

別紙（1）

他の面談出席者と所属部署名

- 筑波大学医学医療系 整形外科 山崎 正志
- 千葉大学医学部附属病院 整形外科 國府田 正雄
- 千葉大学医学部附属病院 整形外科 古矢 丈雄
- 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 花岡 英紀
- 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 永井 榮一
- 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 佐藤 泰憲
- 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 國信 亜美
- 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 黄野 麻子
- 協和発酵キリン株式会社 製品ポートフォリオ戦略部 がん分野戦略グループ
大橋 裕

別紙 (2)

[質問事項]

表題	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、プラセボ対照、単盲検並行群間比較試験
----	---

【本質問に至った背景及び目的】

• 急性脊髄損傷とその治療の現状

脊髄損傷は、主として脊柱に強い外力が加わることにより脊椎の構造が破綻し、脊髄が損傷を受ける病態である。(一般に受傷後数日以内とされる)急性期の脊髄損傷を急性脊髄損傷と呼ぶ。脊髄損傷は本邦で年間約 4000 人が受傷、その疾患の難治性により、現在の累計患者総数は 10 万人以上といわれている^{1,2}。外傷により脊髄が損傷されると、四肢の運動・感覚麻痺および膀胱・直腸機能障害など種々の症状を呈する。現在の医学では損傷した脊髄そのものを復元させることは不可能とされ、治療法は脱臼・骨折した脊椎を整復・固定して安定化させる手術と、残存した機能を最大限に活用するためのリハビリテーションのみが行われているのが現状である。

過去の実験的研究から脊髄損傷急性期の病態には一次損傷と二次損傷があることが知られている³。一次損傷とは損傷自体、すなわち外力による機械的な損傷であり、その程度は受傷の機転・外力の大きさにより規定されているため予防以外にこれを阻止する方法はない。これに対して二次損傷とは一次損傷により惹起される生体の反応によって組織障害が拡大するプロセスであり各種治療の主たるターゲットとなりうる病態である。すなわち治療により二次損傷を抑制して組織障害を最小限に食い止めることで、機能予後を得られうる最大限に改善することが可能と考えられている³。

急性脊髄損傷の治療として、現在、我が国で唯一保険適応されている薬剤はメチルプレドニゾロンである。メチルプレドニゾロンの大量投与療法はリン脂質の過酸化防止、膜安定化、カルシウムイオンで活性化される酵素の抑制などを介して二次損傷を軽減する効果があるとされる。本邦でも 1997 年より急性脊髄損傷の治療薬として認可され、現在も使用されている⁴。しかし、近年その効果を疑問視する報告が散見され、さらに呼吸器、消化器系への副作用が高率に発生するため、脊髄損傷に対する使用が避けられる傾向にある^{5,6,7}。我が国の脊髄外科学会にて編集されたガイドライン「脊椎脊髄損傷治療・管理のガイドライン」では、メチルプレドニゾロンの大量投与療法は「合併症を考慮して決定することが望ましい」との記載にとどまった⁸。また本年発刊された、Neurosurgery 誌に掲載の 2012 年版米国神経外科学会脊髄損傷治療ガイドラインでは「ステロイドは推奨されない」と明記された⁹。これらの状況より鑑みて、メチルプレドニゾロンの大量投与療法はもはや我が国においても脊髄損傷の標準治療とはいえない。

• 本試験の経緯

顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF、一般名：フィ

ルグラスチム)は血球系に作用する増殖因子であり、顆粒球系細胞の分化・増殖・生存促進などの作用を有する^{10, 11}。本邦では、白血球減少症に対して、また末梢血幹細胞移植ドナーに対して造血幹細胞の末梢血への動員のための投与が臨床的に行われている。中枢神経系においては、骨髄細胞を脳・脊髄中へ動員する作用や¹²、脳卒中モデルに対する神経保護作用¹³などが疾患動物モデルで報告されており、海外では脳梗塞に対する臨床試験が報告されている¹⁴。これらの報告から、我々はG-CSFが損傷脊髄に対しても神経保護作用を有するという仮説を立てた。そしてこの仮説を実証するため、我々はラットおよびマウスの脊髄損傷モデルにG-CSFの投与を行ったところ、投与後に後肢機能が有意に改善する結果を得た。さらに我々は、G-CSFの損傷脊髄に対する作用機序について検討を進めた。現在までに得られたデータから、①G-CSFにより動員された骨髄由来幹細胞が脊髄損傷部に生着する¹⁵、②直接的に神経細胞死を抑制する¹⁶、③oligodendrocyteの細胞死を抑制し髄鞘を保護する¹⁷、④炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-1 β)発現を抑制する¹⁷、⑤血管新生を促進する¹⁸、という効果を明らかにした。これらのデータから、G-CSFが急性脊髄損傷において神経保護作用を有する可能性が示唆された^{19, 20}。

我々は急性脊髄損傷患者に対するG-CSFの臨床試験を千葉大学医学部附属病院の治験審査委員会に申請し、平成20年3月に承認され、平成20年6月より安全性・有効性確認を主目的とする医師主導型自主臨床試験を開始した²¹。このプロジェクトは、平成20～22年度の厚生労働科学研究費補助金(H20-臨床研究-一般-013)の交付を受けた。平成20～21年度に安全性評価を主目的とする臨床試験Phase I/IIaを施行した。この試験デザインはオープンラベル用量漸増試験で、コントロールを設定しないものである。第一段階として5例にG-CSFとして5 μ g/kg/日を連続5日間経静脈点滴静注投与し、第二段階として12例に10 μ g/kg/日を連続5日間点滴静注投与した。その結果、血液所見において投与期間中に白血球数の有意な上昇を認めたが投与終了後速やかに投与前の値に戻り、また、重篤な有害事象の発生を認めることはなく、急性脊髄損傷患者および圧迫性脊髄症急性増悪患者におけるG-CSF投与の安全性を確認した。また、全例で程度の差はあるものの運動、感覚麻痺の改善を認めた^{21, 22}。この結果から、G-CSFの急性脊髄損傷患者および圧迫性脊髄症急性増悪患者に対する投与は安全であり、至適投与量・投与期間・投与方法は10 μ g/kg/日・5日間・経静脈点滴静注投与と判断した^{21, 22}。

しかし急性脊髄損傷では、受傷時の損傷の程度(一次損傷の程度)により神経症状の改善の程度が異なる。また、急性脊髄不全損傷では自然経過においても神経症状の改善がある程度得られるため、G-CSF投与が有意に神経症状の改善をもたらしたか否かの評価は明らかでない。そこで引き続き我々は、G-CSF神経保護療法の有効性を検証するため、平成21～22年度に多施設前向き・非ランダム化・非盲検化比較対照試験(早期Phase IIb臨床試験)を施行した。この試験では、G-CSFの投与量・投与期間を、前段階のPhase I/IIa臨床試験の結

果から、 $10\mu\text{g/kg/日}$ の5日間連続投与とし、対象を頸髄損傷患者に限定した。さらに、G-CSFを投与せずに同様の治療を行う対照群との比較を行った。2009年8月以降、急性期頸髄損傷患者(受傷後48時間以内)を試験に登録し、G-CSF群(G-CSF $10\mu\text{g/kg/日}$ を連続5日間点滴静注)および対照群(G-CSF投与なし)に施設ごとに振り分けた(千葉大医学部附属病院で加療の症例にはG-CSFを、他施設で加療の症例には通常治療を行った)。G-CSF群19例、対照群26例が3ヵ月以上観察可能であった。受傷時、受傷後3ヵ月時のAmerican Spinal Injury Association (ASIA)スコア(運動:0~100点、痛覚:0~112点)およびASIA Impairment Scale (AIS)(A:完全麻痺、B:感覚のみ残存、C:運動不全麻痺 MMT3未満、D:運動不全麻痺 MMT3以上、E:正常の5段階評価)を評価し、ASIA運動・痛覚スコア改善点数を算出した。AISで1段階以上の改善を認めた例がG-CSF群で11(57.9%)、対照群で9例(34.6%)であった。ASIA運動スコア獲得点数はG-CSF群で 26.1 ± 18.9 、対照群で 12.2 ± 14.7 であり、G-CSF群で有意に運動麻痺の改善を認めた($p<0.01$)²³。さらに、1年間経過観察が可能であった症例につき検討したところ、やはりG-CSF群において有意なASIA運動スコアの改善を認めた²⁴。この結果から、G-CSF神経保護療法は急性脊髄損傷患者における脊髄麻痺の改善を促進させる効果を有すると考えられ、G-CSFが急性脊髄損傷に対する新たな治療薬となり得る可能性が示された。

今後は脊髄損傷に対するG-CSFの有効性のエビデンスを高めるべく、対象を重度不全麻痺脊髄損傷患者に絞ったランダム化プラセボ対照単盲検比較試験を計画している。

・ 本試験の目的と必要性

本臨床試験の目的は、急性脊髄損傷に対するG-CSFを用いた神経保護療法を確立することである。現在、脊髄損傷に対する有効な治療薬がないため、本試験にて有効な治療法が確立できれば、麻痺に苦しんでいる患者にとって大きな福音になると考えられる。

【質問事項】

1. 開発スケジュールの妥当性

本臨床試験の開発スケジュールの妥当性につき確認したい。

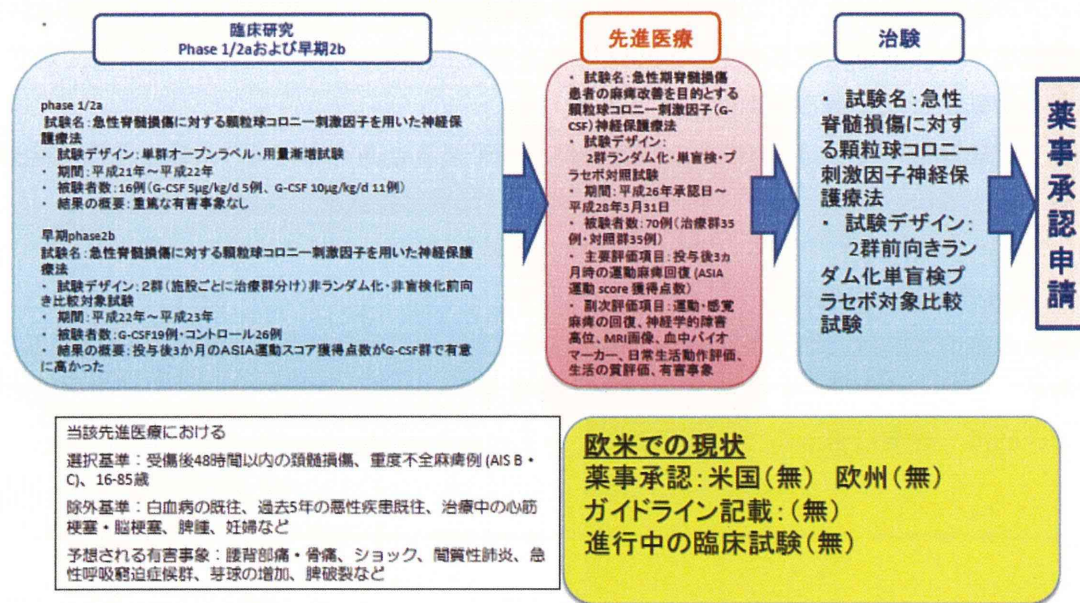
先進医療 B の後に医師主導治験を行うというロードマップの妥当性

先進医療 B の後に医師主導治験を行うというロードマップの妥当性

薬事承認申請までのロードマップ(治験)

試験薬または試験機器：顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF; 製品名：グラン®)

先進医療での適応疾患：急性脊髄損傷



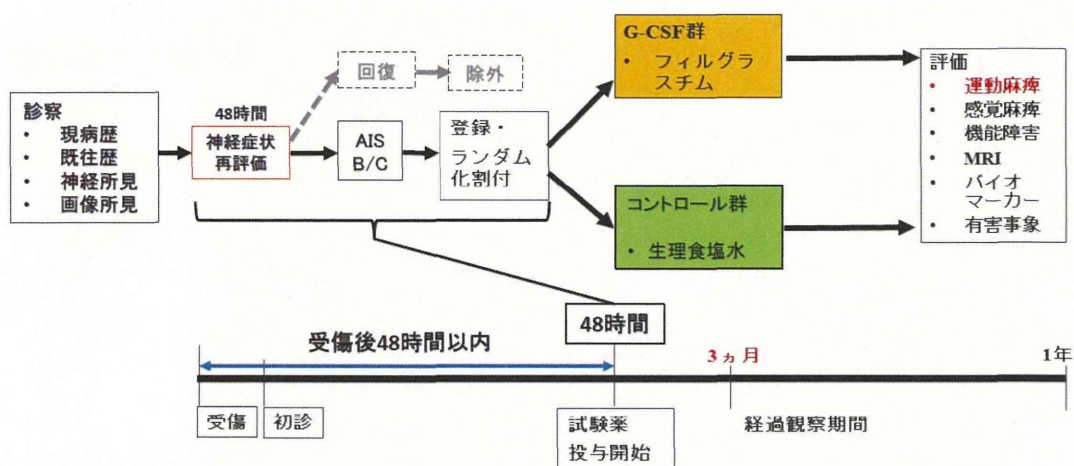
現在我々が考えている本試験のロードマップを示す。現在までの自主臨床試験の結果をもとに先進医療を申請、先進医療にて有効性を示すデータが得られたのちに医師主導治験を行い、最終的に薬事承認申請を目指すというものである。

協和発酵キリンと協議し、先進医療承認を条件に薬剤の無償提供の確約が得られている。現在までの自主臨床試験のデータだけではバイアスが否定できない・信頼性が不十分であること、後述するいくつかの評価項目につき検討する必要があることから、先進医療を行った上で医師主導治験に進みたいと考えている。この開発戦略の妥当性について確認したい。

2. 試験デザインの妥当性

- ① 急性脊髄損傷患者を対象とした試験における対象集団（選択・除外基準）の妥当性について確認したい
- ② ランダム化・プラセボ対照・単盲検試験という本試験のデザインの妥当性
- ③ 評価項目の妥当性

試験のフローチャート



① 対象集団（選択・除外基準）の妥当性について確認したい

- 対象集団（選択・除外基準）

【選択基準】

対象患者：以下の条件を全て満たす患者を対象とする。

- (1) 受傷後 48 時間以内の頸髄損傷患者
- (2) 受傷後 48 時間（±2 時間）時に神経症状を評価し重症度が、American Spinal injury association impairment scale (AIS) B（運動完全麻痺、感覚は残存）または C（運動不全麻痺、非実用的なレベルの麻痺）と判定されたもの
- (3) 損傷脊椎レベルが C3/4 から C6/7 の患者
- (4) 性別：不問
- (5) 年齢：16 歳- 85 歳
- (6) 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の

自由意思による文書同意が得られた患者（ただし書字困難な患者においては代筆可とする）

(7) 1年間の通院が可能な患者

設定根拠

- ・ 診断基準に基づいて作成
- ・ これまでに行われた早期 Phase IIb 臨床試験で G-CSF の安全性及び有効性が確認されたため。
- ・ 判断能力のある患者に限定するため
- ・ ヘルシンキ宣言の倫理的原則に遵守して試験を実施するため設定した
- ・ 本試験を完遂出来ると考えられる患者を対象とするため設定した

【除外基準】

- (1) 受傷後 48 時間（±2 時間）時の神経症状評価にて、重症度が AIS で D（運動不全麻痺、実用的なレベルの麻痺）に回復したと判定されたもの。
- (2) 本剤の成分に過敏症の患者
- (3) 白血病など造血系悪性疾患の既往をもつ患者
- (4) 過去 5 年以内の悪性疾患の既往をもつ患者
- (5) 心筋梗塞・狭心症の治療を受けている患者
- (6) 血栓・塞栓症の既往またはその傾向を持つ患者
- (7) 脾腫のある患者
- (8) 意識障害を有する患者
- (9) 妊娠中、妊娠の可能性のある、妊娠を希望している、あるいは授乳中である女性
- (10) 脳梗塞など神経症状評価に影響を及ぼしうる神経疾患を併発している患者
- (11) 同意取得前にフィルグラスチム（G-CSF）、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(MPSS)の投与を受けた患者
- (12) 試験期間中に急激な悪化が予測される患者
- (13) 重篤な合併症を有する患者
- (14) その他、試験責任（分担）医師が被験者として不相当と判断した患者

② ランダム化・プラセボ対照・単盲検試験という本試験のデザインの妥当性

上述したように本邦で唯一の脊髄損傷に対する薬物療法であるステロイド大量療法については否定的な見解が主流になっていることから本試験ではプラセボとして生理食塩水を使用しても倫理的に問題ないと考えている。

G-CSF 投与により白血球が著明に増加し、担当医は採血結果にて容易に G-CSF 投与したことが判明してしまう。また G-CSF 投与時には安全性の面より白血球数に応じて投与量の調整を要することがある（下表参照）。このため、担当医は速やかに採血結果を判定しなくてはならない。これらの点から、多施設で試験を行うにあたり、（とくに市中病院では）二重盲検試験は現実的には実施困難であろうと考え、患者だけが盲検になる単盲検試験のデザインとした。

試験薬の減量または投与中止基準

白血球	50,000/ μ L 以上	50% 減量
	75,000/ μ L 以上	投与中止
血小板	100,000/ μ L 以下	50% 減量
	50,000/ μ L 以下	投与中止
骨痛	自制不能	50% 減量
	24 時間後改善されなければ、	投与中止
頭痛	自制不能	50% 減量
	24 時間後改善されなければ、	投与中止
吐き気	経口による飲食物摂取不可能	投与中止
嘔吐	24 時間で 2-5 回嘔吐	50%減量
	24 時間で 6 回以上嘔吐	投与中止
身体反応	痛みもしくは腫れを伴う炎症・静脈炎	50% 減量
	24 時間後改善されなければ、	投与中止

③ 評価項目の妥当性

主要評価項目

- ①運動麻痺の推移：投与後 3 ヶ月の時点での運動麻痺の推移を American Spinal Injury Association (ASIA) 運動 score の変化量を用いて評価する
 Δ ASIA motor (3Mo) = ASIA motor (3Mo) - ASIA motor (0Mo)

設定根拠：過去に報告のある脊髄損傷の臨床試験ではいずれも主要評価項目は ASIA score であったことから、本試験でも ASIA motor score を主要評価項目としている。

現在までの自主臨床試験（多施設前向き・非ランダム化・非盲検比較対照試験）の結果、受傷後 3 か月時の ASIA motor score 獲得点数が有意に改善され、その効果は受傷後 1 年のフォロー時にも保たれていた。このことから、受傷後 3 か月時での効果判定が妥当であ

ろうと考えた。

副次的評価項目

- ①運動麻痺の推移：投与後1週間の時点での運動麻痺の推移を American Spinal Injury Association (ASIA) 運動 score の変化量を用いて評価する
 $\Delta \text{ASIA motor (1W)} = \text{ASIA motor (1W)} - \text{ASIA motor (0W)}$
- ②感覚麻痺の推移：投与後1週間および3ヵ月の時点での感覚麻痺の推移を American Spinal Injury Association (ASIA) 痛覚 score の変化量を用いて評価する
 $\Delta \text{ASIA pinprick (3Mo)} = \text{ASIA pinprick (3Mo)} - \text{ASIA pinprick (0Mo)}$
 $\Delta \text{ASIA pinprick (3W)} = \text{ASIA pinprick (3W)} - \text{ASIA pinprick (0W)}$
- ③麻痺による機能障害の程度：投与後3ヵ月の時点での麻痺による機能障害の程度を ASIA impairment scale (AIS)分類の5段階に分けて評価
- ④神経学的損傷高位 (neurological level of injury: NLI)
- ⑤脊髄 MRI 画像
- ⑥血中リン酸化ニューロフィラメント重鎖値
- ⑦Spinal cord independence measure (SCIM)
- ⑧EQ-5D
- ⑨有害事象(副作用)

設定根拠：過去に報告のある脊髄損傷の臨床試験では① - ③が評価項目に含まれていることが多く、それに倣った。

④近年になり、ASIA motor score や AIS の改善が必ずしも患者さんの ADL 改善と相関しないことが報告されている。頸髄損傷では神経学的障害高位の下降がもっとも患者さんの ADL 改善と相関したとの報告がなされたため、評価項目とした。

⑦⑧また、現在までに評価できていない神経学的障害高位・Spinal Cord Independence Measure (SCIM)・Euro QOL 5-dimension (EQ-5D)等を副次的評価項目に加えて、評価したいと考えている。これらの項目は近年では上述の ASIA score, AIS 等と比較して機能予後・患者さんの ADL といった true endpoint に相関しうるとの考えが広まりつつあり、近年他疾患でも患者立脚型の評価法が主流になりつつあるため、先進医療でこれらの項目が主要評価項目となりうるのかも検討したい。

参考文献

参考文献

- (1) 新宮彦彦. 脊髄損傷の予防. 日本パラプレジア医学会雑誌 13: 48-49, 2000.
- (2) 坂井宏旭. 疫学調査. 総合リハ 36: 969-972, 2008.

- (3) Oyibo CA. Secondary injury mechanisms in traumatic spinal cord injury: a nugget of this multiply cascade. *Acta Neurobiol Exp* **71**: 281-299, 2011.
- (4) Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med*: **322**:1405-1411, 1990.
- (5) 飯本誠治ら. 脊髄損傷に対するステロイド大量療法への警告 ; 単一施設 100 名以上を対象とした急性期合併症から. *日本脊椎脊髄病学会雑誌* **19**: 207, 2008.
- (6) Ito Y, Sugimoto Y, Tomioka M, et al. Does high dose methylprednisolone sodium succinate really improve neurological status in patient with acute cervical cord injury? : a prospective study about neurological recovery and early complications. *Spine* **34**: 2121-2124, 2009.
- (7) Chikuda H, Yasunaga H, Takeshita K, et al. Mortality and morbidity after high-dose methylprednisolone treatment in patients with acute cervical spinal cord injury: a propensity-matched analysis using a nationwide administrative database. *Emerg Med J* 2013.
- (8) 脊椎脊髄損傷治療・管理のガイドライン作成委員会. 脊椎脊髄損傷治療・管理のガイドライン. *脊髄外科* **19**:1-41, 2005.
- (9) Hurlbert RJ, Hadley, Walters BC, Aarabi B, Dhall SS, Gelb DE, Rozzelle CJ, Ryken TC, Theodore N. Pharmacological Therapy for Acute Spinal cord Injury. *Neurosurgery* **72**: 93-105, 2013.
- (10) Nicola NA, Metcalf D, Matsumoto, et al. Purification of a factor inducing differentiation in murine myelomonocytic leukemia cells. Identification as granulocyte colony-stimulating factor. *J Biol Chem* **258**: 9017-9023, 1983.
- (11) Roberts AW. G-CSF: a key regulator of neutrophil production, but that's no all! *Growth Factors* **23**: 33-41, 2005.
- (12) Kawada H, Takizawa S, Takanashi T, et al. Administration of hematopoietic cytokines in the subacute phase after cerebral infarction is effective for functional recovery facilitating proliferation of intrinsic neural stem/progenitor cells and transition of bone marrow-derived neuronal cells. *Circulation* **113**: 701-710, 2006.
- (13) Schneider A, Kruger C, Steigleder T, et al. The hematopoietic factor G-CSF is a neuronal ligand that counteracts programmed cell death and drives neurogenesis. *J Clin Invest* **115**: 2083-2098, 2005.
- (14) Shyu WC, Lin SZ, Lee CC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor for acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *CMAJ* **174**: 927-933, 2006.
- (15) Koda M, Nishio Y, Kamada T, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mobilizes bone marrow-derived cells into injured spinal cord and promotes functional

- recovery after compression-induced spinal cord injury in mice. *Brain Res* **1149**: 223-231, 2007.
- (16) Nishio Y, Koda M, Kamada T, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) attenuates neuronal death and promotes functional recovery after spinal cord injury in mice. *J Neuropathol Exp Neurol* **66**: 724-731, 2007.
- (17) Kadota R, Koda M, Kawabe J, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) protects oligodendrocyte and promotes hindlimb functional recovery after spinal cord injury in rats. *PLoS One* **7**: e50391. doi: 10.1371, 2012.
- (18) Kawabe J, Koda M, Hashimoto M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) exerts neuroprotective effects via promoting angiogenesis after spinal cord injury in rats. *J Neurosurg Spine* **15**: 414-421, 2011.
- (19) 国府田正雄, 橋本将行, 林浩一ら. 脊髄再生研究の最前線. *J Spine Res* **1**: 131-136, 2010.
- (20) 国府田正雄, 西尾豊, 門田領ら. 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. *日整会誌* **86**: 495-498, 2012.
- (21) 山崎正志, 佐久間毅, 高橋宏ら. 特集: 運動器傷害における治療法の新しい試み「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」*整形外科* **62** (7月増刊号): 749-754, 2011.
- (22) Takahashi H, Yamazaki M, Okawa A, et al. Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor for acute spinal cord injury: a phase I/IIa clinical trial. *Eur Spine J* **21**: 2580-2587, 2012.
- (23) 山崎正志. 総括研究報告「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: エビデンスの確立をめざした臨床試験」. *厚生労働科学研究費補助金医療研究技術実用化総合研究事業 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: エビデンスの確立をめざした臨床試験 平成22年度総括・分担研究報告書*, pp1-46, 2011.
- (24) 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*

Labor and Preparation for the KOL Meeting	Description
Venue Arrangements (Phone/Email)	Conference Square Station Hotel Fukurasia Shangri-La
Labor: venue price comparison table documentation	
Interpreter/Equipment Arrangements (Phone/Email)	SIMUL Intl. Inc.
Labor: Discussion/Finalization of Confidentiality Disclosure Agreements with KOLs	
April 15th 2014 Teleconference attendance	Dr. Saito Dr. Hanaoka Dr. Koshizaka Mr. Hotta Mr. Sato Ms. Yamaguchi Ms. Katayama
Visits to KOLs (4 universities)	

Advisory Board Meeting in Japan
15 April 2014 1900-2100 JST
Tokyo, Japan
Station Conference Tokyo / C+D, 4^h floor

Invited Attendees:

- Experts:

- Chiba University:

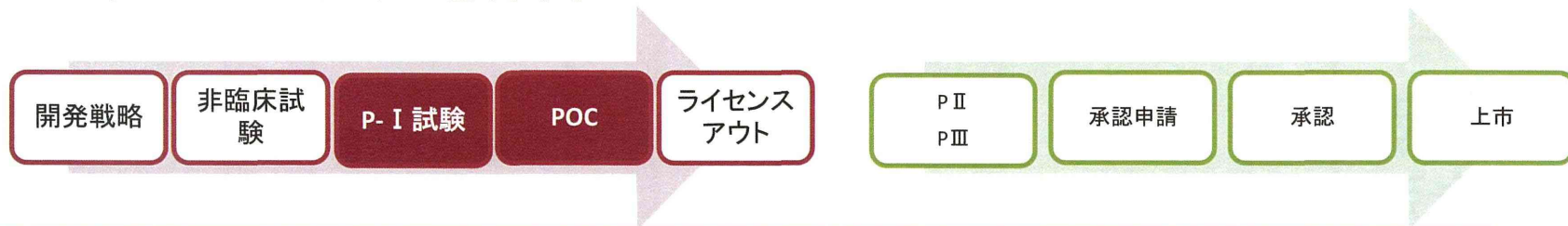
- Consulting Company:

- Pharmaceutical Company:

AGENDA		

開発目標

- ①開発の最終目標: 医薬品として市販化
- ②研究課題の目標: 早期治験終了にてPOC証明後、承認取得に当たる企業へのライセンスアウトを行う。



- ③目標に至るハードル
 - ◆ 試験薬調達、非臨床試験、P- I およびPOC試験実施のための予算獲得

- ④目標に至る現時点での到達点
 - ◆ 試験薬のヒト血清中濃度測定法バリデーション終了
 - ◆ 非臨床試験、P- I 、POC試験骨子作成
 - ◆ 非臨床試験候補施設の選定および相談
 - ◆ P- I 実施候補施設の選定および試験骨子のQA交換
 - ◆ PMDA相談骨子作成

開発スケジュール

目標までの研究項目

薬効薬理試験

モデル
マウス

申請資料の
信頼性の基
準

生殖毒性試験

ラット/ウサギ
胚/胎児毒性
試験

GLP

治験製剤確保

錠剤

GMP

治験プロトコル

P-1/
POC

GCP

PMDA 相談

薬事戦
略相談

治験届

臨床試験の概要

①試験の枠組み 治験(P-1試験/POC試験)

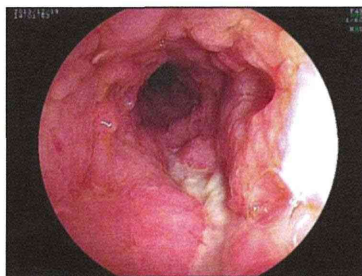
②試験の段階

海外にて他疾患対象に第2相試験が終了している。

③プロトコル骨子

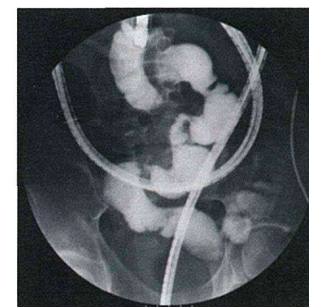
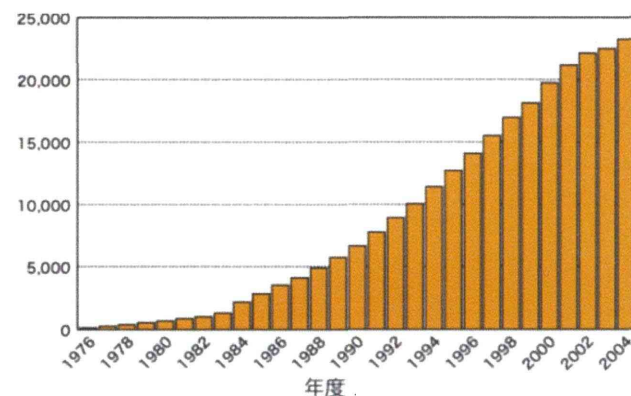
背景

- ◆クローン病:昭和50年特定疾患認定
- ◆患者数:3.4万人(平成23年)
- ◆好発対象年齢:若年層(20歳前後)
- ◆病因:不明
- ◆治療:根治不能
- ◆薬剤:限局的 副作用



小腸の縦走潰瘍写真

クローン病医療受給者交付数の推移



ダブルバルーン小腸内視鏡でのSkip lesionと腸管幕付着側の潰瘍、狭さく

(別紙様式1)

薬事戦略相談 個別面談 質問申込書

平成 26年 2月 7日

相談区分	<input checked="" type="checkbox"/> 医薬品 <input type="checkbox"/> 医療機器 <input type="checkbox"/> 細胞・組織加工製品	
申込者名	馬場 隆之	
連絡先	申込担当氏名	馬場 隆之
	所属部署名	千葉大学大学院医学研究院眼科学
	所在地	千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1
	電話番号	043-226-2124
	ファクシミリ番号	043-224-4162
他の面談出席者と所属部署名	佐藤 喬俊、片山 加奈子 (千葉大学医学部附属病院臨床試験部)	
[質問事項] (次頁の注意事項に従って記入してください。)		
表題	裂孔原性網膜剥離術後のウノプロストン点眼による網膜保護効果	
<p>1. 裂孔原性網膜剥離に対する治療は外科的治療であり、ほぼ100%に近い解剖学的(形態的)治療が得られているが、術後視力という点では、十分な回復が得られない症例が存在する。現在、手術治療を補助するような薬物治療は本疾患には存在しないため、新規薬物治療の開発を目指す。</p> <p>2. 本試験では、神経保護作用のあるウノプロストンを使用する。本薬剤は、網膜色素変性症に対する第1, 2相試験にて網膜機能の回復がみられており、網膜保護効果が網膜剥離に対しても期待できる。</p> <p>3. ウノプロストン点眼は、緑内障治療薬として国内外で承認されており、安全性は十分に確認されている。この薬剤を用いて、術後の網膜機能の回復を加速し、そして最終視力の改善が得られるか検討する。効果がみられれば、適応症の拡大を目指した臨床試験へ進めていきたい。</p> <p>4. 臨床試験のデザインが、術後視機能の回復を評価する点で、妥当であるかが懸念される。(術後視力改善が不十分な症例に対して、ウノプロストン点眼による視力回復の補助効果を証明したい。)</p>		
実施希望場所 (いずれかに○)	<input checked="" type="radio"/> 東京 <input type="radio"/> 大阪 <input type="radio"/> 神戸 (実施日はホームページをご覧ください。)	
個別面談希望日	2/17 11時 (予約をいただいております)	
備考		

