

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（プロトコール検討会）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 -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 -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 -3、 -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 -2）。

g キックオフミーティング

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

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