

また、症例の集積に伴い、POEMS 症候群の病態解明に関する研究・VEGF 以外の新たなバイオマーカーの探索等引き続き検討していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kanai K, Sawai S, Kuwabara S. POEMS syndrome and interleukin-12: Missing piece in the pathogenesis of peripheral nerve demyelination. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2013;4:16-17
2. Misawa S, Kuwabara S. Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes (Crow-Fukase) syndrome: Diagnostic criteria and treatment perspectives. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2013;4:318-25
3. Sekiguchi Y, Misawa S, Shibuya K, Nasua S, Mitsuma S, Iwai. Ambiguous effects of anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab) for POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1346-1348
4. 桑原 聡. クロウ・フカセ (POEMS) 症候群の病態と新規治療. *日本臨床*. 2013;71(5):865-9
5. 桑原 聡. Crow-Fukase症候群. *医学のあゆみ*. 2013;247 (5) : 521-4
6. 三澤園子、桑原聡. POEMS (Crow-深瀬) 症候群. 診断と治療の進歩. in press
7. 水澤英洋、鈴木則宏、梶 龍兒、吉良潤一、神田 隆、齊藤延人編. POEMS症候群 (クロウ・深瀬症候群). *今日の神経疾患治療指針*. 医学書院.東京. 2013 : 979-81
8. 楠 進編. 第3章クロウ・深瀬 (POEMS) 症候群免疫性神経疾患ハンドブック. 南江堂. 東京.2013 : 168-77

2. 学会発表

1. 三澤園子. 「Crow-Fukase 症候群の治療 : 過去・現在・未来」第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会
2. 三澤 園子、澁谷 和幹、関口 縁、三津間 さつき、岩井 雄太、渡辺 慶介、磯瀬 沙希里、大森 茂樹、桑原 聡. 「POEMS 症候群におけるサリドマイド・デキサメタゾン療法の長期予後」第 25 回 日本神経免疫学会
3. 桑原 聡、三澤園子、澁谷和幹、関口 縁. 「POEMS (クロウ・フカセ) 症候群に対する移植療法の現状と展望」難治性ニューロパチーの診断技術と治療法の開発に関する研究班 平成 25 年度班会議
4. 三澤園子. 「POEMS 症候群の新規治療の現状と今後の課題」第 53 回神経学会学術大会シンポジウム
5. 三澤園子、澁谷和幹、関口縁、那須彩子、三津間さつき、岩井雄太、桑原聡. 「POEMS 症候群の自己末梢血幹細胞移植後の再発に関与する因子の検討」第 24 回日本神経免疫学会学術集会シンポジウム
6. 那須彩子、三澤園子、澁谷和幹、関口縁、三津間さつき、岩井雄太、桑原聡. 「POEMS 症候群と CIDP の臨床像の比較 : 鑑別に有用な所見は何か？」第 24 回日本神経免疫学会学術集会
7. 関口縁、三澤園子、澁谷和幹、那須彩子、三津間さつき、岩井雄太、桑原聡. 「POEMS 症候群における VEGF の意義 : 抗 VEGF モノクローナル抗体の有効性の観点から」第 24 回日本神経免疫学会学術集会
8. 三津間さつき、三澤園子、澁谷和幹、磯瀬沙希里、那須彩子、関口縁、岩井雄太、大森茂樹、杉本一男、別府美奈子、藤巻由実、桑原聡. 「POEMS 症候群と CIDP の軸索特性の比較 : 軸索機能検査法を用いた検討」

第 42 回 日本臨床神経生理学会学術大会

9. 三澤園子、桑原聡、澁谷和幹、中世古知昭.
「POEMS (クロウ・フカセ) 症候群に対する移植療法の現状と展望」難治性ニューロパチーの診断技術と治療法の開発に関する
研究班 平成 24 年度 班会議

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

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業)
分担研究報告書

重症川崎病患者を対象としたシクロスポリンAの有効性に関する多施設共同、ランダム化比較試験

分担研究者 羽田 明 千葉大学大学院医学研究院 公衆衛生学 教授

研究要旨

川崎病は1967年に小児科医の川崎富作氏が初めて報告した原因不明の血管炎症候群であり、主に乳幼児が罹患する疾患である。近年、川崎病は、本邦だけではなく発生頻度の低い欧米諸国においても、小児の後天性心疾患の最大原因である。1967年の川崎病の報告からすでに45年以上が経過しており、その間、厚生省、後に厚生労働省の研究班による全国調査が継続しておこなわれ、多くの知見が集積されてきた。しかしながら、感染が重要な契機になっていることが強く示唆されるにもかかわらず、いまだに病原体が明らかでないこと、治療に抵抗する群がありCALの大きなリスク要因となっていることなどの、多くの未解決の問題が残っている。一方、川崎病は、遺伝要因が大きく関与する多因子疾患であることが明らかになってきた。

我々は、全国的に収集した同胞発症例を対象とした、全ゲノム連鎖解析法による川崎病の感受性遺伝子群の染色体上の位置同定から始めて、これまで長期にわたり精力的に研究を進めてきた。その結果、19番染色体の連鎖領域から *inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase C (ITPKC)* 遺伝子、4番染色体連鎖領域から *caspase 3 (CASP3)* が感受性遺伝子であることを初めて明らかにした。我々は機能解析などにより、両遺伝子は抗原提示を受けた免疫細胞において Ca^{2+} /NFAT 経路の細胞内シグナル伝達を負に制御することにより免疫細胞の過剰な活性化を抑制する働きをもち、疾患リスクを高める SNP を持つとこの機能が相対的に低いことから免疫細胞の過剰な活性化が持続することになり、IL-2 などの炎症性サイトカインの過剰産生を生じ、川崎病発症や重症化に関与し得ると推測した。この仮説が正しいとすれば Ca^{2+} /NFAT 経路を抑制するシクロスポリン（以下 CsA）が川崎病の治療に有用である可能性が高いと考えられる。

本年度は、医師主導治験「重症川崎病患者を対象とした免疫グロブリンと免疫グロブリン+シクロスポリン A 併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験」（平成26年5月、開始予定）の開始準備を進めた。平成24年12月時点で、計画書立案のための疫学研究・計画書作成・試験実施体制整備が終了し、薬事戦略事前相談（平成25年2月、医薬品機構）を終えた。平成25年度は薬事戦略対面助言（5月、医薬品機構）→医師会研究費 B 申請（6月）→スタートアップミーティング（11月）、医師会研究費 C 申請（12月）→各実施医療機関 IRB（2月、3月）を行った。本年度は、治験届を4月中旬に提出し、5月1日に治験を開始する予定である。

A. 研究目的

重症川崎病患者（リスクスコア5点以上）を対象として、標準的治療である IVIG と IVIG

+CsA 併用療法の初期治療効果を比較し、IVIG +CsA 併用療法が、標準的治療である IVIG よりも CAL 合併症抑制効果が優れていることを

ランダム化比較試験にて検証することを目的とし医師主導治験を実施する。

B. 研究方法

1. 疫学研究を実施した。
2. 医師主導治験の立案を行った。

(倫理面への配慮)

GCP 省令を遵守し医師主導治験を実施する予定である。

C. 研究成果 (資料Ⅱ-2-1~4)

1. 疫学研究

(1)川崎病感受性遺伝子に関する研究

我々は、全国的に収集した同胞発症例を対象とした、全ゲノム連鎖解析法による川崎病の感受性遺伝子群の染色体上の位置同定から始めて、これまで長期にわたり精力的に研究を進めてきた。その結果、19番染色体の連鎖領域から *inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase C (ITPKC)* 遺伝子、4番染色体連鎖領域から *caspase 3 (CASP3)* が感受性遺伝子であることを初めて明らかにした。我々は機能解析などにより、両遺伝子は抗原提示を受けた免疫細胞において Ca^{2+} /NFAT 経路の細胞内シグナル伝達を負に制御することにより免疫細胞の過剰な活性化を抑制する働きをもち、疾患リスクを高める SNP を持つとこの機能が相対的に低いことから免疫細胞の過剰な活性化が持続することになり、IL-2 などの炎症性サイトカインの過剰産生を生じ、川崎病発症や重症化に関与し得ると推測した。この仮説が正しいとすれば Ca^{2+} /NFAT 経路を抑制するシクロスポリン(以下 CsA) が川崎病の治療に有用である可能性が高いと考えられる。

(2)IVIG 不応の川崎病に対する CsA の有効性・安全性に関する研究

我々はこれまで、「免疫グロブリン不応例を対象としたシクロスポリンの有効性と安全性に関する研究」により、1回目の IVIG 不応例に対し、2回目の IVIG を同量投与した結果、不応であった症例を対象として経口 CsA の投与を実施した。329例の川崎病患者児をエントリーし、経口 CsA 投与の対象となった症例数は28例であった。そのうち18例は投与直後に、さらに4例が5日以内に解熱し、炎症が消退した(78.6%の有効率)。最終的に、CsA 投与により解熱した患児は、28例中24例であり、残り4例は発熱が再燃し、3回目の IVIG によって解熱した。CsA で解熱した24例中24例においては、CAL は発生しなかった。CsA 投与により、約79%の患児において CsA 投与後5日以内の速やかな解熱が得られ、IVIG 不応の川崎病患者児に対する CsA の有効性が示唆された。安全性については、無症候性の高 K 血症が報告されたが、血小板数の急速な回復によると考えられるため偽性高 K 血症である可能性が高い。これまでに重篤な副作用はなく、投与の安全性を示す事ができたと判断した。1回目の IVIG 投与時から CsA を併用し、可及的早期に炎症を沈静化させることが出来れば、CAL 合併の頻度のさらなる低下が見込め、IVIG 投与回数を減らすことによる医療経済的なメリットも多大なものとなる。

(3)評価項目に関する研究

また、近年 IVIG 不応例予測モデルで定義されたリスクスコア 5 点以上である重症川崎病患者児に対する新たな治療戦略を確立するために、重症川崎病患者児(リスクスコア 5 点以上)に対する免疫グロブリン超大量+プレドニゾロン初期併用療法(IVIG+PSL)が、標準的治療である免疫グロブリン超大量療法よりも優れていることを確かめるためにランダム化比較試験による自主臨床試験が行われた (RAISE

study)。その結果、主要評価項目である冠動脈病変発生は、免疫グロブリン超大量療法群で28人(23%)、IVIG+PSL群が4人(3%)で、冠動脈病変の発生を抑制できることを明らかにした(リスク差: 0.20 (0.12-0.28), p-value<.0001)。また、IVIG+PSL群では解熱までに要した日数が有意に短く、レスキュー治療の必要性も低く、CRP値の低下も早かった。安全性に関しては、重篤な有害事象の発生頻度に差はなかった。IVIG+PSL群では、総コレステロール値の上昇2例、好中球減少症1例であり、IVIG群では、総コレステロール値上昇1例、非閉塞性血栓症1例であった。RAISE studyは、省令GCP下で実施された試験ではないが、我々は、IVIG不応と予測される重症川崎病患儿(リスクスコア5点以上)を対象とした点および主要評価項目として試験期間内における冠動脈病変合併頻度を設定した点については着目すべきであると考えた。

そこで、我々は、比較的安全に投与することができるCsAを用い本試験において先行するRAISE study同様、重症川崎病患儿(リスクスコア5点以上)を対象として、標準的治療であるIVIGとIVIG+CsA併用療法の初期治療効果を比較し、IVIG+CsA併用療法が、標準的治療であるIVIGよりもCAL合併症抑制効果が優れていることをランダム化比較試験にて検証することを目的とし計画した。先行するRAISE studyと同様の対象及び評価項目を設定することでIVIG+PSLとIVIG+CsAを科学的に比較可能であると考えた。

2013年度は5月31日にPMDAと対面助言の上プロトコールの内容を詰めた。その結果、デザイン等については問題なく、本試験1本のみで申請が可能であるとの見解を得た。また今後、希少疾病用医薬品の指定申請を行う予定であることについて、厚生労働省に相談するよう助

言を受けた。7月から10月にかけて全国67施設に訪問し、治験実施医療機関の要件調査を行った。要件調査チェックリストの条件を満たす16施設を適正と判断し、本試験の治験実施医療機関として選定した。11月30日に全実施施設の治験責任医師、治験分担医師、事務局担当者、担当CRCを招集しスタートアップミーティングを開催した。各施設でのIRBに先立ち、本試験計画を熟知し、IRBをスムーズに対処できるようにするために本研究会を計画し、当日は76名が参加した。2014年2月8日には、主要評価項目である、心エコーの制度管理を行うため、全実施施設の治験責任医師、治験分担医師、その他心エコー術者を招集した。講師に心エコー評価委員を招き、心エコー精度管理委員会を開催して実技を含めて心エコーを統一して高い技術で行うための検討や議論を行った。2-3月に各施設のIRB審査を行った。

D. 考察

疾患関連遺伝子の発見及び今までの臨床研究の結果からシクロスポリンAの有効性が示唆されたため、本試験を計画するに至った。リスクスコア5点以上の初回免疫グロブリンへ不応と予測される重症川崎病患儿を対象とし、クロスポリンA群と標準治療である免疫グロブリン群と比較し冠動脈病変合併頻度を主要評価項目として、目標症例数各群80例計160例、治験期間3年間と計画している(多施設共同ランダム化比較試験)。すでに治験薬提供者からの内諾を得、平成24年度は治験実施計画書骨子を作成し薬事戦略事前面談を実施した。治験実施計画書や説明文書・同意文書、治験薬概要書など医師主導治験実施に必要な文書が概ね完成し、平成25年度5月に薬事戦略相談対面助言を受ける予定である。研究組織を整備し、今後も定期的に会議を重ねていく。平成26~29年度に医師主導治験を実施し、平成30年度に承認・

申請する予定である。

E. 結論

平成24年度はPMDA薬事戦略相談（事前面談）を実施し、平成25年度に本相談を実施した。本年度には治験届出の上、医師主導治験を開始する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

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

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業)
分担研究報告書

急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法の確立のための臨床試験

分担研究者 高橋 和久 千葉大学医学部附属病院 整形外科 教授

研究要旨

脊髄損傷は、主として脊柱に強い外力が加わることにより脊椎の構造が破綻し、脊髄が損傷を受ける病態である。急性期(一般に受傷後数日以内とされる)の脊髄損傷を急性脊髄損傷と呼ぶ。脊髄損傷は本邦で年間約4000人が受傷、その疾患の難治性により、現在の患者総数は20万人以上といわれている。外傷により脊髄が損傷されると、四肢の運動・感覚麻痺および膀胱・直腸機能障害など種々の症状を呈する。現在の医学では損傷した脊髄そのものを復元させることは不可能とされ、治療法は脱臼・骨折した脊椎を除圧・固定して安定化させる手術と、残存した機能を最大限に活用するためのリハビリテーションのみが行われているのが現状である。したがって、脊髄損傷後の機能予後は受傷後早期の組織損傷の程度によりほぼ決定されてしまっているといえる。急性脊髄損傷の治療として、現在、唯一臨床使用されている薬剤はメチルプレドニゾロンである。メチルプレドニゾロンの大量投与療法はリン脂質の過酸化防止、膜安定化、カルシウムイオンで活性化される酵素の抑制などを介して二次損傷を軽減する効果があるとされる。本邦でも1997年より急性脊髄損傷の治療薬として認可され、現在も使用されている。しかし、近年その効果を疑問視する報告が散見され、さらに呼吸器、消化器系への副作用が高率に発生するため、代替薬の必要性が高まっている。

本臨床試験の目的は、急性脊髄損傷に対するG-CSFを用いた神経保護療法を確立することである。現在、脊髄損傷に対する有効な治療薬がないため、本研究にて有効な治療法が確立できれば、麻痺に苦しんでいる患者にとって大きな福音になると考えられる。

平成24年10月に当院治験審査委員会にて承認を得、実施可能性等の観点から計画内容等を再考し、平成24年11月～平成25年12月にかけて6回にわたり、当院治験審査委員会へ臨床試験計画等変更申請をした。また、先進医療Bへの申請を視野に、平成26年1月に先進医療Bに係る事前相談を厚労省医政局研究開発振興課と行うとともに、平成26年2月にPMDA薬事戦略事前面談を受けた。厚労省及びPMDA双方から医師主導治験の実施を推奨されたため、企業を含め再検討を行った。現在は医師主導治験実施に向けて、PMDA薬事戦略相談対面助言を(平成26年6月)予定している。

A. 研究目的

急性脊髄損傷に対するG-CSFを用いた神経保護療法を確立するために、ランダム化、実薬対照、並行群間比較試験を実施する。

B. 研究方法

急性脊髄損傷患者(AIS=A,B,C)に対してランダム化実薬対照、並行群間比較試験を行い、

G-CSF 神経保護療法の有効性を検証する。G-CSF 10 μ g/kg/日を5日間点滴静注し、対照群(メチルプレドニゾロン)との間で運動麻痺の推移を比較検討する。

(倫理面への配慮)

本試験は臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示、平成20年7月改正)、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守する。

C. 研究成果資料(資料Ⅱ-3-1、Ⅱ-3-2)

顆粒球コロニー刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF、一般名: フィルグラスチム)は血球系に作用する増殖因子であり、顆粒球系細胞の分化・増殖・生存促進などの作用を有する。本邦では、白血球減少症に対して、また末梢血幹細胞移植ドナーに対して、造血幹細胞の末梢血への動員のための投与が臨床的に行われている。中枢神経系においては、骨髄細胞を脳・脊髄中へ動員する作用や、脳卒中モデルに対する神経保護作用などが報告されており、海外では脳梗塞に対する臨床試験が報告されている。これらの報告から、我々はG-CSFが損傷脊髄に対しても神経保護作用を有するという仮説を立てた。そしてこの仮説を実証するため、我々はラットおよびマウスの脊髄損傷モデルにG-CSFの投与を行ったところ、投与後に後肢機能が有意に改善した。さらに我々は、G-CSFの損傷脊髄に対する作用機序について検討を進めた。現在までに得られたデータから、①G-CSFにより動員された骨髄由来幹細胞が脊髄損傷部に生着する、②直接的に神経細胞死を抑制する、③Oligodendrocyteの細胞死を抑制し髄鞘を保護する、④炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-1 β)発現を抑制する、⑤血管新生を促進する、という効果が明らかとなった。これらのデータから、G-CSFが急性脊髄損傷において神経保護作用を有する可能性が

示唆された。G-CSFを経静脈的に投与すると末梢血中に造血幹細胞が多数動員される。この動員された造血幹細胞の中に表面にCD34抗原を持つ骨髄単核球細胞の分画がある。G-CSF動員末梢血幹細胞(CD34陽性細胞)が急性脊髄損傷における神経保護のどのように関わっているかを解析する目的で、我々は動物モデルでの基礎研究を行った。すなわち、マウス脊髄不全損傷モデルを作成し、G-CSF動員末梢血幹細胞(CD34陽性細胞)の脊髄損傷部への移植の治療効果を検討した。その結果、CD34陽性細胞移植群においては対照群(Bufferのみを注入)に比し、移植後6週から8週にかけて有意な行動の改善を認めた。健常な脊髄においては血液脊髄関門(Blood Spinal Cord Barrier)が存在するため、G-CSFを投与して末梢血中に動員される造血幹細胞のうち脊髄内に生着しうる数はごく一部にすぎない。しかし、急性脊髄損傷においてはこのBlood Spinal Cord Barrierの破綻に伴い、G-CSFを投与することにより急性期には脊髄の損傷部に造血幹細胞が多数生着し、脊髄再生に関与すると考えられる。これらの根拠から、我々は急性脊髄損傷患者および圧迫性脊髄症急性増悪患者に対するG-CSFの臨床試験を千葉大学医学部附属病院の治験審査委員会に申請し、2008年3月に承認され、2008年6月より安全性・有効性確認を主目的とする医師主導型自主臨床試験を開始した。このプロジェクトは、平成20~22年度の厚生労働科学研究費補助金(H20-臨床研究-一般-013)の交付を受けた。平成20~21年度に安全性評価を主目的とする臨床試験Phase I/IIaを施行した。この試験デザインはオープンラベル用量漸増試験で、コントロールを設定しないものである。第一段階として5例にG-CSFとして5 μ g/kg/日を連続5日間経静脈点滴静注投与し、第二段階として12例に10 μ g/kg/日を連続5日間点滴静注投与した。その結果、全例で程度の差

はあるものの運動、感覚麻痺の改善を認めた。血液所見において投与期間中に白血球数の有意な上昇を認めたが投与終了後速やかに投与前の値に戻り、また、重篤な有害事象の発生を認めることはなく、急性脊髄損傷患者および圧迫性脊髄症急性増悪患者における G-CSF 投与の安全性を確認した。この結果から、G-CSF の至適投与量・投与期間・投与方法は $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の 5 日間経静脈点滴静注投与と判断した。しかし急性脊髄損傷では、受傷時の損傷の程度により神経症状の改善の程度が異なる。また、自然経過で神経症状の改善がある程度得られるため、G-CSF 投与が有意に神経症状の改善をもたらしたか否かの評価は容易ではない。そこで引き続き我々、G-CSF 神経保護療法の有効性を検証するため、平成 21～22 年度に多施設前向き比較対照試験(Phase IIb 臨床試験)を施行した。この試験では、G-CSF の投与量・投与期間を、前段階の Phase I/IIa 臨床試験の結果から、 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の 5 日間連続投与とし、対象を頸髄損傷患者に限定した。さらに、G-CSF を投与せずに同様の治療を行う対照群との比較を行った。2009 年 8 月以降、急性期頸髄損傷患者(受傷後 48 時間以内)を試験に登録し、G-CSF 群(G-CSF $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を連続 5 日間点滴静注)および対照群 (G-CSF 投与なし) に振り分けた。G-CSF 群 19 例、対照群 26 例が 3 ヶ月以上観察可能であった。受傷時、受傷後 3 ヶ月時の American Spinal Injury Association (ASIA)スコア (運動: 0～100 点、痛覚: 0～112 点) および ASIA Impairment Scale (AIS) (A: 完全麻痺、B: 感覚のみ残存、C: 運動不全麻痺 MMT3 未満、D: 運動不全麻痺 MMT3 以上、E: 正常の 5 段階評価) を評価し、ASIA 運動・痛覚スコア改善点数を算出した。AIS で 1 段階以上の改善を認めた例が G-CSF 群で 11 例 (57.9%)、対照群で 9 例(34.6%)であった。ASIA 運動スコア改善点数は G-CSF 群で 26.1 ± 18.9 、

対照群で 12.2 ± 14.7 であり、G-CSF 群で有意に運動麻痺の改善を認めた($p < 0.01$)。この結果から、G-CSF 神経保護療法は急性脊髄損傷患者における脊髄麻痺の改善を促進させる効果を有すると考えられ、G-CSF が急性脊髄損傷に対する新たな治療薬となり得る可能性が示された。前述のように、我々は平成 21～22 年度に G-CSF 神経保護療法の有効性評価を主目的とする Phase IIb 臨床試験 (多施設前向き比較対照試験) を施行した。急性脊髄損傷患者を試験に登録し、G-CSF 群(G-CSF $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を連続 5 日間点滴静注)および対照群 (G-CSF 投与なし) に振り分けた。その結果、G-CSF 群で運動麻痺の改善が有意に良好であった。また、G-CSF 投与期間中および投与後に重篤な有害事象の発生はなかった。以上より、G-CSF 神経保護療法は、急性脊髄損傷に対する新たな治療薬となりうる可能性が十分に考えられた。しかし、これまでの試験デザインがオープンラベル試験であり、G-CSF 投与のプラセボ効果の影響を否定できない。G-CSF 神経保護療法の有効性についてのエビデンスレベルを上げるためには、ランダム化、実薬対照、並行群間比較試験を施行することが必要である。

平成 24 年 10 月に当院治験審査委員会にて承認を得、実施可能性等の観点から計画内容等を再考し、平成 24 年 11 月～平成 25 年 12 月にかけて 6 回にわたり、当院治験審査委員会へ臨床試験計画等変更申請をした。また、先進医療 B への申請を視野に、平成 26 年 1 月に先進医療 B に係る厚労省医政局研究開発振興課との事前相談、平成 26 年 2 月に PMDA 薬事戦略事前面談を受けた。医師主導治験の実施を推奨されたため、企業を含め再検討を行った。現在は医師主導治験実施に向けて、改めて PMDA 薬事戦略相談対面助言を平成 26 年 6 月に予定している。

D. 考察

先進医療申請を視野に計画内容及び出口戦略について厚生労働省及び PMDA との議論を重ねた。その結果、医師主導治験を推奨されたため、企業を含め実施可能性について検討を行った。次年度は医師主導治験で試験を開始する予定である。本治療法の最適な位置づけについて効率的かつ効果的に検討を重ねている。

E. 結論

厚生労働省及び PMDA との相談の結果、医師主導治験を実施することになった。すなわち次年度（平成 26 年度）の後半は医師主導治験を開始する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamazaki M, Sakuma T, Kato K, Furuya T, Koda M. Granulocyte colony-stimulating factor reduced neuropathic pain associated with thoracic compression myelopathy: report of two cases. *J Spinal Cord Med.* 2013 Jan;36(1):40-3.
2. Kadota R, Koda M, Kawabe J, Hashimoto M, Nishio Y, Mannoji C, Miyashita T, Furuya T, Okawa A, Takahashi K, Yamazaki M. G-CSF Protects Oligodendrocyte and Promotes Hindlimb Functional Recovery after Spinal Cord Injury in Rats. *PLoS One.* 7(11): 2012:e50391.
3. Kato K, Yamazaki M, Okawa A, Furuya T, Sakuma T, Takahashi H, Kamiya K, Inada T, Takahashi K, Koda M. Intravenous administration of granulocyte colony-stimulating factor for treating neuropathic pain associated with compression myelopathy: a phase I and IIa clinical trial. *Eur Spine J.* 2013 Jan;22(1):197-204. Epub 2012 Nov 9.
4. Koda M, Furuya T, Kato K, Mannoji C, Hashimoto M, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Okawa A, Takahashi K, Ishikawa T, Yamazaki M. Delayed G-CSF Treatment in Rats Attenuates Mechanical Allodynia Induced by Chronic Constriction Injury of the Sciatic Nerve. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013 Nov 18. [Epub ahead of print]
5. Inada T, Takahashi H, Yamazaki M, Okawa A, Sakuma T, Kato K, Hashimoto M, Hayashi K, Furuya T, Fujiyoshi T, Kawabe J, Mannoji C, Miyashita T, Kadota R, Someya Y, Ikeda O, Hashimoto M, Suda K, Kajino T, Ueda H, Ito Y, Ueta T, Hanaoka H, Takahashi K, Koda M. A multicenter prospective non-randomized controlled clinical trial to prove neurotherapeutic effects of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for acute spinal cord injury: Analyses of follow-up cases after at least one year. *Spine* in press
6. 高橋宏, 山崎正志, 大河昭彦, 古矢丈雄, 花岡英紀, 國府田正雄: 【再生医療の現状と最前線】再生医療の現状と展望 細胞を用いない再生医療 脊髄損傷における G-CSF 神経保護療法の開発. *整形・災害外科* 56(5):661-667, 2013
7. 高橋宏, 山崎正志, 大河昭彦, 古矢丈雄, 加藤啓, 國府田正雄: 急性脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法の長期経過の検討 多施設前向き比較対照試験から. *日本脊髄障害医学会誌* 26(1)34-35, 2013
8. 高橋宏, 山崎正志, 大河昭彦, 古矢丈雄, 伊藤康夫, 國府田正雄: 急性脊髄損傷に対

- するG-CSF神経保護療法とメチルプレドニゾン大量投与療法の比較検討 自主臨床試験から. 日本脊髄障害医学会誌 26(1)36-39, 2013
9. 加藤啓, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 國府田正雄, 大河昭彦, 山崎正志: 圧迫性脊髄症に伴う脊髄障害性廃痛に対するG-CSF神経保護療法の治療効果 医師主導型自主臨床試験による解析. 日本脊髄障害医学会誌 26(1)54-55, 2013
 10. 神谷光史郎, 山崎正志, 大河昭彦, 古矢丈雄, 佐久間毅, 高橋宏, 加藤啓, 稲田大悟: 高度肥満および脊髄症急性増悪を呈する若年発症胸椎後縦靭帯骨化症の一例 一術前G-CSF神経保護療法の有用性一. 日本脊髄障害医学会誌 26(1)138-139, 2013
 11. 稲田大悟, 山崎正志, 大河昭彦, 古矢丈雄, 加藤啓, 神谷光史郎, 國府田正雄: 頸椎症性筋委縮症に対しG-CSF神経保護療法が有用であった1例. 日本脊髄障害医学会誌 26(1)180-181, 2013
 12. 神谷光史郎, 山崎正志, 大河昭彦, 古矢丈雄, 佐久間毅, 高橋宏, 加藤啓, 稲田大悟, 高橋和久: 胸椎OPLLに伴う脊髄症急性増悪に対してG-CSF神経保護療法を併用して後方除圧固定術を施行した7例の検討. JSR 4(10):1462-1465, 2013
 13. 稲田大悟, 山崎正志, 大河昭彦, 古矢丈雄, 佐久間毅, 高橋宏, 加藤啓, 神谷光史郎, 高橋和久: 脊柱短縮術を施行した脊髄係留症候群の一例. JSR 4(10):1563-1566, 2013
2. 学会発表
1. 稲田大悟『急性脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法の多施設前向き比較対照試験:投与後 1 年経過例の解析』第 53 回関東整形災害外科学会. 平成 25 年 3 月 28 日-29 日 マロニエプラザ 栃木県宇都宮市
 2. 神谷光史郎『急性脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法の効果一メチルプレドニゾン大量投与療法との比一』第 53 回関東整形災害外科学会. 平成 25 年 3 月 28 日-29 日 マロニエプラザ 栃木県宇都宮市
 3. Taigo Inada, Masashi Yamazaki, Satoshi Maki, Masao Koda. Multicenter prospective controlled clinical trial of G-CSF neuroprotective therapy for acute spinal cord injury: Results of the 1-year follow-up. The 29th annual meeting CSRS-ES. May 30-31, 2013 Bordeaux, France(abstract p37)
 4. Koshiro Kamiya, Masao Koda, Mitsutoshi Ota. Granulocyte colony-stimulating factor-mediated neuroprotective therapy for acute spinal cord injury: A comparison with the high-dose methylprednisolone therapy. The 29th annual meeting CSRS-ES. May 30-31, 2013 Bordeaux, France(abstract p43)
 5. Taigo Inada, Masashi Yamazaki, Mitsutoshi Ota, M Koda. G-CSF increases the number of CD34+ cells in acute spinal cord injury and compressive myelopathy patients. The 29th annual meeting CSRS-ES. May 30-31, 2013 Bordeaux, France. (abstract p59)
 6. Kei Kato, Masao Koda, Takeo Furuya, Masashi Yamazaki. Granulocyte colony-stimulating factor reduces neuropathic pain associated with compression myelopathy: A phase I and IIa clinical trial. The 29th annual meeting CSRS-ES. May 30-31, 2013 Bordeaux, France(abstract p60)
 7. Koshiro Kamiya, Masao Koda, Mitsutoshi Ota. Granulocyte colony-stimulating factor-mediated neuroprotective therapy for acute spinal cord injury: a comparison with the high-dose methylprednisolone therapy. The 29th annual meeting CSRS-ES. May

- 30-31, 2013 Bordeaux, France(Abstract p77)
8. Kamiya Koshiro, Koda Masao, Maki Satoshi. Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor does not affect the coagulation system in patients with acute spinal cord injury and acute worsening of compression myelopathy. The 29th annual meeting CSRS-ES. May 30-31, 2013 Bordeaux, France(Abstract p92)
 9. Koshiro Kamiya, Masao Koda, Takeo Furuya. Preoperative Neuroprotective therapy using G-CSF for a severely obese young patient with worsening thoracic myelopathys because of OPLL followed by weight loss treatment – a case report. The 29th annual meeting CSRS-ES. May 30-31, 2013 Bordeaux, France(Abstract p92)
 10. Koshiro Kamiya, Masashi Yamazaki, Akihiko Okawa, Takeo Furuya, Hiroshi Takahashi, Kei Kato, Taigo Inada, Mitsutoshi Ota, Satoshi Maki, Yasuo Ito, Kazuhisa Takahashi, Masao Koda. Neuroprotection using granulocyte colony-stimulating factor for acute spinal cord injury: A comparison with the high-dose methylprednisolone therapy. ISCOS 2013 52nd Annual Meeting. Oct 28-30, 2013 Istanbul, Turkey(Abstract p94)
 11. Taigo Inada, Masashi Yamazaki, Akihiko Okawa, Takeo Furuya, Hiroshi Takahashi, Kei Kato, Koshiro Kamiya, Satoshi Maki, Mitsutoshi Ota, Kota Suda, Yasuo Ito, Takayoshi Ueta, Kazuhisa Takahashi, Masao Koda. Multicenter prospective controlled clinical trial of neuroprotective therapy using G-CSF for acute spinal cord injury: Results of the one year follow-up. ISCOS 2013 52nd Annual Meeting. Oct 28-30, 2013 Istanbul, Turkey(Abstract p123)
 12. Masao Koda, Kei Kato, Taigo Inada, Koshiro Kamiya, Masashi Yamazaki, Chikato Mannoji, Masayuki Hashimoto, Akihiko Okawa, Mitsutoshi Ota, Satoshi Maki, Takeo Furuya. Effects of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) on spinal cord Injury-Induced neuropathic pain in rats. ISCOS 2013 52nd Annual Meeting. Oct 28-30, 2013 Istanbul, Turkey(Abstract p159)
 13. Koshiro Kamiya, Masashi Yamazaki, Akihiko Okawa, Takeo Furuya, Hiroshi Takahashi, Kei Kato, Taigo Inada, Mitsutoshi Ota, Satoshi Maki, Yasuo Ito, Kazuhisa Takahashi, Masao Koda. Neuroprotective Therapy using Granulocyte Colony-stimulating Factor for Acute Spinal Cord Injury: A Comparison with the High-dose Methylprednisolone Therapy. The 41st Annual Meeting CSRS. Dec 4-7, 2013 Los Angeles, CA(Abstract p138)
 14. 國府田 正雄, 古矢 丈雄, 佐久間 毅, 高橋 宏, 加藤 啓, 稲国 大悟, 神谷 光史郎, 大田 光俊, 牧 聡, 大河 昭彦, 高橋 和久, 須田 浩太, 伊藤 康夫, 植田 尊, 山崎 正志『脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)による神経保護療法』第 42 回日本脊椎脊髄病学会. 平成 25 年 4 月 25-27 日 沖縄コンベンションセンター. *Journal of Spine Research* 4(3):206, 2013
 15. 加藤 啓, 山崎 正志, 國府田 正雄, 古矢 丈雄, 神谷 光史郎, 稲田 大悟, 牧 聡, 大田光俊, 大河 昭彦, 高橋 和久『圧迫性脊髄症に伴う脊髄障害性疼痛に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)神経保護療法の効果—臨床試験例による解析—』第 42 回日本脊椎脊髄病学会. 平成 25 年 4 月 25-27 日 沖縄コンベンションセンター.
 16. 神谷 光史郎, 山崎 正志, 大河 昭彦, 古矢 丈雄, 高橋 宏, 加藤 啓, 稲田 大悟,

- 牧 聡, 大田 光俊, 伊藤 康夫, 國府田 正雄, 高橋和久『急性脊髄損傷に対するG-CSF 神経保護療法の医師主導型自主臨床試験:メチルプレドニゾロン大量投与療法との比叡』第42回日本脊椎脊髄病学会.平成25年4月25-27日 沖縄コンベンションセンター. Journal of Spine Research 4(3):457, 2013
17. 稲田 大悟, 山崎 正志, 大河 昭彦, 古矢 丈雄, 高橋 宏, 加藤 啓, 神谷 光史郎, 須田 浩太, 伊藤 康夫, 植田 尊善, 國府田 正雄, 高橋 和久『急性脊髄損傷に対するG-CSF 神経保護療法の多施設前向き比較対照試験:投与後1年経過例の解析』第42回日本脊椎脊髄病学会.平成25年4月25-27日 沖縄コンベンションセンター. Journal of Spine Research 4(3):457, 2013
 18. 加藤 啓, 國府田 正雄, 山崎 正志, 古矢 丈雄, 稲田 大悟, 神谷 光史郎, 牧 聡, 大田 光俊, 橋本 将行, 萬納寺 誓人, 大河 昭彦, 高橋 和久『脊髄損傷後慢性神経障害性疼痛(Below-levelpain)に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の効果—基礎研究による解析—』第42回日本脊椎脊髄病学会.平成25年4月25-27日 沖縄コンベンションセンター. Journal of Spine Research 4(3):730, 2013
 19. 神谷 光史郎, 山崎 正志, 大河 昭彦, 古矢 丈雄, 加藤 啓, 稲田 大悟, 牧 聡, 大田 光俊, 國府田 正雄, 高橋和久『G-CSF 神経保護療法の凝固系への影響:急性脊髄損傷および圧迫性脊髄症急性増悪例に対する検討』第42回日本脊椎脊髄病学会.平成25年4月25-27日 沖縄コンベンションセンター. Journal of Spine Research 4(3):778, 2013
 20. 稲田 大悟, 山崎 正志, 大河 昭彦, 古矢 丈雄, 加藤 啓, 神谷 光史郎, 牧 聡, 大田 光俊, 國府田 正雄, 高橋和久『G-CSF 神経保護療法における末梢血中への骨髄由来幹細胞の動員:医師主導型自主臨床試験例での解析』第42回日本脊椎脊髄病学会.平成25年4月25-27日 沖縄コンベンションセンター. Journal of Spine Research 4(3):778, 2013
 21. 加藤 啓, 山崎 正志, 國府田 正雄, 古矢 丈雄, 神谷 光史郎, 稲田 大悟, 牧 聡, 大田 光俊, 大河 昭彦, 高橋 和久『脊髄損傷後慢性神経障害性疼痛に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)神経保護療法の効果—臨床試験例の解析—』第42回日本脊椎脊髄病学会.平成25年4月25-27日 沖縄コンベンションセンター. Journal of Spine Research 4(3):779, 2013
 22. 山崎 正志, 高橋 宏, 古矢 丈雄, 藤由 崇之, 國府田 正雄, 須田 浩太, 伊藤 康夫, 植田 尊善, 高橋和久『急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を用いた神経保護療法—医師主導型自主臨床試験—』第86回日本整形外科学会学術総会.平成25年5月23-26日 リーガロイヤルホテル広島.日整会誌 87(2):S22, 2013
 23. 加藤 啓, 國府田 正雄, 山崎 正志, 古矢 丈雄, 神谷 光史郎, 稲田 大悟, 大河 昭彦, 高橋 和久『脊髄損傷後神経障害性疼痛に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の除痛効果の解析』第86回日本整形外科学会学術総会.平成25年5月23-26日 リーガロイヤルホテル広島.日整会誌 87(2):S241, 2013
 24. 高橋宏, 國府田正雄, 橋本将行, 大河昭彦, 古矢丈雄, 加藤啓, 稲田大悟, 神谷光史郎, 山崎正志, 高橋和久『脊髄損傷に対するG-CSF 動員末梢血幹細胞移植脊治療の開発』第86回日本整形外科学会学術総会.平成25年5月23-26日 リーガロイヤル

- ホテル広島.日整会誌 87(2):S286,2013
25. 高橋 宏, 山崎 正志, 大河 昭彦, 古矢 丈雄, 加藤 啓, 稲田 大悟, 神谷 光史郎, 藤由 崇之, 國府田 正雄, 高橋 和久『急性脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法の多施設前向き比較対象臨床試験—投与後1年経過例の解析—』第86回日本整形外科学会学術総会.平成25年5月23-26日 リーガロイヤルホテル広島.日整会誌 87(3):S646,2013
26. 高橋 宏, 山崎 正志, 大河 昭彦, 古矢 丈雄, 加藤 啓, 稲田 大悟, 神谷 光史郎, 佐久間 毅, 伊藤 康夫, 国府田 正雄, 高橋 和久『急性脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法の有効性と安全性—チルプレドロンゾロン大量投与療法との比較』第86回日本整形外科学会学術総会.平成25年5月23-26日 リーガロイヤルホテル広島.日整会誌 87(3):S646,2013
27. 古矢 丈雄, 山崎 正志, 佐久間 毅, 國府田 正雄, 大河 昭彦, 加藤 啓, 神谷 光史郎, 稲田 大悟, 牧 聡, 大田 光俊, 高橋 和久『圧迫性脊髄症急性増悪例に対する G-CSF 神経保護療法の成績—疾患・病態による治療効果の差異について—』第86回日本整形外科学会学術総会.平成25年5月23-26日 リーガロイヤルホテル広島.日整会誌 87(3):S652,2013
28. 古矢 丈雄, 國府田 正雄, 高橋 宏, 稲田 大悟, 神谷 光史郎, 須田 浩太, 伊藤 康夫, 植田 尊善, 高橋 和久, 花岡 英紀, 山崎 正志『急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法 これまでの知見と今後の展望』第28回日本整形外科基礎学術集会.平成25年10月17-18 幕張メッセ国際会議場.日整会誌 87(8):S1286,2013
29. 加藤 啓, 國府田 正雄, 古矢 丈雄, 稲田 大悟, 神谷 光史郎, 大田 光俊, 牧 聡, 萬納寺 誓人, 橋本 将行, 大河 昭彦, 高橋 和久, 山崎 正志『脊髄損傷後慢性神経障害性疼痛(below-level pain)に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の効果 基礎研究による解析』第28回日本整形外科基礎学術集会.平成25年10月17-18 幕張メッセ国際会議場.日整会誌 87(8):S1433,2013
30. 國府田 正雄, 加藤 啓, 稲田 大悟, 神谷 光史郎, 大田 光俊, 牧 聡, 古矢 丈雄, 萬納寺 誓人, 橋本 将行, 大河 昭彦, 高橋 和久, 山崎 正志『ラット坐骨神経慢性絞扼損傷モデルに対する顆粒球コロニー刺激因子の治療効果』第28回日本整形外科基礎学術集会.平成25年10月17-18 幕張メッセ国際会議場.日整会誌 87(8):S1617,2013
31. 國府田 正雄, 古矢 丈雄, 稲田 大悟, 神谷 光史郎, 大田 光俊, 牧 聡, 山崎 正志『急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法:自主臨床試験の成績と今後の展望』第48回日本脊髄障害医学会.平成25年11月14-15日 アクロス福岡(抄録集P.94)
32. 加藤 啓, 國府田 正雄, 古矢 丈雄, 稲田 大悟, 神谷 光史郎, 山崎 正志『脊髄損傷後慢性神経障害性疼痛に対する顆粒球コロニー刺激因子の効果 臨床試験例の解析』第48回日本脊髄障害医学会.平成25年11月14-15日 アクロス福岡(抄録集P.169)
33. 大田 光俊, 國府田 正雄, 古矢 丈雄, 稲田 大悟, 高橋 宏, 山崎 正志『急性期脊髄損傷に対する G-CSF 神経保護療法の治療効果に寄与する諸因子の解析』第48回日本脊髄障害医学会.平成25年11月

14-15 日 アクロス福岡 (抄録集 P.241)

34. 牧 聡, 國府田 正雄, 神谷 光史郎, 稲田 大悟, 古矢 丈雄, 山崎 正志『頸髄症急性増悪例に対する顆粒球コロニー刺激療法を用いた神経保護療法の予後因子』
第 48 回日本脊髄障害医学会.平成 25 年 11 月 14-15 日 アクロス福岡 (抄録集 P.241)

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

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業)
分担研究報告書

非小細胞肺癌に対する NKT 細胞を用いた免疫細胞療法

分担研究者 本橋 新一郎 千葉大学大学院医学研究院 免疫細胞医学 教授

研究要旨

進行・再発非小細胞肺癌の予後は不良であり、診療ガイドラインが推奨する抗癌剤による2次治療の生存期間延長効果は数ヶ月と極めて限定的である。また化学療法は副作用の発生が必発であり、加えて高齢者が多い肺癌患者は合併症を有することが多く、副作用が限定的かつ有効な新規免疫治療の開発が望まれている。本研究では、進行・再発非小細胞肺癌を対象として、強力な抗腫瘍活性を有する NKT 細胞を用いた免疫細胞治療の臨床試験(Phase II)を先進医療として実践する。35 例の単群オープン試験で主要評価項目は全生存期間であり、3 年間の登録期間、2 年間の追跡期間にて試験を行う。

平成 25 年度は平成 24 年より開始された先進医療の臨床研究を引き続き遂行した。これまでに 19 例を登録し、治療期間が終了した症例全例で追跡調査を実施した。また併せて免疫モニタリング等を実施した。

A. 研究目的

非小細胞肺癌を対象とする先進医療「非小細胞肺癌に対する NKT 細胞を用いた免疫細胞治療」の Phase II 試験を行い、その安全性・有効性を明らかにする。

B. 研究方法

以下について実施した。

先進医療の実施

(倫理面への配慮)

本研究実施にあたり、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。

C. 研究成果

平成 25 年度は、先進医療「非小細胞肺癌に対する NKT 細胞を用いた免疫細胞治療」の臨床研究を継続して実施した。

本年度は 17 人より研究への同意を取得し、最終的に 10 症例(研究開始からは 19 例)で登録を行った。また、本年度登録した 10 例に重篤な有害事象の発生を認めなかった。

【先進医療概要】

課題名：非小細胞肺癌に帯する NKT 細胞を用いた免疫細胞治療

目的：切除不能進行期または再発非小細胞肺癌に対する NKT 細胞を標的とした免疫細胞

治療の安全性・有効性を明らかにすることを目的とする。

試験デザイン：

単施設による単群オープン試験

被検薬：α ガラクトシルセラミドパルス樹状細胞

使用方法：1 週間隔で 2 回静脈内投与し、4 週間の休薬期間後に再度 1 週間隔で 2 回静脈内投与する。

症例選択基準：

- 1) 組織学的もしくは細胞学的に非小細胞癌の確定診断が得られている
- 2) 切除不能進行期肺癌の stage IIIB/IV 期 (UICC 第 7 版)、または術後再発
- 3) 非小細胞肺癌に対する化学療法として、EGFR 遺伝子変異を認める症例ではイレッサもしくはプラチナベースの化学療法を終了しており、遺伝子変異を認めない症例ではプラチナベースの化学療法が終了している
- 4) RECIST ver 1.1 規準に則った測定可能病変が少なくとも 1 つ以上有する
- 5) 年齢：同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳未満
- 6) Performance Status (ECOG) 0~1
- 7) 登録時に先行治療（手術療法、化学療法あるいは放射線療法）から 4 週間以上経過している
- 8) 登録日より予後が 3 ヶ月以上期待される
- 9) 登録前 4 週以内の臨床検査で主要臓器（骨髄、肝、腎等）の機能が十分に保持されており、以下の規準を満たす
白血球数 3,000/mL 以上
血小板数 75,000/mL 以上
ヘモグロビン 9.0 g/dL 以上
血清クレアチン 1.5 mg/dL 以下
総ビリルビン 1.5 mg/dL 以下
AST(GOT)、ALT(GPT) 2×基準値上限以下
SpO2 (room air) 93%以上

10) 末梢血に NKT 細胞が存在する（10 個以上/末梢血 1mL）

11) 本試験の参加について患者本人から文書による同意が得られている

除外基準：

- 1) 重篤な感染症および低栄養を含む重大な合併症を有する
- 2) コントロールを必要とする胸水、腹水、心嚢水を有する
- 3) 未治療の脳転移を有する（手術、ガンマナイフでコントロールされている場合は可とする）
- 4) 同時性重複癌症例
・同時性重複癌および無病期間が 5 年以内の異時性重複癌
・局所治療により治癒と判断される上皮内癌や粘膜内癌相当の病変は含めない
- 5) コルチコステロイドを内服または注射している症例
- 6) 自己免疫疾患を有する症例
- 7) 肝炎の既往がある症例
- 8) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体又は HTLV-1 抗体が陽性の症例
- 9) 重篤な心疾患症例（NYHA Class III 以上）もしくは肺疾患症例（Hugh-Jones 分類 III 度以上）
- 10) アルブミン過敏症の既往を有する症例
- 11) 妊娠あるいは妊娠の可能性のある女性および授乳期の女性
- 12) 成分採血禁忌症例（不安定狭心症、A-V block II 度以上、WPW 症候群、完全左脚ブロック、収縮期血圧 90 以下もしくは 170torr 以上）
- 13) 担当医が本臨床研究への参加を不相当と判断した症例

目標症例数：35 例

評価項目：

主要評価項目：全生存期間

副次評価項目：無再発生存期間、奏効率、疾患制御率、安全性、NKT 細胞特異的免疫反応
試験実施期間：

2012 年 2 月～2016 年 12 月

D. 考察

本先進医療に先立ち実施した臨床研究である、標準治療終了後の切除不能進行期または再発非小細胞肺癌を対象とした NKT 細胞免疫療法では、全生存期間延長の可能性が得られたために、先進医療への申請を行い、本試験を実施している。さらに前試験では、治療後に NKT 細胞特異的免疫反応が得られた症例での顕著な生存期間延長効果を認めており、本試験においても詳細な NKT 細胞を中心とした免疫反応の解析を実施し、免疫応答データと生存期間などの臨床データを解析する予定である。なお本臨床研究は、プロジェクトマネジメント、モニタリング、症例登録、データマネジメント、統計解析業務を千葉大 ARO で実施しており、ARO によるプロジェクト管理体制のもと先進医療として順調に進めている。

E. 結論

今年度は 2012 年に承認された先進医療の臨床研究を継続して実施し、計 19 例の症例登録に至った。次年度は症例登録を完了するとともに、登録症例の追跡調査を全例で継続して実施する。登録症例での免疫学的解析も継続して実施し、データ登録を行っていく予定である。

また、現在各症例にて集積を進めている NKT 細胞特異的免疫反応の結果から、NKT 細胞の発揮する抗腫瘍効果の作用機序解明および効果発現が期待される症例の選択基準となるバイオマーカーの探索等を引き続き検討していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujii, S., Shimizu, K., Okamoto, Y., Kunii, N., Nakayama, T., Motohashi, S., and Taniguchi, M. NKT cells as an ideal anti-tumor immunotherapeutic. *Front. Immunol.* 2013; 4: 409
2. Hosokawa, H., Tanaka, T., Kato, M., Shinoda, K., Tohyama, H., Hanazawa, A., Tamaki, Y., Hirahara, K., Yagi, R., Sakikawa, I., Morita, A., Nagira, M., Poyurovsky, V. M., Suzuki, Y., Motohashi, S., and Nakayama, T. Gata3/Ruvbl2 complex regulates T helper 2 cell proliferation via repression of Cdkn2c expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110(46):18626-31
3. Tumes, D. J., Onodera, A., Suzuki, A., Shinoda, K., Endo, Y., Iwamura, C., Hosokawa, H., Koseki, H., Tokoyoda, K., Suzuki, Y., Motohashi, S., and Nakayama, T. The polycomb protein Ezh2 regulates differentiation and plasticity of CD4⁺ T helper type-1 and type-2 cells. *Immunity.* 2013; 39(5):819-32

2. 学会発表

1. Fujikawa, A., Kunii, N., Horinaka, A., Makita, Y., Uchida, R., Ihara, F., Motohashi, S., Okamoto, Y., and Nakayama, T. Phase I/II clinical study of α -galactosylceramide-pulsed antigen presenting cells as adjuvant immunotherapy for patients with head and neck mucosal malignant melanoma after carbon ion radiotherapy. 第 42 回日本免疫学会総会学術集会, 千葉市, 2013 年 12 月 11-13 日
2. 中山俊憲, 本橋新一郎, 國井直樹, 岡本美孝. 抗腫瘍免疫機構の最先端 第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会, 仙台市,

2013年10月16-19日

3. 伊藤俊広, 平原潔, 本橋新一郎, 矢野郁也, 中山俊憲. BCG-LM による好酸球活性化の抗腫瘍効果 第72回日本癌学会学術総会, 横浜市, 2013年10月3-5日
4. Motohashi, S., Kunii, N., Taniguchi, M., Yoshino, I., Okamoto, Y., and Nakayama, T. NKT cell-targeting therapy for lung cancer and head and neck cancer. 7th International symposium on CD1 and NKT cells. Tours France, September13-17, 2013
5. 中山俊憲, 本橋新一郎, 國井直樹, 岡本美孝. NKT 細胞免疫系をターゲットにしたがんの免疫細胞治療—10年間の臨床研究の成果と今後の展望— 第17回日本がん免疫学会総会, 宇部市, 2013年7月3-5日
6. 藤川陽, 國井直樹, 櫻井大樹, 長谷川安都佐, 鎌田正, 溝江純悦, 岡本美孝, 本橋新一郎, 中山俊憲. 炭素イオン線治療後の頭頸部粘膜悪性黒色腫患者に対する□ガラクトシルセラミドパルス抗原提示細胞を用いたアジュバント免疫治療に関する第I/II相臨床研究 第17回日本がん免疫学会総会, 宇部市, 2013年7月3-5日
7. Motohashi, S. NKT cell-targeting therapy for lung cancer. Current and Future Trends in Genome-based Immunity, Infection and Cancer, 東京, 2013年1月28日

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

厚生労働科学研究費補助金
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業)
分担研究報告書

急性冠動脈疾患に対する新規作用機序による薬物治療

分担研究者 花岡 英紀 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部長・教授

研究要旨

急性冠症候群 (Acute coronary syndrome : ACS) は冠動脈粥腫破綻、血栓形成を共通基盤として急性心筋虚血を呈する臨床症候群であり、急性心筋梗塞、不安定狭心症、心臓性突然死までを包括し、虚血性心疾患の中で、迅速な診断と治療が必要とされる重篤で重要な病態である。本研究は冠動脈疾患を対象とした新規作用機序薬物の臨床試験である。日本に先行して海外で第Ⅱ相臨床試験が実施されており、日本がその後のグローバル第Ⅲ相試験に参入して新薬の世界同時承認を果たすことを目指すものである。2012年に開催した第1回 KOL (Key Opinion Leader) 会議では、我が国の ACS 患者に対して PCI (Percutaneous Coronary Intervention / 経皮的冠動脈インターベンション) が欧米に比して多いこと、使用する薬剤の種類は同じであるが、投薬の位置づけが異なることなど、日本における治療や対症法についての有用な知見が KOL から得られた。日本における対象患者の背景なども含めた情報は日本人対象の試験デザインを考える上で重要であり、日本における新薬の開発に欠かせない。

2015年に開発企業本社の方針変更により日本での開発が一時中断していたが、同年秋に開発計画再開の連絡を受け、KOL会議の準備を行っていた。しかし、再度欧米での試験結果を考慮してから計画を進めたいとの連絡を受け、今後は海外における進捗をみながら準備を進める。

A. 研究目的

急性冠症候群 (ACS) に対する新規作用機序による薬物治療の開発を日本で進めるために臨床試験を実施する。

B. 研究方法

1. 日本人初の投与における安全性を確認する。海外のデータとの薬物動態試験データと比較して検討する。
日本人 ACS 患者への投与の安全性を確認する。
2. 国際共同第3相試験に参入できる試験計画を検討する。

(1) P-1b+P-2a 試験あるいは

(2) P-1b 試験 のち P-2a 試験

(倫理面への配慮)

日本人初の投与であるので、薬物動態試験等を精査に比較して慎重に進める。

C. 研究成果 (資料Ⅱ-5-1)

前回までの会議および開発計画について再確認するとともに、再度計画を更新することとした。KOLを新たに追加して、第2回 KOL会議を計画し、準備を進めた。今年度以降は海外における試験の進捗に合わせ、治験薬の安全性を確認しながら準備を進める。