/TSP (HTLV-I 関連脊髄症)の国際共同試験の計画ならびに準備を行った。この試験には、日本、米国、イギリス、ブラジルが参加を予定しており、各国の代表者と電話会議ならびに E メールによるディスカッションを通じて試験準備を進めた。具体的な試験実施体制整備としては、各国の役割分担と組織決定、研究費申請計画、ならびに試験実施計画書骨子(案)の作成を行った。今後は、試験実施計画書の詳細部分の検討、特に試験薬とプラセボの調達・配送、検査／観察項目と時期の確定、ならびに効果判定の方法について決定する必要がある。

A. 研究目的

国際共同試験においては、早期に研究組織を確立して試験準備を開始できるか否かが、成功の鍵を握る。したがって、平成 23 年度(初年度)は、HAM/TSP の国際共同試験の研究組織を確立し、試験実施計画書の骨子を作成することを目標とした。

B. 研究方法

主任研究者(山野)ならびに日本、米国、英国、ブラジルの研究者が協力して、HAM/TSP Clinical Trial Study Group (HAM/TSP CTSG)としての国際共同試験を実施することが決定した。

具体的な試験実施体制整備として、各国の役割分担の決定、研究費申請計画、ならびに試験実施計画書(骨子)の作成に向けて、各国の代表者と電話会議ならびに E メールによるディスカッションを行った。

C. 研究結果

1. 研究組織の確立

HAM/TSP の治療エビデンス確立のため

には、プレドニゾロンを用いた国際共同試験が必要であることが、参加各国の研究者間で共通認識として確認された。日本では、この国際共同試験結果をもとに、治療ガイドライン作成を目指すこと、そのためにはクオリティの高い試験実施を実施する必要があることが、班会議(平成 24 年 1 月 24 日開催)において確認された。また、日本主導で試験実施計画書を作成し、日本の日常診療に則した内容となるように留意し、試験結果の一般化可能性を高めることとした。具体的には、対象患者を症状増悪の経過により 3 グループ (rapid progression, slow progression, non progression) に分け、前向きな予後予測因子解析、プレドニゾロンの適切な投与量、投与時期、投与期間等について検討する計画である。

試験実施医療機関数は、おおよそ日本 7、アメリカ 1、イギリス 2、ブラジル 1 となる見込みである。

臨床試験マネジメントを実施するコーディネーティングセンター、ならびに登録／データセンターは日本に置き、北里大学臨床

薬理研究所が担当することが各国の研究代表者間で合意された。また、セントラルモニタリングは日本のデータセンターが実施し、オンサイトモニタリングならびに監査は各国の規定に則り実施することを決定した。

日本では、プレドニゾロンは HAM/TSP に対して適応外使用となり、且つプラセボを GMP (Good Manufacturing Practice) に則り製造し、試験薬として参加医療機関へ配布する必要があることから、「高度医療評価制度 (第 3 項先進医療)」として実施することを視野に入れて、準備を進める必要があった。

試験実施スケジュールとしては、平成 24 年秋の試験開始を目標として準備を進めることになった。

2. 研究費申請の確認

各国で本試験を実施するための研究費を、各国の研究者が各々申請することが確認された。研究費申請にあたり、今回作成した試験実施計画書の骨子を使用することになった。

3. 試験実施計画書(骨子)の作成

E メールならびに電話会議でのディスカッションを経て、試験実施計画書骨子(案)が完成した。(別添 1 参照)

HAM/TSP と診断された患者さんより同意を得て、各種検査や検体収集を終了後に、最大 24 週間増悪の進行を確認し、A) Rapid Progression、B) Slow Progression、または C) Non Progression のいずれかのグループへ登録する。A) はプレドニゾロンのオープン試験、B) のみがプレドニゾロン/プラセボのランダム化比較試験、C) は観察のみとなる。症例数は、A) グループ 1 2、B) グループ 6 6、C) グループ 1 2 症例であり、全てのグループにおいて目標症例数に達するまで症例登録は継続する。

ランダム化の方法については

minimization method を使用し、症例登録ならびにデータ収集は Web を用いた EDC (Electric Data Capturing) を使用することが合意された。

しかしながら、現段階ではこれらは各国の研究代表者のみで検討した内容であるため、今後、国内研究者の意見を反映した上で、試験実施計画書を完成する予定である。

D. 考案

本疾患は希少疾患であるため、症例登録スピードが懸念される。国内医療機関間の患者紹介システムの確立が課題と考える。別添 1 に示した試験実施計画書(骨子)のなかで、特に以下の点については、他の研究分担者の意見を聞き、今後更なる検討が必要と考える。

- ① 除外規準のうち、合併症の uncontrolled、Severe の表現については明確な規定が必要である。また、ステロイドの治療歴についても規定が必要である。
- ② MRI の画像はアメリカへ送付し、analysis することになっている。しかし、日本では MRI の撮影の費用は全て研究費でまかなう予定であるため、撮影頻度とタイミングについては今後協議が必要である。
- ③ 血液の apheresis は米国では標準的に実施されているが、これを米国のみ実施して他国はオプションにするか否かの検討が必要である。
- ④ 各グループの観察時期 (電話確認を含む) とすべての検査項目については、実施可能性について参加医療機関の研究者の意見を確認する必要がある。
- ⑤ 治療効果判定の測定方法 (10mTimed Walk など) について、測定者バイアスを生じないように、判定方法と判定基準を明文化し、共通の教育ツールを作

成する必要がある。

- ⑥ 予後因子ならびにプレドニゾンへの治療反応性の予測因子と判定因子を同定する目的で、同意取得後すぐにベースラインの血液・髄液の採取とMRI撮影を必須とする計画である。この実施可能性を検討し、詳細事項（採血量、試料採取上の注意点、試料保存と郵送方法、保管場所、検査項目、検査施設、MRIの撮影条件など）について追記する予定である。
- ⑦ B) Slow progression ではキーオープンに関する規定と手順を明確にする必要がある。

その他の検討事項については、別添1の追加コメントを参照頂きたい。

また、B) Slow progression グループで使用するプラセボと実薬の製造、輸送等については、現在、GMP 規準を満たした製薬企業と具体的な方法について協議中である。

E. 結論

HAM/TSP 国際共同試験の組織が決定し、試験実施計画書の骨子がほぼ完成した。次年度前半には、英語版と日本語版の試験実施計画書を完成し、実施医療機関に配布する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 青谷恵利子、秦友美、川上温子、坪井沙絵、沼上奈美、牛谷真由美、宮田かおる、野中美和、竹内正弘、武林亨、藤原恵一。高度医療評価制度下で実施する臨床試験の支援に関する研究—がん領域における多施設共同試験の課題—。Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療, 日本臨床試験研究会雑誌), 40: S67-S79, 2012.

2. 学会発表

国際会議 なし

国内会議

- 1) Aotani E. International Clinical Trial Management in Gynecologic Oncology. International Session 2: Gynecological Cancer “How to Success Clinical Trials in Asia”. The 9th Annual Meeting of Japanese Society of Medical Oncology. July 21 2011, Yokohama Japan.
- 2) 青谷恵利子 がん臨床試験の特徴: コメディカルとCRCの視点より 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会、教育講演30. 2011年7月23日 横浜市
- 3) 笠井宏委、伊豆津美和、川島弓枝、風見葉子、松嶋由紀子、青谷恵利子 医師主導治験における治験調整事務局業務の標準化・効率化に関する研究 日本臨床薬理学会 2011年12月3日 浜松市
- 4) 牛谷真由美、青谷恵利子、川上温子、坪井沙絵、竹内正弘、紀川純三、藤原恵一 国際共同臨床試験の試験薬輸入の支援 日本臨床薬理学会 2011年12月3日 浜松市
- 5) 宮田かおる、牛谷真由美、青谷恵利子、竹内正弘、藤原恵一 研究者主導臨床試験におけるモニタリングの実践 第一報 日本臨床試験研究会第3回学術集会 2012年2月23日 福岡市
- 6) 川島弓枝、笠井宏委、伊豆津美和、風見葉子、松嶋由紀子、青谷恵利子 医師主導治験における治験調整事務局業務の標準化・効率化に関する研究 - 実施医療機関の実施体制調査報告 - 日本臨床試験研究会第3回学術集会 2012年2月23日 福岡市
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む) なし

HAM/TSP CTSG Trial 001 臨床試験実施計画書（骨子）案:

前向きな予後因子解析と平行して、急速進行性 HAM/TSP 患者(rapid progressor)に対する高用量コルチコステロイド治療の非盲検試験、緩徐進行性 HAM/TSP 患者(slow progressor)に対する低用量コルチコステロイド治療のプラセボ対照ランダム化試験、非進行性 HAM/TSP 患者(non progressor)に対する無治療群としての観察研究を行う国際多施設共同試験

1. 試験概要

本試験は、日本主導の国際多施設共同試験として実施する。

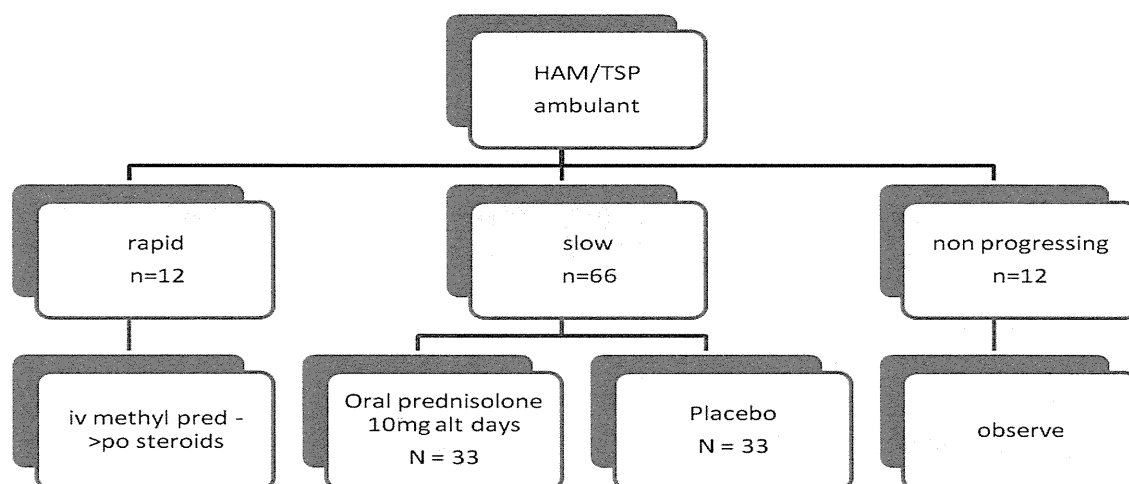
国内では、高度医療評価制度による「第3項先進医療」として実施する。

本項には、HAM/TSP 患者の進行性 (rapid progressor、slow progressor、non progressor) 別に実施する3つの臨床研究で共通の事項を記載する。各臨床研究の詳細は後にそれぞれ記載する。

1.1 本臨床試験の背景と意義

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM/TSP) は難治性神経疾患で患者の機能予後は極めて不良であり、その治療法の確立に対する世界的な要望が強い。しかしながら、HAM の治療に関する治療エビデンスは少なく、ステロイド治療のオープン試験やインターフェロン α 治療のランダム化試験の報告が存在するが、それら治療の有効性に関する評価は分かれており、国際的に推奨される治療法は存在しないのが現状である。また近年、HAM はその経過から急速進行群、緩徐進行群、非進行群の3群に大きく分類されると考えられており、経過の特徴に応じて治療内容が考慮されるべきとの可能性が指摘されているが、その経過を予測可能なバイオマーカーに関する情報に乏しい。これらの問題を解決していくために、国際的な HAM/TSP clinical trial study group (HAM/CTSG) が組織され、HAM/TSP 患者を対象として、前向きな予後因子解明とステロイドの治療効果に関する国際共同臨床試験が立案された。ステロイドの有効性が証明されれば、安価であるステロイドは発展途上国に多い HAM 患者の治療にも使用しやすく、国際的な意義も大きい。

1.2 スタディシエーマ



1.3 登録・試験期間

- ・症例登録期間：2013年1月～2014年6月（18カ月）
- ・rapid progressor 試験、および non progressor 観察研究の症例登録は、予定症例登録期間の18カ月以内、または slow progressor 試験が目標症例数に達するまでのうち早い方までとする。

日本における試験スケジュール（予定）

- ・プロトコルリリース：2012年11月
- ・IRB 審議：2012年11月～2013年1月
- ・高度医療評価会議&先進医療専門家会議：2013年12月～2月
- ・症例登録期間開始：2013年1月
(日本においては、諸外国の試験開始を待たずに症例登録を開始する。日本での試験開始後に諸外国よりプロトコルの改訂を指摘された場合は、それに対応する。)
- ・症例登録期間終了：2014年6月
- ・フォローアップ期間終了：2015年6月
- ・データベース固定：2015年12月
- ・統計解析報告書完成：2016年3月

1.4 症例登録とデータマネジメント

- ・症例登録ならびに症例データの提出はインターネット（Medidata Rave®システム）を用いて行う。

1.5 試験薬剤

- ・rapid progressor 試験で使用するメチルプレドニゾロンおよびプレドニゾロンは、各国で市販されているものを用いる。
- ・slow progressor 試験で用いる試験薬剤（プレドニゾロンまたはプラセボ）について
 - 試験薬剤は、日本（北里大学臨床薬理研究所）が調達し、国内外の各施設への配送手続きを行う。
 - 試験薬剤はプレドニゾロン、プラセボの識別は不能なものとし、1被験者毎のパッケージを各施設へ配送する。
 - 試験薬剤は被験者の割り付け後に、日本から国内外の各施設へ配送する。
 - 試験薬剤は2.5mg と 5mg の2規格とする。
 - 日本国内にコントローラーを置き、割り付け作業、二重盲検の維持と保証を行う。割付表とキーテーブルはコントローラーのみが管理する。
 - 緊急開鍵の条件および手順は、別途定める。

1.6 併用薬剤

- ・併用禁止薬：免疫抑制剤、ステロイド
- ・併用制限薬：筋弛緩薬、ボトックス、鎮痛薬など治療効果に影響を及ぼす可能性がある薬剤は、試験期間中に新たに開始しない。登録時点で使用されている場合には、試験期間中、用法・用量を変更しない。

1.7 後治療

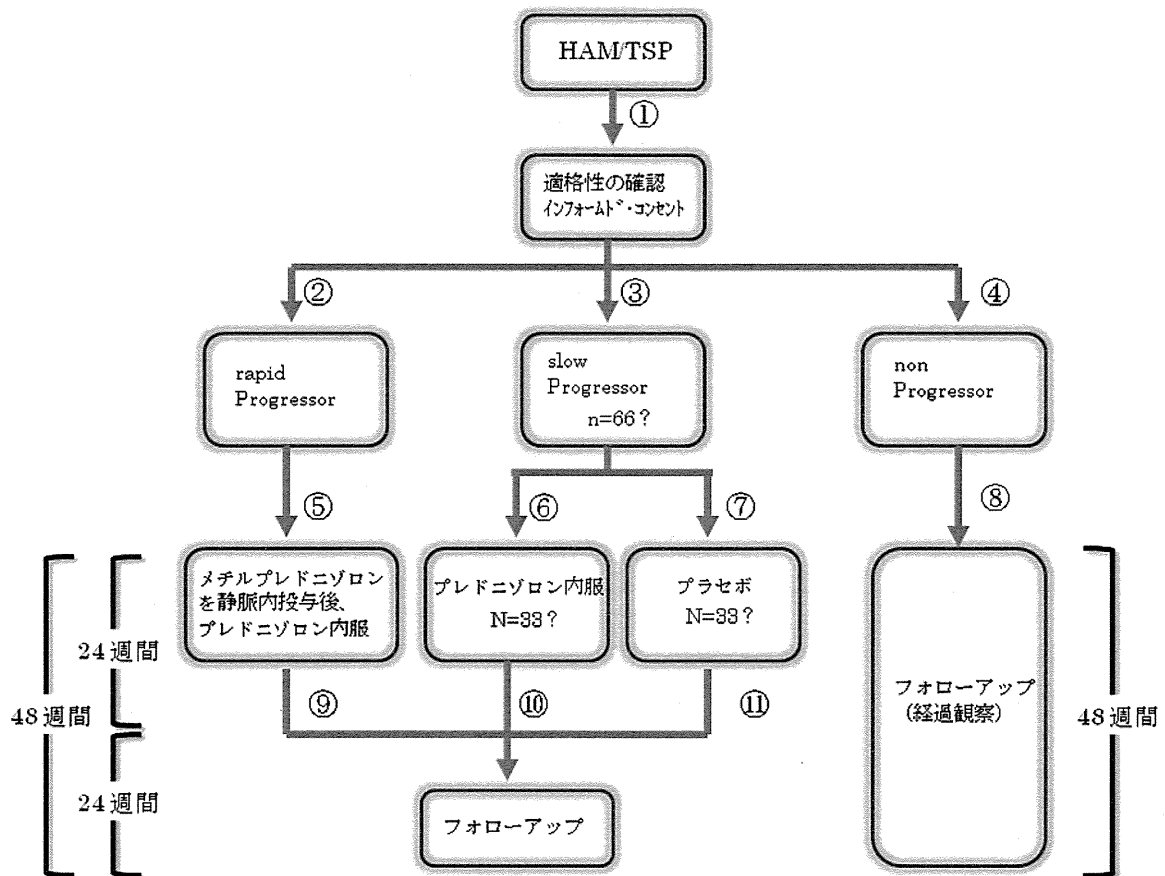
- ・試験終了後の後治療については、制限しない

1.8 研究組織、運営 *参加国との役割分担については別添を参照。

- ・研究参加医療機関：アメリカ、イギリス（22施設？）、ブラジル（40施設？）、ペルー、日本（30施設？）

- ・症例登録/データセンター：日本（北里大学臨床薬理研究所）
データセンターにて、セントラルモニタリングを実施する。
- ・統計解析：日本（北里大学薬学部臨床統計）
- ・オンサイトモニタリング：各国にて実施
- ・施設訪問監査：各国にて実施。
- ・実地調査/査察：各国規制当局（FDA、MHRA、厚生労働省等）による実施の可能性あり

2. スタディシエーマ



①：適格性の確認、インフォームドコンセント

・HAM と診断され、10m以上の自力歩行が可能であれば、本試験の症例登録が可能である。（自力歩行：歩行補助具として杖は使用してもよいが、車いすは使用していないこと。）

・適格性を確認した後、試験内容を説明して文書による同意を得た後に、ベースラインの髄液ならびに血液採取を行い、スクリーニング期間に入る。

②～④：進行度の判定

・登録前3カ月～登録後6カ月の間に実施する歩行テストにより、rapid progressor、slow progressor、non progressor の進行度を判定する。

②→ rapid progressor

歩行テストで30% (?)以上の悪化が見られた場合。

③→ slow progressor

歩行テストで 10～30% (?) の悪化が見られた場合。Slow progressor と判定されたら、「ランダム化、プラセボ対照二重盲検 比較試験」についての説明を行い、文書による同意を得る。

④→ **non progressor**

歩行テストで 10% (?) 未満の悪化が見られた場合。 (?%については、検討中)

- ⑤：市販薬を用いた治療を行う。
- ⑥⑦：試験薬を用いたプラセボ対象ランダム化比較試験を行う。
- ⑧：無治療で経過観察を行う。
- ⑨～⑪ フォローアップ期間として観察を行う。

3. 効果判定

歩行テスト

- ・試験期間中は同じ杖を用いるようにする。もしも杖を変更した場合には、以前に使用していた杖と現在の杖の両方で測定し、記録する。
- ・測定は、試験を通して同じ人（医療者）が行う。
(計測方法については、マニュアル作成予定。)

10m 歩行時間(秒)=10mTW：

- ・10mの開始地点に到達する前に2歩ほど歩行し、歩行が安定した状態で測定を開始する。
- ・測定する際は2回測定し、その平均値をデータとして用いる。
- ・2回測定する際、1回目の測定が終了してから5分以内に2回目の測定を行うが、その間は座ってよい。
- ・もし、患者が2回目の測定を拒否した場合は、測定は1回でよい。

6分間歩行距離：

- ・適格基準のスクリーニング時（各試験開始前）は、1回の測定でよい。
- ・評価の際（各試験開始後）は6分間歩行距離のデータ測定に加え、同時に2分間での歩行距離も記録する。

アップアンドゴー (TUG) テスト：

- ・両サイドに肘掛、背もたれのある椅子に座った状態からスタートし、背中が背もたれから離れた瞬間から測定を開始する。
- ・3m歩き、方向転換した後、戻ってきて座る。椅子に座り、背中が背もたれについた時に測定を終了する。

4. 試験の内容

A) Rapid progressor に対する高用量のコルチコステロイド治療に関する非盲検試験

研究目的： Rapid progressor に対して高用量のコルチコステロイドの静脈内投与および経口投与を行い、臨床的効果を確認する。

研究デザイン： フェーズⅡ、非盲検、記述的、有効性

研究対象集団： HAM/TSP と診断された患者のうち、Rapid progressor

研究実施期間： スクリーニング：12～32週間

原則として12週間を観察期間とする。ただし、slow/non progressor の可能性があり、すでに12週間以上の観察を行っていた場合は、少なくとも12週間の間隔を置いた2地点での比較による確認を要する。

治療：24週間

フォローアップ：24週間

総期間：約2年間

試験薬（IMP）：

導入： メチルプレドニゾロン 1g/日を3日間連続で静脈内投与。

その後プレドニゾロン 0.5mg/kg を11日間連続投与。

その後プレドニゾロンを

・体重≤60 kg の場合、2.5 mg/週ずつ減薬し、

・体重>60 kg の場合、5 mg/週ずつ減薬し、

10mg/body/日まで減量したら、同用量で7日間連続投与。

維持： 導入期間終了から24週までプレドニゾロン 10mg/body を隔日投与。

合計：24週間の治療

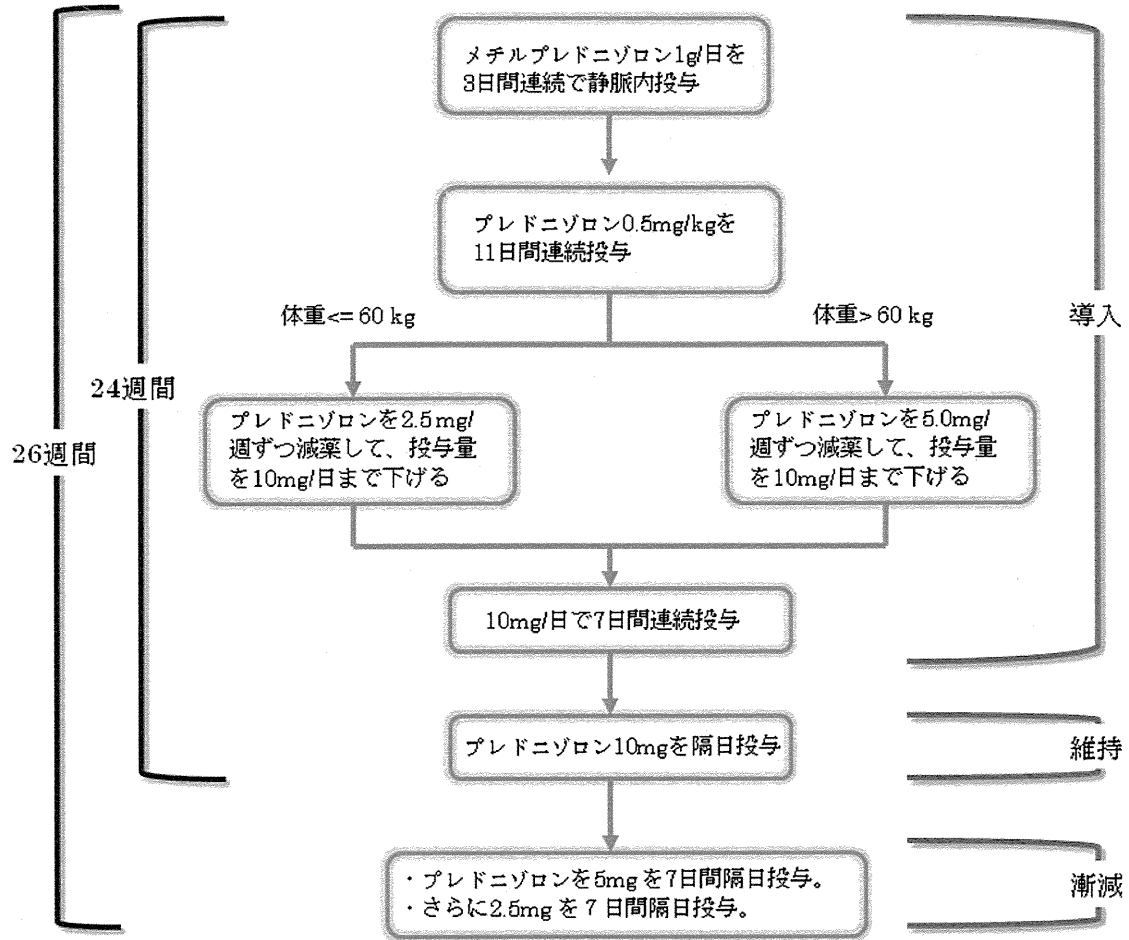
漸減： プレドニゾロン 5mg/body を7日間隔日投与。

さらに 2.5mg/body を7日間隔日投与。

その後、26週で投与中止

注意：治療期間中またはフォローアップ期間中に症状が大幅に悪化した場合、すなわち TW（歩行時間）において 30%（?%は検討中）以上の悪化がみられた場合には、医師の判断でステロイドの増量またはステロイド治療の再開が可能である。その場合には、症例報告書に記載する。ただし増量の場合には、その時点で投与しているステロイド量から1段階前のステロイド量とする。

治療シエーマ :



来院日: スクリーニングのための来院 (3回) : 初回来院から毎月 (3カ月まで)
治療中の来院: 1日目, 2日目, 3日目, 8週目, 12週目, 24週目

(4週目を追加?)

(1日目~3日目はステロイドの静脈内投与のため来

院)

治療終了後の来院: 36週目, 48週目 (28週目を追加?)

合計: 12回 (MRIを4週目に計測する場合 13回)

来院スケジュール表

来院日	IC後	スクリーニング期間			薬剤投与期間						フォローアップ期間		
		1ヶ月目	2ヶ月目	3ヶ月目	1日目	2日目	3日目	8週目	12週目	24週目	28週目	36週目	48週目
実施項目													
静脈内投与					○	○	○						
問診		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

身体所見 (*1)		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
MRI		○ 期間中 1 回					4 週目 (* 2)		○				○	
骨密度 (DEXA)		○ 期間中 1 回											○	
血液・尿・便検査														
FBC・UE、LFT、 骨代謝マーカー・ 脂質・グルコース		○ 期間中 1 回			○	○	○	○	○	○	○	○		
HIV・HBV・ HCV・STS		○ 期間中 1 回												
HTLV-1 プロウイルス 量・ Tcell サブセット (CD4/8/25/DR)・ β-2 microglobulin・ s IL-2R (*3)	○	○ 期間中 1 回			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査		○ 期間中 1 回			○	○	○	○	○	○	○	○		
糞線虫??		○ 期間中 1 回												
髄液検査 (*4)	○	○ 期間中 1 回							○					

・ ベースラインは、スクリーニング期間中の 1 ポイント、および薬剤投与期間開始日（薬剤投与前）の 1 ポイントとなる。

(*1) 身体所見は全 16 項目

- ・ 歩行テスト 3 種類：10mTW、6 分間歩行距離、アップアンドゴーテスト
- ・ 10 段階評価での視覚的アナログスコア 2 種類：全身状態、歩行能力
- ・ 歩行補助具（杖）の使用頻度 2 種類：at 病院、at 自宅
- ・ 納（OSAME）の運動障害重症度
- ・ IPEC 2 種類：IPEC 1、IPEC 2
- ・ 0-5 Modified Ashworth Spasticity Score
- ・ 排尿頻度 2 種類：日中、夜間（評価のためのツールは検討中）
- ・ 毎週の排便頻度
- ・ 性機能（評価のためのツールは検討中）
- ・ 10 段階評価での視覚的アナログ疼痛スケール

(*2) ステロイド治療開始に伴う pseudoatrophy 評価のため、rapid 群と slow 群を合わせ、初めの 20 人は 4 週目にも MRI を撮影する。Pseudoatrophy が無いことが確認された

場合、21 人目以降は 4 週目の MRI 検査を行わない。

(*3) 採取した後、施設で検体保存を行う。
(検体保存方法ならびに、郵送方法については、マニュアル作成予定。)

(*4) ・ 1 回の採取量は、約 3ml
・ 検査項目：細胞数と細胞分化度、タンパク質、HTLV ウイルス量、HTLV 抗体 (PA 法)、
ネオプテリン、IP-10、グルコース
・ 採取した後、日本で検体保存を行う。

電話による調査: 漸減期間 (4 週目、16 週目、20 週目)
フォローアップ中 (32 週目、40 週目、44 週目) 合計 6 回
(電話調査内容については今後検討)

適格規準:

- ・ HAM/TSP と診断された患者
- ・ 18 歳以上の患者
- ・ 10m の歩行が可能な患者
- ・ 急速進行性の患者 (rapid progressor) :
初回スクリーニング来院時に歩行テストを行い、病歴または臨床検査
や症状 (下記の基準のいずれか) により判定する。初回スクリーニングの前あるいはスクリーニング期間中 3 ヶ月間のフォローアップ
を行い、顕著に臨床的な悪化がみられる場合はすぐに組み入れ可能
である。

基準 :

- ・ 患者の自己申告による症状
- ・ 以前は走ることが可能であったが、現在は走ることが不可能。
- ・ 階段を上るのに手すりが必要になった
- ・ 初回来院日より前の 3 カ月の間に、新しく何か歩行補助具を必要とするようになった。
- ・ 10m 歩行時間(秒)において 30%(?)以上の悪化
- ・ 6 分間歩行距離(メートル)の 30%(?)以上の悪化
- ・ アップアンドゴー (TUG) テスト(秒)において 30%(?)以上の悪化

注意：上記のすべての歩行試験を完了できない患者については、歩行した最大の時間および/または距離を記録する。そして、3 ヶ月以内の別の時点と比較して、歩行試験を中断するまでにかかった時間または進んだ距離において 30% (?) 以上の悪化が認められた場合、rapid progressor とする。

(?%については、検討中。30 or 40%??医学的に妥当な定義にて変更の可能性あり)

除外規準:

- ・ 10mTW で 60 秒 (?) 以上要する患者

(?秒数については検討中)

- ・ 他の急性または慢性の神経疾患をもつ患者
- ・ 自己免疫疾患をもつ患者
- ・ 妊娠または授乳中の患者
- ・ HAM/ SP と診断された後、過去 12 週以内にステロイド治療を受けたことがある患者
- ・ 現在コルチコステロイドで治療中の患者
- ・ 過去 12 週以内に免疫抑制剤や HAM/TSP を標的とした治療（インターフェロン、シクロスポリン、メソトレキサート、抗ウイルス剤、バルプロ酸ナトリウム）を受けたことがある患者
- ・ ステロイド治療より影響を受けやすい疾患（コントロール不良の高血圧、糖尿病、消化性潰瘍など）に罹患している患者

(←“コントロール不良”の定義が必要?)

- ・ 悪性腫瘍が現在ある患者
- ・ 未治療の活動性結核または潜在性結核、HBV、HCV、糞線虫
- ・ HIV に感染している患者
- ・ 全身性真菌症などのコントロール不良な感染症に罹患している患者
- ・ 重篤な精神疾患をもつ患者

(←“重篤”の定義が必要、例えば“治療を有する”?)

- ・ 白内障後囊、緑内障または活性型単純ヘルペス性角膜炎に罹患している患者
- ・ 血栓症の合併症をもつ患者
- ・ 解放手術創のある患者
- ・ 過去 12 ヶ月以内に急性心筋梗塞、または脳梗塞の既往歴をもつ患者
- ・ (←“DEXA スキャン結果がYAM の50%未満である、または圧迫骨折の既往歴がある”

る”

を追加?)

主要目的： 症状の悪化防止におけるコルチコステロイド治療の臨床的有効性の確認

副次目的： 確認

- ・ 運動機能の改善における、コルチコステロイド治療の臨床的有効性の確認
- ・ 治療の安全性と忍容性の評価
- ・ 疾患の進行と治療応答を予測できる臨床マーカーおよび/または検査マーカーの評価

主要評価項目： ベースライン（スクリーニングと 1 日目でのパラメータ）と比較して 24 週での 10mTW（秒）の変化

副次評価項目：

画像評価： MRI：ベースラインと比較して 24 週および 48 週目での変化

MRI 検査は、ベースライン日、4 週目*、24 週目、48 週目に行う。撮影箇所は頸椎と腰椎は必須である。（脳は検討中）

- * ・ステロイド治療開始に伴う pseudoatrophy 評価のため、rapid 群と slow 群を合わせ、初めの 20 人は 4 週目にも MRI を撮影する。Pseudoatrophy の MRI 画像評価への影響が無いことが確認された場合、21 人目以降は 4 週目の MRI 検査を行わない。
- ・ステロイド治療による pseudoatrophy の有無の評価については、暫定的なグループを設ける可能性あり

臨床評価:

- ・ ベースライン（スクリーニングと 1 日目でのパラメータ）と比較して 48 週、ならびに 24 週と比較して 48 週での 10mTW（秒）の変化
- ・ ベースラインと比較し、院内または家庭での歩行援助器具の使用状況が同等かそれ以下となった患者数
- ・ ベースラインと比較し、10m 歩行時間において 30%未満の悪化が認められた患者数
- ・ ベースラインと比較し、6 分間歩行距離（メートル）において 30%未満の悪化が認められた患者数
- ・ ベースラインと比較し、3 メートルアップアンドゴーテスト（秒）において 30%未満の悪化が認められた患者数
- ・ ベースラインと比較し、IPEC1 で 2 未満の悪化が認められた患者数
- ・ ベースラインと比較し、筋緊張テストバッテリー（modified Ashworth scale: MAS）で 1 未満の悪化が認められた患者数
- ・ ベースラインと比較し、48 週目においてなんらかの免疫抑制治療を受けている患者数
- ・ 24 週および 48 週目での本試験からの患者脱落率

他の臨床的評価項目:

- ・ 10 段階評価での視覚的アナログスコア（全身状態）
- ・ 10 段階評価での視覚的アナログスコア（歩行能力）
- ・ 納の運動障害重症度
- ・ IPEC 2
- ・ 10 段階評価での視覚的アナログ疼痛スコア
- ・ 頻尿や夜間頻尿（OABSS）
- ・ 毎週の排便頻度
- ・ 性機能
- ・ 0-5 Modified Ashworth Spasticity Score

(←排便、性機能ほどどのようなツールを用いるか?)

検査項目:

骨密度測定 (DEXA スキャン)

血液、尿、便

FBC, UE, LFT, 骨代謝マーカー、脂質、グルコース
 HIV, HBV, HCV、糞線虫 (←HIV と糞線虫は要検討?)
 尿試験紙による尿検査
 HTLV-1 プロウイルス量
 % of CD25+/ CD4 and CD8, CD8 DR

sIL-2R,
 β -2 microglobulin
STS

脳脊髄液

細胞数と細胞分化度
タンパク質
HTLV プロウイルス量
HTLV 抗体 (PA 法)
ネオプテリン
IP-10
グルコース

試験中止規準： 今後検討予定。

検体保管： 将来の研究用として、血液および脳脊髄液は HAM/TSP バイオバンクを設立して保存される。

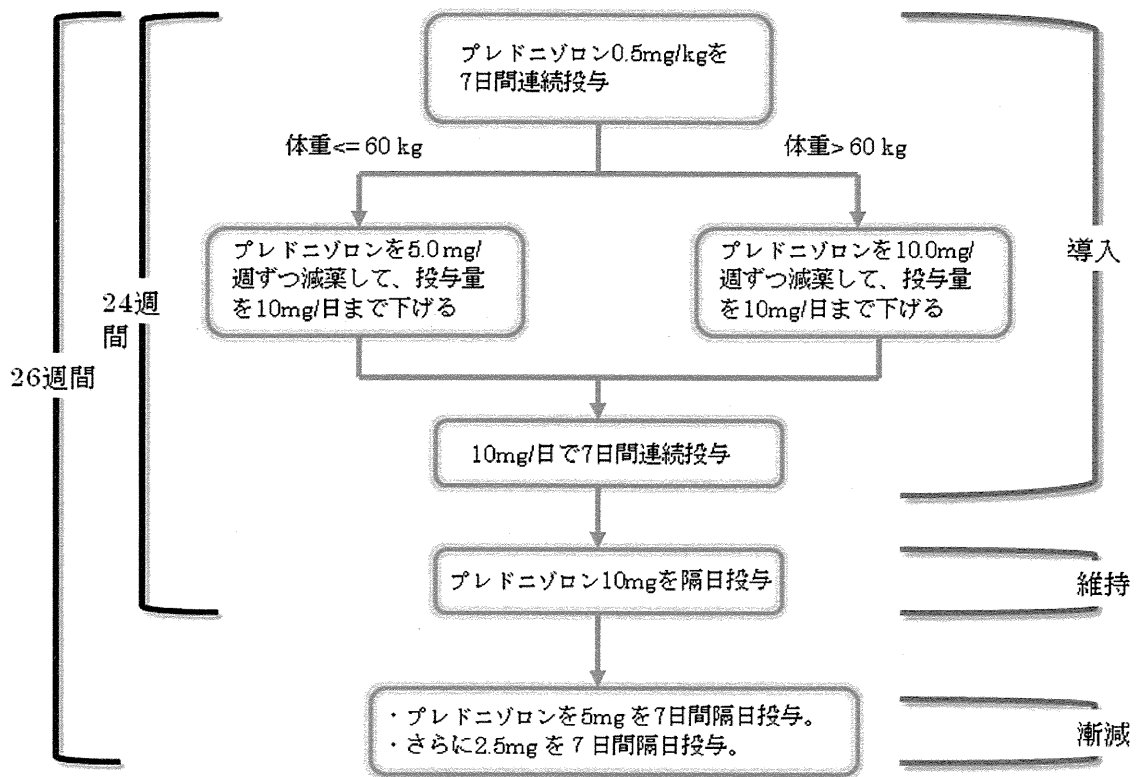
統計解析：

- 主要評価項目の解析は、対数変換を行った 10m 歩行時間の変化量（ベースライン時と 24 週時）を目的変数、対数変換したベースライン時の 10m 歩行時間と国を説明変数とした共分散分析モデルで行う。
- 以下の項目についてサブグループ解析を行う。
 - 併用薬
 - 罹患期間
 - rapid progressor 群において、治療開始より 12 週以上前に実施した前治療の影響

B) Slow progressor に対するプレドニゾン経口投与のプラセボ対照ランダム化二重盲検試験

- 研究目的： slow progressor に対する、プラセボを対照とした低用量かつ長期間の経口コルチコステロイド治療の臨床的有益性を確認する。
- 研究デザイン： フェーズⅡ、二重盲検、ランダム化、有効性、プラセボ対経ロステロイド剤
- 研究対象集団： HAM/TSP と診断された slow progressor
- 目標症例： 33(?)名/治療群（合計で 66(?)名）
(症例数は、各国統計家間で検討中)
- 症例数設定の根拠： 対数変換後のベースライン値で調整した 10メートル歩行時間の標準偏差を 0.2、検出力を 80%、有意水準を 5%とすると、20%の変化量を検出するために必要な症例数は 1群あたり 20例となる。標準偏差を 0.25とすると、30例となる。脱落率を考慮し、必要症例数は 1群あたり 33例（合計で 66例）とする。←暫定案
- 統計学的検出力： 10メートル歩行時間で治療群間の 10% (20?) の差分変化を検出するための、検出力を 95% (80?) とする ($\alpha=0.05$)
(?%は各国統計家間で検討中)
- 研究実施期間： スクリーニング： 24 週間
原則として初回来院日を境とし、以降 6 カ月をスクリーニング期間とする。
治療： 24 週間
フォローアップ： 24 週間
- 試験薬 (IMP)： プレドニゾン、もしくは識別不能なプラセボ
投与方法は以下の通りであるが、50%の確率でプラセボ群である。
導入： プレドニゾン 0.5mg/kg を 7 日間連続投与
その後プレドニゾンを
・ 体重 \leq 60 kg の場合、5mg/週ずつ減薬し、
・ 体重 $>$ 60 kg の場合、10 mg/週ずつ減薬し、
10mg/body まで減量したら、同用量で 7 日間連続投与。
維持： 10mg /body を隔日投与
総治療期間： 24 週間
漸減： 5mg/body を 7 日間隔日投与
その後 2.5mg/body を 7 日間隔日投与
その後 26 週目で投与中止
- 割付方法： 最小化法
- 緊急關鍵の条件および手順： 今後検討

治療シエーマ :



来院日: スクリーニング来院 (6回) : 初回来院から1カ月ごと(6カ月まで)
 治療中の来院: 1週目, 8週目, 12週目, 24週目
 (←または4・8・12・24週目?)
 治療終了後の来院: 28週目, 36週目, 48週目 (←または28・36週目?)

合計 : 13回 (MRIを4週目に計測する場合13回)

来院スケジュール表

来院日	IC後	スクリーニング期間						薬剤投与期間				フォローアップ期間		
		1 ヶ 月 目	2 ヶ 月 目	3 ヶ 月 目	4 ヶ 月 目	5 ヶ 月 目	6 ヶ 月 目	1 週 目	8 週 目	12 週 目	24 週 目	28 週 目	36 週 目	48 週 目
実施項目		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
問診		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
身体所見 (*1)		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
MRI		○ 期間中1回							4週目 (*2)		○			○

骨密度 (DEXA)		○ 期間中 1 回							○
血液・尿・便検査 FBC・UE,・LFT,・ 骨代謝マーカー・ 脂質・グルコース		○ 期間中 1 回	○	○	○	○	○		
HIV・HBV・ HCV・STS		○ 期間中 1 回							
HTLV-1 プロウイルス量・ Tcell サブセット (CD4/8/25/DR)・ β-2 microglobulin・ sIL-2R (*3)	○	○ 期間中 1 回	○	○	○	○	○	○	○
尿検査		○ 期間中 1 回	○	○	○	○	○		
糞線虫??		○ 期間中 1 回							
髄液検査 (*4)	○	○ 期間中 1 回				○			

・ベースラインは、スクリーニング期間中の 1 ポイント、および薬剤投与期間開始日（薬剤投与前）の 1 ポイントとなる。

(*1) 身体所見は全 16 種類

- ・歩行テスト 3 種類：10mTW、6 分間歩行距離、アップアンドゴーテスト
- ・10 段階評価での視覚的アナログスコア 2 種類：全身状態、歩行能力
- ・歩行補助具（杖）の使用頻度 2 種類：at 病院、at 自宅
- ・納（OSAME）の運動障害重症度
- ・IPEC 2 種類：IPEC 1、IPEC 2
- ・0-5 Modified Ashworth Spasticity Score
- ・排尿頻度 2 種類：日中、夜間（評価のためのツールは検討中）
- ・毎週の排便頻度
- ・性機能（評価のためのツールは検討中）
- ・10 段階評価での視覚的アナログ疼痛スケール

(*2) ステロイド治療開始に伴う pseudoatrophy 評価のため、rapid 群と slow 群を合わせ、初めの 20 人は 4 週目にも MRI を撮影する。Pseudoatrophy が無いことが確認された場合、21 人目以降は 4 週目の MRI 検査を行わない。

(*3) 採取した後、施設で検体保存を行う。

（検体保存方法ならびに、郵送方法については、マニュアル作成予定。）

(*4) ・1 回採取量は、約 3ml

- ・検査項目：細胞数と細胞分化度、タンパク質、HTLV ウイルス量、HTLV 抗体（PA

法)、ネオプテリン、IP-10、グルコース

- ・採取した後、日本で検体保存を行う。

電話による調査: 漸減期間 (4 週目、16 週目、20 週目)
フォローアップ中 (32 週目、40 週目、44 週目) 合計 6 回
(電話調査内容については今後検討)

適格規準:

- ・ HAM/TSP と診断された患者
- ・ 18 歳以上の患者
- ・ 10m の歩行が可能な患者
- ・ 緩徐進行性の患者 (slow progressor) :
スクリーニング期間に歩行補助器具の使用増加がないことに加え、
スクリーニング来院時に歩行テストを行い、臨床検査の結果 (下記
の基
準のいずれか) が 6 ヶ月以上観察された患者

基準:

- ・ 10m 歩行時間 (秒) において 10%以上 30%未満(?)の悪化
- ・ 6 分間歩行距離(メートル)において 10%以上 30%未満(?)の悪化
- ・ アップアンドゴー (TUG) テストにおいて 10%以上 30%未満(?)の悪化(秒)

注意: 上記のいずれかの歩行試験を完了できない患者については、歩行した最大の時間および/または距離を記録する。そして、6 ヶ月以内の別の時点と比較して、歩行試験を中断するまでにかかった時間または進んだ距離において 10%以上 30%未満(?)の悪化が認められた場合、緩徐進行性とする。
(? 10~30% or 20~40%で検討中。)

除外規準:

- ・ 10mTW で 60 秒 (?) 以上要する患者
(?秒数については検討中)
- ・ 妊娠または授乳中の患者
- ・ 他の急性または慢性の神経疾患をもつ患者
- ・ 自己免疫疾患をもつ患者
- ・ HAM/ SP と診断された後、過去 12 カ月以内にコルチコステロイドで治療を受けたことがある患者
- ・ 現在コルチコステロイドで治療中の患者
- ・ 過去 12 カ月以内に免疫抑制剤や HAM/TSP を標的とした治療 (インターフェロン、シクロスポリン、メトトレキサート、抗ウイルス剤、バルブ
ロ酸ナトリウム) を受けたことがある患者
- ・ ステロイド治療より影響を受けやすい疾患 (コントロール不良の高血圧、糖尿病、消化性潰瘍など) に罹患している患者
- ・ 悪性腫瘍が現在ある患者
- ・ 未治療の活動性結核または潜在性結核、HBV、HCV、糞線虫
(←検査方法?糞線虫は沖縄地区特有だが、日本の全症例に検査するのか?)
- ・ HIV に感染している患者(←全患者の検査が必要か?)
- ・ 全身性真菌症などの、コントロール不良な感染症に罹患している患者
(←"コントロール不良"とは?)
- ・ 重篤な精神疾患をもつ患者(←"重篤"とは?)