



産学官共同

リバース・トランスレーショナル・リサーチプロジェクト

( GAPFREE2 )

マッチングスキーム

企業ニーズ概要書集

国立研究開発法人日本医療研究開発機構

戦略推進部医薬品研究課



●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	てんかん：発症予防および病態修飾に関する臨床研究																						
介入試験	<p>以下の候補薬剤を評価対象とした試験実施を希望する（用法用量、症例数は目安）。</p> <table border="1" data-bbox="368 517 1417 880"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 517 483 573">群 No.</th> <th data-bbox="483 517 959 573">投与薬剤名又は作用機序</th> <th data-bbox="959 517 1225 573">用法用量</th> <th data-bbox="1225 517 1417 573">症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 573 483 629">1</td> <td data-bbox="483 573 959 629">バルプロ酸</td> <td data-bbox="959 573 1225 629">5～30 mg/kg/日</td> <td data-bbox="1225 573 1417 629">20例 程度</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 629 483 685">2</td> <td data-bbox="483 629 959 685">フロセミド（KCC2 抑制薬）</td> <td data-bbox="959 629 1225 685">0.5～4 mg/kg/日</td> <td data-bbox="1225 629 1417 685">20例 程度</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 685 483 786">3</td> <td data-bbox="483 685 959 786">クロナゼパム、もしくはジアゼパム（GABA 作動薬）</td> <td data-bbox="959 685 1225 786">0.01 ～ 0.03 mg/kg/日</td> <td data-bbox="1225 685 1417 786">20例 程度</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 786 483 880">4</td> <td data-bbox="483 786 959 880">エトサキシミド（Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害薬）</td> <td data-bbox="959 786 1225 880">10～30 mg/kg/日</td> <td data-bbox="1225 786 1417 880">20例 程度</td> </tr> </tbody> </table> <p>試験デザインについて            遺伝性・特発性全般型てんかんの発症前治療介入、もしくは症候性部分てんかんの早期治療介入（原因となる脳傷害直後）を希望する。            試験は、at risk 患者のスクリーニング（家系調査、遺伝子解析、神経生理学的解析等）後、発症前から一定期間の薬剤投与を実施し、特に以下の項目の検討を希望する。            1) at risk の患者の絞り込み、 2) 治療介入時期・期間、 3) 薬剤の有効性ならび反応性、 4) バイオマーカー（遺伝子解析、神経生理、血液・脳脊髄液、イメージング等）の応用による患者層別化、薬効予測、病態進行の解析</p> <p>試験設定根拠（論文等）            候補薬剤は、前臨床モデル等から、てんかん発症前の一定期間に薬物介入を行うと自発痙攣の抑制効果が得られることが証明されてきている。            参考論文： 1) Epilepsy Res. 2013 Nov;107(1-2):127-37、 2) J Pharmacol Exp Ther. 2012 Mar;340(3):520-8.、 3) Epilepsia. 2008 Mar;49(3):400-9.、 4) Pharmacol Biochem Behav. 2016 May 10;146-147:50-59.、 5) Pharmacol Rep. 2015 Jun;67(3):663-8.</p>			群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1	バルプロ酸	5～30 mg/kg/日	20例 程度	2	フロセミド（KCC2 抑制薬）	0.5～4 mg/kg/日	20例 程度	3	クロナゼパム、もしくはジアゼパム（GABA 作動薬）	0.01 ～ 0.03 mg/kg/日	20例 程度	4	エトサキシミド（Ca <sup>2+</sup> チャネル阻害薬）	10～30 mg/kg/日	20例 程度
群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数																				
1	バルプロ酸	5～30 mg/kg/日	20例 程度																				
2	フロセミド（KCC2 抑制薬）	0.5～4 mg/kg/日	20例 程度																				
3	クロナゼパム、もしくはジアゼパム（GABA 作動薬）	0.01 ～ 0.03 mg/kg/日	20例 程度																				
4	エトサキシミド（Ca <sup>2+</sup> チャネル阻害薬）	10～30 mg/kg/日	20例 程度																				
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報（取得時期等を含む。）	1) 患者の家系（本人・両親および兄弟）の遺伝的背景および病歴・治療歴 2) 臨床症状のタイムコース：てんかん症状（発作型、重症度、頻度等）および合併症状 3) 検査データのタイムコース：脳波・誘発電位・臨床検査・画像、その他機能検査等 4) 投与薬剤：種類、用量、有効性・反応性および介入時期・期間																						

<p>介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体（取得時期、提供可能量等を含む。）</p>	<p>血液、可能ならば脳脊髄液を発症前から定期的な採取（少なくとも年 2～3 回以上）することを希望する。</p>
<p>自由記載</p>	<p>てんかんの発症予防・根治治療の実現を目指し、臨床研究により実証されたエビデンスに基づくリバーストランスレーション手法による新規医薬品の創薬・開発研究の実践を希望する。</p>

●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	アルツハイマー病														
介入試験	<table border="1" data-bbox="368 517 1417 768"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 517 483 573">群 No.</th> <th data-bbox="483 517 962 573">投与薬剤名又は作用機序</th> <th data-bbox="962 517 1225 573">用法用量</th> <th data-bbox="1225 517 1417 573">症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 573 483 667">1</td> <td data-bbox="483 573 962 667">標準療法（コリンエステラーゼ阻害剤、メマンチン）</td> <td data-bbox="962 573 1225 667"></td> <td data-bbox="1225 573 1417 667">17-20 例</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 667 483 768">2</td> <td data-bbox="483 667 962 768">リファンピシン + 標準療法</td> <td data-bbox="962 667 1225 768">リファンピシン 450mgを1日1回</td> <td data-bbox="1225 667 1417 768">17-20 例</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="368 824 1430 1137">           試験デザインについて            □PET で脳内 Aβ が蓄積している軽度 AD 患者あるいは Prodromal AD 患者をエントリーする。            ・二重盲検試験。1 年間投与する。            ・投与前、投与後 6 カ月、1 年でアミロイド PET 試験を実施する。対照群、投与前後で比較する。            □エンドポイントは、PET 試験における脳内 Aβ 量である。副次的に認知機能を評価する。         </p> <p data-bbox="368 1144 1430 1462">           試験設定根拠（論文等）            例数：17 例/群にてアルツハイマー病の認知機能に対する効果を示した。Neuron. 2012 May 10; 74(3): 467-474.            用量：リファンピシンは抗菌作用を示す用量付近でマウスモデルの Aβ蓄積を減少させる。Brain. 2016 May;139(Pt 5):1568-86.            期間：Aducanumab は投与開始後 26 及び 54 週でアミロイドプラークを減少させる。  <a href="http://www.managedcaremag.com/linkout/2015/6/19">http://www.managedcaremag.com/linkout/2015/6/19</a> </p>			群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1	標準療法（コリンエステラーゼ阻害剤、メマンチン）		17-20 例	2	リファンピシン + 標準療法	リファンピシン 450mgを1日1回	17-20 例
群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数												
1	標準療法（コリンエステラーゼ阻害剤、メマンチン）		17-20 例												
2	リファンピシン + 標準療法	リファンピシン 450mgを1日1回	17-20 例												
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報（取得時期等を含む。）	投与前、投与後 6 カ月、1 年の脳内アミロイドプラーク（PET による）														
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体（取得時期、提供可能量等を含む。）	投与前後の血中及び CSF 中 Aβ、リン酸化タウ含量														

自由記載	<p>抗菌薬であるリファンピシンがアルツハイマー病モデル及び前頭側頭型認知症モデルの A<math>\beta</math>及びタウを減少させることが報告されているが (Brain, 2016)、その作用機序及び臨床効果は不明である。</p> <p>そこで、介入試験としてアルツハイマー病におけるリファンピシンの脳内 A<math>\beta</math>蓄積に対する作用を検証する。臨床での作用が検証されれば、作用機序を解明し、見出した標的に対する医薬品を創製する。</p>
------	--

●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	家族性アルツハイマー病																			
介入試験	<table border="1" data-bbox="368 389 1417 613"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 389 483 448">群 No.</th> <th data-bbox="483 389 959 448">投与薬剤名又は作用機序</th> <th data-bbox="959 389 1225 448">用法用量</th> <th data-bbox="1225 389 1417 448">症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 448 483 506">1</td> <td data-bbox="483 448 959 506">レベチラセタム</td> <td data-bbox="959 448 1225 506"></td> <td data-bbox="1225 448 1417 506"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 506 483 564">2</td> <td data-bbox="483 506 959 564"></td> <td data-bbox="959 506 1225 564"></td> <td data-bbox="1225 506 1417 564"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 564 483 613">3</td> <td data-bbox="483 564 959 613"></td> <td data-bbox="959 564 1225 613"></td> <td data-bbox="1225 564 1417 613"></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="368 667 528 703">試験デザイン:</p> <p data-bbox="368 898 663 934">試験設定根拠 (論文等)</p>				群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1	レベチラセタム			2				3			
群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数																	
1	レベチラセタム																			
2																				
3																				
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報 (取得時期等を含む。)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 認知機能への影響 : ADAS-Cog, CDR-sb</li> <li>・ 日常生活動作への影響 : ADCS-ADL</li> <li>・ 周辺症状(特にアジテーション)への影響 : NPI, CMAI</li> <li>・ MEG/EEG による Spike/Spike wave discharge 発生頻度 (+痙攣発作頻度)</li> <li>・ Aβ/Tau imaging による神経病理変化の進行度</li> </ul>																			
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体 (取得時期、提供可能量等を含む。)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血液</li> </ul>																			

自由記載	アルツハイマー病のモデル動物の構築を目指す。
------	------------------------



●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	レビー小体型認知症（DLB）に伴う幻視、幻覚等の周辺症状																							
介入試験	<table border="1" data-bbox="368 389 1417 669"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 389 483 445">群 No.</th> <th data-bbox="483 389 959 445">投与薬剤名又は作用機序</th> <th data-bbox="959 389 1225 445">用法用量</th> <th data-bbox="1225 389 1417 445">症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 445 483 501">1</td> <td data-bbox="483 445 959 501">クロザピン</td> <td data-bbox="959 445 1225 501"></td> <td data-bbox="1225 445 1417 501"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 501 483 557">2</td> <td data-bbox="483 501 959 557">タンドスピロン</td> <td data-bbox="959 501 1225 557"></td> <td data-bbox="1225 501 1417 557"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 557 483 613">3</td> <td data-bbox="483 557 959 613">SSRI</td> <td data-bbox="959 557 1225 613"></td> <td data-bbox="1225 557 1417 613"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 613 483 669">4</td> <td data-bbox="483 613 959 669">ベンゾジアゼピン系抗不安薬</td> <td data-bbox="959 613 1225 669"></td> <td data-bbox="1225 613 1417 669"></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="368 725 606 759">----- 試験デザインについて</p> <p data-bbox="368 954 663 987">----- 試験設定根拠（論文等）</p>				群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1	クロザピン			2	タンドスピロン			3	SSRI			4	ベンゾジアゼピン系抗不安薬		
群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数																					
1	クロザピン																							
2	タンドスピロン																							
3	SSRI																							
4	ベンゾジアゼピン系抗不安薬																							
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報（取得時期等を含む。）	<p data-bbox="368 1126 826 1160">投与前、投与終了後に下記評価を実施</p> <ul data-bbox="368 1171 1244 1541" style="list-style-type: none"> <li>• NPI (Neuropsychiatric Inventory)</li> <li>• CGI-S, I (Clinical Global Impression-severity, improvement)</li> <li>• CSDD (Cornell Scale For Depression in Dementia)</li> <li>• UPDRS (Unified Parkinson's disease rating scale)</li> <li>• MMSE (Mini Mental State Examination)</li> <li>• ZBI (Zarit Burden Interview)</li> <li>• EEG (PSG)</li> <li>• fMRI</li> </ul>																							
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体（取得時期、提供可能量等を含む。）	血液（投与前、投与終了後）																							

自由記載	レビー小体型認知症に伴う幻視、幻覚等の周辺症状に対する創薬標的の同定及びバイオマーカーの選定を目指す。
------	---

●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	<p>認知機能障害を呈する精神疾患</p> <p>例：自閉症、ADHD、うつ、不安、強迫性障害、認知症、統合失調症など</p> <p>* 複数の疾患における一薬剤の認知機能障害に対する有効性の共通性を確認したいが、単一疾患に対する効果のみでも可としたい。</p>																		
介入試験	<p>薬剤・用法用量・症例数に関してはご提案下さい。</p> <table border="1" data-bbox="368 517 1417 741"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 517 485 573">群 No.</th> <th data-bbox="485 517 959 573">投与薬剤名又は作用機序</th> <th data-bbox="959 517 1225 573">用法用量</th> <th data-bbox="1225 517 1417 573">症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 573 485 629">1</td> <td data-bbox="485 573 959 629"></td> <td data-bbox="959 573 1225 629"></td> <td data-bbox="1225 573 1417 629"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 629 485 685">2</td> <td data-bbox="485 629 959 685"></td> <td data-bbox="959 629 1225 685"></td> <td data-bbox="1225 629 1417 685"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 685 485 741">3</td> <td data-bbox="485 685 959 741"></td> <td data-bbox="959 685 1225 741"></td> <td data-bbox="1225 685 1417 741"></td> </tr> </tbody> </table> <p>試験デザインについて</p> <p>プラセボコントロールをおいたランダム化したダブルブラインド試験</p> <p>評価時期：薬剤投与開始前、初回投与時、反復投与後の治療効果がみられた時</p> <p>主評価項目：各疾患の評価スケール、神経心理テスト</p> <p>副評価項目：脳波、MRI などのイメージング</p> <p>評価スケールの例：</p> <p>自閉症：Childhood Autism Rating Scale (CARS); PDD Autism Society Japan Rating Scales (PARS); Social Responsiveness Scale (SRS)など</p> <p>ADHD：Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS)など</p> <p>認知症：Mini-Mental State Examination (MMSE); Alzheimer’s Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog)など</p> <p>統合失調症：Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) ; Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS)など</p> <p>神経心理テストの例：</p> <p>Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)</p> <p>Digit Symbol Substitution Test (DSST)</p> <p>など</p> <p>試験設定根拠（論文等）</p> <p>各精神疾患で障害される認知機能の分類に神経心理テストが有用であることが、網羅的に機能の評価できる CANTAB を用いた臨床研究が数多く報告されている。</p> <p>参照：Cambridge Cognition HP (<a href="http://www.cambridgecognition.com/">http://www.cambridgecognition.com/</a>)</p> <p>実施例</p> <p>自閉症と ADHD: Matsuura N et al., Asian J Psychiatr. 2014 Dec;12:50-7</p> <p>AHDH:</p> <p>Chamberlain SR et al., Biol Psychiatry. 2011 Jun 15;69(12):1192-203</p>			群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1				2				3			
群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数																
1																			
2																			
3																			

	統合失調症: Kim HS et al., Psychiatry Investig. 2014 Oct;11(4):394-401
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報（取得時期等を含む。）	投与前後の各疾患の評価指標（スコア等） 投与前後の CANTAB 等の神経心理テスト による認知機能ドメイン指標 投与前後の脳波, MRI 情報
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体（取得時期、提供可能量等を含む。）	
自由記載	本臨床研究の目的は、各精神疾患における認知機能ドメイン（実行機能、複雑性注意、記憶と学習、言語、社会的認知など）の障害パターン、各薬剤の認知機能ドメイン毎の有効性、各認知機能ドメインに関連する脳部位の同定を行い、各認知機能ドメインに対する薬効メカニズムおよび関連ターゲットを見出し、創薬プログラムや臨床開発につなげることである。

●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	統合失調症																			
介入試験	<table border="1" data-bbox="368 517 1417 779"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 517 483 568">群 No.</th> <th data-bbox="483 517 847 568">投与薬剤名又は作用機序</th> <th data-bbox="847 517 1074 568">用法用量</th> <th data-bbox="1074 517 1417 568">症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 568 483 667">1</td> <td data-bbox="483 568 847 667">抗精神病薬（リスペリドン、ハロペリドール等）</td> <td data-bbox="847 568 1074 667">標準量</td> <td data-bbox="1074 568 1417 667">100 例</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 667 483 723">2</td> <td data-bbox="483 667 847 723">健常者</td> <td data-bbox="847 667 1074 723"></td> <td data-bbox="1074 667 1417 723">10 例</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 723 483 779">3</td> <td data-bbox="483 723 847 779"></td> <td data-bbox="847 723 1074 779"></td> <td data-bbox="1074 723 1417 779"></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="368 837 608 869">試験デザインについて</p> <p data-bbox="395 882 1422 1003">統合失調症における、末梢・中枢両面における炎症・免疫反応に注目した。既存の抗精神病薬治療による疾患活動性および薬剤応答性と、連動して変化する血中免疫細胞のパラメーターおよび腸内細菌叢の変化を検討する。</p> <p data-bbox="368 1066 667 1097">試験設定根拠（論文等）</p> <p data-bbox="395 1111 1422 1330">近年、腸内細菌叢と各種疾患の関連が明らかになってきており、中枢疾患である統合失調症においても関与が示唆されてきている。また、脳内や末梢における、特定の免疫細胞の比率や機能変化が、疾患の発症や進行に相関しているとの知見もあり、前述の腸内細菌叢と脳における病態を結びつける有力なファクターと考えられる。これら3者を複合的に解析することで新たな創薬標的およびバイオマーカーの発見が期待される。</p> <p data-bbox="395 1344 951 1375">文献 <i>Adv Appl Microbiol.</i> 2015;91:1-62.</p> <p data-bbox="469 1388 1011 1420"><i>Nature.</i> 2014 Jul 24;511(7510):421-7.</p> <p data-bbox="469 1433 1040 1464"><i>Schizophr Res.</i> 2013 Oct;150(1):269-73.</p>				群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1	抗精神病薬（リスペリドン、ハロペリドール等）	標準量	100 例	2	健常者		10 例	3			
群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数																	
1	抗精神病薬（リスペリドン、ハロペリドール等）	標準量	100 例																	
2	健常者		10 例																	
3																				
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報（取得時期等を含む。）	<p data-bbox="424 1487 1422 1662">データ：臨床情報（検査値、疾患活動性、MRI 画像診断情報、薬剤応答性など）、血液(全血または PBMC)の遺伝子発現情報、血液・脳脊髄液の代謝物情報、血液中の免疫細胞の population 解析データ、便中の腸内細菌の遺伝子および代謝物情報</p> <p data-bbox="424 1626 995 1657">タイミング：介入前および介入後の経時サンプリング</p>																			

<p>介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体（取得時期、提供可能量等を含む。）</p>	<p>健常者も含めて 血液サンプル（全血および PBMC）、便サンプル、脳脊髄液（可能な場合） タイミング：介入前および介入後の経時サンプリング</p>
<p>自由記載</p>	<p>治療薬の投薬と疾患活動性の変化を、血液中の免疫細胞の population 解析データ、便中の腸内細菌叢の変化（腸内細菌の遺伝子、代謝物）から解析した報告は無い。本研究では、これらの情報に加え、血液の遺伝子発現情報、血液・脳脊髄液の代謝物情報などを合わせて取得し、統合して解析をすることで、これまでの解析と異なる視点から疾患の理解を深めると共に、新たな創薬標的の発掘を目指すものである。</p>

●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	パーキンソン病																			
介入試験	<table border="1" data-bbox="368 517 1417 741"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 517 485 568">群 No.</th> <th data-bbox="485 517 959 568">投与薬剤名又は作用機序</th> <th data-bbox="959 517 1227 568">用法用量</th> <th data-bbox="1227 517 1417 568">症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 568 485 629">1</td> <td data-bbox="485 568 959 629">リバスチグミン</td> <td data-bbox="959 568 1227 629">パッチ 4.5-18 mg</td> <td data-bbox="1227 568 1417 629">100 例</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 629 485 689">2</td> <td data-bbox="485 629 959 689"></td> <td data-bbox="959 629 1227 689"></td> <td data-bbox="1227 629 1417 689"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 689 485 741">3</td> <td data-bbox="485 689 959 741"></td> <td data-bbox="959 689 1227 741"></td> <td data-bbox="1227 689 1417 741"></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="368 797 608 831">試験デザインについて</p> <p data-bbox="368 842 1422 1245">病理学的特徴として脳、腸管神経叢にレビー小体 (LBs) を呈するパーキンソン病 (PD) 患者における認知障害、消化管障害に着目した。既存の抗コリンエステラーゼ薬で嘔気などの上部消化器副作用の出にくい比較的忍容性の高いリバスチグミンのパッチ剤を選択し、その治療前、治療後の認知および消化器症状変化を評価する。特に本疾患に高頻度に見られる便秘症状は LBs 出現との関連が推測されていることから、腸管バイオプシーサンプルにおける LBs の集積を検出する。さらに腸管バイオプシーサンプルと末梢血サンプルの single-cell RNA-seq データに加え、腸内細菌叢の変化 (腸内細菌の遺伝子、代謝物) データも取得、統合し前向き検討することで、本疾患の理解を深めると共に、新たな創薬ターゲットを発掘しえるデザインとする。</p> <p data-bbox="368 1301 940 1335">試験設定根拠 (論文等) (自由記載欄に詳細)</p> <p data-bbox="368 1346 1394 1379">Mulak et al., World J Gastroenterol 2015 October 7; 21(37): 10609-10620</p> <p data-bbox="368 1391 1177 1424">Pouclet et al., Neurobiology of Disease 45 (2012) 305-309</p> <p data-bbox="368 1435 1062 1469">Malek et al., Acta Neurol Scand 2014; 130: 59-72</p>				群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1	リバスチグミン	パッチ 4.5-18 mg	100 例	2				3			
群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数																	
1	リバスチグミン	パッチ 4.5-18 mg	100 例																	
2																				
3																				
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報 (取得時期等を含む。)	<p data-bbox="368 1536 1422 1715">臨床データ: MRI 画像、MRS 分析データ、各種 PD 症状データ、認知機能データ、消化器症状 (便症状スコア)、嗅覚試験、大腸生検サンプルおよび末梢血の single-cell RNA-seq によるトランスクリプトームデータおよびそれをベースとした免疫細胞プロファイルデータ、ゲノムデータ (全ゲノムシーケンスもしくはリスク遺伝子のシーケンス)</p> <p data-bbox="368 1727 1070 1760">便中の腸内細菌の遺伝子、代謝物および血中の代謝物データ</p> <p data-bbox="368 1771 1118 1805">タイミング: 薬物処置前、治療期間中の 3 もしくは 6 ヶ月毎の追跡</p>																			

<p>介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体（取得時期、提供可能量等を含む。）</p>	<p>健常者（正常な家族などの対象サンプル）も含めて 血液サンプル（全血および PBMC）、大腸粘膜・筋層、便、鼻粘膜上皮細胞、皮膚 タイミング：薬物処置前、治療期間中の 3 もしくは 6 ヶ月毎の追跡</p>
<p>自由記載</p>	<p>パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD)は静時振戦、無動、固縮、姿勢反射障害を中核とする運動症状に加え、多彩な非運動症状を呈する神経変性疾患であり、神経細胞質内異常封入体であるレビー小体 (Lewy bodies; LBs) の出現により病理学的に定義される。PD の非運動症状である認知障害、幻覚妄想などの精神症状は患者の社会生活能力を奪い、うつや疼痛（腰痛が多い）、嗅覚障害は患者に大きな苦痛をあたえる。睡眠障害および夜間の幻覚妄想や夜間頻尿は、介護者（配偶者）の睡眠をも破壊する。中でも PD に高頻度に見られる便秘は腹満感や吸収障害のみならず腸閉塞から死にいたることもある重大な非運動症状である。PD では、その疫学的所見から加齢がリスクファクターの 1 つであり、今後のさらなる高齢化社会に向けてその有病率はますます増加すると考えられる。それに伴い医療費、介護負担が増加の一途をたどるであろうことは想像に難しくない。しかし現行の PD 治療は、運動症状に対する対症療法が主体であり、より大きな社会的損失をもたらす非運動症状の病態解明および治療法の開発が急務である。本邦においては、コリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジルが PD の認知障害治療薬として承認されており、国内外で PD に伴う認知障害にリバスチグミンなどのコリンエステラーゼ阻害薬が有効であることが示されている。注目すべきは、QOL に多大な影響を与える便秘もコリン作動性ニューロンの関与が示唆される点である。実際に PD 患者では、消化管コリン作動性神経叢に LBs が蓄積していることも報告されており (Mulak et al., World J Gastroenterol 2015 October 7; 21(37): 10609-10620)、LBs と消化管症状との関連も示唆されている (Pouclet et al., Neurobiology of Disease 45 (2012) 305-309)。さらに消化管の LBs はバイオマーカーとなる可能性も期待されており (Malek et al., Acta Neurol Scand 2014; 130: 59-72)、コリン系賦活薬と PD の非運動症状に着目した本提案を実施することは極めて有用である。</p> <p>本提案では、PD 患者における認知障害、消化管障害に着目し、既存の抗コリンエステラーゼ薬で嘔気などの上部消化器副作用の出てくりにリバスチグミンのパッチ剤を処方し、その治療前、治療後の各種症状変化を評価する。さらに筋層を含む大腸組織のバイオプシーサンプルにて LBs の検出を行うとともに、末梢血サンプルの single-cell RNA-seq データ、また同時に腸内細菌叢の変化（腸内細菌の遺伝子、代謝物）データも取得する。これらのデータを統合し、前向き検討することで、PD における神経細胞、免疫細胞、腸内細菌などの面から疾患の理解を深めると共に、新たな創薬ターゲットの発掘を期待するものである。</p>



●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	治療抵抗性うつ																		
介入試験	<table border="1" data-bbox="368 512 1417 828"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 512 483 568">群 No.</th> <th data-bbox="483 512 959 568">投与薬剤名又は作用機序</th> <th data-bbox="959 512 1227 568">用法用量</th> <th data-bbox="1227 512 1417 568">症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 568 483 714">1</td> <td data-bbox="483 568 959 714">DLPFC(背外側前頭前野)へのTMS(経頭蓋磁気刺激)反復高頻度刺激</td> <td data-bbox="959 568 1227 714"></td> <td data-bbox="1227 568 1417 714"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 714 483 770">2</td> <td data-bbox="483 714 959 770"></td> <td data-bbox="959 714 1227 770"></td> <td data-bbox="1227 714 1417 770"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 770 483 828">3</td> <td data-bbox="483 770 959 828"></td> <td data-bbox="959 770 1227 828"></td> <td data-bbox="1227 770 1417 828"></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="368 887 606 920">試験デザインについて</p> <p data-bbox="368 931 1077 965">治療抵抗性うつ病の患者さんを対象に、TMS 処置を実施する。</p> <p data-bbox="368 976 1417 1059">TMS 処置前及び TMS 反復処置 2 週間後に rs-fMRI、NIRS、EEG、採血を実施し、処置前後の変動を比較する。</p> <p data-bbox="368 1122 663 1155">試験設定根拠（論文等）</p>			群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1	DLPFC(背外側前頭前野)へのTMS(経頭蓋磁気刺激)反復高頻度刺激			2				3			
群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数																
1	DLPFC(背外側前頭前野)へのTMS(経頭蓋磁気刺激)反復高頻度刺激																		
2																			
3																			
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報（取得時期等を含む。）	rs-fMRI NIRS EEG																		
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体（取得時期、提供可能量等を含む。）	血液																		

自由記載	治療抵抗性うつに対する創薬標的の同定及びバイオマーカーの選定を目指す。
------	-------------------------------------

●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	治療抵抗性強迫性障害 (OCD)																			
介入試験	<table border="1" data-bbox="368 512 1417 739"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 512 483 568">群 No.</th> <th data-bbox="483 512 959 568">投与薬剤名又は作用機序</th> <th data-bbox="959 512 1225 568">用法用量</th> <th data-bbox="1225 512 1417 568">症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 568 483 624">1</td> <td data-bbox="483 568 959 624">プロナンセリン</td> <td data-bbox="959 568 1225 624"></td> <td data-bbox="1225 568 1417 624"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 624 483 680">2</td> <td data-bbox="483 624 959 680">アリピプラゾール</td> <td data-bbox="959 624 1225 680"></td> <td data-bbox="1225 624 1417 680"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 680 483 736">3</td> <td data-bbox="483 680 959 736">ハロペリドール</td> <td data-bbox="959 680 1225 736"></td> <td data-bbox="1225 680 1417 736"></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="368 792 606 828">試験デザインについて</p> <p data-bbox="368 1023 665 1059">試験設定根拠 (論文等)</p>				群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1	プロナンセリン			2	アリピプラゾール			3	ハロペリドール		
群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数																	
1	プロナンセリン																			
2	アリピプラゾール																			
3	ハロペリドール																			
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報 (取得時期等を含む。)	<p data-bbox="368 1254 1241 1290">主要評価項目: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS)</p> <p data-bbox="368 1301 738 1337">副次評価項目: CGI-S, CGI-I</p>																			
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体 (取得時期、提供可能量等を含む。)	血液 (PK-PD 解析のために薬剤血中濃度測定)																			

自由記載	SSRI 等に反応しない強迫性障害の創薬標的の同定及びバイオマーカーの選定を目指す。
------	--

●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	慢性疲労症候群 (CFS/ME)																		
介入試験	<table border="1"> <thead> <tr> <th>群 No.</th> <th>投与薬剤名又は作用機序</th> <th>用法用量</th> <th>症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>共同研究後期で決定したい</td> <td>同左</td> <td>30-100 名</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>同上</td> <td>同上</td> <td>30-100 名</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>同上</td> <td>同上</td> <td>30-100 名</td> </tr> </tbody> </table>			群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1	共同研究後期で決定したい	同左	30-100 名	2	同上	同上	30-100 名	3	同上	同上	30-100 名
	群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数															
	1	共同研究後期で決定したい	同左	30-100 名															
	2	同上	同上	30-100 名															
3	同上	同上	30-100 名																
<p>試験デザインについて            症例数などの試験デザインについては、「試験設定根拠」欄に記載されている論文等を参考に            する。より詳細については共同研究先のアカデミアと相談して決める。            試験の目的と概要については、「自由記載」欄を参照のこと。</p>																			
<p>試験設定根拠 (論文等)            J Nucl Med 55: 945 (2014), Trials 16: 439 (2015), PLoS ONE 10: e0129898            (2015), ClinicalTrials.gov Identifier:NCT02714036</p>																			
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報 (取得時期等を含む。)	<p>1994 年 CDC 基準 (Fukuda scale) で診断された慢性疲労患者を、以下の項目を            Inclusion/exclusion criteria として分類し、患者層別化を行う。</p> <p><input type="checkbox"/> 疲労スコア</p> <p><input type="checkbox"/> 疲労バイオマーカー (血中濃度: DHEA-S, コルチゾール, IGF-1 等)</p> <p><input type="checkbox"/> 睡眠スコア</p> <p><input type="checkbox"/> 疼痛スコア</p> <p><input type="checkbox"/> 鬱スコア</p> <p><input type="checkbox"/> 認知機能スコア</p> <p><input type="checkbox"/> エネルギー代謝</p> <p><input type="checkbox"/> 病歴 (罹患期間, 投薬歴, 職歴)</p> <p><input type="checkbox"/> TSPO ligand PET, FDG-PET データ</p>																		
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体 (取得時期、提供可能量等を含む。)	<p><input type="checkbox"/> 血液 (Multi Omics, 自己抗体)</p> <p><input type="checkbox"/> 脳脊髄液 (Multi Omics, 免疫細胞, 自己抗体)</p> <p>◎ 取得時期, 提供可能量は共同研究先のアカデミアと相談</p>																		

自由記載	<p><b>【共同研究の目的】</b></p> <p>本共同研究提案における弊社の主な目的は、</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 慢性疲労症候群の病態メカニズムの解明（患者と動物モデルで共通するトランスレーショナルサイエンスツール（バイオマーカー等）の探索）</li> <li>② 臨床予測性の高い慢性疲労症候群の動物モデルの構築</li> <li>③ 病態メカニズムの解明による新たな創薬ターゲットの同定</li> </ol> <p>である。共同研究の枠組みとしては、弊社一社のみではなく、複数の企業と基礎・臨床両方のアカデミアで連携した形で上記の目標を達成していきたい。</p> <p><b>【概要】</b></p> <p>慢性疲労症候群は、効果的な治療薬がほぼないアンメットメディカルニーズの高い疾患であり、その病態メカニズムはほとんどよく分かっていない。最近の報告からは、感染症（ウイルス再活性化）や社会的ストレスにより免疫異常がおこり、血液脳関門が破綻し、末梢及び中枢レベルでサイトカインストームが起こることが慢性疲労症候群発症の原因でないかと考えられている。また、罹患初期（5 年以内）と後期では疾患の重症度や回復に違いがあるとのことも報告されている。以上から、本共同研究は、以下の様に前期と後期の二期に分けて実施する</p> <p>前期（2～3 年）：病態メカニズム解明とモデル動物構築</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 健康成人、罹患初期患者、後期患者それぞれにおいて血液・脳内物質（代謝物、疲労関連物質、免疫（自己抗体）、内分泌関連物質）を解析することで疾患を層別化し、有用な Pathway・疲労バイオマーカーを同定する。</li> <li>② 上記の臨床情報を元に慢性疲労症候群と共通性の高い疲労動物モデルを作成する。具体的には、バイオマーカー、身体活動量、脳内イメージング（TSPO ligand PET, FDG-PET）を測定することで相同性について検証する。</li> </ol> <p>後期（2～3 年）：メカニズム解明から効果が期待される既存薬等を用いた介入試験（詳細は、前期試験の結果により検討）</p> <p>上記のように、共同研究期間の初期では上市されている既存薬を使わず、病態メカニズム解明と臨床予測性の高い慢性疲労症候群の動物モデルの構築を行う。後期では病態メカニズム解析の結果を踏まえて、既存薬等を選定し、臨床所見（疲労スコアなど）やバイオマーカーがどのように変動するか検証する。</p>
------	---

●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	慢性疲労症候群																			
介入試験	<table border="1" data-bbox="368 434 1417 658"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 434 485 490">群 No.</th> <th data-bbox="485 434 959 490">投与薬剤名又は作用機序</th> <th data-bbox="959 434 1225 490">用法用量</th> <th data-bbox="1225 434 1417 490">症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 490 485 546">1</td> <td data-bbox="485 490 959 546">Rituximab</td> <td data-bbox="959 490 1225 546">500 mg/m<sup>2</sup></td> <td data-bbox="1225 490 1417 546">60</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 546 485 602">2</td> <td data-bbox="485 546 959 602">健常者</td> <td data-bbox="959 546 1225 602"></td> <td data-bbox="1225 546 1417 602">30</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 602 485 658">3</td> <td data-bbox="485 602 959 658"></td> <td data-bbox="959 602 1225 658"></td> <td data-bbox="1225 602 1417 658"></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="368 714 1430 981">           試験デザインについて            試験で用いる rituximab の用量および観察期間については、海外で実施された Ph2 試験の論文を参考にして設定した。なお、症例数について、rituximab 治療への responder の割合は 60%程度であることが報告されている。            試験にリクルートする患者の inclusion/exclusion criteria についても、参考文献に準じた基準を採用することを想定している。         </p> <p data-bbox="368 992 1430 1308">           試験設定根拠（論文等）            1. Fluge Ø, et al. B-Lymphocyte Depletion in Myalgic Encephalopathy/Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study with Rituximab Maintenance Treatment. PLoS One. 2015 Jul 1;10(7):e0129898            2. Fluge Ø, Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. PLoS One. 2011;6(10):e26358         </p>				群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1	Rituximab	500 mg/m <sup>2</sup>	60	2	健常者		30	3			
群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数																	
1	Rituximab	500 mg/m <sup>2</sup>	60																	
2	健常者		30																	
3																				
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報（取得時期等を含む。）	<p data-bbox="368 1319 1430 1352">取得する臨床情報</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="368 1364 1430 1397">➢ 血液生化学データ、慢性疲労症候群の疾患活動性スコア</li> <li data-bbox="368 1408 1430 1442">➢ PET/SPECT を用いた脳内炎症等及び局所脳血流のイメージング</li> </ul> <p data-bbox="368 1509 1430 1543">取得するタイミング</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="368 1554 1430 1588">・投薬前および投薬開始後の経時的フォローアップ（最長 12 ヶ月後）</li> </ul>																			
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体（取得時期、提供可能量等を含む。）	<p data-bbox="368 1655 1430 1688">取得する臨床検体</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="368 1700 1430 1789">➢ オミクス解析用の血液（血球）、血清・血漿、尿および脳脊髄液（Genome、transcriptome、metabolome、proteome 解析用の検体）</li> <li data-bbox="368 1800 1430 1834">➢ 血球の population 解析</li> </ul> <p data-bbox="368 1901 1430 1935">取得するタイミング</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="368 1946 1430 1980">・投薬前および投薬開始後の経時的フォローアップ（最長 12 ヶ月後）</li> </ul>																			

自由記載	<p>慢性疲労症候群は著しい身体的疲労や思考力の低下を主訴として、日常生活が著しく阻害される慢性疾患である。日本国内の罹患率は 0.3% (約 36 万人) と推定されているが、根本的な治療方法や薬剤は確立されておらず、unmet medical need の高い疾患の一つと考えられる。アレルギー疾患を併発する患者が多いことが報告されているが、正確な発症機序は不明であり、創薬研究も進んでいない。</p> <p>近年の海外での臨床研究で、Rituximab (抗 CD20 抗体) が一部の患者で奏効したとの報告があることから、本薬剤の responder/non-responder における網羅的オミックス解析により、発症機序や病態への理解を深め、新規創薬ターゲットの発掘および臨床を反映したモデル動物の構築に活用する。本研究は rituximab より有効な患者層が広く、かつ長期投与時でも安全性が高い治療薬の創製に貢献できると考えられる。</p>
------	--



●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	慢性疼痛患者（癌・腰痛・術後痛） （癌、腰痛についてはオピオイド治療を受けている）										
介入試験	<p>①②オピオイド治療を受けている慢性疼痛を有する患者（癌、腰痛、術後痛）</p> <p>③開胸術を受けた患者</p> <table border="1" data-bbox="368 533 1417 689"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 533 491 589">群 No.</th> <th data-bbox="491 533 844 589">投与薬剤名又は作用機序</th> <th data-bbox="844 533 1070 589">用法用量</th> <th data-bbox="1070 533 1417 589">症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 589 491 689">1</td> <td data-bbox="491 589 844 689">オピオイド(モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル)</td> <td data-bbox="844 589 1070 689"></td> <td data-bbox="1070 589 1417 689">N=25/各薬剤</td> </tr> </tbody> </table> <p>・①②③の患者は独立（①②、②③は共通でもよい）</p> <p>・③においては術後通常の鎮痛治療を実施する（薬剤を限定しない）</p> <hr/> <p>試験デザインについて</p> <p><b>①痛みのバイオマーカー及びオピオイドに対するマーカーの同定(層別化、効果予測)</b>      痛みの度合い及びオピオイド治療効果に呼応して変動する BM、ゲノム変異を同定する。      対象患者：オピオイド治療を受ける癌性疼痛患者、または腰痛患者      解析内容：A)臨床効果（鎮痛コントロールの達成度合い）、B)血液中の miRNA（および蛋白）の網羅解析、C)ゲノム解析(optional)      採取検体：血液      患者数：各薬剤について 25、薬剤投与しない健常者 25      タイミング：要相談。一例として、投与前と、投与後採取、計 2 回。同一患者において、薬剤スイッチ（耐性形成）時に同様のプロトコルで採取。</p> <p><b>②慢性疼痛・オピオイド耐性形成時のオピオイド受容体状態解析</b>      慢性疼痛形成時、及びオピオイドの長期治療時におけるオピオイド受容体の状態解析と脳活動の解析を行い、鎮痛コントロールの達成度合いと対応させる。      対象患者：継続的にオピオイド治療を受ける慢性疼痛患者（主に腰痛患者）      解析内容：A)臨床効果、B)PET による脳内オピオイド受容体の発現量評価、C)fMRI による脳活動評価(optional)、D)血液中のバイオマーカー変動      採取検体：PET、fMRI の実施、血液      検体数とタイミング：鎮痛達成/非達成期間において 2 回ずつ。</p> <p><b>③痛みの慢性化メカニズム解析</b>      慢性疼痛形成転機となる変化を見出す。      対象患者：慢性疼痛が発生する開胸術を受けた患者      解析内容：A)臨床効果（鎮痛コントロールの達成度合い、慢性疼痛移行の有無）、B)血液中の miRNA（および蛋白）の網羅解析、C)脳脊髄液のプロテオーム解析</p>			群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1	オピオイド(モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル)		N=25/各薬剤
群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数								
1	オピオイド(モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル)		N=25/各薬剤								

	<p>採取検体：血液、脳脊髄液（慢性疼痛形成後）</p> <p>検体数：開胸術を受けた患者(n=40)、健常者 (n=10)</p> <p>タイミング：要相談：血液 継時を追ってサンプリング、術前 1 点と術後 5 点程度 脳脊髄液 (CSF) (慢性疼痛形成後)</p> <hr/> <p>試験設定根拠（論文等）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>慢性疼痛は複雑な病態であり、有効な鎮痛薬剤が強く求められている。複雑な病態を理解するためには、バイオマーカー(BM)による痛みの客観評価、患者の層別化、薬剤効果判定が有効であると考えられる。しかしながら有望な BM は確定していない。</li> <li>各試験の意義は以下となる       <ol style="list-style-type: none"> <li>慢性疼痛の鎮痛効果判定は主観に負うことが多く、またヒトと動物間で評価結果の対応づけは困難である。この点が臨床試験における成功率低下の原因となっており、定量的な痛みマーカーの同定は、新たな薬剤の開発成功率の向上と、現行治療におけるより適切な疼痛コントロールに繋がる。</li> <li>オピオイドは汎用される鎮痛薬であるが、耐性出現が問題となっている。オピオイド耐性形成時、慢性疼痛形成時の受容体の状態理解は、有効なオピオイドローテーション、新規オピオイド薬の開発に繋がる。</li> <li>痛みが慢性化する機構はいまだ不明な点が多く、慢性疼痛の治療を困難としている。慢性化機構の理解は難治性疼痛の治療薬標的の同定に有用であり、また現行治療におけるより適切な疼痛コントロールに繋がる。</li> </ol> </li> <li>最も代表的で、作用メカニズム解析が進んでいるオピオイドの作用に焦点を絞ることで、BM 同定の成功確率を上げる。(CNS Neurol Disord Drug Targets. 2015)</li> <li>miRNA は臨床検体を安定に評価できる有望な BM として期待されている。痛みと miRNA の関係を示唆する報告が近年増加している。(Curr Drug Metab. 2016; Prog Mol Biol Transl Sci. 2015; CNS Neurol Disord Drug Targets. 2015)</li> <li>慢性疼痛形成機構を理解するためには、脳機能を考慮する必要性が指摘されている。近年 fMRI を利用した解析が行われている (Discov. Med. 2011)。</li> </ul>
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報	治療歴、疼痛スコア、耐性度評価、投薬情報、慢性化の有無
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体	<p>オピオイド投与患者における以下の検体</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>介入前、末梢血、3ml</li> <li>介入後、末梢血、3ml（経時的な適切なタイミングでの採取が必須）</li> </ul>
自由記載	<ul style="list-style-type: none"> <li>①②のゲノム情報解析、②の fMRI の実施は optional</li> <li>①③の試験の優先順位が高い</li> </ul>

●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	難治性疼痛(線維筋痛症など)を含む疼痛疾患																			
介入試験	<table border="1" data-bbox="368 517 1417 741"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 517 483 573">群 No.</th> <th data-bbox="483 517 959 573">投与薬剤名又は作用機序</th> <th data-bbox="959 517 1225 573">用法用量</th> <th data-bbox="1225 517 1417 573">症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 573 483 629">1</td> <td data-bbox="483 573 959 629">ご提案ください</td> <td data-bbox="959 573 1225 629"></td> <td data-bbox="1225 573 1417 629"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 629 483 685">2</td> <td data-bbox="483 629 959 685"></td> <td data-bbox="959 629 1225 685"></td> <td data-bbox="1225 629 1417 685"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 685 483 741">3</td> <td data-bbox="483 685 959 741"></td> <td data-bbox="959 685 1225 741"></td> <td data-bbox="1225 685 1417 741"></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="368 797 608 831">試験デザインについて</p> <ul data-bbox="368 842 1422 1021" style="list-style-type: none"> <li>・難治性疼痛(線維筋痛症など)を含む複数の慢性疼痛疾患に対する有効性試験, 例)炎症性疼痛(変形性膝関節症による関節痛), 神経障害性疼痛(糖尿病性神経障害性疼痛), 慢性腰痛 など</li> <li>・プラセボ比較, ランダム化したダブルブラインド比較試験</li> </ul> <p data-bbox="368 1032 663 1066">試験設定根拠 (論文等)</p>				群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1	ご提案ください			2				3			
群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数																	
1	ご提案ください																			
2																				
3																				
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報 (取得時期等を含む。)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自己疼痛評価(VAS など) : 毎日</li> <li>・疼痛関連の質問票 : 投与前, 投与後毎週</li> <li>・QST (Quantitative sensory testing) : 投与前, 投与後毎週</li> <li>・脳 fMRI : 投与前, 投与最終日</li> </ul>																			
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体 (取得時期、提供可能量等を含む。)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血液 : 投与前, 投与後毎週</li> </ul>																			

自由記載	<p>・本臨床試験では、社会的にアンメットニーズが高い一方、種差等の問題から臨床予測性が創薬研究のハードルになっている難治性疼痛に対して、疼痛への作用機序が不明な既存薬をツール化合物として、試験データを創薬研究にフィードバックすることにより、創薬標的の同定、病態メカニズムの解明、ヒト動物共通のバイオマーカーの選定、及び、モデル動物の構築を行うことを目的とする。</p>
------	---

●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	筋萎縮性側索硬化症 (ALS) エダラボン非投与患者																		
介入試験	<table border="1" data-bbox="368 517 1417 741"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 517 483 573">群 No.</th> <th data-bbox="483 517 959 573">投与薬剤名又は作用機序</th> <th data-bbox="959 517 1225 573">用法用量</th> <th data-bbox="1225 517 1417 573">症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 573 483 629">1</td> <td data-bbox="483 573 959 629">SOC (リルゾール)</td> <td data-bbox="959 573 1225 629"></td> <td data-bbox="1225 573 1417 629">50 例以上</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 629 483 685">2</td> <td data-bbox="483 629 959 685">SOC + エダラボン</td> <td data-bbox="959 629 1225 685"></td> <td data-bbox="1225 629 1417 685">50 例以上</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 685 483 741">3</td> <td data-bbox="483 685 959 741"></td> <td data-bbox="959 685 1225 741"></td> <td data-bbox="1225 685 1417 741"></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="368 797 1431 1111">試験デザインについて 今後、更なる ALS の治療薬を開発する上で、現在の治療法での効果や病状の進行、および患者の背景などのできる限り多くのデータを持つことは有意義と考えられる。多くの場合 ALS の診断が確定した時点でリルゾールが第一選択薬として処方されている現状から、リルゾール処置群に対し、発症初期の患者に有効とされるエダラボンの投与・非投与、投与前・後を比較し病態の進行を研究する。</p> <p data-bbox="368 1122 1431 1379">試験設定根拠 (論文等) エダラボンを用いた臨床研究はエダラボンが承認されている日本で実施する利点がある。エダラボンによって発症初期では有意に、進行したケースでも効果の傾向が報告されているが、その詳細なメカニズムや背景は不明である。 Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014 Dec;15(7-8):610-7</p>			群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1	SOC (リルゾール)		50 例以上	2	SOC + エダラボン		50 例以上	3			
群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数																
1	SOC (リルゾール)		50 例以上																
2	SOC + エダラボン		50 例以上																
3																			
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報 (取得時期等を含む。)	<p data-bbox="368 1402 1431 1480">臨床データ：ALSFRS-R、MRI 画像、MRS 分析データ、筋エコーなど症状の進捗とそれをサポートする客観データ</p> <p data-bbox="368 1491 1431 1581">PBMC：ゲノムデータ (全ゲノムシーケンス/RNAseq)、免疫細胞亜集団の細胞数 (FACS 解析) またはそれらのマーカー遺伝子の発現量 (定量的 PCR)</p> <p data-bbox="368 1592 1431 1626">血漿：サイトカイン/ケモカイン</p> <p data-bbox="368 1637 1431 1671">脳脊髄液：オミックス (プロテオミックス、メタボロミックス、リポドミックス)</p> <p data-bbox="368 1682 1431 1715">タイミング：エダラボン投与 (試験開始) 前、治療期間中の 3 もしくは 6 ヶ月毎の追跡</p>																		

<p>介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体（取得時期、提供可能量等を含む。）</p>	<p>健常者（正常な家族などの対象サンプル）も含めて  血液サンプル（全血および PBMC）：必須 タイムコース（Pre 採血 →エダラボン投与（±）→ 6 ヶ月後に Post 採血 → 可能であれば 1 年後も）  各時点において血液（20 mL×2）→ 血漿 + 細胞  脳脊髄液：必須 タイムコース（Pre 採取→エダラボン投与（±）→6 ヶ月後に Post 採取）  5 mL×2</p> <p>皮膚組織：可能であればという位置づけ。部位/タイミングは要相談。  筋肉：可能であればという位置づけ。採血のタイミングと同じ（部位/タイミングは要相談）</p>
<p>自由記載</p>	<p>ALS 患者の治療薬としてエダラボンが 2015 年に承認されたが、その効果については ALS 機能評価スケールである ALSFRS-R スコアの改善の臨床試験情報があるのみで、長期予後に関する情報はなく、有効性を示す患者の遺伝的背景に関する情報やバイオマーカーに関する情報もない。今後、更なる ALS の治療薬を開発する上で、現在の治療法での効果や病状の進行、および患者の背景などのできる限り多くのデータを持つことは有意義と考え、発症初期の患者に有効とされるエダラボンの投与・非投与、投与前・後の比較を元に病態の進行の研究が可能であると考え、本計画のような臨床研究を提案する。なお、このようなエダラボンを用いた臨床研究はエダラボンが承認されている日本で実施する利点があると考え。</p> <p>また、ALS のような希少疾患での 100 例規模の臨床データの集積は産・官・学の連携なくしては不可能であり、本臨床研究による得られたデータ（MRI 画像診断、MRS 分析データ、経時的データ、レスポナー/ノンレスポナーマーカーの探索）を活用したリバーストランスレーショナルリサーチにより、日本発の新規 ALS 治療薬が可能になると考える。</p>

●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	Rett 症候群																			
介入試験	<table border="1" data-bbox="368 512 1417 779"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 512 483 568">群 No.</th> <th data-bbox="483 512 959 568">投与薬剤名又は作用機序</th> <th data-bbox="959 512 1225 568">用法用量</th> <th data-bbox="1225 512 1417 568">症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 568 483 667">1</td> <td data-bbox="483 568 959 667">Dopamine agonist (bromocriptine など)</td> <td data-bbox="959 568 1225 667"></td> <td data-bbox="1225 568 1417 667"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 667 483 723">2</td> <td data-bbox="483 667 959 723">L-DOPA/benserazide</td> <td data-bbox="959 667 1225 723"></td> <td data-bbox="1225 667 1417 723"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 723 483 779">3</td> <td data-bbox="483 723 959 779">Tandospirone</td> <td data-bbox="959 723 1225 779"></td> <td data-bbox="1225 723 1417 779"></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="368 837 606 871">----- 試験デザインについて</p> <p data-bbox="368 1066 663 1099">----- 試験設定根拠（論文等）</p>				群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1	Dopamine agonist (bromocriptine など)			2	L-DOPA/benserazide			3	Tandospirone		
群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数																	
1	Dopamine agonist (bromocriptine など)																			
2	L-DOPA/benserazide																			
3	Tandospirone																			
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報（取得時期等を含む。）	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Automated cardiorespiratory measures</li> <li>• Rett Syndrome Behavior Questionnaire (RSBQ)</li> <li>• Rett Syndrome Clinical Severity Scale (RCSS)</li> <li>• EEG(auditory evoked potential など)</li> </ul>																			
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体（取得時期、提供可能量等を含む。）	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 血液</li> </ul>																			

自由記載	Rett 症候群のモデル動物の構築を目指す。
------	------------------------



●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	サルコペニア、フレイル、カヘキシア																			
介入試験	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 517 483 568">群 No.</th> <th data-bbox="483 517 959 568">投与薬剤名又は作用機序</th> <th data-bbox="959 517 1227 568">用法用量</th> <th data-bbox="1227 517 1417 568">症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 568 483 627">1</td> <td data-bbox="483 568 959 627"></td> <td data-bbox="959 568 1227 627"></td> <td data-bbox="1227 568 1417 627"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 627 483 685">2</td> <td data-bbox="483 627 959 685"></td> <td data-bbox="959 627 1227 685"></td> <td data-bbox="1227 627 1417 685"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 685 483 741">3</td> <td data-bbox="483 685 959 741"></td> <td data-bbox="959 685 1227 741"></td> <td data-bbox="1227 685 1417 741"></td> </tr> </tbody> </table>				群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1				2				3			
	群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数																
	1																			
	2																			
	3																			
試験デザインについて																				
試験設定根拠（論文等）																				
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報（取得時期等を含む。）	筋量(CT 画像)、筋力、歩行能力 介入試験前と試験後に取得																			
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体（取得時期、提供可能量等を含む。）	筋肉サンプル、血液サンプル 介入試験前、試験途中（投与開始 1,2 週間毎）、試験後に取得																			

自由記載	本臨床試験の目的は、薬効報告がある既存薬の有効性を見極め、その時の筋機能、筋量、各種血液・組織サンプルの分子変化データを用いて、臨床相関性の高い動物モデル作製、ヒト動物共通のバイオマーカーの選定、更に既存薬の作用機序を詳細に解析することにより新規標的パスウェイの探索につなげること。
------	---

●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	サルコペニア																											
介入試験	<table border="1" data-bbox="368 517 1417 936"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 517 483 573">群 No.</th> <th data-bbox="483 517 959 573">投与薬剤名又は作用機序</th> <th data-bbox="959 517 1225 573">用法用量</th> <th data-bbox="1225 517 1417 573">症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 573 483 669">1</td> <td data-bbox="483 573 959 669">トレシーバ注フレックスタッチ [インスリングルルギン]</td> <td data-bbox="959 573 1225 669"></td> <td data-bbox="1225 573 1417 669"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 669 483 766">2</td> <td data-bbox="483 669 959 766">エルデカルシトール [活性型ビタミン D 製剤]</td> <td data-bbox="959 669 1225 766"></td> <td data-bbox="1225 669 1417 766"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 766 483 822">3</td> <td data-bbox="483 766 959 822">エナルモン[メチルテストステロン錠]</td> <td data-bbox="959 766 1225 822"></td> <td data-bbox="1225 766 1417 822"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 822 483 878">4</td> <td data-bbox="483 822 959 878">メトグルコ[高用量メトフォルミン]</td> <td data-bbox="959 822 1225 878"></td> <td data-bbox="1225 822 1417 878"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 878 483 936">5</td> <td data-bbox="483 878 959 936">ロイシン</td> <td data-bbox="959 878 1225 936"></td> <td data-bbox="1225 878 1417 936"></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="368 987 1430 1305">試験デザインについて 調査中, 癌消瘦改善の臨床治験を参考に計画予定 (Curr Oncol Rep (2016) 18: 37) . あるいは, Sarcopenia in Asia : consensus report of the asian working group for sarcopenia, J Am Med Dir Assoc., 2014 Feb 15(2), 95-101, European Working Group on Sarcopenia in older People (EWGSOP) ,Age Ageing (2010) 39 (4): 412-423. に基づく予定.</p> <p data-bbox="368 1312 1430 1675">試験設定根拠 (論文等) Current Opinion in Pharmacology 2015, 22:100-106 トレシーバ注フレックスタッチ 添付文書 Wagatsuma A, Sakuma K: Vitamin D signaling in myogenesis: potential for treatment of sarcopenia. Biomed Res Int 2014, 2014:121254. エルデカルシトール添付文書 エナルモン添付文書 メトグルコ添付文書他</p>				群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1	トレシーバ注フレックスタッチ [インスリングルルギン]			2	エルデカルシトール [活性型ビタミン D 製剤]			3	エナルモン[メチルテストステロン錠]			4	メトグルコ[高用量メトフォルミン]			5	ロイシン		
群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数																									
1	トレシーバ注フレックスタッチ [インスリングルルギン]																											
2	エルデカルシトール [活性型ビタミン D 製剤]																											
3	エナルモン[メチルテストステロン錠]																											
4	メトグルコ[高用量メトフォルミン]																											
5	ロイシン																											
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報 (取得時期等を含む。)	Activities of Daily Living (ADL) 骨格筋量 (MRI, CT, インピーダンス法) , 骨代謝マーカー, 筋マーカー																											

介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体（取得時期、提供可能量等を含む。）	血漿, 血清, 24 時間尿 (薬物介入前後)
自由記載	<p>1, 2, 3, 4 は医薬品. 5 はサプリメント.</p> <p>これらの一部はアナボリックステロイドとして筋量増加作用が知られており, WADA よりドーピングの禁止薬剤として正式にリスト入りし, 監視対象となっている (<a href="http://list.wada-ama.org/list">http://list.wada-ama.org/list</a>) .</p> <p>サルコペニアは筋機能と筋減少により ADL を大きく阻害することが知られており, 高齢者の介護問題と合わせて医療費等に大きな影響を与えている.</p> <p>アナボリックステロイドとして知られる医薬品を中心に用量・用法・投与対象患者を工夫することにより, 副作用をおこさず筋機能回復を目指すこと, その効果・メカニズムを検証しより確かな治療法, 創薬標的を見出すことが本研究の目的である.</p>

●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	全身性強皮症（経過を追うため比較的早期の方が望ましいが要相談）																		
介入試験	<table border="1" data-bbox="368 517 1417 741"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 517 483 573">群 No.</th> <th data-bbox="483 517 959 573">投与薬剤名又は作用機序</th> <th data-bbox="959 517 1225 573">用法用量</th> <th data-bbox="1225 517 1417 573">症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 573 483 629">1</td> <td data-bbox="483 573 959 629">シクロフォスファミド</td> <td data-bbox="959 573 1225 629">標準用法用量</td> <td data-bbox="1225 573 1417 629">50 例程度</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 629 483 685">2</td> <td data-bbox="483 629 959 685"></td> <td data-bbox="959 629 1225 685"></td> <td data-bbox="1225 629 1417 685"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 685 483 741">3</td> <td data-bbox="483 685 959 741"></td> <td data-bbox="959 685 1225 741"></td> <td data-bbox="1225 685 1417 741"></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="368 797 608 831">試験デザインについて</p> <p data-bbox="368 842 1430 976">全身性強皮症患者の患部において亢進/減弱している pathway の同定を主目的とする。治療薬の影響のタイムコースやレスポンス/ノンレスポンスの比較により、全身性強皮症の原因となるパスウェイの絞込みにつなげる。</p> <ul data-bbox="416 987 1430 1458" style="list-style-type: none"> <li>● 臨床情報（患者の性別や病歴など、自己抗体の特定、肺繊維症マーカー）</li> <li>● 血液（血球）(薬剤投与前後、複数タイムコース) <ul data-bbox="512 1088 1430 1223" style="list-style-type: none"> <li>✓ RNA 分離→RNAseq or micro array (遺伝子発現)/microRNA</li> <li>✓ サイトカイン/ケモカイン</li> <li>✓ FACS (可能な限り)</li> </ul> </li> <li>● 皮膚(薬剤投与前後、時期と部位は要相談) <ul data-bbox="512 1279 1430 1458" style="list-style-type: none"> <li>✓ 病理</li> <li>✓ 皮膚：Microdissection により血管など特定の組織を採取→RNA 分離→RNAseq or micro array (遺伝子発現)</li> <li>✓ Control サンプル：Lesion (潰瘍部分) &amp; Non-lesion は要相談</li> </ul> </li> </ul> <p data-bbox="368 1469 999 1503">肺生検サンプル/肺胞洗浄液（BAL）（可能であれば）</p> <p data-bbox="368 1514 663 1547">試験設定根拠（論文等）</p> <p data-bbox="368 1559 1430 1839">全身性強皮症は免疫異常を発端とする全身性の炎症症状の結果、血管内皮障害と線維化を特徴とする膠原病の一種とされているが、その病態発症メカニズムは不明の点が多い。約 2 万人とされている国内患者は、その症状にあわせてシクロフォスファミド、ステロイド、プロgrafなどの免疫抑制剤が投与されているが、標準治療と呼べるものはまだなく、既存治療の限界が認められる。さらに一部の患者さんは肺高血圧症や肺線維症にまで病態が進展する場合もあり、これらの病態に対する治療薬開発も強く望まれている。</p> <p data-bbox="368 1850 1430 2031">全身性強皮症の患部においてどのパスウェイが亢進/減弱しており、既存の治療薬でどの程度正常化されるのか同定することはドラッグリポジショニング・新規治療薬開発を行う上で重要な情報となる。しかしながらその希少性によるサンプルの不足などの理由で現時点まで十分な解析が行われているとは言いがたい。この機会を利用することで、政府を介した複数の企業と病院の</p>			群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1	シクロフォスファミド	標準用法用量	50 例程度	2				3			
群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数																
1	シクロフォスファミド	標準用法用量	50 例程度																
2																			
3																			

	<p>密接なコラボによる多方面から解析により少しでも治療薬開発のヒントを得ることを目指している。</p> <p>複数の企業および関連病院が参画することで、ドラッグリポジショニングや新規治療薬開発の機会が増え、患者の利益につなげることができると考えられる。</p>
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報（取得時期等を含む。）	試験デザインに記載。
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体（取得時期、提供可能量等を含む。）	必要に応じてプロトコルのアmendメントで対応
自由記載	有用なバイオマーカーの同定も視野に入れる。

●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	小児特発性ネフローゼ症候群																		
介入試験	<table border="1" data-bbox="368 398 1417 622"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 398 483 454">群 No.</th> <th data-bbox="483 398 959 454">投与薬剤名又は作用機序</th> <th data-bbox="959 398 1225 454">用法用量</th> <th data-bbox="1225 398 1417 454">症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 454 483 510">1</td> <td data-bbox="483 454 959 510">プレドニゾン</td> <td data-bbox="959 454 1225 510">標準量</td> <td data-bbox="1225 454 1417 510">50 例以上</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 510 483 566">2</td> <td data-bbox="483 510 959 566">健常者</td> <td data-bbox="959 510 1225 566"></td> <td data-bbox="1225 510 1417 566">10 例以上</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 566 483 622">3</td> <td data-bbox="483 566 959 622"></td> <td data-bbox="959 566 1225 622"></td> <td data-bbox="1225 566 1417 622"></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="368 678 1417 853">試験デザインについて 小児特発性ネフローゼ症候群においてプレドニゾンを投与し寛解後、さらに再発した患者において、それぞれの時期における検体（血液および尿）を用いてオミックス解析を行うことで、病態発症のメカニズムを解明する。</p> <p data-bbox="368 909 1417 1128">試験設定根拠（論文等） 小児特発性ネフローゼ症候群の第一選択薬はプレドニゾンであり、この治療により約 80%の患者が寛解に至る。しかし、その多くは再発を起こし、そのうち半数が頻回再発する。その病態発症には血中もしくは尿中の因子の存在が示唆されている。そこで、本臨床試験を行うことで、ネフローゼ症候群の病態発症のメカニズムを解明する。</p>			群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1	プレドニゾン	標準量	50 例以上	2	健常者		10 例以上	3			
群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数																
1	プレドニゾン	標準量	50 例以上																
2	健常者		10 例以上																
3																			
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報（取得時期等を含む。）	<ul style="list-style-type: none"> <li>・各種検査データ</li> <li>血液生化学：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、脂質、尿酸、電解質等</li> <li>腎機能（血液生化学検査）：eGFR、血清 Cr、尿素窒素、血清シスタチン C 等</li> <li>尿検査：UACR、UPCR、尿中電解質、尿中尿素窒素、外観（色調、混濁）、比重、定性（pH、糖、蛋白、潜血等）、沈渣（赤血球、白血球、扁平上皮等）等</li> <li>・組織所見(腎生検)、遺伝子変異</li> <li>・既存のバイオマーカー（血清β2 ミクログロブリン等）</li> </ul> <p data-bbox="368 1570 1417 1608">タイミング：治療開始前、治療中、治療後（寛解および再発時を含む）</p>																		
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体（取得時期、提供可能量等を含む。）	<p data-bbox="368 1626 1417 1704">尿（取得時期：治療開始前、治療中、治療後（寛解および再発時を含む）、提供可能量：30 ml 以上）</p> <p data-bbox="368 1715 1417 1794">血液（取得時期：治療開始前、治療中、治療後（寛解および再発時を含む）、提供可能量：10 ml 以上）</p> <p data-bbox="368 1805 1417 1843">腎生検サンプル</p>																		

自由記載	
------	--



●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	ステロイド抵抗性、頻回再発型ネフローゼ (成人の場合は適用外使用されている)																											
介入試験	<table border="1" data-bbox="368 517 1417 853"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 517 483 573">群 No.</th> <th data-bbox="483 517 962 573">投与薬剤名又は作用機序</th> <th data-bbox="962 517 1227 573">用法用量</th> <th data-bbox="1227 517 1417 573">症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 573 483 629">1</td> <td data-bbox="483 573 962 629">リツキサン (Rituximab : RTX)</td> <td data-bbox="962 573 1227 629"></td> <td data-bbox="1227 573 1417 629">20</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 629 483 685">2</td> <td data-bbox="483 629 962 685"></td> <td data-bbox="962 629 1227 685"></td> <td data-bbox="1227 629 1417 685"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 685 483 741">3</td> <td data-bbox="483 685 962 741"></td> <td data-bbox="962 685 1227 741"></td> <td data-bbox="1227 685 1417 741"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 741 483 797">4</td> <td data-bbox="483 741 962 797"></td> <td data-bbox="962 741 1227 797"></td> <td data-bbox="1227 741 1417 797"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 797 483 853">5</td> <td data-bbox="483 797 962 853"></td> <td data-bbox="962 797 1227 853"></td> <td data-bbox="1227 797 1417 853"></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="368 909 608 943">試験デザインについて</p> <p data-bbox="368 954 1430 1133">1) ステロイド抵抗性、頻回再発型のネフローゼ患者に投与 治療介入前と寛解後にそれぞれ採取した血液を分析し、RTX の治療効果に関連する液性因子を抽出。 再発患者との比較で糸球体傷害規定因子の抽出</p> <p data-bbox="368 1144 663 1178">試験設定根拠 (論文等)</p> <p data-bbox="368 1189 1430 1312">RTX が CD19 陽性細胞の減少により治療効果を発揮することは知られているが、作用機序は不明なままである。CD19 陽性細胞と病態を繋ぐ液性因子の同定は、非免疫抑制機序の治療薬開発 (ターゲット探索) において有用である。</p>				群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1	リツキサン (Rituximab : RTX)		20	2				3				4				5			
群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数																									
1	リツキサン (Rituximab : RTX)		20																									
2																												
3																												
4																												
5																												
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報 (取得時期等を含む。)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•発症前または再発前の既往歴、風邪など免疫系疾患の罹患時期と症状。</li> <li>•再発歴と経過</li> </ul>																											
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体 (取得時期、提供可能量等を含む。)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•RTX の治療開始前と寛解後の血液と尿。ステロイド無効例については、2 週間以上投与後に有効性が認められない状態で採取。またステロイド無効例は病型の確定、遺伝要因でないことのスクリーニングが必要。</li> </ul>																											

自由記載	<p>共刺激分子を発現するメモリーBcell（CD19 陽性細胞）の減少により B 細胞－T 細胞間の相互作用の制御により治療効果を発揮するとされるが、腎障害との関連及びその機序は不明なままである。免疫系細胞と腎障害の間を結ぶ液性因子が同定されれば、RTX よりも副作用の少ない非免疫作用による腎治療薬のターゲットが発見されと考えられる。</p> <p>CsA など免疫抑制剤も用いられるが治療効果と切れ味から、RTX が研究に優れていると考えた。</p>
------	--

●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	微小変化型ネフローゼ（適用内）																											
介入試験	<table border="1" data-bbox="368 517 1417 853"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 517 483 573">群 No.</th> <th data-bbox="483 517 959 573">投与薬剤名又は作用機序</th> <th data-bbox="959 517 1227 573">用法用量</th> <th data-bbox="1227 517 1417 573">症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 573 483 629">1</td> <td data-bbox="483 573 959 629">ステロイド</td> <td data-bbox="959 573 1227 629">治療量</td> <td data-bbox="1227 573 1417 629">20</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 629 483 685">2</td> <td data-bbox="483 629 959 685"></td> <td data-bbox="959 629 1227 685"></td> <td data-bbox="1227 629 1417 685"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 685 483 741">3</td> <td data-bbox="483 685 959 741"></td> <td data-bbox="959 685 1227 741"></td> <td data-bbox="1227 685 1417 741"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 741 483 797">4</td> <td data-bbox="483 741 959 797"></td> <td data-bbox="959 741 1227 797"></td> <td data-bbox="1227 741 1417 797"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 797 483 853">5</td> <td data-bbox="483 797 959 853"></td> <td data-bbox="959 797 1227 853"></td> <td data-bbox="1227 797 1417 853"></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="368 909 608 943">試験デザインについて</p> <ol data-bbox="368 954 1422 1223" style="list-style-type: none"> <li>1) 微小変化型ネフローゼの患者にステロイドを投与し、治療介入前後（発症時と寛解後）で血液および尿を解析し変動因子解析とターゲット感受性因子を探索する。</li> <li>2) 1) においてステロイドが無効の患者がいる場合は、ステロイド有効例と無効例の比較により、ステロイド感受性の病態規定因子を同定する。</li> <li>3) 病勢の規定因子の同定（寛解間でのステロイド投与量、投与期間と血液中変動因子を比較し、病勢との関連因子＝ターゲットを同定する）</li> </ol> <p data-bbox="368 1234 663 1267">試験設定根拠（論文等）</p> <p data-bbox="368 1279 1422 1357">ステロイドの治療反応性は患者により大きく異なるため、20 例ほどであると治療感受性の有無の比較が出来る症例になると考える。</p>				群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1	ステロイド	治療量	20	2				3				4				5			
群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数																									
1	ステロイド	治療量	20																									
2																												
3																												
4																												
5																												
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報（取得時期等を含む。）	<ul data-bbox="368 1462 1206 1541" style="list-style-type: none"> <li>・発症前または再発前の既往歴、風邪など免疫系疾患の罹患時期と症状。</li> <li>・再発歴と経過</li> </ul>																											
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体（取得時期、提供可能量等を含む。）	ステロイドの治療開始前と寛解後の血液と尿。ステロイド無効例については、投与後（4 週間以上：施設、患者により期間は変動する）に有効性が認められない状態で採取。またステロイド無効例は病型の確定、遺伝的要因でないことをスクリーニングで要確認。																											

自由記載	<p>・ステロイドは微小変化型ネフローゼにおいて著効を示すが、その機序は不明なままである。ステロイドの蛋白尿の抑制効果の機序解明により、新規治療薬のターゲットを探索する。これによりステロイドの課題である重篤な副作用のない治療薬の創製が期待される。</p>
------	---

●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	特発性肺線維症（ I P F ）																											
介入試験	<table border="1" data-bbox="368 517 1417 891"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 517 480 568">群 No.</th> <th data-bbox="480 517 959 568">投与薬剤名又は作用機序</th> <th data-bbox="959 517 1225 568">用法用量</th> <th data-bbox="1225 517 1417 568">症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 568 480 622">1</td> <td data-bbox="480 568 959 622">ピルフェニドン</td> <td data-bbox="959 568 1225 622"></td> <td data-bbox="1225 568 1417 622">50/50</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 622 480 678">2</td> <td data-bbox="480 622 959 678">ニンテダニブ</td> <td data-bbox="959 622 1225 678"></td> <td data-bbox="1225 622 1417 678">50/50</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 678 480 734">3</td> <td data-bbox="480 678 959 734">肺がん治療薬</td> <td data-bbox="959 678 1225 734"></td> <td data-bbox="1225 678 1417 734">50/50</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 734 480 835">4</td> <td data-bbox="480 734 959 835">P2Y12 阻害薬 (抗血栓剤:ADP 受容体阻害)</td> <td data-bbox="959 734 1225 835"></td> <td data-bbox="1225 734 1417 835">50/50</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 835 480 891">5</td> <td data-bbox="480 835 959 891">ステロイド</td> <td data-bbox="959 835 1225 891"></td> <td data-bbox="1225 835 1417 891">50/50</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="368 949 608 981">試験デザインについて</p> <p data-bbox="368 994 1422 1256">国内承認薬であるピルフェニドン、ニンテダニブ、オフラベルの薬剤として肺がん治療薬、抗血栓剤(ADP 受容体拮抗剤)、対照としてステロイドを挙げる。作用機序の異なる(不明な)治療に対して、肺機能を指標に病態進行遅延の有無で層別する。確定診断により非 IPF 患者等をリファレンスとする。また抽出分子の妥当性のために健常人の背景データを別途取得でききるのがのぞましい。サンプルのパラメーター変動と肺機能の変動から、注目すべきターゲットを抽出する。</p> <p data-bbox="368 1270 667 1301">試験設定根拠（論文等）</p> <p data-bbox="368 1314 1134 1346">Nintedanib; New England J Med, vol. 370, no.22, 2014.</p> <p data-bbox="368 1359 1422 1442">Pirfenidone; 2010/03/09_Pulmonary Allergy Drugs Advisory Committee (NDA-22535)_FDA Presentation.</p>				群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1	ピルフェニドン		50/50	2	ニンテダニブ		50/50	3	肺がん治療薬		50/50	4	P2Y12 阻害薬 (抗血栓剤:ADP 受容体阻害)		50/50	5	ステロイド		50/50
群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数																									
1	ピルフェニドン		50/50																									
2	ニンテダニブ		50/50																									
3	肺がん治療薬		50/50																									
4	P2Y12 阻害薬 (抗血栓剤:ADP 受容体阻害)		50/50																									
5	ステロイド		50/50																									
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報（取得時期等を含む。）	カルテ情報(既往歴, 投薬履歴, 喫煙有無, 検査当日の食事有無, 検査時間, 呼吸器疾患に関わるような生活因子の有無など), 呼吸機能検査(肺活量), 血液検査(O <sub>2</sub> /CO <sub>2</sub> 量, 既知 BM:KL-6, SP-D) および画像診断結果.																											

<p>介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体（取得時期、提供可能量等を含む。）</p>	<p>薬剤介入開始から 12, 24, 36, 48, 60 週 初診以降，すべての検査時の血液および確定診断時に実施された凍結肺生検サンプルと BALF，実施設備があれば呼気濃縮液 血液：全血 10mL→血漿 5mL および PBMCs BALF：100mL</p>
<p>自由記載</p>	<p>本介入試験に目的は ①疾患因子の特定：確定診断時の線維化陽性・陰性患者の BALF(液性因子，分画細胞)および肺生検試料の多層オミックス解析から，線維化原因分子の特定および疾患メカニズム解析による新規創薬標的探索。 ②治療 BM の探索：作用機序の異なる 3 種類以上の薬剤で治療効果が得られた場合に血中オミックス解析から共通して変動する治療マーカーの探索。経時的な試料をレトロスペクティブに解析し，治療効果予測/層別化マーカーおよび合併症予測マーカーの探索。</p>

●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	癌放射線治療に基づく放射線肺障害			
介入試験	群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数
	1	放射線治療		50
	2	放射線治療+テオフィリン	400 mg-1200 mg/日 1日1回又は2回 投与	50
	3	放射線治療+ピルフェニドン	200 mg 1日3回	50
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報（取得時期等を含む。）	<p>試験デザインについて</p> <p>抗炎症薬であるテオフィリン及び抗線維化薬であるピルフェニドンは、現在日本で呼吸器疾患に対して、承認されている用量、用法に基づき、設定している。各群の例数については、放射線肺障害に対する薬物の作用を評価している参考文献 1 を参考に、一群 50 例とした。</p> <p>放射線治療以外に、他の抗がん剤による治療が併用されている場合には、可能な範囲で各群に均等に割り付ける。</p>			
	<p>試験設定根拠（論文等）</p> <p>1. Pengtao Bao et al. Protective effect of ulinastatin in patients with non-small cell lung cancer after radiation therapy: a randomized, placebo-controlled study <i>Med Oncol</i> (2015) 32:405</p>			
介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体（取得時期、提供可能量等を含む。）	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 放射線肺障害の発症率及び肺障害スコア（CT 画像、臨床所見）</li> <li>➢ 血漿中及び、肺胞洗浄液中、肺障害マーカー濃度（肺サーファクタントタンパク質 A、D 及びシアル化糖鎖抗原 KL-6 濃度）</li> <li>➢ 呼吸機能の指標（努力性肺活量、一酸化炭素肺拡散能）</li> <li>➢ 薬剤の効果が認められた場合、肺胞洗浄液中、各種肺障害マーカー及び、サイトカインの網羅的解析データ</li> <li>➢ 手術等により、肺サンプルが採取できた場合、遺伝子発現の網羅的解析データ（12ヶ月程度のフォローアップ期間に、上記データの採取を希望します。）</li> </ul>			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 血漿サンプル</li> <li>➢ 放射線治療後手術の実施例のあった場合は、遺伝子発現解析用組織サンプル（12ヶ月程度のフォローアップ期間に、取得を希望します。）</li> </ul>			

自由記載	<p>放射線治療は、肺癌治療において、有用な治療法である。しかしながら、上皮細胞の障害をもたらすことにより高率に肺障害をもたらす。肺障害の発生は、放射線治療の継続を困難とし、重篤な肺障害の場合は、死亡にいたる場合もある。現時点で、放射線肺障害の予防を適応として、承認されている薬剤はない。</p> <p>放射線肺障害の発症機序は、上皮細胞障害及び、後続する線維化経路、炎症応答の活性化に基づくと考えられており、特発性間質性肺炎と共通するものである。現在、特発性間質性肺炎に対して、日本においてピルフェニドンやニンテダニブが承認されている。また、ホスホジエステラーゼ阻害活性に基づき、抗線維化及び抗炎症作用の期待できるテオフィリンが利用可能である。作用機序に基づく、上記薬剤が、放射線肺障害に対し、予防効果を示すことが期待される。本試験では、本研究は、放射線肺障害を抗線維化及び抗炎症作用に基づく予防効果につき、臨床上の知見を得ることを目的とする。</p> <p>さらに、臨床検体の解析により、病態の発症、進展に関わる因子や、治療の標的となる経路につき情報を取得し、効率的に放射線肺障害を予防する薬剤の探索に結びつく前臨床評価系の構築を目指す。</p>
------	---



●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	抗 PD1 抗体適応疾患（がん） <ul style="list-style-type: none"> <li>肺がん</li> <li>メラノーマ</li> <li>その他、本活動での解析時点で抗 PD-1 阻害抗体が承認されているがん種</li> </ul> （上記がん種でがん組織及び免疫細胞が十分に取得できない場合は、off-label use が可能か要相談）																		
介入試験	<table border="1" data-bbox="368 580 1417 983"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 580 483 636">群 No.</th> <th data-bbox="483 580 844 636">投与薬剤名又は作用機序</th> <th data-bbox="844 580 1070 636">用法用量</th> <th data-bbox="1070 580 1417 636">症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 636 483 831">1</td> <td data-bbox="483 636 844 831">抗 PD1 抗体</td> <td data-bbox="844 636 1070 831">3 mg/kg（肺がん）</td> <td data-bbox="1070 636 1417 831">投与前：50-60/がん種 同一患者での介入後：不応 答例 30、奏効例 10/がん種 （症例数は要相談）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 831 483 927">2</td> <td data-bbox="483 831 844 927">同上</td> <td data-bbox="844 831 1070 927">2-3 mg/kg（メラノーマ）</td> <td data-bbox="1070 831 1417 927">同上</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 927 483 983">3</td> <td data-bbox="483 927 844 983"></td> <td data-bbox="844 927 1070 983"></td> <td data-bbox="1070 927 1417 983"></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="368 1039 606 1072">試験デザインについて</p> <p data-bbox="368 1084 890 1117">抗 PD- 1 抗体投与患者における以下のデータ</p> <ul data-bbox="416 1128 1422 1738" style="list-style-type: none"> <li>臨床効果</li> <li>下記サンプルの NGS あるいは蛋白質発現解析データ（遺伝子発現、変異、セルポピュレーション）       <ul style="list-style-type: none"> <li>介入前、がん組織及び末梢血、便サンプル</li> <li>介入後、がん組織及び末梢血、便サンプル（採取タイミング要相談。薬剤応答性を考慮する）</li> <li>フォローアップ期間中、末梢血、便サンプル</li> </ul> </li> <li>具体的な解析方法       <ul style="list-style-type: none"> <li>Tumor Infiltrating Lymphocyte (TIL)、血液細胞、及びその他間質細胞：single cell RNA-seq あるいは CyTOF 等</li> <li>がん細胞：single cell RNA-seq 又は CytoF 等、及びゲノムの NGS 等（解析方法に関してはサンプル量及び技術の制約を踏まえ要相談）</li> <li>便：NGS による腸内細菌の遺伝子、及び一般的な方法による代謝物</li> </ul> </li> </ul> <p data-bbox="368 1749 667 1783">試験設定根拠（論文等）</p> <ul data-bbox="368 1794 1422 2027" style="list-style-type: none"> <li>国内製薬三社とアカデミアが結集して、国際競争力を持つ次世代治療薬への礎を形成し、PD-1/PD-L1 阻害抗体不応の患者さんに対して、日本発の新しい治療を提供するために本産学連携のアプローチに応募する。</li> <li>PD-1/PD-L1 阻害抗体により、不治の病とされていたがんの治癒が可能な時代になりつつある。一方で、PD-1/PD-L1 阻害抗体不応の患者さんが数多く存在し、それらの患者さ</li> </ul>			群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1	抗 PD1 抗体	3 mg/kg（肺がん）	投与前：50-60/がん種 同一患者での介入後：不応 答例 30、奏効例 10/がん種 （症例数は要相談）	2	同上	2-3 mg/kg（メラノーマ）	同上	3			
群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数																
1	抗 PD1 抗体	3 mg/kg（肺がん）	投与前：50-60/がん種 同一患者での介入後：不応 答例 30、奏効例 10/がん種 （症例数は要相談）																
2	同上	2-3 mg/kg（メラノーマ）	同上																
3																			

	<p>んに対して新たなる治療を提供することが、極めて重要な使命となっている。そのためには、PD-1/PD-L1 阻害抗体不応の患者さんの腫瘍環境、免疫細胞、その他関連因子の解析を実施し、バイオマーカーや新規創薬標的を見出すことが必須である。しかしアカデミア単独では、多数の臨床サンプルを処理する費用を負担することが難しく、国内企業にとっては、上記の臨床サンプルにアクセスする事自体が困難である。また、現在はサンプルが入手しやすい、患者末梢血由来免疫細胞の網羅的解析が世界中で行われているが、がん末梢血の免疫細胞の状態が必ずしも一致しない可能性があり、がん組織自体の解析を伴う事が重要と考えられる。また、臨床検体の解析が進むにつれ、がん組織は想像以上に多様性に富むことが明らかとなり、がん組織を集団で扱う既存の解析方法にも限界が来ている。このような現状を踏まえ、本提案においては、以下を骨子とした独自性のある解析を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serial biopsy を用いて採取した、がん組織そのものを解析する。</li> <li>• 従来の感度の低い評価方法では、バイオマーカーや新規標的を見出すための情報が不十分であることから、single cell RNA-seq 又は CytoF 等の次世代の解析方法を用いて、網羅的なデータ取得を実施する。</li> <li>• 抗 PD-1 抗体への Responder/Non-responder の解析をもとにした reverse-translational 研究により、新規のマーカー及び non-responder に対する創薬標的の探索、評価系（例えば、ヒトがん組織と TIL の autologous な培養系）の構築を実施する。</li> </ul>
<p>介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報（取得時期等を含む。）</p>	<p>試験デザインに記載。</p>
<p>介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体（取得時期、提供可能量等を含む。）</p>	<p>抗 PD- 1 抗体投与患者における以下の検体</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 介入前、がん組織、末梢血サンプル、及び便</li> <li>• 介入後、がん組織、末梢血サンプル、及び便（タイミング要相談）</li> </ul> <p>フォローアップ期間中、末梢血及び便</p>
<p>自由記載</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 国内製薬三社合同提案。</li> <li>• サンプル調製に関しては検体採取後、速やかにデータ取得作業を実施する必要がある（なお、糞のみ採取後凍結保存する）。</li> <li>• Serial biopsy を実施可能、かつ、Quality の高いサンプルを提供可能な施設である事が必須。</li> <li>• Single cell RNA-seq 又は CytoF 等の次世代の解析技術を有する施設を希望。</li> </ul>

●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	膵臓癌																														
介入試験	<table border="1" data-bbox="368 432 1417 1462"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 432 485 488">群 No.</th> <th data-bbox="485 432 922 488">投与薬剤名又は作用機序</th> <th data-bbox="922 432 1227 488">用法用量</th> <th data-bbox="1227 432 1417 488">症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 488 485 544">1</td> <td data-bbox="485 488 922 544">Naive</td> <td data-bbox="922 488 1227 544"></td> <td data-bbox="1227 488 1417 544">10</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 544 485 645">2</td> <td data-bbox="485 544 922 645">Gemcitabine</td> <td data-bbox="922 544 1227 645">1000mg/m<sup>2</sup>, 週 1 回 3 週投与</td> <td data-bbox="1227 544 1417 645">10</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 645 485 786">3</td> <td data-bbox="485 645 922 786">Gemcitabine + Abraxane</td> <td data-bbox="922 645 1227 786">1000mg/m<sup>2</sup> (GEM), 125mg/m<sup>2</sup> (ABX), 週 1 回 3 週投与</td> <td data-bbox="1227 645 1417 786">10</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 786 485 887">4</td> <td data-bbox="485 786 922 887">TS-1</td> <td data-bbox="922 786 1227 887">50mg/回, 1 日 2 回, 4 週投与</td> <td data-bbox="1227 786 1417 887">10</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 887 485 1077">5</td> <td data-bbox="485 887 922 1077">Gemcitabine + TS-1</td> <td data-bbox="922 887 1227 1077">1000mg/m<sup>2</sup> (GEM) 週 1 回 3 週投与, 50mg/回 1 日 2 回, 4 週投与 (TS-1)</td> <td data-bbox="1227 887 1417 1077">10</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1077 485 1462">6</td> <td data-bbox="485 1077 922 1462">FOLFIRINOX</td> <td data-bbox="922 1077 1227 1462">Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup>, Folinic acid 400 mg/m<sup>2</sup> 5-fluoruracil 400mg/m<sup>2</sup>, 1 回/2 週</td> <td data-bbox="1227 1077 1417 1462">10</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="368 1518 608 1552">試験デザインについて</p> <p data-bbox="368 1563 1420 1787">外科的切除される膵臓癌（ステージ IVa 以下）に対し、術前療法の有無が癌組織を構成する癌細胞の形質に与える影響を細胞表面抗原を基にした population 解析で評価したい。各投与レジメンはそろっていることが望ましいが、投与回数、投与量は患者の全身状態に依存する場合が多く、詳細をそろえることは難しいと思われるが、薬剤投与歴と各組織サンプルを対応させることは必要と考える。</p> <p data-bbox="368 1798 667 1832">試験設定根拠（論文等）</p> <ul data-bbox="368 1843 1420 2024" style="list-style-type: none"> <li>• D. B. Evans, G. R. Varadhachary, C. H. Crane, et al., "Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head," Journal of Clinical Oncology, vol. 26, no. 21, pp. 3496–3502, 2008</li> </ul>			群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1	Naive		10	2	Gemcitabine	1000mg/m <sup>2</sup> , 週 1 回 3 週投与	10	3	Gemcitabine + Abraxane	1000mg/m <sup>2</sup> (GEM), 125mg/m <sup>2</sup> (ABX), 週 1 回 3 週投与	10	4	TS-1	50mg/回, 1 日 2 回, 4 週投与	10	5	Gemcitabine + TS-1	1000mg/m <sup>2</sup> (GEM) 週 1 回 3 週投与, 50mg/回 1 日 2 回, 4 週投与 (TS-1)	10	6	FOLFIRINOX	Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> , Irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup> , Folinic acid 400 mg/m <sup>2</sup> 5-fluoruracil 400mg/m <sup>2</sup> , 1 回/2 週	10
群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数																												
1	Naive		10																												
2	Gemcitabine	1000mg/m <sup>2</sup> , 週 1 回 3 週投与	10																												
3	Gemcitabine + Abraxane	1000mg/m <sup>2</sup> (GEM), 125mg/m <sup>2</sup> (ABX), 週 1 回 3 週投与	10																												
4	TS-1	50mg/回, 1 日 2 回, 4 週投与	10																												
5	Gemcitabine + TS-1	1000mg/m <sup>2</sup> (GEM) 週 1 回 3 週投与, 50mg/回 1 日 2 回, 4 週投与 (TS-1)	10																												
6	FOLFIRINOX	Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> , Irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup> , Folinic acid 400 mg/m <sup>2</sup> 5-fluoruracil 400mg/m <sup>2</sup> , 1 回/2 週	10																												

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• M. Mizuma, F. Motoi, and K. Ishida, "Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 for resectable and borderline pancreatic ductal adenocarcinoma: a prospective, multi-institutional, phase II trial," <i>Journal of Clinical Oncology</i>, vol. 32, abstract 283, supplement 3, 2014.</li> <li>• P. J. Hosein, J. Macintyre, C. Kawamura et al., "A retrospective study of neoadjuvant FOLFIRINOX in unresectable or borderline-resectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma," <i>BMC Cancer</i>, vol. 12, article 199, 2012</li> </ul>
<p>介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報（取得時期等を含む。）</p>	<p>取得する臨床情報</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 術前治療が施されていない臨床癌組織と術前化学療法（Gemcitabine+S-1 等）が施された臨床癌組織における癌細胞の性状解析データ。</li> <li>• 遺伝子発現解析、FACS による細胞表面抗原の発現状態（癌幹細胞マーカー CD133, CD44, EpCAM, CD44）解析したデータ</li> </ul> <p>取得する臨床検体</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 前治療が施されていない臨床癌組織（Xenograft 用の生組織）、各術前治療が施された臨床癌組織(Xenograft 用の生組織)</li> </ul>
<p>自由記載</p>	<p>膵臓癌治療においては外科的切除のみでは十分な治療効果が得ることができない場合が多く、しばしば化学療法が用いられるが、十分な延命効果を得ることができていない。この背景には、膵臓癌組織において薬剤耐性をもつ比較的癌細胞が多数存在することや、近傍の組織に播種性に微小転移し、外科的手術では取り除くことのできない新たな癌病巣を多数形成することが知られている。こういった、薬剤耐性能と腫瘍形成能を併せ持つ"癌幹細胞"をより効率的に傷害する薬剤を創出できれば、現在もなお治療困難な膵臓癌に革新的な治療法を提供できると考える。</p>

●記入可能な範囲内で、企業ニーズについて記入してください。

対象疾患	腎臓がん、大腸がん、胃がん、卵巣がん、あるいは胆嚢・胆管がん																		
介入試験	<table border="1" data-bbox="368 517 1417 1021"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 517 483 573">群 No.</th> <th data-bbox="483 517 959 573">投与薬剤名又は作用機序</th> <th data-bbox="959 517 1227 573">用法用量</th> <th data-bbox="1227 517 1417 573">症例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 573 483 909">1</td> <td data-bbox="483 573 959 909">標準治療（腎臓がん：スニチニブ,テムシロリムスなど、大腸がん：FOLFOX, bevacizumab など、胃がん：5-FU, シスプラチン, S-1 など、卵巣癌：パクリタキセル, カルボプラチンなど、胆嚢・胆管がん：ゲムシタビン, シスプラチン, TS-1 など）</td> <td data-bbox="959 573 1227 909">標準量</td> <td data-bbox="1227 573 1417 909">30/癌種</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 909 483 965">2</td> <td data-bbox="483 909 959 965"></td> <td data-bbox="959 909 1227 965"></td> <td data-bbox="1227 909 1417 965"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 965 483 1021">3</td> <td data-bbox="483 965 959 1021"></td> <td data-bbox="959 965 1227 1021"></td> <td data-bbox="1227 965 1417 1021"></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="368 1077 608 1111">試験デザインについて</p> <p data-bbox="368 1122 507 1155">[試験目的]</p> <ul data-bbox="368 1167 1417 1335" style="list-style-type: none"> <li>➤ 腫瘍の代謝物/多層的オミクス解析による標準療法耐性機序解明と新規創薬標的の同定。</li> <li>➤ エクソソーム構成成分の代謝物/多層的オミクス解析による標準療法感受性因子の同定。</li> </ul> <p data-bbox="368 1402 715 1435">[活用したい臨床検体とデータ]</p> <ul data-bbox="368 1447 1190 1525" style="list-style-type: none"> <li>➤ 検体：①腫瘍と近隣正常組織、②血液および血液中のエクソソーム</li> <li>➤ 情報：①臨床情報、②治療成績</li> </ul> <p data-bbox="368 1581 507 1615">[解析方法]</p> <ul data-bbox="368 1626 1417 2029" style="list-style-type: none"> <li>➤ 多層的オミクス解析：       <ul style="list-style-type: none"> <li>・ メタボロミクス、リポミクス、遺伝子/蛋白発現解析、変異解析</li> <li>・ 標準療法前後のスペクトラムを比較して感受性に関連する因子を同定する</li> <li>・ 癌組織－エクソソーム間のスペクトラムを比較し、エクソソームの腫瘍代謝マーカーとしての可能性を調べる</li> </ul> </li> <li>➤ モデル構築：       <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腫瘍組織を免疫不全マウスに移植し PDX モデルを樹立する</li> <li>・ 薬効評価や病態学的研究のモデルとして活用する</li> </ul> </li> </ul>			群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数	1	標準治療（腎臓がん：スニチニブ,テムシロリムスなど、大腸がん：FOLFOX, bevacizumab など、胃がん：5-FU, シスプラチン, S-1 など、卵巣癌：パクリタキセル, カルボプラチンなど、胆嚢・胆管がん：ゲムシタビン, シスプラチン, TS-1 など）	標準量	30/癌種	2				3			
群 No.	投与薬剤名又は作用機序	用法用量	症例数																
1	標準治療（腎臓がん：スニチニブ,テムシロリムスなど、大腸がん：FOLFOX, bevacizumab など、胃がん：5-FU, シスプラチン, S-1 など、卵巣癌：パクリタキセル, カルボプラチンなど、胆嚢・胆管がん：ゲムシタビン, シスプラチン, TS-1 など）	標準量	30/癌種																
2																			
3																			

	<p>試験設定根拠（論文等）</p> <p>ゲノム創薬の次の新しい切り口が必要になっている。網羅的なメタボロミクスおよびリポドミクス解析による知見を利用した創薬はその一つである。一方、治療効果のある患者のみを選別できるバイオマーカーの重要性は医療経済的観点からも高まっており、特に患者に負担の少ない非侵襲的バイオマーカーのニーズは高い。エクソソームは癌細胞で生成され血中に大量に放出される。血液中のエクソソームは非浸潤的に取得でき、かつその発生機序から癌細胞構成成分の特徴、特に膜脂質スペクトラムを反映する潜在価値の高いバイオマーカー候補である。しかしながら、癌組織とエクソソーム構成成分の脂質・代謝物スペクトルの相関、およびそれらの標準治療前後の変動が未だ説明されておらず、そのことが癌代謝創薬およびエクソソームマーカーを用いた患者層別の障害となっている。</p> <p>このような背景のもと、提案する本試験においては、既存のあるいは近々承認される標準療法前後の癌患者由来サンプルのメタボロミクスを中心とした解析により、標準療法耐性癌で治療により変動する代謝経路を同定してその経路に関与する代謝酵素あるいはトランスポーターなどの新規創薬標的を見出す。また、エクソソームでも標準療法前後で脂質・代謝物スペクトラムを比較して感受性因子を同定すると同時に、癌組織の脂質・代謝物スペクトラムとの相関を調べる。</p>
<p>介入試験において取得することが重要と考えられる臨床情報（取得時期等を含む。）</p>	<p>年齢、性別、手術日、投与薬剤、組織型、グレード、ステージ、身体状況、喫煙歴</p>
<p>介入試験において取得することが重要と考えられる臨床検体（取得時期、提供可能量等を含む。）</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 既存のあるいは近々承認される標準療法前後の癌患者の血液および腫瘍組織と近隣正常組織。</li> <li>➢ 血液からはエクソソームも採取する。</li> <li>➢ 検体はメタボロミクス、リポドミクス、遺伝子/蛋白発現解析、変異解析および異種移植片モデル樹立に供する。</li> </ul>
<p>自由記載</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 弊社では独自のメタボロミクス、特に高感度広網羅的リポドミクス解析技術を有し、既に手術摘出した腎臓癌組織の解析から遺伝子変異型や組織型によらず腎臓癌特異的な脂質・代謝物スペクトルを見出しており、代謝を標的とした薬の開発を目指している。また、エクソソームを利用したバイオマーカーの探索にも注目し始めている。</li> <li>➢ これらの成果は、現在進行中の遺伝子スクリーニングネットワークの SCRUM-JAPAN の成果とも協調できる可能性があり、広く癌研究・治療の基盤整備に貢献することが期待される。</li> </ul>