

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。

内服試験

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: $P=0.6250$)。

②time 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

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MELAS 96名の5年間のコホート研究における一年間の重症度スコアの悪化と比較して、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。その結果、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と比較して、一年間の重症度スコアの悪化は有意に緩やかであった。

4. 考察

静注試験では、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。これらの中程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。

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と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。

5. 結論

静注試験では、注射後2時間では効果が得られなかったが、12-24時間でほぼ症状は消失し、過去の臨床研究におけるプラセボに比較しても、有な改善が診られた。今回のプロトコールでは、発作発現後6時間以内の搬入が選択基準としていた。しかし、過去の臨床研究では、ほとんどの治療が2時間以内で開始されたことから、より早期の治療開始が治療予後に重要と考えられた。内服試験では、今回のプロトコールでは、背景調査の不備のために十分な有効性が得られなかった。しかし、コホート研究における重症度スコアの進行スピードと比較した場合、治験期間中は有意に進行速度が遅くなった事から、内服試験ではMELASの病気の進行スピードを有意に改善する事が示唆された。しかし、両試験とも被験者数が少ないため、引き続きL-アルギニン治療時におけるデータの集積することが必要と考えられた。

6. 研究発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 古賀靖敏：ミトコンドリア脳筋症。神経・筋疾患。2012；638-639.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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)
- 8) 古賀靖敏：ミトコンドリア脳筋症。医学書院。2012 (in press)
- 9) 八ツ賀秀一：子どもの成長と低身長症。SORA-IRO (筑後版) 10-11月号。2012；18-19.
- 10) Koga Y, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Yatsuga S, Matsuishi T. : Molecular Pathology of MELAS and L-arginine effects. Biochimica et Biophysica Acta. 2012;1820:608-614. (査読有)
- 11) Koga Y, Povalko N, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T, Naito E, Tanaka M. : Beneficial effect of pyruvate therapy on Leigh syndrome due to a novel mutation in PDH E1 α gene. Brain and Dev. 2012;34:87-91. (査読有)
- 12) Koga Y. Biochemistry of Mitochondria, Life and Intervention 2010. Biochem Biophys Acta General 2012 1820:551-552. (査読有)
- 13) Ikawa M, Arakawa K, Hamano T, Nagata M, Nakamoto Y, Kuriyama M, Koga Y, Yoneda M. Evaluation of systemic redox states in patients carrying MELAS A3243G mutation in mitochondrial DNA. European Neurology 2012;67(4):232-7. (査読有)
- 14) Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T, Kakuma T, Koga Y, and Matsuoka T, for MELAS Study Group in Japan. : MELAS: A nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. Biochimica et Biophysica Acta. 2012;1820:619-624. (査読有)
- 15) Yatsuga S, Hiromatsu Y, Sasaki S, Nakamura H, Katayama K, Nishioka K, Koga Y. : A two-day-old hyperthyroid neonate with thyroid hormone resistance born to a mother with well-controlled Graves' disease: case report. J Med Case Rep. 2012;6(1):246. (査読有)

7. その他

なし

リッキシマブ
総括研究報告書

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24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
- (2) 東京都立清瀬小児病院腎臓内科 石倉 健司
- (3) 和歌山県立医科大学小児科 中西 浩一
- (4) 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
- (5) 兵庫県立こども病院腎臓内科 田中 亮二郎
- (6) 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
- (7) 駿河台日本大学病院小児科 高橋 昌里
- (8) 順天堂大学附属練馬病院小児科 大友 義之
- (9) 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、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、数ヵ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、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。

1. 目的

特発性小児ネフローゼ症候群は、2-6歳の乳幼児期に好発し、90%はステロイド感受性であるが、その約40～50%は比較的短期間に再発を繰り返す「頻回再発型」やプレドニゾロンの減量や中止に伴い再発する「ステロイド依存性」に移行する。

「頻回再発型」、「ステロイド依存性」になると、再発するたびに大量のステロイド薬投与が必要となり、ステロイド薬特有の薬物有害反応が問題となる。これを回避するためステロイド薬からの離脱と減量を目的に、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビンなどの免疫抑制薬が用いられる。

しかし、これら免疫抑制薬投与中にもかかわらず、「頻回再発型」又は「ステロイド依存性」のままでステロイド薬からの離脱ができない難治性患者が少なからず存在する (シクロスポリン約20%、シクロフォスファミド約50%)。またシクロスポリンは慢性腎障害、シクロフォスファミドは性腺障害といった薬物有害反応のために長期投与できず、投与中止後、再び「頻回再発型」となった難治性患者への再投与は困難である。ミゾリビンは、薬物有害反応は少ないが、再発抑制効果は十分でない。平成17年日本小児腎臓病学会が作成した治療ガイドラインには、こうした難治性患者に対する治療法は明記されていない。結局、これらの難治性患者の大半は長期間ステロイド薬投与を行わざるをえず、ステロイド薬の薬物有害反応が著明となることが多い。したがって、これらの難治性患者に対する有効で安全な治療法を開発することは、小児腎臓病専門医に課せられた重要な命題である。

リツキシマブは、CD20抗原に対するモノクローナル抗体で、CD20陽性B細胞を特異的に傷害することから、B細胞の異常に起因するB細胞性非ホジキンリンパ腫の治療薬として、世界中で承認されている。B細胞が発症・

維持に関係している慢性関節性リウマチや全身性エリテマトーデスといった自己免疫性疾患で有効性が報告されている。

最近、複数の免疫抑制薬投与下でも「頻回再発型」や「ステロイド依存性」のまま、ステロイド薬から離脱できない小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブの有効性と安全性が、海外で症例報告等により示唆され、リツキシマブが小児難治性ネフローゼ症候群の新たな治療法として注目されている。わが国においても、免疫抑制薬治療によっても「頻回再発型」又は「ステロイド依存性」のままステロイド薬から離脱できない難治性患者や、治療中止後に、再び「頻回再発型」となる難治性患者に対する治療法として、リツキシマブが有効であると考えられる。しかし、小児難治性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ治療は症例報告やコホート研究が主であり、有効性・安全性を検証するための質の高い臨床研究は実施されていない。

そこで、本研究では、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計画し、医師主導治験として開始した。

2. 方法

2012年4月16日に症例検討会を行った後、同年5月18日にデータ固定した。2012年6月9日にキーオープン報告会を行い、統計解析を開始した。2012年6月19日、8月2日、9月26日に統計解析検討会を実施し、同年10月24日に RCRNS試験結果報告会を行い、RCRNS01の結果を治験責任医師等に明らかにし、同年11月3日にASN Kidney Week (アメリカ腎臓学会) 2013で発表した。2012年11月27日に総括報告書案の打ち合わせ、2013年1月18日及び3月4日に総括報告書レビューを行い、同年3月19日の監査終了後に総括報告書を固定した。

3. 結果

本治験は、「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)」の二つの臨床試験からなり、神戸大学医学部附属病院、国立成育医療センター、東京大学医学部附属病院、東京都立清瀬小児病院、和歌山県立医科大学附属病院、兵庫県立こども病院、順天堂大学医学部附属練馬病院、駿河台日本大学病院、岡山大学医学部・歯学部附属病院の9施設を治験実施施設とした。また、治験事務局を神戸大学医学部附属病院治験管理センター内においた。

両試験とも2008年9月1日から開始された。RCRNS-01試験の被験者登録予定期間は2011年8月までの3年間で60症例の登録を目標とし、治験実施予定機関は2012年8月までの4年間とした。また、RCRNS-02試験は20症例を目標被験者数とし、被験者登録予定期間及び治験実施予定機関はRCRNS-01試験と同じである。

RCRNS-01試験は2008年11月13日に第1例目の登録があった。その後も症例登録は比較的順調に進み、2010年11月15日に登録を完了した(うち4例は登録後除外)。また、RCRNS-02試験は2008年11月25日に第1例目の登録があり、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試験結果>

有効性の結果：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。IDEC-C2B8投与後、B細胞数は、約3ヶ月間減少し続けたが、約5ヶ月後から増加に転じた。B細胞枯渇期間の中央値は、148.0 (95%信頼区間131.0~170.0)日であった。HACA産生割合は、Day 169, Day 365時点でそれぞれ4.2%, 14.3%であった。

安全性の結果：IDEC-C2B8群では20/24例、プラセボ群では23/24例が規定の4回投与を受けた。有害事象は IDEC-C2B8群では24例に357件、プラセボ群では23例に251件、また、副作用も両群とも同程度発現した。主な有害事象として、IDEC-C2B8群では上気道感染16例(66.7%)、C-反応性蛋白増加11例(45.8%)、リンパ球数減少9例(37.5%)等、また、プラセボ群では上気道感染14例(58.3%)、リンパ球数減少10例(41.7%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加8例(33.3%)等が発現した。Grade 4の有害事象は、IDEC-C2B8群のみで好中球数減少2例(8.3%)、高尿酸血症1例(4.2%)が発現した。Grade 3の有害事象は、IDEC-C2B8群では低蛋白血症5例(20.8%)、リンパ球数減少3例(12.5%)、好中球数減少2例(8.3%)等であり、プラセボ群では低蛋白血症5例(20.8%)、リンパ球数減少4例(16.7%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加2例(8.3%)等であった。

死亡は1例も認めなかった。重篤な有害事象は、IDEC-C2B8群では10例(41.7%)に16件、プラセボ群では6例(25.0%)に7件発現したが、群間に有意差を認めず、ほぼすべてが回復に至った。IDEC-C2B8に特徴的な infusion reactionは、IDEC-C2B8群では19例(79.2%)に41件、プラセボ群でも13例(54.2%)に26件発現したが、grade 3以上の事象を認めなかった。治療を必要とする感染症の発現率(回/人年)は、IDEC-C2B8群では4.550、プラセボ群では3.447と群間に有意差を認めなかったが、B細胞が枯渇状態での8.440と比べ、回復・未枯渇状態では3.242と有意に低かった(ハザード比0.412, 95%信頼区間0.278~0.609; $p < 0.0001$)。

結論：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。IDEC-C2B8投与後にB細胞は一旦消失するが、数ヵ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。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。

<RCRNS02試験結果>

薬物動態の結果：登録した全被験者23例に治験薬を投与し、うち22例が規定どおりの4回投与を完了した。

23例を対象にしたIIDEC-C2B8血中濃度は、各回、治験薬投与終了時に最高点に達した。治験薬投与後には下降したが、治験薬投与中は一定の濃度を保持していた。また、4回投与を完了した22例のAUC, Cmax, 半減期 K10_HL, クリアランス, MRT及びVdsの平均値(±標準偏差)は、それぞれ366000(±110000) $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 421000(±84700) ng/mL , 234(±86.7) hr , 0.00750(±0.00236) L/hr , 337(±125) hr 及び2.42

(±0.877) L であった。年齢、身長、用量(375 mg/m^2 投与群, 500 mg/body 投与群)等との関連についても検討したところ、用量については、375 mg/m^2 投与群, 500 mg/body 投与群のいずれも投与1回目から投与4回目と順次薬物血中濃度のトラフ値が上昇していること、B細胞の枯渇状況に差を認めないことから、抗原に対する抗体量として十分であると考えられた。体表面積当たり(及び投与量当たり)に換算したパラメータ値も検討したが、クリアランス(体表面積当たり)は、375 mg/m^2 投与群と500 mg/body 投与群で同様であり、体格(身長)又は年齢による差はみられなかった。

有効性の結果: Full analysis set (23例)を対象とした無再発期間の中央値は287.0(95%信頼区間211.0~344.0)日、再発率は1.3465回/人年であり、これらの結果は、RCRNS-01試験と同程度であった。再発割合は65.22(95%信頼区間42.73~83.62)%, 頻回再発発生割合は4.35(95%信頼区間0.11~21.95)%, ステロイド依存性発生割合は13.04(95%信頼区間2.78%~33.59)%であり、ステロイド抵抗性に移行した被験者は認めなかった。治験薬投与後にステロイド薬を減量できる可能性もRCRNS-01試験と同様に示された。治験薬投与後、B細胞数は、速やかに減少し約5ヶ月後に回復した。B細胞枯渇期間の中央値は、166.0(95%信頼区間124.0~184.0)日であった。HACA産生割合は、Day 169, Day 253, Day 365の時点でそれぞれ4.3%, 9.4%, 16.9%であった。

安全性の結果: 有害事象と副作用ともに安全性解析対象集団の全例(23例)に発現し、発現件数は有害事象280件、副作用258件であったが、既知であった。死亡は認めなかった。重篤な有害事象は4例(7件)発現したが、すべて回復・軽快した。Infusion reactionは、12例(25件)発現したが、grade 1の軽度な症状であった。治療を必要とする感染症の発現率は、B細胞が枯渇状態での4.728回/人年と比べ、回復・未枯渇状態では1.778回/人年と、有意に低かった(ハザード比0.332, 95%信頼区間0.187~0.588; $p=0.0002$)。

結論: 小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対しIIDEC-C2B8, 375 mg/m^2 /回1週間間隔4回投与した結果、IIDEC-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。以上により小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するIIDEC-C2B8投与が有効であり忍容性も高いことが確認された。ただし、B細胞が枯渇中には特に感染症予防の対策が必要である。

なお、RCRNS01試験、RCRNS02試験の結果の詳細については、それぞれの総括報告書を参照されたい。

4. 考察

本治験では、多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験(RCRNS01)と薬物動態試験(RCRNS02)の2つの臨床試験を医師主導治験として実施した。RCRNS-01試験、RCRNS-02試験ともに、2012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の報告はなく、緊急開示依頼に対しても適切に対応できたと考えている。

解析結果より、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するIIDEC-C2B8の375 mg/m^2 /回(最大量500 $\text{mg}/\text{回}$)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。IIDEC-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。また、IIDEC-C2B8血中濃度の推移も予想通りであった。ただし、IIDEC-C2B8投与後、B細胞が枯渇中は治療を要する感染症の頻度が有意に増加することから、特に、B細胞が枯渇している時期には感染予防対策が必要であると考えられる。

今後、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している。

5. 結論

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IIDEC-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IIDEC-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、2012年末までに最終登録症例の最終観察日を迎えた。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の報告もなく、ほぼ計画通りに治験が実施されたと考えている。

本治験により、小児期発症の難治性ネフローゼ症候群に対するIIDEC-C2B8の375 mg/m^2 /回(最大量500 $\text{mg}/\text{回}$)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。IIDEC-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。また、IIDEC-C2B8血中濃度の推移も予想通りであった。ただし、IIDEC-C2B8投与後、B細胞が枯渇中は治療を要する感染症の頻度が有意に増加することから、特に、B細胞が枯渇している時期には感染予防対策が必要であると考えられる。

今後、2012年秋までの承認申請を目指している。

6. 研究発表(本研究に関連のあるもののみ抜粋)

1) 論文発表

英文論文

1. Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Shima Y, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. Endoplasmic reticulum stress with low-dose cyclosporine in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013 Jan 15. [Epub ahead of print]
2. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Ito S, Kaneko T, Honda M for Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(5):765-71
3. Ishimori S, Kaito H, Hara S, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Nephrotic-range proteinuria in an infant with thin basement membrane nephropathy. *CEN Case Reports.* in press

4. Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Nakazato H, Sasaki S, Honda M, Yoshikawa N; for the Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Two-Year Outcome of the ISKDC Regimen and Frequent-Relapsing Risk in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Jan 31. [Epub ahead of print]
5. Ogawa A, Kitamura S, Nakayama K, Sugiyama H, Morisada N, Iijima K, Makino H. Right hypoplastic kidney. *Kidney Int*. 2012;82(9):1037.
6. Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Saito M, Sako M, Iijima K. Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(2):257-64.
7. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Sako M, Kaito H, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Spontaneous remission in children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(1):71-6.
8. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Yata N, Ando T, Honda M; Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Two-year follow-up of a prospective clinical trial of cyclosporine for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1576-83
9. Ikezumi Y, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kaneko T, Uemura O. Establishment of a normal reference value for serum $\beta 2$ microglobulin in Japanese children: reevaluation of its clinical usefulness. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(1):99-105
10. Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K; Japanese Society for Pediatric Nephrology, the Committee of Measures for Pediatric CKD. Is the new Schwartz equation derived from serum creatinine and body length suitable for evaluation of renal function in Japanese children? *Eur J Pediatr*. 2012;171(9):1401-4.
11. Iijima K, Someya T, Ito S, Nozu K, Nakanishi K, Matsuoka K, Ohashi H, Nagata M, Kamei K, Sasaki S. Focal segmental glomerulosclerosis in patients with complete deletion of one WT1 allele. *Pediatrics*. 2012;129(6):e1621-5.
12. Ohtsubo H, Morisada N, Kaito H, Nagatani K, Nakanishi K, Iijima K. Alport-like glomerular basement membrane changes with renal-coloboma syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(7):1189-92.
13. Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, Hamahira K, Kaito H, Iijima K, Yoshikawa N. Renal biopsy criterion in children with asymptomatic constant isolated proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(8):3186-90.
14. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Hashimura Y, Kaito H, Sako M, Iijima K, Yoshikawa N. Validity of the Oxford classification of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(5):783-92.

邦文論文

1. 野津寛大, 貝藤裕史, 飯島一誠, 五十嵐 隆, Clinical nephrology 水電解質異常 遺伝性塩類喪失性尿細管機能異常症 (Salt-losing tubulopathy) の分子病態 Bartter症候群, Gitelman症候群における統一疾患名の提唱, Annual Review腎臓 2012 : 178-186, 2012.
2. 浜 武継, 中西浩一, 中西直之, 向山弘展, 島 友子, 原田 智, 木岡直美, 橋村裕也, 貝藤裕史, 鈴木光幸, 宮下律子, 飯島一誠, 吉川徳茂, 遺伝性肺炎を合併し非典型的運動後急性腎不全を併発した腎性低尿酸血症の1例, 日本小児腎不全学会雑誌 32 : 253-254, 2012.
3. 飯島一誠, 【クローズアップ腎・泌尿器】 管理・治療の進歩 ステロイド感受性ネフローゼ症候群, 小児内科 44(2) : 241-245, 2012.
4. 飯島一誠, 【ネフローゼ症候群治療の最前線】 微小変化型ネフローゼ症候群 小児 (頻回再発型・ステロイド依存性ネフローゼ), 腎と透析 72(6) : 825-828, 2012.
5. 森貞直哉, 飯島一誠, 【腎臓症候群(第2版)上-その他の腎臓疾患を含めて-】 先天性・遺伝性腎疾患 先天奇形症候群鰓弓耳, (branchio-oto-renal: BOR) 症候群, 日本臨床 別冊(腎臓症候群(上)) : 461-464, 2012.
6. 橋村裕也, 大坪裕美, 橋本総子, 石森真吾, 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 森貞直哉, 門口 啓, 西 慎一, 飯島一誠, 腎移植後の副甲状腺機能亢進症に対して副甲状腺摘出術を行った1症例, 日本小児腎不全学会雑誌 32 : 108-110, 2012.
7. 貝藤裕史, 飯島一誠, 【知っておきたい内科症候群】 腎臓《小児に認められる症候群》 バトラー・オルブライト症候群, 内科 109(6) : 1368-1369, 2012.
8. 貝藤裕史, 飯島一誠, 【知っておきたい内科症候群】 腎臓《小児に認められる症候群》 TINU症候群, 内科 109(6) : 1372-1373, 2012.
9. 貝藤裕史, 飯島一誠, 【腎疾患治療マニュアル2012-13】 尿細管疾患 尿細管機能異常症 Bartter症候群/Gitelman症候群, 腎と透析 72(増刊) : 380-383, 2012.
10. 飯島一誠, ネフローゼ症候群, メディカル朝日 41(12) : 76-78, 2012
11. 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 飯島一誠, 制御性T細胞とネフローゼ症候群, 日本小児科腎臓病学会雑誌 25(2) : 137-141, 2012.
12. 飯島一誠, 【免疫抑制薬の臨床応用実践論】 微小変化型ネフローゼ症候、炎症と免疫 20(6) : 621-625, 2012.

2) 学会発表 国際学会

1. Iijima K. Genetic approaches in pediatric nephrology. Japan-Korea The 10th Pediatric Nephrology Seminar 2012, Tokyo, 2012.
2. Ninchoji T, Kaito H, Ohtsubo H, Hashimoto F, Ishimori S, Hashimura Y, Morisada N,

- Kawasaki A, Yamaguchi M, Iijima K. Hyponatremic Hypertensive Syndrome in an Infant Child Presenting as Nephrotic Syndrome: a Case Report. Japan-Korea The 10th Pediatric Nephrology Seminar 2012, Tokyo, 2012.
3. Ishimori S, Kaito H, Otsubo H, Hashimoto F, Ninchoji T, Hashimura Y, Kamioka I, Shima Y, Hamahira K, Nakanishi K, Tanaka R, Yoshikawa N, Iijima K. Clinicopathological characteristics and kidney outcome of childhood-onset lupus nephritis with acute kidney injury: from the multicenter study in Japan. 45th Annual Scientific Meeting of the European Society for Pediatric Nephrology, Krakow, 2012.
 4. Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Clinical characteristics and mutational pattern of genetically-proven Gitelman's syndrome. American Society of Nephrology, 2012 Kidney Week, San Diego, 2012.
 5. Hashimura Y, Nozu K, Kaito H, Ishimori S, Otsubo H, Hashimoto F, Ninchoji T, Morisada N, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Genetical and clinical aspects of X-linked Alport syndrome in males with positive staining of the $\alpha 5$ (IV) chain. American Society of Nephrology, 2012 Kidney Week, San Diego, 2012.
 6. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Ishimori S, Kaito H, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Histological Predictors of Treatment Efficacy in Severe Childhood IgA Nephropathy (IgAN): Validation of the Oxford Classification of IgAN (Ox C) American Society of Nephrology, 2012 Kidney Week, San Diego, 2012.
 7. Iijima K, Sako M, Tsuchida N, Ohashi Y. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of rituximab for the treatment of childhood-onset refractory nephrotic syndrome. American Society of Nephrology, 2012 Kidney Week, San Diego, 2012.
 8. Kamiyo M, Tamura M, Ishimatsu N, Miyamoto T, Serino R, Kabashima N, Kanegae K, Furuno Y, Bando K, Nakamata J, Kuma A, Ishimori S, Morisada N, Iijima K, Otsuji Y. A novel UMOD mutation in a family with medullary cystic kidney disease type 2. American Society of Nephrology, 2012 Kidney Week, San Diego, 2012.
 9. Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Togawa H, Shima Y, Miyajima M, Takahashi H, Nagao S, Iijima K, Yoshikawa N. Possible contribution of fibrocytes to renal fibrosis in Cpk mouse, a model of ARPKD. American Society of Nephrology, 2012 Kidney Week, San Diego, 2012.
 10. Mukaiyama H, Nakanishi K, Hama T, Togawa H, Shima Y, Iijima K, Yoshikawa N. Mutation analysis in Japanese patients with congenital and infantile nephrotic syndrome. American Society of Nephrology, 2012 Kidney Week, San Diego, 2012.
- 国内学会
1. 貝森淳哉, 市丸直嗣, 橋本総子, Fu Xuejun, 橋村裕也, 貝藤裕史, 飯島一誠, 猪阪善隆, 楽木宏実, 高原史郎. Alu element再配列遺伝子異常による常染色体劣性Alport症候群の兄妹に対するそのhetero carrier両親からの生体腎移植、第49回日本臨床分子医学会学術集会、京都、2012.
 2. 飯島一誠. 蛋白尿発症機序と治療、第115回日本小児科学会学術集会、福岡、2012.
 3. 飯島一誠, 佐古まゆみ. リツキシマブネフローゼ症候群への応用、第55回日本腎臓学会学術総会、横浜、2012.
 4. 佐古まゆみ, 飯島一誠, 斉藤真梨, 大橋靖雄, 吉川徳茂. 小児頻回再発型ネフローゼ症候群に対するC2投与量調節法の他施設ランダム化比較 (JSKDC03)、第55回日本腎臓学会学術総会、横浜、2012.
 5. 向山弘展, 中西浩一, 戸川寛子, 浜武継, 島友子, 飯島一誠, 吉川徳茂. 日本人先天性ネフローゼ症候群における原因遺伝子検索、第55回日本腎臓学会学術総会、横浜、2012.
 6. 貝森淳哉, 市丸直嗣, 橋本総子, 飯島一誠, 畑中雅善, 大森弘基, 北村温美, 川田典孝, 堀尾勝, 高原史郎, 楽木宏実, 猪阪善隆. Alu element再配列による常染色体劣性Alport症候群の兄弟に対するそのhetero carrier両親からの生体腎移植、第55回日本腎臓学会学術総会、横浜、2012.
 7. 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 大坪裕美, 橋本総子, 石森真吾, 橋村裕也, 野津寛大, 森貞直哉, 飯島一誠. Gitelman症候群と偽性Gitelman症候群の臨床的差異に関する検討第55回日本腎臓学会学術総会、横浜、2012.
 8. 橋本総子, 橋村裕也, 大坪裕美, 石森真吾, 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 森貞直哉, 高橋英彦, 野津寛大, 飯島一誠. 2q36-q37領域における部分母親性インソダイソミーによる常染色体劣性Alport症候群の1男性例第55回日本腎臓学会学術総会、横浜、2012.
 9. 貝藤裕史, 野津寛大, 飯島一誠. 尿中落下細胞の遺伝子解析と尿細管疾患の診断の実際—salt-losing tubulopathy を例に—、第47回日本小児腎臓病学会学術集会、東京、2012.
 10. 橋本総子, 付学軍, 橋村裕也, 大坪裕美, 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 森貞直哉, 高橋英彦, 野津寛大, 飯島一誠. 2q36-q37領域における部分母親性インソダイソミーによる常染色体劣性Alport症候群の1男性例、第47回日本小児腎臓病学会学術集会、東京、2012.
 11. 森貞直哉, 関根孝司, 橋本総子, 大坪裕美, 付学軍, 石森真吾, 忍頂寺毅史, 橋村裕也, 貝藤裕史, 飯島一誠. 16q12.1-q12.2ヘテロ欠失は鰓弓耳腎 (BOR) 症候群の原因となる、第47回日本小児腎臓病学会学術集会、東京、2012.
 12. 向山弘展, 中西浩一, 浜武継, 戸川寛子, 島友子, 宮嶋正康, 高橋久英, 長尾枝澄香, 飯島一誠. cpkマウスにおける部位特定のリン酸化Smad3の発現、第47回日本小児腎臓病学会学術集会、東京、2012.
 13. 石森真吾, 大坪裕美, 橋本総子, 忍頂寺毅史, 橋村裕也, 貝藤裕史, 森貞直哉, 野津寛大, 吉川徳茂, 飯島一誠. 一過性に高度蛋白尿を呈し診断に苦慮したThin basement membrane diseaseの一例、第47回日本小児腎臓病学会学術集会、東京、2012.
 14. 橋村裕也, 野津寛大, 貝藤裕史, 橋本総子, 大坪裕美, 石森真吾, 忍頂寺毅史, 森貞直哉, 中西浩一, 吉川徳茂, 飯島一誠. X染色体連鎖型Alport症候群男性患者の腎重症度は、腎組織の $\alpha 5$ 染色パターンで予測可能である、第47回日本小児腎臓病学会学術集会、東京、2012.
 15. 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 大坪裕美, 橋本総子, 石森真吾, 森貞直哉, 吉川徳茂, 飯島一誠. 小児特発性ネフローゼ症候群におけるステロイド反応性と蛍光免疫染色所見との関連、第47回日本小児腎臓病学会学術集会、東京、2012.

16. 島 友子, 中西浩一, 向山弘展, 浜武継, 田中亮二郎, 飯島一誠, 吉川徳茂. 小児IgA腎症におけるOxford分類腎病理因子と腎生検時期の検討、第47回日本小児腎臓病学会学術集会、東京、2012.
17. 石森真吾, 松野下夏樹, 橋本総子, 忍頂寺毅史, 貝藤裕史, 原重雄, 吉川徳茂, 飯島一誠. 肉眼的血尿に伴い急性腎障害を呈したIgA腎症の1例、第34回日本小児腎不全学会学術集会、淡路、2012.
18. 亀井宏一, 岡田麻里, 宮園明典, 佐藤舞, 藤丸拓也, 小椋雅夫, 石森真吾, 貝藤裕史, 飯島一誠, 伊藤秀一. ロタウイルス腸炎後に急性腎不全となった遺伝性低尿酸血症の男児例、第34回日本小児腎不全学会学術集会、淡路、2012.
19. 田島蓉子, 亀井大悟, 宮岡統紀子, 武井卓, 望月俊雄, 内田啓子, 橋本総子, 橋村裕也, 貝藤裕史, 飯島一誠, 新田孝作. COL4A4遺伝子変異を認めた、両親いとこ婚の常染色体劣性Alport症候群の一例、第42回日本腎臓学会東西学術集会、新潟、2012.
20. 森貞直哉, 貝藤裕史, 伊藤秀一, 奥山虎之, 松永達雄, 関根孝司, 飯島一誠. 本邦における鯉弓耳腎 (BOR) 症候群の全国診療実態調査と原因遺伝子解析、日本人類遺伝学会第57回大会、東京、2012.

7. その他

特記すべきことなし。

PDT半導体レーザ・タラポルフィンナトリウム
総括研究報告書

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

所 属 東京女子医科大学

研究者 伊関 洋

研究期間 平成24年4月～平成24年12月

研究分担者

- (1) 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 村垣善浩
- (2) 東京女子医科大学 脳神経外科 丸山隆志
- (3) 東京医科大学 脳神経外科 秋元治朗

研究要旨

悪性脳腫瘍患者に対するPhotodynamic therapy (以下PDT)用光感受性物質 (ME2906) 及びPDT半導体レーザー装置 (PNL6405CNS) を用いた光線力学的療法の有効性及び安全性を検討する医師主導治験を実施し、悪性脳腫瘍の予後改善をもたらす新規な治療法の確立と承認取得を目指す。

1. 目的

本治療承認申請の支援を行い、早期承認を目指す。また本治療の安全かつ効率的な施行法、市販後調査等を含めた承認後の周知・普及方法について関連学会等との協議を進める。

2. 方法

- (1) 厚生労働大臣への治験終了届の届出
- (2) 治験機器による不具合情報等の取扱いに関する調整
全ての実施医療機関の治験責任医師への不具合情報の通知に関する業務
厚生労働大臣への不具合等報告に関する業務
- (3) データマネジメント、統計解析、治験総括報告書作成、監査等の業務に係る調整
- (4) 効果安全性評価委員会の開催等に係る調整
- (5) 記録の保存等に係る調整
- (6) 治験の終了に係る調整
- (7) 医薬品・医療機器承認審査申請業務支援
- (8) GCP適合性調査に係る調整
- (9) その他必要な治験業務に係る調整
- (10) 光線力学領域、脳外科領域、医療機器系学会でのPDTレーザー治療法についての教育及び市販後調査に向けての協力体制構築、情報収集

3. 結果

2012年4月27日PMDAへの治験終了届を提出し、各治験実施施設IRBへ届出を行った。また治験で得られたデータ等はすべて回収し、2012年4月16日に最終第6回判定委員会にてデータ固定したのち統計解析を行った。9月11日に治験総括報告書を完成させ、承認申請メーカーへのデータ移管を完了した。2012年12月25日 治験薬ME2906タラポルフィリン、12月28日 治験機器PNL6405CNS PDTレーザーの製造承認申請を各メーカーより行った。承認審査申請手続きは治験薬・治験機器提供メーカーが行ったものの、治験調整医師はPMDAとの相談・協議等業務支援を行った。

さらに光線力学領域・脳外科領域・医療機器系学会でのPDTレーザー治療法についての教育及び市販後調査に向けての協力体制構築と情報収集を並行して行った。さらに11月12日には治験最終報告会を開催し、効果安全性評価委員、判定員を含め各治験実施施設の関係者に本治験の概要、成績、今後の協力体制について報告を行った。現在は本臨床研究の結果を論文化し、投稿準備を進めている。

4. 考察

2月・3月の治験申請前相談に引き続き、4月27日にPMDAへの治験終了届けおよび各治験施設IRBへ届けを行ない、治験総括報告書を9月11日に完成させ、承認申請メーカーへのデータ移管を完了した。2008年1月（東京女子医大）・2月（東京医大）のIRB承認からスタートした4年11ヶ月の旅が無事終了した。ゴールに到達するまで、色々な障害があったが、日本初の複合医療機器の医師主導治験を成功させたいという、熱い思いの多方面からのサポートにより切り抜けられたことについて、関係各位に深く感謝申し上げる。

5. 結論

すべての治験を終了し、承認申請の準備・支援を行った。2012年12月には製造承認申請を各メーカーより行った。今後は引き続き承認支援を行い、早期承認を目指す。また本治療の安全かつ効率的な施行法、市販後調査等を含めた承認後の周知・普及方法について関連学会等との協議を進める予定である。

6. 研究発表

*村垣善浩等, 悪性脳腫瘍に対するタラポルフィンナトリウム及び半導体レーザーを用いたPDTの実用化へ向けての取り組み, 第22回日本光線力学学会/第8回日本脳神経外科学会, つくば, 2012.7

*生田聡子等, 悪性脳腫瘍におけるPDT医師主導治験の実際と今後の展望, 第22回日本光線力学学会/第8回日本脳神経外科学会, つくば, 2012.7

*伊関洋等, PDT の市販前における有効性・安全性評価の動向, 第33回日本レーザー医学会, 大阪, 2012.11

- *秋元治朗等, 悪性脳腫瘍に対するレーザーフィリンを用いた光線力学的治療-医師主導治験報告-, 第33回日本レーザー医学会, 大阪, 2012. 11
- *生田聡子等, 医療機器開発における臨床研究・医師主導治験の現状と問題点, 第21回日本コンピュータ外科学会大会, 徳島, 2012. 11
- *村垣善浩等, 悪性脳腫瘍に対するタラポルフィンとレーザーによる光線力学的療法に関する医師主導治験, 第30回日本脳腫瘍学会, 広島, 2012. 11

7. その他

第33回日本レーザー医学会総会 総会賞受賞

サリドマイド
総括研究報告書

Crow-Fukase症候群に対するサリドマイドの多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験及び長期安全性試験

所 属 千葉大学医学部附属病院

研究者 桑原 聡

研究期間 2012/04/01～2013/03/31

研究分担者

千葉大学医学部附属病院神経内科・助教 三澤 園子
千葉大学医学部附属病院臨床試験部・講師 花岡 英紀
千葉大学医学部附属病院看護部・副看護部長 金澤 薫
千葉大学大学院医学研究院病態制御治療学・教授 中谷 晴昭

研究要旨

Crow-Fukase症候群は多発性骨髄腫の類縁疾患であり、形質細胞腫に伴い多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M蛋白(monoclonal gammopathy)、色素沈着、剛毛、浮腫などの特異な臨床症状を呈する疾患である。今回、Crow-Fukase症候群に対し、副腎皮質ステロイド製剤(デキサメタゾン)をベース治療として導入し、サリドマイド群及びプラセボ群の多施設共同のランダム化並行群間二重盲検比較試験によりサリドマイドの有効性及び安全性を評価する研究、並びにサリドマイドを長期投与した場合の安全性及び有効性を評価する研究を医師主導治験として開始した。平成25年度は同意取得10例(累積24例)、登録10例(累積20例)、中止1例(累積5例)があった。なお、重篤な有害事象は7件発生し、5件回復、2件軽快した。なお、継続投与試験へは4例移行した。

1. 目的

Crow-Fukase症候群は形質細胞異常に伴い多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M蛋白(monoclonal gammopathy)、色素沈着、剛毛、浮腫などの特異な臨床症状を呈する疾患である。国際的には、サリドマイド、移植療法をはじめとする新規治療が応用され予後が改善しつつある。しかし、日本国内では本症候群に対するサリドマイド療法の保険適応はなく、現時点で選択肢となる治療が非常に限定されている。本治験は本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的とした多施設共同試験である。

2. 方法

【第II/III相試験概要】Crow-Fukase症候群患者を対象とし、6ヶ月のランダム比較試験及び12ヶ月の長期オープン試験を行い、本症候群におけるFPF300の有効性及び安全性を検討する。ランダム期は、患者はFPF300投与群とプラセボ群の2群に割付け、オープン試験期は全例にFPF300を投与する。参加医療機関は12施設、目標症例数は24例、治験期間は2010年9月1日～2015年8月31日を予定している。

【継続投与試験概要】

先行する第II/III相試験を終了した患者を対象とし、治験薬サリドマイドのCrow-Fukase症候群患者に対する適応承認取得までFPF300の服用機会を提供する。また、FPF300の長期投与による安全性及び有効性についても検討する。治験期間は2012年3月～製造販売承認日までを予定している。

3. 結果

(1) 治験開始後

1) 症例集積

今年度は同意取得10例(新潟大学医歯学総合病院1例、千葉大学医学部附属病院8例、鹿児島大学医学部歯学部附属病院1例)、登録10例(新潟大学医歯学総合病院1例、千葉大学医学部附属病院8例、鹿児島大学医学部歯学部附属病院1例)があった。重篤な有害事象は7件発生し、5件回復、2件軽快した。なお、継続投与試験へは3例(累積4例)移行した。

2) 計画書改訂

以下、1回の改訂を行った。

① 治験実施計画書2.5版(2012年7月6日)：治験薬投与終了時における服薬期間の明確化

3) 監査

施設監査(H24.12 名古屋大学、H25.1鹿児島大学)いずれにおいても重大な問題はなかった。また、継続投与試験においては調整医師業務(DM部門)監査を受け、重大な問題はなかった。

4) 治験変更届

二重盲検試験及び継続投与試験いづれも、治験計画変更届を平成24年7月31日、同9月26日に提出した。

4. 考察

今年度は治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、10例の症例を登録できた重篤な有害事象は7件発生し、5件回復、2件軽快した。安全性に留意し、適応承認取得を目指し今後も医師主導治験を実施していく必要がある。本症候群は稀少疾病であり、症例確保に向け参加全施設の協力体制の下、学術誌やインターネットを介した症例募集の継続が必要と考える。

5. 結論

本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的とした多施設共同試験の2年度目であり、24例中累積20例の登録

があった。今後も医師主導治験を継続し試験の完遂を目指す。

6. 研究発表

1. Fujinuma Y, Asahina M, Fukushima T, Katagiri A, Yamanaka Y, Misawa S, Kuwabara S. Preserved autonomic function in patients with POEMS syndrome. *J Neurol Sci.* 2012 318:131-4.
2. Kanai K, Sawai S, Sogawa K, Mori M, Misawa S, Shibuya K, Iose S, Fujimaki Y, Noto Y, Sekiguchi Y, Nasu S, Nakaseko C, Takano S, Yoshitomi H, Miyazaki M, Nomura F, Kuwabara S. Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome. *Neurology.* 2012 79:575-82.
3. Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Kanai K, Fujimaki Y, Ohmori S, Mitsuma S, Koga S, Kuwabara S. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 83:476-479.
4. Shimizu N, Nakaseko C, Sakaida E, Ohwada C, Takeuchi M, Kawaguchi T, Tsukamoto S, Sakai S, Takeda Y, Abe D, Yokote K, Iseki T, Kanai K, Misawa S, Kuwabara S. Factors associated with the efficiency of PBSC collection in POEMS syndrome patients undergoing autologous PBSC transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012 47:1010-2.
5. Shimizu N, Sakaida E, Ohwada C, Takeuchi M, Kawaguchi T, Tsukamoto S, Sakai S, Takeda Y, Sugita Y, Yokote K, Iseki T, Iose S, Kanai K, Misawa S, Kuwabara S, Nakaseko C. Mobilization of PBSCs in poor mobilizers with POEMS syndrome using G-CSF with plerixafor. *Bone Marrow Transplant.* 2012 47:1587-8.
6. Yamada Y, Sawai S, Misawa S, Kanai K, Shibuya K, Mori M, Moriya J, Sogawa K, Yamamoto H, Beppu M, Taniguchi J, Nakaseko C, Nomura F, Kuwabara S. Multiple angiogenetic factors are upregulated in POEMS syndrome. *Ann Hematol.* 2013 92:245-8.
7. Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S, Nakaseko C. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 13;6:CD006828
- 8: 桑原 聡. 特集 内科疾患と脳神経疾患：診断と治療の進歩 IX血液疾患と脳神経疾患 「2. M蛋白血症と末梢神経障害」. *日本内科学会雑誌* 101 (8) : 2238-2241
- 9: 三澤園子. 特集 末梢神経障害 「POEMS症候群」 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC 75/神経 6 : 103-112

7. その他

なし

治験の実施に関する研究 [サリドマイド]

所 属 独立行政法人国立病院機構 北海道医療センター
研究者 菊地 誠志
研究期間 平成24年4月～平成25年3月

研究分担者

新野 正明：北海道医療センター
土井 静樹：北海道医療センター
藤木 直人：北海道医療センター
南 尚哉：北海道医療センター
田代 淳：北海道医療センター
網野 格：北海道医療センター

研究要旨

平成22年9月より5年間の予定で開始したCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験である医師主導治験を継続実施している。稀少疾病であるが、精力的に患者リクルートを行った。1例の候補患者がいたが、適格・除外基準に抵触するため、治験参加を断念した。引き続き被験者を募集している。さらに、現行の治験終了後から治験薬の適応追加承認取得までのFPF300の継続提供を目的としたCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300の継続投与試験の治験を平成24年3月より開始した。

1. 目的

Crow-Fukase症候群は形質細胞異常に伴い多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M蛋白 (monoclonal gammopathy)、色素沈着、剛毛、浮腫などの特異な臨床症状を呈する疾患である。国際的には、サリドマイド、移植療法をはじめとする新規治療が応用され予後が改善しつつある。しかし、日本国内では本症候群に対するサリドマイド療法の保険適応はなく、現時点で選択肢となる治療が非常に限定されている。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を行う。

2. 方法

【第II/III相試験】

- 1) 試験概要：Crow-Fukase症候群患者を対象とし、6ヶ月のランダム比較試験及び12ヶ月の長期オープン試験を行い、本症候群におけるFPF300の有効性及び安全性を検討する。ランダム期は、患者はFPF300投与群とプラセボ群の2群に割り付けられ、オープン試験期は全例にFPF300の投与が行われる。
- 2) 前年度に引き続き治験を実施する。

【継続投与試験】

- 1) 試験概要：先行する第II/III相試験を終了した患者を対象とし、治験薬のCrow-Fukase症候群患者に対する適応承認取得までFPF300の服用機会を提供する。また、FPF300の長期投与による安全性及び有効性についても検討する。
- 2) 前年度に引き続き治験を実施する。

3. 結果

【第II/III相試験】

- 1) 稀少疾病であるが、精力的に患者リクルートを行った。1例の候補患者がいたが、適格・除外基準に抵触するため、治験参加を断念した。札幌市内の血液内科のある病院に、本治験の案内を送り、引き続き被験者を募集している。
- 2) 治験の実施に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

【継続投与試験】

- 2) 平成24年 3月1日より継続治験を開始している。現在までの所、継続試験を行っている症例はない。治験の実施に際しては、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守する予定である。

4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を実施している。本症候群は稀少疾病であり、症例の確保が今後の最重要課題である。参加全施設の協力体制の下、学術誌、インターネットを介した症例募集の継続が必要である。

5. 結論

Crow-Fukase症候群に対するFPF300の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験を医師主導治験として実施している。またCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の継続投与試験の治験開始に向けた準備を行った。

6. 研究発表

特になし。

7. その他

治験の実施に関する研究[サリドマイド]

所属 北海道大学病院

研究者 矢部 一郎

研究期間 2012/4/1～2013/3/31

研究分担者

北海道大学病院 神経内科 佐々木 秀直

研究要旨

Crow-Fukase症候群患者に対するサリドマイドの有効性及び安全性を評価することを目的とした医師主導治験を遂行するため、院内体制ならびに必須文書の整備を行った。平成22年7月20日に治験審査委員会の承認を得て、治験届を平成22年8月16日に提出した。

1. 目的

Crow-Fukase症候群患者を対象にFPF300[一般名：サリドマイド]投与による有効性について、プラセボを対照とする二重盲検比較試験により評価する。また本剤の安全性について併せて評価する。

2. 方法

本治験の実施にあたっては、薬事法、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」ならびに関連法規則を遵守する。これらの関係法規に合わせて院内の治験審査委員会などの規定ならびに各種手順書の改訂を行い、医師主導治験を行う院内体制の整備を行った。

また、治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、同意説明文書など、本治験に関する実施医療機関の長へ提出すべき文書を整え、治験審査委員会の審議を経て、平成22年7月20日に治験審査委員会の承認を得た。本治験は多施設共同治験であり、全実施医療機関での治験審査委員会の承認を確認した上で、医薬品医療機器統合機構に対して治験届を平成22年8月16日に提出し、9月1日に治験が開始された。

並行して治験薬の搬入など治験を実施する体制を整備した。候補患者の精査にあわせて、平成23年2月18日に治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者を集め、院内のキックオフミーティングを開催した。同日2月18日から患者に対する説明同意を取得し、平成23年3月2日より治験を開始した。

3. 結果

治験責任医師および4名の治験分担医師が診察、説明など治験に関わる諸業務を行った。また、本治験専属のCRC1名が、治験センター所属のCRCと共に、説明補助や文書の整備など治験に関する業務にあたった。

計1名のCrow-Fukase症候群患者に対して治験の説明を行い、平成23年2月19日に同意を得たので、平成23年3月2日より治験薬投与を開始し、二重盲検試験を経て、長期継続試験を施行し終了した。特に有害事象がなく経過している。平成24年7月17日より継続投与試験を実施中である。

4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を行うための施設内の整備を行い、平成23年3月2日より治験薬投与を開始した。順調に治験がなされており、有害事象は確認されていない。

5. 結論

各関係者の協力により、医師主導治験を行うための施設内の整備を行い、平成23年3月2日より治験薬投与を開始した。現時点では評価を完遂し、データ固定を行った被験者はないため、サリドマイドの有効性及び安全性について記載できる事項はない。

6. 研究発表

なし

7. その他

なし

治験の実施に関する研究[サリドマイド]

所属 東北大学病院

研究者 中島一郎

研究期間 平成24年4月～平成25年3月

研究分担者

東北大学大学院医学系研究科 多発性硬化症治療学・教授 藤原一男
東北大学病院 神経内科・助教 豎山真規

平成22年9月より5年間の予定で開始したCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験である医師主導治験を継続実施している。精力的に患者リクルートを行ったが、稀少疾病のため、現時点では候補患者はなく、引き続き被験者募集を継続する予定である。

さらに、現行の治験終了後から治験薬の適応追加承認取得までのFPF300の継続提供を目的としたCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300の継続投与試験の治験を平成24年3月より開始した。

1. 目的

Crow-Fukase症候群は形質細胞異常に伴い多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M蛋白 (monoclonal gammopathy)、色素沈着、剛毛、浮腫などの特異な臨床症状を呈する疾患である。国際的には、サリドマイド、移植療法をはじめとする新規治療が応用され予後が改善しつつある。しかし、日本国内では本症候群に対するサリドマイド療法の保険適応はなく、現時点で選択肢となる治療が非常に限定されている。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を行う。

2. 方法

【第II/III相試験】

1) 試験概要: Crow-Fukase症候群患者を対象とし、6ヶ月のランダム比較試験及び12ヶ月の長期オープン試験を行い、本症候群におけるFPF300の有効性及び安全性を検討する。ランダム期は、患者はFPF300投与群とプラセボ群の2群に割り付けられ、オープン試験期は全例にFPF300の投与が行われる。

2) 前年度に引き続き治験を実施する。

【継続投与試験】

1) 試験概要: 先行する第II/III相試験を終了した患者を対象とし、治験薬のCrow-Fukase症候群患者に対する適応承認取得までFPF300の服用機会を提供する。また、FPF300の長期投与による安全性及び有効性についても検討する。

2) 前年度に引き続き治験を実施する。

3. 結果

【第II/III相試験】

1) 精力的に患者リクルートを行ったが、稀少疾病のため、現時点では候補患者はなく、引き続き被験者募集を継続する予定である。

2) 治験の実施に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

【継続投与試験】

2) 平成24年 3月1日より継続治験を開始している。治験の実施に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を実施している。本症候群は稀少疾病であり、症例の確保が今後の最重要課題である。参加全施設の協力体制の下、学術誌、インターネットを介した症例募集の継続が必要である。

5. 結論

Crow-Fukase症候群に対するFPF300の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験を医師主導治験として実施している。またCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の継続投与試験の治験開始に向けた準備を行った。

6. 研究発表

なし

7. その他

特になし

治験の実施に関する研究 [サリドマイド]

所 属 千葉大学医学部附属病院

研究者 桑原 聡

研究期間 2012/4/1～2013/3/31

研究分担者

澁谷 和幹 神経内科・特任助教
三津間 さつき 神経内科・医員
三澤 園子 神経内科・助教
島田 潤一郎 神経内科・医員
那須 彩子 神経内科・医員
関口 縁 神経内科・医員
花岡 英紀 臨床試験部・部長/診療教授 (講師)

研究要旨

平成22年9月より5年間の予定で開始したCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験である医師主導治験を継続実施している。稀少疾病であるが、精力的に患者リクルートを行い8例の登録を行った。さらに、現行の治験終了後から治験薬の適応追加承認取得までのFPF300の継続提供を目的としたCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300の継続投与試験の治験を平成24年3月より開始した。

1. 目的

Crow-Fukase症候群は形質細胞異常に伴い多発ニューロパチー、臓器腫大、内分泌異常、M蛋白 (monoclonal gammopathy)、色素沈着、剛毛、浮腫などの特異な臨床症状を呈する疾患である。国際的には、サリドマイド、移植療法をはじめとする新規治療が応用され予後が改善しつつある。しかし、日本国内では本症候群に対するサリドマイド療法の保険適応はなく、現時点で選択肢となる治療が非常に限定されている。本症候群へのサリドマイドの適応拡大を目的として多施設共同試験を行う。

2. 方法

【第II/III相試験】

1) 試験概要：Crow-Fukase症候群患者を対象とし、6ヶ月のランダム比較試験及び12ヶ月の長期オープン試験を行い、本症候群におけるFPF300の有効性及び安全性を検討する。ランダム期は、患者はFPF300投与群とプラセボ群の2群に割り付けられ、オープン試験期は全例にFPF300の投与が行われる。

2) 前年度に引き続き治験を実施する。

【継続投与試験】

1) 試験概要：先行する第II/III相試験を終了した患者を対象とし、治験薬のCrow-Fukase症候群患者に対する適応承認取得までFPF300の服用機会を提供する。また、FPF300の長期投与による安全性及び有効性についても検討する。

2) 前年度に引き続き治験を実施する。

3. 結果

【第II/III相試験】

1) 稀少疾病であるが、精力的に患者リクルートを行い、8例の登録に至った。

2) 治験の実施に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

【継続投与試験】

2) 平成24年 3月1日より継続治験を開始している。第II/III相試験より3例の患者が移行し、治験実施中である。治験の実施に際し、薬事法、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令及び関連法規制を遵守した。

4. 考察

治験責任医師、分担医師、治験協力者、その他施設内外の関係者の協力により、医師主導治験を実施している。本症候群は稀少疾病であり、症例の確保が今後の最重要課題である。参加全施設の協力体制の下、学術誌、インターネットを介した症例募集の継続が必要である。

5. 結論

Crow-Fukase症候群に対するFPF300の有効性及び安全性を評価するための第II/III相プラセボ対照二重盲検群間比較多施設共同試験を医師主導治験として実施している。またCrow-Fukase (POEMS) 症候群に対するFPF300 (サリドマイド) の継続投与試験の治験開始に向けた準備を行った。

6. 研究発表

1. Fujinuma Y, Asahina M, Fukushima T, Katagiri A, Yamanaka Y, Misawa S, Kuwabara S. Preserved autonomic function in patients with POEMS syndrome. J Neurol Sci. 2012 318:131-4.

2. Kanai K, Sawai S, Sogawa K, Mori M, Misawa S, Shibuya K, Iose S, Fujimaki Y, Noto Y, Sekiguchi Y, Nasu S, Nakaseko C, Takano S, Yoshitomi H, Miyazaki M, Nomura F, Kuwabara S. Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome. Neurology. 2012 79:575-82.

3. Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Kanai K, Fujimaki Y, Ohmori S, Mitsuma S, Koga S, Kuwabara S. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 83:476-479.
4. Shimizu N, Nakaseko C, Sakaida E, Ohwada C, Takeuchi M, Kawaguchi T, Tsukamoto S, Sakai S, Takeda Y, Abe D, Yokote K, Iseki T, Kanai K, Misawa S, Kuwabara S. Factors associated with the efficiency of PBSC collection in POEMS syndrome patients undergoing autologous PBSC transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012 47:1010-2.
5. Shimizu N, Sakaida E, Ohwada C, Takeuchi M, Kawaguchi T, Tsukamoto S, Sakai S, Takeda Y, Sugita Y, Yokote K, Iseki T, Iose S, Kanai K, Misawa S, Kuwabara S, Nakaseko C. Mobilization of PBSCs in poor mobilizers with POEMS syndrome using G-CSF with plerixafor. *Bone Marrow Transplant*. 2012 47:1587-8.
6. Yamada Y, Sawai S, Misawa S, Kanai K, Shibuya K, Mori M, Moriya J, Sogawa K, Yamamoto H, Beppu M, Taniguchi J, Nakaseko C, Nomura F, Kuwabara S. Multiple angiogenetic factors are upregulated in POEMS syndrome. *Ann Hematol*. 2013 92:245-8.
7. Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S, Nakaseko C. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 13:6:CD006828
8. 桑原 聡. 特集 内科疾患と脳神経疾患：診断と治療の進歩 IX血液疾患と脳神経疾患 「2. M蛋白血症と末梢神経障害」. *日本内科学会雑誌* 101 (8) : 2238-2241
9. 三澤園子. 特集 末梢神経障害 「POEMS症候群」 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC 75/神経 6 : 103-112

7. その他
なし