

4. 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 試験開始		2014.8 25/35例 登録中	2016.12 試験終了
厚労省大臣告知				↑ 2012.1.1			
先進医療専門家会議			↑	2011.12.15			
高度医療評価会議			↑	2011.9.28			
照会・回答対応			↑	2011.8～9			
資料受理			↑	2011.8.12			
厚労省訪問			↑	2011.7.29			
厚労省へ提出			↑	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		↑					

5. 知財権の確保状況

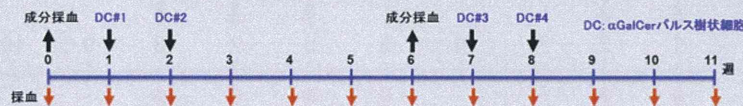
特許の有無	有 ※特許満了日:2012年4月28日(日本) 【発明の名称】新規スフィンゴ糖脂質およびその使用 【出願日】 1992年4月28日(国際出願) 【出願番号】 PCT/JP92/00561 【出願国】 日本、米国、EU他
-------	---

6. 製剤／製造法の概要

製剤調達法	千葉大学医学部附属病院未来開拓センターに設置された細胞調製施設にて自己末梢血より調製
剤型	注射剤
製剤規格	【品名】α-Galactosylceramide/パルス樹状細胞 【成分・含量】 1×10^9 個/ m^2 /回 自己末梢血単核球由来培養細胞を含む 【添加物】アルブミン添加生理食塩水 【外観・形状】プラボトルに入った淡黄色の液体
治験薬GMP／QMS	治験薬GMP準拠 院内CPCで製造
再生医療等製品	自家
生物由来原料	該当せず

7. 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研究
- 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 $p=0.0011$)。

5

8. 非臨床試験資料整備状況

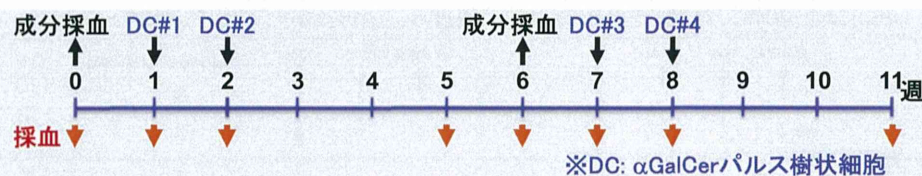
効力薬理 (作用機序)	α-GalCerを提示させた樹状細胞を静脈内投与すると、体内NKT細胞が強力に活性化され、直接および間接的な抗腫瘍効果を発揮する。 ▲作用概念図
毒性試験	KRN7000の肝毒性 ・α-GalCerをマウスに腹腔内投与すると、肝臓及び脾臓のNKT細胞は消失し、これはday 1にアポトーシスが生じたことによると考えられた。 ・同時に肝臓のリンパ球に対するNKTの細胞傷害活性も消失した。 ・NKT細胞の数及び機能的な変化と共に、トランスアミナーゼの上昇及び組織学的に肝障害が観察され、その後、NKT細胞の数及び機能はday 3~day 7に上昇し続けた。 ・肝臓(及び脾臓)NKT細胞で観察された反応は胸腺のNKT細胞では観察されなかった。 ・これらの反応は、β2-ミクログロブリン欠損及びCD1d欠損マウスのようなNKT欠損マウスでは観察されなかった。
薬物動態	Nieda, M. (Blood, 2004)らによれば、α-GalCerパルス樹状細胞の静脈内投与直後より、すべての樹状細胞は肺へと分布し、4から6時間後には肝臓及び脾臓に出現してくる。24時間後には投与された細胞のほとんどは肺から肝臓もしくは脾臓に移動し、ごく僅かの細胞は骨髄に移動する。

6

9. 臨床試験の概要 ①

【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αGalCer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～2016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、免疫発生学の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

7

9. 臨床試験の概要 ②

PMDAとの相談	- 再生医療等製品の品質および非臨床安全性について今年度中に相談予定。 2014年9月より富士ソフト(株)再生医療研究部から研究員を受け入れ、相談準備開始。
疾患レジストリ/症例集積	- 附属病院、附属病院未来開拓センター、呼吸器病態外科学、免疫発生学の各ホームページに掲載し、被験者を募集。 - 本院で進行・再発肺癌を最も取り扱う臨床腫瘍部、呼吸器内科、呼吸器外科へは直接説明会等で周知。 - 近隣の関連病院へは定期的に説明会を実施し、患者紹介を依頼。 - 外来に免疫療法外来のポスター掲示。
EDCシステム	DATATRACK ONE (DATATRAK)

8

臨床試験の概要 ③

試験の準備状況		すでに先進医療として開始済み		
試験の進捗状況/成績		下表参照		
試験終了までの見通し		予定登録数より若干遅れた症例登録となり、期間内での登録完了が困難と考えているが、2014年度末までには予定症例数の登録を完了する予定である。(期間延長申請中)		

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

SD,安定; PD,増悪; PR,部分奏功

9

SD,安定; PD,増悪; PR,部分奏功

9

臨床試験の概要 ④ 研究組織

主任研究者	免疫細胞医学	本橋 新一郎
試験責任医師	呼吸器病態外科学	吉野 一郎
試験調整委員会	免疫細胞医学 臨床試験部 免疫発生学	本橋新一郎 花岡 英紀 中山 俊憲
細胞治療効果安全性評価委員会	先端化学療法学 耳鼻咽喉科学 先端気道アレルギー学	滝口 裕一 岡本 美孝 平原 潔
適格基準判定委員会	免疫細胞医学 呼吸器内科 耳鼻咽喉科学	本橋新一郎 坂尾誠一郎 櫻井 大樹
細胞調製・薬事アドバイザー委員会	東京大学医科学研究所附属病院医療安全管理部	長村 文孝
細胞調製	免疫発生学	藤川 陽
品質管理	免疫細胞医学	本橋 新一郎
モニタリング	臨床試験部 モニタリング部門	
データセンター及びデータマネジメント	臨床試験部	花岡 英紀
統計解析	臨床試験部	佐藤 泰憲
監査	臨床試験部 監査部門	

10

10. 引受企業・国際展開状況

企業名・役割	富士ソフト株式会社・薬事戦略相談におけるアドバイザー、細胞調製委託
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 - 先進医療開発推進経費(病院内)
展開国・承認状況等	無し

11

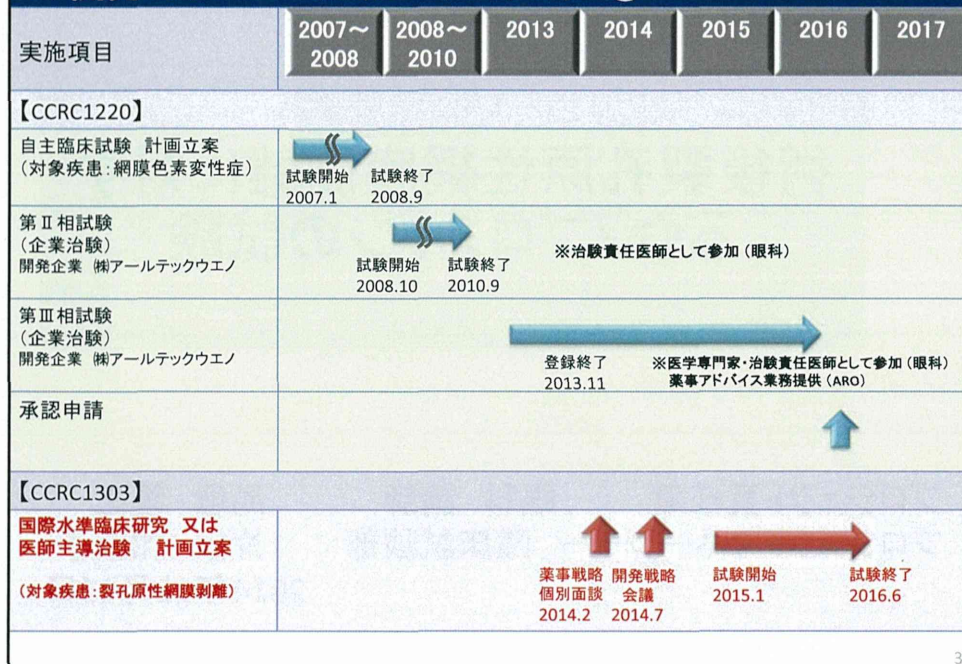
CCRC1303

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 眼科 講師 馬場 隆之
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. 基本情報	
プロジェクトの テーマ	術後裂孔原性網膜剥離に対するウノプロストンの試験
責任者	(所属)千葉大学医学部附属病院 眼科 (氏名)馬場 隆之
対象疾患	裂孔原性網膜剥離
2. 開発トラック	
自主臨床試験又は医師主導治験→企業治験→薬事承認	
3. 開発コンセプト	
区分	医薬品(製造販売承認(適応拡大))
想定される治療 学的ポジション	術後裂孔原性網膜剥離患者の視機能の向上
開発の意義	生活の質向上

4. 開発スケジュール(ロードマップ) ①



4. 開発スケジュール(ロードマップ) ②

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(黄斑剥離を含む裂孔原性網膜剥離)

国際水準臨床研究
又は
医師主導治験

【POC試験(I/Ⅱ相)】

- ・プラセボ対照二重盲検試験
- ・2015/1～2016/9
- ・30例
- ・小数視力の変化量

対象集団
評価項目 検討

企業治験

【検証的試験(Ⅲ相)】

- ・プラセボ対照二重盲検試験
- ・2017/9～

薬事承認申請

当該試験における

選択基準:術前矯正視力0.3以下

剥離1週間以内、硝子体手術

除外基準:重度の白内障、黄斑変性等

予想される有害事象:眼表面刺激症状

欧米での現状

薬事承認	米国	無
	欧州	無
ガイドライン記載		無
進行中の臨床試験		無

5. 知財権の確保状況

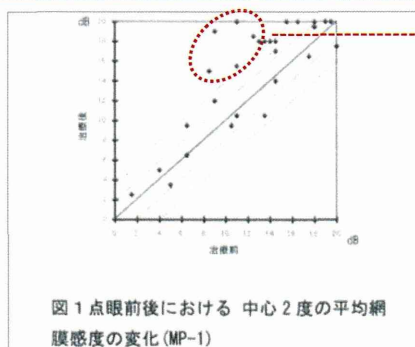
特許の有無	基礎知財は、アールテックウエノが確保 ✓ 視神経障害改善薬 ✓ METHOD AND OPHTHALMIC COMPOSITION FOR TREATING RETINAL DISEASE ※臨床試験により、新規用途が見いだされれば、当該特許に係る知財は、本院に帰属する (ただし、アールテックウエノの秘密情報を用いて見出した場合は、本院とアールテックウエノの共有となる)
-------	--

6. 製剤／製造法の概要

製剤調達法	試験薬、プラセボ薬ともに(株)アールテックウエノより提供
剤型	点眼剤
製剤規格	イソプロピル ウノプロストン1.5mg/mL 10mL充填水性点眼液

7. 先行臨床試験成績 自験データ(CCRC1220)

対象	網膜色素変性患者
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% UF-021 1日2回、1回2滴 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の符号順位和検定、 $p=0.0099$)



感度改善例

引用:「網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する調査研究
4. 網膜色素変性におけるウノプロストン点眼による黄斑部視機能の保護効果とその背景の検討」
平松彩子, 菅原岳史, 山本修一
網膜脈絡膜・視神経萎縮症に関する研究 平成20年度 総括・分担研究報告書(3年計画の1年目). 2009;18-20. (9-952)

7. 先行臨床試験成績 他者データ（国内外）

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 (治験依頼者 (株)アールテックウエノ)
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

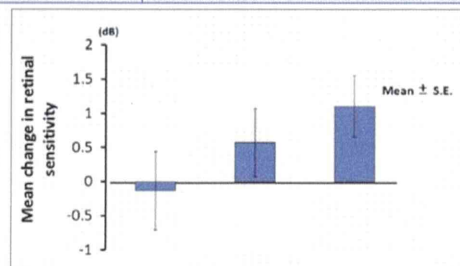


Fig. 2 Dose-response change in mean retinal sensitivity of the central 2 determined by MP-1 at 24 weeks or at the time of discontinuation in the three groups

引用: Shuichi Yamamoto et al., Ophthalmol Ther 2012

8. 非臨床試験資料整備状況

効力に関する非臨床データ: 網膜色素変性症

2001年 UF-021のBK-channel(maxi-K channel)開口活性化作用発見
(Thieme H, et al. 2001)

2007年 網膜脈絡膜血流量増加作用による神経細胞保護作用の報告
(Cuppoletti J, et al. 2007)



網膜色素変性症

遺伝子異常により、杆体細胞変性

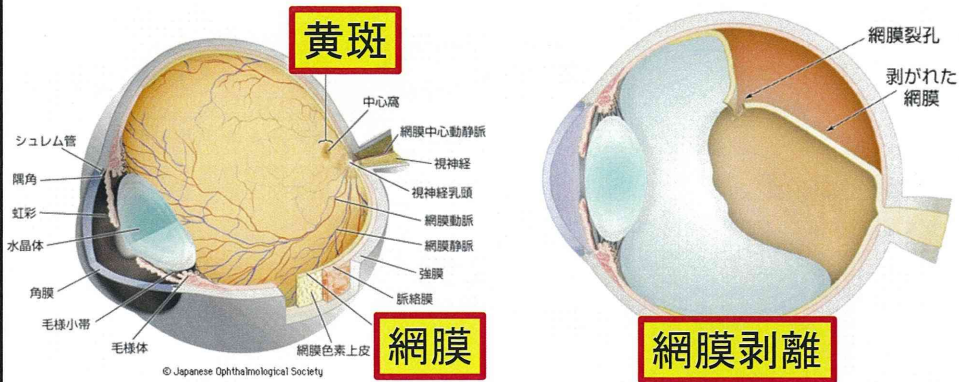


二次的な障害を受け錐体細胞 細胞死

網膜色素変性晩期における脈絡膜循環の改善や保持は残された錐体細胞や杆体細胞を維持する新しい治療法になると考案

8. 非臨床試験資料整備状況 ①

効力に関する非臨床データ：網膜剥離



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：網膜剥離

