

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/Exploratory Clinical Trial Center Development Projects

研究開発課題名： (日本語) アカデミック臨床研究機関 (ARO) によるプロジェクト管理型 Investigator Initiated Trial (IIT)
(英語) Management of Investigator Initiated Trial by Academic Research Organization

研究開発担当者 (日本語) 医学部附属病院 臨床試験部長・教授 花岡英紀
所属 役職 氏名： (英語) Chiba University Hospital Clinical Research Center,
Director, Professor, Hideki Hanaoka

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) コンパッションネットワークを目的とした Crow-Fukase (POEMS) 症候群に対する FPF300 の継続投与試験及び血清 VEGF 測定試薬の臨床性能試験
開発課題名： (英語) Japanese POEMS syndrome with thalidamide trial for compassionate use.

研究開発分担者 (日本語) 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 教授 桑原聡
所属 役職 氏名： (英語) Chiba University, Graduate School of Medicine, Department of Neurology,
Professor, Satoshi Kuwabara

分担研究 (日本語) 重症川崎病を対象としたシクロスポリン A の有効性に関する多施設共同、ランダム化比較試験
開発課題名： (英語) Multicenter, randomized, open-label study to compare immunoglobulin to immunoglobulin plus cyclosporin A combination therapy in patients with severe Kawasaki disease.

研究開発分担者 (日本語) 千葉大学大学院医学研究院 公衆衛生学 教授 羽田明
所属 役職 氏名: (英語) Chiba University, Graduate School of Medicine, Department of Public Health, Professor, Akira Hata

分担研究 (日本語) 急性脊髄損傷患者に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法の確立のための臨床試験

開発課題名: (英語) Randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group comparative, phase 3 study of granulocyte-colony stimulating factor in patients with acute spinal cord injury

研究開発分担者 (日本語) 千葉大学大学院医学研究院 整形外科学 教授 大鳥精司
所属 役職 氏名: (英語) Chiba University, Graduate School of Medicine, Department of Orthopaedic surgery, Professor, Seiji Ohtori

分担研究 (日本語) ギラン・バレー症候群に対するエクリズマブの安全性・有効性に関する前向き・多施設共同・第II相試験

開発課題名: (英語) A prospective, multicenter, Phase II study to evaluate the safety and efficacy of eculizumab in subjects with Guillain-Barre syndrome.

研究開発分担者 (日本語) 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 教授 桑原聡
所属 役職 氏名: (英語) Chiba University, Graduate School of Medicine, Department of Neurology, Professor, Satoshi Kuwabara

分担研究 (日本語) 非小細胞肺癌に対する NKT 細胞を用いた免疫細胞療法

開発課題名: (英語) alpha-Galactosylceramide pulsed DCs in patients with NSCLC

研究開発分担者 (日本語) 千葉大学大学院医学研究院 免疫細胞医学 教授 本橋新一郎
所属 役職 氏名: (英語) Chiba University, Graduate School of Medicine, Department of Immunology, Professor, Shinichiro Motohashi

分担研究 (日本語) 頭頸部扁平上皮癌に対する NKT 細胞を用いた免疫細胞治療

開発課題名: (英語) The double-blind, randomised controlled phase II study of the adjuvant therapy using alpha-galactosylceramide pulsed antigen presenting cells for patients with head and neck mucosal melanoma followed by standard therapy.

研究開発分担者 (日本語) 千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 教授 岡本美孝
所属 役職 氏名 : (英語) Chiba University, Graduate School of Medicine, Department of
Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Professor, Yoshitaka
Okamoto

分担研究 (日本語) 高度進行食道癌に対する樹状細胞を用いた免疫細胞治療
開発課題名 : (英語) A phase I study of combination therapy with intratumoral
administration of dendritic cells and radiation for far advanced
esophageal cancer

研究開発分担者 (日本語) 千葉大学大学院医学研究院 先端応用外科学 教授 松原久裕
所属 役職 氏名 : (英語) Chiba University, Graduate School of Medicine, Department of Frontier
surgery, Professor, Hisahiro Matsubara

分担研究 (日本語) 家族性 LCAT 欠損症に対する LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞を用いた遺伝子
治療
開発課題名 : (英語) Clinical research for auto-transplantation of lcat-gene transduced
preadipocytes in patients with familial lecithin-cholesterol
acyltransferase (LCAT) deficiency

研究開発分担者 (日本語) 千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学 教授 横手幸太郎
所属 役職 氏名 : (英語) Chiba University, Graduate School of Medicine, Department of Clinical
Cell Biology and Medicine, Professor, Kotaro Yokote

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

分担研究のプロジェクトについて、それぞれ設定した目標を達成すべく、時間管理・プロジェクト管理を行い、各試験における問題点を随時把握し、問題解決に努めた。いずれの研究も ARO として、プロトコル作成から関与し、治験調整事務局（プロジェクトマネジメント）、症例登録、中央モニタリング、データマネジメント、統計解析等を担当した。また、臨床研究コーディネーターを配置した。

分担研究（1）では、桑原聡教授（千葉大学 大学院医学研究院）らは、Crow-Fukase（POEMS）症候群に対する新規治療薬のコンパッションネートユースを目的とした医師主導治験を平成 27 年度に開始した。現在、症例登録を継続している。

分担研究（2）では、羽田明教授（千葉大学 大学院医学研究院）らによる重症川崎病を対象とした多施設共同医師主導治験は、平成 26 年度に開始し、平成 28 年度に症例登録を完了し、治験終了に至った。参加施設の追加等治験実施体制の整備、News Letter や Investigator Meeting の開催による施設間の情報共有、川崎病学会学術集会でのパンフレット配布などにより、症例登録を進めることができた。

分担研究（3）では、大鳥精司教授（千葉大学 大学院医学研究院）らは、急性脊髄損傷に対する神経保護療法確立のための二重盲検ランダム化比較試験（第 III 相）、多施設共同の医師主導治験を平成 27 年度に開始した。期間内の症例登録完了を目指し、進めている。

分担研究（4）では、桑原教授らは重症ギラン・バレー症候群を対象として、新規治療薬の安全性・有効性を評価することを目的とした前向き・プラセボ対照・二重盲検ランダム化（第 II 相）、多施設共同試験の医師主導治験を平成 27 年度より開始した。平成 28 年度は症例登録を完了し、治験終了、総括報告書の作成に進んだ。

分担研究（5）では、本橋新一郎教授（千葉大学 大学院医学研究院）らは、非小細胞肺癌に対する NKT 細胞を用いた免疫細胞療法の安全性・有効性を明らかにすることを目的とした単群オープン試験（第 II 相）を単施設の先進医療 B を平成 24 年より開始した。平成 27 年度に目標症例数の登録を完了し、現在追跡期間中である。

分担研究（6）では、岡本美孝教授（千葉大学 大学院医学研究院）らは、頭頸部扁平上皮癌に対する NKT 細胞を用いた免疫細胞治療の有効性を明らかにすることを目的とした、二重盲検比較試験（第 II 相）を単施設の先進医療 B として平成 25 年より実施している。現在症例登録を継続している。「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」への対応支援を継続して行っている。

分担研究（7）では、松原久裕教授（千葉大学 大学院医学研究院）らは、平成 24 年度より高度進行食道癌に対する樹状細胞を用いた免疫細胞治療の安全性の評価を行うことを目的とした臨床試験（第 I 相）を単施設で実施した。主要評価項目は安全性の評価（自他覚症状、有害事象、一般血液検査）とした。平成 27 年度に症例登録、臨床研究を終了し、平成 28 年度は報告作成に進んだ。

分担研究（8）では、横手幸太郎教授（千葉大学 大学院医学研究院）らは、LCAT 欠損症に対する LCAT 遺伝子導入前脂肪細胞を用いた遺伝子治療の安全性と有効性に関する評価を行う単施設オープンの臨床試験を平成 28 年度より開始した。ARO として「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」への対応支援を行った。

We managed following eight projects for achieve the goal. To manage each projects, we needed to correct many issues and solved them timely. As ARO staffs, we have participated in the formulation of protocol and took charge of the project coordinating office, case registration, central monitoring and statistical analysis. Each study has appointed clinical research coordinators.

First project, Prof. Satoshi Kuwabara (Chiba University) started the study for Japanese POEMS syndrome with new medication trial for compassionate use in 2015. The study is keep running to registrate patient for comppassionate use.

2nd project, Prof. Kuwabara started on a prospective, multicenter, Phase II study to evaluate the safety and the efficacy with new medication in patients with severe Guillain-Barre syndrome in 2015. Last patient out was in 2016 and we are now in the proress of writing the clinical study report.

3^{ed} project, Prof. Akira Hata (Chiba University) started on the Multicenter, randomized, open-label study to compare immunoglobulin to immunoglobulin plus new medication combination therapy in patients with severe Kawasaki disease in 2014. Patient registration and the study has finished in 2016. For promoting the registration, we added to study sites, shared information among the study sites by newsletters and investigator meetings, distributed pamphlets at Japanese Society of Kawasaki Disease annual meeting.

4th project, in 2015, Prof. Seiji Ohtori (Chiba University) and other investigators started on the randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group comparative, phase 3 study of new medication in patients with acute spinal cord injury. The study is under patient recurument.

5th project, Prof. Shinichiro Motohashi (Chiba University) started on alpha-galactosylceramide pulsed DCs in patients with NSCLC in 2012. Patient registration has finished in 2015 and has moved on the observation period for two years.

6th project, Prof. Yoshitaka Okamoto (Chiba University) started on the double-blind, randomised controlled phase II study of the adjuvant therapy using alpha-galactosylceramide pulsed antigen presenting cells for patients with head and neck mucosal melanoma followed by standard therapy in 2013. Patient registration will be continued until next year..

7th project, Prof. Hisahiro Matsubara (Chiba University) started on “A phase I study of combination therapy with intratumoral administration of dendritic cells and radiation for far advanced esophageal cancer” in 2012. Patient registration and the study has finished in 2015. Investigator is making the clinical study report.

8th project, Prof. Kotaro Yokote (Chiba University) started on clinical research for auto-transplantation of lcat-gene transduced preadipocytes in patients with familial lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency in 2016. This clinical research is continuing.

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 2件、国際誌 6件）

1. Yamaguchi N, Misawa S, Sato Y, Nagashima K, Katayama K, Sekiguchi Y, Iwai Y, Amino H, Suichi T, Yokota T, Nishida Y, Kohara N, Hirata K, Nishiyama K, Yabe I, Kaida KI, Suzuki N, Nodera H, Tsuji S, Koike H, Kira JI, Hanaoka H, Kusunoki S, Kuwabara S; JET-GBS Group. A Prospective, Multicenter, Randomized Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eculizumab in Patients with Guillain-Barré Syndrome (GBS): Protocol of Japanese Eculizumab Trial for GBS (JET-GBS). *JMIR Res Protoc*. 2016, 5(4), e210.
2. Misawa S, Sato Y, Katayama K, Nagashima K, Aoyagi R, Sekiguchi Y, Sobue G, Koike H, Yabe I, Sasaki H, Watanabe O, Takashima H, Nishizawa M, Kawachi I, Kusunoki S, Mitsui Y, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S; Japanese POEMS Syndrome for Thalidomide (J-POST) Trial Study Group. Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016, 15(11), 1129-1137.
3. Katayama K, Misawa S, Sato Y, Sobue G, Yabe I, Watanabe O, Nishizawa M, Kusunoki S, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S; J-POST Trial study investigators. Japanese POEMS syndrome with Thalidomide (J-POST) Trial: study protocol for a phase II/III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ Open*. 2015, 5, e007330.
4. Aoyagi R, Hamada H, Sato Y, Suzuki H, Onouchi Y, Ebata R, Nagashima K, Terauchi M, Terai M, Hanaoka H, Hata A; KAICA Trial Investigators. Study protocol for a phase III multicentre, randomised, open-label, blinded-end point trial to evaluate the efficacy and safety of immunoglobulin plus cyclosporin A in patients with severe Kawasaki disease (KAICA Trial). *BMJ Open*. 2015, 5(12), e009562.
5. Misawa S, Sato Y, Katayama K, Hanaoka H, Sawai S, Beppu M, Nomura F, Shibuya K, Sekiguchi Y, Iwai Y, Watanabe K, Amino H, Ohwada C, Takeuchi M, Sakaida E, Nakaseko C, Kuwabara S. Vascular endothelial growth factor as a predictive marker for POEMS syndrome treatment response: retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2015, 5, e009157.
6. Inada T, Takahashi H, Yamazaki M, Okawa A, Sakuma T, Kato K, Hashimoto M, Hayashi K, Furuya T, Fujiyoshi T, Kawabe J, Mannoji C, Miyashita T, Kadota R, Someya Y, Ikeda O, Hashimoto M, Suda K, Kajino T, Ueda H, Ito Y, Ueta T, Hanaoka H, Takahashi K, Koda M. Multicenter prospective nonrandomized controlled clinical trial to prove neurotherapeutic effects of granulocyte colony-stimulating factor for acute spinal cord injury: analyses of follow-up cases after at least 1 year. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014, 39, 213-219.
7. 国府田正雄, 古矢丈雄, 花岡英紀, 山崎正志. 頸部脊髄症に対する再生医療—G-CSF神経保護療法の医師主導型自主臨床試験—. *MB Orthop*, 2014, 27(2), 79-83.
8. 山崎正志, 國府田正雄, 古矢丈雄, 高橋宏, 藤由崇之, 佐久間毅, 加藤啓, 稲田大悟, 神谷光史郎, 橋本光宏, 林浩一, 川辺純子, 山内友規, 門田領, 萬納寺誓人, 宮下智大, 染谷幸男, 鎌田

尊人, 池田修, 橋本将行, 大河昭彦, 須田浩太, 揖野知道, 上田明希, 伊藤康夫, 植田尊善, 花岡英紀, 高橋和久: 運動器再生医療研究の最先端 急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を用いた神経保護療法 医師主導型自主臨床試験. 日整会誌, 2014, 88(4), 224-229.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. アカデミック臨床研究機関 (ARO) によるクロー・フカセ症候群 (POEMS 症候群) などを対象とした医師主導治験の計画立案から治験届まで, ポスター, 花岡英紀, 青柳玲子, 三澤園子, 桑原聡, 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会, 2013/12/4-6, 国内.
2. 医師主導治験の実施上の具体的事例の問題点とその解決策, ポスター, 青柳玲子, 花岡英紀, 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会, 2013/12/4-6, 国内.
3. 医師主導治験における症例登録促進を目指したネットワークの構築, 口頭, 藤居靖久, 寺内萌, 夏彦, 上元純平, 国忠俊哉, 大野彩, 小塩睦美, 花岡英紀, 羽田明, 第 36 回日本臨床薬理学会学術総会, 2015/12/9-11, 国内.
4. 川崎病を対象とした臨床試験の比較と承認について 重症川崎病に対する医師主導治験の事例より, ポスター, 青柳玲子, 寺内萌, 安田優耶, 花岡英紀, 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会, 2016/12/1, 国内.
5. 希少疾病における医師主導治験のプロジェクトマネジメント Crow-Fukase 症候群に対するサリドマイド適応拡大 4 試験と臨床性能試験より, ポスター, 片山加奈子, 三澤園子, 青柳玲子, 佐藤喬俊, 桑原聡, 花岡英紀, 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会, 2016/12/2, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 「集中力を高める新しいくすり「新薬 X」の臨床試験に挑戦しよう!」, 島津実伸, 前田敏郎, 永井榮一, 千葉中学実験教室, 2016/1/18, 1/25, 2/9, 国内.
2. レモンがあまい? ~「味」を調べて体のフシギにせまろう!~, 佐久間一基, 花岡英紀, 亥鼻実験教室, 2016/11/3, 国内.
3. 「集中力を高める新しいくすり「新薬 X」の臨床試験に挑戦しよう!」, 鈴木英一郎, 島津実伸, 前田敏郎, 永井榮一, 花岡英紀, 千葉中学実験教室, 2016/1/15, 1/20, 2/5, 国内.
4. レモンはあまい? ~「味」を調べて体のフシギにせまろう!~, 丸岡大介, 花岡英紀, 亥鼻実験教室, 2015/10/31, 国内.
5. 治験を知ろう, 花岡英紀. 日本経済新聞 夕刊, 2015/3/17, 国内.
6. 「集中力を高める新しいくすり「新薬 X」の臨床試験に挑戦しよう!」, 島津実伸, 菅原岳史, 永井榮一, 花岡英紀, 千葉中学実験教室, 2015/1/15, 1/20, 2/5, 国内.
7. からだの仕組みを知ろう ~君も研究者だ~, 丸岡大介, 花岡英紀, 亥鼻実験教室, 2014/11/1, 国内.
8. 新しい治療法を開発する、臨床試験に挑戦しよう, 関本匡, 川瀬貴之, 永井榮一, 花岡英紀, 千葉中学実験教室, 2014/1/17, 1/21, 2/20, 国内.
9. からだの仕組みを知ろう ~君も研究者だ~, 横尾英孝, 花岡英紀, 亥鼻実験教室, 2013/11/2, 国内.

10. 新しい治療法を開発する、臨床試験に挑戦しよう, 川瀬貴之, 花岡英紀, 千葉中学実験教室,
2013/1/15, 1/22, 2/21, 国内.

(4) 特許出願

なし