

201436002A

厚生労働科学研究委託費  
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)

ギラン・バレー症候群に対する  
エクリズマブの安全性と有効性を評価する  
前向き・多施設共同・第 II 相試験

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 桑原 聡

平成 27 (2015) 年 3 月



本報告書は、平成 26 年度厚生労働科学研究委託事業（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））による委託業務として、国立大学法人千葉大学が実施した平成 26 年度「ギラン・バレー症候群に対するエクリズマブの安全性と有効性を評価する前向き・多施設共同・第 II 相試験」の成果を取りまとめたものです。

## 目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
ギラン・バレー症候群に対するエクリズマブの 安全性と有効性を評価する前向き・多施設共同・第II相試験 桑原 聡	-----2
(資料 I-1 治験実施計画書概要)	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 医師主導治験実施の準備	-----13
桑原 聡	
(資料 II-1 SOP 一覧表)	
(資料 II-2 治験実施計画書別紙 1)	
(資料 II-3 症例報告書の見本)	
(資料 II-4 項目リスト)	
(資料 II-5 プロトコール検討会プログラム)	
III. 学会等発表実績	-----73
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----74



ギラン・バレー症候群に対するエクリズマブの安全性と有効性を評価する  
前向き・多施設共同・第 II 相試験

業務主任者 桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院・神経内科学 教授

研究要旨

ギラン・バレー症候群（Guillan-Barré Syndrome : GBS）は免疫介在性の多発神経炎であり、先行感染後に生じることが多く急性の麻痺を生じる。近年、GBS は古典的な脱髄型と軸索型の 2 大病型に分類されている。ヨーロッパや北アメリカでは脱髄型が主要な病型であるが、東アジアや中南米では 30-65% の症例が軸索型である。GBS の病態はまだ十分に解明されていないが、軸索型の病態の理解には特に大きな進歩が見られている。エクリズマブはマウス抗ヒト C5 抗体のヒト化モノクローナル抗体であり、エクリズマブは活性化終末補体成分である C5 に特異的に結合し、C5 から C5a 及び C5b への分解反応を抑制することで、MAC の形成を阻害する。ギラン・バレー症候群に対するエクリズマブの有効性は軸索型 GBS のモデルで示されている。現時点では、脱髄型 GBS のモデル動物は存在しない。しかし剖検例での検討ではシュワン細胞に C3 及び C5b-9 (MAC) の沈着は示されており、脱髄型 GBS においても有効性は期待できる。本治験は将来のグローバル治験の根拠となる GBS に対するエクリズマブの有効性と安全性を探索することを目的とし、有効性と脱髄型・軸索型等の GBS の臨床病型との関連について検討する。

平成 26 年度は治験開始前に重要な計画書骨子の立案、治験薬提供者への治験薬の打診、PMDA との薬事戦略相談（対面助言）、施設選定、治験実施計画書の固定、SOP 等の整備、全体会議（プロトコール検討会）と進めた。平成 27 年度は治験開始へと進める予定である。

業務項目の担当責任者

氏名：桑原 聡

所属研究機関名・職名：

千葉大学大学院医学研究院・神経内科学・教授

して保有している ARO 機能を生かし、本治験開始を目指して、必要書類及び実施体制の整備、治験薬提供者との契約締結、薬剤割付等の準備を行う。

A. 研究目的

本研究は、病態解明及び薬理学的作用機序を予測した基礎研究の結果をもとに、発作性夜間へモグロビン尿症治療薬として承認されているエクリズマブを用い、国内初の GBS に対する有効性・安全性を検討することを目的とした前向き、多施設共同、第 II 相医師主導治験である。また、当院は革新的医療技術創出拠点と

B. 研究方法

治験開始に必要な準備として、以下を実施する。

- ・ 治験実施計画書骨子の作成
- ・ 治験実施計画書の固定
- ・ SOP 等の整備
- ・ 実施体制の選定及び整備、施設選定
- ・ 治験薬提供に関する契約準備

(倫理面への配慮)

今年度は治験開始前の準備を行った。次年度は被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、試験の科学的な質及び成績の信頼性を確保するため、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令を遵守して治験を実施する。

## C. 研究成果

### 1. 経緯

平成 27 年 1 月

治験実施計画書固定

施設選定

平成 27 年 2 月

参加予定施設からの治験実施計画書に関する意見募集

治験薬割付コードの作成

平成 27 年 3 月

プロトコール検討会

SOPの整備

### 2. 計画概要 (資料 I-1)

課題名：ギラン・バレー症候群におけるエクリズマブの安全性と有効性を評価するための前向き、多施設共同、第II相試験

目的：GBS 患者におけるエクリズマブの安全性・忍容性および有効性を評価することを目的とする。

試験デザイン：前向き、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化第II相試験  
被験薬：エクリズマブ (コード番号：ECU-GBS-001)

対象患者：NINDS 診断基準を参考に GBS と診断された患者のうち、下記の選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触しない患者を対象とする。

選択基準：

- 同意取得時の年齢が 20 歳以上である。

- 同意取得時に GBS による筋力低下の出現から 2 週以内の患者
- 5メートル以上の独歩が不能の患者 (進行性の FG3 または FG4、5)
- 免疫グロブリン (IVIg) による治療が既に施行されている、または IVIg 治療が適切であると判断され、この試験の一環として開始する患者 (原則として IVIg 投与量は 400mg/kg、5 日間投与とする。)
- エクリズマブの投与が筋力低下の発症から 2 週間以内に開始可能であり、かつ免疫グロブリン投与 5 日目の最終投与までに開始できる患者
- 妊娠の可能性のある女性被験者においては妊娠検査結果が陰性であること。全ての被験者において治験薬投与中および投与中止後 5 ヶ月にわたり有効で信頼性が高く医学的に確立された避妊法を実行できる患者。
- 治験薬投与期に入院可能な患者
- 文書による同意が得られている患者

除外基準：

- 血液浄化療法が予定されているまたは施行中の患者
- 妊娠中または授乳中の患者
- GBS 以外の臨床的に明確な末梢神経疾患を有している患者 [例：糖尿病性神経障害 (軽度の感覚障害等は許容)、高度のビタミン B1 欠乏など]
- 同意取得前 1 ヶ月以内に免疫抑制薬 (例：アザチオプリン、サイクロスポリン、タク

- ロリムス、1日20mgを越えるプレドニゾンなど)の投与を受けた患者
- 重篤な病気(悪性腫瘍・重篤な心血管疾患・重篤な慢性閉塞性肺疾患・結核など)を合併している患者
- 臨床試験の手順や投与計画に従うことのできない患者
- 同意取得前24週以内にリツキシマブの投与を受けた患者
- 髄膜炎菌感染の既往がある、または治癒していない髄膜炎菌性髄膜炎を有する患者
- 適切な抗菌薬で治療されてもコントロールされない感染症を有する患者
- 抗菌薬の予防投与に対してアレルギーを有する患者
- エクリズマブに対してアレルギーを有する患者
- 先天性補体欠損症を有するまたは疑われる患者
- 同意取得前3ヶ月以内に他の臨床試験に参加していた患者
- 治験責任医師または治験分担医師の判断により、治験参加が患者のリスクを増大するまたは治験結果に影響を及ぼすと考えられる患者
- GBSに対してエクリズマブの前治療歴を有する患者。

目標症例数：33例(エクリズマブ22例、プラセボ11例)

評価項目：

(1) 主要評価項目

- ・ (安全性) エクリズマブ・免疫グロブリン療法後に生じた有害事象/重篤な有害事象の発現頻度および重症度
- ・ (有効性) 4週時点でFGスケールにてFG2以下を達成した症例の割合

(2) 副次評価項目

- ・ 各時点におけるFGスケールにてベースラインから1以上の改善を示した症例の割合とその推移
- ・ 各時点における独歩可能(FG2以下)な症例の割合とその推移
- ・ FGスケールがベースラインから少なくとも1改善するのに要した期間
- ・ Week 24時点でFG0または1を達成した症例の割合
- ・ 最重症時のFGと比較して、各時点でのFGの変化量
- ・ 臨床的に意義のあるR-ODSのスコア改善 [ベースラインから各時点のR-ODSのスコア(0-48)の変化量が100分率換算したスコアにおいて少なくとも6点以上の上昇]を示した症例の割合。
- ・ ベースラインから各時点のONLSスコアの改善(少なくとも1以上の低下)を示した症例の割合
- ・ 人工呼吸器を要した(FG5)症例の頻度・割合
- ・ 人工呼吸器管理を要した期間
- ・ 治験薬投与期から治験薬投与後観察終了時までの再発期間
- ・ 治験薬投与期から治験薬投与後観察終了時までの生存期間(OS)

- ・ 各時点の握力の変化量
- ・ 各時点の徒手筋力試験 (MMT scale) の変化量
- ・ 各時点の神経伝導検査パラメーターの (正中・尺骨神経の CMAP 振幅・遠位潜時・F 波潜時・SNAP 振幅・感覚神経伝導速度) 変化率及び変化量
- ・ 各時点の肺活量の変化量

治験実施期間：2015 年 7 月 — 2017 年 3 月

### 3. 実施体制整備

本治験実施に先立ち、治験調整医師、治験調整事務局、薬剤割付、症例登録、モニタリング、データマネジメント、統計解析、検査実施期間の選定と調整を実施した。また、本治験遂行に重要であると考えられる GBS 推定患者数及び治験実施基盤等、実施可能性の観点から 13 施設を選定した。

CRF について、データマネジメントシステム構築のための仕様書作成、薬剤割付の手順策定、候補施設を対象としたプロトコール検討会を実施した。

### 4. 治験薬

治験薬提供者であるアレクシオンファーマとの協議を重ね、治験薬数の確定及び契約書 (案) の作成を行った。現在、締結直前に至っている。

### 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に困難を伴い、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。本治験はギランバレー症候群に対し国内初の適応拡大を目的とし、当院が

保有する ARO 機能を活用した医師主導治験であり、平成 26 年度は治験開始前に重要な計画書骨子の立案、治験薬提供者への治験薬の打診、PMDA との薬事戦略相談 (対面助言)、施設選定、治験実施計画書の固定、SOP 等の整備、全体会議 (プロトコール検討会) と進めた。計画通り順調に進行できたと考える。平成 27 年度は治験開始へと進める予定である。

### E. 結論

平成 26 年度は治験開始前の計画書骨子の立案、治験薬提供者への治験薬の打診、PMDA との薬事戦略相談 (対面助言)、施設選定、治験実施計画書の固定、SOP 等の整備、全体会議 (プロトコール検討会) と進めた。平成 27 年度は治験開始へと進める予定である。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Mitsuma S, Van den Bergh P, Rajabally YA, Van Parijs V, Martin-Lamb D, Sonoo M, Inaba A, Shimizu T, Iose S, Sato Y, Komori T, Misawa S, Kuwabara S; The Tokyo tropolitan Neuromuscular Electrodiagnosis Study Group. Effects of low frequency filtering on distal compound muscle action potential duration for diagnosis of CIDP: A Japanese-European multicenter prospective study. Clin Neurophysiol. 2014 Dec 27. pii: S1388-2457(14)00847-5. doi: 10.1016/j.clinph.2014.11.027. [Epub head of print] PubMed PMID: 25591830.
2. Kuwabara S, Misawa S. Acquired and genetic channelopathies: in vivo assessment

of axonal excitability. *Exp Neurol*. 2015

Jan;263:368-71.

doi:10.1016/j.expneurol.2014.11.001. Epub

2014 Nov 18. PubMed PMID: 25450469.

3. Shibuya K, Sugiyama A, Ito S, Misawa S, Sekiguchi Y, Mitsuma S, Iwai Y, Watanabe K, Shimada H, Kawaguchi H, Suhara T, Yokota H, Matsumoto H, Kuwabara S. Reconstruction magnetic resonance neurography in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol*. 2015 Feb;77(2):333-7. doi:10.1002/ana.24314. Epub 2014 Dec 13. PubMed PMID: 25425460.

## 2. 学会発表

なし

## H. 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



## 治験実施計画書（案）

ギラン・バレー症候群におけるエクリズマブの安全性と  
有効性を評価するための前向き、多施設共同、第Ⅱ相試験  
Tracking Number:100069

(Japanese Eculizumab Trial for GBS : JET-GBS)

版数 Draft 1.4 版

作成日 2015 年 2 月 9 日

治験実施計画書の作成日・改訂日	版番号
2014 年 8 月 11 日	Draft 1.0
2014 年 9 月 10 日	Draft 1.1
2014 年 10 月 1 日	Draft 1.2
2014 年 11 月 28 日	Draft 1.3
2015 年 2 月 9 日	Draft1.4

機密情報に関する注意：

本治験実施計画書は機密情報であり、本治験に参加する治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、治験医療機関、治験審査委員会、データモニタリング委員会に対して提供されるものです。よって、被験者に説明する場合を除き、研究代表者、治験調整医師及び治験薬提供者であるアレクシオンファーマの文書による同意なしに、いかなる第三者にも開示し、または本治験の目的以外に利用することはできません。また、本治験の結果の一部または全部を学会、雑誌等外部に発表する場合には、研究代表者、治験調整医師及びアレクシオンファーマの承諾が必要になりますので、予め、治験調整医師までご連絡いただけますようお願いいたします。

## 1. 概要

<b>治験課題名：</b> ギラン・バレー症候群におけるエクリズマブの安全性と有効性を評価するための前向き、多施設共同、第II相試験
<b>研究代表者：</b> 楠 進（近畿大学医学部附属病院 神経内科 教授） <b>治験調整医師：</b> 桑原 聡（千葉大学医学部附属病院 神経内科 教授） 詳細は別紙1にて参照
<b>被験薬：</b> 名称 エクリズマブ（コード番号：ECU-GBS-001） <b>剤形：</b> 1 バイアル 30mL 中エクリズマブを 300mg 含有する点滴静注製剤 <b>プラセボ：</b> エクリズマブを含有しない被験薬と識別不能な点滴静注製剤
<b>研究施設：</b> 日本国内 13 施設
<b>治験期間：</b> 2015 年 7 月～2017 年 3 月（症例登録期間 2015 年 7 月～2016 年 6 月） 第一例目の登録予定日： 2015 年 7 月 最終症例の終了予定日： 2016 年 6 月 データ固定予定日： 2017 年 1 月 最終報告予定日： 2017 年 3 月
<b>開発相：</b> 第II相、探索的（POC：Proof of Concept）
<b>背景及び治験の根拠：</b> <p>ギラン・バレー症候群（Guillan-Barré Syndrome：GBS）は免疫介在性の多発神経炎であり、先行感染後に生じることが多く、急性の麻痺を生じる。近年、GBS は古典的な脱髄型と軸索型の 2 大病型に分類されている。ヨーロッパや北アメリカでは脱髄型が主要な病型であるが、東アジアや中南米では 30-65% の症例が軸索型である。GBS の病態はまだ十分に解明されていないが、軸索型の病態の理解には特に大きな進歩が見られている。現在では、軸索型 GBS は <i>Campilobacter jejuni</i> (<i>C. jejuni</i>) の糖脂質とヒトガングリオシドの分子相同性により惹起されていることがほぼ確立されている。GM1 は GD1a などの抗ガングリオシド抗体がランビエ絞輪に沈着し、補体を活性化し、Na チャネルの集合体や軸索と髄鞘の接着部位を破壊し、神経伝導障害と麻痺を生じる。<i>C. jejuni</i> 感染はヒト軸索膜上のガングリオシドと交差反応する抗体の産生を惹起し、活性化した補体が膜障害性複合体（Membrane Attack Complex：MAC）を形成する。この病態に基づき軸索変性が生じる。</p> <p>GBS は発症から 4 週以内に極期に到達する。GBS の標準治療は免疫グロブリン療法または血漿交換療法であるが、急性期における人工呼吸器装着率は 18-28%、死亡率は 4.1-6.3% である。重症例では、回復に数ヶ月から数年を要し、16.7-19.7% の患者は発症から 1 年後も歩行に介助を必要とする。従って、重症 GBS における生命・機能予後の改善のために新たな治療方法が求められている。</p> <p>エクリズマブはマウス抗ヒト C5 抗体のヒト化モノクローナル抗体である。エクリズマブは活性化終末補体成分である C5 に特異的に結合し、C5 から C5a 及び C5b への分解反応を抑制することで、MAC の形成を阻害する。ギラン・バレー症候群に対するエクリズマブの有効性は軸索型 GBS のモデルでも示されている。現時点では、脱髄型 GBS のモデル動物は存在しない。しかし剖検例での検討</p>

ではシュワン細胞に C3 及び C5b-9 (MAC) の沈着は示されており、脱髄型 GBS においても有効性は期待できる。

本治験は将来のグローバル治験の根拠となる GBS に対するエクリズマブの有効性と安全性を探索するために行う。さらに、我々は有効性と脱髄型・軸索型等の GBS の臨床病型との関連について検討する。本臨床試験により、今後のグローバルでの開発計画を、脱髄・軸索型を対象とした全世界で進めるのか、軸索型を対象としたアジア・南米等に重点を置くべきかを明確にできる。

**治験の目的：**

GBS 患者におけるエクリズマブの安全性・忍容性および有効性を評価することを目的とする。

**治験デザイン：**

前向き、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化第 II 相試験

**方法：**

本試験は GBS による麻痺の発症から 2 週以内の重症 GBS (進行性の FG3、または FG4、5) におけるエクリズマブと免疫グロブリン療法の有効性を探索するための前向き、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化第 II 相試験である。本治験の適格基準を満たす 33 例の患者を、エクリズマブまたはプラセボに、2 : 1 の割合でランダムに割り付ける。プラセボは対照群として設定されるが、主要解析では統計学的な仮説を検証するためのエクリズマブ群との群間比較は行わない。本試験は、スクリーニング期・治験薬投与期・治験薬投与後観察期間の 3 期間で構成される。主要評価項目は、エクリズマブ・免疫グロブリン療法後の有害事象/重篤な有害事象の頻度と、治療開始 4 週時点での独歩可能 (FG2 以下) の症例の割合である。有効性・安全性の観察は 24 週まで行う。

**予定患者数 (概数)：**

33 例 (エクリズマブ 22 例、プラセボ 11 例)

**登録と割付：**

登録は 2015 年 7 月より 2016 年 6 月まで行う。選択基準を満たし、除外基準に抵触しない重症 GBS 患者 (進行性の FG3、または FG4、5) 33 例を登録する。割付は 2 : 1 で行い、エクリズマブ 22 例、プラセボ 11 例とする。

**診断および主要な選択基準：**

対象患者：NINDS 診断基準 (表 3) を参考に GBS と診断された患者のうち、下記の選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触しない患者を対象とする。

**選択基準：**

1. 同意取得時の年齢が 20 歳以上である。
2. 同意取得時に GBS による筋力低下の出現から 2 週以内の患者
3. 5 メートル以上の独歩が不能の患者 (進行性の FG3 または FG4、5)
4. 免疫グロブリン (IVIg) による治療が既に施行されている、または IVIg 治療が適切であると判断され、この試験の一環として開始する患者 (原則として IVIg 投与量は 400mg/kg、5 日間投与と



する。)

5. エクリズマブの投与が筋力低下の発症から2週間以内に開始可能であり、かつ免疫グロブリン投与5日目の最終投与までに開始できる患者
6. 妊娠の可能性のある女性被験者においては妊娠検査結果が陰性であること。全ての被験者において治験薬投与中および投与中止後5ヵ月にわたり有効で信頼性が高く医学的に確立された避妊法を実行できる患者。
7. 治験薬投与期に入院可能な患者
8. 文書による同意が得られている患者

**除外基準：**

1. 血液浄化療法が予定されているまたは施行中の患者
2. 妊娠中または授乳中の患者
3. GBS以外の臨床的に明確な末梢神経疾患を有している患者 [例：糖尿病性神経障害（軽度の感覚障害等は許容）、高度のビタミンB1欠乏など]
4. 同意取得前1ヶ月以内に免疫抑制薬（例：アザチオプリン、サイクロスポリン、タクロリムス、1日20mgを越えるプレドニゾンなど）の投与を受けた患者
5. 重篤な病気（悪性腫瘍・重篤な心血管疾患・重篤な慢性閉塞性肺疾患・結核など）を合併している患者
6. 臨床試験の手順や投与計画に従うことのできない患者
7. 同意取得前24週以内にリツキシマブの投与を受けた患者
8. 髄膜炎菌感染の既往がある、または治癒していない髄膜炎菌性髄膜炎を有する患者
9. 適切な抗菌薬で治療されてもコントロールされない感染症を有する患者
10. 抗菌薬の予防投与に対してアレルギーを有する患者
11. エクリズマブに対してアレルギーを有する患者
12. 先天性補体欠損症を有するまたは疑われる患者
13. 同意取得前3ヶ月以内に他の臨床試験に参加していた患者
14. 治験責任医師または治験分担医師の判断により、治験参加が患者のリスクを増大するまたは治験結果に影響を及ぼすと考えられる患者
15. GBSに対してエクリズマブの前治療歴を有する患者

**治験薬（エクリズマブまたはプラセボ）の用法及び用量：**

治験薬3バイアル（エクリズマブ900mgまたはプラセボ）を希釈液で調製後、週1回計4回静脈内投与する

**治験薬投与期：**4週間

**併用療法：**なし

**併用禁止療法：**リツキシマブ／血液浄化療法／副腎皮質ステロイド（1mg/kg/day以上）／他の治験薬剤

**髄膜炎菌予防措置：**

本治験においては、GBS が急性疾患であり診断から速やかに治験薬を投与しなければならないため、髄膜炎菌に対する予防措置も可能な限り速やかに実施する必要がある。本治験に登録されたすべての被験者に対して、以下の1または2の髄膜炎菌に対する抗菌薬投与による予防措置を行う。抗菌薬はニューキノロン等の適切な薬剤を選択する。ただし、2.の髄膜炎菌ワクチン接種による予防措置の選択は、ワクチン接種の有益性が抗菌薬の長期投与の危険性を上回ると治験責任医師または分担医師により判断される場合にのみ可能とする。

上記判断に際し、治験責任医師または分担医師はワクチン接種に関するガイドラインなども参考とする。

1. 治験薬の投与開始から始めて、治験薬の最終投与から8週間までの間にわたる適切な抗菌薬の服用
2. 髄膜炎菌ワクチン接種と適切な抗菌薬による予防内服を併用する。抗菌薬は治験薬投与開始 Day 1 から開始し、ワクチン接種から3週間は服用を継続する。

評価項目（評価における基準日は治験薬投与開始日とする。）

主要評価項目：

- （安全性）エクリズマブ・免疫グロブリン療法後に生じた有害事象／重篤な有害事象の発現頻度および重症度
- （有効性）4週時点でFGスケールにてFG2以下を達成した症例の割合

副次評価項目：

1. 各時点におけるFGスケールにてベースラインから1以上の改善を示した症例の割合とその推移
2. 各時点における独歩可能（FG2以下）な症例の割合とその推移
3. FGスケールがベースラインから少なくとも1改善するのに要した期間
4. Week 24 時点でFG0または1を達成した症例の割合
5. 最重症時のFGと比較して、各時点でのFGの変化量
6. 臨床的に意義のあるR-ODSのスコア改善 [ベースラインから各時点のR-ODSのスコア（0-48）の変化量が100分率換算したスコアにおいて少なくとも6点以上の上昇]を示した症例の割合。
7. ベースラインから各時点のONLSスコアの改善（少なくとも1以上の低下）を示した症例の割合
8. 人工呼吸器を要した（FG5）症例の頻度・割合
9. 人工呼吸器管理を要した期間
10. 治験薬投与期から治験薬投与後観察終了時までの再発期間
11. 治験薬投与期から治験薬投与後観察終了時までの生存期間（OS）
12. 各時点の握力の変化量
13. 各時点の徒手筋力試験（MMT scale）の変化量
14. 各時点の神経伝導検査パラメーターの（正中・尺骨神経のCMAP振幅・遠位潜時・F波潜時・SNAP振幅・感覚神経伝導速度）変化率及び変化量

## 15. 各時点の肺活量の変化量

### 探索的評価項目：

- 抗ガングリオンド抗体 (GM1・GD1a・GalNAc-GD1a・GQ1b)
- 遊離型 C5 濃度
- エクリズマブ血中濃度
- 血清中溶血活性

### 統計解析：

本治験の統計解析は CONSORT 声明に基づき行う。主解析は intent-to-treat の原則に基づいて行い、データの欠測値は補完を実施しない。主解析の解析対象集団は、本試験に登録され治験薬を投与された被験者を最大の解析集団 (FAS) とする。

各解析対象集団における被験者背景データの分布及び要約統計量を群ごとに算出する。名義変数及び順序変数については、カテゴリの頻度及び割合を群ごとに示す。連続変数については要約統計量を群ごとに算出する。用いる検定は、名義変数については、カイ 2 乗検定 (必要に応じて Fisher の直接確率計算法)、順序変数については、Wilcoxon の順位和検定、連続変数については t 検定を用いる。

本試験の主目的は、4 週間後に FG2 以下となる奏効割合の評価である。主要評価項目の解析において、統計的仮説検定によるプラセボ群とエクリズマブ群との群間比較を実施しないが、各群における期待奏効割合及びその 90% 信頼区間を算出する。全ての統計解析は SAS software version 9.4 と the R statistical program, version 2.13 を用いる。さらに全ての統計解析はデータ固定前に統計解析計画 (SAP) に定める。

### 症例数設定根拠：

本治験に必要な症例数は、免疫グロブリン療法で治療した自験データ (免疫グロブリン療法のみ) を基に、主要評価項目である“4 週時点で独歩可能 (FG2 以下) を達成した症例の割合”を、50% (閾値奏効割合) と推定した。さらに、エクリズマブを上乗せすることによって期待できる達成割合を臨床的重要性、経済性、実現性を考慮して 80% (期待奏効割合) と仮定した。統計的仮説検定 ( $H_0: p = 0.5, H_1: p > 0.8$ ) を 2 項分布に基づく Mid-P 値法で検定することを考えて、2 項分布の片側有意水準 5%、検出力 80% となる必要症例数は 20 名である。脱落症例の可能性を考慮しエクリズマブ投与患者数は 22 名に設定した。また、エクリズマブ群との群間比較は行わないが、検証試験を実施するためプラセボ群の治療効果の情報を収集するためにプラセボ対照群を置く。エクリズマブ群の目標症例数の半分の 11 名をプラセボ群の目標症例数とする。したがって、プラセボ群とエクリズマブ群で合計 33 名を目標症例数と設定した。



ギラン・バレー症候群に対するエクリズマブの安全性と有効性を評価する  
前向き・多施設共同・第 II 相試験

担当責任者 桑原 聡 千葉大学医学部附属病院 神経内科 教授

### 研究要旨

ギラン・バレー症候群（Guillan-Barré Syndrome：GBS）は免疫介在性の多発神経炎であり、先行感染後に生じることが多く急性の麻痺を生じる。近年、GBS は古典的な脱髄型と軸索型の 2 大病型に分類されている。ヨーロッパや北アメリカでは脱髄型が主要な病型であるが、東アジアや中南米では 30-65%の症例が軸索型である。GBS の病態はまだ十分に解明されていないが、軸索型の病態の理解には特に大きな進歩が見られている。エクリズマブはマウス抗ヒト C5 抗体のヒト化モノクローナル抗体であり、エクリズマブは活性化終末補体成分である C5 に特異的に結合し、C5 から C5a 及び C5b への分解反応を抑制することで、MAC の形成を阻害する。ギラン・バレー症候群に対するエクリズマブの有効性は軸索型 GBS のモデルで示されている。現時点では、脱髄型 GBS のモデル動物は存在しない。しかし剖検例での検討ではシュワン細胞に C3 及び C5b-9（MAC）の沈着は示されており、脱髄型 GBS においても有効性は期待できる。本試験は将来のグローバル試験の根拠となる GBS に対するエクリズマブの有効性と安全性を探索することを目的とし、有効性と脱髄型・軸索型等の GBS の臨床病型との関連について検討する。

平成 26 年度は試験開始前に重要な計画書骨子の立案、試験薬提供者への試験薬の打診、PMDA との薬事戦略相談（対面助言）、施設選定、試験実施計画書の固定、SOP 等の整備、全体会議（プロトコル検討会）と進めた。平成 27 年度は試験開始へと進める予定である。

#### A. 研究目的

ギラン・バレー症候群に対するエクリズマブの安全性と有効性を評価する前向き・多施設共同第 2 相試験の医師主導試験実施を目指し、必要書類および実施体制の整備、試験薬提供者との契約締結、薬剤割付等試験開始に必要な準備を行う。

試験の品質および科学性の向上に努める。また多施設での運営に必要な SOP を整備する。

#### b 試験実施体制の整備

各業務担当および外部委託する業務を明らかにし、委託機関を選定する。被験者の安全性を確保するために、効果安全性委員会等のメンバーを確定する等実施に必要な準備を行う。

#### B. 研究方法

医師主導試験実施の準備に関する以下の 7 項目を実施する。

##### a 計画書および SOP の整備

統計担当、データマネジメント担当、CRC 等関係者間で協議し、計画書細部の調整を行い、

##### c 薬剤割付作業

薬剤割付業務を外部に委託し、試験開始の準備を行う。

##### d データマネジメントシステム構築

科学的な臨床試験を実施するため、臨床試験データを管理するシステムを構築する。

e 治験薬確保の準備

アレクシオンファーマ（米国）と薬剤の提供合意に関する契約を締結し、治験薬確保のための準備を整える。

f 参加施設の選定

全国の都道府県人口および推定対象患者を見積もり、症例登録が完遂できる施設候補を選定する。

g キックオフミーティング

治験開始に向けて、対象疾患の判定、エンドポイントに係るコンセンサスをとるためにキックオフミーティングを開催する。

（倫理面への配慮）

今年度は治験開始前の準備を行った。次年度は実施にあたり、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こととする。

C. 研究結果

a 計画書および SOP の整備

治験実施計画書固定に向けた準備を実施した。

a-1 治験実施計画書改訂履歴

（カッコ内は契約締結以前の情報）

（2014 年 8 月 11 日 Draft1.0）

（治験薬提供者への提示）

（2014 年 9 月 10 日 Draft1.1）

（PMDA との薬事戦略相談対面助言に向けた整備）

（2014 年 10 月 1 日 Draft1.2）

（治験薬提供者への提示（英語版作成による整備））

（2014 年 11 月 28 日 Draft1.3）

（対面助言後の整備）

2015 年 2 月 9 日 Draft1.4

実施可能性向上のための改訂、候補施設からの意見収集

a-2 SOP の整備

本治験実施に関連する SOP を整備・作成した（資料 II-1）。

b 治験実施体制の整備

本治験実施に先立ち、治験調整医師、治験調整事務局、薬剤割付、症例登録、モニタリング、データマネジメント、統計解析、検査実施期間の選定と調整を実施した（資料 II-2）。

c 薬剤割付

治験薬割付表を作成し、治験薬提供者へ送付した。また、緊急キーコード開封手順を定めキーコード作成の準備を行った。

d データマネジメントシステム構築

症例報告書の見本を作成し、レビューを実施した。その内容をもとに、EDC 構築のための仕様書（CRF 項目リスト）を作成した。現在、チェック仕様書（ロジカルチェック、マニュアルチェックの内容を規定したもの）を作成している（資料 II-3、II-4）。

e 治験薬確保の準備

治験薬提供者であるアレクシオンファーマとの協議を重ね、契約書（案）の作成を行った。

#### f 参加施設の選定

本治験遂行に重要であると考えられる GBS 推定患者数及び治験実施基盤等、実施可能性の観点から 13 施設を選定した（資料Ⅱ-2）。

#### g キックオフミーティング

2015 年 3 月 14 日にプロトコル検討会を開催し、特に進行性の FG3 の判断等、関係者の理解を深めた（資料Ⅱ-5）。

#### D. 考察

平成 26 年度は治験開始前に重要な計画書骨子の立案、治験薬提供者への治験薬の打診、PMDA との薬事戦略相談（対面助言）、施設選定、治験実施計画書の固定、SOP 等の整備、全体会議（プロトコル検討会）と進めた。計画通り順調に進行できたと考える。平成 27 年度は治験開始へと進める予定である。

#### E. 結論

平成 26 年度は治験開始前の計画書骨子の立案、治験薬提供者への治験薬の打診、PMDA との薬事戦略相談（対面助言）、施設選定、治験実施計画書の固定、SOP 等の整備、全体会議（プロトコル検討会）と進めた。平成 27 年度は治験開始へと進める予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Mitsuma S, Van den Bergh P, Rajabally YA, Van Parijs V, Martin-Lamb D, Sonoo M, Inaba A, Shimizu T, Iose S, Sato Y, Komori T, Misawa S, Kuwabara S; The Tokyo tropolitan Neuromuscular Electrodiagnosis Study Group. Effects of low frequency filtering on distal compound muscle action potential duration for diagnosis of CIDP: A Japanese-European

multicenter prospective study. Clin Neurophysiol. 2014 Dec 27. pii: S1388-2457(14)00847-5. doi: 10.1016/j.clinph.2014.11.027. [Epub head of print] PubMed PMID: 25591830.

2. Kuwabara S, Misawa S. Acquired and genetic channelopathies: in vivo assessment of axonal excitability. Exp Neurol. 2015 Jan;263:368-71. doi:10.1016/j.expneurol.2014.11.001. Epub 2014 Nov 18. PubMed PMID: 25450469.
3. Shibuya K, Sugiyama A, Ito S, Misawa S, Sekiguchi Y, Mitsuma S, Iwai Y, Watanabe K, Shimada H, Kawaguchi H, Suhara T, Yokota H, Matsumoto H, Kuwabara S. Reconstruction magnetic resonance neurography in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Ann Neurol. 2015 Feb;77(2):333-7. doi:10.1002/ana.24314. Epub 2014 Dec 13. PubMed PMID: 25425460.

##### 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



医師主導治験SOP一覧

作成年月：平成27年3月

SOP No.	タイトル	備考
005	施設選定に関する標準業務手順書	
010	治験実施計画書の作成に関する標準業務手順書	
011	治験薬概要書の作成に関する標準業務手順書	
012	同意説明文書の作成に関する標準業務手順書	
008	治験調整委員会の業務に関する標準業務手順書	
009	治験調整委員会への業務委嘱に関する標準業務手順書	
018-2	被験者の登録に関する標準業務手順書（EDC使用）	
014	安全性情報の取扱いに関する標準業務手順書	
015	モニタリングに関する標準業務手順書	
021	割付に関する標準業務手順書	
024	データモニタリング委員会に関する標準業務手順書	
023-2	被験者の健康被害補償に関する標準業務手順書 (がんその他特殊疾病及びそれら特殊疾病に使用されることが目的とされている医薬品)	
013	記録の保存に関する標準業務手順書	
027-1	治験薬の提供に関する手順書	試験固有
027-2	治験薬の管理に関する手順書	
019	総括報告書作成に関する標準業務手順書	
020	統計解析に関する標準業務手順書	
017	データマネジメント業務に関する手順書 017-2 データマネジメント業務に関する手順-EDC- 017-3 症例報告書の見本等の作成に関する手順 017-4 アカウント管理及びEDCトレーニングに関する手順 017-5 DM計画書及びDM報告書及び仕様書の作成に関する手順 017-6 DMシステムの構築及びシステムバリデーションに関する手順	
016	監査に関する手順書	
006	教育・訓練に関する手順書	
022	緊急コード開封に関する標準業務手順書	
026	コード開鍵（キーオープン）に関する標準業務手順書	
一	治験薬関連業務手順書	試験固有

## 治験実施計画書 別紙1(案)

ギランバレー症候群におけるエクリズマブの安全性と  
有効性を評価するための前向き、多施設共同、第II相試験

版数                      Draft 1.1 版

作成日                    2015 年 2 月 9 日

### 改訂履歴

作成日	改訂番号
2014 年 8 月 11 日	Draft 1.0 版
2015 年 2 月 9 日	Draft1.1 版

1. 研究代表者

近畿大学医学部附属病院 神経内科 教授 楠 進  
〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 337-2 Tel : 072-366-0221

2. 治験調整医師

千葉大学医学部附属病院 神経内科 教授 桑原 聡  
〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1 Tel : 043-222-7171

3. プロジェクト調整委員会（治験調整委員会）

千葉大学医学部附属病院 神経内科 教授 桑原 聡（代表）※<sup>1</sup>  
近畿大学医学部附属病院 神経内科 教授 楠 進※<sup>2</sup>  
千葉大学医学部附属病院 神経内科 講師 三澤 園子※<sup>1</sup>  
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 教授 花岡 英紀※<sup>1</sup>

※<sup>1</sup> 〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1 Tel : 043-222-7171

※<sup>2</sup> 〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 337-2 Tel : 072-366-0221

4. プロジェクト調整事務局

千葉大学医学部附属病院 神経内科 助教 関口 縁  
千葉大学医学部附属病院 神経内科 医員 渡邊 慶介  
千葉大学医学部附属病院 神経内科 医員 岩井 雄太  
千葉大学医学部附属病院 神経内科 医員 網野 寛  
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 山口 宣子  
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 片山 加奈子  
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 青柳 玲子  
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 大久保 真春

〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1 Tel : 043-222-7171

5. 自ら治験を実施する者（治験責任医師）及び治験実施医療機関

大学名	責任医師	住所	電話番号
北海道大学病院	佐々木 秀直	〒060-0814 北海道札幌市北区北 14 条西 5	011-716-1161
獨協医科大学病院	平田 幸一	〒321-0293 栃木県下都賀郡 壬生町北小林 880	0282-86-1111
防衛医科大学校病院	海田 賢一	〒359-8513 埼玉県所沢市並木 3-2	04-2995-1511
千葉大学医学部附属病院	桑原 聡	〒260-8677 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1	043-222-7171
慶応大学	鈴木 則宏	〒160-0016 東京都新宿区信濃町 35	03-3353-1211
東京大学	辻 省次	〒113-0033	03-3812-2111