

201244005A

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

アカデミック臨床研究機関（ARO）による
プロジェクト管理型
Investigator Initiated Trial（IIT）

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 花岡 英紀

平成 25 年（2013）年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
アカデミック臨床研究機関（ARO）によるプロジェクト管理型 Investigator Initiated Trial（IIT）	1
花岡英紀	
II. 分担研究報告	
1. 急性冠動脈疾患に対する新規作用機序による薬物治療	7
花岡 英紀	
2. POEMS 症候群の移植前サリドマイド療法	9
桑原 聡	
3. 初回大量免疫グロブリン静注治療不応の川崎病患者を対象としたシクロスポリン A の有効性に関する多施設共同、非劣性試験	15
羽田 明	
4. 急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた 神経保護療法の確立のための臨床試験	18
高橋 和久	
5. クローン病患者を対象とした EP4 拮抗薬の安全性及び 有効性に関する POC 試験	23
横須賀 収	
6. 非小細胞肺癌に対する EP4 拮抗薬の POC 試験	25
本橋 新一郎	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	29
IV. 研究成果の刊行物・別刷	35

V. 資料

II-1-1	医師主導治験計画の経緯	181
II-1-2	治験実施計画書別紙 1	182
II-1-3	治験実施計画書骨子	184
II-1-4	相談事項	190
II-2-1	医師主導治験計画の経緯	200
II-2-2	治験実施計画書骨子	201
II-2-3	相談事項	211
II-2-4	参考論文 1	225
II-2-5	ネオオーラル添付文書	233
II-2-6	参考論文 2	242
II-2-7	参考論文 3	251
II-3	試験計画書	257
II-4	会議日程一覧	290
II-5-1	会議日程一覧	291
II-5-2	バリデーション報告書	292
II-6	現在の創薬における ARO の活動実態に関する調査	293

I. 総括研究報告

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)
総括研究報告書

アカデミック臨床研究機関 (ARO) によるプロジェクト管理型
Investigator Initiated Trial (IIT)

総括研究者 花岡 英紀 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 部長・診療教授

研究要旨

臨床試験の実施においては、ICH-GCP水準の試験による信頼性の高いデータの確保が重要となる。臨床研究中核病院整備事業にて構築したアカデミア臨床研究機関 (Academic research organization, 以下ARO) によるプロジェクト管理の元、ICH-GCPに準拠した臨床研究及び医師主導治験等のInvestigator Initiated Trialを実施し、承認申請の評価に耐えうる明確な成果及び質の高いエビデンスを世界に発信し、新規治療法を国民へ還元する。

本研究では、医師主導治験 (POEMS 症候群、川崎病)、先進医療 (急性脊髄損傷)、ARO 主導国際共同試験 (急性冠症候群)、POC 試験 (クローン病、非小細胞性肺癌) の6試験を計画立案・実施した。

A. 研究目的

臨床試験の実施においては、ICH-GCP水準の試験による信頼性の高いデータの確保が重要となる。臨床研究中核病院整備事業にて構築したAROによるプロジェクト管理の上でICH-GCPに準拠した臨床研究及び医師主導治験等のInvestigator Initiated Trialを実施し、承認申請の評価に耐えうる明確な成果及び質の高いエビデンスを世界に発信し、新規治療法を国民へ還元する。

本研究では以下6試験を実施する。なお、研究実施にあたっては関連法令を順守し被験者から自由意思による文書同意を得た上で実施する。

B. 研究方法

I. 医師主導治験

1. POEMS症候群の移植前サリドマイド療法
POEMS症候群の中でも移植可能な若年者を対象とした試験であり、先行するサリドマイド

の適応拡大を目的としたプラセボ対照二重盲検試験 (高齢者を対象) の結果を補填する位置づけとして実施する。

2. 重症川崎病患者を対象としたシクロスポリンAの有効性に関する多施設共同、ランダム化比較試験

標準治療 (初回大量免疫グロブリン注) 不応の川崎病を対象とした多施設共同ランダム化比較試験を実施する。

II. 先進医療

3. 急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法

先進医療として二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験を行い、G-CSFの有効性を検証する。

III. ARO主導国際共同試験

4. 急性冠動脈疾患 (ACS) に対する新規作用機序による薬物治療

本薬の世界同時承認を目指し、国内におけるP I 及びP II 試験を実施する。

IV. 創薬

5. クローン病患者を対象としたEP4拮抗薬の安全性及び有効性に関するPOC試験

クローン病を対象とし、共同研究者であるラクオリア創薬のシーズであるEP4拮抗薬の単施設プラセボ対照ランダム化比較試験を実施する。

6. 非小細胞肺癌に対するEP4拮抗薬のPOC試験

非小細胞肺癌を対象とし、共同研究者であるラクオリア創薬のシーズであるEP4拮抗薬の単施設プラセボ対照ランダム化比較試験を実施する。

(倫理面への配慮)

本研究実施にあたり、研究者等は被験者の個人情報に接するため、GCP省令、各府庁の定める省令、臨床研究の倫理指針等の関連指針、個人情報保護法等を遵守する。研究開始に先立ち、治験審査委員会から承認を受けた同意説明文書を用いて被験者にわかりやすく説明し研究参加について自由意思による同意を文書で得る。被験者の同意意思に影響を及ぼす可能性のある重大な情報が得られた場合にも被験者へ説明し継続意思を確認する。

C. 研究成果

I. 医師主導治験

1. POEMS症候群の移植前サリドマイド療法

本年度は、医師主導治験「POEMS症候群に対する自己末梢血幹細胞移植療法の前治療としてのサリドマイドの有効性に関する臨床試験」(平成25年7月、開始予定)の開始準備を進めた。計画書立案のための疫学研究・計画書作成・試験実施体制整備が終了し、薬事戦略事前相談(平成25年1月、医薬品機構)を終えた。

2. 重症川崎病患者を対象としたシクロスポリンAの有効性に関する多施設共同、ランダム化比較試験

ム化比較試験

本年度は、医師主導治験「重症川崎病患者を対象とした免疫グロブリンと免疫グロブリン+シクロスポリンA併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験」(平成26年1月、開始予定)の開始準備を進めた。平成24年12月時点で、計画書立案のための疫学研究・計画書作成・試験実施体制整備が終了し、薬事戦略事前相談(平成25年2月、医薬品機構)を終えた。

II. 先進医療

3. 急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法

本年度は、先進医療「急性脊髄損傷患者に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いたランダム化、実薬対照、並行群間比較試験(第Ⅲ相)」(平成25年秋頃、開始予定)の開始準備を進めた。平成24年11月当院治験審査委員会にて承認を受け、先進医療申請のための準備をほぼ終えた。

III. ARO主導国際共同試験

4. 急性冠動脈疾患(ACS)に対する新規作用機序による薬物治療

本年度はその第Ⅲ相試験参入に必要なデータを収集するための臨床試験についてAROとして計画を進めた。国内における試験計画について、グローバル製薬企業と討議を重ね、プロトコール骨子を検討した。また、当院の実施体制について監査を受けた。さらに国内の著名なACS専門医にKey Opinion Leaderを依頼し、KOL会議を計画・開催した。KOL会議では日本におけるACSの現状と治療方針についての有用な意見を入手することができ、今後の試験計画に反映させる予定である。

IV. 創薬

5. クローン病患者を対象としたEP4拮抗薬の安全性及び有効性に関するPOC試験

本年度はシーズを保有している日本国内のベンチャー企業と、第Ⅰ相試験およびPOC試験

計画について骨子を検討した。また、検査会社に依頼して、当該治験薬の血清濃度測定のためのバリデーション試験を終了した。さらに、P-1試験実施候補の施設を訪問し、スケジュール相談や準備について協議を行った。治験薬製造委託施設の候補を選定してスケジュール調整中である。当該治験薬は海外で投与されているが、日本人初の投与であるので安全性に注意しながら開発計画を進める。今後はEP4拮抗剤の全体的な開発計画を見据えた上で、種々のステークホルダーと協議しながら試験計画について検討する予定である。

6. 非小細胞肺癌に対するEP4拮抗薬のPOC試験

本年度は EP4 拮抗剤のクローン病に対する開発計画とも合わせて、候補シーズの安全性および海外のデータ等を検討し、肺がんにおける開発戦略について討議を行った。今後はクローン病における開発進捗も鑑みながら肺がん患者対象の POC 試験について計画を検討する予定である。

D. 考察

医師主導治験、先進医療、ARO 主導国際共同試験、創薬（POC 試験立案に向けての準備）につき、概ね当初の予定通り進行した。ARO 組織構築及び人材育成も進み、モニタリング、データマネジメント、プロジェクトマネジメント等各人材を有効に配置できたと考える。次年度も引き続き計画を遂行する。

E. 結論

各プロジェクトについて、概ね当初の予定どおり進行した。次年度は経験者や若手の増員が予定されており、細部にわたる組織構築に臨む。また教育カリキュラムを充実し、人材のスキルアップを図る所存である。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Sakuma T, Yamazaki M, Okawa A, Takahashi H, Kato K, Hashimoto M, Hayashi K, Furuya T, Fujiyoshi T, Kawabe J, Mannoji C, Miyashita T, Kadota R, Someya Y, Ikeda O, Yamauchi T, Hashimoto M, Aizawa T, Ono A, Imagama S, Kanemura T, Hanaoka H, Takahashi K,Koda M. Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor for patients with worsening symptoms of thoracic myelopathy: a multicenter prospective controlled trial. Spine (Phila Pa 1976). 2012 Aug 1;37(17):1475-8. PubMed PMID: 22652593.

(2) Nagato K, Motohashi S, Ishibashi F, Okita K, Yamasaki K, Moriya Y, Hoshino H, Yoshida S, Hanaoka H, Fujii S, Taniguchi M, Yoshino I, Nakayama T. Accumulation of Activated Invariant Natural Killer T Cells in the Tumor Microenvironment after α -Galactosylceramide-Pulsed Antigen Presenting Cells. J Clin Immunol. 2012 Oct;32(5):1071-81. Epub 2012 Apr 26. PubMed PMID: 22534863.

(3) 花岡英紀、青柳玲子他. 中央 IRB 等への移行過程で生じた課題とその解決に向けた取り組み, 薬理と治療 (JPT) Vol.40 No.6 457-458 2012

(4) 加藤啓、花岡英紀他. 脊椎障害性疼痛に対する顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の治療効果, 千葉医学 88 : 1-9,2012

2. 学会発表

(1) 花岡英紀. 抗菌薬の臨床試験, 第 87 回日本結核病学会総会 (結核, 87(3), 175, 2012)

(2) 花岡英紀., 第 56 回日本リウマチ学会総会 (2012.4)

(3) 近藤夏未, 小林えり, 清美玲, 齊藤美和, 加藤えり子, 青柳玲子, 仲佐啓詳, 有吉範高, 花岡英紀. 治験注射オーダーシステム

- 導入の効果と問題点の検討, 第 12 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2012, p104
- (4) 金子洋子, 荒屋敷亮子, 稲又千香子, 小林えり, 近藤夏未, 清美玲, 大野洋子, 石井知里, 青柳玲子, 花岡英紀. 薬学部病院実務実習の臨床試験部カリキュラムの見直し, 第 12 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2012, p156
- (5) 荒屋敷亮子, 金子洋子, 渡辺千穂, マーケン恭子, 押尾一枝, 神崎朗子, 椎名喜三恵, 大木純子, 花岡英紀. CRC の評価指標の検討-CRC 用クリニカルラダー作成の試み-第 12 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2012, p165
- (6) 山口宣子, 小林一貴, 横尾英孝, 上元純平, 國信亜美, 三浦あゆみ, 黄野麻子, 藤居靖久, 花岡英紀. 2 型糖尿病患者を対象とした他施設共同臨床試験 (SUCCESS STUDY)におけるプロジェクトマネジメントのクローズドアウト時の評価と意義について, 第 33 回臨床薬理学会総会 (臨床薬理, 2012, 43, S312)
- (7) 丸祐一, 楠晴奈, 神崎勝弘, 佐藤理史, 大窪晋, 花岡英紀. 中学校理科授業における治験・臨床研究に関する実験授業の開発, 第 33 回臨床薬理学会総会 (臨床薬理, 2012, 43, S281)
- (8) Yasuhisa Fujii, Junpei Kamimoto, Hideki Hanaoka, Manabu Yamazaki, Yuichirou Inagaki, Rie Himuro. Public Drug Development Support Agencies in Western Countries and Research Results on Seed Development in Academic Research Institutions, 第 33 回臨床薬理学会総会 (臨床薬理, 2012, 43, S233)
- (9) 花岡英紀, 三澤園子, 桑原聡. ARO によるクロウ・フカセ症候群 (POEMS 症候群) 等を対象とした医師主導治験の計画立案から治験届まで, 第 33 回臨床薬理学会総会 (臨床薬理, 2012, 43, S166)
- (10) 青柳玲子, 花岡英紀. 医師主導治験の実施上の具体的事例の問題点とその解決策, 第 33 回臨床薬理学会総会 (臨床薬理, 2012, 43, S167)
- G. 知的財産の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

II. 分担研究報告

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

急性冠動脈疾患に対する新規作用機序による薬物治療

分担研究者 花岡 英紀 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部長・教授

研究要旨

急性冠症候群は冠動脈粥腫破綻、血栓形成を共通基盤として急性心筋虚血を呈する臨床症候群であり、急性心筋梗塞、不安定狭心症、心臓性突然死までを包括する疾患概念である。我が国の2008年度の虚血性心疾患の総患者数は約80万8000人に上り、心疾患で年間18万745人が死亡し、そのうち急性心筋梗塞が4万3209人で、心疾患全体の23.9%を占める。また2010年度の国民医療費の37兆4202億円のうち心筋梗塞が含まれる虚血性心疾患の医療費は7420億円であった。日本人における虚血性心疾患の発症率、死亡率は諸外国と比較して低値であることが疫学研究から報告されているが、近年脂質異常症や糖尿病の増加に伴い、虚血性心疾患の増加が懸念される。

本研究は冠動脈疾患を対象とした新規作用機序薬物の臨床試験である。日本に先行して海外で第Ⅱ相臨床試験が実施されており、日本がその後のグローバル第Ⅲ相試験に参入して新薬の世界同時承認を果たすことを目指すものである。

本年度はその第Ⅲ相試験参入に必要なデータを収集するための臨床試験について Academic Research Organization (ARO) として計画を進めた。国内における試験計画について、グローバル製薬企業と討議を重ね、プロトコル骨子を検討した。また、当院の実施体制について監査を受けた。さらに国内の著名な ACS 専門医に Key Opinion Leader を依頼し、KOL 会議を計画・開催した。KOL 会議では日本における ACS の現状と治療方針についての有用な意見を入手することができたので、今後の試験計画に反映させる予定である。今年度以降は海外における試験の進捗に合わせ、治験薬の安全性を確認しながら準備を進める。

A. 研究目的

急性冠症候群 (ACS) に対する新規作用機序による薬物治療の開発を日本で進めるために臨床試験を実施する。

2. 国際共同第3相試験に参入できる試験計画を検討する。

- (1) P-1b + P-2a 試験あるいは
- (2) P-1b 試験 のち P-2 試験

B. 研究方法

1. 日本人初の投与における安全性を確認する。海外のデータとの薬物動態試験データと比較して検討する。

(倫理面への配慮)

日本人初の投与であるので、薬物動態試験等を精査に比較して慎重に進める。

日本人 ACS 患者への投与の安全性を確認する。

C. 研究成果

企業との会議 22 回、部内会議 21 回、監査対応

を実施し、計画内容について討議を重ねた（資料Ⅱ-4）。国内の著名な ACS 専門医に Key Opinion Leader を依頼し、KOL 会議を計画・開催した。KOL 会議では日本における ACS の現状と治療方針についての有用な意見を入手することができたので、今後の試験計画に反映させる予定である。今年度以降は海外における試験の進捗に合わせ、治験薬の安全性を確認しながら準備を進める。

D. 考察

開発計画において本年度は大きく分けて

- 1) ステークホルダー間の役割分担と責任の確定
- 2) KOL の選定と KOL 会議開催
- 3) 計画骨子についての討議
- 4) PMDA 相談事項の討議

について取り組んだ。グローバル企業との討議を 15 回以上重ね、また既に米国での臨床試験を実施している Duke 大学の Dr.John Alexander にも KOL 会議に参加を要請し、開発における貴重な意見を収集することができた。

E. 結論

日本が薬剤の世界同時承認を目指すためには、今後もグローバル企業と連携して開発に取り組むことは重要であり、今年度以降は海外における試験の進捗に合わせ、治験薬の安全性を確認しながら準備を進める。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
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

POEMS 症候群の移植前サリドマイド療法

分担研究者 桑原 聡 千葉大学医学部附属病院 神経内科 教授

研究要旨

POEMS 症候群は形質細胞腫を基盤に、多発ニューロパチー・胸腹水等の多彩な症状を呈する予後不良の稀少疾患である。本症候群において自己末梢血幹細胞移植を伴う高用量化学療法は有効性の高い治療であるが、関連死のリスクが少なくなく、重症化により適応外となる症例も多い。さらに移植後の再発も大きな問題点となりつつある。本研究は POEMS 症候群において、より安全に移植を行うこと、再発を抑制することを目的としたサリドマイドによる移植前治療の有効性・安全性の証明を目的とした臨床試験である。

本年度は、医師主導治験「POEMS 症候群に対する自己末梢血幹細胞移植療法の前治療としてのサリドマイドの有効性に関する臨床試験」(平成 25 年 7 月、開始予定)の開始準備を進めた。計画書立案のための疫学研究・計画書作成・試験実施体制整備が終了し、薬事戦略事前相談(平成 25 年 1 月、医薬品機構)を終えた。次年度は薬事戦略対面助言(4 月、医薬品機構)→IRB 申請(6 月)→治験届提出(7 月)→治験開始を予定している。

疫学研究の成果により、原著論文 6 報・総説 1 報を国際誌に公表、原著論文 2 報を国際誌に投稿中、2 報を投稿準備中である。また学会賞を 2 件受賞した。

A. 研究目的

Crow-Fukase (POEMS) 症候群に対する末梢血幹細胞移植療法の前治療としての FPF300 の有効性と安全性を明らかにするための医師主導治験を実施する。

B. 研究方法

以下について実施した。

1. 疫学研究

- (1)移植後の再発率・リスク要因に関する研究
- (2)対象集団に関する研究
- (3)評価項目に関する研究
 - 1) 主要評価項目の設定
 - 2) その他の評価項目の探索
- (4)幹細胞採取効率に関する研究

2. 治験実施体制の整備・人材育成

3. 治験実施計画書の作成

4. 啓発活動

(倫理面への配慮)

本研究実施にあたり、研究者等は被験者の個人情報に接するため、GCP 省令、各府庁の定める省令、臨床研究の倫理指針等の関連指針、個人情報保護法等を遵守する。研究開始に先立ち、治験審査委員会から承認を受けた同意説明文書を用いて被験者にわかりやすく説明し研究参加について自由意思による同意を文書で得る。被験者の同意意思に影響を及ぼす可能性のある重大な情報が得られた場合にも被験者へ説明し継続意思を確認する。

C. 研究成果（資料Ⅱ-1）

1. 疫学研究

(1) 移植後の再発率・リスク要因に関する研究

移植前治療と再発が関連するかについて明らかにするため、POEMS 症候群の移植後再発の実態について検討した。

現時点での当院における移植後 5 年以内の再発率は 40%であった。再発のリスク要因として、前治療なしで移植を行うこと、移植前の高 VEGF 血症が挙げられた。以上より、前治療による移植後の再発抑制の可能性が支持され、評価項目として VEGF 値を採用する妥当性が示された。

(2) 対象集団に関する研究

臨床試験における対象集団の選定基準を明確にする目的で、当院におけるこれまでの POEMS 症候群の症例プロファイル並びに移植非適応理由について検討した。2003 年以降、当院で治療した POEMS 症候群 52 例中 24 例で移植を行った。移植を行わなかった 28 例中 10 例では、65 歳以下の移植適応年齢にも関わらず全身状態の悪化に基づく種々の事由により、移植を断念した。10 例中 8 例は重症化のためにサリドマイド治療を行っても救命できなかった。状態悪化の最大の理由は、稀少疾病ゆえの診断・紹介の遅れであった。以上に基づき、被検者の安全性確保を優先した試験計画の適格・除外基準の設定を行った。また、実現可能性を考慮し、試験デザインを単施設で行う単群試験とし、目標症例数も設定した。一方、サリドマイド療法では本格的な重篤例の改善・救命はできない現状も明らかとなり、早期診断が課題の一つであることが示された。

(3) 評価項目に関する研究

1) 主要評価項目の設定

臨床試験の主要・副次評価項目を探索する目的で研究を行った。単群の試験として計画し比

較対照が存在しないため、主要評価項目の設定に多くの議論を要した。最終的には治療開始 6 ヶ月後の血清 VEGF 減少率とした。設定根拠としては、治療開始後から始まる血清 VEGF 値の減少が定常化するのに約 6 ヶ月間を要すること、6 ヶ月後の血清 VEGF 値の減少率が 1 年後の神経症状・検査値の改善と相関することが証明されており、さらに定量性・客観性にも優れ、代替エンドポイントとして必要な要件を備えていることである。本エンドポイントは先行する医師主導治験（プラセボ対照ランダム化群間比較試験）と共通である。そのため、先行治験のプラセボ群と本試験の対照群を比較した解析が可能になる点も利点の一つと考えられた。

2) その他の評価項目の探索

副次評価項目となりうるその他のエンドポイントを探索した。

POEMS 症候群における 24 種のサイトカインの網羅的測定、治療前後の VEGF 以外の成長因子の推移等に関して検討を行ったが、VEGF より優れた評価項目となり得るものは抽出できなかった。高解像度超音波検査による末梢神経の治療前後の経時的な観察を行った。本研究により、神経の浮腫が定量的に測定でき、本項目を副次評価項目として採用した。本手法は痛みの強い神経伝導検査に代わり、末梢神経機能を非侵襲的に評価できる手段として神経内科領域では注目されている。

(4) 幹細胞採取効率に関する研究

サリドマイド治療は移植に必要な自己末梢血幹細胞の採取効率を低下させる可能性が血液内科領域で指摘されている。幹細胞採取の成功は移植に際し不可欠の要素であり、これまでの当院における POEMS 症候群の幹細胞採取効率に関して検討した。幹細胞採取を試みた 26 例中 5 例（19%）で初回採取時

に移植に足る量の幹細胞が採取できなかつた。採取効率に関連する因子に原疾患に伴う脾腫の存在が指摘された。現時点までの検討では幹細胞採取前のサリドマイド使用の有無は採取効率に関連しなかつた。

以上より、サリドマイドが幹細胞採取効率に与える影響を前向きに検討することは必須であると考えられた。そのため、本試験では幹細胞採取までを試験期間に含め、採取効率（CD34 陽性細胞数）を副次評価項目として採用した。

2. 治験実施体制の整備・人材育成

治験実施体制を整備した（資料Ⅱ-1-2）。また、特任助教・大学院生を疫学研究・試験計画立案に積極的に参加させることにより、質の高い臨床試験・研究を行える人材育成に努めた。サリドマイド（FPF300）製造者である藤本製薬株式会社と交渉し、治験薬の提供並びに治験終了後の医薬品医療機器総合機構への申請の内諾を得た。

3. 治験実施計画書の作成

上記疫学研究結果に基づき、治験調整事務局で議論を重ねた末、治験実施計画書を作成した。骨子を以下に示す（資料Ⅱ-1-3）。

【治験計画骨子】

治験課題名：Crow-Fukase（POEMS）症候群に対する自己末梢血幹細胞移植療法の前治療としてのFPF300の有効性・安全性に関する試験

目的：Crow-Fukase（POEMS）症候群に対する末梢血幹細胞移植療法の前治療としてのFPF300の有効性と安全性を明らかにする。

試験デザイン：単施設におけるオープン試験（単群）

被検薬：サリドマイド（コード番号：FPF 300）

目標症例数：5 例

評価項目：

主要評価項目

24 週後の血清 VEGF 減少率

副次評価項目

【安全性】

FPF300 投与中の有害事象

幹細胞採取

【有効性】

血清 VEGF 値

完全寛解達成率

部分寛解達成率

血清アルブミン値

M 蛋白定性（血液・免疫固定法）

運動機能（筋力・握力・ONLS）

運動神経伝導速度・複合筋活動電位振幅・F 波潜時（正中神経）

感覚神経伝導速度、感覚神経活動電位振幅（正中・腓腹神経）

胸水量

肺活量

体重

QOL（SF36）

治療完遂率

選択基準：

- (1) 診断基準の probable 以上を満たす POEMS 症候群患者。
- (2) 末梢血幹細胞移植を希望する患者。
- (3) 同意時の年齢が 20 歳以上及び末梢血幹細胞移植時に 65 歳以下の者。
- (4) スクリーニング検査において、重篤な肝機能及び腎機能障害のない者。
- (5) 治験開始時に原則入院が可能な者。
- (6) 4 週ごとの外来通院が可能な者。
- (7) 心電図検査で、臨床的に問題となる異常所見がない者。
- (8) 患者本人または代諾者から文書による同意が得られている者。
- (9) FPF300 安全管理に関する同意書に同意が得られている者。

除外基準：

- (1) 同意取得前 4 週以内に、サリドマイド、レナリドミド、メルファラン又はボルテゾミブを投与された患者。
- (2) 同意取得前 12 週以内にベバシズマブを投与された患者
- (3) 同意取得前 4 週以内に中等量を超えるのステロイド(プレドニゾロンで 10 mg/日換算)の全身投与を受けた患者。
- (4) 治験期間中に急激な症状悪化が予測される患者。
- (5) 妊娠中又は妊娠の可能性があり、妊娠を希望している、あるいは授乳中である女性。パートナーの妊娠を希望する男性
- (6) 重篤な合併症(心不全、腎不全、肝不全、出血性の消化性潰瘍、コントロール不良な糖尿病など)を有する患者。
- (7) 多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症を含む他の悪性腫瘍を合併する患者。
- (8) サリドマイド又はデキサメタゾンに対し、過去に過敏症を有する患者。
- (9) 重症の精神障害がある患者。
- (10) 治験薬の投与開始前 12 週以内に他の治験薬の投与を受けた患者。
- (11) 治験薬投与開始前 4 週以内に併用禁止薬の投与又は併用禁止療法を行った患者。
- (12) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を安全に実施するのに不相当と判断した者

4. 啓発活動

本研究立案の背景となった若年 POEMS 症候群における問題点の一つは、疾患の重症化による移植非適応である。疫学研究により重症化の最大の要因は診断の遅れであること、非常な重篤例では治療を行っても救命できない可能性が示された。従って、本症候群の予後改善には、新規治療の臨床試験のみならず、診断手段

の改善が重要な要因であると考えられた。以上より、鑑別診断に関する新たな研究と早期診断を目的とした啓発活動を行った。鑑別診断に関する研究により、POEMS 症候群は発症初期に慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) と誤診されることが多いことが示された。そこで、POEMS 症候群と CIDP の神経障害のパターンを比較検討し、鑑別に際し注目するポイントを明らかにし公表した。啓発活動は神経内科ホームページへの問い合わせフォームの設置を中心とし、学会企業展への参加、マスコミへの働きかけ等、多岐にわたって行った。本年度に当院を紹介初診した患者の多くは、前年までの症例と比較し軽症であり、継続的な活動の成果が得られつつあると考えている。

(啓発活動一覧)

- ・ホームページ 問い合わせフォーム (H24 年 4 月～12 月、計 13 件)
- ・学会企業展：
第 53 回 日本神経学会学術大会、第 30 回 日本神経治療学会総会、
第 23 回末梢神経学会学術集会、第 74 回日本血液学会学術集会
- ・インターネット記事掲載：
Good Dr Net (日経 BP 社運営サイト)
「知られざる希少疾患『POEMS 症候群』難病に苦しむ患者を救う医師主導治験
がんナビ (日経 BP 社運営サイト)
「クロー-深瀬症候群に対するサリドマイドの効果を評価する医師主導治験が患者を募集中」
- ・啓発資料送付：
日本神経学会教育施設・日本血液学会血液研修施設・日本内科学会教育病院

D. 考察

本計画に先立ち、移植適応のない POEMS 症候群を対象としたサリドマイドの医師主導治

験を実施しており、今回、移植前の寛解導入療法としてのサリドマイドの有効性・安全性に関する情報収集のための医師主導治験を立案した。希少疾病という中で、サリドマイド療法の位置づけ・メリットデメリットを探る最適なデザインを模索すべく PMDA と議論を重ねた（資料Ⅱ-1-4）。次年度は計画通り治験を開始し、症例を確保することが最大の目標となる。

E. 結論

治験実施計画書の作成及び治験実施体制の整備、薬事戦略事前相談を実施した。事前相談では、特に、①サリドマイドの条件なしの POEMS 症候群に対する適応拡大の可能性、②サリドマイドの寛解導入療法に関する有効性・安全性についてのエビデンス構築に関与すべき結果が得られるようなデザインについての議論がなされた。次年度は、薬事戦略対面助言（4月、医薬品機構）、本院 IRB 申請（6月）、治験計画届出（6月）、治験開始（7月）を予定している。計画を遅滞なく遂行し、本治験を神経内科主導の 3 本目の医師主導治験として実現し終了することを最大の目標とする。

また、早期診断の推進・症例リクルートを目的とした啓発活動を引き続き行う。また、症例の集積に伴い、POEMS 症候群の病態解明に関する研究・VEGF 以外の新たなバイオマーカーの探索等を検討していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

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*. 2012 *in press*.

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: 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.

4: 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.

5: 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;83:476-9.

6: 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.

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;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

2. 学会発表

- 1: 三澤園子. 「POEMS 症候群の新規治療の現状と今後の課題」第 53 回神経学会学術大会シンポジウム
- 2: 三澤園子、澁谷和幹、関口縁、那須彩子、三津間さつき、岩井雄太、桑原聡. 「POEMS 症候群の自己末梢血幹細胞移植後の再発に関与する因子の検討」第 24 回日本神経免疫学会学術集会シンポジウム
- 3: 那須彩子、三澤園子、澁谷和幹、関口縁、三津間さつき、岩井雄太、桑原聡. 「POEMS 症候群と CIDP の臨床像の比較：鑑別に有用な所見は何か？」第 24 回日本神経免疫学会学術集会
- 4: 関口縁、三澤園子、澁谷和幹、那須彩子、三津間さつき、岩井雄太、桑原聡. 「POEMS 症候群における VEGF の意義：抗 VEGF モノクローナル抗体の有効性の観点から」第 24 回日本神経免疫学会学術集会
- 5: 三津間さつき、三澤園子、澁谷和幹、磯瀬沙希里、那須彩子、関口縁、岩井雄太、大森茂樹、杉本一男、別府美奈子、藤巻由実、桑原聡. 「POEMS 症候群と CIDP の軸索特性の比較：軸索機能検査法を用いた検討」第 42 回 日本臨床神経生理学会学術大会
- 6: 三澤園子、桑原聡、澁谷和幹、中世古知昭. 「POEMS (クロウ・フカセ) 症候群に対する移植療法の現状と展望」難治性ニューロパチーの診断技術と治療法の開発に関する研究班 班会議

G. 知的財産の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
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

重症川崎病患者を対象としたシクロスポリンAの有効性に関する多施設共同、ランダム化比較試験

分担研究者 羽田 明 千葉大学大学院医学研究院 公衆衛生学 教授

研究要旨

川崎病は 1967 年に小児科医の川崎富作氏が初めて報告した原因不明の血管炎症候群であり、主に乳幼児が罹患する疾患である。近年、川崎病は、本邦だけではなく発生頻度の低い欧米諸国においても、小児の後天性心疾患の最大原因である。1967 年の川崎病の報告からすでに 45 年以上が経過しており、その間、厚生省、後に厚生労働省の研究班による全国調査が継続しておこなわれ、多くの知見が集積されてきた。しかしながら、感染が重要な契機になっていることが強く示唆されるにもかかわらず、いまだに病原体が明らかでないこと、治療に抵抗する群があり CAL の大きなリスク要因となっていることなどの、多くの未解決の問題が残っている。一方、川崎病は、遺伝要因が大きく関与する多因子疾患であることが明らかになってきた。

我々は、全国的に収集した同胞発症例を対象とした、全ゲノム連鎖解析法による川崎病の感受性遺伝子群の染色体上の位置同定から始めて、これまで長期にわたり精力的に研究を進めてきた。その結果、19 番染色体の連鎖領域から *inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase C (ITPKC)* 遺伝子、4 番染色体連鎖領域から *caspase 3 (CASP3)* が感受性遺伝子であることを初めて明らかにした。我々は機能解析などにより、両遺伝子は抗原提示を受けた免疫細胞において Ca^{2+} /NFAT 経路の細胞内シグナル伝達を負に制御することにより免疫細胞の過剰な活性化を抑制する働きをもち、疾患リスクを高める SNP を持つとこの機能が相対的に低いことから免疫細胞の過剰な活性化が持続することになり、IL-2 などの炎症性サイトカインの過剰産生を生じ、川崎病発症や重症化に関与し得ると推測した。この仮説が正しいとすれば Ca^{2+} /NFAT 経路を抑制するシクロスポリン（以下 CsA）が川崎病の治療に有用である可能性が高いと考えられる。

本年度は、医師主導治験「重症川崎病患者を対象とした免疫グロブリンと免疫グロブリン+シクロスポリン A 併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験」（平成 26 年 1 月、開始予定）の開始準備を進めた。平成 24 年 12 月時点で、計画書立案のための疫学研究・計画書作成・試験実施体制整備が終了し、薬事戦略事前相談（平成 25 年 2 月、医薬品機構）を終えた。今後は薬事戦略対面助言（5 月、医薬品機構）→医師会研究費 B 申請（6 月）→医師会研究費 C 申請（10 月）→IRB 申請（11 月、12 月）→治験届提出（12 月）→治験開始（平成 26 年 1 月）を予定している。

A. 研究目的

重症川崎病患者（リスクスコア 5 点以上）を対象として、標準的治療である IVIG と IVIG + CsA 併用療法の初期治療効果を比較し、IVIG

+CsA 併用療法が、標準的治療である IVIG よりも CAL 合併症抑制効果が優れていることをランダム化比較試験にて検証することを目的とし医師主導治験を実施する。

B. 研究方法

1. 疫学研究を実施した。
2. 医師主導治験の立案を行った。

(倫理面への配慮)

GCP 省令を遵守し医師主導治験を実施する予定である。

C. 研究成果 (資料Ⅱ-2-1~7)

1. 疫学研究

(1)川崎病感受性遺伝子に関する研究

我々は、全国的に収集した同胞発症例を対象とした、全ゲノム連鎖解析法による川崎病の感受性遺伝子群の染色体上の位置同定から始めて、これまで長期にわたり精力的に研究を進めてきた。その結果、19番染色体の連鎖領域から *inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase C (ITPKC)* 遺伝子、4番染色体連鎖領域から *caspase 3 (CASP3)* が感受性遺伝子であることを初めて明らかにした。我々は機能解析などにより、両遺伝子は抗原提示を受けた免疫細胞において Ca^{2+} /NFAT 経路の細胞内シグナル伝達を負に制御することにより免疫細胞の過剰な活性化を抑制する働きをもち、疾患リスクを高める SNP を持つとこの機能が相対的に低いことから免疫細胞の過剰な活性化が持続することになり、IL-2 などの炎症性サイトカインの過剰産生を生じ、川崎病発症や重症化に関与し得ると推測した。この仮説が正しいとすれば Ca^{2+} /NFAT 経路を抑制するシクロスポリン(以下 CsA) が川崎病の治療に有用である可能性が高いと考えられる。

(2)IVIG 不応の川崎病に対する CsA の有効性・安全性に関する研究

我々はこれまで、「免疫グロブリン不応例を対象としたシクロスポリンの有効性と安全性

に関する研究」により、1回目の IVIG 不応例に対し、2回目の IVIG を同量投与した結果、不応であった症例を対象として経口 CsA の投与を実施した。329例の川崎病患児をエントリーし、経口 CsA 投与の対象となった症例数は28例であった。そのうち18例は投与直後に、さらに4例が5日以内に解熱し、炎症が消退した(78.6%の有効率)。最終的に、CsA 投与により解熱した患児は、28例中24例であり、残り4例は発熱が再燃し、3回目の IVIG によって解熱した。CsA で解熱した24例中24例においては、CAL は発生しなかった。CsA 投与により、約79%の患児において CsA 投与後5日以内の速やかな解熱が得られ、IVIG 不応の川崎病患児に対する CsA の有効性が示唆された。安全性については、無症候性の高 K 血症が報告されたが、血小板数の急速な回復によると考えられるため偽性高 K 血症である可能性が高い。これまでに重篤な副作用はなく、投与の安全性を示す事ができたと判断した。1回目の IVIG 投与時から CsA を併用し、可及的早期に炎症を沈静化させることが出来れば、CAL 合併の頻度のさらなる低下が見込め、IVIG 投与回数を減らすことによる医療経済的なメリットも多大なものとなる。

(3)評価項目に関する研究

また、近年 IVIG 不応例予測モデルで定義されたリスクスコア 5点以上である重症川崎病患児に対する新たな治療戦略を確立するために、重症川崎病患児(リスクスコア 5点以上)に対する免疫グロブリン超大量+プレドニゾロン初期併用療法(IVIG+PSL)が、標準的治療である免疫グロブリン超大量療法よりも優れていることを確かめるためにランダム化比較試験による自主臨床試験が行われた(RAISE study)。その結果、主要評価項目である冠動脈病変発生は、免疫グロブリン超大量療法群で

28人(23%)、IVIG+PSL群が4人(3%)で、冠動脈病変の発生を抑制できることを明らかにした(リスク差: 0.20 (0.12-0.28), p-value<.0001)。また、IVIG+PSL群では解熱までに要した日数が有意に短く、レスキュー治療の必要性も低く、CRP値の低下も早かった。安全性に関しては、重篤な有害事象の発生頻度に差はなかった。IVIG+PSL群では、総コレステロール値の上昇2例、好中球減少症1例であり、IVIG群では、総コレステロール値上昇1例、非閉塞性血栓症1例であった。RAISE studyは、省令GCP下で実施された試験ではないが、我々は、IVIG不応と予測される重症川崎病患者(リスクスコア5点以上)を対象とした点および主要評価項目として試験期間内における冠動脈病変合併頻度を設定した点については着目すべきであると考えた。

そこで、我々は、比較的 safely に投与することができる CsA を用い本治験において先行する RAISE study 同様、重症川崎病患者(リスクスコア5点以上)を対象として、標準的治療である IVIG と IVIG+CsA 併用療法の初期治療効果を比較し、IVIG+CsA 併用療法が、標準的治療である IVIG よりも CAL 合併症抑制効果が優れていることをランダム化比較試験にて検証することを目的とし計画した。先行する RAISE study と同様の対象及び評価項目を設定することで IVIG+PSL と IVIG+CsA を科学的に比較可能であると考えた。

今年度は、治験実施計画書骨子を作成し、薬事戦略事前相談(平成25年2月、医薬品機構)を終えた。治験実施計画書や説明文書・同意文書、治験薬概要書など医師主導治験実施に必要な文書が概ね完成した。

D. 考察

疾患関連遺伝子の発見及び今までの臨床研

究の結果からシクロスポリンAの有効性が示唆されたため、本治験を計画するに至った。リスクスコア5点以上の初回免疫グロブリンへ不応と予測される重症川崎病患者を対象とし、シクロスポリンA群と標準治療である免疫グロブリン群と比較し冠動脈病変合併頻度を主要評価項目として、目標症例数各群80例計160例、治験期間3年間と計画している(多施設共同ランダム化比較試験)。すでに治験薬提供者からの内諾を得、平成24年度は治験実施計画書骨子を作成し薬事戦略事前面談を実施した。治験実施計画書や説明文書・同意文書、治験薬概要書など医師主導治験実施に必要な文書が概ね完成し、平成25年度5月に薬事戦略相談対面助言を受ける予定である。研究組織を整備し、今後定期的な会議を重ねていく。平成25~27年度に医師主導治験を実施し、平成28年度に承認・申請する予定である。

E. 結論

平成24年度はPMDA薬事戦略相談(事前面談)を実施し、平成25年度に本相談を実施、治験届出の上、医師主導治験を開始する予定であり、当初の計画通りに進行している。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし