

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 -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, Sonoom, 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 iltering 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