

公開し、利用申請をスタートした。また、カット・ドゥ・スクエアの利用普及活動のため、医療機関並びに県医師会等の依頼に基づき説明会（5回）を開催し、平成24年3月7日に統一書式通知が改正されたことに伴いシステム改修対応を実施した。さらにシステムの品質の向上としてコンピュータ化システムバリデーション（CSV）、システム試用環境の構築、災害対策を目的としたバックアップ環境の構築およびデータの遠隔地保管も実施した。また、カット・ドゥ・スクエアを治験業務支援システムとすべく大幅な機能追加を行い、治験に参加する組織間または自組織内でのファイル共有を可能とし、統一書式に添付される資料の保存及び治験審査委員会（IRB：Institutional Review Board）配布資料の電子化、機能の構築を行い、治験関連文書の電子的に正本を保存する機能開発に着手した。平成24年度の新たな利用申請は118件、総利用組織は292件となった。（治験依頼者：30件、実施医療機関：142件、治験審査委員会：87件、開発業務受託機関（CRO：Contract Research Organization）：13件、治験施設支援機関（SMO：Site Management Organization）：16件、ネットワーク：4件）

(2) 企業治験における実施医療機関の選定等の調査

治験依頼者である企業における実施医療機関選定業務の軽減及び新規医療機関の紹介並びに実施医療機関に対し企業治験を受託する機会増加のため、平成19年度から開始した企業治験の実施医療機関の選定等の調査を継続して行った。調査後の情報をより効率的かつ安全に調査依頼企業と共有するため、10月より進捗管理システムを追加した。平成24年度は、11試験の新規治験を紹介することにより、延べ301施設の実施医療機関より調査への回答があった。（総紹介治験数は100試験、総調査回答実施医療機関は延べ2,253施設）

(3) 安全性情報の提供

医師主導治験で治験責任医師が行わなければならない副作用等の情報伝達の効率化のため、平成17年度に開発した「安全性情報管理システム」を治験ごとにカスタマイズしたうえで提供している。平成24年度は4試験のシステムを構築した。（システム総利用数は25試験）

(4) 治験ネットワークに対する支援

『臨床研究・治験活性化5か年計画2012』では、治験の効率化及び症例集積性の向上を目的に治験ネットワークの重要性に加えて、治験ネットワークの促進、機能強化の必要性が挙げられている。これに基づき、既存治験ネットワーク間の情報・意見交換や製薬企業・医療機器企業との意見交換による企業治験の機会増加のため、「第5回治験ネットワークフォーラム（1月東京）」を開催した。治験ネットワーク・製薬企業・医療機器企業・CRO・SMO・医療機関・行政より約210名の参加があり、活発な議論が繰り広げられた。

(5) 治験調整事務局業務に対する支援

医師主導治験で治験調整事務局が行う情報伝達の効率化のため、平成22年度に開発した「医師主導治験フォーラムサイト」を治験ごとにカスタマイズしたうえで提供している。平成24年度は2試験のシステムを構築した。（システム総利用数は5試験）

5) ITシステム開発

(1) カット・ドゥ・スクエア

カット・ドゥ・スクエアに対し治験業務支援システムとしてより一層の効率化実現を目的に以下の作業または改善を実施した。

① CSV（コンピュータ化システムバリデーション）対応

治験促進センターCSVポリシーおよびCSVガイドラインに則ったバリデーション対応として以

下の作成および作業を実施した。

プロジェクト計画書、初期リスクアセスメント、バリデーション計画書、ユーザ要求仕様書、機能リスクアセスメント、機能仕様書、設計仕様書、据付時適格性評価：IQ (Installation Qualification)、運転時適格性評価：PQ (Operating Qualification)、性能適格性評価 (Performance Qualification)、バリデーション報告書、プロジェクト報告書。

② 治験関連文書の電子化保存機能

システム内で利用者が作成・保存する治験関連文書が正本として電子的に保存を行う機能を追加するためのユーザ要求仕様書の作成および要件定義を実施した。

③ 災害対策

災害時のデータ消失の防止と迅速な復旧を目的にシステム内で管理する情報を遠隔地で管理する機能および設備の追加を実施し、日々のバックアップデータを退避する運用とした。

④ 評価環境の構築および機器の増強

バリデーション対応および利用検討者への説明、試用版貸出を目的に、機器の増設を行い評価環境の構築を実施した。本番環境へ今後のデータ増加を見込みハードディスク装置の追加および追加に伴うバリデーション作業を実施した。

(2) 治験計画届作成システム

医師主導治験の研究者が治験届を当局へ申請する際に必要となるXMLファイルの作成支援をする仕組みの構築を開始した。

① CSV (コンピュータ化システムバリデーション) 対応

治験促進センターCSVポリシーおよびCSVガイドラインに則ったバリデーション対応として以下の作成および作業を実施した。

プロジェクト計画書、初期リスクアセスメント、バリデーション計画書、ユーザ要求仕様書、機能リスクアセスメント、機能仕様書

② 治験計画届作成機能

医薬品、医療機器の治験計画届データ (XML) をインターネット上で作成する機能およびシステム管理機能、研究者管理機能の設計を実施した。

(3) 臨床試験のためのeTrainingCenter

利用者の増加に伴う管理者負荷の軽減および適切な情報の発信を行うことを目的に管理者機能に対し回答集計機能、情報発信機能、成績管理機能、グループ管理機能、統計情報管理機能の機能強化を実施した。

結論

医師主導治験が制度化されたとは言え、その実施に関する経験のない医療現場が多いので、治験計画の立案から実施前、実施中、さらには実施後の承認申請に関して支援、助言することにより、本事業の成果をもって製薬企業等により4品目承認申請することができいわゆるドラッグラグ・デバイスラグの解消にも貢献できた。また、医師主導治験は、企業が依頼者となる治験とは異なり、すべて医師、CRCら医療機関側で治験計画の立案から準備、実施を行うことから、医療機関が治験に関して実施すべき役割を認識することができ、企業治験においても主体性をもった医療機関を育成することができた。

大規模治験ネットワーク等の体制整備やe-learning・講演会等の人材育成、国民に対する普及啓発活動及びITを利用した治験の効率化に資する機能を整備することで、文部科学省及び厚生労働省が策定し

た「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」の中で計画されている開発が進みにくい小児領域や希少・難治性疾患の医薬品等の開発が進み、治験に精通する医師の育成や治験に携わる医療関係者の育成を進めることができた。

研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
あり

知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし



201213001A(別添)

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

平成24年度

総括報告書 別添

平成25年4月

公益社団法人日本医師会

目次

治験薬：タクロリムス水和物	1
●治験の調整・管理に関する研究	
「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの臨床試験」の調整・管理に関する研究	宮坂信之 3
治験薬：L-アルギニン	7
●治験の調整・管理に関する研究	
MELAS に対する L-アルギニン治療の治験研究	古賀靖敏 9
治験薬：リツキシマブ	15
●治験の調整・管理に関する研究	
小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの有効性・安全性及び薬物動態に関する研究	飯島一誠 17
治験機器・治験薬：PDT半導体レーザー・タラポルフィンナトリウム	31
●治験の調整・管理に関する研究	
悪性脳腫瘍患者に対する ME2906 及び PNL6405CNS による光線力学的療法に関する臨床試験	伊関 洋 33
治験薬：5-アミノレブリン酸	37
●治験の実施に関する研究	
治験の実施に関する研究 [5-アミノレブリン酸]	執印太郎 39
治験の実施に関する研究 [5-アミノレブリン酸]	上野宗久 40
治験の実施に関する研究 [5-アミノレブリン酸]	大園誠一郎 41
治験の実施に関する研究 [5-アミノレブリン酸]	藤本清秀 42
治験の実施に関する研究 [5-アミノレブリン酸]	松山豪泰 43
治験薬：ポリエチレン・グルコール包埋ウシ由来アデノシン・デアミナーゼ	45
●治験の計画に関する研究	
アデノシン・デアミナーゼ (ADA) 欠損症に対するポリエチレン・グリコール包埋ウシ由来 ADA (ADAGEN) 療法の安全性及び有効性の検討	小野寺雅史 47
治験薬：エプレレノン	49
●治験の計画に関する研究	
急性心不全に対する選択的アルドステロン拮抗薬の有効性を評価する臨床試験	北風政史 51
治験薬：テムシロリムス	53
●治験の実施に関する研究	
治験の実施に関する研究 [テムシロリムス]	竹原和宏 55
治験薬：オラパリブ	57
●治験の計画に関する研究	
治療抵抗性再発・転移性のトリプルネガティブ乳癌に対する Olaparib と化学療法の併用療法の開発	米盛 勸 59

治験薬：グルカルピダーゼ	61
●治験の実施に関する研究	
治験の実施に関する研究 [グルカルピダーゼ]	梅村和夫 63

タクロリムス水和物
総合研究報告書

「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの臨床試験」の調整・管理に関する研究

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18年4月1日～平成24年12月31日

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 高田 和生

研究要旨

「多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの治験」を多施設共同治験として実施するにあたり、治験実施を円滑に行うための基盤整備を中央事務局内で行ない、また各実施医療機関に対するサポートを提供し、症例登録開始後は治験の科学的および倫理的側面を損なわないよう最大限の配慮をしながら速やかな治験の遂行を図った。前向き介入群では症例登録期間を12カ月延長したが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。一方後ろ向き比較対照群についてはデータ収集に限界があった。希少疾病用医薬品指定申請の承認を受け、治験薬提供者によりタクロリムスの多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎への適応追加を目的とした製造販売承認申請が行われた。それを受けての本治験信頼性調査が2施設において行われたが、特に大きな問題や指摘点もなく終了した。現在GCP適合性の検討が進められ、また平行して承認審査が進められている。医師主導治験への参加を通して、製薬企業のみならず、医師、そして治験業務受託企業においても、新規治療法候補の有用性の評価を安全で適切に行うべく、GCPに精通し、能動的に治験に関わる姿勢が重要である事が認識できた。

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、多発性筋炎・皮膚筋炎（皮膚限局型皮膚筋炎を含む）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多施設共同治験を実施するにあたり、治験実施を円滑に行うための基盤整備を中央事務局内で行ない、また各実施医療機関に対するサポートを提供する。症例登録開始後は、治験の科学的および倫理的側面を損なわないよう最大限の配慮をしながら速やかな治験の遂行を図る。

2. 方法

日本医師会治験促進センターのサポートを受けながら全11施設の協力のもと効能追加申請のためのデータ取得を目的としたGCP準拠の多施設共同第II/III相臨床試験（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済み）を企画・運営した。

治験の概要：

多発性筋炎・皮膚筋炎合併間質性肺炎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を対象とし、生存率を主要評価項目としたタクロリムス（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というものである。

また、全国の医療機関／診療科に対してアンケートを行い、2008年4月以降アンケート記入時点までの期間に経験された本疾患症例で、パートB症例選定における疾患活動性基準を満たした症例の初期治療法についての情報を求めた。

3. 結果

(1) 治験実施計画の骨子案作成

2006年3月末に行われた医薬品医療機器総合機構における対面助言での議論にもとづき、治験実施計画の骨子を一部変更した。その後2006年8月の追加事前面談において同変更内容の妥当性につき指導を得た。

(2) 治験調整委員会の設置、実施医療機関選定、開発業務受託機関など選定による治験実施基盤整備

日本医師会治験促進センターによる大規模治験ネットワークを利用して、実施医療機関および開発業務受託機関公募を行った。公募期間中の2006年11月8日に実施医療機関選定前説明会を行い、最終的に12月5日付けで施設を選定した。

(3) 治験実施計画の骨子確定

2007年1月17日に治験実施計画に関する検討会を開催し、その後の考察を経て2007年2月末に確定した。

(4) 治験関連資料作成

治験実施計画の骨子確定に平行し、治験薬概要書、説明文書同意文書、症例報告書、その他GCPにて規定される各種手順書などを含む書類の作成を行った。

(5) 治験審査委員会審査

2007年3月より、各実施医療機関における治験審査委員会にての審査が開始され、同年5月末までに全実施医療機関における治験審査委員会で承認を得た。

(6) スタートアップミーティング

2007年5月に、安全性情報の取扱い、各委受託機関との情報・資料交換に関するオリエンテーション、モニター紹介、治験関連グッズ配布・説明などを兼ねたスタートアップミーティングを企画し実施した。

(7) 治験届提出

2007年6月、治験計画届書を医薬品医療機器総合機構に提出し、6月18日に受理された。

(8) 被験者登録開始

2007年7月5日より、被験者登録を開始した。

(9) 治験について

【パートA】

治験届初回提出時、治験期間を2009年12月末日までとして申請していたため、治験薬投与期間が12ヶ月かかることから症例登録締め切りが2008年12月末日となっていたが、症例登録ペースにもとづき、同締め切り時で合計16例程度の登録となると予測されたため、協議の結果13カ月治験期間を延長することとされ、その手続きを行った。2009年12月末日に症例登録を打ち切り、最終的被験者登録数は26例のうち除外基準抵触の1例を除く25例に治験薬が投与された。

【パートBおよびB'】

パートAとの比較においてはIndication biasが存在するためPropensity scoreを用いたマッチングを行うべく計画しており、その観点からHistorical control群症例数はパートA群の2倍以上が適切と考えられているが、治験実施計画書で規定される適格性を満足する症例は最終的に5例にとどまり、またパートB'は11例であった。そのため、パートAとの比較解析は、Indication biasの影響を縮小するためのMatching手法などを用いた技術的調整をもってしても不可能であると考察された。

(10) 治験終了後

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、症例検討会およびEndpoint評価委員会を速やかに行った。6月28日にデータ固定となり総括報告書作成を進めていたところ、CRF記載内容の中で(CRF記載内容・CRF記載内容とSAE報告書などの間で)データの不整合が発覚した。原因は、モニタリング受託業者における、モニター間のCRF記載手順の共通理解の欠如、データマネジメント受託業者におけるデータ入力の際およびその後の点検の不備であると考察された。データの信頼性維持のため、目視と網羅的プログラムによるエラー検索を行い、疑義案件を列挙し、それらに関しDCFを作成し、各実施医療機関に対応していただいた。CRFデータ修正を受け第2回症例検討会を行った。また、Endpoint評価委員会の審議対象症例が漏れていることが判明し、2012年1月22日に第2回Endpoint評価委員会を、3月に追加審議を行った。

2012年度に総括報告書が完成し、またモニタリング報告書および監査報告書の各施設倫理審査委員会審議もすべて終了した。他方、治験薬提供者により行われていた希少疾病用医薬品指定申請が2012年9月6日に承認され、9月28日に治験薬提供者によりタクロリムスの多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎への適応追加を目的とした製造販売承認申請が行われた。それを受け、2013年1月中旬に、医薬品医療機器総合機構による本治験の信頼性調査(GCP実地調査及び書面調査)が行われた。全医療機関の中から、順天堂大学医学部附属順天堂医院と東京医科歯科大学医学部附属病院が選ばれ調査が行われたが、特に大きな問題や指摘点もなく終了した。治験薬提供者における書面調査を経て、現在GCP適合性の検討が進められ、また平行して承認審査が進められている。

4. 考察

(パートA)

医師主導治験においては、対象が希少でしかも重篤な予後を取りうる疾患であることが多く、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。特に、各実施医療機関の治験責任医師(主任責任者)は企業主導治験の場合と異なり「自ら治験を実施する者」として存在し、各実施医療機関における治験の遂行において主体的に活動し、責任を全うしなければならないことをしっかり認識した上で上記準備を進める必要がある。またそのために治験調整医師は各治験責任医師における認識を徹底強化することが大切であった。また、医師主導型治験においてGCP上企業主導治験の場合と異なる点が複数あり、それらを加味して治験実施体制の整備を進めなければならなかった。それにおいて、日本医師会治験促進センターのサポートは極めて重要であった。更に、特に本疾患のように希少でかつ予後不良な疾患における医師主導治験の実現には、比較的多くの症例を通して治療の経験のある極めて専門性の高い高度医療機関の参加が不可欠である。本治験においては参加医療機関募集・選定において厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「自己免疫疾患に関する調査研究」班の主任・分担研究者およびその所属する医療機関の多大なる協力を得ることができ、その結果、パートAにおいては、症例登録期間を12カ月延長したが計画にほぼ近い症例集積率が達成できた。パートAデータは、選択除外基準や様々なバイアスの存在により単純な比較はできないが、文献上参考にできる副腎皮質ステロイド薬単独治療データと比較して、生存率のみた有効性においては、少なくとも劣らない。

(パートB) (パートB')

パートBおよびB'症例数は少数にとどまり、パートAとのデータ比較解析は技術的調整をもってしても極めて難しいと判断される。そしてその原因は、アンケート結果にもみられるように、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する。

本治験においては、2011年度に受託業者における不適切な取り組みを主たる原因としたデータ不整合が発覚したが、多大なる時間と労力がかかったものの、GCPに従い1件1件適切な対応をとったことにより、2012年度の医薬品医療機器総合機構による本治験の信頼性調査(GCP実地調査及び書面調査)が大きな指摘を受けることなく終了した。今回、医師主導治験への参加を通して、製薬企業のみならず、医師、そして治験業務受託企業においても、新規治療法候補の有用性の評価を安全で適切に行うべく、GCPに精通し、能動的に治験に関わる姿勢が重要である事が認識できたことは、今後の我が国の臨床研究において、極めて重要であったと考察する。

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(皮膚限局型皮膚筋炎を含む)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多施設共同治験を実施するにあたり、治験

実施を円滑に行うための基盤整備を中央事務局内で行ない、また各実施医療機関に対するサポートを提供し、症例登録開始後は治験の科学的および倫理的側面を損なわないよう最大限の配慮をしながら速やかな治験の遂行を図った。現在、当局によるGCP適合性の検討および承認審査が進められている。

6. 研究発表

なし。

7. その他

なし。

L-アルギニン
総合研究報告書

MELASに対するL-アルギニン治療の治験研究

所属 久留米大学医学部小児科

研究者 古賀靖敏

研究期間 平成18年12月ー平成25年3月

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) 市立札幌病院小児科 須藤 章
- (5) 千葉大学医学部附属病院小児科 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) 筑波大学附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) 福井大学医学部附属病院神経内科 米田 誠
- (13) 神戸大学病院神経内科 荻田典生
- (14) 琉球大学病院小児科 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。アルギニン治療が、MELASの脳卒中様発作の頻度および重症度の軽減に有効であることを、新GCPの法規制の下で医薬品として開発する目的で、2つの医師主導治験を行った。一つは、MELASの脳卒中様発作急性期の治療（静注試験）および、もう一つは、脳卒中様発作の予防および重症度軽減目的での間歇期治療（内服試験）である。日本医師会治験促進センターの採択によりいづれも2年間実施し、平成22年6月30日終了した。静注試験では、脳卒中様発作に伴う神経症状は、静注後6時間から効果が表れ、24時間後にはほぼ消失した。先行臨床研究では、プラセボによる効果は24時間でも全く見られないことから、明らかな効果が確認された。一方内服試験では、背景調査が不十分であった事で、はっきりした有意な結果は得られなかった。しかし、日本のコホート研究でミトコンドリア重症度スコアにより診られる病気の進行と比較した場合、治験中の進行は有意に抑えられていた。このことからアルギニンの内服で自然歴に比較し、病気の進行が抑えられる可能性が示唆された。この治験結果により、PMDAへの適応申請を平成25年度夏に行う予定である。

1. 静注試験の結果概要

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

2. 実施医療機関：久留米大学病院 小児科他、合計15 施設

3. 治験期間：

(最初の被験者の組み入れ日) 2008 年12 月15 日

(最後の被験者の完了日) 2010 年8 月31 日

4. 開発のフェーズ：第 III 相

5. 目的：脳卒中様発作症状を発現しているmitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (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ことを試験の目的とした。

6. 治験方法：脳卒中様発作が発現してから6 時間以内のMELAS 患者を対象として、L-アルギニン静注製剤5 mL/kg (L-アルギニン塩酸塩として0.5 g/kg) を末梢静脈から約1 時間かけて点滴静注し、初回静注終了後2・6・12・24 時間の4 時点で自覚症状及び他覚所見の程度を判定した。

7. 被験者数 (計画時及び解析時)：計画時：18 名、解析時：述べ14 名 (試験に2 回参加したのは2 名、3 回参加したのは1 名)

8. 診断及び主要な組み入れ基準：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 時間以内の患者を対象とした。MELAS の診断は、平成17 年3月の厚生労働科学研究費小児疾患臨床研究事業の基準に従った。本試験に参加した患者が、試験終了後間隔において脳卒中様発作 (イベント) をあらためて発症した場合は、新たなイベントを有効性の評価対象として本試験に組み入れることを可能とした。この場合、同一患者が本試験に参加できるイベント数に制限は設けないが、主解析の対象は「初回参加時の頭痛及び嘔気・嘔吐の改善・非改善」とした。

9. 被験薬、用量及び投与方法：被験者にはL-アルギニン静注製剤として5 mL/kg (L-アルギニン塩酸塩として0.5 g/kg) を末梢静脈から約1 時間かけて点滴静注した。ただし、初回静注終了後2 時間が経過した時点で発作症状が改善しない場合は、初回静注時の有効性を評価した後、L-アルギニン静注製剤5 mL/kgを1 回追加投与してよいこととした。

治療期間：L-アルギニン静注製剤を約1 時間かけて点滴静注した後、初回静注終了後24 時間 (中止した場合は中止時) まで有効性及び安全性を経時的に評価した。対照薬、用量及び投与方法：なし

10. 評価基準

有効性：有効性の主要評価項目は「初回静注終了後2 時間の頭痛及び嘔気・嘔吐の改善割合」と定義した。有効性の副次評価項目は以下の3 項目とし、それぞれ医師の判定に基づいて集計した。ただし、頭痛と嘔気・嘔

吐については、被験者（又は同伴者）が判定したvisual analog scale (VAS) の変化に基づく解析を副次的に実施した。VAS の変化に基づく解析では、記録された位置が20 mm 以上改善した場合を「改善」と扱い、感度分析として30 mm 以上改善した場合を「改善」と扱った解析も実施した。

1) 初回静注終了後2・6・12・24 時間での主要4 症状（頭痛、嘔気・嘔吐、意識レベル、視覚障害）の改善・非改善

2) 主要 4 症状（頭痛、嘔気・嘔吐、意識レベル、視覚障害）それぞれの変化

3) 医師の主観に基づく総合評価（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の5 段階で判定）薬物動態：初回静注の開始前及び終了後24 時間（中止した場合は、可能な限り中止時点）に被験者から血液を採取し、血漿中アルギニン濃度を測定した。

1 1. 安全性：有害事象、臨床検査値の変化、バイタルサインの変化から評価した。

1 2. 統計手法：

1) 主解析

初回静注終了後2 時間の頭痛及び嘔気・嘔吐の改善割合をそれぞれ算出し、「改善割合=30%」という帰無仮説を直接確率法によって検定した。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、30%を既存対照の改善割合に設定した。有意水準は両側5%とし、頭痛及び嘔気・嘔吐の2 症状をco-primary endpoints とすることによって生じる多重性はHochberg の方法を用いて調整した。

2) 副解析

過去の臨床試験のプラセボ群のデータを対照群として、頭痛及び嘔気・嘔吐の改善割合を直接確率法によって比較した。有意水準は両側5%とし、頭痛及び嘔気・嘔吐を評価項目とすることによって生じる多重性はHochberg の方法を用いて調整した。

3) 被験者の内訳：

本試験には10 名の被験者が述べ14 回参加した。このうち、試験に2 回参加したのは2 名で、3 回参加したのは1 名であった。試験に参加した述べ14 名にはすべて治験薬が投与され、このうち2 名が試験を中止した。これら2 名はいずれも試験に1 回のみ参加し、1 名はmagnetic resonance imaging で認められた病変が改善しないため、残る1 名はけいれん重積状態となったため、それぞれ試験を中止した。この結果、試験を完了したのは述べ12 名で、このうち初回参加時に試験を完了したのは8 名となった。

4) データの取扱い：試験に参加した述べ14 名はすべてFull Analysis Set に採用された。ただし、主解析の対象は「初回参加時の頭痛及び嘔気・嘔吐の改善・非改善」と定義したため、主解析には10 名の初回参加時のデータが採用された。次に、14 名のうち4 名はPer Protocol Set (PPS) から除外された。PPS から除外されたのは治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者で、内訳は「被験者を登録する前に治験薬投与を開始（3 名）」、「併用制限療法である抗痙攣薬の新たな使用（1 名）」であった。安全性の解析には、治験薬が投与された述べ14 名がすべて採用された。

1 3. 有効性の結果：

1) 主解析

初回静注終了後2 時間の頭痛の改善割合は25.0% (2/8)、嘔気・嘔吐の改善割合は50.0% (3/6) で、いずれの項目でも「改善割合が30%よりも高い」という仮説を検証することはできなかった（いずれもP=1.0000）。

2) 副解析

初回静注終了後2・6・12・24 時間に頭痛及び嘔気・嘔吐の改善割合を算出した結果、いずれも時間経過とともに改善割合が高くなり、2・6・12・24 時間後の頭痛の改善割合はそれぞれ25.0% (2/8)、12.5% (1/8)、50.0% (4/8)、62.5% (5/8)、嘔気・嘔吐の改善割合はそれぞれ50.0% (3/6)、40.0% (2/5)、80.0% (4/5)、80.0% (4/5) であった。

過去の臨床試験のプラセボ群では、静注終了後24 時間の頭痛及び嘔気・嘔吐の改善割合はいずれも8.3% (1/12) であり、本試験の結果を過去の臨床試験のプラセボ群と比較した結果、24 時間後では頭痛及び嘔気・嘔吐の改善割合がプラセボ群よりも有意に高かった（それぞれP=0.0180, 0.0197）。

主要 4 症状（頭痛、嘔気・嘔吐、意識レベル、視覚障害）の変化

主要 4 症状の変化は、頭痛及び嘔気・嘔吐の改善・非改善を医師の判定に基づく場合とVASの変化に基づく場合の両方で解析し、VAS の変化に基づく場合は「20 mm 以上の改善」に加えて、感度分析として「30 mm 以上の改善」を「改善」と扱った解析も実施した。その結果、いずれの解析でも主要4 症状の改善割合は時間経過とともに高くなり、静注終了後24 時間の改善割合は90%以上に達した。具体的には、頭痛及び嘔気・嘔吐の改善・非改善を医師の判定に基づく場合の改善割合は100% (12/12) で、VAS の変化に基づく場合の改善割合は、20 mm 以上と30 mm 以上の改善のどちらかで集計しても91.7% (11/12) であった。個々の症状の変化頭痛、嘔気・嘔吐、意識レベル、視覚障害のいずれも時間経過とともに改善割合が高くなり、初回静注終了後24 時間には半数以上の被験者で症状が改善した。特に、意識レベル、視覚障害といった比較的重い症状の改善割合が高く、24 時間後の改善割合はそれぞれ100% (4/4)、88.9% (8/9) であった。

3) 医師の主観に基づく総合評価

総合評価は時間経過とともに良好なものになり、初回静注終了後24 時間では12 名中10 名 (83.3%) が中等度改善以上と判定された。

1 4. 薬物動態の結果：

血漿中アルギニン濃度は述べ14 名で測定され、初回静注開始前及び終了後24 時間の中央値（範囲）はそれぞれ51.15 (28.3~224.9)、111.30 (31.2~520.2) $\mu\text{mol/L}$ であった。

1 5. 安全性の結果：

安全性の解析には、治験薬が投与された述べ14 名がすべて採用された。これら 14 名のうち、6 名 (42.9%) に有害事象が発現した。最も発現割合が高かった有害事象は発熱で、5 名 (35.7%) に認められたが、これらはすべて脳卒中様発作に伴うものと考えられ、治験薬との因果関係が否定された。また、ヘマトクリット減少及びヘモグロビン減少がそれぞれ3 名 (21.4%) に認められたが、いずれも無処置で回復した。ヘマトクリット減少が認められた3 名とヘモグロビン減少が認められた3 名は同一の被験者であった。中等度の有害事象は6 件 (5 名) で、内訳は発熱4 件、てんかん1 件、注射部位出血1 件であった。発熱及びてんかんは脳卒中様発作に伴うもの、注射部位出血は手技上の問題によって生じたものと考えられ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。高度の有害事象は痙攣の1 件で、この被験者は試験開始前から痙攣発作を起こしやすく、試験中に発現した痙攣の発作様式も以前の発作様式と同様であったことから、治験薬との因果関係が否定された。

重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値に臨床上問題となる変化は認められなかった。バイタルサインでは、収縮期及び拡張期血圧の平均値が静注後に低下したが、臨床的に問題となる血圧低下は認められなかった。

16. 考察及び結論：

初回静注終了後2時間の頭痛の改善割合は25.0%、嘔気・嘔吐の改善割合は50.0%で、事前に設定した「改善割合が30%よりも高い」という仮説は検証できず、主解析の結果からはL-アルギニン静注製剤の有効性を確認することができなかった。一方、副解析では、L-アルギニン静注後の時間経過とともに頭痛及び嘔気・嘔吐の改善割合が高くなり、初回静注終了後24時間の頭痛及び嘔気・嘔吐の改善割合はそれぞれ62.5%、80.0%と、過去の臨床試験のプラセボ群よりも有意に高かった。この先行試験では、プラセボ投与後24時間までは頭痛及び嘔気・嘔吐が改善しなかったことから、本試験の24時間後に認められた改善が自然経過に起因する可能性は低く、副解析で示された経時的な改善傾向はL-アルギニン静注製剤の有効性を示唆するものと考えられた。ただし、先行試験ではL-アルギニン静注後30分から半数以上の被験者で頭痛及び嘔気・嘔吐の両症状が改善したのに対して、本試験では12時間後まで頭痛の改善割合が50%以下となっており、2つの症状の変化は試験間で一致しなかった。このような差異が認められたのは、脳卒中様発作の発現から静注開始までの時間が試験間で異なっていたことが原因と考えられた。安全性に関しては、述べ14名のうち6名に有害事象が発現したものの、その多くは軽度の有害事象で、中等度と判定されたものは6件、高度と判定されたものは1件であった。これらの中等度及び高度の有害事象はすべて治験薬との因果関係が否定された。臨床検査値に臨床上問題となる変化は認められなかった。バイタルサインでは、L-アルギニンの血管拡張作用に基づくと考えられる血圧低下が認められたが、臨床的に問題となるものではなかった。ただし、被験者数が少ないため、引き続きL-アルギニン静注時の使用経験を集積することが必要である。

II. 内服試験の結果概要

1. 治験の標題：発作寛解期MELAS患者を対象としたL-アルギニン経口製剤の多施設共同オープン試験

2. 実施医療機関：久留米大学病院 小児科他、合計9施設

3. 治験期間：

(最初の被験者の組み入れ日) 2008年12月15日

(最後の被験者の完了日) 2010年8月31日

4. 開発のフェーズ：第III相

5. 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。

6. 治験方法：オープン試験

7. 被験者数(計画時及び解析時)：計画時：12名、解析時：述べ15名

8. 診断及び主要な組み入れ基準：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、過去2年間に脳卒中様発作を発現したことがあり、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、脳卒中様所見が判定可能な患者。MELASの診断は、平成17年3月の厚生労働科学研究費小児疾患臨床研究事業の基準に従った。ただし、本試験の参加者が試験中に脳卒中様発作を発症した場合、静注製剤の臨床試験の選択基準に適合し、除外基準に抵触しないのであれば、同意を取得したうえで静注製剤の臨床試験に組み入れてよいこととした。この場合、脳卒中様発作が消失した後は、再度同意を取得したうえで経口剤の臨床試験を再開して差し支えない。

9. 被験薬、用量及び投与方法：L-アルギニン経口製剤(顆粒剤)を1日3回(毎食後)、24ヶ月間経口投与する。投与量は「顆粒剤として0.3g/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、顆粒剤として0.026~0.5g/kg/dayの範囲で投与量を調節する。

治療期間：投与開始前から投与開始後24ヶ月まで所定の観察及び検査を行う。対照薬、用量及び投与方法：なし

10. 評価基準

有効性：有効性の主要評価項目は「MELAS ストロークスケールとする。」と定義した。脳卒中様発作症状又は疑わしい症状が認められた場合、以下の6症状の有無を判定する。1) 頭痛 2) 嘔気・嘔吐 3) 四肢の不全麻痺 4) 痙攣 5) 意識障害 6) 視覚障害(閃輝暗点、皮質盲) 各症状が存在すればそれぞれ1点とし、1回の症状発現ごとに合計点数を算出する。さらに、1ヶ月単位で症状ごとの合計点数を積算し、当該月のストロークスケールとする。算出例を以下に示す。なお、個々の被験者の「試験開始前1~2年間のMELAS ストロークスケール」を調査し、これを当該被験者のhistorical controlとする。

有効性の副次評価項目は、「ミトコンドリア病重症度スコア」「治験薬投与開始後最初の発作が発現するまでの時間(time to first event)」「片頭痛の重症度スコア」以下の3項目とし、それぞれ医師の判定に基づいて集計した。

1) ミトコンドリア病重症度スコア

ミトコンドリア病の重症度を評価する2セクション(日常生活動作、運動)を1ヶ月単位で評価するものである。平成17年3月に厚生労働科学研究班が作成した重症度スコアは合計7セクションで構成されているが、これはミトコンドリア病の重症度を長期に渡って評価するものである。治験薬投与期間は2年間であることから、これら7セクションの中から試験期間内に变化する可能性のある2セクションを抽出し、評価項目として設定した。

2) 治験薬投与開始後最初の発作が発現するまでの時間(time to first event)

最初の発作が発現するまでの時間は、L-アルギニン経口製剤が実際に脳卒中様発作を防止できるかどうかを評価する目的で設定した。

3) 片頭痛の重症度スコア

MELAS患者の多くがこの症状を訴えることから評価項目に加えた。MELAS患者の90%は片頭痛を訴え、患者のquality of lifeを考えるうえでは、この症状を軽減できるかどうかは重要な問題である。

11. 安全性：有害事象、臨床検査値の変化、バイタルサインの変化から評価した。

12. 統計手法：

1) 主解析

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。

① 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。

② 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。

$H_0: \delta 0 = \delta 1$

$H_1: \delta 0 \neq \delta 1$

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。主解析の感度分析は、PPSを解析対象として、主解析と同様の解析を実施する。

2) 副解析

① MELAS ストロークスケール

治験薬投与開始後2年間の変化量及びヒストリカルデータの変化量を、それぞれ最小自乗法を用いて個人ごとの傾きを算出することで求め、主解析と同様の仮説に対して順位和検定を行う(有意水準は片側5%)。

② ミトコンドリア病重症度スコア

治験薬投与開始後2年間のスコアの変化量を、最小自乗法を用いて傾きを算出することで求め、「帰無仮説: 変化量=0」についてWilcoxon検定を行う(有意水準は片側5%)。

③ 治験薬投与開始後最初の発作が発現するまでの時間 (time to first event) 治験薬投与開始後最初の発作が発現までの時間について、Kaplan-Meier法を用いて累積発現確率を算出し、Kaplan-Meier曲線を描く。次に、試験開始前の発作間の時間を「(最古の発作と試験開始直前までの時間) / (発作回数-1)」と規定し、同一被験者内で「試験開始前の発作間の時間」と「治験薬投与開始後最初の発作までの時間」とを比較する。具体的には、符号付き順位和検定を用いて同一被験者内での両者の時間の差を比較する(有意水準は片側5%)。この場合、First eventの定義を以下の3種に分けて解析した。まず、1) 脳卒中様の臨床所見のうち頭痛および嘔吐とその他の1項目以上を見た場合をeventとした解析、2) 追加処置や入院の可否に基づき判定された発作をeventとした解析、3) MRIで確認しえた真の脳卒中様発作をeventとした解析の3種である。

④ 片頭痛の重症度スコア

治験薬投与開始後2年間のスコアの変化量を、最小自乗法を用いて傾きを算出することで求め、「帰無仮説: 変化量=0」についてWilcoxon検定を行う(有意水準は片側5%)。

3) 被験者の内訳:

本試験には15名の被験者が参加した。このうち2名が試験を中止した。1名は脳卒中様発作発現時の再同意取得未取得であり、1名で対象外疾患Leigh脳症であった。FAS対象例13名、PPS対象例9名である。

4) データの取扱い: 試験に参加した延べ15名中、FAS除外例2名、PPS除外例4名で、PPS対象例は9名となった。FAS除外例は、1名は脳卒中様発作発現時の再同意取得未取得であり、1名で対象外疾患Leigh脳症であった。PPS除外例4名の内訳は、MELAS発作予防目的でのアルギニン製剤使用が2名、併用禁止薬であるステロイド長期使用例1名、治験薬投与規定外使用1名であった。

1.3. 有効性の結果:

1) 主解析

MELAS ストロークスケールのヒストリカル変化量 $\delta 0$ (点/年) の算出では、FAS、PPSのいずれの解析でも、有意な改善がみられず、ヒストリカルに対して試験中の重症度が改善するという仮説を検証することはできなかった (Wilcoxon解析FAS:P=0.6377、PPS:P=0.6875)。また、MELAS ストロークスケールのヒストリカル変化量の傾きでも、FAS、PPSのいずれの解析でも、有意な改善がみられず、ヒストリカルに対して試験中の重症度の傾きが改善するという仮説を検証することはできなかった (Wilcoxon解析FAS:P=0.3828、PPS:P=0.1250)。

2) 副解析

① ミトコンドリア病重症度スコア

ミトコンドリア病重症度スコアのヒストリカル変化量の傾きでは、FAS、PPSのいずれの解析でも、有意な改善がみられず、ヒストリカルに対して試験中の重症度が改善するという仮説を検証することはできなかった (Wilcoxon解析FAS:P=0.9375、PPS:P=0.6250)。

② time to first event

治験薬投与開始後最初の発作が発現するまでの時間を算出するのに、以下の解析を行った。

1) 脳卒中様の臨床所見のうち頭痛および嘔吐とその他の1項目以上を見た場合をeventとした解析 2) 追加処置や入院の可否に基づき判定された発作をeventとした解析。しかしながらいずれも有意なデータは得られなかった。

③ 片頭痛の重症度スコア

しかしながらいずれも有意なデータは得られなかった。

3) 追加解析

試験中のミトコンドリア病重症度スコアの悪化は日本人MELAS 96名の5年間のコホート研究における1年間の重症度スコアの悪化に比較して、緩やかであるという仮説を統計解析し、被験薬がMELASの重症度の進行を抑えるかどうかを検証した。

① コホート研究における患者抽出とミトコンドリア病重症度スコアの悪化

再解析の条件: 2003年時点で、今回のアルギニン治験プロトコルのエントリー基準に合致した人であれば、経過中に死亡しても解析対象患者に入れる事とした。MELASの診断は、主治医申告。Section 1&2に欠測値があれば除外する。上記条件に合致した患者総数 n=46 男22、女24 このうち死亡例は6名(男3、女3)であった。この患者群で、5年間におけるsection 1&2の推移は以下のとおりである。

Section 1&2の値 (n=46)	Mean + S D	Median	Max	Min	
2003年 (Mean + S D)	3.7±3.0	4.0	11.0	0	
2008年 (Mean + S D)	13.2±9.7	10.0	36.0	3.0	p低い0.0001

(paired t test)
つまり、コホート研究でもMELAS患者の重症度は、経過とともに悪化することがわかった。②治験期間中のミトコンドリア病重症度スコアの悪化とコホート研究の比較

治験中のミトコンドリア病重症度スコアの悪化は、日本人MELAS96名の5年間のコホート研究において、今回のプロトコールに合致した選択基準で解析した悪化スピードに比較して、一年間の重症度スコアの悪化は有意に緩やかであった。

16. 考察及び結論：

内服試験については、プロトコールで記録を規定していた背景情報が充分取得されず、予定していた主解析であるMELAS ストロークスケール、副解析の「ミトコンドリア病重症度スコア」「治験薬投与開始後最初の発作が発現するまでの時間 (time to first event)」「片頭痛の重症度スコア」のいずれにおいても、仮説を検証できるデータにはならなかった。この原因として、背景情報の不備、ストロークの定義が不十分、治験期間における症候の記載が以前に比較してより感度が高く結果的にイベントとして多く聴取された結果と考えられた。背景情報の不備は、治験開始時点から、過去2年間のミトコンドリア病重症度スコア、MELAS ストロークスケールを記録するように設定していたが、治験を基幹病院に集約したために、患者が他院より紹介された比較的新しい患者であったり、治験のために新たに見つかった新規患者であることなど、希少疾病に対する治験の実施に当たっての困難さを示していた。一方、治験期間中の重症度の変化を過去に実施されたコホート研究のデータと比較したところ、有意に重症度の進行が抑えられているという陽性データが出た。このことから、MELAS 発作寛解期でのアルギニン服薬で、MELASの病状進行を抑えられる可能性を示した。安全性に関しては、15名のうち6名に有害事象が発現したものの、その多くは原疾患からくる脳卒中様発作であった。中等度及び高度の有害事象はすべて治験薬との因果関係が否定された。臨床検査値に臨床上問題となる変化は認められなかった。バイタルサインでは、L-アルギニンの血管拡張作用に基づくと考えられる血圧低下が認められたが、臨床的に問題となるものではなかった。ただし、被験者数が少ないため、引き続きL-アルギニン内服時の使用経験を集積することが必要である。

III. 研究発表

本研究の成果は、英文雑誌に投稿する事で準備中である。

今までの英文論文

1. Ueki I, Koga Y, Povalko N, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Fukiyama R, Matsuishi T. Mitochondrial tRNA gene mutations in patients having mitochondrial disease with lactic acidosis. *Mitochondrion* 2006 ; 6:39-48
2. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Fukiyama R, Ishii M, Matsuishi T. Endothelial dysfunction in MELAS was improved by L-arginine supplementation. *Neurology* 2006 ; 66 :1766-1769
3. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Katayama K, Matsuishi T. MELAS and L-arginine therapy. *Mitochondrion* 2007 ; 7 : 133-139.
4. Indo H P., Davidson, Yen H, Suenaga S, Tomita K, Nishii T, Higuchi M, Koga Y, Ozawa T, Majima HJ. Evidence of generation by mitochondria in cells with impaired electron transport chain and mitochondrial DNA damage. *Mitochondrion* 2007 ; 7 : 106-118.
5. Tanaka M, Nishigaki Y, Fuku N, Ibi T, Sahashi K, Koga Y. Therapeutic potential of pyruvate for mitochondrial diseases. *Mitochondrion* 2007; 7:399-403
6. Nishioka J, Akita Y, Yatsuga S, Katayama K, Koga Y. Inappropriate intracranial hemodynamics in the natural course of MELAS. *Brain and Dev.* 2008; 30:100-105.
7. Hirata K, Akita Y, Povalko N, Nishioka J, Yatsuga S, Matsuishi T, Koga Y. Effect of L-arginine on synaptosomal mitochondrial function. *Brain and Dev.* 2008; 30::238-245.
8. Hirofumi Komaki, Yutaka Nishigaki, Noriyuki Fuku, Kei Murayama, Akira Ohtake, Yu-ichi Goto, Hiroyuki Wakamoto, Yasutoshi Koga, Masashi Tanaka, Pyruvate therapy on Leigh syndrome due to cytochrome c oxidase deficiency. *Bioche Biophys Acta general* .2010 Mar; 1800(3): 313-5.
9. Nishigaki Y, Ueno H, Coku J, Koga Y, Fujii T, Sahashi K, Nakano K, Yoneda M, Nonaka M, Tang L, Liou C, Paquis-Flucklinger V, Harigaya Y, Ibi T, Goto Y, Hosoya H, Dimauro S, Hirano M, Tanaka M.: Extensive screening system using suspension array technology to detect mitochondrial DNA point mutations. *Mitochondrion* . 2010 April; 10(3): 300-8.
10. Yasutoshi Koga, Nataliya Povalko, Junko Nishioka, Koujyu Katayama, Noriko Kakimoto, and Toyojiro Matsuishi . MELAS and L-arginine therapy – pathophysiology of stroke-like episodes. *The New York Academy of Sciences*. 2010 Jul;1201:104-10.
11. 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 gene. *Brain & Dev* 2012 34; 87–91
12. Yasutoshi Koga, Nataliya Povalko, Junko Nishioka, Koujyu Katayama, Noriko Kakimoto, and Toyojiro Matsuishi . Molecular Pathology of MELAS and L-Arginine Effects. *Biochem Biophys Acta* 2012;1820:608-614
13. 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* 2012;1820:619-624
14. Yasutoshi Koga. Biochemistry of Mitochondria, Life and Intervention 2010. *Biochem Biophys Acta* 2012 1820:551-552
15. 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* 2012;67(4):232-7.

日本語論文

1. 古賀靖敏、八ツ賀秀一：ミトコンドリア異常症、けいれん・意識障害を起こす疾患の治療・管理のポイント. 小児内科 2006 ; 38(2) : 443-447. (2月)
2. 古賀靖敏：筋疾患の病態と診断、治療戦略の最前線－Ⅲ治療戦略／ミトコンドリアミオパチー. 小児科診療 2006 ; 69(4) : 581-586. (4月)
3. 古賀靖敏：悪性高熱症，悪性症候群. 小児疾患の診断治療基準第3版. 小児内科 2006 ; 38 : 788-789.
4. 古賀靖敏：筋緊張の異常. 小児科診療 増刊号 症候からみた小児の診断学 2007 ; 70 : 532-535.
5. 古賀靖敏：世界に先駆けたミトコンドリア脳筋症の治療開発. 難病と在宅ケア 2007 (印刷中)
6. 古賀靖敏：MELASのL-アルギニン療法. Annual Review 2007神経 p233-245. 中外医学社 (東京) 2007年1月発行
7. 古賀靖敏：世界に先駆けたミトコンドリア脳筋症の治療法開発、難病と在宅のケア. 2008. (印刷中) .
8. 古賀靖敏：先天性ミオパチー. 小児科学 第3版 医学書院 (東京) 2008; 4: 1636-1642.
9. 古賀靖敏：ミトコンドリア病. 神経疾患最新の治療2009-2011、2008 (印刷中)
10. 古賀靖敏：ミトコンドリア病. ミトコンドリア病の治療、Medical Science Digest、2008 (印刷中)
11. 古賀靖敏：ミトコンドリア病の最新の治療法は. EBM神経疾患の治療2009-2010 中外医学社2009;593-599
12. 古賀靖敏：新規治療の評価としての臨床試験と医師主導治験. 小児科臨床 2009; 62: 1633-1639
13. 古賀靖敏：ミトコンドリア病の新規治療法開発 - 臨床研究から医師主導治験そして国際治験へ - 奨励賞. 福岡県医報：第1回福岡県医学会総会. 福岡県医学会2009; 12-13
14. 古賀靖敏：MELASに対するL-アルギニン，自主臨床試験から医師主導治験へ. 日本小児臨床薬理学会雑誌 第21巻 第1号 2008年 2009; 48
15. 古賀靖敏：目で見えるミトコンドリア異常症 - 臨床的多様性，診断，分子病態から治療法開発まで - . 目で見える小児神経. 小児神経学の進歩 第38集 診断と治療社 2009; 83-93
16. 古賀靖敏：日常診療に診るミトコンドリア異常症 - 片頭痛、低身長、糖尿病、脳卒中、老化、長寿 - . 別府市医師会報 第40巻 第1号 新春号 2009; 40: 6-7
17. 古賀靖敏：ミトコンドリア病の治療. 薬物治療. Clinical Neuroscience別冊. 中外医学社. 2012;30(9) : 1058-1063.
18. 古賀靖敏：ミトコンドリア病 - アルギニン療法，ピルビン酸ナトリウム療法など - . クローズアップ、ここまで治せるようになった先天代謝異常. 小児内科. 第44巻 第10号 別冊. 東京医学社. 2012;10:1653-1656.
19. 古賀靖敏：ミトコンドリア病. 小児内科：小児疾患の診断治療基準. 第4版Vol. 44 増刊号. 2012;724-727.
20. 古賀靖敏：ミトコンドリア脳筋症. 神経・筋疾患. 2012 ; 638-639.
21. 古賀靖敏：ミトコンドリア病の治療. 生体の科学. 2012 ; 63(5) : 442-443.
22. 古賀靖敏：ミトコンドリア脳筋症. 小児慢性疾患の生活指導. 小児科臨床. 2012 ; 65(4) : 853-859.
23. 古賀靖敏：世界に先駆けたミトコンドリア脳筋症の効果的な治療法の開発. 難病と在宅のケア. 筋ジストロフィーのすべて. 2012(in press) (査読なし)
24. 古賀靖敏：ミトコンドリア脳筋症. 医学書院. 2012 (in press)

IV. 国内特許

ミトコンドリア機能異常に起因する疾患における臨床症状発現の予防・治療的組成物
出願番号：特許2002-299575

リッキシマブ
総合研究報告書

小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの有効性・安全性及び薬物動態に関する研究

所属 神戸大学大学院

研究者 飯島 一誠

研究期間 平成20年4月～平成25年3月

研究分担者

- (1) 国立成育医療研究センター総合診療部 土田 尚
- (2) 国立成育医療研究センター治験管理室 佐古 まゆみ
- (3) 東京都立清瀬小児病院腎臓内科 石倉 健司
- (4) 和歌山県立医科大学小児科 中西 浩一
- (5) 神戸大学神戸大学大学院医学系研究科内科系講座小児科学 野津 寛大
- (6) 神戸大学大学院医学系研究科内科系講座小児科学分野こども発育学部門 貝藤 裕史
- (7) 兵庫県立こども病院腎臓内科 田中 亮二郎
- (8) 国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科 伊藤 秀一
- (9) 国立成育医療研究センター腎臓・リウマチ・膠原病科 亀井 宏一
- (10) 駿河台日本大学病院小児科 高橋 昌里
- (11) 順天堂大学附属練馬病院小児科 大友 義之
- (12) 東京大学医学部小児科 三浦 健一郎

研究要旨

小児期発症難治性ネフローゼ症候群におけるリツキシマブの有効性・安全性及び薬物動態を検証することを目的に、「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する IDEC-C2B8 の多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験 (RCRNS-01試験)」と「小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対する IDEC-C2B8 の薬物動態試験 (RCRNS-02試験)」の二つの臨床試験を2008年9月より医師主導治験として開始した。RCRNS-01試験は3年間で60例、RCRNS-02試験は20例の登録を予定であったが、RCRNS-01試験は2010年11月15日に登録を完了した。RCRNS-02試験には結局、23例が登録され、全例に治験薬が投与された。RCRNS-01試験、RCRNS-02試験ともに、2011年末までに最終登録症例の最終観察日を迎えた。これは、当初の予定よりも10ヶ月程度早く、本治験は極めて順調に経過したといえる。なお、死亡や死亡につながるおそれのある等の重篤な有害事象は認めなかった。

RCRNS01試験では、2010年1月31日に安全性の中間解析が行われ、安全性には問題ないと評価された。また、2010年5月21日に有効性の中間解析が行われ、IDEC-C2B8群の優越性が示されたため、その時点でランダム化割付を終了し、IDEC-C2B8群が計30例になるまで登録を続けることとなった。有効性の中間解析までに52例が登録され、登録後除外された4例を除く48例に治験薬が投与され、この48例をFASとした。登録時の患者背景には、群間に顕著な差異はなかった。FASを対象とした無再発期間の中央値は、IDEC-C2B8群では267.0 (95%信頼区間223.0～374.0) 日、プラセボ群では101.0 (95%信頼区間70.0～155.0) 日であり、IDEC-C2B8群の無再発期間は、プラセボ群よりも有意に延長していた (ハザード比0.267, 95%信頼区間0.135～0.528; log-rank検定, $p < 0.0001$)。副次評価の結果でも、treatment failureまでの期間、ステロイド依存性発生までの期間について、IDEC-C2B8群の優越性が確認された。再発率 (回/人年) は、プラセボ群では4.1196に対し、IDEC-C2B8群では1.5417と有意に減少していた。ステロイド投与量の結果からIDEC-C2B8投与によりステロイド薬を減量できる可能性が示された。これらの結果より、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するIDEC-C2B8の375 mg/m²/回 (最大量500 mg/回) 4回投与法は、無再発期間の延長及び再発率の低下に有効であると結論できる。また、IDEC-C2B8投与後にB細胞は一旦消失するが、数ヶ月後に回復可能である。HACA産生、有害事象の発現等は予想された範囲であり忍容性も高い。RCRNS02試験では、IDEC-C2B8血中濃度の推移、B細胞消失、HACA産生、及び安全性はいずれも予想される範囲にあり、無再発期間、再発率等の有効性もRCRNS-01試験と同等であった。以上より、既存の免疫抑制薬では治療効果の期待できない小児期発症の難知性ネフローゼ症候群に対するIDEC-C2B8の375 mg/m²/回 (最大量500 mg/回) 4回投与法は、有効で安全性も忍容できる治療法である。ただし、IDEC-C2B8投与後、B細胞が枯渇中は、特に感染予防対策が必要である。

なお、2013年3月4日の第2回総括報告書レビューに引き続いて、第1回CTD検討会議が同所で行われ、CTDにおける適応範囲の記載等について議論した。なお、5月末-6月初め頃にPMDAと申請前相談を行い、相談実施から2ヶ月後の申請を目指すこととした。