

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

# 平成30年度 成果報告会

革新的医療技術創出拠点  
過去から未来 新たなステージへ

ポスター集

千葉大学医学部附属病院



### 医師主導治験

日本医療研究開発機構 革新的医療技術創出拠点プロジェクト



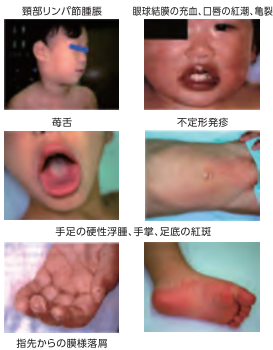
難病の新しい治療法を千葉から世界へ——  
Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

## 重症川崎病に対するシクロスポリンの医師主導治験（適応拡大）

プロジェクト責任者／羽田 明 千葉大学医学部附属病院 公衆衛生学 教授

### 疾患概要

#### 川崎病の急性期症状



#### 川崎病患者は年々増加している

- 2013年 15,696人 (男:9,044人 女:6,652人)
- 2014年 15,979人 (男:9,097人 女:6,882人)

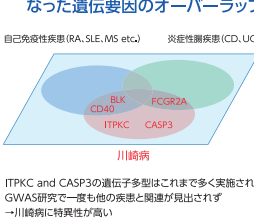
0-4歳人口10万対308.5 (史上第1位)

第23回川崎病全国調査成績 (2015)

#### 先行臨床試験成績 (自験データ)

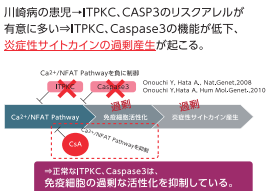
巨大冠動脈瘤 (直径8mm以上の瘤) は、ここ10年で毎年30-50名の発生があり減少していない。毎年数名の死亡例がある状況である。

#### ゲノムワイド研究から明らかとなった遺伝要因のオーバーラップ

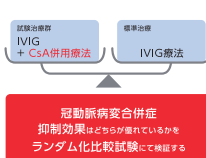


### 試験概要

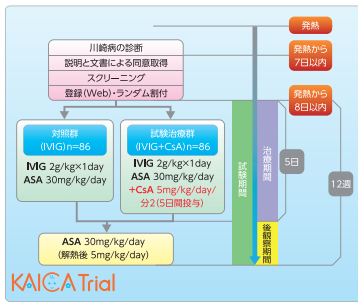
#### シクロスポリンAが川崎病の炎症を抑制する可能性が示唆された



#### 重症 (小林リスクスコア5点以上) 川崎病患児に対する初期治療として



#### 本治験のデザイン



#### 選択基準

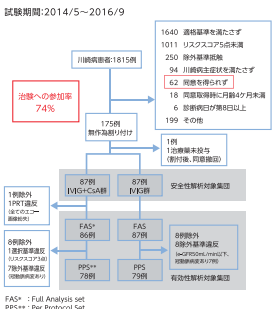
- 1) 川崎病診断基準改訂第5版に準拠する意見  
7歳未満症例のうち5歳未満の重症川崎病と診断する  
●5日以上に続く発熱 (ただし、治療により5日未満で解熱した場合も含む)  
●四肢末端結核の充血  
●口唇、口蓋裂口唇の紅腫、いちご舌、口腔咽頭結核のびまん性充血  
●皮下出血疹  
●四肢末梢の変化 (急性期) 手足の硬性浮腫、掌蹠皸癬の紅腫、(亜急性期) 指先からの脱皮脱落  
●急性期における炎症性マーカーの測定  
ただし、6歳未満の5歳未満の患児が認められなくても、参考事項などにより川崎病と診断できるものも認めし治療対象とする。
- 2) リスクスコア5点以上の重症川崎病患児  
小林らの作成したリスクスコア (5項目の血液検査結果、2項目の観察者評価) の各項目の重症化リスクスコアの点数とする。なお、リスクスコアは文献<sup>(8)</sup>に従い、血液検査値(異常値)の範囲内の最悪値を採用する。  
リスクスコア (小林スコア)
- 3) 研究期間中に年齢4ヶ月以上の患児  
4) 診断日が第7病日以内の患児 (第1病日は発熱した日)  
5) 本人又は保護者から同意による同意が得られている患児

### 進捗状況

#### 実施医療機関



#### 被験者の内訳



#### 成果

① CsAによる強化療法は安全。冠動脈病変抑制効果は標準治療を上回った (14% vs 31%)。  
② CsA強化療法における解熱率が有意に高く、有意な患者の出発時期には差がなかった。  
③ CsAの冠動脈病変抑制効果が実証されたことにより、ゲノム医学研究の進展に基づく仮説が正しいことも裏付けられた。

※本試験の結果は、英国医学雑誌The Lancetに受理された。

1次評価項目：試験期間中 (3ヶ月間) の冠動脈病変有病率	IVIG + CsA	IVIG	p値	95%CI
冠動脈病変の患者割合	14%	31%	p=0.010	0.46 (0.26-0.85)
2次評価項目				
初回治療への不応率	17%	37%	p=0.004	0.49 (0.29-0.82)
安全性評価項目				
重大な有害事象の割合	9%	7%	p=0.78	

川崎病の新たな治療法となるシクロスポリンは高価な薬剤ではなく、少量の持続的投与で5日間服用するのみ、小児にやさしい強化治療法であり、この治療による入院期間の延長は必要としない。現在、適応症追加に向けた薬事承認申請を準備している。

# 急性脊髄損傷に対する G-CSF を用いた試験

医師主導治験

日本医療研究開発機構 革新的医療技術創出拠点プロジェクト



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

## 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/大鳥精司 千葉大学医学部附属病院 整形外科 教授



### 疾患概要

#### 脊髄損傷の病態

##### 急性期(受傷～2-3日以内程度)

- 物理的破壊
- 生体反応による組織障害拡大 (出血・浮腫・虚血・炎症性細胞浸潤・炎症性サイトカイン上昇・神経細胞死)

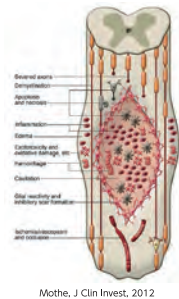
##### 亜急性期(～2週程度)

- 空洞形成

##### 慢性期

- 瘢痕形成

治療介入  
組織障害の拡大を防止  
= 神経保護療法



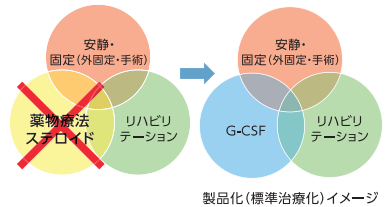
Mothe, J Clin Invest. 2012

#### メチルプレドニゾンコハクエステルナトリウム

- 現在、唯一臨床使用されている薬剤
- 近年、その効果を疑問視する報告が多数 (Hurlbert, J Neurosurg, 2000) (Pointilart, Spinal Cord, 2000) (Pollard, Spine, 2003)
- 呼吸器、消化器系の副作用が高率に発生 (Matsumoto, Spine, 2001)

米国神経外科学会ガイドライン(2013)  
「使用を推奨しない」

#### 脊髄損傷の治療法

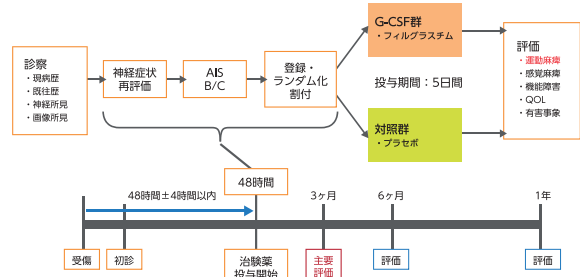


製品化(標準治療化)イメージ

### 試験概要

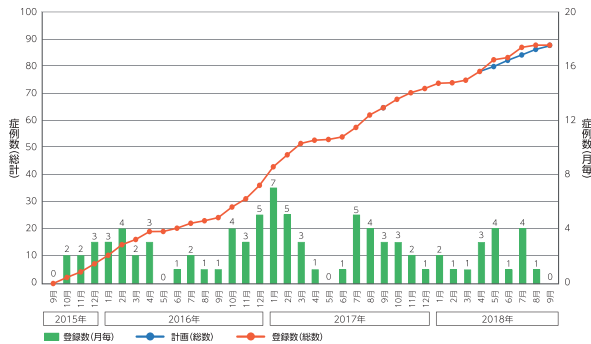
目的	急性脊髄損傷に対するG-CSFを用いた神経保護療法を確立する
試験デザイン	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験
対象	頸髄損傷患者(重度不全麻痺)
治療薬	フィルグラステム(遺伝子組換え)
主要エンドポイント	投与後3ヶ月のASIA運動score変化量
副次エンドポイント	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 投与後6ヶ月間および12ヶ月時点でのASIA 運動scoreの変化量</li> <li>② 投与後3ヶ月、6ヶ月および12ヶ月時点でのASIA 痛覚scoreの変化量</li> <li>③ 投与後3ヶ月、6ヶ月および12ヶ月時点の機能障害をAIS分類5段階で評価</li> <li>④ レスポンダーの割合</li> <li>⑤ 神経学的損傷高位 (neurological level of injury: NLI)</li> <li>⑥ Spinal cord independence measure (SCIM)</li> <li>⑦ EQ-5D</li> <li>⑧ 有害事象</li> </ul>

#### 試験デザイン

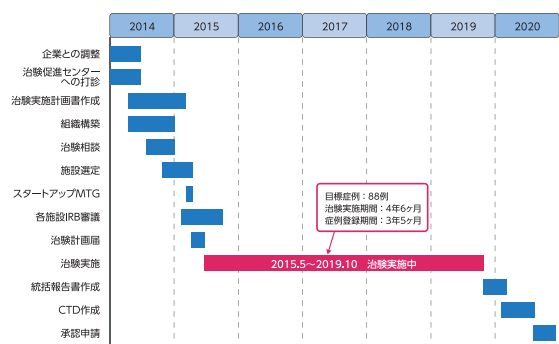


### 進捗状況

#### 登録状況 2018年9月30日に症例登録が終了しました。(88/88例)



#### 開発スケジュール(ロードマップ)



問い合わせ先 調整事務局 小澤 TEL.043-222-1206 FAX.043-221-0005  
E-mail G-SPIRIT@ml.chiba-u.jp





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

## 重粒子治療：局所進行膵癌、直腸癌術後再発、高リスク前立腺癌

プロジェクト責任者／鎌田 正 放射線医学総合研究所 臨床研究クラスタ クラスタ長

### 疾患概要

#### ■ 膵癌

治療切除の対象となる切除可能膵癌は全体の10-20%にすぎず、多くは隣接する大血管、隣外神経叢、他臓器に浸潤し、あるいは遠隔転移を有することから切除不能として診断される。切除不能膵癌のうち、遠隔転移のない局所進行膵癌に対しては化学療法あるいは化学放射線治療が行われるが、確実な効果を有するものはなく、その予後は極めて不良である。  
本試験では、局所進行膵癌に対するGEM併用療法について、2年生存割合について多施設共同でその治療効果および安全性の評価を目指すものである。

#### ■ 直腸癌術後再発

直腸癌の局所再発率は、術式や手術操作の改良により近年低下してきているが、現在でも手術後約10-33%に再発は見られている。  
直腸癌局所再発に対しては外科治療が第一選択であるが、適応になる症例は少なく、放射線治療が選択されることが多い。放射線治療の成績は未だ満足されるものではなく、副作用が軽微で局所制御効果の高い治療が望まれた。  
本試験では、直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療について、3年生存率について多施設共同でその治療効果および安全性の評価を目指すものである。

#### ■ 前立腺癌

前立腺癌は重粒子線や陽子線といった荷電粒子線治療の対象疾患の中でも最も多くの症例数が治療されてきた疾患である。高リスク前立腺癌に対する標準治療としては前立腺全摘術、ホルモン療法併用X線治療、ホルモン療法併用X線治療+小線源療法などがある。いずれも広く適応されており、治療成績にも明らかな優劣はない。  
本試験では、多施設共同で前向きに臨床試験を実施し、特に非再発生存率において、他の放射線治療の成績を統計学的に優位なレベルで上回ることを明らかにするための臨床試験である。

### 試験概要

#### ■ 膵癌(先進医療B)

試験概要・目的	局所進行膵癌症例を対象に、GEM併用重粒子治療の有効性安全性の他施設共同試験を行い、安全性と有効性を評価する
主要評価項目	2年生存率
試験治療方法	1日1回4.6Gy (RBE)、総線量55.2Gy(RBE)を照射する。ゲムシタピンは1回1000mg/m2を週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。
目標症例数	82例
試験実施期間	2016/10/1から7年(登録期間5年間)

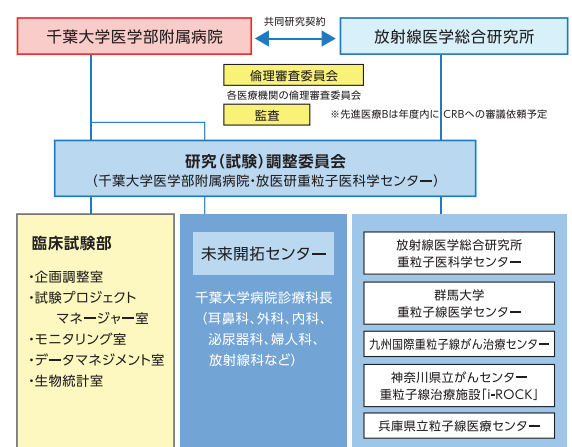
#### ■ 前立腺癌

試験概要・目的	局所限局性前立腺癌高リスク症例に対する重粒子線治療の有効性を評価する
主要評価項目	5年生化学的無再発生存率
試験治療方法	1日1回4.3Gy(RBE)で合計12回、総線量51.6Gy(RBE)の重粒子線治療を施行す
目標症例数	156例
試験実施期間	2017/1/1から7年6ヶ月(登録期間2年6ヶ月間)

#### ■ 直腸癌術後再発(先進医療B)

試験概要・目的	直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療の有効性と安全性を評価する
主要評価項目	3年生存率
試験治療方法	1日1回4.6Gy (RBE)、2週間で6-8回を原則とし、合計16回、総線量73.6Gy (RBE)の重粒子線治療を施行する
目標症例数	32例
試験実施期間	2018/6/1から5年(登録期間2年間)

#### ■ 実施体制



登録状況 (2019/1/7現在)	実施施設数	進捗概要
膵癌：24例	4施設	2018年9月に登録期間3年延長(先進医療Bとして実施中)
直腸癌再発：5例	5施設	2018年11月に全施設試験開始(先進医療Bとして実施中)
前立腺癌：109例	4施設	2018年4月に保険収載となり、臨床研究として実施中



# iPS-NKT 細胞を用いたがん免疫療法

医師主導治験

日本医療研究開発機構 革新的医療技術創出拠点プロジェクト



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

## iPS-NKT細胞を用いたがん免疫療法

プロジェクト責任者／古関 明彦 理化学研究所 統合生命医科学研究センター 免疫器官形成研究グループ ディレクター

### 疾患概要

#### ■ 頭頸部癌

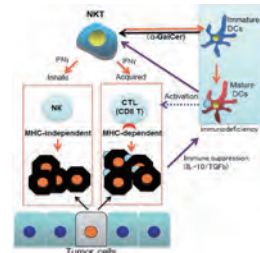
- 進行期の頭頸部扁平上皮癌に対する標準治療は、放射線・抗癌剤・手術療法の3者併用療法である。
- 各治療法の進歩により局所制御率は大きく改善したが、治療後の機能や形態の保持が困難な症例も多く、患者のQOLは治療により大きく低下する。
- 局所制御率は改善する一方で遠隔転移の制御は困難であり、予後の改善を妨げている。

#### ■ 原発性肺癌

- 全がん死亡の中で死者数第1位：77,500人(2018年予測値)
- 小細胞肺癌を除いた非小細胞肺癌は肺癌全体の8割以上を占め、多様な組織型(腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌等)を有するが、治療方針は共通
- 根治切除不能な進行期(臨床病期 IIIA~IV期)では化学療法が中心
- 切除不能進行期肺癌の予後は極めて不良：生存期間中央値(MST)1~1.5年
- 切除不能進行期肺癌に対する2次治療後のMST：6~12ヶ月

#### ■ NKT細胞

- 全てのヒトに共通のT細胞受容体を発現し、抗原提示細胞のCD1d分子を認識
- CD1dには多型がないため、HLA拘束性がないNKT細胞活性化により、自然免疫系及び獲得免疫系共に活性化するアジュバント活性を介して強い抗腫瘍活性を発揮
- 担癌状態ではNKT細胞数減少及び機能不全を認め、高機能のNKT細胞を補充することが重要

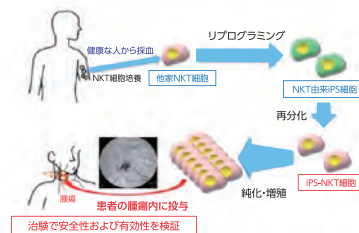


### 試験概要

#### ■ 頭頸部扁平上皮癌に対するiPS細胞由来NKT細胞を用いた免疫細胞療法

開発試験物	ヒト他家iPS細胞由来NKT細胞
対象疾患	進行期頭頸部扁平上皮癌(将来的には進行期非小細胞肺癌)
開発の最終目標	薬事承認
プロジェクトの出口	Phase I 試験を終了し、他家iPS-NKT細胞投与の安全性を確認する
現時点での到達点	GLP非臨床試験：単回投与毒性試験 終了、造腫瘍性試験 実施中、動態試験 実施中 臨床用iPS取得のための採血を終了(生物由来原料基準適合) iPS-NKT細胞 Phase I 試験(医師主導治験)のPMDA再生医療等製品戦略相談 対面助言を終了
作用機序	活性化NKT細胞による直接の抗腫瘍効果 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	進行期頭頸部扁平上皮癌標準治療後の追加治療

#### ■ iPS-NKT細胞による頭頸部がん治療法開発



### 進捗状況

	平成28年	平成29年	平成30年	平成31年
製造	体制整備	品質・製造評価	SOP設備	製剤規格検討 → iPS-NKT HV#2 GMP製造
非臨床試験	がんモデル作製	薬効評価	造腫瘍性試験 一般毒性試験	動態試験
治験	PMDA相談	輸送・安全試験	治療プロトコル案検討	PMDA相談 → 治験届提出



千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先

担当PL 佐野 TEL.043-202-5730 FAX.043-202-5731  
E-mail shuichi\_sano@chiba-u.jp

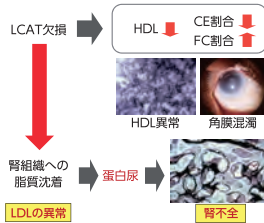


家族性LCAT欠損症患者を対象としたLCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の自家移植に関する臨床試験

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

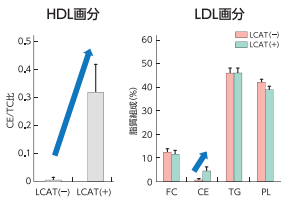
疾患概要と非臨床成績

家族性LCAT欠損症 (FLD) の病態

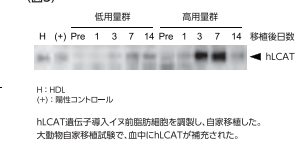


非臨床試験成績

●患者血清へのLCAT添加による脂質異常の改善 (in vitro) (図1)

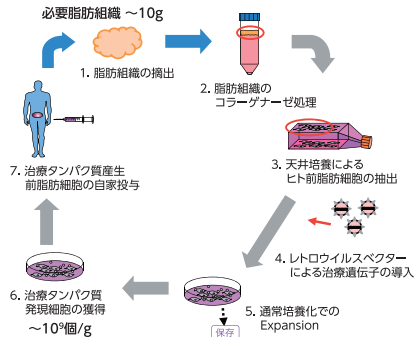


●自家移植による移植用量依存的なhLCATの補充 (図3)



試験概要

脂肪細胞遺伝子治療の概要



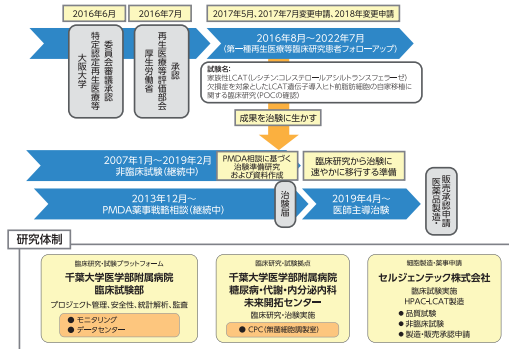
開発試験物	LCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞
対象疾患	家族性LCAT欠損症
開発の最終目標	企業治験・薬事承認
プロジェクトの出口	企業治験・薬事承認
現時点での到達点	<ul style="list-style-type: none"> <li>●品質・工程管理試験 (PMDA対面助言 2018/2/8)</li> <li>●非臨床有効性・安全性試験予備試験 (PMDA対面助言 2018/7/13)</li> <li>●迅速無菌試験法の導入及び製法の変更に伴う、フォローアップ試験を2018年度内に予定</li> <li>●2019年2月15日治験前相談対面助言を予定</li> </ul>
作用機序	遺伝子導入脂肪細胞の自家移植により欠損酵素であるLCATを持続的に血中に補充する
市場での位置づけ	他に有効な治療法がない再生医療等製品

非臨床試験の現状

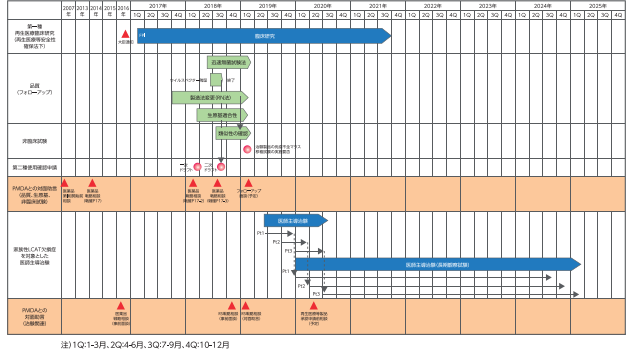
- 1) 試験物製造 (CMP準拠) に関する品質試験・工程管理試験 (PMDA対面助言 2018/2/8)
    - 品質試験・工程管理試験の試験法及び設定についておたわおわ合意
    - 迅速無菌試験法の導入について対応中
    - 製法変更を予定しているため、それに伴う製品の同一性の評価中
  - 2) 薬効薬理試験
    - 患者血清へのLCAT添加試験で脂質異常の改善の検証 (図1参照)
    - LCAT欠損マウスでLCAT補充効果の検証
    - 新規モデルマウス (ApoA1g/LCAT-KO) の作出完了
    - ApoA1g/LCAT-KOで有効性 (コレステロールエステル化、コレステロールエステルの上昇) が確認された (図2参照)、長期有効性試験実施中
  - 3) がん化・体内動態試験 (PMDA対面助言 2018/7/13)
    - 免疫不全マウスへのLCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞移植造腫瘍性試験 (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造腫瘍性投薬試験終了
    - これまでにクロマチン異常は確認されず
    - 移植6か月後の細胞についてクロマチン異常は確認されず
    - 免疫不全マウスへのLCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞移植造腫瘍性試験 (同一種再生医療臨床研究で製造した患者由来細胞を使用) において異常を認めず
  - 4) 安全性薬理・毒性試験 (PMDA対面助言 2018/7/13)
    - マウスにおいて一般毒性試験 (肥満細胞投与)、移植細胞による局所刺激性試験を実施
    - イヌ自家移植試験により、用量反応性確認 (図3参照)
    - 同時に移植動物に異所所産確認せず
  - 5) 第二種使用 (カルテヘン法) に関する情報申請ドラフト提出済み
- 1), 3), 4) に関連して製法の変更に伴う製品の同一性・類似性に関するフォローアップ試験を2018年度内に予定 (合意が得られれば非臨床試験は充足)。

進捗状況

HPAC-LCATの開発ロードマップ



進捗状況



# 子宮体癌の妊孕性温存療法確立を目指したメトホルミンの医師主導治験

医師主導治験

日本医療研究開発機構 革新的医療技術創出拠点プロジェクト



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

## 子宮体癌の妊孕性温存療法確立を目指したメトホルミンの医師主導治験

プロジェクト責任者／三橋 暁 千葉大学医学部附属病院婦人科 准教授

### 疾患概要

#### ■ 子宮体癌と妊孕性温存療法

子宮体癌の患者数はここ20年間で約5倍に増加し、それに伴い妊娠を希望し子宮温存を望む患者も増加している。子宮体癌のリスク因子は肥満、糖尿病、インスリン抵抗性とされ、特に若年層患者では過半数にインスリン抵抗性・耐糖能異常を認める。標準治療は外科手術による子宮摘出術であるが、妊娠希望の場合はプロゲステン療法が行われる。本邦ではプロゲステン療法としてはMPAのみ保険適応がある。MPA療法による寛解率は高いものの、高頻度に再発を認め、長期寛解を維持できるのは45%に過ぎないことが問題である。

#### ■ メトホルミンの有用性・臨床的意義

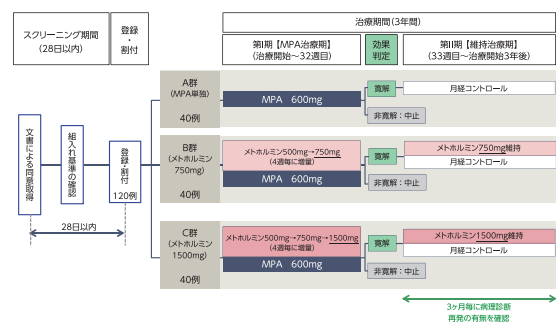
メトホルミンは、肝臓・筋でのインスリン抵抗性改善により血糖・インスリン値降下作用を発揮する2型糖尿病の治療薬である。近年、様々な癌でメトホルミンの発癌予防効果・MAPK/mTOR経路抑制を介した細胞増殖抑制作用などが報告され、子宮体癌患者に対する有用性を認めている。子宮温存を希望する場合、MPA療法による寛解後に再発を認めると子宮摘除以外の選択肢がない。そのため、メトホルミンによる再発防止は非常に臨床的意義が大きい。そこで、安価・安全なメトホルミンの抗悪性腫瘍薬としての効果に着目し、新たな治療法確立を目指す。

### 試験概要

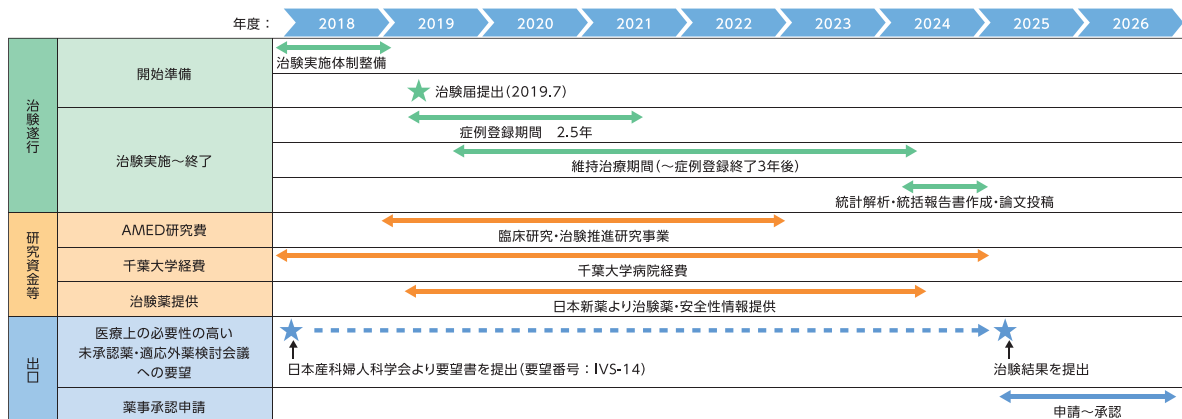
#### ■ 治験の概要

治験課題名	子宮内膜異型増殖症・子宮体癌に対するメドロキシプロゲステロンとメトホルミンの併用妊孕性温存療法の用量反応性試験
目的	子宮内膜異型増殖症及び子宮体癌に対する妊孕性温存療法として、標準治療であるメドロキシプロゲステロン療法にメトホルミンを併用するという新規治療法において、メトホルミンの適切な用量を検討する。副次的に、メトホルミン併用療法の長期有効性・安全性を検討する。
デザイン	多施設共同、3用量群、ランダム化比較試験
フェーズ	第IIIb相試験+長期有効性・安全性試験
治験薬	メトホルミン塩酸塩(商品名: グリコラン錠)
主要評価項目	3年無再発生存割合
副次的評価項目	完全奏効割合、無再発生存期間、インスリン抵抗性・BMI改善割合、有害事象の発生頻度
目標症例数	120例(各群40例)
治験実施期間	症例登録期間 2019年7月1日～2021年12月31日(2.5年) 治験実施期間 2019年7月1日～2024年12月31日(5.5年)
治験施設数	13施設(予定)

#### ■ 治験アウトライン



### 開発ロードマップ



千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先

担当 堀真琴 TEL.043-226-2737 FAX.043-226-2735  
E-Mail makotohori@chiba-u.jp



続発性（二次性）リンパ浮腫患者に対するインドシアニングリーン蛍光リンパ管造影の、  
リンパ浮腫診断ならびにリンパ管-静脈吻合時の有用性についての医師主導治験（第Ⅲ相試験）

医師主導治験

日本医療研究開発機構 革新的医療技術創出拠点プロジェクト



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

続発性（二次性）リンパ浮腫患者に対するインドシアニンググリーン蛍光リンパ管造影の、  
リンパ浮腫診断ならびにリンパ管-静脈吻合時の有用性についての医師主導治験（第Ⅲ相試験）

プロジェクト責任者／三川信之 千葉大学医学部附属病院 形成外科 教授

疾患概要

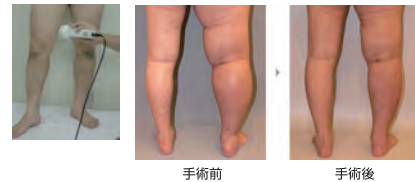
■ リンパ浮腫の現状と標準治療について

四肢続発性リンパ浮腫は、癌手術や放射線治療後に発症する四肢におけるリンパ液の貯留である。リンパ貯留による四肢の増大は、運動機能を低下させ、また蜂窩織炎も頻発し生活の質を大きく低下させる。特に癌治療が進化し癌サバイバーが増加した現在では、治療に次ぐ大きな問題となっている。リンパ浮腫の原因はリンパ機能の低下と考えられており、治療は困難を極める。対処療法としてリンパドレナージ、圧迫療法、複合療法がおこなわれてきたが、依然難治性であり、新たな根本的治療法が求められてきた。

■ 治療課題と本治験について

続発性リンパ浮腫に対する治療法として、本邦を中心にスーパーマイクロサージャリーのテクニックを使用したリンパ管静脈吻合術が広く行われ、インドシアニンググリーン (ICG) がリンパ管の蛍光造影に使用されているが、保険適応となっていない。そこで、ICG蛍光造影によるリンパ浮腫の診断及びリンパ管静脈吻合手術の薬事承認を目指し、本治験を計画した。

リンパ管-静脈吻合手術例

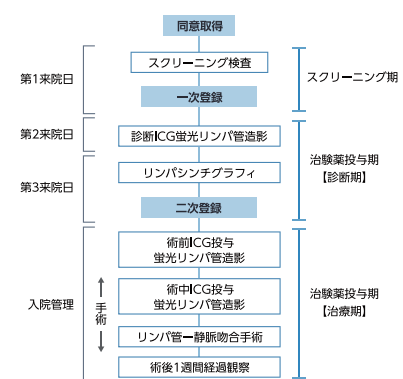


試験概要

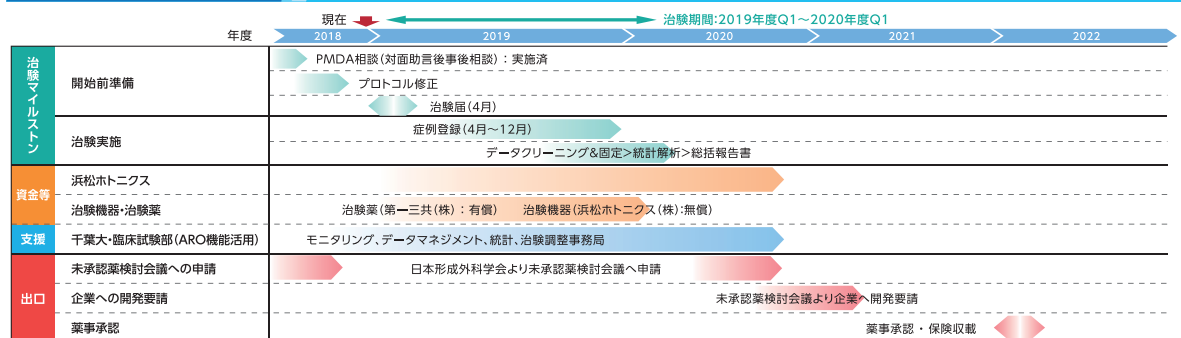
■ 本治験の概要

対象疾患	続発性（二次性）リンパ浮腫（国際リンパ学会の定めるところのステージⅠ～Ⅱのリンパ浮腫患者）
デザイン	多施設共同、オープン、エンドポイント盲検化
フェーズ	臨床第Ⅲ相試験
被験薬	インドシアニンググリーン（商品名：ジアノグリーン/第一三共株式会社）
医療機器	pde-neo赤外線観察カメラシステム（浜松ホトニクス株式会社）
主要評価項目	蛍光リンパ管造影検査に基づき切開した部位でのリンパ管の同定率 ※リンパ管同定における陽性的中率を算定し、画像検査試薬としての有用性を検討する（90%以上の陽性的中率を有用性の目安とする）。
副次的評価項目	◆主要評価項目 蛍光リンパ管造影検査に基づき切開した部位でのリンパ管の同定率 ※リンパ管同定における陽性的中率を算定し、画像検査試薬としての有用性を検討する（90%以上の陽性的中率を有用性の目安とする）。 ◆副次評価項目 【有効性の副次評価項目】 ①リンパシンチグラフィを基準検査とした際のICG蛍光リンパ管造影法のリンパ浮腫診断の感度、特異度 ②同定されたリンパ管の外径、複数本が重なり合っていた場合はその本数ならびにそれぞれの外径、皮膚面からリンパ管までの距離 ③リンパ管静脈吻合術の吻合部の開存の有無を調べる際のICG蛍光リンパ管造影法の有用性 【安全性の副次評価項目】 ICG蛍光リンパ管造影法の安全性
目標症例数	50例
実施期間	2019年3月～2020年3月（被験者登録期間：9ヵ月（2019年3月～12月））
施設数	4施設（千葉大*、横浜市大、岡山大、浜松医大）*千葉大が代表施設

■ 治験アウトライン



進捗状況





# 網膜色素変性患者に対する経皮膚電気刺激治療の実用化研究

医師主導治験

日本医療研究開発機構 革新的医療技術創出拠点プロジェクト



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

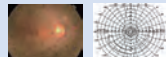
## 網膜色素変性患者に対する経皮膚電気刺激治療の実用化研究

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

#### 網膜外層疾患

##### 網膜色素変性症 (RP)



夜盲で始まる進行性の遺伝性眼底疾患

人口10万人に18.7人(約26,000人)、治療法はない

#### 網膜内層疾患

##### 網膜中心動脈閉塞症 (CRAO)

10万人に対し1.9年間発症、治療法はない

##### 非動脈炎性虚血性視神経症 (NAION)

10万人に対して2~10年間発症、治療法はない

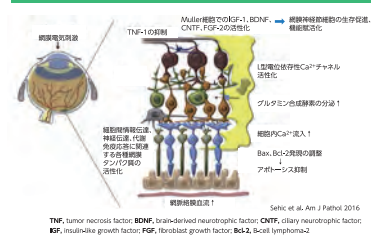
#### 経皮膚電気刺激治療

両眼治療

片眼治療

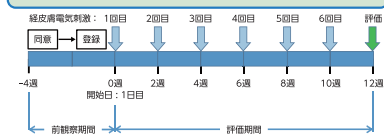
経皮膚電気刺激装置 (rPICO)  
本体重量：550g  
有限会社メイコーとの共同開発

#### 網膜における神経保護、賦活化作用



### 試験概要

RPに対する第II相医師主導治験  
(2018年3月終了)  
単施設、単群、非盲検、10例20眼

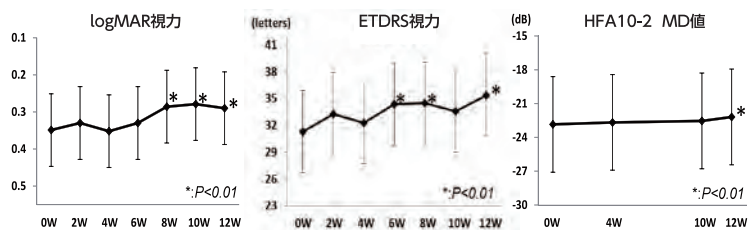


#### 刺激条件(フォスフェン確認)

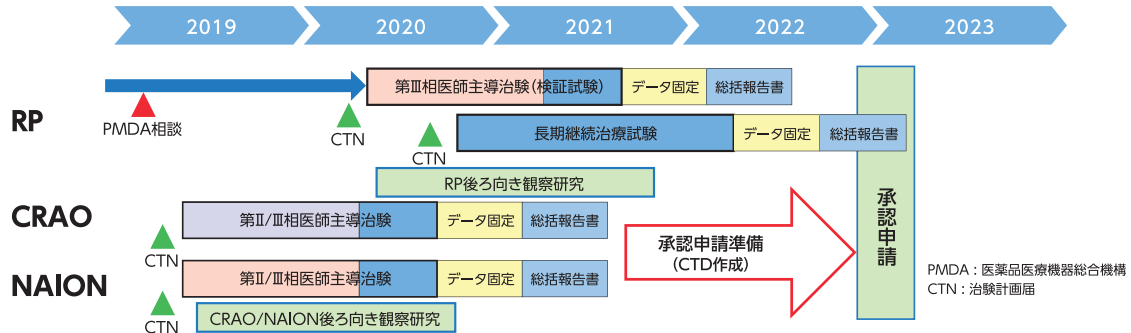
- ・電流強度：1.0 mA
- ・パルス幅：10 ms/相双極性
- ・刺激頻度：20 Hz
- ・刺激時間：30分

#### 治験成績

安全性：重篤な有害事象、関連性有の有害事象及び不具合はなかった。  
有効性：視力の改善及び視野の改善傾向が認められた。



### 進捗状況



千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先

治験事務局 岩瀬、山口 Tel.043-202-5730/043-556-2737

E-mail iwase-talka@chiba-u.jp



日本医療研究開発機構 革新的医療技術創出拠点プロジェクト



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

### 当院における革新的医療技術創出に向けた取り組み

プロジェクト責任者 / 花岡英紀 千葉大学医学部附属病院臨床試験部 部長

#### 拠点の方向性

##### 拠点のミッション

新たな治療法の確立をめざすことを理念とし、科学的、倫理的配慮に基づいて臨床試験を円滑に実施することを目標に掲げる。複数の医師主導治験を同時に遂行する体制を整備し実施すること、若手人材の育成に注力し、臨床試験の成果を社会へ還元することを目指す。

#### ■ 千葉大学ARO拠点としての方向性

■ しっかりとした根拠データに基づく

##### 1. リポジショニング

- ✓ 研究テーマの開発を推進 (G-CSF、シクロスポリンA、メトホルミン)
- ✓ 研究活性化のため、競争原理と研究費支援の充実
- ✓ Device-ODSの観点で新創薬のリポジショニング

■ ネットワーク、連携を強化

##### 3. 革新的医療機器・医療技術

- ✓ 研究テーマの開発を推進 (重粒子線、経皮電気刺激装置、IPS-NKT、新剤アルキル化剤)
- ✓ MedTech/リングセンターを核にしたグループから大企業が医療現場で臨床
- ✓ 異業種間交流で、全く新しい発想から開発シーズを創生

■ 多様な支援経験を活かす

##### 2. 再生医療

- ✓ 研究テーマの開発を推進 (NKT、LCAT、INSUL-CORD)
- ✓ 異業種エキスパートを招聘し、集事相談を充実
- ✓ 異業種エキスパートの養成・輩出

■ 得られた成果を医学・医療の発展に

##### 4. エビデンスに基づいた提言

- ✓ 得られた成果を「ガイドライン」として発信
- ✓ そのための人材をPMDAなどとの交流で養成し、全国に輩出

##### 革新的医療技術創出拠点

難病性疾患をはじめ未だ医療満足度の低い領域に対してあらゆる手法をもって組み、内外の研究機関、企業などから関係者が集まり長期を継続させる「拠」を形成することで、患者さんに対して新しい治療法を創実に発展していく。

##### 病院理念

人間の尊厳と先進医療の調和を目指し、臨床医学の発展と次世代を担う医療人の育成に努める

#### 明日を担う人材の育成

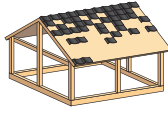
当院では、次世代を担う人材を育成するため2012年より理系修士卒の雇用を開始し、積極的なリクルートにより継続的に採用してきている。

新卒入職者は、初年度の1年間を研修期間とし、2年目に正式配属となる。初年度の研修カリキュラムは、1カ月の座学研修と約3か月間毎のローテートOJT研修(計4カ所)で構成される。OJTを実施する部署は主に、企画調整室、モニタリング室、データマネジメント室、IRB事務局、CRC室である。

2018年度は、臨床試験部在籍の理系修士卒は15名程度である。医師主導治験の支援業務にあたっている。近年は新卒で入職した先輩職員が若手の指導にあたるというサイクルが確立し、「教え-教えられる風土」が定着しつつある。

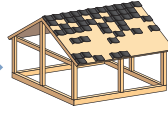
#### ■ 屋根瓦方式の教育・研修

● 2012年



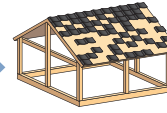
臨床試験部は40名程度。企業出身者が多い。1つのプロジェクトに殆ど全員が関与していた。新卒者の直接指導は40~60代のスタッフが当たっていた。

● 2015年



新卒者の雇用開始から3年経過し、2015年度には3本の医師主導治験を開始した。新卒者の雇用は毎年増加した。企業へ転職する者も出たため新しいキャリアプラン策定を行った。

● 2018年



2018年4月時点で臨床試験部は約100名。うち新卒入職の職員は15名程度。2018年度は約10名の新卒入職者を行った。医療技術専門職(新規職種)として5名を昇格する。3~7年目の理系修士卒卒者が1年目を直接指導するとともに、メンターとしての役割も担う。

キャリアパスとして、医療技術専門職(医療職1)への昇格が可能である。附属病院臨床試験部は医学研究院での講座を持ち、大学院での学位取得が可能(取得者5名、うち臨床試験部スタッフ2名)である。

#### ■ 千葉大学AROで支援している医師主導治験

試験物/疾患【試験】	区分	2014年度	2015年度	2016年度	2017年度	2018年度	2019年度
シロシホリシム/重症川崎病【患児拡大】	薬	■	■	■	■	■	■
G-CSF/急性骨髄性白血病【患児拡大】	薬	■	■	■	■	■	■
エリスロポエチン/骨髄がん治療【患児拡大】	薬	■	■	■	■	■	■
ポドフィロトキシン/PDMS症候群【患児拡大】	薬	■	■	■	■	■	■
経皮電気刺激装置/網膜色素上皮症【新】	機器				■	■	■
SR03799/Welder遺伝子検査【新】	薬				■	■	■
INSUL-CORD/急性GVHD【新】	再生					■	■
経皮電気刺激装置/非動脈硬化性虚血性脳神経【新】	機器					■	■
経皮電気刺激装置/網膜中心動脈閉塞症【新】	機器					■	■
ICG/経眼性リソソドム【患児拡大】	薬				■	■	■
LCAT遺伝子導入創薬/LCAT欠損症【新】	再生					■	■
ドットミッド/子宮体癌【患児拡大】	薬					■	■
PD-1抗体/腫瘍免疫【新】	再生					■	■
経皮電気刺激装置/網膜色素上皮症【新】	機器					■	■

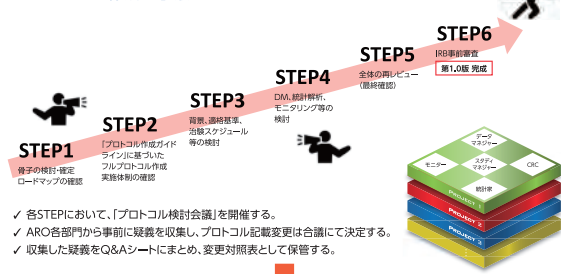
#### ■ 多様な試験内容、支援形態に対応

- ✓ 近年では医療機器、再生医療等製品の開発サイズも増加している。
- ✓ AROとしての実績を積み、拠点外から包括的支援の依頼が増加している。

#### 組織力を活かした支援

人材の充実により組織力が高まり、複数の治験を同時にマネジメントする体制が強化された。その一例として、治験の準備段階において極めて重要なステップとなるプロトコル策定手順をリスク管理の観点に照らして整流化し(下図参照)運用している。各STEPでは関係部門より専門的視点からチェックを行い、STEP会議を実施してより良いプロトコルに仕上げていくフローとなっている。修士卒卒者(3~7年目)のスタディマネージャーを中心とし、現在約10治験の準備を並行して進めている。

#### ■ プロトコル作成の手順



- ✓ 各STEPにおいて、「プロトコル検討会議」を開催する。
- ✓ ARO各部門から事前に疑義を収集し、プロトコル記載変更は合議にて決定する。
- ✓ 収集した疑義をQA&Aシートにまとめ、変更対照表として保管する。

適切に版管理がなされ、申請後の調査等への対応がスムーズになる。「事前の疑義収集⇒合議による決定」のサイクルを回すことにより、議論の戻りを防ぐとともに透明性が保たれる。STEP会議においてプロトコル変更案が議論されるため、チーム全体で情報が共有される。



千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先

加賀山 祐樹 TEL.043-226-2737  
E-mail kagayama@chiba-u.jp



# データマネージャー養成シラバスの作成と研修の実施

臨床試験部の取り組み

日本医療研究開発機構 革新的医療技術創出拠点プロジェクト



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

## データマネージャー養成シラバスの作成と研修の実施

プロジェクト責任者／花輪 道子 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 特任教授

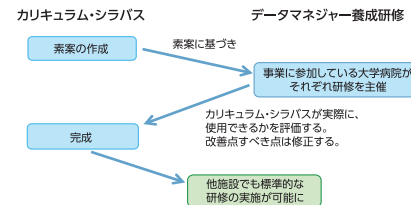
### 実施背景

臨床試験を科学的・効率的に実施する上で、データマネジメントは、重要な役割を担っており、アカデミアにおいても適切なデータマネージャーを育成していくことが必要である。

千葉大学医学部附属病院(以下「本院」)では、平成28年度から「医師主導治験等のアカデミアにおける体制整備に関する研究」の一環として、「データマネージャー養成カリキュラム・シラバス」の作成に取り組んでいる。また、平成29年度から、「臨床研究・治験従事者等に対する研修」の事業の一環として、本院以外の医療機関の職員に向けて、「データマネージャー養成研修」を実施している。

平成30年度より、シラバスの作成と研修の実施は、連携して行われることとなった。すなわち、シラバスの素案に基づき、事業に参加している各大学病院が研修を実施し、本シラバスが実際に運用可能かを評価を行い、改善点等があればシラバスを修正予定である。

図1)シラバス作成と研修実施の連携



### 実施概要

#### カリキュラム・シラバスの作成

本事業に参加している施設と協働で作成している。  
構成は、Good Clinical Data Management Practice (GCDMP) の内容を網羅できるように、作成している。

図2)カリキュラム(一部)

すべての授業科目の概要を示したもの

図3)シラバス(一部)

それぞれの授業内容の詳細を示したもの



実際に運用が可能かを評価

#### データマネージャー養成研修の実施

今年度は、医療機関に所属の53名を対象に、研修を実施する。  
講師は、医薬品メーカー、本院以外のARO等より、7名を招聘した。

表1)平成30年度のデータマネージャー養成研修のプログラム

第1日目：平成31年2月15日(金)	
10:00~10:15	開会の挨拶、研修の趣旨説明
10:15~12:25	データマネジメント概論
12:25~13:25	昼食
13:25~16:45	プロトコルの理解/CRFデザイン/データベース
16:55~18:05	データプロセッシング~統計との連携~
18:10~18:30	事務連絡など
第2日目：平成31年2月16日(土)	
9:30~9:50	2日目の進め方の説明、研修1日目の総括
9:50~11:20	データプロセッシング~連携レビュー~
11:40~12:40	昼食
12:40~13:50	データプロセッシング~統計解析の立場から~
14:00~15:50	リスクベースドモニタリングについて
16:00~17:00	研修全体を通しての総括

各講義の中で、グループワーク等の演習を実施する。

### 進捗状況

図4)平成30年度の実施状況

