

難病の新しい治療法を千葉から世界へ——

Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

非小細胞肺癌に対する α -Galactosylceramideパルス樹状細胞を用いた免疫細胞療法

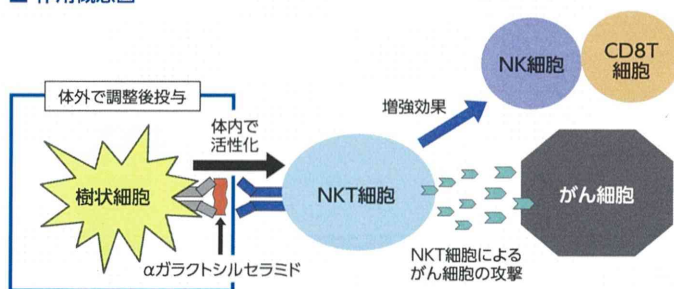
プロジェクト責任者／本橋新一郎 千葉大学医学部附属病院 呼吸器外科(免疫細胞医学) 教授

先進医療B

背景

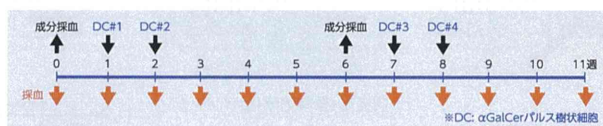
NKT細胞特異的リガンドである α -Galactosylceramide(α GalCer)を提示させた樹状細胞を静脈内投与すると、体内NKT細胞が強力に活性化され、直接的および間接的な抗腫瘍効果を発揮する。

■ 作用概念図



■ 先行臨床試験成績(自験データ)

- 試験名: 肺癌術後再発症例ならびに進行期肺癌症例を対象とした α GalCer パルス樹状細胞を用いた臨床試験
- 試験デザイン: 単群オープン試験
- 症例登録期間: H16.2～H18.10
- 被験者数: 23 例
- 治療方法: 成分採血にて末梢血単核球を採取し、樹状細胞を培養誘導。投与前日に α GalCerを添加し、培養1週目と2週目に点滴投与。これを1コースとして、計2コース施行。



● 結果の概要:

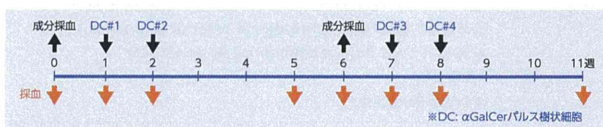
1. 有害事象
深部静脈血栓症の再発による入院加療(1例)、全身症状(頭痛、全身倦怠感、のぼせ)の発現(5例)、発熱(4例)、呼吸器症状(安静時または労作時呼吸困難、血痰)(3例)、臨床検査値異常(GOT、GPT、ALP、Cre、LDH、Amyの軽度の上昇)を認めたが、治療必要例なし。
2. NKT細胞特異的免疫反応
・ NKT細胞の増加(6例)
・ NKT細胞特異的インターフェロン γ 産生上昇(10例)
3. 臨床効果
登録全23例の全生存期間中央値(MST)は17.4ヶ月、病勢コントロール率は21.7%(SD 5例、PD 18例)であった。NKT細胞特異的インターフェロン γ 産生上昇10例のMST(29.3ヶ月)は、不変7例(9.7ヶ月)と比較し予後良好であった(Logrank $p=0.0011$)。

試験概要

開発試験物	α -Galactosylceramide (α GalCer)パルス樹状細胞
対象疾患	非小細胞肺癌
開発の最終目標	薬事承認
プロジェクトの出口	先進医療Bの終了
現時点での到達点	症例登録中 30/35例
作用機序	NKT細胞活性化による直接的抗腫瘍効果 活性化NKT細胞によるインターフェロン γ 産生
市場での位置づけ	進行・再発非小細胞肺癌に対する二次治療剤

■ 治療計画

成分採血にて末梢血単核球を採取し、樹状細胞を培養誘導する。投与前日に α GalCerを添加し、培養1週目と2週目に点滴投与する。これを1コースとして、計2コース施行する。



- 研究期間: 2012年2月～2017年12月
- 目標症例数: 35 例
- 臨床試験の障害とその解決策
適応症例のリクルート: 附属病院、附属病院未来開拓センター、呼吸器病態外科学、免疫発生学各ホームページに掲載し周知。本院臨床腫瘍部、呼吸器内科、呼吸器外科および関連病院へは説明会等で周知。
研究実施に関わる経費: 厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業(臨床研究・治験推進研究事業))、院内の競争的資金を獲得

進捗状況

■ 開発スケジュール(ロードマップ)

	～2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年
試験期間				2012.2	2014.12	2017.12	
厚生省大臣告知				試験開始	30/35例登録中	試験終了	
先進医療専門委員会				2012.1.1			
高度医療評価会議				2011.12.15			
照会・回答対応				2011.8～9			
資料受理				2011.8.12			
厚生省訪問				2011.7.29			
厚生省へ提出				2011.6.29			
事前相談②				2011.2.17			
倫理委員会承認				2011.1.24			
事前相談①							

■ 登録症例一覧

症例	年齢/性別	組織型/病期	病変部位	抗腫瘍効果
001	66/M	腺癌/ⅢB期	肺、縦隔リンパ節、骨盤内	SD
002	49/M	腺癌/Ⅳ期	肺、脳、肺門・縦隔・鎖骨上リンパ節	PD
003	52/F	腺癌/Ⅳ期	肺、胸腺、肝、腎、肺門・縦隔・鎖骨上リンパ節	PR
004	64/F	扁平上皮癌/ⅢB期	肺、腎	SD
005	53/M	腺癌/術後再発	肺、骨	SD
006	69/M	腺癌/Ⅳ期	肺、胸腺、鎖骨上リンパ節	SD
007	51/F	腺癌/Ⅳ期	肺、骨	SD
008	45/M	大細胞癌/Ⅳ期	肺、後腹膜(1コースにて中止)	PD
009	41/F	腺癌/Ⅳ期	肺	PD
010	71/M	腺癌/Ⅳ期	肺、肺門・縦隔リンパ節	PD
011	63/M	扁平上皮癌/Ⅳ期	肺、縦隔・鎖骨上リンパ節	PD
012	56/M	扁平上皮癌/Ⅳ期	肺、縦隔リンパ節、骨	SD
013	57/M	腺癌/Ⅳ期	肺、肺門・縦隔リンパ節	SD
014	60/M	腺癌/Ⅳ期	肺、肺門・鎖骨上・縦隔リンパ節、骨	PD
015	64/F	腺癌/Ⅳ期	肺、縦隔リンパ節、胸腺、骨	PD
016	65/F	腺癌/術後再発	肺	PD
017	54/F	腺癌/術後再発	肺	SD
018	64/M	腺癌/術後再発	胸腺、腹膜、肺門・縦隔・鎖骨上リンパ節、肝、骨	PD
019	69/M	腺癌/Ⅳ期	肺、縦隔・鎖骨上リンパ節	PD
020	74/M	腺癌/Ⅳ期	肺	SD
021	66/M	腺癌/Ⅳ期	肺、胸腺(1コースにて中止)	PD
022	57/F	腺癌/Ⅳ期	肺、肺腺、腹腔内、骨	PD
023	68/F	腺癌/Ⅳ期	肺、胸腺	SD
024	60/M	扁平上皮癌/Ⅳ期	肺、胸腺、心臓	PD
025	51/M	腺癌/ⅢB期	肺、縦隔リンパ節	SD
026	60/M	扁平上皮癌/ⅢB期	肺	—
027	40/M	腺癌/Ⅳ期	肺、胸腺	—
028	69/F	カルチノイド/術後再発	肝	—

SD:安定 PD:増悪 PR:部分奏功

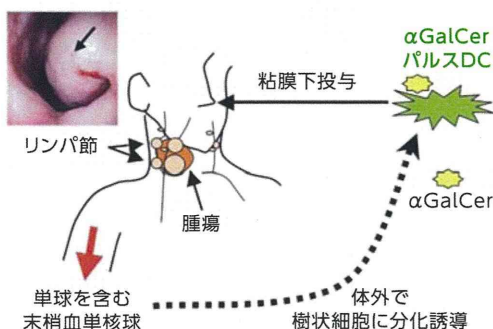
頭頸部扁平上皮癌に対するαGalCerパルス樹状細胞を用いた免疫細胞療法

プロジェクト責任者／岡本美孝 千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授

先進医療B

疾患概要

αGalCerを提示させた樹状細胞を鼻粘膜下投与すると、所属リンパ節である頸部リンパ節に遊走し、局所でNKT細胞が強力に活性化され、直接的および間接的な抗腫瘍効果を発揮する。



■ 先行臨床試験成績(自験データ)

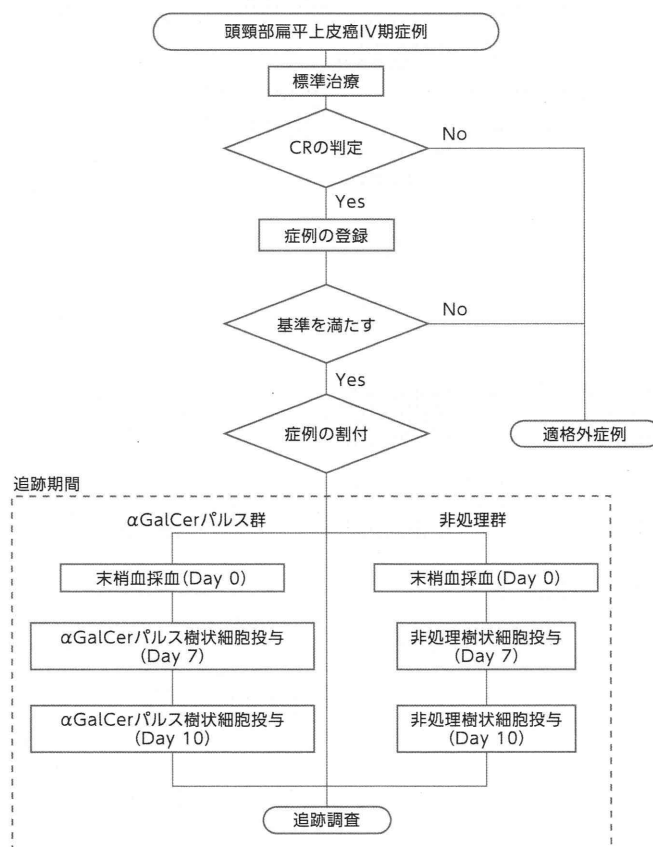
- 第I相試験 (9例の単群オープン試験)
 - 【方 法】 αGalCerパルス樹状細胞を鼻粘膜下に投与
 - 【有害事象】 全てグレード2以下
 - 【効 果】 部分奏功1例、安定5例、進行3例
- 第I/II相試験 (8例の単群オープン試験)
 - 【方 法】 αGalCerパルス樹状細胞鼻粘膜下投与と活性化NKT細胞動脈投与
 - 【有害事象】 1例で腫瘍崩壊に伴う咽頭瘻、他は全てグレード2以下
 - 【効 果】 部分奏功3例、安定4例、進行1例
- 第II相試験 (10例の単群オープン試験)
 - 【方 法】 局所再発症例にαGalCerパルス樹状細胞鼻粘膜下投与と活性化NKT細胞動脈投与を行った後に救済手術施行
 - 【有害事象】 全てグレード2以下
 - 【効 果】 部分奏功5例、安定5例、進行0例

試験概要・進捗状況

開 発 試 験 物	α-galactosylceramideパルス樹状細胞
対 象 疾 患	頭頸部扁平上皮癌
開 発 の 最 終 目 標	薬事承認
プ ロ ジ ェ ク ト の 出 口	先進医療Bの終了
現 時 点 で の 到 達 点	症例登録中 8/66例
作 用 機 序	NKT細胞活性化による直接効果 NKT細胞が産生するインターフェロンγによる間接効果
市 場 で の 位 置 づ け	進行期頭頸部扁平上皮癌標準治療後の追加治療

治療計画

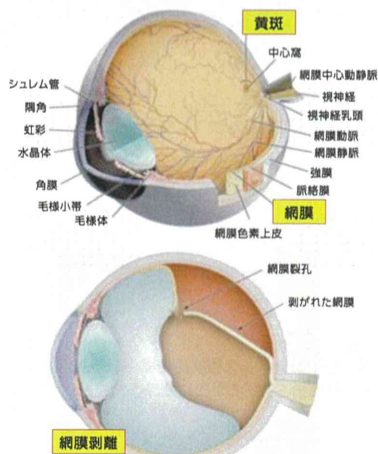
試験名	標準治療後の進行期頭頸部扁平上皮癌症例に対するα-galactosylceramideパルス樹状細胞を用いたアジュバント療法の有効性に関する2群間ランダム化第II相臨床試験
試験デザイン	並行2群間比較二重盲検試験
登録・割付	中央登録制、最小化法による動的割付
方 法	αGalCerパルスまたは非パルス樹状細胞の鼻粘膜下投与
対 象	頭頸部扁平上皮癌IV期かつ初回標準治療後完全寛解例
予定症例数	66例(各33例)
主要評価項目	無再発生存期間
副次評価項目	2年無再発生存率、2年全生存率、末梢血NKT特異的免疫反応の評価、安全性の評価
試験期間	2013年4月～2020年3月



術後裂孔原性網膜剥離に対するウノプロストンの試験

プロジェクト責任者／山本修一 千葉大学医学部附属病院 眼科 教授

疾患概要



© Japanese Ophthalmological Society

■ 先行臨床試験成績(自験データ)

対 象	網膜色素変性患者
症例数	30例(千代田大学附属病院 単施設)
試験期間	2007年1月4日～2008年9月30日
用法・用量	0.12% U-F-021 1粒2回、1日2回 点眼
主要評価項目	中心視野感度閾値検査 (MP1:視野中心10度の感度実測値)
結 果	網膜感度が6dB・16dBの被験者(中程度状態)で改善。 (Wilcoxonの符号順位検定法、 $p=0.0099$)

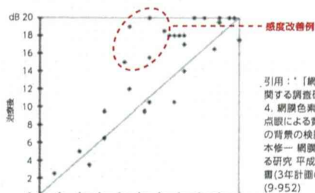


図1
点眼前後における中心2度の平均網膜感度の変化
(MP-1)

試験課題名	0.15% UF-021の網膜色素変性に対する国内第II相探索試験 (治験登録番号 (株)アルテックウエノ)
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化二重盲検、並行3群間比較試験
症例数	112例 (千葉大学29例)
対 象	網膜色素変性患者
試験期間	2008年10月～2010年9月末日
比較群	・ プラセボ点眼群 (35例) ・ 0.15% UF-021 1回1滴点眼群 (39例) ・ 0.15% UF-021 1回2滴点眼群 (38例)
主要評価項目	MP-1微小視野計による中心2度(中心4度)の網膜感度合計値変化

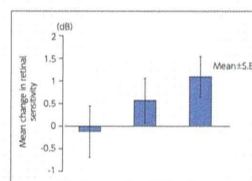


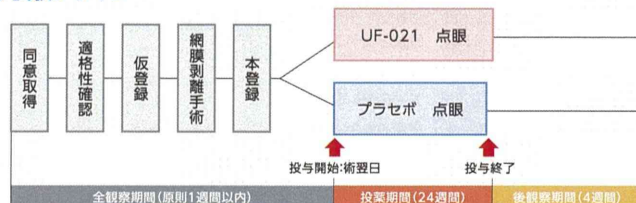
Fig. 2 Dose-response change in mean retinal sensitivity of the central 2 determined by MP-1 at 24 weeks or at the time of discontinuation in the three groups

引用：Shuichi Yamamoto et al.,
Ophthalmol Ther 2012

試験概要

開 発 試 験 物	0.15% UF-021 (レスキュラ® (株)アールテックウエノ)
対 象 疾 患	裂孔抗原性網膜剥離
開 発 の 最 終 目 標	製造販売承認(適応拡大)
プ ロ ジ ェ ク ト の 出 口	裂孔抗原性網膜剥離 POC情報取得
現 時 点 で の 到 達 点	試験開始前(PMDA薬事戦略相談準備)
作 用 機 序	BKチャネル活性化に伴う視細胞のアポトーシス抑制
市 場 で の 位 置 づ け	術後網膜剥離：視力回復の補助、促進

■ 試験デザイン



- 対象疾患：裂孔原性網膜剥離
- 試験デザイン：プラセボ対照、ランダム化、二重遮蔽、並行群間比較
- 主要評価項目：小視野力の変化量
- 目標症例数：30例（UF-021群：15例、プラセボ群：15例）
- 試験実施期間：平成27年1月1日～平成28年6月30日（登録締切 平成28年1月6日）

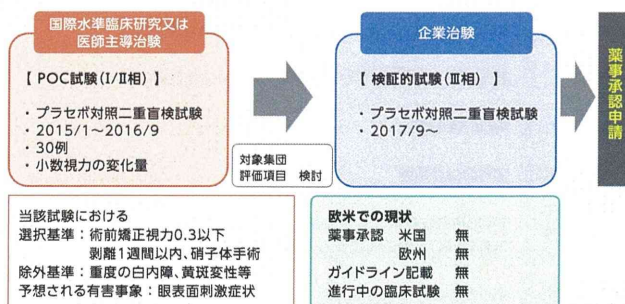
進捗状況

■ 開発スケジュール(ロードマップ)

実施項目	2007～ 2008	2008～ 2010	2013	2015	2016	2017
[CCRC1220]						
自主遺伝子検査 計画立案 (対象疾患:網膜色素変性症)		試験開始 2007.1	試験終了 2006.9			
第1相試験 (企業治験) 開発企業 (株)アールテックウエノ		試験開始 2008.10	試験終了 2010.9		※治験責任医師として参加 (眼科)	
第2相試験 (企業治験) 開発企業 (株)アールテックウエノ				登録終了 2013.11	※医学専門家・治験責任医師として参加 (眼科) 薬事アドバイザー業務提供 (ARC)	
承認申請						
[CCRC1303]						
国際水準臨床研究 又は 医師主導治験 計画立案 (対象疾患:裂孔抗炎症網膜剥離)						
			薬事戦略 検討開始 2014.2	開発戦略 会議 2014.7	試験開始 2015.1	試験終了 2016.6

■ 開発スケジュール(ロードマップ)薬事承認申請まで

試験薬：ウノプロストン(製品名:レスキュラ)
適応疾患：網膜復位後の視機能改善(黄斑剝離を含む裂孔、原性網膜剝離)



網膜色素変性症に対するウノプロストンの試験

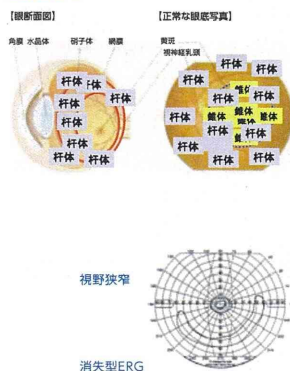
プロジェクト責任者／山本修一 千葉大学医学部附属病院 眼科 教授

疾患概要

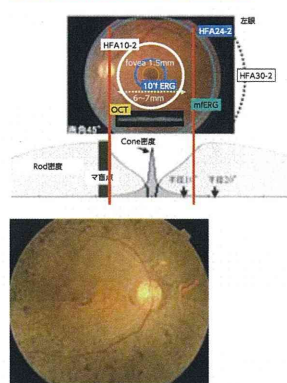
- 遺伝性、進行性、両眼性
- 視細胞の遺伝子異常
- 杆体の変性→錐体の変性

- 早期から夜盲
- 徐々に視野狭窄
- 末期に視力障害

■ 錐体分布



■ 各種検査の範囲と2種類の視細胞密度



■ 先行臨床試験成績(自験データ)

対 象	網膜色素変性症患者
症例数	30例(千葉大学附属病院 単施設)
試験期間	2007年1月4日～2008年9月30日
用法・用量	0.12% U-F-021 1日2回、1錠2回 点眼
主要評価項目	中心視野感度値検査値 (MP1: 視野中心 10 度の感度測定値)
結 果	網膜感度が6dB-16dBの被験者(中程度状態)で改善。 (Wilcoxonの符号順位検定、 $p=0.0099$)

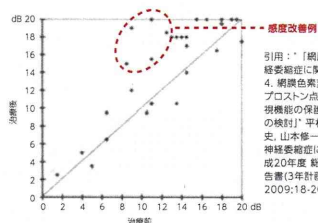


図1
点眼前後における中心2度の平均網膜感度の変化
(MP-1)

試験課題名	0.15% UF-021の網膜色素上皮に対する国内第Ⅱ相探索試験 (試験依頼者 (株)アルテックエフ)
試験機デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化二重盲検、並行3群間比較試験
症例数	112名(千葉大学29例)
対 象	網膜色素上皮患者
試験期間	2008年10月～2010年9月末
比較群	・ プラセボ点眼群(35例) ・ 0.15% UF-021 1回/1週点眼群(39例) ・ 0.15% UF-021 1回/2週点眼群(38例)
主要評価項目	MP-1視野計値による中心2度(中心4点)の網膜感度合計値変化

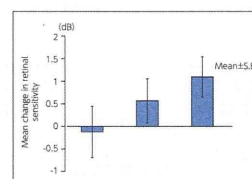


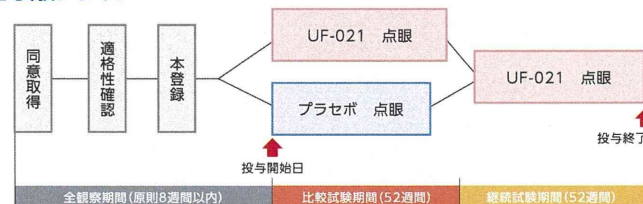
Fig. 2 Dose-response change in mean retinal sensitivity of the central 2 determined by MP-1 at 24 weeks or at the time of discontinuation in the three groups

引用: Shuichi Yamamoto
et al., *Ophthalmol Ther*
2012

試験概要

開 発 試 験 物	0.15% UF-021 (レスキュラ® (株) アールテックウエノ)
対 象 疾 患	網膜色素変性症
開 発 の 最 終 目 標	製造販売承認 (適応拡大)
プ ロ ジ ェ ク ト の 出 口	網膜色素変性症・製造販売承認 (適応拡大) ((株) アールテックウエノ)
現 時 点 で の 到 達 点	比較試験終了
作 用 機 序	BKチャネルが活性化を伴う視細胞を保護
市 場 で の 位 置 づ け	網膜色素変性症: 中心部網膜感度改善による視力悪化遅延

■ 試験デザイン



- 対象疾患：網膜色素変性症
- 試験デザイン：プラセボ対照、ランダム化、二重遮蔽、並行群間比較
- 主要評価項目：HRA(10-2)の中心4点の平均網膜感度の変化量
- 目標症例数：180例(UF-021群：90例、プラセボ群：90例)
- 試験実施期間：平成25年2月—平成27年11月(登録締切 平成25年11月)

進捗状況

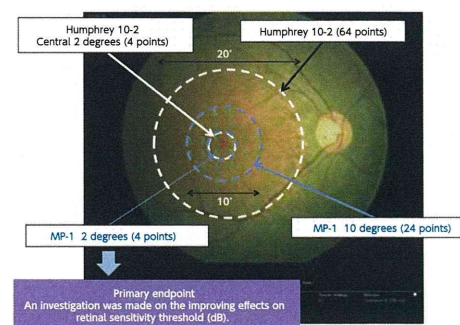
■ MP1



■ 開発スケジュール(ロードマップ)

実施項目	2007～ 2008	2008～ 2010	2013	2014	2015	2016	2017
[CRCR1220]							
自主臨床試験 計画立案 (対象疾患：網膜色素変性症)		試験終了 2008.9					
第II相試験 (企業治験) 視邦企業（株）アルテックウエノ		試験開始 2008.10	試験終了 2010.9	 ※治療責任医師として参加（眼科）			
国際水準臨床研究、又は 医師主導治験 計画立案 (対象疾患：網膜色素変性症)		試験開始 2013.2	 近視検討会	試験終了 2015.8			
			※医学専門医・治療責任医師として参加（眼科） 理事アドバイザー業務提供（ARC）				
承認申請							承認申請 2015.9～2017.3

■ MP-1 microperimetry



難病の新しい治療法を千葉から世界へ——

Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

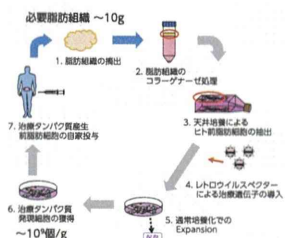


家族性LCAT欠損症患者を適用対象としたLCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の自家移植に関する臨床試験

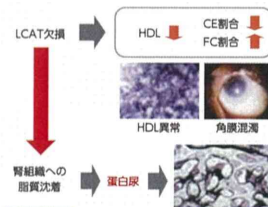
プロジェクト責任者／横手幸太郎 千葉大学医学部附属病院 細胞治療内科学 教授

疾患概要

■ 脂肪細胞遺伝子治療の概要

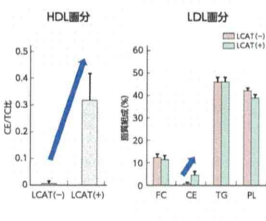


■ 家族性LCAT欠損症(FLD)の病態

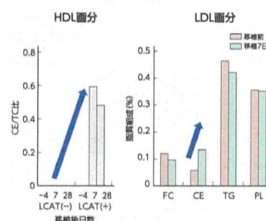


■ 非臨床試験成績

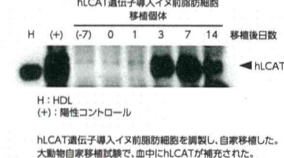
● 患者血清へのLCAT添加による脂質異常の改善 (in vitro)



● LCAT欠損モデルマウスにおける脂質異常の改善



● イヌ自家移植によるhLCATの補充



試験概要 (非臨床試験)

開発試験物	LCAT遺伝子導入前脂肪細胞
対象疾患	家族性LCAT欠損症
開発の最終目標	薬事承認
プロジェクトの出口	治験開始
現時点での到達点	試験物の規格決定
作用機序	LCATの補充による脂質代謝異常の改善
市場での位置づけ	欠損酵素補充用ex vivo遺伝子治療医薬品

■ 非臨床試験の現状

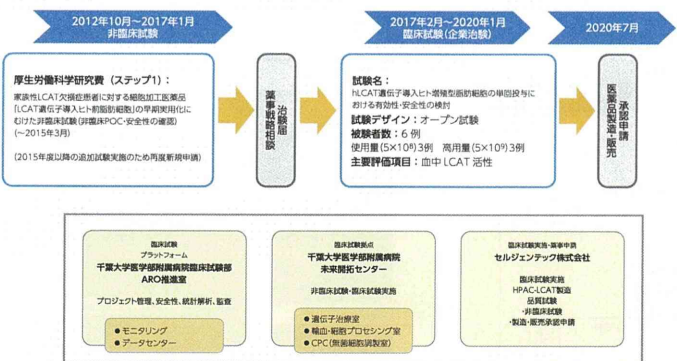
一難治性疾患実用化研究事業(ステップ1)で実施中一

- 1) 試験物製造(GMP準拠)に関する工程管理試験
PMDA相談を受け、工程管理試験の改善・バリデーションを随時実施中
今後、細胞調製室での製造と工程管理試験を組み合わせた製造体制の確立を目指す
- 2) 薬効薬理試験
モデルマウス(ApoA1-Tg/LCAT-KO)の作出完了
H26年度、信頼性基準対応試験前の探索的試験で有効性確認中
- 3) がん化・体内動態試験
B6マウスへのhLCAT遺伝子導入マウス前脂肪細胞移植がん化試験(GLP)終了
免疫不全マウスへのLCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞移植がん化探索試験実施中
● H26年度追加交付予算で再開
● これまでにクロナリシティの異常は確認されず
● 移植6か月の細胞についてクロナリシティ評価中
- 4) 安全性薬理・毒性試験
● H25年度、イヌでの自家移植試験の可能性を評価
● H26年度、11月下旬から用量反応性予備試験を実施し、用量反応性確認

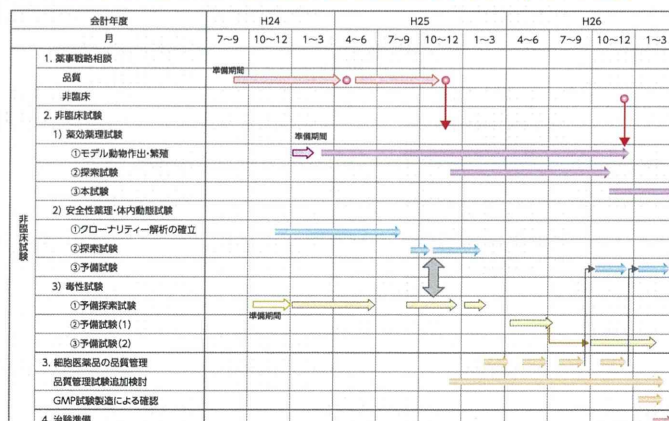
本年度中にGLP試験実施に向けた検討が終了する予定であり、来年度以降予備試験を経て順次GLP試験に移行する予定である。

進捗状況

■ 開発スケジュール(ロードマップ)



■ 非臨床試験進捗状況—難治性疾患実用化研究事業(Step1)で実施中—



CCRC1203

Crow-Fukase症候群に対する サリドマイドの医師主導治験 (寛解導入試験)

プロジェクト責任者 神経内科 教授 桑原 聡
プロジェクトマネージャー 臨床試験部 片山 加奈子
2014年11月18日

1

1. 基本情報

プロジェクトの テーマ	Crow-Fukase症候群に対するサリドマイドの医師主導治験 (寛解導入試験)
責任者	(所属)神経内科 教授 (氏名) 桑原 聡
対象疾患	Crow-Fukase症候群

2. 開発トラック

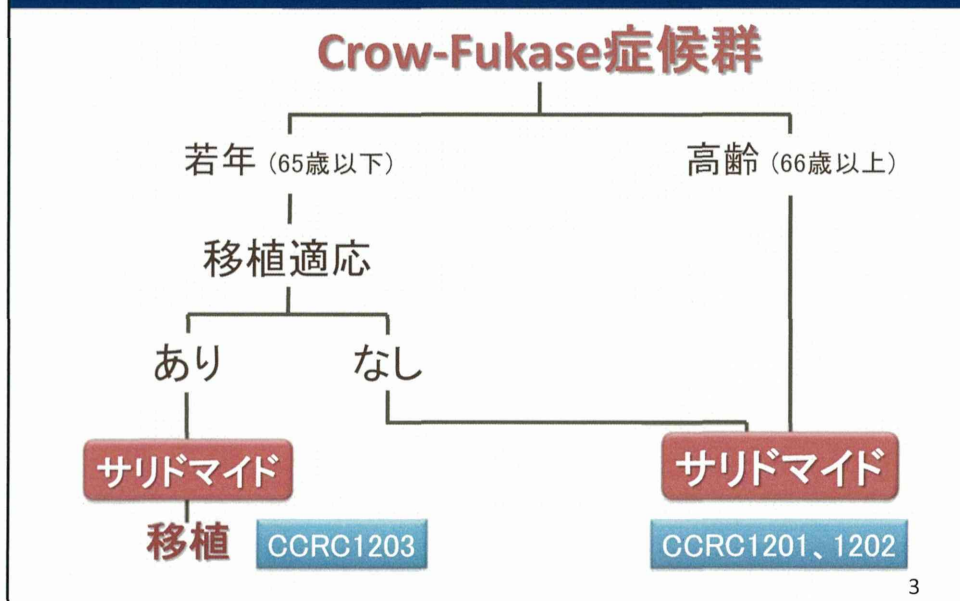
医師主導治験→薬事承認

3. 開発コンセプト

区分	医薬品
想定される 治療学的 ポジション	末梢血幹細胞移植療法の前治療
開発の意義	他に有効な治療法がない
優先審査	オーファンドラッグ(審査管理課での審査終了)

2

Crow-Fukase症候群の治療方針



4. 開発スケジュール(ロードマップ)

4. 開発スケジュール(ロードマップ)																																				
実施項目	2014												2015												2016											
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9						
治験開始																																				
組入れ終了*	●																																			
最終観察終了*	↔																																			
症例検討会								↔																												
データ本固定	↔																																			
解析報告書																																				
総括報告書																																				
監査																																				
申請前相談																																				
承認申請																																				
承認																																				

2013.7~

2014.2

2014.8

2014.10

2014.11

2014.11

2014.12

2015.1

2015.7

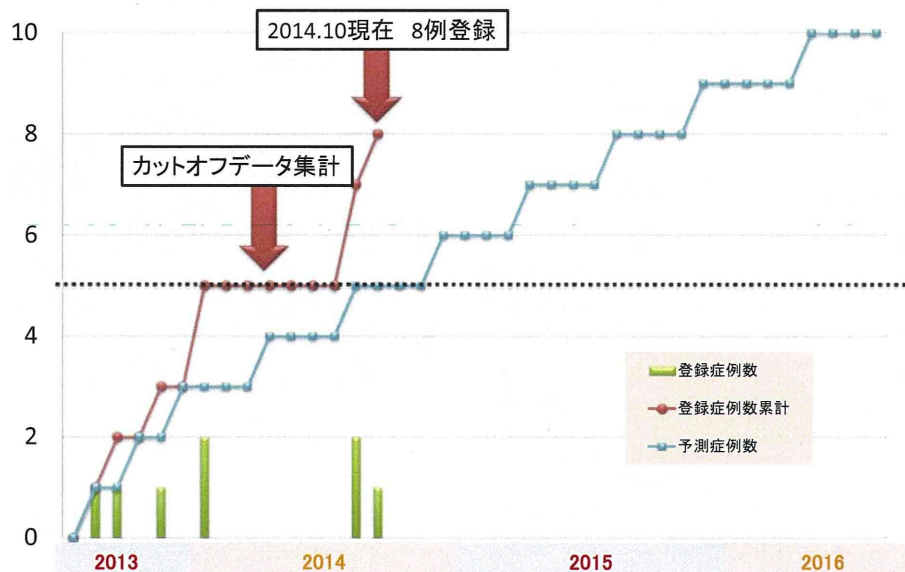
2015.10

2016.7

千葉大学

藤本製薬

登録状況



5. 知財権の確保状況

特許の有無	無
備考	基礎知財は特許期間満了 臨床試験で創出された知財は、日本医師会治験促進センターに帰属する。ただし本院の帰属が認められる場合もある。

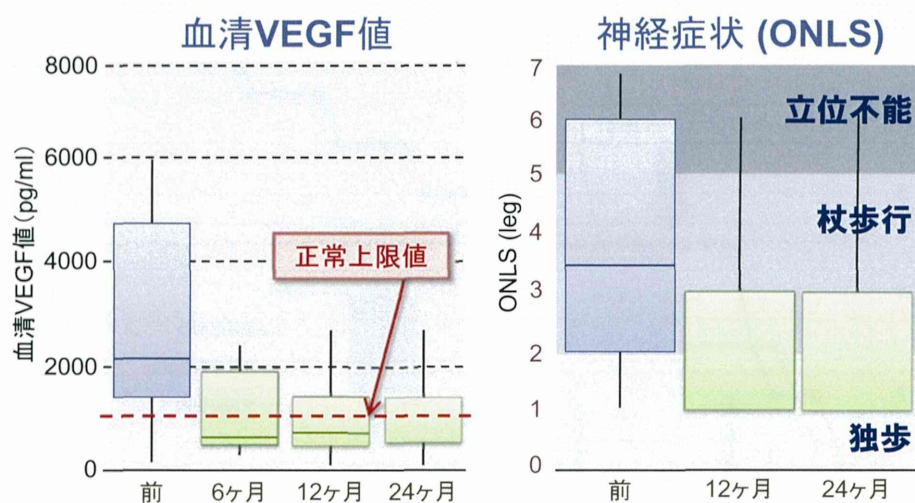
6. 製剤／製造法の概要

製剤調達法	国内企業から供与
剤型	経口剤
製剤規格	品名：サレドカプセル100 成分・含量：サリドマイド 100 mg/1カプセル
治験薬GMP／QMS	治験薬提供者が治験薬GMPとして定められた内容に適合する製造所で製造

6

7. 先行臨床試験成績

①自験データ



7

7. 先行臨床試験成績

②他者データ (国内外): 症例報告のみ

- Sinisalo et al., *Am J Hematol.*, 2004
62F、経過2年
MP療法施行後、サリドマイド導入
24ヵ月間でdramaticな改善
- Kim et al., *Ann Hematol.*, 2006
43F、経過1年
PBSCT前の化学療法施行中に全身状態悪化
⇒サリドマイド導入
8ヶ月間でdramaticな改善、20ヵ月後も効果は持続

8

8. 非臨床試験資料整備状況

①毒性に関する非臨床データ

試験名	試験結果
単回投与毒性試験	動物種、投与経路に関わらず高い耐性を示した。 ヒトでは治療用量における有害事象として、末梢神経障害の発症が報告されている。
反復投与毒性試験	ラット、イヌ、ウサギ 神経障害は誘発されなかった。 神経障害の誘発が認められた。
遺伝毒性試験	陰性
発がん性試験	マウス、ラットでの発がん性作用なし(2年間)。
生殖発生毒性試験	催奇形性ならびに流産が著しく増加 血管新生抑制作用に関連している可能性が高い

9

8. 非臨床試験資料整備状況

②効力に関する非臨床データ

- Crow-Fukase症候群は、モノクローナルな形質細胞増殖と高VEGF(血管内皮増殖因子)血症が基盤となり、浮腫・末梢神経障害・血管腫等の多彩な症状を呈すると考えられている。



- 本症候群に対するサリドマイドの作用機序は明らかになっていないが、**サリドマイドの形質細胞への直接効果とVEGF産生抑制効果**が関与していることが推測されている。

10