

201337005A

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

(国際水準臨床研究分野)

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 25 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 花岡 英紀

平成 26 年 (2014) 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. POEMS 症候群の移植前サリドマイド療法 -----	15
桑原 聡	
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 -----	20
羽田 明	
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の確立のための臨床試験 -----	24
高橋 和久	
4. 非小細胞肺癌に対する NKT 細胞を用いた免疫細胞療法 -----	33
本橋 新一郎	
5. 急性冠動脈疾患に対する新規作用機序による薬物治療 -----	37
花岡 英紀	
6. クロウ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 ---	39
横須賀 収	
7. 非小細胞肺癌に対する EP4 拮抗薬の POC 試験 -----	41
本橋 新一郎	
8. 網膜色素変性症及び裂孔原性網膜剥離に対するウノプロストンの有効性及び安全性に関する試験 -----	43
山本 修一	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	49
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	57
-----------------------	----

V. 資料

II-1	各研究のポスター	243
II-1-1	計画の経緯	251
II-1-2	対面助言記録	253
II-1-3	安全性情報伝達システム利用手順書と補足	265
II-1-4	USTARS システムマニュアル	277
II-2-1	計画の経緯	295
II-2-2	キックオフミーティング開催プログラム	296
II-2-3	心エコー講習会開催プログラム	297
II-2-4	対面助言記録	298
II-3-1	計画の経緯	303
II-3-2	事前面談申込書	304
II-5-1	計画の経緯	317
II-6-1	クローン病に対する開発戦略	319
II-8-1	個別面談申込書	322

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・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、非小細胞肺癌)、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、裂孔原性網膜剥離)、企業治験 (網膜色素変性症) の 9 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遵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。

4. 非小細胞肺癌に対するNKT細胞を用いた

免疫細胞療法

先進医療として切除不能進行期または再発非小細胞肺癌に対するNKT細胞を標的とした免疫細胞治療の安全性・有効性を検討する。

III. ARO主導国際共同試験

5. 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

6. クロウ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

クロウン病を対象とし、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。

7. 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。

8.9. 網膜色素変性症及び裂孔原性網膜剥離に対するウノプロストンの有効性及び安全性に関する試験

網膜色素変性症及び裂孔原性網膜剥離に対するウノプロストンの適応拡大を目的とし出口戦略を見据えた臨床試験を実施する。

（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

今年度は、医師主導治験「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の安全性・有効性に関する試験」を7月より開始し5例の登録を行った(目標症例数5-10例)。また、今後のPOEMS症候群に対する新規治療戦略の方向性を検討するため、自主臨床試験として行っている本症候群に対するサリドマイド療法の長期成績（2006-2013年）をまとめた。

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

今年度は5月31日にPMDAと対面助言の上プロトコルの妥当性について。検討した。その結果、デザイン等については問題なく、本試験1本のみで申請が可能であるとの見解を得た。また今後、希少疾病用医薬品の指定申請を行う予定であることについて、厚生労働省に相談するよう助言を受けた。7月から10月にかけて全国67施設に訪問し、治験実施医療機関の要件調査を行った。要件調査チェックリストの条件を満たす16施設を適正と判断し、本治験の治験実施医療機関として選定した。11月30日に全実施施設の治験責任医師、治験分担医師、事務局担当者、担当CRCを招集しスタートアップミーティングを開催した。各施設でのIRBに先立ち、本試験計画を熟知し、IRBをスムーズに対処できるようにするために本研究会を計画し、当日は76名が参加した。2014年2月8日には、主要評価項目である、心エコーの精度管理を行うため、全実施施設の治験責任医師、治験分担医師、その他心エコー術者を招集した。講師に心エコー評価委員を招き、心

エコー精度管理委員会を開催して実技を含めて心エコーを統一して高い技術で行うための検討や議論を行った。2～3月に各施設のIRB審査を行った。

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

平成24年10月に当院治験審査委員会にて承認を得、実施可能性等の観点から計画内容等を再考し、平成24年11月～平成25年12月にかけて6回にわたり、当院治験審査委員会へ臨床試験計画等変更申請をした。また、先進医療Bへの申請を視野に、平成26年1月に先進医療Bに係る厚労省医政局研究開発振興課との事前相談、平成26年2月にPMDA薬事戦略事前面談を受けた。医師主導治験の実施を推奨されたため、企業を含め再検討を行った。現在は医師主導治験実施に向けて、改めてPMDA薬事戦略相談対面助言を平成26年6月に予定している。

4. 非小細胞肺癌に対するNKT細胞を用いた免疫細胞療法

今年度は、先進医療「非小細胞肺癌に対するNKT細胞を用いた免疫細胞療法」の臨床研究を継続して実施した。17人より研究への同意を取得し、最終的に10症例（研究開始からは19例）で登録を行った。また、本年度登録した10例に重篤な有害事象の発生を認めなかった。また併せて免疫モニタリング等を実施した。

III. ARO主導国際共同試験

5. 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

前回までの会議および開発計画についてグローバル企業へ再確認するとともに、再度計画を更新することとした。KOLを新たに追加して、第2回KOL会議を計画し、準備中である。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。

IV. 創薬

6. 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

第I相試験実施のためにシーズ保有企業と共同してP-1実施施設候補を探索するとともに、開発経費の獲得について協議し、公募申請を行った。また、POC試験実施のための非臨床試験について検討を行い、生殖毒性試験および薬効薬理試験について試験計画骨子を立案した。

7. 非小細胞肺癌に対するEP4拮抗薬のPOC試験

EP4拮抗剤のクローン病に対する開発計画において、非臨床試験の骨子を見据え、非小細胞性肺癌に対する開発の戦略について討議を重ねた。

8,9. 網膜色素変性症及び裂孔原性網膜剥離に対するウノプロストンの有効性及び安全性に関する試験

(1) 網膜色素変性症に対するウノプロストンの有効性・安全性に関する試験

当該疾患に対するウノプロストンの開発にあたり、第III相試験の計画書（案）評価、規制当局への相談・照会事項（第II相試験への対応に関する助言と支援等、薬事コンサルティングを実施した。また、実施医療機関としても本治験に参画し、15例を組入れた。

(2) 裂孔原性網膜剥離に対するウノプロストンの有効性・安全性に関する試験

本年6月に計画書骨子の作成を開始した。また、企業へ試験薬及びプラセボの提供について打診後内諾を得た。その後、試験実施計画書を作成し、12月に当院IRBで承認された。さらに、計画内容の再検討を行うべく、平成26年2月にPMDA個別面談を実施し、本試験の位置づけ、主要評価項目の妥当性について疫学データをもとに設定する旨を指摘された。本指摘を受け、公表論文のデータを精査したところ、ウノプロストンで視力回復を期待する母集団が少なく判断できないため、自験例を収集の上

再評価することとなった。平成 26 年度は追加データをもとに下記計画内容について再考の上、計画内容の妥当性及び出口戦略に関し PMDA との薬事戦略事前面談、対面助言を経て、試験開始へと進める予定である。

D. 考察

医師主導治験、先進医療、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 主導国際共同試験に関してはグローバル企業内で開発戦略について再検討が行われており、一時中断をしていたが再開が決定した。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. Akita S, Mitsukawa N, Kuriyama M, Hasegawa M, Kubota Y, Tokumoto H, Ishigaki T, Hanaoka H, Satoh K. Suitable therapy options for sub-clinical and early-stage lymphoedema patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.*, 2014 Jan 8. pii: S1748-6815(13)00738-9. doi: 10.1016/j.bjps.2013.12.056.
2. Yoshinaga N, Niitsu T, Hanaoka H, Sato Y, Ohshima F, Matsuki S, Kobori O, Nakazato M, Nakagawa A, Iyo M, Shimizu E. Strategy

for treating selective serotonin reuptake inhibitor-resistant social anxiety disorder in the clinical setting: a randomised controlled trial protocol of cognitive behavioural therapy in combination with conventional treatment. *BMJ Open*, 2013, 3:e002242.doi:10.1136/bmjopen-2012-002242

3. Kotooka N, Asaka M, Sato Y, Kinugasa Y, Nochioka K, Mizuno A, Nagatomo D, Mine D, Yamada Y, Eguchi K, Hanaoka H, Inomata T, Fukumoto Y, Yamamoto K, Tsutsui H, Masuyama T, Kitakaze M, Inoue T, Shimokawa H, Momomura S, Seimo Y, Node K, et al.. Home telemonitoring study for Japanese patients with heart failure (HOMES-HF): protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMJ Open*, 2013, 3:e002972. doi:10.1136/bmjopen-2013-002972
4. 花岡英紀. ARO として活動開始した千葉大学医学部附属病院臨床試験部. *医学のあゆみ*, 2013;244(13):1089-1089.
5. 松本和彦, 荒川義弘, 小池竜司, 中村哲也, 花岡英紀, 本間真人, 吉澤弘久. 大学病院間の共同 IRB 等の体制—大学病院臨床試験アライアンスにおける検討—. *Jpn J Clin Pharmacol Ther.*, 2013;44(3):207-215.
6. 花岡英紀, 青柳玲子, 三澤園子, 桑原聡. アカデミック臨床研究機関 (ARO) によるクロウ・フカセ症候群 (POEMS 症候群) などを対象とした医師主導治験の計画立案から治験届まで. *Jpn J Clin Pharmacol Ther.*, 2013;44(5), 415-416.
7. 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. *Jpn J Clin Pharmacol Ther.*, 2013;44(5):417-418.

8. 小林史明, 竹内淑恵, 伊藤達也, 花岡英紀, 伊豆津美和, 渡邊和夫. 平成 24 年度「レギュラトリーサイエンス推進調査研究事業」研究報告 医師主導治験の推進に向けた取り組み及び体制に関する研究. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2013;44(10):827-836.
9. 豊島聡, 黒川達夫, 花岡英紀, 奥田晴宏, 三宅真二, 成川衛, 村田修, 児玉庸夫, 宇山桂明, 竹内正弘. 医薬品レギュラトリーサイエンス概論, 2013 [in press]
10. Kanai K, Sawai S, Kuwabara S. POEMS syndrome and interleukin-12: Missing piece in the pathogenesis of peripheral nerve demyelination. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2013;4:16-17
11. Misawa S, Kuwabara S. Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes (Crow-Fukase) syndrome: Diagnostic criteria and treatment perspectives. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2013;4:318-25
12. Sekiguchi Y, Misawa S, Shibuya K, Nasua S, Mitsuma S, Iwai. Ambiguous effects of anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab) for POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1346-1348
13. 桑原 聡. クロウ・フカセ (POEMS) 症候群の病態と新規治療. *日本臨床*. 2013;71(5):865-9
14. 桑原 聡. Crow-Fukase症候群. *医学のあゆみ*. 2013;247 (5) : 521-4
15. 三澤園子, 桑原聡. POEMS (Crow-深瀬) 症候群. *診断と治療の進歩*. in press
16. 水澤英洋, 鈴木則宏, 梶 龍児, 吉良潤一, 神田 隆, 齊藤延人編. POEMS症候群 (クロウ・深瀬症候群). *今日の神経疾患治療指針*. 医学書院. 東京. 2013 : 979-81
17. 楠 進編. 第3章クロウ・深瀬 (POEMS) 症候群免疫性神経疾患ハンドブック. 南江堂. 東京. 2013 : 168-77
18. Yamazaki M, Sakuma T, Kato K, Furuya T, Koda M. Granulocyte colony-stimulating factor reduced neuropathic pain associated with thoracic compression myelopathy: report of two cases. *J Spinal Cord Med*. 2013 Jan;36(1):40-3.
19. Kadota R, Koda M, Kawabe J, Hashimoto M, Nishio Y, Mannoji C, Miyashita T, Furuya T, Okawa A, Takahashi K, Yamazaki M. G-CSF Protects Oligodendrocyte and Promotes Hindlimb Functional Recovery after Spinal Cord Injury in Rats. *PLoS One*. 7(11): 2012:e50391.
20. Kato K, Yamazaki M, Okawa A, Furuya T, Sakuma T, Takahashi H, Kamiya K, Inada T, Takahashi K, Koda M. Intravenous administration of granulocyte colony-stimulating factor for treating neuropathic pain associated with compression myelopathy: a phase I and IIa clinical trial. *Eur Spine J*. 2013 Jan;22(1):197-204. Epub 2012 Nov 9.
21. Koda M, Furuya T, Kato K, Mannoji C, Hashimoto M, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Okawa A, Takahashi K, Ishikawa T, Yamazaki M. Delayed G-CSF Treatment in Rats Attenuates Mechanical Allodynia Induced by Chronic Constriction Injury of the Sciatic Nerve. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013 Nov 18. [Epub ahead of print]
22. Inada T, Takahashi H, Yamazaki M, Okawa A, Sakuma T, Kato K, Hashimoto M, Hayashi K, Furuya T, Fujiyoshi T, Kawabe J, Mannoji C, Miyashita T, Kadota R, Someya Y, Ikeda O, Hashimoto M, Suda K, Kajino T, Ueda H,

- Ito Y, Ueta T, Hanaoka H, Takahashi K, Koda M. A multicenter prospective non-randomized controlled clinical trial to prove neurotherapeutic effects of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for acute spinal cord injury: Analyses of follow-up cases after at least one year. *Spine in press*
23. 高橋宏, 山崎正志, 大河昭彦, 古矢丈雄, 花岡英紀, 國府田正雄: 【再生医療の現状と最前線】再生医療の現状と展望 細胞を用いない再生医療 脊髄損傷におけるG-CSF神経保護療法の開発. 整形・災害外科 56(5):661-667,2013
 24. 高橋宏, 山崎正志, 大河昭彦, 古矢丈雄, 加藤啓, 國府田正雄: 急性脊髄損傷に対するG-CSF神経保護療法の長期経過の検討 多施設前向き比較対照試験から. 日本脊髄障害医学会誌 26(1)34-35,2013
 25. 高橋宏, 山崎正志, 大河昭彦, 古矢丈雄, 伊藤康夫, 國府田正雄: 急性脊髄損傷に対するG-CSF神経保護療法とメチルプレドニゾロン大量投与療法の比較検討 自主臨床試験から. 日本脊髄障害医学会誌 26(1)36-39,2013
 26. 加藤啓, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 國府田正雄, 大河昭彦, 山崎正志: 圧迫性脊髄症に伴う脊髄障害性廃痛に対するG-CSF神経保護療法の治療効果 医師主導型自主臨床試験による解析. 日本脊髄障害医学会誌 26(1)54-55,2013
 27. 神谷光史郎, 山崎正志, 大河昭彦, 古矢丈雄, 佐久間毅, 高橋宏, 加藤啓, 稲田大悟: 高度肥満および脊髄症急性増悪を呈する若年発症胸椎後縦靭帯骨化症の一例 一術前G-CSF神経保護療法の有用性一. 日本脊髄障害医学会誌 26(1)138-139,2013
 28. 稲田大悟, 山崎正志, 大河昭彦, 古矢丈雄, 加藤啓, 神谷光史郎, 國府田正雄: 頸椎症性筋萎縮症に対しG-CSF神経保護療法が有用であった1例. 日本脊髄障害医学会誌 26(1)180-181,2013
 29. 神谷光史郎, 山崎正志, 大河昭彦, 古矢丈雄, 佐久間毅, 高橋宏, 加藤啓, 稲田大悟, 高橋和久: 胸椎OPLLに伴う脊髄症急性増悪に対してG-CSF神経保護療法を併用して後方除圧固定術を施行した7例の検討. JSR 4(10):1462-1465,2013
 30. 稲田大悟, 山崎正志, 大河昭彦, 古矢丈雄, 佐久間毅, 高橋宏, 加藤啓, 神谷光史郎, 高橋和久: 脊柱短縮術を施行した脊髄係留症候群の一例. JSR 4(10):1563-1566,2013
 31. Fujii, S., Shimizu, K., Okamoto, Y., Kunii, N., Nakayama, T., Motohashi, S., and Taniguchi, M. NKT cells as an ideal anti-tumor immunotherapeutic. *Front. Immunol.* 2013; 4: 409
 32. Hosokawa, H., Tanaka, T., Kato, M., Shinoda, K., Tohyama, H., Hanazawa, A., Tamaki, Y., Hirahara, K., Yagi, R., Sakikawa, I., Morita, A., Nagira, M., Poyurovsky, V. M., Suzuki, Y., Motohashi, S., and Nakayama, T. Gata3/Ruvbl2 complex regulates T helper 2 cell proliferation via repression of Cdkn2c expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110(46):18626-31
 33. Tumes, D. J., Onodera, A., Suzuki, A., Shinoda, K., Endo, Y., Iwamura, C., Hosokawa, H., Koseki, H., Tokoyoda, K., Suzuki, Y., Motohashi, S., and Nakayama, T. The polycomb protein Ezh2 regulates differentiation and plasticity of CD4⁺ T helper type-1 and type-2 cells. *Immunity.* 2013; 39(5):819-32
2. 学会発表
 1. 三澤園子. 「Crow-Fukase 症候群の治療: 過

- 去・現在・未来」第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会
2. 三澤 園子、澁谷 和幹、関口 縁、三津間 さつき、岩井 雄太、渡辺 慶介、磯瀬 沙希里、大森 茂樹、桑原 聡.
「POEMS 症候群におけるサリドマイド・デキサメタゾン療法の長期予後」第 25 回日本神経免疫学会
 3. 桑原 聡、三澤園子、澁谷和幹、関口 縁.
「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 平成 25 年度班会議
 4. 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
 5. 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
 6. 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
 7. 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
 8. 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
 9. 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 平成 24 年度 班会議
 10. 稲田大悟『急性脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法の多施設前向き比較対照試験:投与後 1 年経過例の解析』第 53 回関東整形災害外科学会. 平成 25 年 3 月 28 日-29 日 マロニエプラザ 栃木県宇都宮市
 11. 神谷光史郎『急性脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法の効果—メチルプレドニゾロン大量投与療法との比—』第 53 回関東整形災害外科学会. 平成 25 年 3 月 28 日-29 日 マロニエプラザ 栃木県宇都宮市
 12. Taigo Inada, Masashi Yamazaki, Satoshi Maki, Masao Koda. Multicenter prospective controlled clinical trial of G-CSF neuroprotective therapy for acute spinal cord injury: Results of the 1-year follow-up. The 29th annual meeting CSRS-ES. May 30-31, 2013 Bordeaux, France(Abstract p37)
 13. Koshiro Kamiya, Masao Koda, Mitsutoshi Ota. Granulocyte colony-stimulating factor-mediated neuroprotective therapy for acute spinal cord injury: A comparison with the high-dose methylprednisolone therapy. The 29th annual meeting CSRS-ES. May 30-31, 2013 Bordeaux, France(Abstract p43)
 14. Taigo Inada, Masashi Yamazaki, Mitsutoshi Ota, M Koda. G-CSF increases the number of CD34+ cells in acute spinal cord injury and compressive myelopathy patients. The 29th annual meeting CSRS-ES. May 30-31, 2013 Bordeaux, France. (Abstract p59)
 15. Kei Kato, Masao Koda, Takeo Furuya, Masashi Yamazaki. Granulocyte colony-stimulating factor reduces neuropathic pain associated with compression

- myelopathy: A phase I and IIa clinical trial. The 29th annual meeting CSRS-ES. May 30-31, 2013 Bordeaux, France(Abstract p60)
16. Koshiro Kamiya, Masao Koda, Mitsutoshi Ota. Granulocyte colony-stimulating factor-mediated neuroprotective therapy for acute spinal cord injury: a comparison with the high-dose methylprednisolone therapy. The 29th annual meeting CSRS-ES. May 30-31, 2013 Bordeaux, France(Abstract p77)
 17. Kamiya Koshiro, Koda Masao, Maki Satoshi. Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor does not affect the coagulation system in patients with acute spinal cord injury and acute worsening of compression myelopathy. The 29th annual meeting CSRS-ES. May 30-31, 2013 Bordeaux, France(Abstract p92)
 18. Koshiro Kamiya, Masao Koda, Takeo Furuya. Preoperative Neuroprotective therapy using G-CSF for a severely obese young patient with worsening thoracic myelopathys because of OPLL followed by weight loss treatment – a case report. The 29th annual meeting CSRS-ES. May 30-31, 2013 Bordeaux, France(Abstract p92)
 19. Koshiro Kamiya, Masashi Yamazaki, Akihiko Okawa, Takeo Furuya, Hiroshi Takahashi, Kei Kato, Taigo Inada, Mitsutoshi Ota, Satoshi Maki, Yasuo Ito, Kazuhisa Takahashi, Masao Koda. Neuroprotection using granulocyte colony-stimulating factor for acute spinal cord injury: A comparison with the high-dose methylprednisolone therapy. ISCOS 2013 52nd Annual Meeting. Oct 28-30, 2013 Istanbul, Turkey(Abstract p94)
 20. Taigo Inada, Masashi Yamazaki, Akihiko Okawa, Takeo Furuya, Hiroshi Takahashi, Kei Kato, Koshiro Kamiya, Satoshi Maki, Mitsutoshi Ota, Kota Suda, Yasuo Ito, Takayoshi Ueta, Kazuhisa Takahashi, Masao Koda. Multicenter prospective controlled clinical trial of neuroprotective therapy using G-CSF for acute spinal cord injury: Results of the one year follow-up. ISCOS 2013 52nd Annual Meeting. Oct 28-30, 2013 Istanbul, Turkey(Abstract p123)
 21. Masao Koda, Kei Kato, Taigo Inada, Koshiro Kamiya, Masashi Yamazaki, Chikato Mannoji, Masayuki Hashimoto, Akihiko Okawa, Mitsutoshi Ota, Satoshi Maki, Takeo Furuya. Effects of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) on spinal cord Injury-Induced neuropathic pain in rats. ISCOS 2013 52nd Annual Meeting. Oct 28-30, 2013 Istanbul, Turkey(Abstract p159)
 22. Koshiro Kamiya, Masashi Yamazaki, Akihiko Okawa, Takeo Furuya, Hiroshi Takahashi, Kei Kato, Taigo Inada, Mitsutoshi Ota, Satoshi Maki, Yasuo Ito, Kazuhisa Takahashi, Masao Koda. Neuroprotective Therapy using Granulocyte Colony-stimulating Factor for Acute Spinal Cord Injury: A Comparison with the High-dose Methylprednisolone Therapy. The 41st Annual Meeting CSRS. Dec 4-7, 2013 Los Angeles, CA(Abstract p138)
 23. 國府田 正雄, 古矢 丈雄, 佐久間 毅, 高橋 宏, 加藤 啓, 稲国 大悟, 神谷 光史郎, 大田 光俊, 牧 聡, 大河 昭彦, 高橋 和久, 須田 浩太, 伊藤 康夫, 植田 尊, 山崎 正志『脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)による神経保護療法』第 42 回日本脊椎脊髄病学会. 平成 25 年 4 月 25-27 日 沖縄コンベンションセンター. Journal of Spine Research 4(3):206, 2013
 24. 加藤 啓, 山崎 正志, 國府田 正雄, 古矢

- 丈雄, 神谷 光史郎, 稲田 大悟, 牧 聡, 大田光俊, 大河 昭彦, 高橋 和久『圧迫性脊髄症に伴う脊髄障害性疼痛に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)神経保護療法の効果—臨床試験例による解析—』第 42 回日本脊椎脊髄病学会. 平成 25 年 4 月 25-27 日 沖縄コンベンションセンター. *Journal of Spine Research* 4(3):778, 2013
25. 神谷 光史郎, 山崎 正志, 大河 昭彦, 古矢 丈雄, 高橋 宏, 加藤 啓, 稲田 大悟, 牧 聡, 大田 光俊, 伊藤 康夫, 國府田 正雄, 高橋和久『急性脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法の医師主導型自主臨床試験:メチルプレドニゾロン大量投与療法との比較』第 42 回日本脊椎脊髄病学会. 平成 25 年 4 月 25-27 日 沖縄コンベンションセンター. *Journal of Spine Research* 4(3):457, 2013
26. 稲田 大悟, 山崎 正志, 大河 昭彦, 古矢 丈雄, 高橋 宏, 加藤 啓, 神谷 光史郎, 須田 浩太, 伊藤 康夫, 植田 尊蕃, 國府田 正雄, 高橋 和久『急性脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法の多施設前向き比較対照試験:投与後 1 年経過例の解析』第 42 回日本脊椎脊髄病学会. 平成 25 年 4 月 25-27 日 沖縄コンベンションセンター. *Journal of Spine Research* 4(3):457, 2013
27. 加藤 啓, 國府田 正雄, 山崎 正志, 古矢 丈雄, 稲田 大悟, 神谷 光史郎, 牧 聡, 大田光俊, 橋本 将行, 萬納寺 誓人, 大河 昭彦, 高橋 和久『脊髄損傷後慢性神経障害性疼痛(Below-levelpain)に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の効果—基礎研究による解析—』第 42 回日本脊椎脊髄病学会.平成 25 年 4 月 25-27 日 沖縄コンベンションセンター. *Journal of Spine Research* 4(3):730, 2013
28. 神谷 光史郎, 山崎 正志, 大河 昭彦, 古矢 丈雄, 加藤 啓, 稲田 大悟, 牧 聡, 大田 光俊, 國府田 正雄, 高橋和久『G-CSF 神経保護療法の凝固系への影響:急性脊髄損傷および圧迫性脊髄症急性増悪例に対する検討』第 42 回日本脊椎脊髄病学会. 平成 25 年 4 月 25-27 日 沖縄コンベンションセンター. *Journal of Spine Research* 4(3):778, 2013
29. 稲田 大悟, 山崎 正志, 大河 昭彦, 古矢 丈雄, 加藤 啓, 神谷 光史郎, 牧 聡, 大田 光俊, 國府田 正雄, 高橋和久『G-CSF 神経保護療法における末梢血中への骨髄由来幹細胞の動員:医師主導型自主臨床試験例での解析』第 42 回日本脊椎脊髄病学会. 平成 25 年 4 月 25-27 日 沖縄コンベンションセンター. *Journal of Spine Research* 4(3):778, 2013
30. 加藤 啓, 山崎 正志, 國府田 正雄, 古矢 丈雄, 神谷 光史郎, 稲田 大悟, 牧 聡, 大田光俊, 大河 昭彦, 高橋 和久『脊髄損傷後慢性神経障害性疼痛に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)神経保護療法の効果—臨床試験例の解析—』第 42 回日本脊椎脊髄病学会.平成 25 年 4 月 25-27 日 沖縄コンベンションセンター. *Journal of Spine Research* 4(3):779, 2013
31. 山崎 正志, 高橋 宏, 古矢 丈雄, 藤由 崇之, 國府田 正雄, 須田 浩太, 伊藤 康夫, 植田 尊善, 高橋和久『急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を用いた神経保護療法—医師主導型自主臨床試験—』第 86 回日本整形外科学会学術総会.平成 25 年 5 月 23-26 日 リーガロイヤルホテル広島.日整会誌 87 (2) :S22, 2013
32. 加藤 啓, 國府田 正雄, 山崎 正志, 古矢 丈雄, 神谷 光史郎, 稲田 大悟, 大河 昭彦,高橋 和久『脊髄損傷後神経障害性癱痛に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の除痛効果の解析』第 86 回日本

- 整形外科学会学術総会.平成 25 年 5 月 23-26 日 リーガロイヤルホテル広島.日
 整会誌 87 (2) : S241, 2013
33. 高橋宏, 国府田正雄, 橋本将行, 大河昭彦,
 古矢丈雄, 加藤啓, 稲田大悟, 神谷光史
 郎,山崎正志, 高橋和久『脊髄損傷に対する
 G-CSF 動員末梢血幹細胞移植脊治療の開
 発』第 86 回日本整形外科学会学術総会.
 平成 25 年 5 月 23-26 日 リーガロイヤル
 ホテル広島.日整会誌 87 (2) : S286, 2013
34. 高橋 宏, 山崎 正志, 大河 昭彦, 古矢
 丈雄, 加藤 啓, 稲田 大悟, 神谷 光史
 郎, 藤由 崇之, 國府田 正雄, 高橋 和
 久『急性脊髄損傷に対する G-CSF 神経保
 護療法の多施設前向き比較対象臨床試験
 —投与後 1 年経過例の解析—』第 86 回日
 本整形外科学会学術総会.平成 25 年 5 月
 23-26 日 リーガロイヤルホテル広島.日
 整会誌 87 (3) : S646, 2013
35. 高橋 宏, 山崎 正志, 大河 昭彦, 古矢
 丈雄, 加藤 啓, 稲田 大悟, 神谷 光史
 郎, 佐久間 毅, 伊藤 康夫, 国府田 正
 雄, 高橋 和久『急性脊髄損傷に対する
 G-CSF 神経保護療法の有効性と安全性—
 チルプレドロニゾロン大量投与療法との
 比較』第 86 回日本整形外科学会学術総会.
 平成 25 年 5 月 23-26 日 リーガロイヤル
 ホテル広島.日整会誌 87(3):S646,2013
36. 古矢 丈雄, 山崎 正志, 佐久間 毅,
 國府田 正雄, 大河 昭彦, 加藤 啓,
 神谷 光史郎, 稲田 大悟, 牧 聡,
 大田 光俊, 高橋 和久『圧迫性脊髄症
 急性増悪例に対する G-CSF 神経保護療法
 の成績—疾患・病態による治療効果の差
 異について—』第 86 回日本整形外科学会学
 術総会.平成 25 年 5 月 23-26 日 リーガロ
 イヤルホテル広島.日整会誌 87(3) :S652,
 2013
37. 古矢 丈雄, 國府田 正雄, 高橋 宏, 稲
 田 大悟, 神谷 光史郎, 須田 浩太, 伊
 藤 康夫, 植田 尊善, 高橋 和久, 花岡
 英紀, 山崎 正志『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 これまでの知見と今後の展望』第
 28 回日本整形外科基礎学術集会.平成 25
 年 10 月 17-18 幕張メッセ国際会議場.日
 整会誌 87(8) : S1286, 2013
38. 加藤 啓, 國府田 正雄, 古矢 丈雄, 稲
 田 大悟, 神谷 光史郎, 大田 光俊, 牧
 聡, 萬納寺 誓人, 橋本 将行, 大河 昭
 彦, 高橋 和久, 山崎 正志『脊髄損傷後
 慢性神経障害性疼痛(below-level pain)に
 対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の
 効果 基礎研究による解析』第 28 回日本整
 形外科基礎学術集会.平成 25 年 10 月 17-18
 幕張メッセ国際会議場.日整会誌 87(8) :
 S1433, 2013
39. 國府田 正雄, 加藤 啓, 稲田 大悟, 神
 谷 光史郎, 大田 光俊, 牧 聡, 古矢 丈
 雄, 萬納寺 誓人, 橋本 将行, 大河 昭
 彦, 高橋 和久, 山崎 正志『ラット坐骨
 神経慢性絞扼損傷モデルに対する顆粒球
 コロニー刺激因子の治療効果』第 28 回日
 本整形外科基礎学術集会.平成 25 年 10 月
 17-18 幕張メッセ国際会議場.日整会誌
 87(8) : S1617, 2013
40. 國府田 正雄, 古矢 丈雄, 稲田 大悟,
 神谷 光史郎, 大田 光俊, 牧 聡, 山崎
 正志『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:自主臨
 床試験の成績と今後の展望』第 48 回日本
 脊髄障害医学会.平成 25 年 11 月 14-15 日
 アクロス福岡(抄録集 P.94)
41. 加藤 啓, 國府田 正雄, 古矢 丈雄, 稲
 田 大悟, 神谷 光史郎, 山崎 正志『脊
 髄損傷後慢性神経障害性疼痛に対する顆

- 粒球コロニー刺激因子の効果 臨床試験例の解析』第 48 回日本脊髄障害医学会. 平成25年11月14-15日 アクロス福岡(抄録集 P.169)
42. 大田 光俊, 國府田 正雄, 古矢 丈雄, 稲田 大悟, 高橋 宏, 山崎 正志『急性期脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法の治療効果に寄与する諸因子の解析』第 48 回日本脊髄障害医学会.平成 25 年 11 月 14-15 日 アクロス福岡 (抄録集 P.241)
 43. 牧 聡, 國府田 正雄, 神谷 光史郎, 稲田 大悟, 古矢 丈雄, 山崎 正志『頸髄症急性増悪例に対する顆粒球コロニー刺激療法を用いた神経保護療法の予後因子』第 48 回日本脊髄障害医学会.平成 25 年 11 月 14-15 日 アクロス福岡 (抄録集 P.241)
 44. 中村洋介, 萩原章, 熊谷健, 山本修一. 網膜色素変性に対する UF-021 投与終了 2 年後の視機能変化. 2013.4.4-7 第 117 回日本眼科学会総会、東京
 45. Nakamura Y, Hagiwara K, Kumagai K, Yamamoto S. Changes in Visual Function during 2-year Follow-up after UF-021 Therapy. 2013.5.5-9, The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting, Seattle, USA
 46. 熊谷健, 中村洋介, 萩原章, 山本修一. OCT を用いた網膜色素変性における白内障術後視機能の予測. 2013.10-31-11.3 第 67 回日本臨床眼科学会、横浜
 47. Nakamura Y, Kumagai K, Yamamoto S. Review of Visual Function in Retinitis Pigmentosa Complicated with Cystoid Macular Edema. 2013.12.6-8 The 8th Asia Pacific Vitreo Retinal Society Annual Meeting, Nagoya
 48. Fujikawa, A., Kunii, N., Horinaka, A., Makita, Y., Uchida, R., Ihara, F., Motohashi, S., Okamoto, Y., and Nakayama, T. Phase I/II clinical study of α -galactosylceramide-pulsed antigen presenting cells as adjuvant immunotherapy for patients with head and neck mucosal malignant melanoma after carbon ion radiotherapy. 第 42 回日本免疫学会総会学術集会, 千葉市, 2013 年 12 月 11-13 日
 49. 中山俊憲, 本橋新一郎, 國井直樹, 岡本美孝. 抗腫瘍免疫機構の最先端 第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会, 仙台市, 2013 年 10 月 16-19 日
 50. 伊藤俊広, 平原潔, 本橋新一郎, 矢野郁也, 中山俊憲. BCG-LM による好酸球活性化の抗腫瘍効果 第 72 回日本癌学会学術総会, 横浜市, 2013 年 10 月 3-5 日
 51. Motohashi, S., Kunii, N., Taniguchi, M., Yoshino, I., Okamoto, Y., and Nakayama, T. NKT cell-targeting therapy for lung cancer and head and neck cancer. 7th International symposium on CD1 and NKT cells. Tours France, September 13-17, 2013
 52. 中山俊憲, 本橋新一郎, 國井直樹, 岡本美孝. NKT 細胞免疫系をターゲットにしたがんの免疫細胞治療—10 年間の臨床研究の成果と今後の展望— 第 17 回日本がん免疫学会総会, 宇部市, 2013 年 7 月 3-5 日
 53. 藤川陽, 國井直樹, 櫻井大樹, 長谷川安都佐, 鎌田正, 溝江純悦, 岡本美孝, 本橋新一郎, 中山俊憲. 炭素イオン線治療後の頭頸部粘膜悪性黒色腫患者に対する α -ガラクトシルセラミドパルス抗原提示細胞を用いたアジュバント免疫治療に関する第 I/II 相臨床研究 第 17 回日本がん免疫学会総会, 宇部市, 2013 年 7 月 3-5 日
 54. Motohashi, S. NKT cell-targeting therapy for lung cancer. Current and Future Trends in Genome-based Immunity, Infection and Cancer, 東京, 2013 年 1 月 28 日

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

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り、本邦での患者数は約 300-400 例と推定される。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。

平成 25 年度は臨床試験の開始準備を進め、平成 25 年 7 月より、医師主導治験として「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」を開始し、5 例登録（目標症例数 5-10 例）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) 医師主導治験の開始・運営
- (2) サリドマイド療法の長期成績の検討

(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

平成 25 年度は、医師主導治験「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 の安全性・有効性に関する試験」を 7 月より開始した。また、今後の POEMS 症候群に対する新規治療戦略の方向性を検討するため、自主臨床試験として行っている本症候群に対するサリドマイド療法の長期成績(2006-2013 年)をまとめた。

(1)医師主導治験の開始・運営 (資料Ⅱ-1-1、Ⅱ-1-2)

本研究課題の主題である医師主導治験「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」を以下のスケジュールで進めた。

【医師主導治験開始～運営の過程（平成 25 年度）】

4 月 23 日 PMDA 薬事戦略相談 対面助言
6 月 17 日 IRB 承認
7 月 4 日 治験開始（目標症例数 5-10 例）
8 月 7 日 第 1 例目 登録
9 月 26 日 第 2 例目 登録
11 月 27 日 第 3 例目 登録
平成 26 年 1 月 8 日 第 4 例目 登録
平成 26 年 1 月 22 日 第 5 例目登録

重篤有害事象 脳梗塞 1 件

なお、治験薬提供者との安全性情報共有を目的として、大学病院臨床試験アライアンス安全性情報システム（U-STARS）を利用し情報伝達を図った（資料Ⅱ-2-3、Ⅱ-2-4）。

【医師主導治験概要】

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 の安全性・有効性に関する試験

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 の安全性と有効性を明らかにする。

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）

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・24 時間心電図モニターで、臨床的に問題となる異常所見がない者かつ重症で医学的に重大又は内科的治療を要する高度の徐脈のない者。

(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る、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（ただし β 遮断薬は除く）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

目標症例数：5-10 例

評価項目：

(1) 主要評価項目

【安全性】

FPF300 投与中の有害事象

幹細胞採取

(2) 副次評価項目

【有効性】

24 週後の血清 VEGF 減少率

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（SF-36）

治療完遂率

治験実施期間：

2013 年 7 月 4 日 - 2016 年 8 月 31 日

(3) サリドマイド療法の長期成績の検討

今後の新規治療の臨床試験を計画するにあたり、2006 年より継続しているサリドマイドの維持投与の長期治療成績について検討した。

長期成績の検討により、以下の点が明らかになった。

- ① サリドマイド治療による本症候群の 5 年生存率：61%
- ② サリドマイド不応（6 ヶ月時点）：41%

- ③ サリドマイドの治療効果判定までの期間：6 ヶ月

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 と議論し、今年度治験計画届を提出し、5 例の登録を重ねた。なお、本治験は、プロジェクトマネジメント、モニタリング、症例登録、データマネジメント、統計解析業務を千葉大 ARO で実施しており、ARO によるプロジェクト管理型医師主導治験として順調に進めている。

また、サリドマイド療法の長期成績の結果から、約 40%存在するサリドマイド不応例の予後改善には、新規治療の探索が必要であること、サリドマイド治療開始から 6 ヶ月の時点で切り替えを検討すべきであることが明確になった。また、サリドマイド前治療歴を有する移植後の再発例においても、蓄積毒性の観点からサリドマイド再開が困難な症例もある。そのため、再発例における新規治療選択肢の探索も緊急の課題であると考えられた。

E. 結論

今年度は薬事戦略相談を実施し治験実施計画書の妥当性を議論し、治験計画届を提出、治験を開始した。症例登録を順調に重ね、5 例の登録に至った。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。次年度は 5 例のカットオフデータを集計し、データ固定、解析報告書、総括報告書の作成を行う予定である。