

る開発戦略を再考することとなり、会議中止となった。今後、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。

D. 考察

開発計画において昨年度から引き続き

- 1) 試験実施のためのステークホルダーの確認
 - 2) KOL の選定と KOL 会議開催準備
 - 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。

急性冠症候群の病態及び治療方法は米国と日本で異なるため、本薬の位置づけも異なる。日本人を対象とした本薬の開発戦略は変更を余儀なくされている状況であるが、今後も米国での試験結果を考慮しつつ進めていく。

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
(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

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

分担研究者 山本 修一 千葉大学医学部附属病院 眼科 教授

研究要旨

遺伝性疾患である網膜色素変性は、網膜の視細胞の変性により進行性に視機能が低下し、一部は失明に至る重篤な疾患である。視機能低下を防止ないし遅延する治療は、QOLを維持し社会的損失を軽減するが、本症の治療法は未だ確立していない。ウノプロストンはBK-channel（maxi-K channel）開口作用を持ち、視細胞の細胞死を防ぐことから本疾患への有効性が示唆されている。

ウノプロストンの臨床的有效性に関し科学的手法を用い当院で検討し、その結果をもとに平成24年度より第Ⅲ相試験を開始し、平成25年度に症例登録を満了、平成26年度は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。

また、ウノプロストンの神経保護作用を期待し裂孔原性網膜剥離に対するPOC試験を新たに計画し、平成26年度は企業を交え開発戦略を立案し、自験例を収集し試験計画の確度を向上させた。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

以下について実施した。

(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

(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

(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

以下について実施した。

(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

平成26年度は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26年度は、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。

【試験概要】

(1) 試験の目的

中心窩を含む裂孔原性網膜剥離（RRD）に対する硝子体手術の術後に、UF-021 0.15%点眼液（ウノプロストン）点眼を行い、術後視機能の回復に対する影響を検討する。

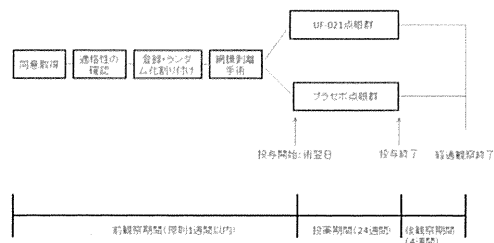
(2) 試験デザイン

1) 本試験は、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較による探索的研究である。

2) 主要評価項目

小数視力の変化量（logMAR に換算し、ベースラインから試験終了時点での最終視力の変化量を検討する。）

3) 試験のフローチャート



(3) 対象患者

1) 選択基準

本研究の選択基準は、下記の項目をすべて満たすものとする。

- ① 光干渉断層計（OCT）ないし検眼鏡検査にて中心窩剥離を伴う裂孔原性網膜剥離であること。術前矯正視力は0.3以下とする。
- ② 推定黄斑剥離期間が1週間以内であること
- ③ 初回硝子体手術により網膜復位を得られたもの（眼内タンポナーデには20%の六フッ化硫黄を全例で用いる）
- ④ 白内障同時手術を行った症例ないし過去に白内障手術を行っている症例

（新たに眼内レンズを挿入する場合は同一の規格のものを使用する。後発白内障による視力低下を予防するために後嚢切除を全例で行う。）

- ⑤ 年齢50歳以上80歳未満であるもの
- ⑥ 文書での参加同意を取得したもの
- ⑦ 観察のための受診に対応できるもの

2) 除外基準

以下の基準のいずれかが全身もしくは治療眼に該当する患者は本研究には不適格である。

- ① 重度の白内障（Emery 分類 Grade3 以上）などの中間透光体の混濁。視力に影響を与えない程度の白内障は可
- ② 病的近視、加齢黄斑変性、黄斑円孔、黄斑前膜、糖尿病網膜症などもととの黄斑機能に障害がある症例
- ③ 高度の屈折異常（-6.0D 以上の近視、-3.0 以上の乱視等）
- ④ 以前 RRD を治療した既往のある眼
- ⑤ 登録3ヵ月前以内の眼内手術の既往。濾過手術の既往のある者
- ⑥ 緑内障・視神経疾患の既往眼
- ⑦ ウノプロストン製剤の点眼歴のある者
- ⑧ 過去4週間以内の眼周囲炎の既往のある者
- ⑨ 本製剤に対してアレルギーの既往のある者
- ⑩ 6か月以内に他の治験または臨床研究に参加した者
- ⑪ 妊娠または妊娠している可能性、授乳中、または早期の妊娠の希望がある者
- ⑫ 重度の心疾患歴・末梢血管疾患の存在または既往のある者
- ⑬ 顕著な腎機能（BUN 25mg/dl 以上 and/or 血清クレアチニン 1.5mg/dl 以上）障害のある者
- ⑭ 肝機能の低下の存在または既往のある者

(GOT and/or GPT が 100U 以上)

- ⑮ コントロール不良の糖尿病および不安定狭心症の合併がある者
- ⑯ 心筋梗塞の既往がある者
- ⑰ 研究登録前 1 ヶ月以内の全身手術を行った者
- ⑱ その他、試験責任 (分担) 医師が被験者として不適当と判断した者

(4) 予定症例数と試験期間

達成目標症例数 30 例 (UF-021 群 : 15 例、プラセボ群 : 15 例)

試験実施期間 治験審査委員会承認日から平成 28 年 6 月 30 日 (登録締切平成 28 年 1 月 6 日)

(5) 試験薬および費用

実薬は、株式会社アールテック・ウエノが開発・製造している。本剤は 1mL 中に UF-021 を 1.5mg 含有する無色澄明の液体を点眼容器に 10mL 充填した水性点眼液である。

UF-021 0.15%点眼液は、1 日 2 回 (朝 7 時頃 (6 時から 9 時) と夕 20 時頃 (19 時から 22 時))、1 回 2 滴を罹患眼に点眼する。点眼間隔は 5 分間空ける。来院日の朝は来院前に点眼し、来院日に試験薬を持参させる。

試験薬の費用はアールテック・ウエノからの研究助成金より支払われる。試験参加に伴い被験者に特別に費用負担が増加することはなく、原疾患、他の合併症に対する検査・治療は健康保険の範囲内で行われる。

(6) 試験実施体制

研究代表者 : 山本修一 (千葉大学医学部附属病院眼科)

試験責任医師 : 馬場隆之 (千葉大学医学部附属病院眼科)

D. 考察

今年度は、出口戦略を見据え開発方針を再考した。開発方針に合致した評価項目を選出し、さらに試験デザインの根拠となる疫学データ収集を行った。

E. 結論

今年度は自験例を収集・評価し良質な計画書骨子を作成した。次年度は開始に向けて進める予定である。

F. 研究発表

- 1. 論文発表
なし

- 2. 学会発表

- 1. Kumagai K, Nakamura Y, Hagiwara A,, Yamamoto S. Relationship between macular microstructure and visual acuity after cataract surgery in patients with retinitis pigmentosa. 2014.5.4-8, The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting, Orlando, USA
- 2. Furuya N, Nakamura Y,, Kumagai K, Yamamoto S. Visual Function of eyes with retinitis pigmentosa complicated by cystoid macular edema.. 2014.5.4-8, The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting, Orlando, USA
- 3. 小池貴之、中村洋介、古谷奈々、三浦玄、山本修一. 網膜色素変性の黄斑浮腫による視機能への影響. 2014.11-13-16 第 68 回日本臨床眼科学会、神戸
- 4. 三浦玄、中村洋介、熊谷健、山本修一. 網膜色素変性に対する白内障手術前後の視機能の多角的検討. 2014.11.28-30. 第 53 回日本網膜硝子体学会総会. 大阪

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

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

分担研究者 松原 久裕 千葉大学医学部附属病院 消化器外科 教授

研究要旨

本邦における食道扁平上皮癌症例の半数以上を占める手術不能症例の予後は不良で、平均生存期間が約 9 か月と、1 年に満たないのが現状である。このような術後再発症例、切除不能症例に対しては主に 5-FU,シスプラチン、ドセタキセルを中心とした化学療法、放射線療法などの集学的治療を行うが、こと食道癌においては使用できる化学療法の種類が他癌腫と比べ限られており、数少ない保険で認められている標準的な治療の効果の認められない場合には他に有効な治療法がなくなり、Best Supportive Care に移行せざるを得ない。したがって食道扁平上皮癌の治療法は選択枝が非常に少なく、化学療法、放射線療法に次ぐ新規治療法の開発が強く望まれている。

本研究では、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）を実施する。6 例の単群試験で主要評価項目は安全性の評価である。平成 26 年度は平成 24 年より開始された臨床研究を引き続き遂行した。これまでに 4 例を登録し、治療期間が終了した症例全例で追跡調査を実施した。また併せて免疫モニタリング等を実施した。

A. 研究目的

本臨床研究は、新規に考案された、放射線を併用した樹状細胞の腫瘍内局注による免疫療法の安全性の評価を行うことを目的とする第 I 相臨床試験である。

B. 研究方法

本臨床研究は、保険で認められている標準的な治療が無効となった進行再発食道扁平上皮癌を対象とし、内視鏡にて樹状細胞の局注が可能な原発腫瘍に放射線照射を行い、同時に同腫瘍へ樹状細胞の腫瘍内局注を行うことで、全身のかつ腫瘍特異的免疫反応が誘導されることを期待する治療法である。

主要評価項目（primary endpoint）を安全性の評価（自他覚症状、有害事象、一般血液検査）

とし、副次評価項目（secondary endpoint）を腫瘍縮小効果、免疫反応の評価（IFN γ , IL-12, TNF α , Th1/Th2, Treg, CTL）、無増悪生存期間（Progression Free Survival: PFS）、全生存期間（Overall Survival: OS）とする。

本研究は、3 cohorts（3-3、合計 6 例）の試験デザインとし、患者の安全性を十分考慮した臨床研究とした。まず 3 例で評価を行う。3 例中 1 例に CTCAE ver.4 の血液毒性 Grade 4 以上、非血液毒性 Grade 3 以上が発生した場合はさらに 3 例を追加し、合計 6 例にて評価する。6 例中 2 例以上に同様の有害事象が発生すれば、臨床試験を中止する。第 I 相試験で安全性に問題がないと判断された後、別途試験計画書を作成し、速やかに第 II 相試験へ移行する。

C. 研究成果

本年度は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。

D. 考察

腫瘍に存在する癌抗原は、偏在性に存在するヒートショックプロテインの1つであるgp96と複合体を形成した後、抗原提示細胞の表面に存在するgp96レセプターを介して抗原提示細胞の細胞内に取り込まれる。したがって、gp96は癌に対する免疫反応に必須の分子であり、その発現増強は免疫反応の程度に密接に関連している。我々は、食道癌患者において、gp96の発現が弱い症例において、リンパ節転移の頻度や転移の個数がgp96の発現の強い症例に比べて多いこと、また、gp96の発現が独立した予後因子であることを報告してきた。gp96はストレスタンパクであり、放射線を加えることによって、gp96の発現が増強される。その結果、より強力な免疫応答が得られることで、治療局所のみならず全身的な免疫反応にて遠隔転移巣を含めた腫瘍の制御が可能となることを基礎実験で確認している。

さらに本試験のもう一つの特徴的な点は、樹状細胞を腫瘍内に直接投与する方法によって、治療対象である癌細胞に発現しているすべての癌抗原を利用できることにある。従来の細胞免疫療法は、癌抗原を用いない非特異的リンパ球移入療法や、癌抗原を用いたとしても癌細胞に発現する代表的な癌抗原数種類を用いたものがほとんどである。しかし、本試験で行う樹

状細胞の腫瘍内局注は、癌細胞が有しているすべての癌抗原を腫瘍に直接樹状細胞を局注することで利用することが可能となり、効率的な免疫応答が得られるものと考えられる。

本試験においても詳細な樹状細胞を中心とした免疫反応の解析を実施し、免疫応答データと生存期間などの臨床データを解析する予定である。なお本臨床研究は、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体制のもと順調に進めている。

E. 結論

今年度は平成24年に承認された臨床研究を継続して実施し、計4例の症例登録に至った。次年度は症例登録を完了するとともに、登録症例の追跡調査を全例で継続して実施する。登録症例での免疫学的解析も継続して実施し、データ登録を行っていく予定である。

また、現在各症例にて集積を進めている免疫反応の結果から、樹状細胞の發揮する抗腫瘍効果の作用機序解明および効果発現が期待される症例の選択基準となるバイオマーカーの探索等を引き続き検討していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

American College of Gastroenterology 2015 Annual Meetingにて発表する予定である。

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

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

分担研究者 横手 幸太郎 千葉大学医学部附属病院 内科 教授

研究要旨

家族性 LCAT 欠損症は早晩腎不全を合併する予後不良の疾患であり、患者に正常な LCAT 酵素を補充することが根本的治療法となる。本研究は、患者脂肪組織より調製した前脂肪細胞に正常 LCAT 遺伝子を導入、培養して患者に自家移植し、欠損酵素である LCAT を安定持続補充する遺伝子治療を患者に適応し、その安全性と有効性に関する評価を行うものである。

平成 26 年度は、H25 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、①患者数把握のためのアンケート調査、②CPC 等実施体制の整備、③非臨床試験を実施した。

A. 研究目的

再生医療等製品としての承認を目指した家族性 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の開発のための非臨床試験及び臨床試験実施に向けた準備を行う。

B. 研究方法

以下について実施した。

- (1) 患者数把握のためのアンケート調査
- (2) CPC 等実施体制の整備
- (3) 非臨床試験

(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、再生医療等安全性確保法、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。

C. 研究成果

平成 26 年度は、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

今年度は、H25 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受け、①患者数把握のためのアンケー

ト調査、②CPC 等実施体制の整備、③非臨床試験を実施した。革新的医療技術創出拠点プロジェクト拠点調査の際、出口戦略として①遺伝子治療臨床研究を先行する方法、②薬事法下で要求される非臨床試験を実施の上、治験を行う方法があるが、被験者の安全性を考慮し②の方法を提案された。上記を受け、再度開発戦略再考を図り、厚労省との協議を実施する予定である。

また、CPC 施設の P2 申請等については、平成 27 年 1 月末に承認予定であり、その後遺伝子治療臨床研究実施に向けた模擬細胞製造を行う予定である。

なお、本プロジェクトに関連する診療科横断ミーティングを定期的に行うに至り、より具体的な問題点の把握と改善策提案に努められ、ARO 機能を生かした体制整備を進めることが可能となったと考える。

E. 結論

本研究は革新的医療技術創出拠点プロジェクト開始後初の当院主導 FIH 試験となる。今年度は、対象被験者の把握及び臨床試験実施に向けた非臨床試験データの充足性を増すことが可能となり、着実に臨床試験へと進めた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kuroda M, Holleboom AG, Stroes E, Asada S, Aoyagi Y, Kamata K, Yamashita S, Ishibashi S, Saito Y, Bujo H. Lipoprotein subfractions highly associated with renal damage in familial LCAT deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34, 1756-1762.

2. 学会発表

1. Kuroda M, Yokote K, Bujo H, Asada S, Aoyagi Y, Aso M, and Saito Y. Translational

- clinical research for treatment of familial LCAT deficient patients through transplantation of *ex vivo* gene-transduced autologous adipocytes. The 18th International Vascular Biology Meeting. 2014. 4 京都.
2. 黒田正幸、武城英明、青柳靖之、浅田咲世、麻生雅是、齋藤康、横手幸太郎. 遺伝子導入脂肪細胞の移植による酵素補充療法 第19回アディポサイエンス・シンポジウム. 2014. 8 大阪.
 3. Kuroda M, Holleboom AG, Stroes E, Asada S, Aoyagi Y, Kamata K, Yamashita S, Ishibashi S, Saito Y, Bujo H. Lipoprotein subfractions highly associated with renal damage in familial LCAT deficiency. The 9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress. 2014.9 京都.
 4. Aoyagi Y, Kuroda M, Asada S, Aso M, Yokote K, Saito Y, and Bujo H. Treatment of familial LCAT deficiency syndrome by self-transplantation of therapeutic-enzyme secreting adipocytes. The 9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress. 2014.9 京都.
 5. Kuroda M, Aoyagi Y, Asada S, Aso M, Bujo H, Saito Y, and Yokote K. Development of *ex vivo* gene therapy for familial LCAT deficiency syndrome by self-transplantation of therapeutic-enzyme secreting adipocytes. The XXIInd Annual ESCGT Congress in collaboration with the NVGCT. 2014. 10 ハーグ (オランダ) .
 6. 青柳靖之、黒田正幸、武城英明、浅田咲世、麻生雅是、齋藤康、横手幸太郎. 加工脂肪細胞自家移植による持続的酵素補充療法の臨床導入. 第35回 日本肥満学会. 2014. 10. 宮崎.
 7. 黒田正幸、浅田咲世、青柳靖之、横手幸太郎、齋藤康、武城英明. LCAT 欠損症特異的な異常リポ蛋白の同定と LCAT 酵素補充による改善. 第28回 小児脂質研究会. 2014.11 千葉.
 8. 黒田正幸、浅田咲世、青柳靖之、横手幸太郎、齋藤康、武城英明. LCAT 欠損によって生ずる血清異常リポ蛋白の LCAT 酵素補充による改善. 第56回 日本先天代謝異常学会総会. 2014.11 仙台.
 9. 浅田咲世、黒田正幸、武城英明、青柳靖之、麻生雅是、齋藤康、横手幸太郎. 家族性 LCAT 欠損症に対する遺伝子細胞治療法の臨床導入. 第56回 日本先天代謝異常学会総会. 2014.11 仙台.
- 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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
------	---------	-----------	-------	------	-----	-----	-----

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yokoh H, <u>Hanaka H</u> , Yokote K et al.	Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin compared with alpha- glucosidase inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes in adequately controlled on metformin or pioglitazone alone (SUCCESS1): a multicenter, randomized, clinical trial.				in press
Katayama K, <u>Hanaka H</u> , Kuwabara S et al.	Japanese POEMS syndrome with Thalidomide (J-POST) Trial: study protocol for a phase II/III multicentre, 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
<u>花岡英紀</u>	臨床試験における安全性情報.	臨床薬理.	Vol45 No.3	111-114	2014
<u>花岡英紀</u> .	千葉大学の目指すAROについて: WISDOM project.	臨床薬理.	Vol.45	Suppl, S209	2014
古田俊介, <u>花岡英紀</u> .	関節リウマチとトファシチニブ.	リウマチ科.	Vol.51 No.1	83-88	2014
藤居靖久, 上元純平, 山口眞美, 大野彩, 寺内萌, 夏彦, 山本晃司, <u>花岡英紀</u> .	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.	Vol.45	Suppl, S258	2014

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, <u>花岡英紀</u> .	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.	Vol.45	Suppl, S278	2014
越坂理也, 佐藤喬俊, 永井榮一, <u>花岡英紀</u> .	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.	Vol.45	Suppl, S280	2014
澤口恭子, 越坂理也, 佐藤喬俊, 永井榮一, 長島健悟, 服部洋子, <u>花岡英紀</u> .	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.	Vol.45	Suppl, S280	2014
国府田正雄, 古矢丈雄, <u>花岡英紀</u> , 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.	Vol27 No.2	79-83	2014
山崎正志, 國府田正雄, <u>花岡英紀</u> , 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
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	No.27	856-859	2014
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	No.30	499-502	2014
桑原 聡	II.POEMS症候群 1.病態	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	第6巻	182-186	2014
桑原 聡	II.POEMS症候群 ここに注目! 抗 VEGF 抗体	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	第6巻	206-208	2014

加藤啓, 國府田正雄, 高橋和久, 山崎正志 他	脊髄障害性疼痛に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の効果	Pain Clinic.	35(8)	1026-1033	2014
山崎正志, 國府田正雄, 古矢丈雄, 花岡英紀, 高橋和久 他	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
國府田正雄, 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-	MBOrthop.	27(2)	79-83	2014
Takahashi H, Aoki Y, <u>Takahashi K</u> et al.	Phosphorylated neurofilament subunit NF-H becomes elevated in the cerebrospinal fluid of patients with acutely worsening symptoms of compression myelopathy.	J Clin Neurosci.			2014 [Epub ahead of print]
Kamiya K, Kodama M, <u>Takahashi K</u> et al.	Neuroprotective therapy with granulocyte colony-stimulating factor in acute spinal cord injury: a comparison with high-dose methylprednisolone as a historical control.	Eur Spine J.			2014 [Epub ahead of print]
Masao K, Takeo F, <u>Takahashi K</u> et al.	Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Mediated Neuroprotective Therapy for Spinal Cord Injury.	Neuroprotection and Regeneration of the Spinal Cord		141	2014
Inada T, Takahashi H, <u>Takahashi K</u> et al.	Multicenter Prospective Non-Randomized Controlled Clinical Trial to Prove Neurotherapeutic Effects of Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) for Acute Spinal Cord Injury.	Spine.	39(3)	213-219	2014

Koda M, Furuya T, <u>Takahashi K</u> et al.	Delayed G-CSF Treatment in Rats Attenuates Mechanical Allodynia Induced by Chronic Constriction Injury of the Sciatic Nerve.	Spine.	39(3)	192-197	2014
Frigault, MJ., Lee, J., Basil, M., <u>Motohashi, S</u> et al.	Identification of chimeric antigen receptors that mediate constitutive or inducible proliferation of T cells.	Cancer Immunol Res.			2015
Sun, Y., Furihata, T., <u>Motohashi, S</u> et al.	Unique expression features of cancer-type organic anion transporting polypeptide 1B3 mRNA expression in human colon and lung cancers: potential biomarker implications.	Clinical and Translational Medicine			2014
Watanabe, Y., Onodera, A., <u>Motohashi, S</u> et al.	Trithorax complex component Menin controls differentiation and maintenance of T helper 17 cells.	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	111(35)	12829-34	2014
Sasahara G, Koto M, <u>Okamoto Y</u> et al.	Effects of the dose-volume relationship on and risk factors for maxillary osteoradionecrosis after carbon ion radiotherapy.	Radiat Oncol.			2014
Koto M, Hasegawa A, <u>Okamoto Y</u> et al.	Carbon ion radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the external auditory canal and middle ear.	Head Neck.			2014
Koto M, Hasegawa A, <u>Okamoto Y</u> et al.	Feasibility of carbon ion radiotherapy for locally advanced sinonasal adenocarcinoma.	Radiother Oncol.			2014
Kuroda M, Holleboom AG, Bujo H et al.	Lipoprotein subfractions highly associated with renal damage in familial LCAT deficiency.	Arterioscler Thromb Vasc Biol.	34	1756-1762	2014

IV. 研究成果の刊行物・別刷

BMJ Open Japanese POEMS syndrome with Thalidomide (J-POST) Trial: study protocol for a phase II/III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Kanako Katayama,¹ Sonoko Misawa,² Yasunori Sato,¹ Gen Sobue,³ Ichiro Yabe,⁴ Osamu Watanabe,⁵ Masatoyo Nishizawa,⁶ Susumu Kusunoki,⁷ Seiji Kikuchi,⁸ Ichiro Nakashima,⁹ Shu-ichi Ikeda,¹⁰ Nobuo Kohara,¹¹ Takashi Kanda,¹² Jun-ichi Kira,¹³ Hideki Hanaoka,¹ Satoshi Kuwabara,² on behalf of the J-POST Trial study investigators

To cite: Katayama K, Misawa S, Sato Y, *et al.* 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;**5**:e007330. doi:10.1136/bmjopen-2014-007330

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007330>).

Received 29 November 2014
Accepted 9 December 2014



CrossMark

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Sonoko Misawa;
sonoko.m@mb.infoweb.ne.jp

ABSTRACT

Introduction: Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes (POEMS) syndrome is a fatal systemic disorder associated with plasma cell dyscrasia and the overproduction of the vascular endothelial growth factor (VEGF). Recently, the prognosis of POEMS was substantially improved by introduction of therapeutic intervention for myeloma. However, no randomised clinical trial has been performed because of the rarity and severity of the disease.

Methods and analysis: The Japanese POEMS syndrome with Thalidomide (J-POST) Trial is a phase II/III multicentre, double-blinded, randomised, controlled trial that aims to evaluate the efficacy and safety of a 24-week treatment with thalidomide in POEMS syndrome, with an additional 48-week open-label safety study. Adults with POEMS syndrome who have no indication for transplantation are assessed for eligibility at 12 tertiary neurology centres in Japan. Patients who satisfy the eligibility criteria are randomised (1:1) to receive thalidomide (100–300 mg daily) plus dexamethasone (12 mg/m² on days 1–4 of a 28-day cycle) or placebo plus dexamethasone. Both treatments were administered for 24 weeks (six cycles; randomised comparative study period). Patients who complete the randomised study period or show subacute deterioration during the randomised period participate in the subsequent 48-week open-label safety study (long-term safety period). The primary end point of the study is the reduction rate of serum VEGF levels at 24 weeks.

Ethics and dissemination: The protocol was approved by the Institutional Review Board of each hospital. The trial was notified and registered at the Pharmaceutical and Medical Devices Agency, Japan (No. 22-1716). The J-POST Trial is currently ongoing and is due to finish in August 2015. The findings of this trial will be disseminated through peer-reviewed publications and conference presentations and will also be disseminated to participants.

Strengths and limitations of this study

- This study is the first randomised control trial for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes) syndrome and provides a major turning point in its therapeutic approach, as there is no other randomised or non-randomised controlled trial because of the rarity and severity of the disease.
- This trial will include patients with POEMS syndrome who represent close to 10% of the entire Japanese patient population; thus, the results are generalisable.
- This placebo-controlled trial can evaluate the efficacy and safety of thalidomide without biases.
- The natural history of the disease remains partially unclear.
- This trial employs a surrogate instead of a hard end point, which is the reduction rate of serum vascular endothelial growth factor levels over 24 weeks, as the primary end point; the adequacy of the surrogate end point should be validated in this study and future trials.

Trial registration number: UMIN000004179 and JMA-IIA00046.

INTRODUCTION

Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes (POEMS) syndrome is a rare paraneoplastic disorder characterised by POEMS.¹ A Japanese national survey conducted in 2003 showed that its prevalence is 0.3/100 000 population.² Although the pathophysiology of POEMS

remains unclear, plasma cell dyscrasia and the related overproduction of the vascular endothelial growth factor (VEGF) are assumed to play a central role in the disorder.^{3–4} Moreover, VEGF levels are characteristically elevated in POEMS.^{3–5–6} VEGF levels were used recently as surrogate markers to evaluate disease activity,^{7–10} because it sometimes takes several years to evaluate therapeutic effects in POEMS syndrome on the basis of hard end points, such as relapse-free survival or overall survival.^{10–11}

The prognosis of POEMS syndrome was poor in the 1980s.^{12–13} A large retrospective cohort study conducted in Japan reported that 38 of 58 patients who were treated mainly with corticosteroids died after a mean survival period of 33 months.¹² Since around 2000, the prognosis of POEMS has been considerably improved by the successful application of treatments for multiple myeloma, such as high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation (HDCT with ASCT) or immunomodulatory drugs.^{7–9–11–14} Currently, the therapeutic algorithm is the use of HDCT with ASCT as the first-line therapy, whereas patients who are not suitable for transplantation are treated with thalidomide or lenalidomide with dexamethasone. However, there is no established evidence of the efficacy of the new therapeutic interventions for POEMS, because the literature on these treatments includes only retrospective case reports or case series,¹⁵ or open single-arm study,¹⁶ because of the rarity and severity of the disease.

In addition, thalidomide, which is one of the standard treatment options for multiple myeloma, can suppress VEGF production and tumour proliferation.¹⁷ Previous case reports or case series reported that thalidomide improved or stabilised the clinical symptoms in patients with POEMS syndrome and decreased serum VEGF levels,^{8–18–19} and that it could be safely administered to patients who were not eligible for HDCT with ASCT because of older age or poor condition. However, randomised clinical trials are essential to investigate the efficacy and safety of new therapeutic interventions and to establish evidence and logical therapeutic strategies. Therefore, we designed the Japanese POEMS Syndrome with Thalidomide (J-POST) Trial, which is a phase II/III multicentre, double-blinded, randomised, controlled trial that aims to compare the efficacy and safety of a 24-week treatment with thalidomide with that of a placebo in POEMS syndrome, followed by a 48-week open-label safety study.

Objectives

We examined the hypothesis that POEMS syndrome is a paraneoplastic disorder associated with plasma cell dyscrasia, and that a therapeutic approach for multiple myeloma using thalidomide and dexamethasone can also be effective for treating POEMS. In addition, we investigated the feasibility of a randomised control study of POEMS syndrome and validated the assessments of the therapeutic effects.

METHODS

Trial design

The J-POST Trial is a 24-week multicentre, double-blinded, placebo-controlled randomised clinical trial of treatment of POEMS syndrome using thalidomide and dexamethasone (randomised comparative study period), followed by a 48-week open-label safety study (long-term safety period). Screening is undertaken within 28 days of randomisation to assess eligibility and collect baseline data. Patients who satisfy the eligibility criteria are randomly assigned (1:1) to receive thalidomide (100–300 mg daily) and dexamethasone (12 mg/m² on days 1–4 of a 28-day cycle) or placebo and dexamethasone. Patients who complete the randomised comparative study period or show subacute deterioration within the first 24 weeks participate in the subsequent 48-week open-label safety study. After this, a 4-week post-treatment observation period is scheduled. The primary end point of the randomised comparative study period is centrally assessed in the full analysis set of the reduction rate in VEGF levels at 24 weeks, and that of the long-term safety period is adverse events (AEs) associated with thalidomide. A schematic depiction of the trial design is summarised in figure 1.

Eligibility criteria

Eligible patients are those who meet all of the following inclusion criteria and who do not have any listed exclusion criteria.

Inclusion criteria

1. POEMS syndrome diagnosed according to published diagnostic criteria as 'Probable' or 'Definite' (box 1²⁰).
2. Age ≥20 years.
3. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status of 0–3.
4. Overall score on the neuropathy limitation scale of 0–9.
5. Any of the following laboratory abnormalities: serum alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase levels >4 times the normal upper limit; creatinine levels >1.5 times the normal upper limit.
6. Hospitalisation at the initiation of the randomised comparative study period and of the long-term safety period.
7. Regular clinic visits every 4 weeks.
8. No clinically significant ECG abnormality.
9. Signed written informed consent form.
10. Ineligibility for HDCT with ASCT during the study period.
11. Informed consent to thalidomide education and risk management system.

Exclusion criteria

1. Use of thalidomide, melphalan or bortezomib within 24 weeks of providing informed consent.
2. Unstable patients.

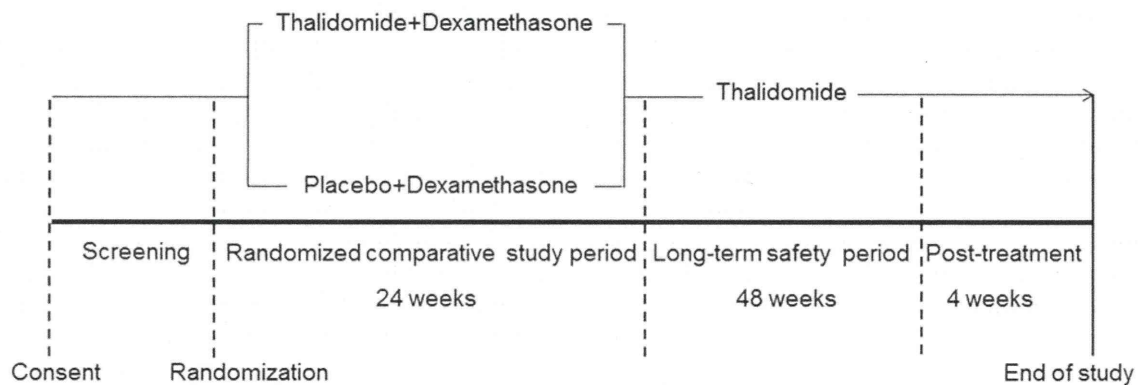


Figure 1 Schematic depiction of the trial design. Eligible participants are randomly assigned to a 24-week treatment of thalidomide (100–300 mg daily) plus dexamethasone (12 mg/m² on days 1–4 of a 28-day cycle) or placebo plus dexamethasone (randomised comparative study period). Patients who complete the randomised comparative study period or show subacute deterioration within the first 24 weeks participate in the subsequent 48-week open-label safety study (long-term safety period).

3. Oral or intravenous use of steroids within 4 weeks of providing informed consent.
4. Females who are pregnant or desire childbearing. Males who desire fertility.
5. Other serious and unstable medical conditions, such as cardiac failure, renal failure, liver failure, bleeding ulcers, ileus and uncontrolled diabetes.
6. Malignancy other than POEMS syndrome.
7. Known allergy to thalidomide or dexamethasone.
8. Serious mental disorder.
9. Use of any other experimental drug or therapy within 12 weeks of providing informed consent.
10. Use of prohibited drugs (other than β -blockers) or therapy within 4 weeks of the baseline.
11. Receiving a judgement of inappropriateness for the study.

Recruitment

This trial was declared and registered at the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency in September 2010. Recruitment into the trial started in November 2010 and ended in February 2014, or until a total of 24 participants had been recruited. The treatment follow-up of the participants is currently ongoing and the last visit of the last patient is due to take place in August 2015. This study is being conducted at 12 tertiary neurology centres in Japan.

Sample size calculation

Twenty-four patients will be randomised and included in the study. This sample size was based on results from our previous studies^{8 13} and the database of patients with POEMS syndrome; therefore, the estimated values of the reduction rate of serum VEGF level over 24 weeks were 0.55 (SD=0.21) after thalidomide–dexamethasone treatment and 0.35 (SD=0.20) after melphalan–prednisone treatment. Assuming a group difference of 0.35 (SD=0.25), 10 patients per arm will provide >80% power to detect a difference in the reduction rate of serum VEGF levels between thalidomide and placebo treatment for at least 24 weeks using a two-sided, two-sample t test at a 5% level of significance. Thus, to allow for a 20% dropout rate, 12 participants are required per group, for a total of 24 participants in the study.

Allocation

A registration form for an eligible patient will be sent by the investigators to the registration centre at EPS Associates Co, Ltd (by Fax). Registration and allocation will be implemented at the registration centre. Eligible patients who provide written informed consent will be

Box 1 Diagnostic criteria of POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein and skin changes) syndrome (modified from Misawa and Kuwabara²⁰)

Major criteria

- (a) Polyneuropathy
- (b) Monoclonal plasma cell proliferative disorder
- (c) Elevation of serum vascular endothelial growth factor levels

Minor criteria

- (d) Sclerotic bone lesions
- (e) Castleman disease
- (f) Organomegaly (hepatosplenomegaly or lymphadenopathy)
- (g) Oedema (oedema, pleural effusion or ascites)
- (h) Endocrinopathy (adrenal, thyroid, pituitary, gonadal, parathyroid or pancreatic)*
- (i) Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, plethora, cyanosis, haemangiomas or white nails)
- (j) Papilloedema
- (k) Thrombocytosis and/or polycythaemia

Definite POEMS syndrome: three major criteria and at least one minor criterion.

Probable POEMS syndrome: two major criteria, with at least one minor criterion.

*Because of the high prevalence of diabetes mellitus and thyroid abnormalities, this diagnosis alone is not sufficient to meet this minor criterion.