

10;366(9502):2034.

7. Tsunoda K;and Research Group on the Relationship of Bent Posture and Stroke, National Hospital Organization (NHO). Height loss caused by bent posture: A risk factor for stroke from ENT clinic - is it time to reconsider the physical examination? *Acta Otolaryngol.* 2011;131:1079-85.

8. Suto Y, Tsunoda K, Chong T, et al. Common but Critical Sensation in Older Adults *Jornal of American Geriatrics Society* 2011;59:1963-1964

9.角田晃一 加齢による頸動脈の変位走行異常と脳梗塞 -耳鼻咽喉科医の目からみた長寿社会における脳梗塞の新しい危険因子- 医療 66 (6) : 235-242 2012

10. Sasaki T, Toriumi S, Asakage T, et al. The toothbrush: a rare but potentially life-threatening cause of penetrating oropharyngeal trauma in children. *Pediatrics* 2006;118:e1284-6.

11.Simon SR. Toothbrush trauma. *Am J Med* 1999;106:268.

12. 角田 晃一、谷口 幸雄。【耳鼻咽喉科領域の新しい診療機器】ビデオ硬性挿管用喉頭鏡 JOHNS(0910-6820) 2010.06;26(6);897-900

13. Tsunoda K, Sekimoto S, Tsunoda A. Novel diagnostic device for oral and pharyngeal examinations of children: folding-scope for the oral and pharyngeal cavities. *BMJ Case Rep.* 2010 Dec 2;2010. doi:pil: bcr0620080309. 10.1136/bcr.06.2008.0309.

## B. 研究方法

### 観察研究

#### 1) 目的

##### ➤ 主要目的

◇ 2004年に気管内挿管用に開発された Hoya-Pentax 社の AirwayScope® (AWS) をベースに口腔咽頭観察、処置に応用すべく、その先端着脱部の形状の検討と、専用内視鏡の開発を行い、世界初の世界水準の新しい専用医療機器を開発し、医療機器としての承認を得る。さらに使用にあたってのエビデンスに基づいた有効な活用、保険適応を目指す

##### ➤ 副次目的

◇ 耳鼻咽喉科以外の小児科、内科、外科、歯科口腔外科、健康診断など他科における適応の可能性。  
◇ 看護師、言語聴覚士など医師、歯科医師以外の他職種での適応の可能性。

#### 2) 主な適格基準

##### ➤ 選択基準

◇ 耳鼻咽喉科通院外来患者で、口腔、口蓋、咽頭の観察・処置を必要とするもの。  
◇ 上記のうち承諾の得られたもの

##### ➤ 除外基準

◇ コミュニケーションがとれず代筆が不可能で、質問用紙に記入できないもの。  
◇ 承諾の得られなかったもの。

#### 3) 目標登録症例数(一次評価)

##### ➤ 150 症例

#### 4) 試験期間

- ▶ 患者登録期間:倫理審査委員会承認後から1年間

(予定期間:2014年4月~2015年3月まで)

- ▶ 観察(追跡)期間:11ヶ月間  
(予定期間:2014年4月~2015年4月まで)

#### 5) 試験デザイン

- ▶ 観察研究

### C. 研究結果

本年度は、実際の研究に向けての、1. 機器開発、2. 研究班の構築、3. プロトコール作成、と4. 研究基盤の整備を行った。

#### 1. AWS から改造による機器の改良作成



当初上記写真のごとき AWS を改造したのみの機器で8名の医師が分担しその協力家族子供に、3-80歳の58名に対しその有効性を検証した。その結果から、AWSの大きさ、重さ、専用モニターの必要性、画像の鮮明化の意見のもと、先端ブレードとAWS本体の改造を行った。特に先端部は、長さの検討、雲り止め加工の必要性和舌圧子底部の安定性を主眼に改良を行った。

また、本体は、小型、軽量化画像の鮮明度の改造を行った。

最終的に2014年1月14日、改良型一号機が最終的完成納品となった。



#### 2. 研究班の構築

本研究代表者の堀部敬三臨床研究センター長指導のもと、10月に東京医療センターで本分担部門の班会議を行い、東京医科歯科大学大学院角田篤信准教授、東京大学大学院近藤健二講師と共にその研究展開の可能性と今後の協力体制の確認を行った。

さらに、本機器を多く使うと考えられる専門家の所属する日本学術会議分科会である日本気管食道科学会の現理事長である久育夫京都府立医科大学大学院教授、実際の医療現場特に僻地医療、小児医療での展開を鑑み、本機器のAWSによる先行研究での欧州小児科学会での発表を行った自治医科大学講師の佐々木徹講師、これまで10年間国立病院機構の政策医療研究を共同で行っている名古屋医療センターの三澤逸人医長と今後研究協力を仰ぎ研究班を構築し、それぞれの専門分野からの検証を行う事で同意が得られた。

#### 3. プロトコールの作成

臨床中核病院である名古屋医療センター臨床研究センターの強力な研究協力指導体制のもと本研究計画を立て、1月14日の機器完成後検証を経て、2月20日の第18回シーズ検討会での最終検討の結果3月6日にプロトコールが完成した。

#### 4. 研究基盤の整備

\*上記プロトコール完成により、国立病院機構東京医療センター倫理委員会に審査提出終了。3月10日

\* 治験保険への加入:プロトコルが完成し、研究期間内の本臨床研究に対する損害賠償保険が締結された。3月11日

#### D. 考察 (初年度のまとめ)

予算の執行が可能となる2013年8月上旬に向け研究班の構築とプロトコルの検討を行い、機器完成を待ち、最終的なプロトコルおよび研究班構築、などの研究基盤の整備を行った。予定では実際にはすでにデータ採取の段階であるが、2014年4月からは実際のデータ採取に入り、秋にはそのデータから今回の試作1号機による、先端ブレードの検証結果を公表すべく研究継続中である。

#### E. 結論

2014年度は試作第一号機での先端ブレードの有効性を引き続き検証する。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Tsunoda K, Morita Y, Saito M, Yabe T, Tsunoda A. Continuous involuntary tut-tutting *Annals of Internal Medicine* 2014. (Accepted)

2. Sasaki T, Miyata R, Hatai Y, Makita K, Tsunoda K. Hounsfield unit values of retropharyngeal abscess-like lesions seen in Kawasaki disease. *Acta Otolaryngol.* 2014 Feb 10.

3. Fujimaki Y, Tsunoda K, Ishimoto SI, Okada K, Kinoshita M, Igaki H, Terahara A, Asakage T, Yamasoba T. Non-invasive objective evaluation of radiotherapy-induced dry mouth. *J Oral Pathol Med.* 2014 Feb;43(2):97-102.

4. Tsunoda K, Sasaki T, Tsunoda A, Kobayashi R, Ueha R, Shoji S. Undiagnosed submucous cleft

palate interfering with inhalation therapy and a solution. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Feb;131(2):619-21.

5. Koichi Tsunoda - Current Issues in Voice Assessment and Intervention: Japanese Phonosurgery A World Perspective - International Perspectives On Voice Disorders Edwin Yiu Ed., *Multilingual Matters* (Bristol UK) 2013 Jan 15. Hbk ISBN:978-1-84769-873-5. 68-82

6. Ito Atsushi, KDDI R&D Laboratories Chiyoda-ku, Tokyo 102-8460 Japan, Watanabe Yu, Yabe Takao, Fujii Masahiro, Tsunoda Koichi, Kakuda Yoshiaki, Hiramatsu Yuko Performance evaluation of information delivery system in a major disaster for deaf people based on embedded web system. Autonomous Decentralized Systems (ISADS), 2013 IEEE Eleventh International Symposium on, Mexico City, Mexico, 6-8 March 2013, ISBN:

978-1-4673-5069-3, 1 - 7.  
DOI:10.1109/ISADS.2013.6513415

7. 角田晃一, 進藤彰人【特集 検査結果をどう読むか?】喉頭内視鏡検査、ストロボスコピー、超高速撮影 *JOHNS* 29 巻 9号:1619-1623, 2013. 09. (解説/特集)

8. 角田晃一【特集 見落としやすい耳鼻咽喉科疾患】VI. 喉頭 3. 声帯溝症 *ENTONI* 157号:113-118, 2013. 09. (解説/特集)

9. 角田晃一 声帯溝症にはどのように対応すればよいか?  
のどの異常とプライマルケア ENT 臨床フロンティア 2013. 5 152-157 (著書)

10. 角田晃一 喉頭疾患の症状と検査 臨床病態学 2013;3 巻第2版:384 (著書)

11. 角田 晃一 高齢者とその家族に勧める生理的加齢に伴う発声・嚥下障害の予防  
日本医事新報 4634号:50-51, 2013.02 (解説)

##### 2. 学会発表

1. 角田晃一

簡易赤外線トポグラムを用いた聴覚刺激による、脳活動の左右性、臨床応用に向けての生理研究

第 114 回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、ロイトン札幌・ホテルさっぽろ芸文館 2013. 5. 15-18

2. 角田晃一

健康長寿に向けて、声から発声・嚥下機能のアンチエイジング

第 13 回 日本抗加齢医学会総会、パシフィコ横浜会議センター 2013. 6. 28-30.

3. 角田晃一

加齢による頸動脈の変位走行異常と脳梗塞—口腔咽頭頸部観察による人間ドックへのお願い—

第 54 回 日本人間ドック学会学術大会、アクトシティ浜松・オークラアクトシティホテル浜松 2013. 8. 29-30.

4. 角田晃一

10 数年継続するひゃっくり (hiccups : しゃっくり) 様咽頭クリック音の症例

第 58 回 日本音声言語医学会総会  
高知市文化プラザかるぼーと  
2013. 10. 17-18.

講演

5. 角田晃一

「アレルギー性鼻炎治療の向上」 荒川区女性医師 東京 2013. 4. 17

6. 角田晃一

特別講演 I 「耳鼻咽喉科だからできる加齢に伴う発声・嚥下障害の予防」

第二回 耳鼻科漢方温故知新、浦和ロイヤルパインズホテル

2013.11.7

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）  
分担研究報告書

臨床研究中核病院を利用した国際標準の臨床研究の推進と  
新規医薬品・医療機器の開発に関する研究  
(心血管疾患患者を対象とする合成高吸収クルクミンを用いた医師主導治験)

研究分担者 長谷川 浩二 国立病院機構京都医療センター展開医療研究部 部長

研究要旨 高齢化社会の到来と共に、増加しつつある心不全、特に左室拡張障害に対する特異的治療法を確立する必要がある。我々は、p300 の特異的アセチル化阻害作用を持つクルクミンが心不全の進行を抑制することを高血圧性心疾患ならびに心筋梗塞後の2つの慢性心不全ラットモデルにおいて証明した (*J Clin Invest.* 2008;118:868-78)。さらに Drug delivery system を用いて吸収効率の良い経口コロイダルディスパージョン型クルクミン (高吸収クルクミン) の作成に成功し (*Biol Pharm Bull.* 2011;34:660-5)、極めて低用量で梗塞後心不全の心機能を改善することを示した (特許出願 2009-112637 2009年5月7日、*Biol Pharm Bull.* 2012;35:139-44)。そして2010年から2012年にかけて、高吸収クルクミン60mg/日及び180mg/日による左室拡張能改善効果を評価する臨床試験を施行してきた。本年度はこれまでの臨床試験結果を解析・検討し、中等度左室拡張障害を有する高血圧性心肥大患者を対象として、左室肥大退縮効果及び左室拡張能改善効果を検証する多施設共同・プラセボ対照・二重盲検・無作為化・比較試験を計画、試験計画書を作成した。本試験計画につき、倫理委員会に申請し、平成26年3月承認され、平成26年度より登録開始予定である。

研究協力者

国立病院機構京都医療センター

森本 達也 客員室長

砂川 陽一 研究員

小見山 麻紀 研究員

A. 研究目的

生活習慣の欧米化から、メタボリックシンドロームは戦後増加し、その合併症である虚血性心疾患ならびに高血圧性心疾患も増加しており、心不全はこれらすべての心疾患の共通最終像である。また心臓は年齢と共に拡張能が低下することが知られており、左室拡張障害を伴った心不全は急増している。拡張不全に対して既存の

心不全薬物療法は無効であることが報告されており、21世紀の高齢化社会の到来と共にこれからますます増加する心不全、特に拡張不全(左室拡張障害)に対して、その発症と進展を抑制する新たな治療法を確立することは社会的、医療経済的急務である。心不全のより根本的治療を確立するためには、心筋細胞情報伝達の最終到達点である核内の共通経路を標的とした治療法を確立する必要がある。我々は内因性ヒストンアセチル化酵素(HAT)活性を有するp300とGATA転写因子群の協力(p300/GATA経路)が心不全発症における遺伝子発現調節に極めて重要であることを示した (*Mol Cell Biol* 2003;23:3593-606、*Circulation* 2006;

113:679-90)。最近、健康食品やカレーに用いる香辛料として使用されている天然物ウコンの主成分であるクルクミンが p300 の特異的アセチル化阻害作用を持つということが明らかになったが、我々は、50mg/kg/日のクルクミンを経口投与することにより心不全の進行を抑制することを高血圧性心疾患ならびに心筋梗塞後の2つの慢性心不全ラットモデルにおいて証明した(*J Clin Invest.* 2008;118:868-78)。

その後、本研究成果を臨床にフィードバック出来るように鋭意 研究を進めてきた。まず、クルクミンは心不全の進展・増悪を抑制するのみならず、高血圧から高血圧性心肥大への移行も抑制することを示した (European Society of Cardiology Congress 2008 August, Munich, Germany にて発表)。さらに、クルクミンが梗塞後心不全に対して心不全の標準的治療薬として臨床で広く用いられている ACE 阻害剤 (エナラプリル) に相加的効果のあることを示した (*Circ J.* 2011;75:2151-9)。そしてヒトにおける臨床試験「天然成分クルクミンによる心不全治療に関する研究」を施行したが、内服量が 2g/日と多いため飲みにくいなどの意見や、胸焼けがするなどの訴えがあった。クルクミンは難溶性であることや、すぐに凝集する事による表面積の低下が、腸管からの吸収効率を低くしていると考えられる。申請者らは、新たに、Drug delivery system を用いて吸収効率の良い経口コロイダルディスパーション型クルクミン (高吸収クルクミン) の作成に成功し (*Biol Pharm Bull.* 2011;34(5):660-5)、極めて低用量で梗塞後心不全の心機能を改善することを示した (特許出願 2009-112637 2009 年 5 月 7 日、*Biol Pharm Bull.* 2012;35:139-44)。低用量の投与で済むため、匂いや刺激も少なくなり摂取が楽になる。そこで我々の開発した高吸収クルクミン (コロイダルディスパーション型クルクミン) を用いて、クルクミンの内服量を下げて飲みやすいようにし、効率よい心不全治療法の開発を目指す臨床研究

を進めた。すなわち、「高吸収クルクミンによる心不全治療に関する研究—高血圧性心肥大に対する影響の検討」として、心エコーによる左室拡張能を指標とし、高吸収クルクミン 60mg/日 (UMIN000003851) または 180mg/日 (UMIN000006227) を 24 週間内服して頂く試験を施行した。本年度はこれらの試験結果を解析・検討し、中等度左室拡張障害を有する高血圧性心肥大患者を対象として、左室肥大退縮効果及び左室拡張能改善効果を検証する多施設共同・プラセボ対照・二重盲検・無作為化・比較試験を計画するベースとした。

## B. 研究方法

2010 年から 2012 年にかけて施行した臨床試験「高吸収クルクミンによる心不全治療に関する研究—高血圧性心肥大に対する影響の検討」のプロトコール概略は下記の通りである。

対象: 下記、(1)、(2) 及び(3)のすべてを満たす者

- (1) 過去に高血圧 (血圧 135/85 以上) の既往がある。
- (2) 心エコー検査 (投与直前あるいは投与 12 週間前) にて心室中隔あるいは左室後壁が 11mm 以上である。
- (3) 血圧及び症状が安定している。

試験デザイン: 既にセラバリュース社が健康食品として販売している高吸収を用いた高吸収クルクミンカプセル 60mg または 180mg/日を固定用量とする連日投与

### 試験方法

- ① 使用検体: 高吸収クルクミンカプセル
- ② 投与方法: 30mg/カプセルを 1 回 1 カプセルまたは 3 カプセル、1 日 2 回朝夕食後経口投与する。
- ③ 投与量および投与期間: 1 2 週間以上の観察期間の後、上記検体を 2 4 週間内服
- ④ 併用禁止薬: 無し
- ⑤ 主要評価項目: 心エコー検査による左室

形態 及びドップラー法による左室拡張能

目的症例数: 50例

本研究プロトコールは国立病院機構京都医療センター倫理委員会にて承認され、実施においては患者にインフォームドコンセントを行い書面による同意を得て行った。高吸収クルクミン 60mg/日試験は平成22年7月に登録が開始され平成23年6月に登録終了、高吸収クルクミン 180mg/日試験は平成23年7月に登録が開始され平成24年11月に登録終了した。

本年度はこれらの試験結果を解析し、二重盲無作為化比較試験計画作成のベースとした。

### C. 研究結果

#### 有害事象

(1) 脂肪肝、大腸憩室炎の既往のある消化器科通院中の女性患者で高吸収クルクミンを服用後11週目に、腹部膨満感にて服用中止された。

(2) 冠動脈ステント植え込み後にてバイアスピリン 100mg/日、エパデール 1200mg/日内服中の女性患者で、高吸収クルクミン服用後8週目に、痔出血にて緊急入院された。

上記(1)(2)の症例ともに、高吸収クルクミン 60mg/日及び 180mg/日の試験において安全性を評価する京都医療センター倫理委員会に報告した。症例(1)においては、服用前から腹痛や腹部膨満感の訴えあり、症例(2)においては、出血を来しやすい薬剤を2種類内服中であったことから、検体(高吸収クルクミン)との関連性は不明と判断された。症例(1)は軽い症状で、症例(2)は入院及び輸血を必要としたが、生命に影響を及ぼしたり後遺症を残すような有害事象ではなく、試験は継続することとなった。

上記(2)の症例以外、服用前後の採血にて特に検体と関連性のある、または否定できない副作用は認められなかった。

#### 試験データ解析

本研究において左室収縮能が正常で中等度拡張障害ならびに左室肥大を確実に有する患者を選択するため、解析に際して、投与直前の心エコー検査において、下記の患者を除外した。

- 1) 心室中核(IVS)、左室後壁(LVPW)がともに10.5mm未満(10.4mm以下)の症例
- 2) EFが60%未満の症例
- 3) E/E'が10未満の症例

また高吸収クルクミン 60mg/日試験においては、主要評価項目である E/E' において、投与12週間前と投与直前とのデータにおいて大きなばらつきが認められたため、下記の患者を除外した。

- 4) 投与12週間前の E/E' が投与直前における E/E' より20%以上大きい、または小さい症例

結果、高吸収クルクミン 60mg/日試験における解析対象症例は17例(男性/女性=15/2、平均年齢68±8歳)であり、投与前、投与3か月後、投与6か月後の血圧、脈拍数、左房径、E/E' 値の変化は下記のとおりであった。

	投与前	3か月後	6か月後
収縮期血圧 mmHg	130±12	137±15	137±16
拡張期血圧 mmHg	74±7	75±7	77±8
脈拍数	67±12	67±12	69±13
左房径 mm	40±5	41±5	41±5
E/E'	12.4	13.3	10.6

[11.7-13.8][11.2-15.1][9.2-12.9]

E/E' 値について、Friedman の検定により3群間で有意差を認め (P=0.025)、Wilcoxon の符号付き順位検定にて、投与前と6か月後(p=0.006)、及び3か月後と6か月後(p=0.004)の間で有意差を認めた。収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、左房径については3群間で有意差を認めなかった。

高吸収クルクミン 180mg/日試験においては、E/E' のベースラインから6ヶ月後の変化量は $-1.37 \pm 1.76$  (平均±SD、n=15)であった。対照として、過去に施行した天然クルクミン試験のプラセボ群における同じ選択基準を満たすデー

タでは、E/E' のベースラインから 6 ヶ月後の変化量は  $-0.08 \pm 3.37$  (平均 $\pm$ SD、 $n=15$ ) であった。

#### 選択基準の設定

これらの結果を基に高血圧性心肥大患者を対象として、高吸収クルクミンの左室拡張能改善効果を検証する二重盲検無作為化比較試験を計画した。まず、対象患者として、上記 1) 2) 3) 4) を解析において除外する必要があったことから、二重盲検無作為化比較試験においては下記のような選択基準とした。

対象：高血圧による心肥大及び中等度左室拡張障害を有する患者（下記、(1)、(2) 及び(3) のすべてを満たす者)

(1) 過去に高血圧（血圧 135/85 以上）の既往がある。

(2) 心エコー検査にて下記のすべてを満たす。

心室中隔あるいは左室後壁が 11mm 以上

僧房弁 E/E' 比が 10 以上

減衰時間 (DT) が 140msec 以上

左室 EF (Simpson 法) で 60% 以上

(3) 血圧及び症状が安定している。

安定の定義：試験検体投与開始前、血圧が 3 ヶ月以上 140/90 以下でコントロールされていること。

試験検体投与開始前 8 週間以上、24 週間以内に施行された心エコー検査データと比較し、僧房弁 E/E' の変動が 20% 以内であること。

#### 症例数設定

二重盲無作為化比較試験の症例数設定を次のように行った。すなわち、高吸収クルクミン 180mg 試験において E/E' のベースラインから投与 6 ヶ月後の変化量は  $-1.37 \pm 1.76$  (平均 $\pm$ SD、 $n=15$ ) であった。これらのデータを参照に、高吸収クルクミン 180mg 投与の変化量の保守的な推定値として信頼係数 0.70 の片側信頼区間の下限値  $-1.13$ 、プラセボ投与については変化しないと仮定し、変化量の群間差の標準偏差の保守的な推定値として信頼係数 0.70 の片側

信頼区間の上限値 2.93 を用いた。有意水準両側 0.05、検出力 0.80 の条件で変化量の平均値の差を見出すためには高吸収クルクミン及びプラセボ各群で 107 例必要となる。脱落を考慮し各群 115 例、合計 230 例と設定した。

#### 参加施設の選定法設定

本臨床試験において、心エコーの検査データ E/E' が主要評価項目となっていたが、当初は E/E' 測定値に大きなばらつきが認められた。従って、データの質を確保するため、心エコーにて左室拡張能を評価が相当基準に達した施設を参加施設とする必要がある。そこで、二重盲無作為化比較試験施行において、次のような参加施設審査を設けた。

実施予定医療機関は事務局にあらかじめ、8-24 週間の間において 2 回施行した 10 症例の臨床検査データを予備調査票に記入し、心エコーデータビデオとともに事務局に送付する。心エコー検査データ審査責任者（国立病院機構京都医療センター健診センター 小坂田 元太（日本循環器学会認定循環器専門医、日本超音波医学会超音波専門医・指導医））は的確な心エコー検査ができているかどうかを判断し、的確であれば本臨床研究実施可能施設と判断する。

#### D. 考察

本臨床試験は、高吸収クルクミンによる心疾患の増悪予防効果を検証するものであり、重症心不全患者を治療するものではない。従って対象患者としては、安定した外来通院患者を選択する必要がある。そこで外来通院中の安定した高血圧性心疾患を対象とし、高吸収クルクミンによる左室拡張能改善効果を検討する臨床試験を計画した。今回の検討により、左室拡張能評価の難しさが判明した。心エコー検査を 2 回施行し、「僧房弁 E/E' の変動が 20% 以内であること。」という条件を加えることにより、データのばらつきは小さくなり、解析可能となった。このよう選択基準の基で解析した結果、高吸収ク



ルクミン 60mg/日及び 180mg/日が左室拡張能を改善する可能性が示唆された。投与前の E/E' が大きいほど、改善度 (E/E' の減少度) は大きかったが、そのような傾向は過去に施行した天然クルクミン試験のプラセボ群では認められなかった。以上より高吸収クルクミンによる左室拡張能改善効果はいわゆる「平均値への回帰」では説明できないと考えられるが、二重盲無作為化比較試験による検証が必要である。

高吸収クルクミン 60mg/日及び 180mg/日が左室拡張能を改善する可能性が示唆されたが、また京都医療センター整形外科で変形性膝関節症を対象として 180mg/日で、疼痛軽減効果が示唆され、特に重篤な関連性のある副作用認められていない。また京大病院で末期癌に対して高吸収クルクミン g (グラム) 単位/日の大量投与試験も進行中である。以上より、二重盲無作為化比較試験においては、高吸収クルクミン 180mg/日にて施行するのが適当と判断した。

#### E. 結論

2010 年から 2012 年にかけて施行した、高吸収クルクミン 60mg/日及び 180mg/日による左室拡張能改善効果を検証するための臨床試験結果を解析・検討した。そして、中等度左室拡張障害を有する高血圧性心肥大患者を対象として、左室肥大退縮効果及び左室拡張能改善効果を検

証する多施設共同・プラセボ対照・二重盲検・無作為化・比較試験を計画、試験計画書を作成した。本試験計画につき、倫理委員会に申請し、平成 26 年 3 月承認され、平成 26 年度より実施予定である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

森本達也、砂川陽一、刀坂泰史、鈴木秀敏、和田啓道、長谷川浩二 「心臓の老化とクルクミン治療」 Heart View Vol. 17 No. 4, 2013

##### 2. 学会発表

長谷川浩二、森本達也 「クルクミンと心疾患—情報伝達機構解明から臨床現場への展開—」  
長谷川浩二、森本達也、第 5 回 食品薬学シンポジウム、2013 年 11 月

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）  
分担研究報告書

臨床研究中核病院を利用した国際標準の臨床研究の推進と  
新規医薬品・医療機器の開発に関する研究  
(小児成熟 B 細胞リンパ腫に対する標準治療確立を目的とした ICH-GCP 準拠臨床試験)

研究分担者：森 鉄也 国立成育医療研究センター 血液腫瘍科医長

研究要旨：小児進行病期成熟 B 細胞リンパ腫 (B-NHL) に対するリツキシマブ追加 LMB 化学療法の安全性と有効性を評価する。国際共同研究である Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験治療を用いた ICH-GCP 準拠臨床試験を行う。リツキシマブの有効性の確認により適応拡大が、国際共同研究により国際標準治療の確立が期待される。

#### A. 研究目的

未治療の小児高リスク成熟 B 細胞性腫瘍に対するリツキシマブ追加 LMB 化学療法の安全性と有効性を評価する。リツキシマブの有効性の確認により適応拡大が、国際共同研究により国際標準治療の確立が期待される。

注) 高リスク成熟 B 細胞性腫瘍：St. Jude 分類病期 III かつ血清 LDH 値 > 施設基準値の 2 倍、あるいは同病期 IV の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (B-cell non-Hodgkin lymphoma, B-cell NHL)、または Burkitt Leukemia あるいは L3 急性リンパ性白血病 (B-cell Acute Leukemia, B-AL)

#### B. 研究方法

本試験治療は Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験治療と同一である。Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験は、6 か月以上、18 歳未満の高リスク成熟 B 細胞性腫瘍に対する標準 LMB 化学療法 (対照群) とリツキシマブ追加 LMB 化学療法 (試験群) の比較により、試験群の 3 年無イベント生存率の改善の検証を目的とした、欧州、米国など 12 か国による EU の小児医薬品規制に従っ

た国際共同臨床試験である (EudraCT N° : 2010-019224-31、登録開始 2011 年 12 月、予定登録期間 5 年、予定登録数 600 例)。日本小児白血病リンパ腫研究グループ (Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, JPLSG) は独自に Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験治療を用いた ICH-GCP 準拠臨床試験を行い (多施設共同・非盲検・並行群間・ランダム化臨床試験、予定登録数 69 例)、本試験結果と Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験結果の類似性を確認するとともに、両試験結果のメタ解析により、試験治療の安全性と有効性を評価する。また、副次的に医療経済的評価と QOL 評価を行う。

#### C. 研究結果

##### 1. シーズ検討会議

2013 年 9 月 6 日に名古屋医療センターにおいて、国内においてリツキシマブの供給、販売を担う全薬工業の担当者も出席し、本研究の実行に関する検討会議を行った。研究目的、研究方法の概要が説明され、合意形成された。

##### 2. 試験プロトコール作成

Inter-B-NHL ritux 2010 試験計画書の日本語

への翻訳を行い、国内臨床試験プロトコールに加筆、修正を行っている。試験の概要を示すプロトコールコンセプトを完成し、国内研究グループである JPLSG による審査が開始された。国際共同臨床試験と同一の症例報告書 (CRF) を使用する。

### 3. Inter-B-NHL ritux 2010 試験

2014年1月8日にパリで Inter-B-NHL ritux 2010 試験の進捗に関する国際会議が開催された。2013年12月31日現在、欧米7か国から106例が登録されている。2013年10月16日に初回の IDMC (Independent Data Monitoring Committee ; データモニタリング委員会) が開催された。日本における本研究の取り組みが紹介され、協力関係の維持が確認された。

### D. 考察

国際共同臨床試験における症例登録は着実に積み重ねられている。早急に国内における ICH-GCP 準拠臨床試験開始の準備を進行することが求められる。プロトコールの完成と併行して、データセンター、モニタリング組織などとの調整を進める。

### E. 結論

小児進行病期成熟 B 細胞リンパ腫 (B-NHL) に対するリツキシマブ追加 LMB 化学療法の安全性と有効性を評価することを目的とした ICH-GCP 準拠臨床試験の準備を進行している。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案

なし

#### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）  
分担研究報告書

臨床研究中核病院を利用した国際標準の臨床研究の推進と  
新規医薬品・医療機器の開発に関する研究

(小児再発急性リンパ性白血病の標準治療確立を目的とした ICH-GCP 準拠の医師主導臨床試験)

研究分担者 小川千登世 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 医長

研究要旨： 予後の改善してきた小児急性リンパ性白血病（ALL）においても、再発 ALL は難治の疾患である。国際標準の第一再発 ALL に対する標準治療を確立するため、第一再発小児 ALL の標準リスク（SR）群に対し、ALL REZ-BFM 2002 を標準治療（A 群）とした UK ALL-R3（B 群）との非盲検ランダム化比較試験臨床試験を ICH-GCP に従った国際共同研究として実施する。今年度は、試験計画においては、試験計画の固定、和訳版の作成、プロトコルコンセプトの審査を実施した。また、試験実施体制整備としては、ICH-GCP に従った国際共同研究の国内実施体制を整備するとともに、国家間の調整を行った。具体的には、参加施設の ICH-GCP 準拠体制整備と施設選定準備、臨床研究保険加入準備、試験実施契約準備、データ移行の調整を行った。準備は最終段階であり、次年度の試験開始予定である。

A. 研究目的

予後の改善してきた小児急性リンパ性白血病（ALL）においても、再発 ALL は難治の疾患である。国際標準の第一再発 ALL に対する標準治療を確立するため、第一再発小児 ALL の標準リスク（SR）群に対し、ALL REZ-BFM 2002 を標準治療（A 群）とした UK ALL-R3（B 群）との非盲検ランダム化比較試験臨床試験を ICH-GCP に従った国際共同研究として実施する。

（UK-ALLR3）とのランダム化比較試験と

して実施する。両アームとも寛解導入後の微小残存病変（MRD）により造血細胞移植適応を決定する。

主要評価項目は無イベント生存率（EFS）および、群間の EFS の群間比較であり、試験治療の 4 年 EFS は標準治療に比し約 10% の改善を見込む。副次評価項目は全生存率（OS）の群間比較、第二寛解導入率の群間比較、同種造血細胞移植（allo SCT）実施率の群間比較、有害事象の群間比較、allo SCT 前の MRD 陰性率の群間比較である。

全体の試験計画で使用予定となっている国内未承認薬について、代替薬への変更についての調整も行う。

2) 試験実施体制整備

B. 研究方法

1) 試験計画

SR 群を対象とし、第一再発 ALL に対する国内現行試験 JPLSG-ALL-R08 にて採用されている ALL-REZ-BFM タイプの試験を標準アーム A とし試験アーム B

ICH-GCPに従った国際共同研究の国内実施体制を整備するとともに、国家間の調整を図る。具体的には、

- ① 参加施設のICH-GCP準拠体制整備
- ② 臨床研究保険加入
- ③ 試験実施契約
- ④ データ移行の調整

## C. 研究結果

### 1) 試験計画

計画書原版（英文）は固定したため、本文を和訳、プロトコルコンセプトを作成し、JPLSG プロトコルレビュー委員会に提出、審査を終了した。National appendixを含めた計画書を小児血液・がん学会審査を4月に申請予定である。試験計画概要を別紙にて添付する。

Peg-asparaginase, 6-TG については欧州事務局および、同様にこれらの薬剤が使用不可能である参加国と協議し、それぞれE-coli-asparaginase, 6-MP への変更とし、用量についての検討を行い、代替薬調整を決定した。

### 2) 試験実施体制整備

#### ① 参加施設のICH-GCP準拠体制整備

ICH-GCP準拠、国際共同試験を実施するにあたり、従来の医師主導臨床試験実施体制から変更が必要な項目につき、施設体制についてのアンケートを作成した。具体的には、Study doctor（臨床試験に参加する担当医師）のGCPトレーニング受講と受講証取得、CRA（Clinical Research Assistant）の有無、上記スタッフおよび検査部と薬剤部の代表の英語履歴書の提出、データベース（Ptosh）の入力トレーニングへの参加、Intiation visitの実施、Investigator Site Fileへの必要情報の記載及びファイリングの徹底、24時間以内のSAE報告等である。以上の要件を満たしているか、もしくは改

善可能かを調査し、本試験への参加希望を収集、2014年4月中に参加施設を決定する。

#### ② 臨床研究保険加入：

試験実施に先立ち、臨床研究保険加入を行い、死亡もしくは重篤な有害事象発生に備える。見積もり取得、業者選定は終了し、開始前に契約締結予定である。

#### ③ 試験実施契約：

試験実施に先立ち、IntReALL全体のPIと国内national sponsor との試験実施契約につき、契約書の内容確認、送付を行った。間もなく締結完了となる。また、国内参加施設選定後、national sponsor と参加施設の契約を締結する。

#### ④ データ移行の調整：

欧州で使用予定のEDC-Marvin(CDISC標準)と、国内で使用予定のEDC-Ptosh間でのデータ移行につき、データ移行時期、データベースの互換性、追加装備必要な事項等に関する調整を行った。また、あわせて、SAE報告手順についても調整を行った。2014年7月をめどにPtosh内データベース完成予定である。

以上より、2014年7月のデータベース完成後より、試験開始予定である。

## D. 考察

予後の改善してきた小児ALLにおいても、再発ALLは難治の疾患である。より予後を向上させうる標準治療の確立が急務であるが、該当症例数は国内では年100例以下と少なく、検証試験の実施は実行可能性に乏しい。このため、国際標準の標準治療を確立するため、第一再発小児ALLの標準リスク（SR）群に対する臨床試験をICH-GCPに従った国際共同研究として実施する。本試験の標準アームは昨年10月の登録終了、観察継続中であるJPLSG-

ALL-R08にてSR (S2) 群に試験治療として採用されているドイツのALL REZ-BFMタイプの試験である。この標準アームAに対し2009年英国より報告されたUK-ALL R3を試験アームBとして、ランダム化比較試験として実施する。両アームとも造血細胞移植適応は寛解導入後のMRDにより決定する。それぞれの試験の各国内治療成績の報告では、試験アームの4年EFSは標準アームに比し約10%の改善を見込んでいるが、ALLの初発時の治療背景が異なることから、ランダム化比較による検証を実施する。期待通りの結果が得られれば、国際標準の新たな第一再発ALLに対する標準治療が確立でき、小児ALL全体の予後改善に資することができる。

また、本試験においてMRD やbiologyなどの臨床的意義が明確となることにより、今後開発を行う新薬を含む新たな治療要素の評価が容易となる。さらに、本試験を国際共同試験としてICH-GCP下で実施することにより、小児白血病治療における新たな薬剤開発におけるグローバル試験の実施の基盤も整備され、ドラッグラグ解消への一助となることが期待できる。

#### E. 結論

国際標準の第一再発ALLに対する標準治療を確立するため、第一再発小児ALLの

標準リスク (SR) 群に対し、ALL REZ-BFM 2002を標準治療(A群)とした UK ALL-R3 (B群)との非盲検ランダム化比較試験臨床試験をICH-GCPに従った国際共同研究として実施する準備を行った。準備は最終段階であり、次年度の試験開始となる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

本研究に関連するものなし

##### 2. 学会発表

Chitose Ogawa. Japanese Pediatric Leukemia / Lymphoma Study Group (JPLSG) -ALL-R08. Resistant Disease Committee of the International BFM Study Group Annual meeting. February 6th - 9th, 2014, Thalwil, Switzerland

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案

なし

##### 3. その他

なし

Protocol No. : PLS-XX

Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)

日本小児白血病リンパ腫研究グループ

再発 ALL 委員会

第一再発小児急性リンパ性白血病標準リスク群に対する

第 III 相国際共同臨床研究実施計画書

International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL

2010 (IntReALL SR 2010)

A randomized Phase III Study Conducted by the Resistant Disease Committee  
of the International BFM Study Group

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）

「臨床研究中核病院を活用した国際標準の臨床研究の推進と

新規医薬品・医療機器の開発に関する研究」

Sponsor: Charité - Universitätsmedizin Berlin

Campus Virchow Klinikum Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

概要

Title:	IntReALL SR 2010 International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL 2010
研究代表者:	委員長: A von Stackelberg, Berlin / Germany 副委員長: V Saha, Manchester / UK T Revesz, Australia G Mann, Vienna / Austria A. Ferster, Brussels / Belgium L Sramkova, Prague / Czechia T Frandsen, Copenhagen / Denmark P Lähteenmäki, Turku / Finland P Rohrich, Besancon / France O Smith, Dublin / Ireland R. Elhasid, Tel Aviv / Israel F Locatelli, Rome / Italy C Ogawa, Tokyo / Japan P Hoogerbrugge, Nijmegen / Netherlands M Hellebostad, Oslo / Norway E Gorczynska, Wroclaw/ Poland J Duarte, Lisbon / Portugal S Soderhall, Stockholm / Sweden JP Bourquin, Zurich / Switzerland D Bonney, Manchester / UK
スポンサー:	Charité - Universitätsmedizin Berlin / Germany
統計:	S Love, Centre for Statistics in Medicine, Oxford / UK
データマネージメント:	A Barth, Heidelberg / Germany; Marvin RDE data base
研究センター:	Appendix を参照
研究期間:	研究開始: xxxx 年 x 月 x 日 症例登録期間: xxxx 年 x 月 x 日までの 4 年間 追跡期間: 最終登録患者から 3 年後の xxxx 年 x 月 x 日まで



背景	<p>小児急性リンパ性白血病 (ALL) の治療成績は年々向上しているが、再発 ALL は悪性腫瘍の死因の第一位である。疾患の希少性のため、I-BFM-SG の様な国際共同研究前方視的な臨床試験が必要である。I-BFM-SG では、ALL-REZ BFM 2002 と ALL R3 の二つの異なる治療プロトコールが使われてきた。両者の治療成績は同等である。これらの臨床試験は、第一寛解期間、免疫表現型、再発部位によりリスク分類され、寛解導入療法後の微小残存病変のレベルをもとに、allo SCT 適応を決めている。標準リスクの患者に対しては、ALL-REZ BFM 2002 と ALL R3 のどちらも過去の臨床試験より良い成績が得られている。しかし、初発プロコールは、ALL-REZ BFM 2002 治療群と ALL R3 治療群では異なる。そのため、将来の標準プロトコール作成にあたっては、ALL-REZ BFM 2002 と ALL R3 の二群間で、前方視的ランダム化比較試験 (ランダム化 1) が必要である。標準リスクでは、骨髄毒性が少ない分子標的薬を併用した強化療法により予後が改善する可能性がある。候補薬剤であるエプラツズマブ (ヒト化 CD22 キメラ抗体) をランダム化して、強化療法と併用する (ランダム化 2)。CD22 は全ての B 前駆細胞に発現している。エプラツズマブは、小児再発 ALL を対象に第 1、2 相の臨床試験が行われ、毒性が少なく、中等度の抗白血病作用が示されている。(JPLSG はランダム化 2 には不参加)</p>
----	---

<p>目的:</p>	<p>主目的:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 小児再発 ALL における EFS の改善</li> <li>- ランダム化 1 : SR アーム A (ALL-REZ BFM 2002) とアーム B (ALLR3) の EFS の比較</li> <li>- ランダム化 2 (JPLSG は不参加) : SR 強化療法でのエプラツズマブ使用が EFS に与える影響</li> </ul> <p>副目的:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SR アーム A(ALL-REZ BFM 2002)とアーム B(ALLR3)の OS の比較</li> <li>- SR 強化療法でエプラツズマブ使用が OS に与える影響</li> <li>- アーム A とアーム B の第二寛解導入率の比較。</li> <li>- アーム A とアーム B の allo SCT 実施率の比較</li> <li>- アーム A とアーム B での有害事象の比較</li> <li>- SR 強化療法でエプラツズマブの有無による有害事象の比較</li> <li>- SR 強化療法でエプラツズマブの有無による MRD 減衰率の比較</li> <li>- アーム A とアーム B での allo SCT 前の MRD 陰性率の比較</li> <li>- エプラツズマブ有無で、allo SCT 前の MRD 陰性率の比較</li> <li>- SR アーム A とアーム B でのエプラツズマブの薬物動態の比較</li> </ul>
<p>リスク分類:</p>	<p>SR の定義:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- BCP-ALL の晩期骨髄単独再発もしくは晩期/早期骨髄・髄外複合再発、BCP-ALL と T-ALL の晩期/早期の骨髄外単独再発</li> </ul>
<p>研究デザイン:</p>	<p>IntReALL SR 2010 臨床試験は、標準治療確立を目的に行う国際多施設共同試験である。以下の試験を含む。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-SR 寛解導入/強化療法アーム A (ALL-REZ BFM 2002, arm protocol II-IDA)とアーム B (ALL-R3, arm MIT)の比較: 前方視的ランダム化、非盲検第 3 相試験</li> <li>-SR 強化療法+/-エプラツズマブ: 前方視的ランダム化、非盲検第 3 相試験 (JPLSG は不参加)</li> </ul>
<p>エンドポイント:</p>	<p>SR 寛解導入/強化療法 ALL-REZ BFM 2002 と ALL-R3 の比較 (ランダム化 1) : 予測 EFS (4 年) はアーム A で 65%、アーム B は 10% 上回る。</p> <p>SR 強化療法+/-エプラツズマブ (ランダム化 2) : 予測 EFS (4 年) は標準アームで 74%、エプラツズマブ群は 10%上回る。</p>

<p>統計解析:</p>	<p>主目的の解析:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SR 寛解導入/強化療法: ランダム化、層別化した因子を補正し、治療効果 (EFS) を COX 解析する。</li> <li>- SR 強化療法+/-エプラツズマブ: ランダム化、層別化した因子を補正し、治療効果 (EFS) を COX 解析する。</li> </ul> <p>副目的の解析:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SR 寛解導入/強化療法: OS、有害事象、第二寛解導入率、MRD レベルを治療グループ間で比較する。</li> <li>- SR 強化療法+/-エプラツズマブ: OS、有害事象、第二寛解導入率、MRD レベル、MRD 減衰率、エプラツズマブの薬物動態を治療グループ間で比較する。</li> </ul>
<p>症例数:</p>	<p>年間 SR 患者予測: 200</p> <p>SR 寛解導入/強化療法: 306/各アーム、登録 4 年間</p> <p>SR 強化療法: 286/各アーム、登録 4 年間</p>
<p>診断ならびに適格基準と除外基準:</p>	<p><u>適格基準:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・形態学的に診断された第一再発 BCP-ALL または T-ALL。</li> <li>・登録時 18 歳未満の小児例</li> <li>・標準リスク診断基準に適合: BCP-ALL の晩期骨髄単独再発もしくは晩期/早期骨髄・髄外複合再発、BCP-ALL と T-ALL の晩期/早期の骨髄外単独再発</li> <li>・研究参加施設で治療される患児</li> <li>・書面によるインフォームドコンセントが得られている</li> <li>・治療開始時期が、研究期間内である</li> <li>・本臨床研究登録日以前 30 日以内に、本臨床試験値治療をと干渉するような他の臨床研究に参加していないこと、ただし初発 ALL に対する臨床試験は許容される。</li> </ul> <p><u>エプラツズマブランダム化試験の適格基準:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・免疫表現型が BCP-ALL</li> <li>・寛解導入療法終了後の骨髄が M1 または M2</li> </ul> <p><u>除外基準:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・BCR-ABL/t(9;22)陽性 ALL</li> <li>・妊娠中、もしくは妊娠反応陽性 (尿検査で <math>\beta</math>-HCG &gt; 10 U/l)</li> <li>・抗白血病治療終了後 2 年間、高度に効果的な避妊法 (パールインデックスが 1 未満) を用いることに同意しない、性的活動のある青年期患者</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・授乳中</li> <li>・allo SCT 後の再発</li> <li>・全プロトコールあるいは治療の主要部分を患者本人もしくは保護者により拒否された場合</li> <li>・匿名化した本研究の医療データの保存と公表に関して同意が得られない場合</li> <li>・試験責任医師判断で、プロトコールに沿った治療ができないとされる重大な疾病を有する場合（例；奇形症候群、心奇形、代謝障害）</li> <li>・Karnovsky/Lansky スコアが 50%未満</li> <li>・研究手順に従うことに同意しない、もしくは従うことが不可能な場合</li> <li>・公式機関により法的に拘留されているもの</li> </ul>
<p>試験薬剤や治療、用量と投与方法</p>	<p>- SR アーム A (ALL-REZ BFM 2002 , arm Prot II-IDA)：寛解導入：SIA (F1, F2)；強化療法：SCA1 と SCA2 ± エプラツズマブ (360mg/m<sup>2</sup>x8 を 1 時間で毎週点滴静注、 week 5-12), 5 コース SCA3-7 (R1/2/1/2/1), 24 ヶ月維持療法 (6-MP, MTX) 4 週毎合計 6 回の TIT を含む。中枢神経再発に対しては 18Gy の放射線頭蓋照射。</p> <p>- SR アーム B (UK-R3 , arm mitoxantrone)：寛解導入：SIB (phase I)；強化療法：SCB1 と SCB2 (R3-consolidation and intensification) ± エプラツズマブ (360mg/m<sup>2</sup>x8 を 1 時間で毎週点滴静注、 week 6-13), 2 コース SCB3-4 (R3-interim maintenance 1 and 2), 24 ヶ月維持療法 (6-MP, MTX, 4 週毎の VCR/DEX/IT パルス)。中枢神経再発に対しては 18Gy の放射線頭蓋照射。</p> <p>- allo SCT 適応：アーム A の SIA 後に MRD <math>\geq 10^{-3}</math>、アーム B の SIB 後に MRD <math>\geq 10^{-4}</math> の患者。早期の骨髄・髄外複合再発、髄外単独再発、および MRD 評価不可能な患者では、HLA 一致ドナーが得られた場合、allo SCT は week 16 で計画する。</p>