

9.臨床試験の概要		
治験調整医師/事務局,品質管理体制,研究組織		
治験調整医師	公衆衛生学	羽田明
治験責任医師(千葉大)	小児科	江畑亮太
治験調整委員会	東京女子医大八千代 寺井勝,濱田洋通 和歌山医科大学 鈴木啓之,千葉大小児科 江畑亮太 臨床試験部 花岡英紀,青柳玲子,大久保真春, 佐藤喬俊,永井榮一,三浦あゆみ	
治験調整事務局	臨床試験部 三浦 あゆみ	
治験薬提供者	ノバルティスファーマ株式会社	
効果安全性評価委員会	東京理科大学 名誉教授 吉村 功 先生 日本医科大学付属病院 教授 小川 俊一 先生 医療法人 啓信会 京都きづ川病院 院長 中川 雅生 先生	
心エコー評価委員	オリオノクリニック 院長 黒飛俊二先生 NTT東日本札幌病院 布施茂登先生 千葉県循環器病センター 岡嶋 良知先生	
モニタリング	臨床試験部	藤居 靖久
症例登録センター、DM	臨床試験部	花輪 道子
統計解析	臨床試験部	佐藤 泰憲
監査	株式会社 ACRONET	
検査実施機関	LSIメディエンス株式会社	

15

10.企業との連携・利益相反状況

治験薬の提供

- ・ノバルティスファーマ株式会社
ネオオーラル内用液10%

研究資金

- ・社団法人 日本医師会 治験促進センター
厚生労働科学研究
(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))

16

CCRC1207

急性脊髄損傷に対する G-CSFを用いた試験

プロジェクト責任者

整形外科 教授 高橋 和久

プロジェクトマネージャー

臨床試験部 佐藤 喬俊 黄野麻子

2014年11月18日

1

1. 基本情報

プロジェクトのテーマ	急性脊髄損傷に対するG-CSFを用いた試験
責任者	整形外科 教授 高橋 和久
対象疾患	急性脊髄損傷

2. 開発トラック

①医師主導治験(→企業治験・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	急性脊髄損傷の標準治療
開発の意義	他に有効な治療法がない
優先審査	なし

2

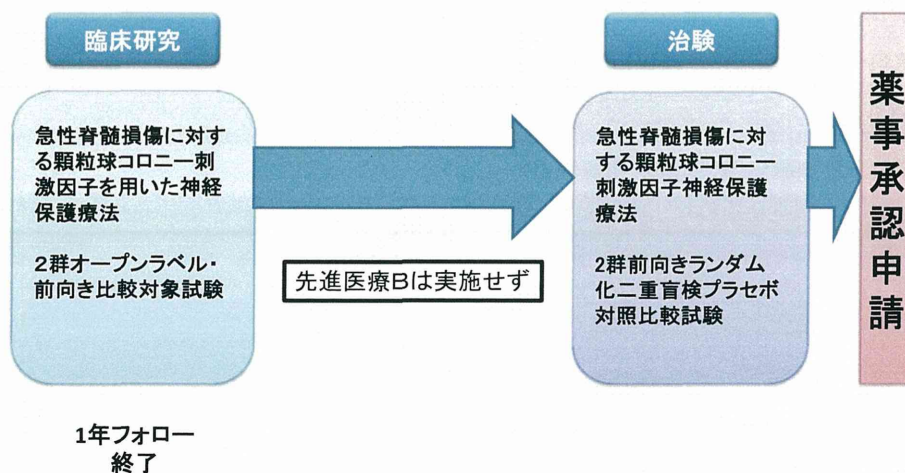
脊髄損傷の治療法



2014/10/22時点資料より、変更

3

4. 開発スケジュール(ロードマップ)



4

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、本院に帰属する(ただし、協和発酵キリンの秘密情報を用いて見出した場合は、本院と協和発酵キリンの共有となる)。
6. 製剤／製造法の概要	
製剤調達法	協和発酵キリン(株)より無償提供
剤型	注射剤
製剤規格	品名: グラン®シリンジ 成分・含量: 1バイアル中フィルグラスチムを300μg含有 添加物: ポリゾルベート50、D-マンニトール
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

5

7. 非臨床試験成績
①効力に関する非臨床データ
✓ 骨髄幹細胞を動員(マウス i.p.) ✓ 神経細胞死を直接抑制(マウス i.p.) ✓ 炎症性サイトカイン発現を抑制(ラット i.v.) ✓ オリゴデンドロサイト細胞死を抑制(ラット i.v.) ✓ 血管新生を促進(ラット i.v.)

6

7. 非臨床試験成績

②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	マウス・ラット(経口、静注、腹腔内、皮下)、サル(静注)においていずれもLD ₅₀ は3,000μg/kg以上である。
反復投与毒性試験	●ラット4週(静注・皮下)・13週(静注)投与における無影響量は、1μg/kg/日である。10μg/kg/日以上で後肢骨骨内膜の骨吸収・骨新生、Al-P上昇、脾臓重量の増加等が認められたが、4週・13週(静注)投与試験において休薬により回復した。 ●サル4週・13週(静注)投与における無影響量は、それぞれ10μg/kg/日、1μg/kg/日である。4週1,000μg/kg/日投与で急激な白血球数の増加(投与前値の15~28倍)に起因すると思われる脳出血を伴う死亡が認められたが、13週100μg/kg/日では認められていない。また、それぞれの影響量において骨髄での赤芽球系細胞の減少、脾臓の腫大等を認めたが、13週投与試験において休薬により回復した。 ●幼若ラットの結果は成熟ラットと同様であり、薬理作用及び毒性所見に差は認められていない。
遺伝毒性試験	変異原性試験(復帰突然変異、染色体異常及び小核)で異常所見は認められていない。
発がん性試験	実施していない。
生殖発生毒性試験	ラット(静注)妊娠前・妊娠初期、器官形成期投与では、親動物の生殖能力、胎仔、出生仔の無影響量はいずれも500μg/kg/日以上である。周産期・授乳期投与では、母動物の生殖能力、出生仔の無影響量はそれぞれ100μg/kg/日以上、4μg/kg/日であり、20μg/kg/日以上で出生仔の発育抑制が認められた。また、ウサギ(静注)器官形成期投与では、母動物の生殖能力、胎仔の無影響量は20μg/kg/日、5μg/kg/日であり、80μg/kg/日で母動物の泌尿生殖器出血を伴う流産、20μg/kg/日以上で生存胎仔数の減少が認められた。いずれの試験においても催奇形作用は認められなかった。

7

8. 先行臨床試験成績

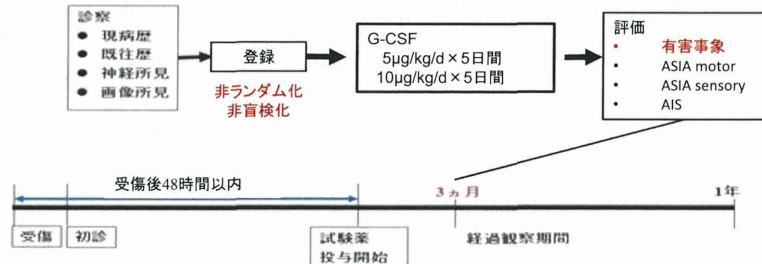
①自験データ

Eur Spine J 2012; 21(24):2087
DOI: 10.1007/s00381-012-1014-2

Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor for acute spinal cord injury: a phase I/IIa clinical trial

Hiroshi Takahashi · Masashi Yamazaki · Akiko Okawa · Tetsuki Sakuma ·
Kai Kato · Mitsuru Hashimoto · Kazuki Hayashi · Takao Furuya ·
Takashi Fujimori · Junko Katsuda · Tomonori Yamamoto · Takanori Shimizu ·
Tomohiro Miyashita · Ryo Kadoya · Masayuki Hashimoto · Yumiko Ito ·
Kazuhito Takahashi · Masao Koda

Takahashi Eur Spine J 2012



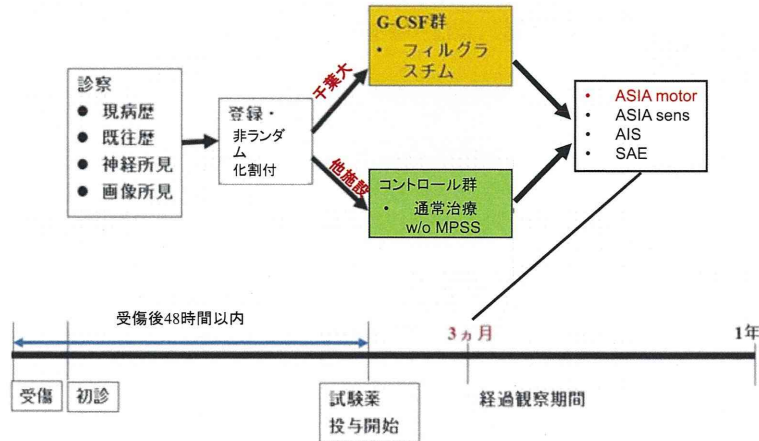
結果(5μg/kg/d 5例、10μg/kg/d 11例): No SAE

8

8. 先行臨床試験成績

① 自験データ

早期フェーズⅡ：多施設前向き・非ランダム化・非盲検比較試験

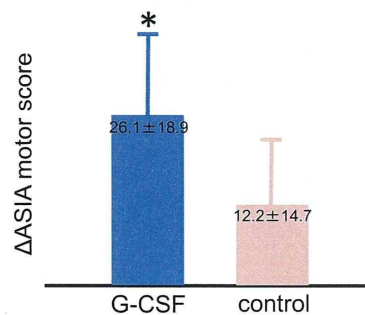


9

Results of 1y f/u

Spine
Cervical Spine
A Multicenter Prospective Nonrandomized 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 1 Year
Inada, *Spine*, 2014



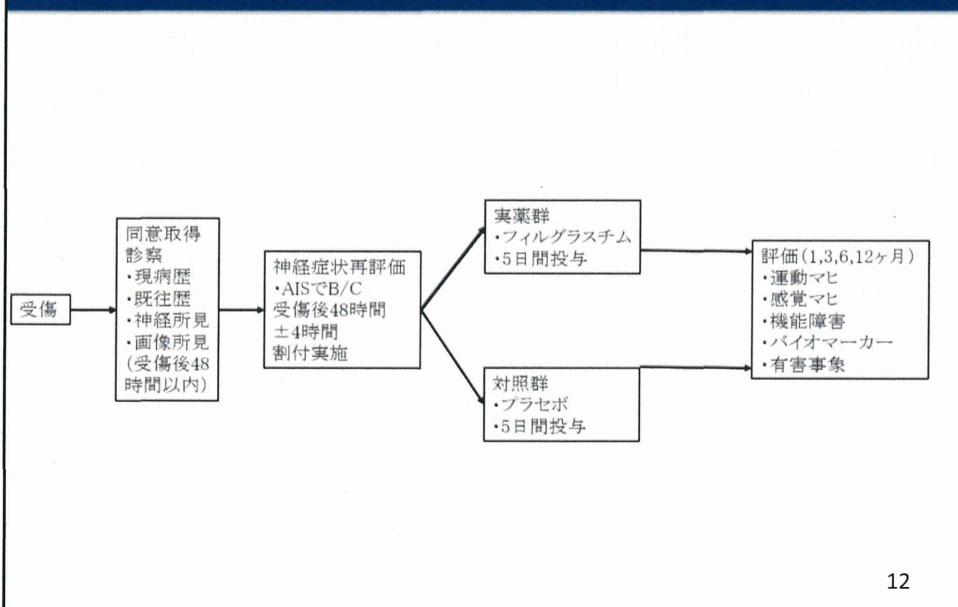
10

9. 臨床試験の概要

目的	急性脊髄損傷に対するG-SCFを用いた神経保護療法を確立する
試験デザイン	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験
対象	頸髄損傷患者(重度不全麻痺)
主要エンドポイント	投与後3ヶ月のASIA運動score変化量
副次エンドポイント	①投与後6ヶ月間および12ヶ月時点でのASIA 運動scoreの変化量 ②投与後3ヶ月、6ヶ月および12ヶ月時点でのASIA 痛覚scoreの変化量 ③投与後3ヶ月、6ヶ月および12ヶ月時点の機能障害をAIS分類5段階で評価 ④レスポnderの割合 ⑤神経学的損傷高位 (neurological level of injury: NLI) ⑥Spinal cord independence measure (SCIM) ⑦EQ-5D ⑧有害事象(副作用)

2014/10/22時点資料より、変更 11

試験デザイン



12

組織体制

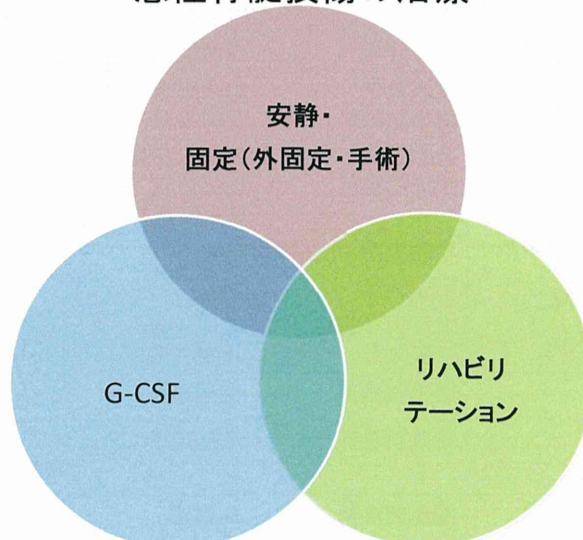
試験調整医師	整形外科	高橋和久
試験責任医師	整形外科	國府田正雄
プロジェクト調整委員会	筑波大学 臨床試験部	山崎正志 花岡英紀
プロジェクト調整事務局	整形外科 臨床試験部	國府田正雄、古矢文雄 佐藤喬俊、永井榮一、黄野麻子、 種村菜奈枝、國信亜美
試験薬提供者	協和発酵キリン株式会社	
効果安全性評価委員会	群馬大学 北里大学病院 千葉大学	林邦彦 宮城正行 中世古知昭
モニタリング	臨床試験部	藤居靖久
症例登録センター データマネジメント	臨床試験部	花輪道子 (Medidata社Rave使用)
統計解析	臨床試験部	高橋翔
監査	ACRONET	13

医療行政・規制当局対応状況

- 先進医療実施届出書提出
- 先進医療 事前相談 2013年7月12日
- 先進医療 事前相談(2回目) 2014年1月9日
- PMDA 対面助言 2014年6月23日
- PMDA フォローアップ面談 2014年9月17日
- 医師会 事前ヒアリング 2014年9月26日
- 医師会 B申請書類提出 2014年10月15日
- 医師会 B申請ヒアリング 2014年11月14日

製品化(標準治療化)イメージ

急性脊髄損傷の治療



2014/10/22時点資料より、新規作成 15

10. 引受企業・国際展開状況

企業名・役割	治験薬提供者 協和発酵キリン(株)
利益相反関係	- 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(早期探索的・国際水準臨床研究事業) - 先進医療開発推進経費(病院内) (日本医師会治験促進センター治験推進研究事業 申請中)
展開国・承認状況等	なし

16

CCRC1205

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
(先進医療B)

プロジェクト責任者

呼吸器外科(免疫細胞医学) 教授 本橋 新一郎

プロジェクトマネージャー

臨床試験部

永井 榮一 黄野 麻子

2014年11月18日

1

1. 基本情報	
プロジェクトの テーマ	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(先進医療B)
責任者	(所属) 呼吸器外科(免疫細胞医学) 教授 (氏名) 本橋新一郎
対象疾患	非小細胞肺癌
2. 開発トラック	
先進医療B→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	抗腫瘍効果
開発の意義	①他に有効な治療法がない、②高い効果の期待
優先審査	非該当

2