

- ・ 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
- ・ 開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”を追加?)

主要目的： 症状の悪化防止におけるプラセボと比較した、コルチコステロイド治療の臨床的優越性の確認

副次目的： 運動機能の改善におけるプラセボと比較した、コルチコステロイド治療の臨床的優位性の確認
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： プラセボ群と比較した、コルチコステロイド群患者のベースラインと 24 週目での 10mTW (秒) の変化

副次評価項目：

画像評価： MRI (撮影頻度は要検討。詳細は *rapid progressor* での表記参照)

臨床評価：

- ・ ベースラインと比較して 48 週、ならびに 24 週と比較して 48 週での 10m TW (秒) の変化 (実薬対プラセボ)
- ・ 24 週および 48 週目における歩行援助器具の使用状況の変化 (実薬対プラセボ)
- ・ 24 週および 48 週目における 6 分間歩行距離の変化率 (実薬対プラセボ)
- ・ アップアンドゴーテストでの変化率 (実薬対プラセボ)
- ・ 納の運動障害重症度スケールにおいての変化率 (実薬対プラセボ)
- ・ IPEC1/2 の変化率 (実薬対プラセボ)
- ・ 24 週および 48 週目における疼痛スコア (10 ポイント視覚的アナログスコア) の変化率 (実薬対プラセボ)
- ・ 24 週および 48 週目における筋緊張テストバッテリーの変化率 (実薬対プラセボ)
- ・ 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 (実薬対プラセボ)
- ・ 24 週および 48 週目における本試験脱落率 (実薬対プラセボ)

実薬とプラセボの効果を比較した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)
- ・ 頻尿や夜間頻尿 (OABSS)
- ・ 毎週の排便頻度
- ・ 性機能

- 10段階評価での視覚的アナログ疼痛スケール
- 0-5 Modified Ashworth Spasticity Score

(←排便、性機能は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)

(←“YAM の80%未満の場合は、ビスフォスフォネートを処方すること(ステロイド由来の骨粗鬆症治療ガイドラインによる)”を追記?)

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
 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 法でよいか?)
 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。

キーオープンの時期： 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、対数変換した 24 週時の 10m 歩行時間を目的変数、ベースライン時の 10m 歩行時間 (対数変換)、国、群を説明変数とした共分散分析モデルで行う。
- 副次的に、説明変数に割り付け時の最小化法で用いた変数も含めたモデルでも解析する。
- 副次評価項目の解析は、連続変数は主要評価項目と同じ方法で行う。
- 二値変数は同じ説明変数を用いたロジスティック回帰モデルで解析する。
- 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

C) Non progressor に対する記述的、縦断的観察研究

研究目的： non progressor の自然経過と検査マーカーの変化を記録する。

研究デザイン： 前向き、縦断的、非介入

研究対象集団： HAM/TSP と診断された non progressor

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 カ月を観察期間とする。

フォローアップ： 48 週間

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)
フォローアップ中の来院：1 週目, 24 週目, 48 週目

(←または、4・24・36・48 週目?)

合計：6 回 (←または7回?)

来院スケジュール表

実施項目	来院日	IC 後	スクリーニング期間						フォローアップ期間 (経過観察)
			1 ケ 月 目	2 ケ 月 目	3 ケ 月 目	4 ケ 月 目	5 ケ 月 目	6 ケ 月 目	8 週間ごと (計 48 週間)
問診			○	○	○	○	○	○	○
身体所見 (*1)			○	○	○	○	○	○	○
MRI			○ 期間中 1 回						○ 48 週?
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	○ 48 週?

・ベースラインは、スクリーニング期間の 1 ポイントおよび、non progressor 群に組み入れられた日となる。

(*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) 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。）

(*3) ・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。

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
- ・安定的非進行性の患者（non 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% (?) 未満の悪化
- ・6 分間歩行距離(メートル)において 10% (?) 未満の悪化

- アップアンドゴー (TUG) テストにおいて 10% (?) 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被験者については、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%未満の悪化が認められた場合、非進行性とする。

(%については、検討中.10 or 20%??医学的に妥当な定義にて変更の可能性あり)

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)
 - 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) を罹患している患者
(←“コントロール不良”とは?)
 - 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
 - 重篤な精神疾患をもつ患者(←“重篤”とは?)
 - 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
 - 開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

主要目的： 前向き研究として歩行時間の悪化の観察記録

副次目的：

- 前向き研究として他の臨床的なアウトカムの悪化に関する観察記録
- 疾患の進行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： 同じ歩行杖を使用した 24 週および 48 週目での歩行時間 (秒) の変化

副次評価項目：

画像評価： MRI (撮影頻度は要検討)

臨床評価：

- 24 週および 48 週目における歩行援助器具の使用状況の変化
- ベースラインと比較し、24 週および 48 週目における 10m 歩行時間の変化率
- 24 週および 48 週目における 6 分間歩行距離の変化率
- アップアンドゴーテストにおいての変化率
- 納の運動障害重症度スケールにおいての変化率
- IPEC1/2 の変化率
- 24 週および 48 週目における疼痛スコア（10 ポイント視覚的アナログスコア）の変化率
- 24 週および 48 週目における筋緊張テストバッテリーの変化率
- 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 週目での本試験の脱落率

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）
- 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、性機能はどのようなツールを用いるか?)

検査項目：

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
 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

保管：

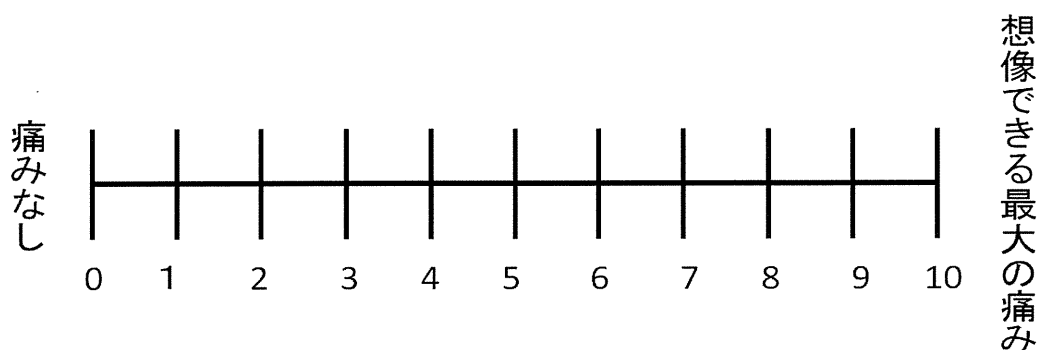
将来の研究用として、血液および脳脊髄液は HAM/TSP バイオバンクを設立して保存される。

- 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

(参考) 臨床評価ツール

- ・ 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）
- ・ 10 段階評価での視覚的アナログ疼痛スコア（VAS）

想像できる最大の痛みを 10、痛みなしを 0 とし、患者に今の痛みがどこに位置するか指し示してもらうことで判定する



- ・ 納の運動障害重症度（OSAME）

Grade	状態
13	足の指も動かさない
12	寝返り不可能
11	自力では移動不能、寝返り可能
10	四つばい移動不可能、いざり等移動可能
9	両手によるつたい歩き不可能、四つばい移動可能
8	両手によるつたい歩き 5m以内可能
7	両手によるつたい歩き 5m以上、10m以内可能、
6	片手によるつたい歩き不可能、両手なら 10m以上可能
5	片手によるつたい歩き
4	階段昇降に手すり必要
3	かけ足不可能
2	歩行異常（つまずき、膝のこわばり）
1	歩くスピードが遅い
0	歩行、走行ともに異常を認めない

・頻尿や夜間頻尿

評価ツールについては検討中。

・毎週の排便頻度

評価ツールについては検討中。

・性機能

評価ツールについては検討中

・IPEC

< IPEC1 (THE IPEC DISABILITY SCALE) >

Physician's reported

・ **MOTOR SCORE:**

Gait

0	Normal
1	Abnormal but can walk independently
2	Abnormal and dependent on eventual unilateral support
3	Abnormal and dependent on permanent unilateral support
4	Abnormal and dependent on eventual bilateral support
5	Abnormal and dependent on permanent bilateral support
6	Abnormal, dependent on permanent bilateral support, and occasional use of a wheelchair (WC)
7	Permanent use of a WC, stands up, and remains upright without support
8	Permanent use of a WC, uses arms to stand up, and remains upright without support
9	Permanent use of a WC, needs assistance from others to stand up and remain upright with support
10	Permanent use of a WC, unable to stand up, exhibits voluntary movements of the lower limbs when seated
11	Permanent use of WC, unable to stand up, and does not have any voluntary movements of the lower limbs

Score: _____

Running

0	Able to run
1	Unable to run

Score: _____

Climbing stairs

0	Climbs stairs
1	Climbs only when holding the handrail
2	Unable to climb

Score: _____

Jumping

0	Jumps on one or two feet
1	Jumps on two feet, but not with only one

2	Jumps on two feet only with hand support
3	Unable to jump

Score: _____

• **SPASTICITY SCORE:**

Clonus

0	Absent
1	Only induced by the examiner
2	Spontaneous

Score: _____

Flexor / Extensor Spasms

0	Absent
1	Present

Score: _____

• **SENSORY SCORE:**

Paresthesiae

0	Absent
1	Present, intermittently
2	Present, permanently

Score: _____

Lumbar and / or lower limb pain

0	Absent
1	Present, intermittently
2	Present, during most of the day

Score: _____

• **SPHINCTER SCORE:**

Bladder control

0	Total
1	Urgency, intermittently
2	Occasional incontinence or retention
3	Use of permanent catheter or regular use of relieve catheter

Score: _____

Bowel Continence

0	Normal
1	Constipation
2	Incontinence or total retention, needs manual extraction or enemas

Score: _____

TOTAL SCORE: (0-29): _____

< IPEC2 (THE NEW IPEC DISABILITY SCALE) >

Patient's self-assessment

All Questions Refer To The Last 2 Weeks

• **LOCOMOTION SCORE:**

	Classify the degree of difficulty that you have had for:	None	Minimal	Small	Moderate	A lot	Extreme	Unable
1	Raising from a chair	0	1	2	3	4	5	6
2	Remaining in the upright position for at least 5 minutes	0	1	2	3	4	5	6
3	Moving around inside your house	0	1	2	3	4	5	6
4	Moving around outside your house	0	1	2	3	4	5	6
5	Going up and down stairs	0	1	2	3	4	5	6

How frequently do you need assistance (persons, sticks, wheelchair, etc) to do most of the activities above	Never	Rarely	Eventually	Frequently	Often	Always
+ (*)	0	0.25	0.50	0.75	1	1.25

• **SPHINCTER CONTROL:**

	Classify the degree of difficulty that you have had for:	None	Minimal	Small	Moderate	A lot	Extreme	Unable
1	Controlling your bladder?	0	1	2	3	4	5	6
2	Defaecating?	0	1	2	3	4	5	6

Add Pain Score from the Routine Follow Up Sheet on a scale 0-6.

TOTAL: _____

(*)= Add to the final score

• 0-5 Modified Ashworth Spasticity Scale

筋緊張テストバッテリー：modified Ashworth scale：MA S

0	筋緊張に増加なし
1	軽度の筋緊張の増加あり。屈伸にて、引っかかりと消失、あるいは可動域終わりに若干の抵抗あり
2	軽度の筋緊張あり。引っかかりが明らかで可動域の 1/2 以下の範囲で若干の抵抗がある。
3	筋緊張の増加がほぼ全可動域を通して認められるが、容易に動かすことができる。
4	かなりの筋緊張の増加があり、他動運動は困難である。
5	固まっていて、屈曲あるいは伸展ができない。

別添

HAM-TSP_各国役割についての資料

	日本	各国
オリジナルプロトコル(英語)作成	○	×
翻訳 日本語	○	英語版と日本語版を日本より提供(電子媒体&紙媒体)
その他の言語	×	必要な言語の翻訳は各国にて
印刷 英語&日本語	○	英語版と日本語版を日本より提供(電子媒体&紙媒体)
その他の言語	×	各国にて翻訳したプロトコルは各国にて印刷
IC文書テンプレート作成		
日本語、英語	○	英語版と日本語版テンプレートを日本より提供(電子媒体)
印刷 英語&日本語	×	各医療機関で最終版を印刷して使用
その他の言語	×	各国にて作成したIC文書は各国/各医療機関にて印刷
各種マニュアル作成		
翻訳 日本語、英語	○	英語版と日本語版を日本より提供
その他の言語	×	必要な言語の翻訳は各国にて
臨床試験登録と更新	○(clinicaltrial.gov)(UMIN日本用)	×
高度医療評価制度(先進医療第3項)手続き支援	○	N/A
Study Webpage作成・管理	○	×
登録/データセンター業務		
ランダム化	○	×
database作成管理	○	×
セントラルdata management業務	○	×
モニタリングレポート作成(半年に1回)	○	×
ニューズレター作成(3ヶ月毎)	○	×
臨床検査、骨髄液検査、パンキング	○	○特殊検査以外は各国で測定、検査代金と検体郵送料は各国で費用負担
オンサイトモニタリング	○	○各国で実施
薬剤の調達と配布(slow progressor試験のみ)	○	日本より輸出する。輸入の手続きは各国で対応
keyコントローラー(slow progressor試験のみ)	○	×
安全性情報入手・配信	○(日本より情報提供する)	○各国の規制当局への報告等は各国で対応
IDMCミーティング開催支援(年2回)	○	×
会議(運営会議等)開催支援(少なくとも年1回)	○	×
施設訪問監査	○	○各国で実施
統計解析	○	×

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）の新規医薬品開発に関する生物統計学的研究

研究分担者 上野 隆彦 聖マリアンナ医科大学 講師

研究要旨：

本研究班の目的は HTLV-1 関連脊髄症に対する有効な治療法の探索、新規薬剤の創出にある。そのエビデンスを担保するために将来的に臨床試験が必要となる。その試験で結論を得るために十分な被験者数がどの程度になるか検討した。

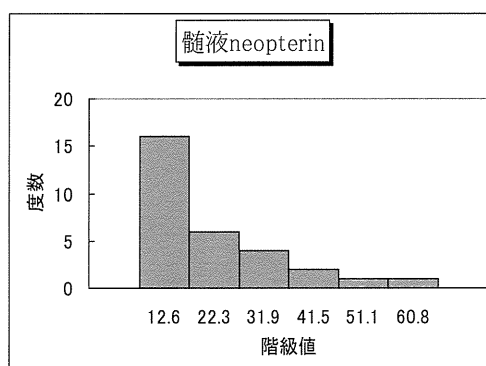
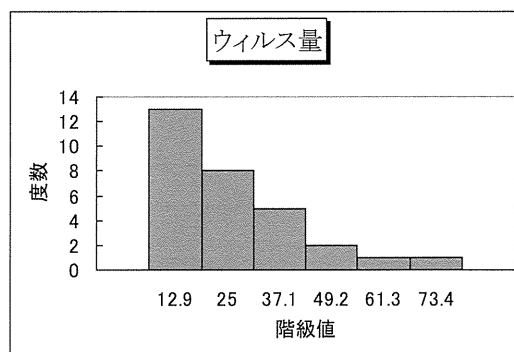
A. 研究目的

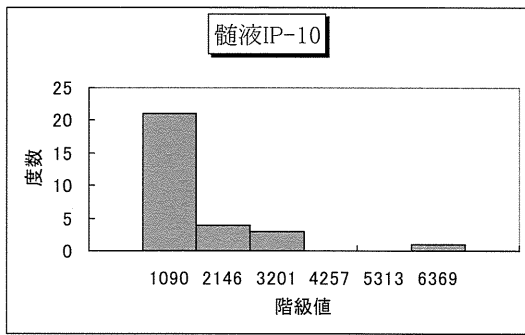
現在のところ HTLV-1 関連脊髄症に対する効果のある治療法ないし薬剤のエビデンスは、世界的に乏しい状況である。HTLV-1 のキャリアは日本で 100 万人、世界で 1000 万人を超えており、今後、新たに HTLV-1 関連脊髄症を発症するキャリアも出てくるものと思われる。その対策として、HTLV-1 関連脊髄症の有効な治療法の探索およびそのエビデンスの創出が強く望まれている。

B. 研究方法

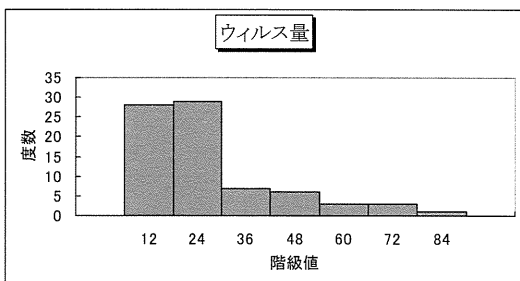
HTLV-1 関連脊髄症の重症度は、ウイルス量および髄液ネオプテリン、髄液 IP-10 などと正の相関を有するとの報告がある。また、疾患の活動性については髄液ネオプテリンが、良い指標になりそうであるとの報告もある。将来的に新たな治療法ないし薬剤の有効性を検討するため、プラセボ対照臨床試験を計画することになる。検討したい項目として「重症度の改善」、および「疾患活動性の抑制」がある。その際、エンドポイントを上記 3 つの指標の中から選択す

ることになると想定される。30 例のデータをもとに、ウイルス量、髄液ネオプテリン、髄液 IP-10 のヒストグラムを作成すると以下の図となる。





いずれのデータも高い値に裾を引くゆがんだ分布である。ウイルス量については、別に77例のデータがあり、そのヒストグラムも参考までに以下に記載する。

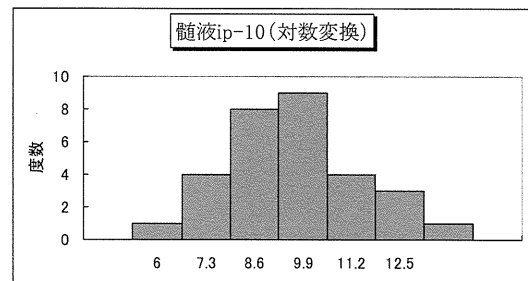
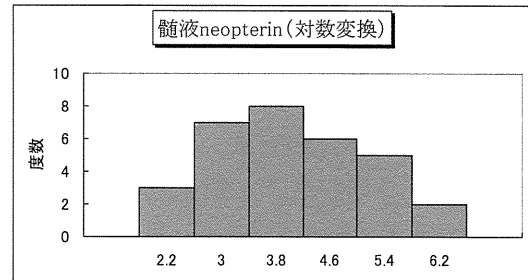
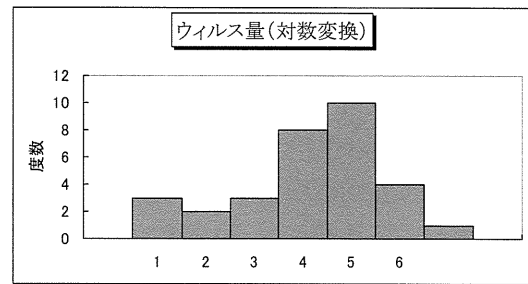


いずれのヒストグラムも母集団が正規分布でなく対数正規分布にしたがうことを示唆していると考えてよい。

こうしたデータの解析には以下の2つの方針がある：

1. データを対数変換して得られるデータをパラメトリックな手法で解析する。
2. ノンパラメトリックな手法で、生データを解析する。

本研究では1の方針を採用することにした。ただし、解析については対数変換したデータを用いるが、(他の協力者等が)結果を公表する際には、対数変換データを指数変換して、もとのデータに戻して利用する。参考までに以下に対数変換を行ったデータのヒストグラムを示す。



対数変換後のデータは、もとのデータの歪みが大きく是正され、正規分布を前提とした統計手法を適用しても、不具合が起きづらいデータとなっている。

プラセボ群とステロイド群の平均値の差の検定について、見込まれる差を δ 、標準偏差を σ 、自由度 $2n-2$ のt分布の上側 $100 \times \alpha$ %点を $t_{\alpha}(2n-2)$ で表すこととする。このとき有意水準 α 、検出力 $1-\beta$ とするために必要となるサンプルサイズ n は、

$$n = 2 \left(\frac{t_{\alpha/2}(2n-2) + t_{\beta}(2n-2)}{\delta/\sigma} \right)^2$$

を満たす。この式を反復収束法で解くことでサンプルサイズ n が求められる。実際の計算は統計ソフト JMP(ver9.0)を用いて行う。

C. 研究結果

サンプルデータ 30 例をもとに、例数設計を行った。

データから推定された標準偏差は、ウイルス量で 1.7(95%信頼区間(1.36, 2.28))、髄液ネオプテリンで 1.12(95%信頼区間(0.86, 1.5))、髄液 IP-10 は 1.7(95%信頼区間(1.36, 2.28))であった。

ウイルス量がプラセボ群では変わらず、治療群で実測値をベースとして、90%減、75%減、50%減、40%減、30%減の場合を想定した。この場合に 1 群あたりに必要となる症例数を、検出力 80%として計算し以下の表にまとめた：

ウイルス量	例数 (一 群)	例数 (一 群)	例数 (一 群)
90%減	4	6	9
75%減	9	13	22
50%減	31	47	83
40%減	55	85	152
30%減	110	173	310

左から標準偏差が 1.36、1.7、2.28 の場合である。髄液 IP-10 の標準偏差はウイルス量と同じであったので、髄液 IP-10 を指標とする場合も同じ結果となる。

同様に髄液ネオプテリンがプラセボ群では変わらず、治療群で実測値をベースとして、90%減、75%減、50%減、40%減、30%減の場合を想定した。この場合についても検出力 80%として 1 群あたりに必要となる症例数を表にまとめると、以下のようになる：

髄液ネオプテリン	例数 (一 群)	例数 (一 群)	例数 (一 群)
90%減	3	4	5
75%減	5	7	10
50%減	14	21	37
40%減	24	38	67
30%減	48	76	135

ここで標準偏差は左から順に 0.89、1.12、1.5 として計算している。

ウイルス量、髄液ネオプテリンについて検出力を 90%とした場合も同様に計算した：

ウイルス量	例数 (一 群)	例数 (一 群)	例数 (一 群)
90%減	5	7	11
75%減	11	17	29
50%減	40	62	111
40%減	73	113	203
30%減	148	231	414
髄液ネオプテリン	例数 (一 群)	例数 (一 群)	例数 (一 群)
90%減	3	4	6
75%減	6	8	13
50%減	18	28	49
40%減	32	50	89
30%減	64	101	180

D. 考察

標準偏差の大きさは、試験に必要となる被験者数に比例する。ウイルス量、髄液ネオプテリン、髄液 IP-10 の 3 つの指標の中では、髄液ネオプテリンの標準偏差が小さいようである。具体的にどの指標を用いるか

については、その治療が HTLV-1 関連脊髄症の重症度を改善することを目的とするのか、疾患活動性の抑制を目的とするかによっても異なるので、次年度以降の検討課題となるであろう。また見込まれる効果の大きさによっては、サンプルサイズが極めて小さくなる。治療効果を大きく見積もる場合には、標準偏差の見積もりを今回の計算結果よりも保守的にするべきであろうと考える。

E. 結論

治療の効果により、ウイルス量、髄液ネオプテリン、髄液 IP-10 がプラセボ群と比較して 30%減、40%減、50%減、75%減、90%減となる場合を想定して、1 群あたりに必要となる症例数を、検出力 80%および 90%の場合に計算した。今年度の研究で得られた症例数の計算は、来年度以降の具体的な臨床試験計画立案の際に役立つことが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

国際会議

該当なし。

国内会議

該当なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし。

臨床薬理 効果安全性評価 に関する研究

研究分担者 松本 直樹 聖マリアンナ医科大学薬理学 准教授
研究協力者 武半 優子 聖マリアンナ医科大学薬理学 講師

研究要旨：

HTLV-1 Associated Myelopathy (HAM)を対象とした国際共同試験の計画があるが、試験薬候補であるプレドニゾン製剤の標準化を行う場合にはコスト、およびその他の問題があり、現地で調達出来る製剤を利用する方が簡便である。日本とブラジルでの既報告からそのような利用が可能か調査検討を行った。同一の投与量での比較が困難だったために断定的な事は言えなかったが、実臨床に近い多数例での検討に際しては、試験薬の統一は必ずしも必要とは思えない結果だった。また少数例で試験を実施する場合において、体重の違いなどの差異が生じやすい国際共同試験では、良好な試験結果を保証出来るとはいえなかった。少数症例を対象とする試験の場合は試験薬の統一が行われる方が好ましいと結論した。

A. 研究目的

複数の国家にまたがる臨床研究で、特に **HTLV-1 Associated Myelopathy (HAM)** のような希少疾患を対象として行う場合、限られた予算によって研究を実施する必要がある事が多い。治療介入を行う際、通常の治験や、潤沢に研究資金が存在する研究においては、試験薬を統一して実施される事が多く、本来はそれが好ましい事も事実である。

しかし希少疾患を対象とした場合は、研究費があまり集まらない事も多く、投薬に用いる薬剤ですが、節約出来るものならば節約して試験を行いたいと考える研究者は多い。

今回の HAM 関連の研究でも、治療薬と

して各々の国で販売されている製品を使用できるかどうかは、実際の臨床研究を効率的に実施出来るか左右する。

そこで、本研究では HAM に対して将来の介入研究実施時に使用する可能性の高いプレドニゾン製剤について、1) 本邦と他国での治療が現地で入手可能な製剤でも行うことが出来るか、2) 試験薬を統一の上、特定の試験実施国から全ての試験実施施設に納入する必要があるかについて検討することを目的とした。

B. 研究方法

日本国内で流通する複数のプレドニゾン製剤のインタビューフォームと、試験参

加が予定されているブラジルのブランド品・ジェネリック品を比較検討した論文のデータを用い、調査・検討を行うものとした。

C. 研究結果

日本における標準薬と思われるプレドニン錠 5mg (塩野義製薬) は、最も基本となる投与量を 5mg, 20mg, 40mg と変更した研究は n=1 と極めて少数の検討しかないため、検討から除外した。

同製品の他の研究 (若年者と高齢者の比較研究) の一部が利用可能であり、その薬物動態学的パラメータを利用すると、23 歳から 34 歳 (n=19) に対して 0.8mg/kg (体重 60kg 換算で 48mg) 単回投与した場合、Cmax=0.648±0.115 µg/mL、Tmax=1.283±0.700hr であった。

プレドニン錠 体重 60kg 換算で 48mg 投与 n=19	
Cmax (µg/mL)	0.648±0.115
Tmax (hr)	1.283±0.700

医薬品インタビューフォーム プレドニン錠 5mg 2009 年 10 月改訂 (改訂第 10 版)

また武田薬品工業が発売するプレドニゾロン錠「タケダ」5mg は、健常成人男性 7 名を対象に 60mg を単回投与する試験が行われており、以下のような詳細なデータがインタビューフォームに記載されている。すなわち Cmax=0.508±0.06 µg/mL、Tmax=1.6±0.3hr、t1/2=2.32±0.04hr、AUC=2.795±0.158 µg·h/mL である。

プレドニゾロン錠「タケダ」60mg 投与 n=7	
Cmax (µg/mL)	0.508±0.06
Tmax (hr)	1.6±0.3hr
t1/2 (hr)	2.32±0.04
AUC (µg·h/mL)	2.795±0.158

医薬品インタビューフォーム プレドニゾロン錠「タケダ」5mg 2011 年 9 月改訂 (改訂第 5 版)

プレドニン錠はばらつきが大きく、正確には判定は難しいが、投与量の多いプレドニゾロン錠「タケダ」の方が、低めの血中濃度、長めの Tmax 到達時間で、やや吸収または薬剤の崩壊等に時間がかかる可能性などを示した差異が観察されている。

またブラジルの情報は限られているものの、Suarez-Kurtz らは同国のブランド品 (Meticorten, Schering-Plough) とジェネリック品の薬物動態試験を、12 人の若年健康ボランティア (18 歳から 36 歳) を対象に、20mg 単回投与による試験として行っている (文献)。

結果は、以下 (次頁) の通りであった。

Parameters	Reference	Test
Cmax(µg/ml)	0.2446 ±0.0710	0.2521 ±0.0819
Tmax(hr)	1.17±0.50	1.08±0.60
AUC(µg · h/ml)	1.3567 ±0.5072	1.4433 ±0.6713
t1/2(hr)	2.91±0.34	3.05±0.74

D. 考案

先に利用しなかった塩野義製薬のプレド

ニン錠の n=1 のデータによれば、5mg の 4 倍にあたる 20mg を投与した場合の Cmax は、約 4.5 倍になっている。一方、20mg の 2 倍にあたる 40mg を投与した場合の Cmax は 1.5 倍程度にしか増加しないことから、投与量の増加がそのまま素直に血中濃度の増加には結びつかないという、薬理学的にみると妥当な結果は、この薬物(薬剤)のインタビューフォームからも確認出来ている。このような事実を勘案すると、武田薬品工業製の錠剤 60mg 投与時の Cmax が、ブラジルの研究結果 (20mg 投与) の約 2 倍にしかになっていない事は、妥当な数値と言えると考えられた。

文献中、ブラジル人被験者の体重は平均 63.9 (±6.8) kg と報告されており、日本人の体格と大きく異なっていない事は、既に存在する研究データからの推定には大変好都合である。

これらの事から、実際には推定の範囲を出ないが、異なる国の、現地で調達可能な薬剤を利用しても、大きな差異は生じない可能性が示唆されたと考える。ただし、推定の範囲を出ない事と、予定される国際共同試験の参加国に英国が含まれる事の意味は大きい。アングロサクソンは身長が高く、当然体重も重い。同じく共同研究を行う予定の米国は、英国ほどではないが、やはり高身長・高体重の患者も多く、影響は無視出来ないかもしれない。このようなことを考慮すれば、試験には大きく体格が異なる患者が含まれる可能性があるため、少数の患者による検討を行う場合は、無用のばらつきを回避する目的で、試験薬は通常の治療のように標準化の方が好ましいと考えた。

E. 結論

HAM 関連の国際共同臨床試験を行う場合、通常診療に近い、比較的多くの患者数による検討を行う場合は、参加各国で調達

可能なプレドニゾン製剤を利用する事も不可能ではないと思われた。

一方、少数患者での検討を計画する場合は、参加各国の体格差は大きいと考えられる事などから、無用のばらつきを生むのは不利であると考えられた。このような場合は、やはり試験薬の標準化を行った上で試験を実施することが望ましい、と推定された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

国際会議

なし

国内会議

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

【参考文献】

Suarez-Kurtz. Limited Sampling Strategies for Estimating Pharmacokinetic Parameters. *The Drug Monit.* 26(1), 16-22, 2004

北海道における HTLV-I 関連脊髄症の疫学調査

研究分担者 菊地誠志 北海道医療センター 副院長
研究協力者 新野正明 北海道医療センター 臨床研究部長

研究要旨：

HTLV-I 関連脊髄症（HAM）は西日本，特に九州，四国，沖縄に多く成人 T 細胞性白血病（ATL）の分布とほぼ一致しているとされる．北海道は比較的 HTLV-I キャリアが多いとされ，それに関連し，HAM 患者も比較的多いとされる．今回，2011 年に当院で診療した 5 名の HAM 患者の臨床症状並びに治療等を検討したところ，納の運動障害重症度で 7 以上と比較的重症度の高い患者が多かったが，ステロイドで加療している患者は 2 名で，IFN- α 治療を受けている患者はいなかった．

A. 研究目的

HTLV-I 関連脊髄症（HAM）は西日本，特に九州，四国，沖縄に多いとされ，献血時のデータをみると HTLV-I 抗体陽性率も西日本に多い．一方，北海道は陽性率をみると西日本に次いで高い数字となっており，全国的に見ると北海道の抗体陽性率は低いわけではない．今回の研究では，2011 年の 1 年間に当院に通院もしくは入院した HAM 患者の臨床症状，治療を調査することによって，その特徴を報告したい．

B. 研究方法

2011 年の診療録を調査し，病名に HTLV-I 関連脊髄症が記載されている患者の病歴を調べ，HAM 確実例の臨床的特徴，治療歴等を調べた．

C. 研究結果

今回の調査では，2011 年 1 年間に 5 例の HAM 患者を確認した．男性 1 名，女性

4 名，平均年齢は 67.8 歳，平均発症年齢は 47.6 歳だった．納の運動障害重症度では，Grade10 が 1 名，Grade8 が 2 名，Grade7 が 2 名で，神経因性膀胱を呈した患者は 4 例で自己導尿を行っている患者もいた．ステロイド治療を受けている患者は 2 名で内服量はプレドニン 8mg/day と 5mg/day であった．この 1 年間に IFN- α 療法を受けた患者はいなかった．

D. 考案

当院で診療した 5 名に関しては，納の運動障害重症度で 7 以上と比較的重症度が高かったものの，HAM に対する治療として使用されるステロイドや IFN- α の使用は限られていた．中には治療を希望されない患者もおり，これらの治療効果に関しては，今後の症例を蓄積していくことで評価していきたい．