

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 早期探索的・国際水準臨床研究事業
(英語) Early-phase/Exploratory or International-standard Clinical Research Program

研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) A prospective, multi-center, phase II study to evaluate the safety and efficacy of Eculizumab in subjects with Guillain-Barré syndrome (GBS): Japanese Eculizumab Trial for GBS (JET-GBS)

研究開発担当者 (日本語) 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 教授 桑原聡
所属 役職 氏名： (英語) Satoshi Kuwabara, Professor, Department of Neurology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba University

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 実施医療機関の調整および医師主導治験の実施に関する研究
開発課題名： (英語) Coordination of clinical sites and conduct of investigator initiated clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 近畿大学医学部 神経内科学 教授 楠進
所属 役職 氏名： (英語) Susumu Kusunoki, Professor, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kindai University

分担研究 (日本語) 計画書、概要書、症例報告書の作成に関する研究
開発課題名： (英語) Preparation of protocol, Investigator's Brochure, and case report forms

研究開発分担者 (日本語) 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 准教授 三澤園子
所属 役職 氏名： (英語) Sonoko Misawa, Associate Professor, Department of Neurology, Chiba University Graduate School of Medicine

分担研究 (日本語) ギラン・バレー症候群に関する疫学研究
開発課題名: (英語) Retrospective epidemiological study of GBS

研究開発分担者 (日本語) 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 助教 関口縁
所属 役職 氏名: (英語) Yukari Sekiguchi, Assistant Professor, Department of Neurology, Chiba University Graduate School of Medicine

分担研究 (日本語) 実施体制の調整 (ARO) に関する研究
開発課題名: (英語) Management of system (ARO) to conduct the clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 教授 花岡英紀
所属 役職 氏名: (英語) Hideki Hanaoka, Professor, Chiba University Hospital Clinical Research Center

分担研究 (日本語) 医師主導治験の実施に関する研究
開発課題名: (英語) Conduct of investigator initiated clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学
教授 横田隆徳
所属 役職 氏名: (英語) Takanori Yokota, Professor, Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University

研究開発分担者 (日本語) 神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科 部長 幸原伸夫
所属 役職 氏名: (英語) Nobuo Kohara, Director, Department of Neurology, Kobe City Medical Centre General Hospital

研究開発分担者 (日本語) 獨協医科大学医学部 神経内科 教授 平田幸一
所属 役職 氏名: (英語) Koichi Hirata, Professor, Department of Neurology, Dokkyo Medical University

研究開発分担者 (日本語) 北里大学医学部 神経内科学 教授 西山和利
所属 役職 氏名: (英語) Kazutoshi Nishiyama, Professor, Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学大学院医学研究科 神経内科学分野 准教授 矢部一郎
所属 役職 氏名: (英語) Ichiro Yabe, Associate Professor, Department of Neurology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

研究開発分担者 (日本語) 防衛医科大学校 神経内科 准教授 海田賢一
所属 役職 氏名 : (英語) Ken-ichi Kaida, Associate Professor, Division of Neurology, Department
of Internal Medicine, National Defense Medical College

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学医学部 神経内科 教授 鈴木則宏
所属 役職 氏名 : (英語) Norihiro Suzuki, Professor, Department of Neurology, Keio University
School of Medicine

研究開発分担者 (日本語) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学分野 講師 野寺裕之
所属 役職 氏名 : (英語) Hiroyuki Nodera, Senior assistant professor, Department of Clinical
Neuroscience, Graduate School of Medical Sciences, Tokushima
University

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医学部附属病院 神経内科 教授 辻省次
所属 役職 氏名 : (英語) Shoji Tsuji, Professor, Department of Neurology, The University of Tokyo
Graduate School of Medicine

研究開発分担者 (日本語) 名古屋大学医学部附属病院 神経内科 准教授 小池春樹
所属 役職 氏名 : (英語) Haruki Koike, Associate Professor, Department of Neurology, Nagoya
University Graduate School of Medicine

研究開発分担者 (日本語) 九州大学大学院医学研究院 神経内科学分野 教授 吉良潤一
所属 役職 氏名 : (英語) Jun-ichi Kira, Professor, Department of Neurology, Neurological Institute,
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University,

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告

研究開発代表者 桑原 聡（千葉大学医学部附属病院神経内科教授）は、楠 進（近畿大学医学部附属病院神経内科教授）を初めとした 13 施設の研究開発分担者とともに、ギラン・バレー症候群（Guillan-Barré syndrome : GBS）の重症患者における、補体 C5 阻害薬であるエクリズマブの安全性及び有効性を探索するための第Ⅱ相試験を計画及び実施した。

GBS は免疫介在性の多発神経炎であり、先進国における急性四肢麻痺の最も一般的な原疾患である。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、急性期において、18-28%の患者が人工呼吸器の装着が必要になり、およそ 5%が死亡する。通常の生活に復帰するには、数ヶ月から数年が必要であり、発症 1 年後においても、約 2 割の症例において、歩行に介助が必要である。従って、GBS の生命・機能予後を改善する、新たな治療法の開発が求められている。

GBS における神経障害が生じるメカニズムとして、補体の活性化が関与する可能性が指摘されている。エクリズマブは補体 C5 に対するモノクローナル抗体であり、補体の活性化を強力に阻害する。エクリズマブは発作性夜間ヘモグロビン尿症等で、既に実用化されている薬剤である。エクリズマブを GBS の急性期に投与することにより、補体の活性化の阻害から神経障害の進展の抑制を図れる可能性がある。

本研究の目的は、重症 GBS におけるエクリズマブの安全性と有効性を探索することである。本試験により、エクリズマブによる GBS の改善効果が示唆された際には、治験薬の提供元である企業主導の国際共同第Ⅲ相試験を実施し、グローバル規模での実用化を進めることを最終的な目標と位置付けている。

試験計画は、ランダム化二重盲検試験としてデザインした。独歩不能の重症 GBS 患者を 2 群に割付けし、標準治療である免疫グロブリン療法に、エクリズマブまたはプラセボを上乗せする。エクリズマブ群とプラセボ群は 2 : 1 の比率で割付けを行う。主要評価項目は 4 週時点での独歩可能な症例の割合とし、目標症例数は 33 例に設定した。

3 年間（平成 26-29 年）の研究期間における、上記試験の進捗過程を以下に示す。平成 26 年度は治験開始準備期間として、計画書骨子の立案、治験薬提供者との協議、PMDA との薬事戦略相談（対面助言）、参加 13 施設選定、治験実施計画書、SOP 等の整備等を行った。平成 27 年度は治験開始期間として、治験薬提供者との契約、委託業務先の選定（モニタリング、監査、割付・症例登録業務、検体回収・保管）、治験計画届を提出し試験を開始した。また、さまざまなリクルート活動を行い、30 症例を登録した。平成 28 年度は予定より 2 ヶ月早く予定登録症例数を満了し、治験総括時期としてデータの固定および解析を行った。治験終了届を提出し、総括報告書案を作成した。

試験結果の詳細は、論文及び総括報告書として、今後公表する予定である。さらに、国際共同試験の実現に向けて、治験薬提供者と具体的な協議を進める。

Project Outcomes (Summary)

Guillain-Barré syndrome (GBS) is an immune-mediated poly neuropathy, which is one of the most common causes of acute tetraparalysis in developed countries. The Japanese Eculizumab Trial for GBS (JET-GBS) is a prospective, multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized phase II study led by the co-chief investigators Satoshi Kuwabara at Chiba University and Susumu Kusunoki at Kindai University, and has been conducted by 13 tertiary neurology centers in Japan. The study aims to evaluate the efficacy and safety of eculizumab in patients with severe GBS.

Although plasma exchange or intravenous immunoglobulin has been proved to be effective as the standard treatment for GBS, 18-28 % of the patients require artificial ventilation and about 5 % of the patients die of complications during the acute phase. Recovery to ordinal life takes several months or years, and around 20 % of the patients still require aid to walk even after one year from onset. Therefore, new treatment options are required to improve the survival and functional recovery.

Recent studies suggest that complement activation is closely related to onset of neuropathy in GBS. Eculizumab is a human monoclonal antibody that specifically binds to complement C5 and effectively inhibits its activation, and has been approved for the indication for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Administration of the drug in the acute phase of GBS may inhibit deteriorating paralysis by inhibiting complement activation cascades. We plan to set a future goal to obtain the indication of eculizumab for GBS globally through an industry-initiated phase III study based on the results of this phase II study.

This is a randomized double blinded study, and patients who are unable to walk independently were randomized at 2:1 ratio to receive either eculizumab or placebo in conjunction with IVIg. The primary endpoint for efficacy is the proportion of patients who are able to walk without aid at Week 4. The total sample size was set at 33.

The progress and outcomes of this project, which has received support of the Japan Agency for Medical Research and Development grant for the duration of the trial (2015–2017), are described as follows.

In 2015, we created a synopsis of the study as preparation for the clinical trial. We discussed details of the trial with the investigational drug provider, had regulatory consultations with the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), selected 13 participating sites, and finalized the protocol and standard operating procedures.

In 2016, in order to initiate the clinical trial, we signed a contract with the drug provider, selected contract research organizations (for monitoring, audit, randomization/registration center, and central laboratories), and submitted the clinical trial notification to PMDA. At the end of the year, 30 patients were enrolled through various activities enhancing recruitment in the trial.

In April 2017, we completed the trial for all patients, 2 months earlier than expected, and fixed the data for statistical analysis. The end of study notification was submitted to PMDA and the detailed study results will be disclosed in the clinical study report and a scientific journal. Furthermore, a detailed discussion is expected with the investigational product provider in order to proceed to the next stage for a global multicenter trial.

・ 研究開発分担者による報告

研究開発代表者：国立大学法人千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 桑原聡 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

1. Yamaguchi N, Misawa S, Sato Y, Nagashima K, Katayama K, Sekiguchi Y, Iwai Y, Amino H, Suichi T, Yokota T, Nishida Y, Kohara N, Hirata K, Nishiyama K, Yabe I, Kaida KI, Suzuki N, Nodera H, Tsuji S, Koike H, Kira JI, Hanaoka H, Kusunoki S, Kuwabara S, JET-GBS Group
A Prospective, Multicenter, Randomized Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eculizumab in Patients with Guillain-Barré Syndrome (GBS): Protocol of Japanese Eculizumab Trial for GBS (JET-GBS)
JMIR Res Protoc 2016;5(4):e210

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

該当なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

当なし