



2024年11月13日
信州大学医学部附属病院

せきがきゅうろう
成人の赤芽球癆に対するシロリムスの多施設共同医師主導治験を開始
～30年ぶりの新たな内服治療の開発に全国から期待が集まる～

信州大学医学部附属病院血液内科 中澤英之講師らの研究グループは、成人の重症あるいは難治性の血液疾患の臨床研究を進めてきています。このたび、全国8施設の血液疾患の専門病院と連携して、成人患者に重度の貧血を生じる病気の一つである後天性慢性赤芽球癆（こうてんせいまんせいせきがきゅうろう）に対して、mTOR（エムツール）阻害薬の一種であるシロリムスの有効性と安全性を検証する第III相臨床試験を開始します。本治験は、治験の準備から管理を医師自ら行う医師主導治験で実施いたします。また、稀な疾患である後天性慢性赤芽球癆の患者さんは全国に点在しており、当院を含めた9つの治験実施医療機関にも通院できない地域に居住している患者さんもいらっしゃいます。そのような患者さんも治験に参加いただけるよう、本治験では、オンライン診療（インターネットによる遠隔診療）を用いた分散型臨床試験（DCT）という先駆的な方法を本院で実施する体制を構築しました。DCTを用いることで、患者さんは本院に一度も来院することなく、かかりつけの病院（パートナー医療機関）に通いながら、遠方より本治験に参加することができます（このため遠隔治験とも呼ばれています）。本治験に参加する患者さんの募集を本年12月から開始いたします。

後天性慢性赤芽球癆は比較的高齢者に多い稀な病気です。この病気はいろいろな原因で生じますが、一旦発病すると、重度の貧血のために生活の質（QoL: Quality of Life）が低下し、頻回な通院と輸血を余儀なくされ、長期輸血による臓器障害や感染症のリスクが生じます。古くから免疫抑制療法が効くことが知られており、約30年前からシクロスポリンという免疫抑制薬が使用され、多くの患者さんに貧血の改善をもたらしてきました。しかし、シクロスポリン治療後に再発した場合や、副作用などのためにシクロスポリンが十分使えなかった場合の「次の一手」となる治療方法が現在ありません。今回治験で用いるシロリムスはシクロスポリンとは異なるメカニズムで免疫抑制効果をもたらすため、このような患者さんにも安全に使用し、十分な効果をもたらすのではないかと期待されています。この薬剤が後天性慢性赤芽球癆の患者さんにとっての治療選択肢を広げるきっかけになると考えています。

DCTは近年のインターネットの普及とともに始まった比較的新しい研究手法であり、当院で本治験において実施いたします。この新しい取り組みが問題なく円滑に実施できれば、全国に点在している、希少疾患に罹患している患者さんにも、臨床研究への参加という新たな選択肢が提供でき、希少疾患に対する臨床研究の活性化にもつながるものと考えています。

医師主導治験においても、関連業務を医薬品開発業務受託機関（CRO）に委託することが多いのですが、本治験では、CROへの委託を極力減らし、当院の臨床研究支援センター臨床研究支援部門がほとんどの関連業務を担っています。

【発表者】

信州大学医学部附属病院 血液内科 講師 中澤英之
信州大学医学部附属病院 病院長 花岡正幸
信州大学医学部附属病院 血液内科 教授 牧島秀樹
信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センター 助教 高木佳子

【後天性慢性赤芽球癆（こうてんせいまんせいせきがきゅうろう）について】

赤芽球癆（せきがきゅうろう）とは、血液細胞の「生産工場」である骨髄において、赤血球だけを作ることができなくなり、貧血の症状がでる病気です。通常、他の血液細胞の産生には異常がないため、白血球や血小板などの数には問題がありません。平常時に人間は毎時 10^{10} 個の赤血球を作っていますが、それがストップし供給されなくなります。幸い、赤血球の寿命は 120 日と長いため、通常貧血症状は徐々に出現します。赤血球数が徐々に低下することによって、労作時の動悸や息切れ、立ちくらみなどといった症状が目立つようになり、やがては安静時にも同様の症状が出現し、顔色不良なども目立つようになります。自分で赤血球を作れない期間は、輸血で補うしかありませんが、長期間赤血球が供給できない状態が続くと、貧血症状の改善のために慢性的に輸血が必要となります（輸血依存）。輸血依存となると、輸血の副作用である感染症、アレルギー、鉄過剰症に伴う多臓器不全のリスクにもさらされることになります。

赤芽球癆を生まれつき煩っている小児の貧血は、赤血球を作るための設計図（遺伝子）に変化を生じているために生じる病気で、先天性赤芽球癆（別名、ダイヤモンド・ブラックファン症候群）と呼び、後天性赤芽球癆とは異なる病気です。後天性赤芽球癆は、赤血球数の低下（貧血）、網赤血球の減少（網赤血球は産生後間もない若い赤血球のことで骨髄での産生低下を示唆します）、および骨髄での赤芽球系造血細胞の著減という 3 つの特徴を有する症候群です。症候群であるため、様々な要因・原因で後天性赤芽球癆を生じることが知られています。後天性赤芽球癆は、その臨床経過および原因となる背景疾患の有無によって、急性と慢性、特発性と続発性とに分類されます。すなわち、一時的に赤血球造血がストップし数ヶ月以内に改善するものを急性、数ヶ月以上ストップする状態を慢性赤芽球癆と呼びます。また、貧血の背景に赤芽球癆を生じる基礎疾患があるものを続発性赤芽球癆と呼び、原因がはっきりしていない場合を特発性赤芽球癆と呼びます。続発性の赤芽球癆のうち、胸腺腫関連赤芽球癆と大型顆粒リンパ球性白血病関連赤芽球癆、さらに特発性赤芽球癆の 3 グループが、最も頻度の高い病型であるため、後天性慢性赤芽球癆の主要 3 病型とされています（図 1）。本研究では、この主要三病型の後天性慢性赤芽球癆を対象としています。

（図 1）

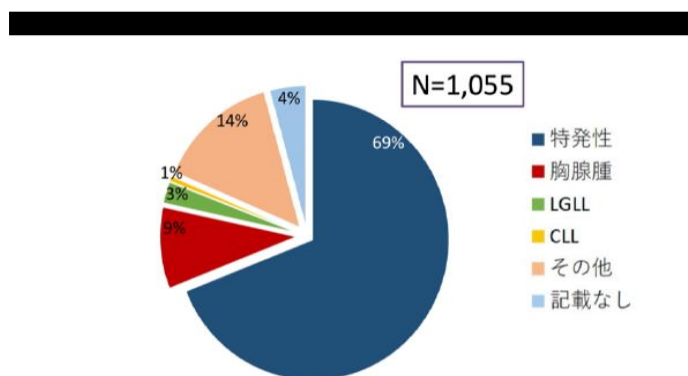
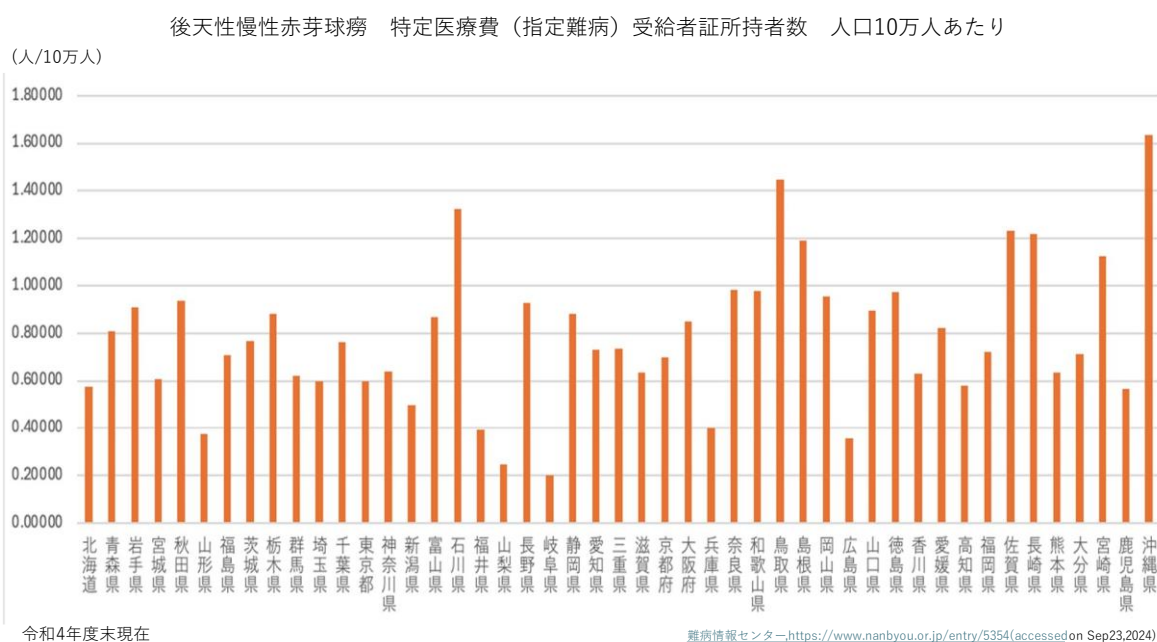


図1. 日本における後天性慢性赤芽球癆の病因
日本血液学会疾患登録による全国調査（文献4を改変）

（特発性造血障害に関する調査研究班 診療の参照ガイド 令和4年度改訂版より引用 <http://zoketsushogaihan.umin.jp/resources.html>）

後天性慢性赤芽球癆（本症）の臨床症状は、病型によって大きな違いはなく、いずれも重度の貧血が持続し全身倦怠感、食欲不振、労作時の息切れといった自覚症状を生じることで日常生活が障害されます。本症の国内年間発症数は、日本血液学会疾患登録データベースから約130例と推計されます。これは1990年代の推計の約3倍にあたります。そのうち、70%を特発性赤芽球癆が占め、30%が続発性赤芽球癆でした。年齢中央値は73歳と、高齢者に多い病気であることがわかります。男女比は1:1.5で、女性がやや多いことがわかっています。また、後天性赤芽球癆は指定難病（告示番号283）であり、特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は897名（令和4年度現在）であり、比較的稀な病気です。表のように、この病気の治療をされている患者さんは全国に点在していることがわかります（図2）。

（図2）



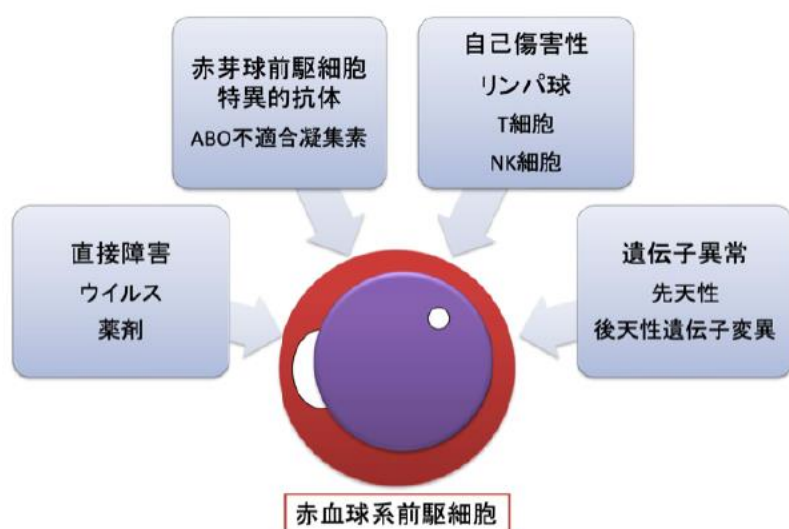
2006/2008年の全国調査の結果によると、特発性赤芽球癆の予測平均生存期間は213ヶ月、胸腺腫関連赤芽球癆および大型顆粒リンパ球性白血病関連赤芽球癆の予測生存期間中央値はそれぞれ142ヶ月、148ヶ月であり、平均余命と比較すると劣るとされ、貧血のみならず長期間の輸血依存が生命予後に悪影響をもたらしていることが知られています。なお、これら3病型間の生存期間に、統計学的に有意差は見られていません。

以上より、後天性慢性赤芽球癆は、長期間の貧血症状と、それを軽減させるための輸血依存の状態をもたらし、生命予後にも悪影響を与えています。後天性慢性赤芽球癆は、免疫抑制療法であるシクロスポリンが貧血を改善させますが、シクロスポリンの効果が切れた場合、シクロスポリンが副作用などのために使用できない場合、あるいは貧血が再燃した場合など、シクロスポリンに取って代わる「次の一手」が明らかになっていません。その「次の一手」を探そうというのが、本研究も目的です。

【後天性慢性赤芽球癆の発症メカニズムと免疫抑制療法について】

赤芽球癆の原因として、ウイルス感染症や特定の薬剤の使用など、そのきっかけが明らかな場合もありますが、赤芽球癆の発症の原因ははっきりしない場合は少なくありません。しかし、赤芽球癆の発症のメカニズムとして、様々な外因性あるいは内因性の要因が引き金となって、骨髄中の赤血球の前駆細胞である赤芽球（自らが増殖しながら赤血球に成長・分化していく細胞）が障害を受けることで発症すると考えられています（図3）。

(図3)



(特発性造血障害に関する調査研究班 診療の参照ガイド 令和4年度改訂版より引用 <http://zoketsushogaihan.umin.jp/resources.html>)

内因性の原因の中でも、自分の白血球の仲間のリンパ球の一部の細胞が、自分の赤芽球を攻撃するという自己傷害性リンパ球の存在が赤芽球癆の発症メカニズムの一つであることは古くから知られ、その異常リンパ球を抑えるための免疫抑制療法がしばしば用いられてきました。

本症に対して用いられる免疫抑制薬として、副腎皮質ステロイド、シクロホスファミド、シクロスポリン、抗胸腺細胞グロブリン、脾臓摘出術、血漿交換療法、抗 CD20 抗体（リツキシマブ）、抗 CD52 抗体（アレムツズマブ）などが知られています。中でも、副腎皮質ステロイド、シクロホスファミド、シクロスポリンは古くから単剤あるいは併用で用いられてきています。後天性慢性赤芽球癆に対する副腎皮質ステロイドおよびシクロスポリンの奏効率（治療効果）はそれぞれ 30～62%、65～87%とされています。他方、シクロホスファミドの奏効率は単剤で 7～20%、副腎皮質ステロイドとの併用で 46～56%と報告されています。なお、国内で保険収載されているのはシクロスポリンのみです。

シクロスポリンは国内外において、自己免疫疾患の治療、臓器移植の拒絶反応の抑制、同種造血幹細胞移植の移植片対宿主病の抑制などに古くから頻用されている免疫抑制薬です。リンパ球を特異的に抑制するため、本症にも第一選択薬として用いられています。

国内でも初回治療として用いると 70%以上の患者さんに効果が見られると報告され、国内の診療ガイドでもシクロスポリンによる初回治療が推奨されています。このように一定の安全性は確認されている薬剤であるものの、腎障害や感染症の副作用が一定の確率で生じることも知られています。慢性後天性赤芽球癆は比較的高齢者に多い疾患です。高齢者は、個人差はあるものの、一般的に臓器予備能が比較的低く、感染症に対しても脆弱ですので、シクロスポリンによる感染症や腎障害等の臓器障害のために、その長期投与に限界を生じます。そのためシクロスポリンが副作用などのために十分用いることができずに貧血の改善を達成できない場合があります。また、一旦貧血が改善したためシクロスポリン治療を終了した後に、再度貧血が再燃する場合があります。シクロスポリン治療に反応が不十分である場合（不応）、シクロスポリンが副作用等のために十分投与できない（不耐）、あるいは、様々な理由によってシクロスポリン治療の中止後に貧血が再燃した（再発）場合などは、他の免疫抑制療法を手探りで使用しているのが国内の現状です。シクロスポリンに取って代わる「次の一手」を、世界中の赤芽球癆患者さんが渴望していると思われそうですが、どの免疫抑制薬が優れているのかは、本疾患が稀な病気であるだけに、比較検討することができておりません。国

内でも、およそ 30 年前にシクロスポリンが本症の薬剤として承認されて以来、次の薬剤が承認されていません。

【シロリムスとその臨床開発について】

シロリムスは、イースター島の土壌を用いて開発されたラパマイシンという薬剤で、細胞内の mTOR という部分に作用し、様々な細胞の働きに影響をもたらす mTOR 阻害薬（えむとーるそがいやく）の一種です。国内ではすでにリンパ脈管筋腫症などという稀な病気の治療薬として承認を受けています。リンパ球の mTOR の働きを抑える免疫抑制薬としても開発が進み、海外では、腎臓移植などの臓器移植後の拒絶反応を抑えるために数十年来用いられてきています。2 年前、中国の一部の医療機関において、後天性慢性赤芽球癆にシロリムスを用いたという報告が発表されました。それによると、シクロスポリン治療に不応・不耐・再燃した患者にシロリムスを用いたところ半年間で約 84% に貧血改善の効果が見られたと報告されました。口内炎や感染症などの副作用も報告されましたが、シクロスポリンの特徴である腎障害はみられず、死亡例などの重篤な副作用も見られなかったと報告されました。一医療機関からの報告であったものの、その報告は世界中の専門家の注目を集めています。国内においても、シロリムスの本当の効果をしっかりと吟味し、シクロスポリン後の「次の一手」を渴望しているだろう全国の後天性慢性赤芽球癆の患者さんの手元に届ける必要があります。

【医師主導治験について】

臨床試験は、欧米ではクリニカルトライアル (clinical trial) とひとつの言葉で表されますが、日本では「治験」、「特定臨床研究」、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針下の臨床研究」に区別され、それぞれ異なる法令や審査ルールに従う必要があります。国から薬として承認（製造販売承認）を受け、実臨床において患者さんが使えるようにするためには医薬品医療機器総合機構（PMDA：ぴーえむでいーえい）を窓口とする「治験」を行って臨床データを集めなければなりません。私たちは国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED：えいめど）が国家プロジェクトとして行っている難治性疾患実用化研究事業に応募し採用され、「シクロスポリン不応・不耐の後天性慢性赤芽球癆に対するシロリムス投与の有効性・安全性に関する多施設共同治験（第 III 相試験）」を立ち上げました。研究タイトルの英文の頭文字をとって SOARER-A Study（ソアラー・エイ研究）と名付けています。

2003 年に薬事法が改正され、製薬企業等と同様に治験の準備から管理を医師自ら治験を実施できるようになりましたが、治験実施計画書の作成から始まり、治験計画届の提出、治験の実施、データ管理、モニタリングや監査の管理、試験結果を取りまとめた総括報告書の作成など、治験のすべての業務を医師自らが実施して統括しなければならず、多大な資金と労力を必要とします。その研究支援に関しては通常、医薬品開発業務受託機関（CRO）に委託する業務が多いのですが、本治験ではそのほとんどを当院臨床研究支援センター臨床研究支援部門が担っています（後述する【臨床研究支援センターの研究支援について】を参照）。

本治験は第 III 相試験であり、この治験でシロリムスの有効性・安全性を確認したら、可及的速やかに企業導出を図り、一日も早く、この「次の一手」を待つ患者さんの手元に届けることを目指しています。

【本治験の概要】

対象疾患：後天性慢性赤芽球癆

試験デザイン：第 III 相。医師主導治験。プラセボ対照群をおく二重盲検試験。

実施施設：9 施設

投与方法：[二重盲検期] 実薬群はシロリムス顆粒製剤を内服。開始投与量 2mg。血中トラフ濃度を 5～15ng/mL となるように調整。最大投与量 4mg。対照群はプラセボ顆粒製剤を内服。[単群期] 全例シロリムスを内服し、原則的に錠剤とする。血中トラフ濃度を同様に調整。

被験者数 : 30 名。

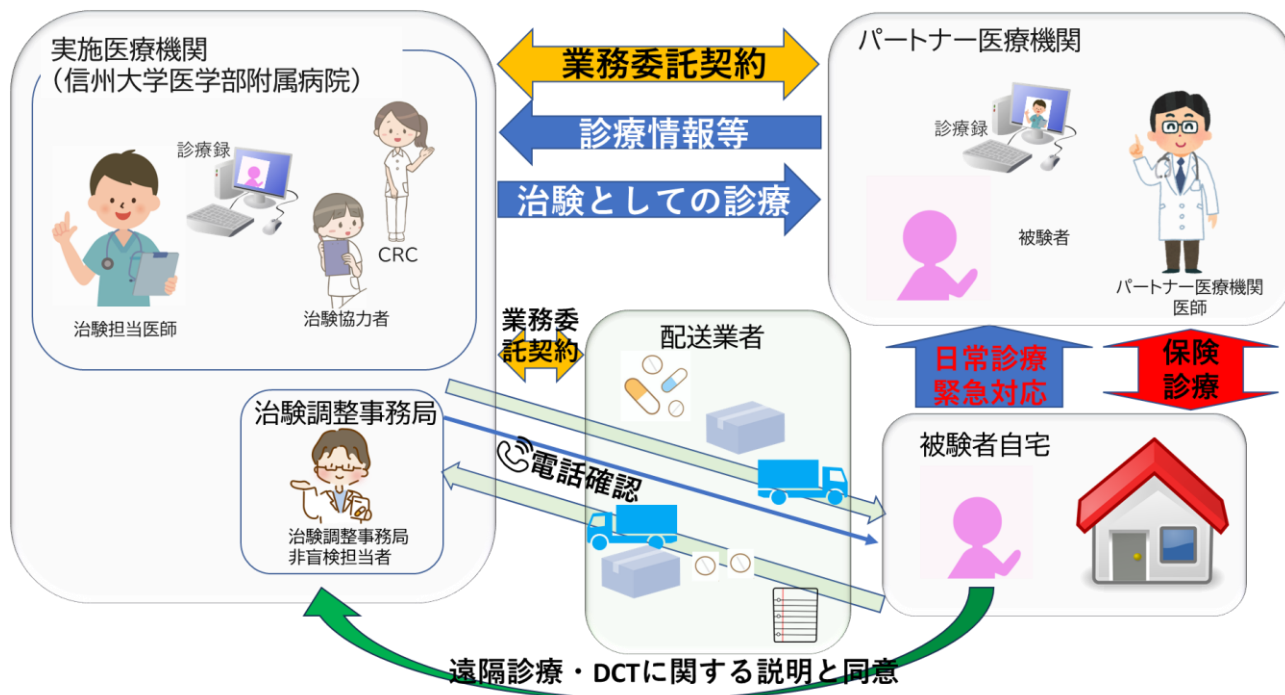
主要評価項目 : ベースライン (0 週) と試験治療開始後 24 週もしくは中断・中止時のヘモグロビン (Hb) 値の差。なお、主要評価としてのヘモグロビン (Hb) 値測定時は最低 14 日間の無輸血期間を置く。

副次評価項目 : 割付因子で調整した混合効果モデル (MMRM) での比較、網赤血球数、赤血球輸血施行状況の比較、奏効率の比較、全血中トラフ濃度の推移、FACIT-Fatigue Scale (自覚症状) の比較など

【当院で実施するオンライン診療を用いた遠隔治験について】

DCT は近年のインターネットの普及とともに始まった比較的新しい研究手法であり、本治験では当院で実施いたします。患者さんのかかりつけの医療機関をパートナー医療機関とし、患者さんにはパートナー医療機関を受診していただき、パートナー医療機関の担当医師の同席のうえで、当院の担当医師が患者さんへのオンライン診療を行います。治験に規定されている血液検査や画像検査などはパートナー医療機関で実施していただき、その評価および処方当院の担当医師が行います。DCT を用いることによって、患者さんは本院に一度も来院することなく、かかりつけ医に通いながら、遠方より本治験に参加することができます (図 4)。

(図 4)



【臨床研究支援センターの研究支援について】

医師主導治験では治験実施計画書の作成から始まり、治験計画届の提出、治験の実施、データ管理、モニタリングや監査の管理、試験結果を取りまとめた総括報告書の作成など、治験のすべての業務を医師自らが実施して統括しなければならず、多大な資金と労力を必要とします。本治験では、CRO に研究支援業務を委託することを可能な限り少なくして、ほとんどの業務を当院臨床研究支援センター臨床研究支援部門が担っています。当院では、質の高い臨床研究の実施体制を整備する方針のもと、令和 5 年 12 月に同部門で ISO-9001 を取得しており (図 5)、国際基準に則った品質管理システムの下で信頼性の高い支援を提供しています。具体的な業務としては 1) 研究資金の確保、2) 研究体制の構築、3) 治験実施計画書の作成、

4) 治験計画届などの薬事業務、5) 治験実施の際の支援（データマネジメント、モニタリング、監査など）、6) 総括報告書の作成支援、等を実施します。

(図5)

C.臨床研究支援部門のQMS

ISO9001: 2015認証取得

【臨床研究支援センター臨床研究支援部門品質方針】

本学所属の研究者を含め研究者が主体的に実施する臨床研究が、高い信頼性を確保しつつ、迅速に実施されるよう研究者を多面的に支援し、本学の研究活動に貢献します。

法令規制の順守を含む研究者の要求を満たすため、品質マネジメントシステムの構築、実施を行い、品質マネジメントシステムを継続的に改善します。

臨床研究支援部門の目標の枠組みとして、研究の目標・意義、研究者の意思に基づく過不足の無い支援を目指します。

2023年6月1日

国立大学法人 信州大学医学部附属病院

臨床研究支援センター

センター長 奥山 隆平

ISO 9001 概要	
適用規格	ISO9001 : 2015
認証登録番号	C2023-05866
登録事業者	国立大学法人信州大学医学部附属病院 臨床研究支援部門
登録範囲	臨床研究支援業務
初回認証登録日	2023年12月2日
審査登録機関	ペリージョンソンレジストラ



【SOARER-A Study への支援】

日本医療研究開発機構 (AMED) 「難治性疾患実用化研究事業」: 令和6年度~令和8年度

ノーベルファーマ株式会社

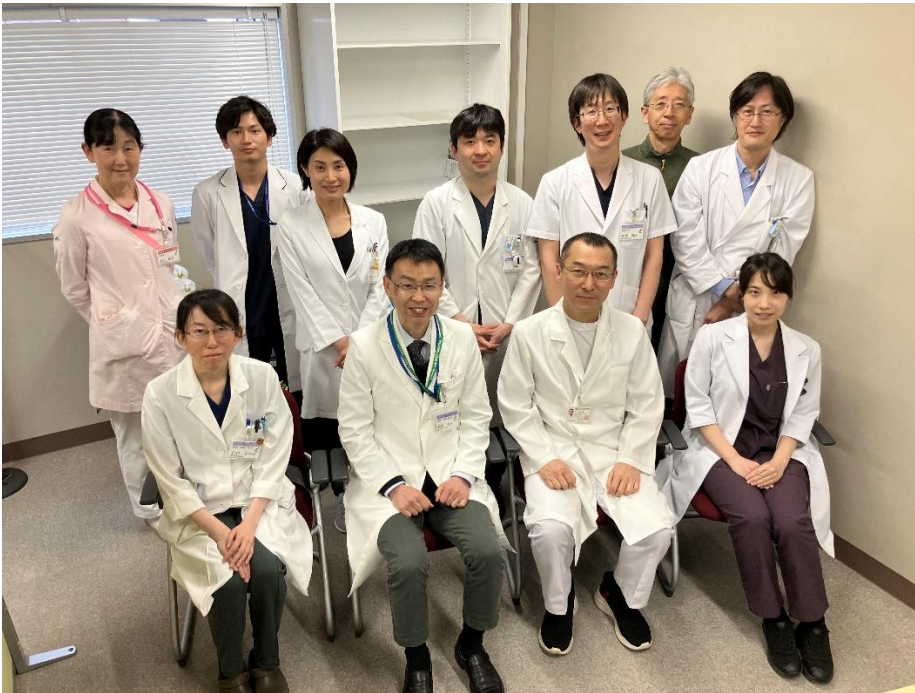
【SOARER-A 試験への参加】

本治験への参加を希望される患者さんをご紹介いただける医療関係者は、下記の治験調整事務局にお問い合わせください。

○医療関係者: SOARER-A Study 治験調整事務局 (信州大学医学部内)

soarerastudy-project@umin.ac.jp

【信州大学医学部附属病院血液内科スタッフ】



.....
【治験などに関するお問い合わせ先】

信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センター

電話：0263-37-3075（直通）（平日午前9時—午後5時）

【取材に関するお問い合わせ先】

信州大学医学部附属病院事務部総務課（直通）

電話：0263-37-2737（直通）（平日午前9時—午後5時）
.....