

201409056A

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業
(早期探索的・国際水準臨床研究事業)

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 26 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 花岡 英紀

平成 27 年 (2015) 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治療 9

桑原 聡

2. 重症川崎病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 13

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 17

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 30

本橋 新一郎

5. 頭頸部扁平上皮癌に対する NKT 細胞を用いた免疫細胞療法 34

岡本 美孝

6. 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

7. 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 39

山本 修一

8. 高度進行食道癌に対する樹状細胞を用いた免疫細胞療法 43

松原 久裕

9. 家族性 LCAT 欠損症に対する LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞を用いた遺伝子治療 46

横手 幸太郎

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 51

IV. 研究成果の刊行物・別刷 57

V. 資料	271
II-1	各研究のポスター
II-1'	サイトビジット発表スライド
II-1-1	計画の経緯
II-2-1	KAICA Trial 第1回 Investigator Meeting 開催プログラム
II-2-2	KAICA Trial ニュースレター
II-3-1	治験実施計画書 初版 (1.0 版)

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業 (早期探索的・国際水準臨床研究事業))
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、頭頸部扁平上皮癌)、ARO 主導国際共同試験 (急性冠症候群)、POC 試験 (裂孔原性網膜剥離、樹状細胞、LCAT)、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9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治療

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の確立のための臨床試験

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。

5. 頭頸部扁平上皮癌に対するNKT細胞を用いた免疫細胞治療

先進医療として標準治療後の頭頸部扁平上皮癌完全寛解例に対する、 α GalCerパルス樹状細胞鼻粘膜下投与のアジュバント療法としての有効性を検討する。

III.ARO主導国際共同試験

6. 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

7. 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。

8. 高度進行食道癌に対する樹状細胞を用いた免疫細胞治療

切除不能進行再発食道扁平上皮癌を対象として、強力な抗腫瘍効果を発揮する樹状細胞を用いた免疫細胞治療の臨床試験（Phase I）を実施し、安全性を評価する、

9. 家族性 LCAT 欠損症に対する LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞を用いた遺伝子治療

家族性 LCAT 欠損症を対象として、LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞を用いた遺伝子治療の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治療

本治験に関し 10 例登録し目標症例数を満了した。また、5 例をカットオフデータとして、データ固定、症例検討会、統計解析報告、総括報告への手順を進めた上、結果を集計した。

2. 重症川崎病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

4月までにIRB承認がおりた13施設を取りまとめ治験届を提出した（4月16日）。PMDAからの開始の了承を得て本治験を開始した（5月1日）。合計27例登録（1月現在）で目標としている57例に比し約半数の登録状況であった。6月30日には熊本地域医療センター、沖縄県立南部医療センター・こども医療センター、愛媛県立中央病院が新たに追加施設として治験を開始した。10月末に第34回日本川崎病学会学術集会会場にて、KAICA Trialのブース展示を行い、症例登録促進対策として、同会場にてInvestigator Meetingを開催した。

千葉県県下の千葉県医学部附属病院および船橋市立医療センターにて未だ症例登録がされていないため、1月29日に第1回目の「県内セミナー」を開催し、県内の川崎病患者を治験施設に紹介して頂けるように開業医の先生方を中心に講演会を開催する予定である。

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の確立のための臨床試験

平成26年2月にPMDA薬事戦略事前面談を受け、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。

協和発酵キリン株式会社は、本研究の骨子(2重盲検群間比較試験、急性脊髄損傷の患者、グラシ 400 μ g/m²日、5日間静注投与、88例、20施設)に賛同し、プラセボを含む治験薬の提供することで合意した。

これを踏まえ、平成26年6月23日にPMDAの薬事戦略相談対面助言を受け、①対象集団、②本治験のデザイン、③評価項目、④症例数、⑤申請データパッケージ、について、討論を行い、アドバイスを受けた。そのフォローアップ面談を平成26年9月17日に実施し、①二重盲検試験の実施方法、②主要評価項目とその後の観察と評価、③FASの解析方法の再確認について、確認をした。

治験薬に関しては、一般社団法人日本脊椎脊髄病学会からの推薦により、平成26年度治験候補薬・機器リストに2014年8月22日付で掲載された。

平成26年10月14日に日本医師会治験促進センターに医師主導治験の治験の調整・管理に関する研究(B研究)への申請を行い、平成26年11月18日に日本医師会治験促進センターにより、採択された。

現在、20施設のうち、16施設が確定し、残りの4施設を選定中である。

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「非小細胞肺癌に対するNKT細胞を用いた免疫細胞治療」の臨床研究を継続して実施した。11症例から研究への同意を取得し、登録を行った。研究開始からは30例の登録を行った。1例で原病悪化により1コースで中止

となったが、本年度細胞投与を実施した症例に重篤な有害事象の発生を認めなかった。

5. 頭頸部扁平上皮癌に対するNKT細胞を用いた免疫細胞治療

先進医療「頭頸部扁平上皮癌に対するNKT細胞を用いた免疫細胞治療」の臨床研究を継続して実施した。

本年度は8例に対して登録ならびにプロトコル治療を行い、全症例で重篤な有害事象の発生を認めなかった。有効性に関しては、割付情報の開封を行っていないため未評価である。

III.ARO主導国際共同試験

6. 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、準備を進めていたが、日本における開発戦略を再考することとなり、会議中止となった。今年、海外における試験の進捗を鑑み、治験薬の安全性を確認しながら準備を進めることとした。

IV. 創薬

7. 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

プラセボ対照比較試験期の被験者観察を終え、症例検討会を実施した。

(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

平成25年2月にPMDA薬事戦略個別面談での指摘を受け、主要評価項目の根拠となる疫学データの収集と解析を行うとともに、企業を交え開発戦略・開発方針に関し確認した。

8. 高度進行食道癌に対する樹状細胞を用いた免疫細胞治療

4人より研究への同意を取得し、4症例で登録を行った。安全性に関しては、登録した1例に重篤な有害事象である食道気管瘻の発生を認めたが、他3例では安全に遂行可能であった。ただし1例は、本人の希望により1コース終了後にプロトコル治療を中止した。プロトコル治療を完遂した2症例の有効性に関しては、stable diseaseが1例、progressive diseaseが1例であった。

9. 家族性LCAT欠損症に対するLCAT遺伝子導入前脂肪細胞を用いた遺伝子治療

平成25年度5月に厚生労働省より遺伝子治療臨床研究の実施に関する承認を受けたことを元に、さらに治験実施に向けた実施体制確立のため、以下の研究を実施した。

(1)患者数把握を目的としたアンケート調査

おおよその患者数把握のため、腎臓内科を専門とする診療機関への一次アンケート調査を実施した。患者の本院への来院・通院のことを考え、関東甲信越の各医療機関へのアンケート調査を行った。185施設へのアンケート調査を行い、40施設からの回答を受領したが、本症に合致する症例はなかった。加えて、2施設（熊本大、北里大）からの症例の照会があり、いずれも変異未同定であったため、変異解析を実施した。熊本大症例は腎機能障害を合併しない魚眼病変異を同定した。北里大の症例はLCAT遺伝子には変異は同定されなかった。現在患者選択基準に適合すると考えられる2症例について主治医との連絡を取っているところである。

さらに九州地方まで範囲を広げて検討中である。これらの症例から、重度の腎機能障害を合併する年齢が比較的遅い（50歳代以降）ことが考えられた。低HDL、角膜混濁、蛋白尿を主徴とする疾患であるため診療科が多岐にわたること、また10歳代から蛋白尿は認めるものの自覚症状がないことから、専門医を定期的に受診することなく見逃されている重症化

リスクの高い患者がおられる可能性が考えられる。また、全国への周知を目的として、各種学会での演題発表を行ったところ、小児科医が多数出席し、酵素補充療法に関する関心の高い先天代謝異常学会において非常に多数の質問を受けた。

(2)GMP製造・品質管理・プロジェクト実施体制の整備

平成25年度より引き続き臨床試験部を含む定期的な実務者ミーティングを開始し、情報共有・実施体制の構築作業を進めるとともに、増設したCPC1ユニットにおいて、移植用細胞のGMP製造・品質管理実施体制を整備している。遺伝子組換え申請が必要とされるため、CPC施設のP2申請、次いで遺伝子組換え実験申請を行った。

(3)非臨床試験

厚生労働省における認可の要件として要望されていた、患者移植細胞の免疫不全マウスへの移植とクローナリティ解析について、現状の方法により製造した細胞と遺伝子を過剰に導入した細胞についてその評価系を確立した。その結果、現状の方法により製造した細胞のみならず、過剰導入した細胞においても異常所見は認められなかった。

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. Yokoh H, Kobayashi K, Sato Y, Takemoto M, Uchida D, Kanatuka A, Kuribayashi N, Terano T, Hashimoto N, Sakurai K, Hanaoka H, Ishikawa K, Onishi S, Yokote K, on behalf of the SUCCESS Study Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin compared with alpha- glucosidase inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin or pioglitazone alone (SUCCESS1): a multicenter, randomized, clinical trial. (in press)
2. Katayama K, Misawa S, Sato Y, Sobue G, Yabe I, Watanabe O, Nishizawa M, Kusunoki S, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S, on behalf of the J-POST Trial study investigators. Japanese POEMS syndrome with Thalidomide (J-POST) Trial: study protocol for a phase II/III multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and long-term safety of thalidomide in patients with POEMS syndrome. BMJ Open (in press)
3. 花岡英紀. 臨床試験における安全性情報. 臨床薬理. 2014, Vol45 No.3, 111-114.
4. 花岡英紀. 千葉大学の目指す ARO について : WISDOM project. 臨床薬理. 2014, Vol.45 Suppl, S209
5. 古田俊介, 花岡英紀. 関節リウマチとトファシチニブ. リウマチ科. 2014, Vol.51 No.1, 83-88.
6. 藤居靖久, 上元純平, 山口眞美, 大野彩, 寺内萌, 夏彦, 山本晃司, 花岡英紀. 企業による治験・製造販売後臨床試験の委託を受けて ARO が自施設を対象とするモニタリングを実施する上で留意すべきこと. 臨床薬理. 2014, Vol.45 Suppl, S258
7. 青柳玲子, 永井榮一, 小林枝理香, 大原璃恵, 山崎淳美, 中根由布子, 大久保真春, 花岡英紀. 千葉大学における臨床試験の教育と人材育成について. 臨床薬理. 2014, Vol.45 Suppl, S278
8. 越坂理也, 佐藤喬俊, 永井榮一, 花岡英紀. 国立大学病院における臨床研究センターの運用の実際と課題. 臨床薬理. 2014, Vol.45 Suppl, S280
9. 澤口恭子, 越坂理也, 佐藤喬俊, 永井榮一, 長島健悟, 服部洋子, 花岡英紀. 新設データセンターにおけるデータ入力精度の現状と課題. 臨床薬理. 2014, Vol.45 Suppl, S280
10. 国府田正雄, 古矢丈雄, 花岡英紀, 山崎正志. 頸部脊髄症に対する再生医療—G-CSF 神経保護療法の医師主導型自主臨床試験—. MB Orthop. 2014, Vol27 No.2, 79-83.
11. 山崎正志, 国府田正雄, 古矢丈雄, 高橋宏, 藤由崇之, 佐久間毅, 加藤啓, 稲田大悟, 神谷光史郎, 橋本光宏, 林浩一, 川辺純子, 山内友規, 門田領, 萬納寺誓人, 宮下智大, 染谷幸男, 鎌田尊人, 池田修, 橋本将行, 大河昭彦, 須田浩太, 揖野知道, 上田明希, 伊藤康夫, 植田尊善, 花岡英紀, 高橋和久 : 運動器再生医療研究の最先端 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. 日整会誌 88(4):224-229,
2014.04

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

Ⅱ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業 (早期探索的・国際水準臨床研究事業))
分担研究報告書

POEMS 症候群の移植前サリドマイド治療

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 26 年度は、平成 25 年 7 月に開始した医師主導治験「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」について 10 例登録(目標症例数 5-10 例)し、目標症例数を満了した。また、5 例をカットオフデータとして、データ固定、症例検討会、統計解析報告、総括報告への手順を進めた上、結果を集計した。

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

(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 26 年度は、本治験に関し 10 例登録し目標症例数を満了した。また、5 例をカットオフデータとして、データ固定、症例検討会、統計解析報告、総括報告への手順を進めた上、結果を集計した。

(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 25-26 年度）】

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
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
1 月 22 日	第 5 例目登録
平成 26 年度	
7 月 29-31 日	治験調整医師及び施設監査
8 月 7 日	第 6 例目登録
8 月 13 日	第 7 例目登録
9 月 2 日	第 8 例目登録
10 月 31 日	症例検討会（カットオフ）
12 月 2 日	データ固定（カットオフ）
12 月 8 日	第 9 例目登録
平成 27 年 1 月 5 日	解析終了（カットオフ）
1 月 30 日	総括報告書案作成（カットオフ）
2 月 5 日	第 10 例目登録

重篤有害事象 3 件（脳梗塞、失神、免疫グロブリン減少）

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。

【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

D. 考察

稀少疾患において、質の高いエビデンスを構築することは非常な困難を伴い、実現しないことも少なくない。一方で、稀少疾患の新規治療開発・エビデンス構築において、アカデミアが担う役割は大きい。

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。今年度は目標症例数である 10 例の登録満了及び 5 例のカットオフデータ集計を実施した。先行治験及び本治験を含め POEMS 症候群の新規治療開発に関連した一連の研究事業の遂行を通し、ARO によるプロジェクト管理型医師主導治験としての実績を重ねたと言える。

E. 結論

今年度は目標症例数である 10 例の登録満了及び 5 例のカットオフデータ集計を実施した。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した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Katayama K, Misawa S, Sato Y, Sobue G, Yabe I, Watanabe O, Nishizawa M, Kusunoki S, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka, Kuwabara S; J-POST Trial study investigators. Japanese POEMS syndrome with Thalidomide (J-POST) Trial: study protocol for a phase II/III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. BMJ

- Open. 2015 Jan 8;5(1):e007330.doi: 10.1136/bmjopen-2014-007330. PubMed PMID: 25573527; PubMed Central PMCID: PMC4289734.
2. Yokouchi H, Baba T, Misawa S, Sawai S, Beppu M, Kitahashi M, Oshitari T, Kuwabara S, Yamamoto S. Correlation between serum level of vascular endothelial growth factor and subfoveal choroidal thickness in patients with POEMS syndrome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014 Nov 4. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25367833.
 3. 桑原聡、三澤園子. 末梢性脱髄疾患 慢性型脱髄性ニューロパチー Crow-Fukase症候群. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ. 2014, No.27 856-859.
 4. 桑原聡、三澤園子. 血液疾患 血漿タンパクの異常 POEMS症候群. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ. 2014, No.30 499-502.
 5. 桑原聡. 多発性骨髄腫 Updating 第6巻:ALアミロイドーシス, 多発性骨髄種の類縁疾患. 医薬ジャーナル社. 2014;182-186
 6. 桑原聡. 多発性骨髄腫 Updating 第6巻:ALアミロイドーシス, 多発性骨髄種の類縁疾患. 医薬ジャーナル社 2014;206-208.
2. 学会発表
1. 三澤園子, 三津間さつき, 別府美奈子, 澁谷和幹, 関口 縁, 岩井雄太, 渡辺慶介, 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 55 回日本神経学会学術大会 2014.5.21-24 福岡
 2. 三津間さつき, 三澤園子, 澁谷和幹, 関口 縁, 岩井雄太, 渡辺慶介, 磯瀬沙希里, 大森茂樹, 別府美奈子, 桑原 聡. POEMS 症候群の末梢神経障害: 軸索機能検査・超音波検査による検討. 第 25 回日本末梢神経学会学術集会 2014.8.29-30 京都
 3. 三澤園子, 関口 縁, 三津間さつき, 渡辺慶介, 澁谷和幹, 岩井雄太, 桑原 聡. 移植後再発の POEMS 症候群の治療. 第 26 回日本神経免疫学会学術集会 2014.9.4-6 金沢
 4. 桑原 聡、三澤園子、関口 縁、三津間さつき、岩井雄太、渡辺慶介、網野 寛. POEMS 症候群の自家移植の長期予後. 精神・神経疾患研究開発費「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 2014.12.18 東京
 5. 桑原 聡、三澤園子、別府美奈子、佐藤泰憲、花岡英紀、祖父江 元、吉良潤一. 「クロウ・フカセ症候群の全国調査と症例登録システムの構築」厚生労働省難治性疾患(神経免疫疾患)政策および実用化研究班平成 26 年度 合同班会議 2015.1.21-22 東京
- 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
(医療技術実用化総合研究事業 (早期探索的・国際水準臨床研究事業))
分担研究報告書

重症川崎病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。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。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、罹患者が増加し続けていること、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いる。

本研究では、重症川崎病患者を対象として、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。各群 86 名、合計 172 名の多施設共同非盲検ランダム化比較試験で主要評価項目は試験期間内における冠動脈病変合併頻度(心エコー法で中央判定)であり、2.5 年の登録期間にて試験を行う。

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」を平成 26 年 4 月 16 日に治験届を提出し、5 月から本治験を開始した。また 10 月末に川崎病学会と合わせてブース展示を行い参加者に本治験の広報を行い、学会期間中に参加施設関係者による Investigator Meeting を開催した。1 月現在の登録症例数は 27 例である。来年度は、症例登録の進捗が遅れていることから症例のリクルートに焦点を当てていく予定である。

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. 医師主導治験の開始・運営を行った。
(倫理面への配慮)
GCP 省令を遵守し医師主導治験を実施している。

C. 研究成果 (資料 II-2-1)

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 例の川崎病患者児をエントリーし、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 不応の川崎病患者児に対する 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、最近 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者児に対する新たな治療戦略を確立するために、重症川崎病患者児（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児（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、比較的安全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、重症川崎病患児（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。

【平成 26 年度】

4 月 16 日 治験届提出
5 月 1 日 治験開始
6 月 30 日 治験変更届提出、参加施設追加
10 月 30 日 Investigator Meeting 開催
11 月 28 日 治験変更届提出、参加施設追加
1 月～現在 第 25～27 例目 登録

D. 考察（資料Ⅱ-2-2）

平成25年度の2月から3月にかけて治験審査委員会で審議を行った。沖縄南部医療センター・こども医療センターの1施設は千葉大学病院のIRBをセントラルIRBとして活用した。本年度は4月までにIRB承認がおりた13施設を取りまとめ治験届を提出した（4月16日）。PMD Aからの開始の了承を得て本治験を開始した（5月1日）。

1例目の被験者が和歌山県立医科大学にて登

録された（5月29日）。その後の被験者登録状況は以下の通り。

6月：3例登録追加

7月：1例登録

8月：4例登録

9月：2例登録

10月：4例登録

11月：4例登録

12月：5例登録

1月現在：3例登録、合計27例で目標としている57例に比し約半数の登録状況であった。

6月30日には熊本地域医療センター、沖縄県立南部医療センター・こども医療センター、愛媛県立中央病院が新たに追加施設として治験を開始した。

10月末に第34回日本川崎病学会学術集会会場にて、KAICA Trialのブース展示を行い、症例登録促進対策として、同会場にてInvestigator Meetingを開催した。症例登録が進んでいる、東京女子医大八千代医療センターから、「KAICA Trial進捗状況の報告と今後の組入れ計画について」、和歌山県立医科大学から、「KAICA Trial第1症例登録施設として：IC/プロトコル遂行時の留意点を中心に」、最後に千葉大学から「川崎病罹患感受性遺伝子について」発表頂き、そのトピックスをNews Letter特集号（12月発行）に掲載し、症例促進のツールとして各参加施設に配布した。

11月28日には2回目となる治験変更届を提出し、国立国際医療センターが追加施設として登録された。現在までに27例の登録がされているが、症例登録が計画の半分程度にしか進んでいないため、症例登録を促進するため各施設のスクリーニング状況を調査・分析した。

参加17施設の治験立上げ時点から昨年12月までの候補患者の総数は256例であった。

小林のリスクスコアが調査されている191例のスコア分類はRAISE試験の分類と類似し、ス

コア4点がピークであった。登録基準を満たさないリスクスコア5点未満の症例は105例（55%）であり、事前に実施した施設調査時の情報（リスクスコア5点以上は30%程度）よりも多く、45%が候補患者であった。その内、同意取得に至った症例は24例（27.9%）、同意に至らなかった症例は62例（72.1%）であった。総スクリーニング症例256例中、約1割の24例が同意取得に至った（資料Ⅱ-2-2）。

千葉県県下の千葉大学医学部附属病院および船橋市立医療センターにて未だ症例登録がされていないため、1月29日に第1回目の「県内セミナー」を開催し、県内の川崎病患者を治験施設に紹介して頂けるように開業医の先生方を中心に講演会を開催する予定である。

E. 結論

治験実施計画書に記載されている症例数に到達するためには、今年度以降は、追加施設の検討と症例登録促進の推進及び各種学会におけるKAICA Trialのブース展示を積極的に開催する予定である。

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

厚生労働科学研究費補助金
(医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業）)
分担研究報告書

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

分担研究者 高橋 和久 千葉大学医学部附属病院 整形外科 教授

研究要旨

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。急性期（一般に受傷後数日以内とされる）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、現在の患者総数は 20 万人以上といわれている。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、治療法は手術と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。したがって、脊髄損傷後の機能予後は受傷後早期の組織損傷の程度によりほぼ決定されてしまっているといえる。急性脊髄損傷の治療として、現在、唯一臨床使用されている薬剤はメチルプレドニゾロンである。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、代替薬の必要性が高まっている。

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、本研究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。

本年度は、協和発酵キリン株式会社からプラセボを含む治験薬（グラン）の無償提供、および結果が期待通りであった場合の承認申請業務を行うことで、了解が得られた。これを踏まえ、平成 26 年 6 月 23 日に PMDA の薬事戦略相談対面助言にて討論を行い、アドバイスを受けた。そのフォローアップ面談を平成 26 年 9 月 17 日に実施した。

治験薬に関しては、一般社団法人日本脊椎脊髄病学会からの推薦により、平成 26 年度治験候補薬・機器リストに掲載された。平成 26 年 10 月 14 日に日本医師会治験促進センターに医師主導治験の治験の調整・管理に関する研究（B 研究）への申請を行い、平成 26 年 11 月 18 日に日本医師会治験促進センターで採択された。プロトコールと同意説明文書の最終確定に向けた作業、および全国の主要な施設への本治験への参加を呼びかけ、現在、施設調査を進めている。

A. 研究目的

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ために、ランダム化、実薬対照、並行群間比較試験を実施する。

ランダム化実薬対照、並行群間比較試験を行い、G-CSF 神経保護療法の有効性を検証する。G-CSF 10 μ g/kg/日を 5 日間点滴静注し、対照群（メチルプレドニゾロン）との間で運動麻痺の推移を比較検討する。

B. 研究方法（資料Ⅱ-3-1）

急性脊髄損傷患者（AIS=A,B,C）に対してラ

（倫理面への配慮）