

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 早期探索的・国際水準臨床研究事業
(英語) Early-phase / Exploratory or International-standard Clinical Research

研究開発課題名： (日本語) 標準的治療の確立が望まれる難治性疾患に対する新規治療法の開発
(英語) Development of new standardized treatment methods for intractable diseases

研究開発担当者 (日本語) ARO次世代医療センター長 中西 洋一

所属 役職 氏名： (英語) Center for Clinical and Translational Research, Director, Yoichi Nakanishi

実施期間： 平成28年4月1日～平成29年3月31日

(本事業 平成27年4月1日～平成29年3月31日

厚生労働科学研究 平成24年4月1日～平成27年3月31日)

・分担研究 (日本語) 難治性全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植の臨床研究
開発課題名： (英語) Advanced Medical Treatment of autologous CD34+ stem cell-selected transplantation for severe systemic sclerosis

研究開発分担者 (日本語) 大学院医学研究院 教授 赤司 浩一

所属 役職 氏名： (英語) Kyushu University, Dept. of Medicine and Biosystemic Science, Faculty of Medicine, Professor, Koichi Akashi

・分担研究 (日本語) がんワクチン OCV-C01 による標準療法不応進行再発胆道がんに対する第Ⅱ相医師主導治験
開発課題名： (英語) Phase II investigator-initiated clinical trial of cancer vaccine OCV-C01 in standard therapy-refractory advanced and recurrent biliary tract cancer

研究開発分担者 (日本語) 病院 先端分子・細胞治療科 診療講師 村橋 睦了
所属 役職 氏名: (英語) Department of Advanced Molecular Cell Therapy, Kyushu University
Hospital. Senior Assistant Professor, Mutsunori Murahashi.

・分担研究 (日本語) 低用量BCG膀胱腔内注入維持療法の再発予防効果ならびに安全性に関するランダム化比較試験
開発課題名: (英語) A randomized control study to evaluate the prevention of recurrence and the safety of BCG (Bacillus Calmette-Guerin) instillation therapies between induction alone and induction + low-dose maintenance in non-muscle invasive bladder cancer

研究開発分担者 (日本語) 大学院医学研究院 教授 江藤 正俊
所属 役職 氏名: (英語) Graduate School of Medical Sciences, Professor, Masatoshi Eto

II. 成果の概要 (総括研究報告)

有効な治療法のない難治性疾患に対し、企業の開発戦略に含まれないものの医療における必要性の高い以下 3 つの治療法について、医師主導治験・臨床試験の実施によりヒトでの有効性・安全性の評価を行い将来の実用化につなげる。

課題 1: 難治性全身性硬化症に対する自己造血幹細胞移植の臨床研究

5 年生存率が 50-60%と予後不良な高度の皮膚硬化と内臓病変を有する重症全身性硬化症(SSc)において自己造血幹細胞移植(自己 HSCT)の実用化を目指し、先進医療として臨床第 II 相試験を実施する。

平成 26 年 11 月 18 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)との事前相談を行い、本研究を先進医療として実施することが可能であること、試験の成績によっては薬事承認のための追加試験が必要であることを確認した。同年 12 月 16 日に厚生労働省との事前相談を行い、再生医療新法下での施行となるため、特定認定再生医療等委員会での承認が必要である旨、指導を受けた。平成 27 年 12 月 21 日に厚生労働省先進医療専門官と面談し、ヒストリカルコントロールを置くよう指導を受けた。

平成 28 年 12 月 5 日に九州大学病院特定認定再生医療等委員会において承認を得た。その後、平成 29 年 4 月 17 日開催された第 56 回先進医療技術審査部会において、「適」の評価を得た。特定認定再生医療等委員会へ再申請を行い、承認後先進医療 B として試験開始予定である。

課題 2: がんワクチン OCV-C01 による標準療法不応進行再発胆道がんに対する第 II 相医師主導治験

胆道がんは診断時に切除不能な進行がんであることが多く、治癒切除後でも 50~80%が再発する予後不良/難治性の悪性腫瘍である。われわれは胆道がんに対する新たながんワクチン療法を開発する目的で、第 II 相医師主導治験を計画し、平成 25 年 12 月 18 日治験届を行い平成 26 年 5 月より被験者登録を開始した。

登録症例は 7 例であり、その内訳は HLA-A*24:02 保持 4 例、HLA-A*24:02 非保持 3 例であった。全生存期間は HLA-A*24:02 保持群 中央値 算出不能 (95%CI 108.0- -)、HLA-A*24:02 非保持群 中央値 566 日 (95%CI 算出不能)、無増悪生存期間は HLA-A*24:02 保持群 中央値 56 日 (95%CI 34.0-169.0)、

HLA-A*24:02 非保持群 中央値 410.5 (95%CI 288.0-533.0) であった。奏効率は HLA-A*24:02 保持群 0.0% (95%CI 0.0-49.0)、HLA-A*24:02 非保持群 50.0% (95%CI 9.5-90.5)、病勢コントロール率は HLA-A*24:02 保持群 25.0% (95%CI 4.6-69.9)、HLA-A*24:02 非保持群 100.0% (95%CI 34.2-100.0) であった。免疫解析による活性化 CTL 陽性化率は HLA-A*24:02 保持群 0.0%、HLA-A*24:02 非保持群 50.0% であった。活性化 CTL 陽性を認めた 2 症例は良好な臨床成績 (最良総合効果 PR, SD) を示したが、いずれも HLA ミスマッチ症例であったことから、今後はそのメカニズムについて TCR 解析などから明らかにしていくことを試みる予定である。

課題 3: 低用量 BCG 膀胱腔内注入維持療法の再発予防効果ならびに安全性に関するランダム化比較試験

中・高再発リスクの筋層非浸潤性膀胱癌 (Ta, T1) に対する TURBT 後の標準量 BCG 導入療法 + 低用量 BCG 維持療法が、標準的レジメである標準量 BCG 導入療法より再発・進展予防効果において優れ、かつ安全に、高い完遂率をもって実施できかどうかを、前向き無作為化比較試験によって検証する。

研究方法

中・高再発リスクの筋層非浸潤性膀胱癌 (Ta, T1) 患者を以下の 2 群にランダム化する。

A 群: 標準量 BCG 導入療法 (80 mg/週 × 6 回)、

B 群: 標準量 BCG 導入療法 (80 mg/週 × 6 回) + 低用量 BCG 維持療法 (40 mg/週 × 3 回 × 4 コース)。主要評価項目は、無再発生存期間、副次評価項目は、無増悪生存期間、生存期間、プロトコル治療の完遂率、有害事象発現状況とした。登録予定患者は合計 180 例、登録期間は 1.5 年、追跡期間は最短 3 年とし、総研究期間は 5 年 4 ヶ月である。2016 年 9 月末に予定登録を完了し、A 群 64 例、B 群 63 例の合計 127 例の登録を得ており、現在、厳重に経過監査を行っている。

We aimed to have the following three treatments for intractable diseases approved by conducting investigator-initiated GCP or non-GCP clinical trials since they do not fit with business evolution.

Project 1: Advanced Medical Treatment of autologous CD34+ stem cell-selected transplantation for severe systemic sclerosis

We planned to conduct a phase II trial as a *Senshin Iryo* in which autologous hematopoietic stem cell is transplanted to patients with severe systemic sclerosis presenting advanced skin sclerosis, internal organ damage and 50-60% of 5-yr survival rate. Pre-IND meeting with PMDA in November 2014 revealed that it is possible to conduct the trial as *Senshin Iryo* but we may need another trial for final approval. MHLW told us a review by the “special authorized regenerative medicine board” as it would be conducted under the “new regenerative medicine law.” An MHLW *Senshin Iryo* specialist instructed us to compare the result with historical control in December 2015.

The protocol was approved by Kyushu University “special authorized regenerative medicine board” in December 2016. It was then regarded suitable in the 56th *Senshin Iryo* technical review committee in April 2017. We will re-file the corrected protocol to Kyushu University “special authorized regenerative medicine board” and start the trial as *Senshin Iryo B* when approved.

Project 2: Phase II investigator-initiated clinical trial of cancer vaccine OCV-C01 in standard therapy-refractory advanced and recurrent biliary tract cancer

Biliary tract cancer is a group of refractory malignancies as it often is non-resectable when diagnosed and is accompanied by 50-80% recurrence rate even if curatively resected. We, therefore, planned a phase II investigator-initiated clinical trial in order to develop a new cancer vaccination therapy for biliary tract cancer. We filed an IND on December 18, 2013 and started patient recruitment in May 2014.

Seven patients included 4 patients positive for HLA*24:02 were enrolled in this study. OS and PFS in positive for HLA*24:02 were unavailable and 56 days. On the other hand, OS and PFS in negative for HLA*24:02 (2 patients) were 566 days and 410.5 days. Disease control rates was 25.0% and 100.0% in the patients positive and negative for HLA*24:02, respectively. Immune analysis showed that CTL positive rate was 0.0% and 50.0% in the patients positive and negative for HLA*24:02, respectively. Although 2 patients with CTL response showed good clinical responses (best overall response was PR and SD), both of them were negative for HLA*24:02. As a next step, we plan to elucidate the mechanism for this dissociation between HLA type and immune response using TCR analysis.

Project 3: A randomized control study to evaluate the prevention of recurrence and the safety of BCG (Bacillus Calmette-Guerin) instillation therapies between induction alone and induction + low-dose maintenance in non-muscle invasive bladder cancer

This study was designed to verify through a randomized controlled trial (RCT) that post-TURBT standard-dose BCG induction therapy plus low-dose BCG maintenance therapy is superior to standard dose BCG induction therapy alone in preventing recurrence in NMIBC patients with moderate to high recurrence risk. The primary point is recurrence-free survival and the secondary endpoints are progression-free survival, overall survival, protocol treatment completion rates and adverse events. The patients' entry was finished in September 2016 (64 patients in group A and 63 patients in-group B). The follow-up periods are 36 months after the registration; therefore, we are following the patients closely according to the protocol.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1 件、国際誌 8 件)

1. Daitoku S, Takenaka K, Yamauchi T, Yurino A, Jinnouchi F, Nunomura T, Eto T, Kamimura T, Higuchi M, Harada N, Saito N, Miyamoto T, Iwasaki H, Akashi K. Calreticulin mutation does not contribute to disease progression in essential thrombocythemia by inhibiting phagocytosis. *Exp Hematol*. 2016, 44, 817-825
2. Sugio T, Kato K, Aoki T, Ohta T, Saito N, Yoshida S, Kawano I, Henzan H, Kadowaki M, Takase K, Muta T, Miyawaki K, Yamauchi T, Shima T, Takashima S, Mori Y, Yoshimoto G, Kamezaki K, Takenaka K, Iwasaki H, Ogawa R, Ohno Y, Eto T, Kamimura T, Miyamoto T, Akashi K. Horiuchi T, Akashi K. Mogamulizumab Treatment Prior to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell

- Transplantation Induces Severe Acute Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2016, 22, 1608-1614
3. Yurino A, Takenaka K, Yamauchi T, Nunomura T, Uehara Y, Jinnouchi F, Miyawaki K, Kikushige Y, Kato K, Miyamoto T, Iwasaki H, Kunisaki Y, Akashi K. Enhanced Reconstitution of Human Erythropoiesis and Thrombopoiesis in an Immunodeficient Mouse Model with KitWv Mutations. Stem Cell Reports. 2016, 13, 425-438
 4. Hisamoto S, Shimoda S, Harada K, Iwasaka S, Onohara S, Chong Y, Nakamura M, Bekki Y, Yoshizumi T, Ikegami T, Maehara Y, He XS, Gershwin ME, Akashi K. Hydrophobic bile acids suppress expression of AE2 in biliary epithelial cells and induce bile duct inflammation in primary biliary cholangitis. J Autoimmun. 2016, 75, 150-160
 5. Miyawaki K, Iwasaki H, Jiromaru T, Kusumoto H, Yurino A, Sugio T, Uehara Y, Odawara J, Daitoku S, Kunisaki Y, Mori Y, Arinobu Y, Tsuzuki H, Kikushige Y, Iino T, Kato K, Takenaka K, Miyamoto T, Maeda T, Akashi K. Identification of unipotent megakaryocyte progenitors in human hematopoiesis. Blood. 2017, Epub
 6. Shimoji S, Hashimoto D, Tsujigiwa H, Miyawaki K, Kato K, Takahashi S, Ogasawara R, Jiromaru T, Iwasaki H, Miyamoto T, Akashi K, Teshima T. Graft-versus-host disease targets ovary and causes female infertility in mice. Blood. 2017, 129, 1216-1225
 7. Miyamoto T, Takashima S, Kato K, Takase K, Yoshimoto G, Yoshida S, Henzan H, Osaki K, Kamimura T, Iwasaki H, Eto T, Teshima T, Nagafuji K, Akashi K. Comparison of cyclosporine and tacrolimus combined with mycophenolate mofetil in prophylaxis for graft-versus-host disease after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation. Int J Hematol. 2017, 105, 92-99
 8. 三苫弘喜, 柏戸祐介, 綾野雅宏, 塚本浩. 重症全身性強皮症に対する造血幹細胞移植療法, リウマチ科, 2017, 57, 325-331
 9. Murahashi M, Hijikata Y, Yamada K, Tanaka Y, Kishimoto J, Inoue H, Marumoto T, Takahashi A, Okazaki T, Takeda K, Hirakawa M, Fujii H, Okano S, Morita M, Baba E, Mizumoto K, Maehara Y, Tanaka M, Akashi K, Nakanishi Y, Yoshida K, Tsunoda T, Tamura K, Nakamura Y, Tani K. Phase I clinical trial of a five-peptide cancer vaccine combined with cyclophosphamide in advanced solid tumors. Clin Immunol. 2016, 166-167:48-58.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. ヒト白血病幹細胞研究の進歩, 口頭, 赤司浩一, 第 51 回日本血液学会春季北海道地方会, 2016/4/9 国内
2. びまん皮膚硬化型全身性強皮症に対する造血幹細胞移植療法の理論的根拠と実際, 口頭, 塚本浩, 第 60 回日本リウマチ学会総会, 2016/4/21, 国内.
3. ヒト白血病幹細胞研究の進歩, 口頭, 赤司浩一, 第 20 回日本がん分子標的治療学会学術集会, 2016/5/31、国内
4. 幹細胞コンセプト導入による造血器腫瘍根治への挑戦, 口頭, 赤司浩一, 第 17 回日本検査血液学会学術集会, 2016/8/6, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 第14回市民公開講座 患者さんと考える明日への医療、中西洋一他、2016/9/24、国内

(4) 特許出願

該当なし。