

8. 非臨床試験資料整備状況

②効力に関する非臨床データ

●硬化性被嚢性腹膜炎のモデル動物 (ラット) での検討

- 硬化性被嚢性腹膜炎: Crow-Fukase症候群と同様にVEGF濃度の増加が原因とされる。
- サリドマイド (100mg/kg/day) を経口投与することにより、腹膜組織内のVEGFの発現を有意に抑制し、神経症状が改善された。



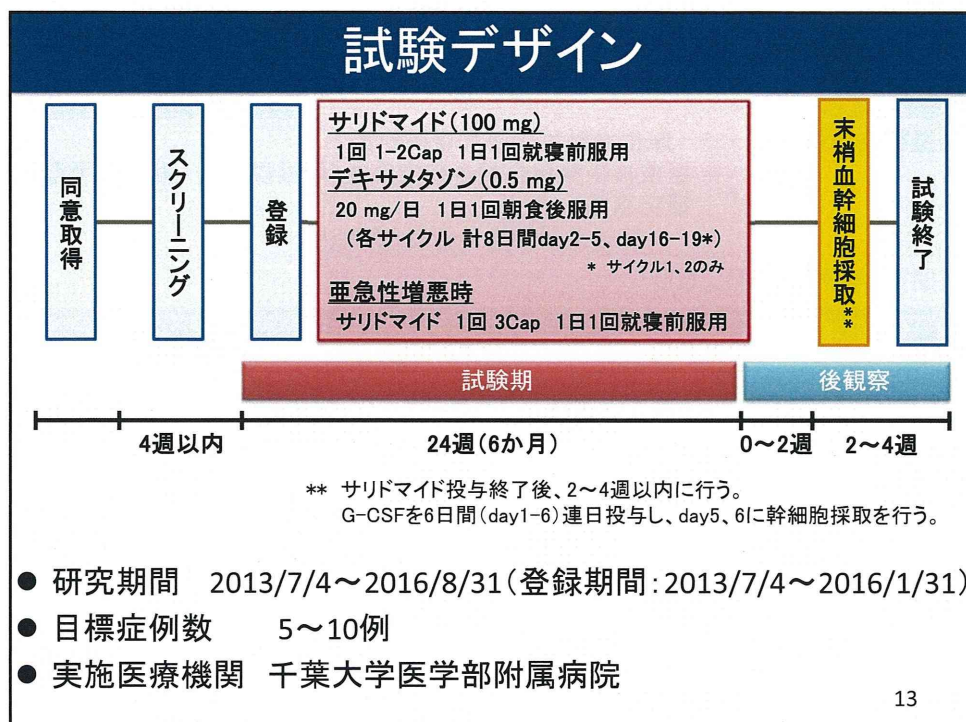
- サリドマイドはCrow-Fukase症候群におけるVEGFの増加等による浮腫、臓器腫大、血管腫等の症状に対して有効性が期待できる。

11

9. 臨床試験の概要

試験の枠組み	治験
試験の段階	First-in-human以外
目的	Crow-Fukase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サリドマイドの安全性、有効性を明らかにする
試験デザイン	単施設によるオープン試験 サリドマイド (100～200 mg/日) + デキサメタゾン
対象疾患	末梢血幹細胞移植を希望するCrow-Fukase症候群
主要エンドポイント	【安全性】 ● サリドマイド投与中の有害事象 ・ サリドマイドによる副作用を確認 ● 幹細胞採取 ・ サリドマイドによる幹細胞採取効率に対する悪影響の有無を確認
副次エンドポイント	【有効性】 24 週後の血清VEGF、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、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、感覚神経伝導速度、感覚神経活動電位振幅、胸水量、肺活量、体重、QOL、治療完遂率

12



組織体制		
治験調整医師	神経内科	桑原聡
治験責任医師	神経内科	桑原聡
プロジェクト調整委員会	神経内科 臨床試験部	桑原聡、三澤園子 花岡英紀
プロジェクト調整事務局	神経内科 臨床試験部	渋谷和幹、三津間さつき、関口縁 片山加奈子 青柳玲子 大久保真春
治験薬提供者	藤本製薬 株式会社	
効果安全性評価委員会	輸血・細胞療法部 小児科 循環器内科 吉野内科・神経内科医院	井関徹 藤井克則 永井敏雄 吉野英
自己末梢血幹細胞移植療法 専門家	血液内科	中世古知昭、大和田千佳子
モニタリング	臨床試験部	藤居靖久
症例登録センター データマネジメント	臨床試験部	花輪道子 (Medidata社Raveを使用)
統計解析	臨床試験部	佐藤泰憲
監査	藤本製薬 薬事法規部	釣田フミコ
検査実施機関	株式会社エスアールエルメディサーチ	

10. 引受企業・国際展開状況

企業名・役割	治験薬提供者・藤本製薬株式会社
利益相反関係	- 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） 充当 - 先進医療開発推進経費（病院内）
展開国・承認状況等）	なし

11. 特記事項

【先行治験の進捗状況】

Crow-Fukase症候群に対するサリドマイドのランダム化プラセボ対照試験及び長期安全性試験

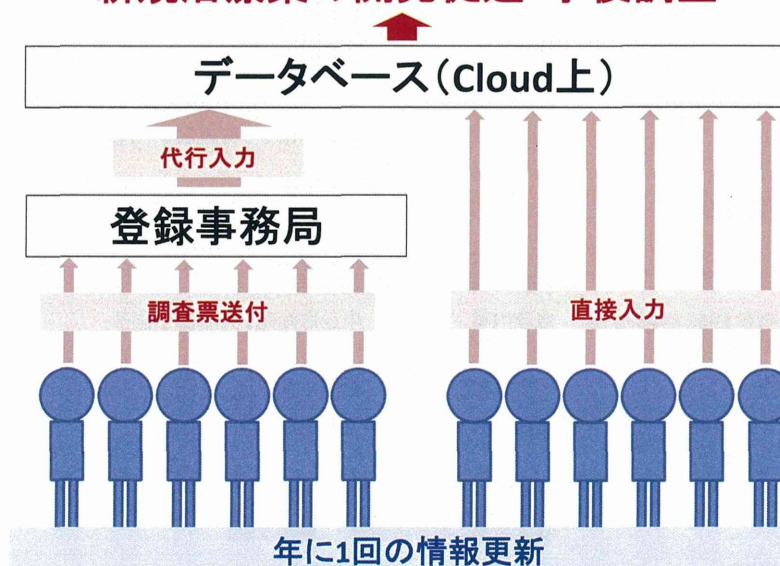
【ランダム化比較試験期（6ヵ月）】

2014. 7	最終の被験者観察終了（25例目）
2014.10	症例検討会
2014.10	開鍵
2014.10	データ固定
2014.11	統計解析報告書
2014.12	総括報告書

15

POEMS症候群レジストリ構築

新規治療薬の開発促進・予後調査



16

CCRC1204

重症川崎病に対する シクロスポリンの医師主導治験 (適応拡大)

プロジェクト責任者 公衆衛生学 教授 羽田 明
プロジェクトマネージャー 臨床試験部 三浦 あゆみ
2014年11月18日

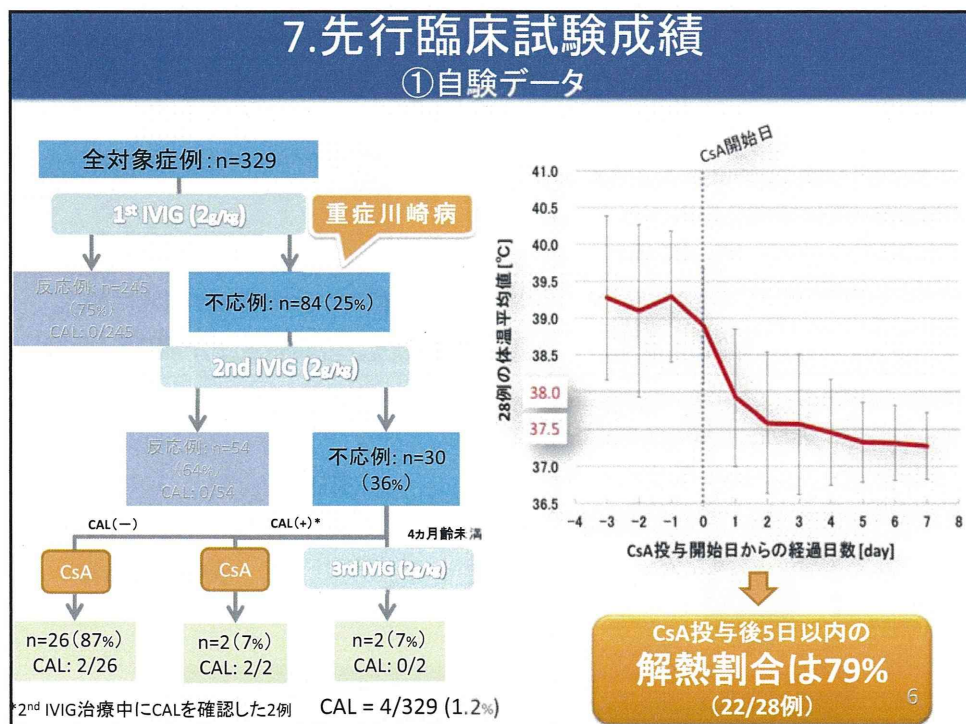
1

1. 基本情報	
プロジェクトの テーマ	重症川崎病に対するシクロスポリンの医師主導治験 (適応拡大)
責任者	公衆衛生学 教授 羽田 明
対象疾患	重症川崎病
2. 開発トラック	
①医師主導治験→薬事承認	
3. 開発コンセプト	
区分	①医薬品
想定される 治療学的ポジション	重症と予測される川崎病患児に対する初期治療
開発の意義	①他に有効な治療法がない
優先審査	オーファンドラッグ

2

5.知財権の確保状況	
特許の有無	無
備考	基礎知財は特許期間満了 臨床試験で創出された知財は、日本医師会治験促進センターに 帰属する。ただし本院の帰属が認められる場合もある。
6.製剤／製造法の概要	
製剤調達法	国内企業から供与
剤型	経口剤
製剤規格	品名：ネオーラル内用液10% 成分・含量：1瓶（50ml）中シクロスポリン（日局）を5.0mg含有
治験薬GMP／ QMS	治験薬提供者が治験薬GMPとして定められた内容に適合する製 造所で製造
再生医療等製品	該当せず
生物由来原料	該当せず

5



6

先行臨床試験成績

②他者データ(国内外)

• Raman V *et al. Pediatr Infect Dis J* 2001

- 複数回の免疫グロブリン療法に抵抗性、かつ副腎皮質ステロイドのパルス療法にても一過性の解熱しか得られない重症川崎病患児1名に対し大量副腎皮質ステロイドとシクロスポリンを投与した。
- 上記追加治療にて速やかに解熱、症状軽快をみた。

• Tremoulet A *et al., J Pediatrics* 2012

- 2回以上の免疫グロブリン治療に抵抗性を示した、抗TNF- α 製剤等の追加治療無効例を含む重症川崎病患児10名に対し、シクロスポリンあるいはタクロリムスを投与。
- 10例全員が解熱し、深刻な有害事象は観察されなかった

7

非臨床試験成績

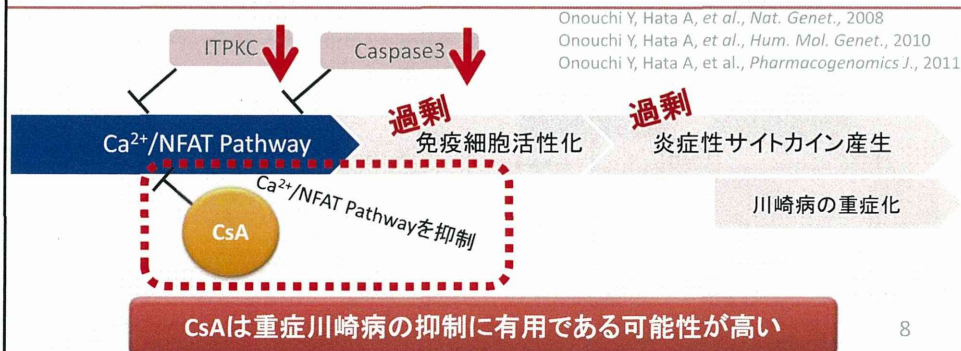
①効力薬理(作用機序)

- Inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase C (ITPKC)
- Caspase3 (CASP3)

免疫細胞の過剰な活性化を抑制している。

川崎病の患児、特に重症例では、ITPKC, CASP3の発現が低下するSNPの型が有意に多い。

⇒ITPKC, Caspase3の機能が低下、炎症性サイトカインの過剰産生が起こる(仮説)。



8

非臨床試験成績

②毒性試験

試験名	試験結果									
単回投与毒性試験	LD ₅₀ (mg/kg)	動物種		マウス		ラット		ウサギ		
	投与経路	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
	経口	1,855	2,803	1,489	1,486	>1,000	>1,000			
中毒性：傾眠、痙攣、強制及び促迫呼吸、立毛、下痢等が認められたのち回復。										
反復投与毒性試験	・アカゲザル(20・60・300 mg/kg、13週・経口)リンパ球・好中球・単球の減少を伴う白血球の減少、腎臓尿管の変化、リンパ系臓器の萎縮性の変化、消化管粘膜の炎症及び変性病変がみられ、300 mg/kg投与群では肝細胞壊死を伴う肝細胞腫脹がみられた。 ・イヌ(5・15・45 mg/kg、52週・経口)一般症状では嘔吐、下痢、体重減少、歯肉の腫脹、血液学的には白血球の軽度減少等がみられ、組織学的には45 mg/kg投与群において皮膚に乳頭腫様増殖がみられたが、いずれも可逆的であった。									
生殖発生毒性試験	動物種 (経口)	投与期間	投与量(mg/kg)	無影響量(mg/kg日)						
				親			親の生殖			次世代の発生
生殖能試験	1. ラット	雄：交配前9週間 雌：交配前2週～妊娠末期・離乳	1.5,5,15	雄：1.5 雌：5	5	5				
胎児の器官形成期投与試験	2. ラット	妊娠6日～15日	10,17,30,100,300	17	17	17				
	3. ラット	妊娠7日～17日	4,10,25	10	10	4				
	4. ウサギ	妊娠6日～18日	10,30,100,300	30	30	30				
周産期及び授乳期投与試験	5. ラット	妊娠15日～分娩後離乳	5,15,45	15	15	15				
その他の特殊毒性	ネズミチフス菌を用いたin vitro の復帰変異試験、CD-1 系雌雄マウスを用いたin vivo の小核試験、チャイニーズハムスターを用いたin vivo の骨髄細胞の染色体検査及び骨髄赤血球の小核試験、CD-1 系雄マウスを用いたin vivo の優性致死試験のいずれにおいても変異原性は示されなかった。									
1.変異原性試験										
その他の特殊毒性	マウスに78週間、ラットに2年間経口投与した試験において癌原性は示されなかった。									
2.癌原生試験										

9.臨床試験の概要

PMDAとの相談

薬事戦略相談事前面談 2013年2月20日 実施

質問事項は適切であり、対面助言に進めることとなった。

対面助言 2013年5月31日 実施

1. 試験デザインについて
2. 申請データパッケージの妥当性について
3. 治験薬概要書について

⇒本治験のみで承認が可能

治験計画届 2014年4月16日 提出

2014年4月16日 提出済
(変更届6月30日提出、次回半年届11月中旬提出予定)

9.臨床試験の概要 プロトコル骨子	
試験の枠組み	医師主導治験
試験の段階	第Ⅲ相
背景	理研・千葉大・女子医八千代グループがゲノムワイド研究により、川崎病罹患感受性遺伝子ITPKC, CASP3を特定。関連解析の結果からCa ²⁺ /NFAT Pathwayの活性化が川崎病の罹患、罹患の際のIVIG不応(重症化)に関連していることが分かった。一方で、和歌山医科大学のグループでは、ITPKC, CASP3の発表以前から重症川崎病に対するシクロスポリンの使用経験の蓄積があり、有効性、安全性の手応えを得ていた。そこで、公衆衛生羽田医師が和歌山医大に呼びかけ、本治験を計画するに至った。
Rationale	Ca ²⁺ /NFAT Pathwayの制御による免疫細胞の過剰活性化の抑制因子、ITPKC, CASP3の発現低下をもたらすSNPの型が川崎病の患児、特に重症例で多い。CsAはこのCa ²⁺ /NFAT Pathwayを抑制する薬剤で、小児科領域での使用経験も多いことから、重症川崎病の治療に有用である可能性が高い。
目的	重症川崎病患児に対する初期治療としてIVIG+CsA併用療法が、標準的治療であるIVIGよりも冠動脈病変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
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検比較対照試験
対象	重症化すると予測される川崎病患児

11

9.臨床試験の概要 プロトコル骨子	
適格基準	- 川崎病診断の手引き改訂第5版に準拠し診断された川崎病患児 - IVIG不応予測リスクスコア5点以上の重症川崎病患児 - 同意取得時に月齢4ヶ月以上の患児 - 診断病日が第7病日以内の患児(第1病日は発熱初日) - 本人又は代諾者から文書による同意が得られている患児
主要エンドポイント	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)
副次エンドポイント	【有効性】 - 登録後4週後の冠動脈病変合併頻度(心エコー法で評価) - 治療不応例の発現頻度 - 右冠動脈、左冠動脈主幹部・前下行枝のZ Score - 治療開始後解熱するまでの日数 - 体温の経時推移および治療開始後解熱割合 - CRP値の推移 - 治験薬の評価に係るSNP(ITPKCおよびCASP3)の遺伝子型 - 追加治療・後治療の集計 【安全性】 - 有害事象発生頻度

12

川崎病のリスクスコア＜小林スコア＞

⇒重症化の予測スコア

	閾値	点数
Na	133 mmol/L以下	2点
AST	100 IU/L以下	2点
治療開始(診断)病日	4病日以前	2点
好中球%	80%以上	2点
CRP	10 mg/dL以上	1点
月齢	12ヶ月以下	1点
血小板数	30万/mm ³ 以下	1点

(Kobayashi T, et al., Circulation., 2006)

→本試験では**5点以上**の患児を組み入れる 13

