

【別添様式】

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業
最終報告書（平成24年度～28年度）

研究機関名：千葉大学大学院 医学研究院

研究事業名	革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業 再生医療等製品（脊髄損傷・神経再生）の臨床応用
分類	医薬品主体・医療機器主体・再生医療主体
1. 研究の概要 本学の医学部付属病院にて、急性脊髄損傷等を対象とした5つの臨床試験を計画・実施した経験・知見、および国内外の関連疾患の臨床試験やガイドラインに関する情報収集をもとに、「急性期脊髄損傷における臨床評価ガイドライン（案）」を作成した。また、上記5つの臨床試験の一つである「急性脊髄損傷患者に対するG-CSFのプラセボ対照二重盲検 第III相試験（G-SPIRIT 医師主導治験）」を計画・実施した経験・知見をとりまとめ、「急性期脊髄損傷における臨床評価ガイドライン 追補」を作成した。なお、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）動員末梢血幹細胞移植による脊髄再生治療に関する臨床試験の計画を策定中であり、本試験の計画上で得られた問題点等をまとめた文書も作成した。さらに、神経再生の新たな客観的評価法の確立に向けて、MRIニューロイメージング、分子バイオマーカーに関する研究も実施した。本事業におけるPMDAとの人事交流により、革新的技術およびレギュラトリーサイエンスに精通した人材育成を行い、上記の研究成果をより確実なものとする。	
2. 研究の概要及び成果について （1）ガイドライン等の策定に必要な試験・研究 《ガイドライン等の作成に必要な臨床試験》 ① 急性脊髄損傷患者に対するG-CSFのプラセボ対照二重盲検 第III相試験 平成26年1月に先進医療に係る事前相談、平成26年2月にPMDA薬事戦略相談を実施し、医師主導治験として実施することとなった（略称：G-SPIRIT）。平成27年2月に千葉大学医学部付属病院 治験審査委員会にて承認を得た後、平成27年8月より治験を開始した。21施設による多施設共同治験として実施しており、平成29年3月時点で49例の症例が組み入れられた（目標症例数88例）。 ② 圧迫性頸部脊髄症急性増悪例に対するG-CSFの神経保護療法に関する臨床試験 平成25年9月にIRB承認され、平成25年12月から臨床試験を開始した。千葉大学医学部付属病院および筑波大学付属病院において実施しており、症例組み入れ促進のため、他の3施設からの参加内諾を得た。平成29年3月時点で16例の症例が組み入れられた（目標症例数60例）。	

③ 脊髄障害性疼痛症候群患者に対する G-CSF の疼痛軽減療法に関する臨床試験

平成 26 年 9 月から、ランダム化、単盲検、プラセボ対照、用量反応、並行群間比較試験として、本院のみで実施している。平成 29 年 3 月時点で 10 例の症例が組み入れられた（目標症例数 60 例）。

④ 急性期脊髄損傷完全麻痺患者の麻痺改善を目的とした G-CSF の臨床試験

平成 26 年 6 月から本院のみの単施設での体制で試験を実施している。平成 29 年 3 月時点で 2 例の症例が組み入れられており（目標症例数 10 例）、引き続き症例のリクルートを行っている。本試験に参加の被験者のうち、血液サンプル採取に関する同意を得た症例は、以下⑤の臨床研究へ組み入れる計画である。

⑤ 上記④の臨床試験における血液サンプル採取およびその解析

脊髄損傷に対する将来の細胞移植療法を見据え、G-CSF 動員骨髄由来細胞の採取、保存の実施可能性を検討することを目的として、末梢血幹細胞の凍結融解の際の生存率検討や症例ごとの細胞プロファイルの検討を行う。平成 26 年 6 月に試験を開始し、平成 29 年 3 月時点で 1 例の症例が組み入れられている。

＜新評価系確立のための研究＞

① MRI ニューロイメージング研究

頸椎部脊髄症、脊髄損傷に対する従来の MRI では、画像所見と臨床症状・重症度が異なる場合があり、客観的で定量評価ができる画像評価法が求められている。頸椎部脊髄症 20 例を対象として、FA (fractional anisotropy) 値と臨床症状との関連を調査したところ、DTI (Diffusion Tensor Imaging) で脊髄の特定の伝導路の評価ができ、脊髄側索・後索の FA 値は歩行障害をよく反映することが明らかになった。また、頸部脊髄症 15 例を対象として、術前の DTI パラメータと手術予後との関連を調査したところ、DTI で FA 値は手術予後と相関することが判明した。

② 分子バイオマーカー探索

血中リン酸化ニューロフィラメント重鎖 (p-NFH) は、ラット脊髄損傷モデルにおいて血中で上昇する (Ueno, Spinal Cord, 2011) ことや、脊髄損傷患者の重症度と相関する (Hayakawa, Spinal Cord, 2012) ことが報告されている。上記の臨床試験②、③にて血中 p-NFH 濃度を測定しており、p-NFH の有用性を検証する。また、新規分子バイオマーカーの探索として、脊髄損傷動物モデルより採取したサンプルからプロテオミクス解析や ELISA 法でスクリーニングを行った結果、Excitatory amino acid transporter-1、Myelin-associated glycoprotein 等が候補物質として挙げられた。

(2) ガイドライン等の策定

① 急性期脊髄損傷における臨床評価ガイドライン（案）

平成 24～25 年度は、臨床評価ガイドライン案の作成に向けて、各種情報収集を実施した。また、ガイドライン案のデザイン、章立て等の検討を行った。平成 26 年度より、臨床評価ガイドライン案本文の執筆を開始した。定期的にワーキンググループ会議を開催し、医学研究院 整形外科学、医学部附属病院 臨床試験部の担当者が議論の上、ガイドライン案の草案を完成させた。平成 27 年度は、日本製薬工業協会、再生医療イノベーションフォーラムとの意見交換会、日本脊椎脊髄病学会との意見交換会を開催し、ガイドライン案に対する闊達なディスカッションを行い、その内容を改定版へ反映した。また、日本脊椎脊髄病学会のホームページ上でパブリックコメントを募集し、得られたご意見を作成中の臨床評価ガイドライン案へ盛り込んだ。平成 28 年度は、PMDA 新薬第三部へ臨床評価ガイドライン案の回覧を行い、より審査側の意見を取り入れたガイドライン案へ推敲した。

② 急性期脊髄損傷における臨床評価に関するガイドライン 追補

2. (1) ① の G-SPIRIT 医師主導治験を計画・実施した経験から得られた知見等をまとめた文書を作成した。

③ G-CSF 動員末梢血単核球細胞移植による神経再生に係る研究から得られた臨床試験を計画する上で留意すべき事項

神経再生分野において、より再生医療に特化した、G-CSF 動員末梢血幹細胞移植に関する臨床試験計画を作成した経験から、本分野での臨床試験を実施する際の留意点等をまとめた資料を作成した。

(3) 研究成果について

《各プロジェクトの進捗状況》

① 計画通りに進んだもの

- ・新評価系確立のための研究（MRI ニューロイメージング、分子バイオマーカー）
- ・臨床評価ガイドライン（案）、ガイドライン追補の作成

② 計画通りに進まなかったもの

- ・各臨床試験における被験者のリクルート（特に、急性期脊髄損傷は、交通事故等が継起となって被験者候補が発生するため、被験者候補となる患者さんが搬送された場合に備え、スムーズに組み入れができるように各試験実施施設でさらなる体制の整備を実施中である）

《各プロジェクトの今後の展開予定》

各臨床試験、およびは新評価系確立のための研究は、今後も継続して実施する。特に、分子バイオマーカーの p-NFH の有用性について、臨床研究 圧迫性頸部脊髄症急性増悪例に対する臨床研究および脊髄障害性疼痛症候群患者に対する臨床研究の中で検証予定である。

「急性期脊髄損傷における臨床評価ガイドライン（案）」については、厚生労働省へ提出済みであり、今後、パブリックコメントの募集が実施された後、発出となる予定である。

3. 研究の組織体制及び人材交流実績等について

(1) 組織体制

本事業は、総括研究代表者の所属する千葉大学と、副総括研究代表者の所属する筑波大学にて実施している。千葉大学では、医学研究院整形外科学の医師と、附属病院臨床試験部の医師および職員が本事業の研究に携わっている。筑波大学の医学医療系整形外科は、本事業で作成している臨床評価ガイドライン（案）作成における助言以外にも、先述の G-SPiRiT 医師主導治験や圧迫性頸部脊髄症急性増悪例に対する臨床試験において、多施設共同試験として千葉大学と協力し臨床試験に取り組んでいる。

(2) 人材交流の状況・効果

① 千葉大学から PMDA への医師の派遣

平成 24 年度から平成 28 年度において、医学研究院 整形外科学講座より、医師 1 名を PMDA へ派遣した。検討会や会議への参加、部内資料の閲覧等を通じて、再生医療等製品審査業務、審査論点への理解を深めた。また、平成 25 年からは医療機器審査第二部を併任しており、医療機器審査業務の理解、審査論点の理解を通じて、臨床担当の立場から、特に整形外科分野相談品目に関する情報提供を行った。本事業での人事交流の経験を活かし、今後は本学内シーズのサポート、一般臨床医（整形外科）への薬事行政業務の啓蒙活動等を行う予定である。また、本事業の成果を下記論文にまとめた。古矢 丈雄, 國府田 正雄, *et al.* 「医薬品医療機器総合機構 (PMDA) での勤務経験から学んだこと - 効率よく研究開発を進めるために -」千葉医学雑誌 (93), 2017.

② 千葉大学から PMDA への薬剤師の派遣

平成 26 年度から平成 27 年度において、医学部附属病院 臨床試験部より、薬剤師 1 名を PMDA へ派遣した。PMDA においては、部署内検討会、対面助言、事前面談、承認審査副主任業務等へ積極的に参加し、再生医療製品審査業務の理解、論点の把握・整理に努めた。また、臨床評価ガイドライン（案）作成の会議にも参加し、申請側・

審査側の両方の業務を経験した立場から、ガイドライン作成における助言を行った。

③ PMDA から千葉大学への審査官の派遣

平成 24 年度から平成 28 年度において、PMDA から若手審査官 1 名が医学部附属病院 整形外科・臨床試験部で実施している会議等に参加し、臨床試験実施にあたっての具体的な手順・方法論（多施設共同臨床試験、盲検法等）についての理解を深めた。また、臨床評価ガイドライン（案）作成のための会議にも参加し、PMDA の立場からの助言等を行った。本事業の人事交流により得られた申請者側の知見を今後の審査業務に活かす予定である。

4. その他（論文等を含む）

（和文論文）

1. 山崎 正志, 国府田 正雄, 古矢 丈雄, 加藤 啓, 牧 聡, 久保田 茂希「脊椎脊髄の科学-基礎と臨床の進歩 Review 2014」(第 5 章) 脊髄損傷治療の最近の進歩. 脊椎脊髄ジャーナル 27(4)345-351, 2014. 04
2. 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 88(4):224-229, 2014. 04
3. 國府田正雄, 古矢丈雄, 花岡英紀, 山崎正志「頸部脊髄症の診療 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」*MBOrthop* 27(2):79-83, 2014. 02
4. 國府田正雄, 古矢丈雄, 稲田大悟, 神谷光史郎, 大田光俊, 牧聡, 高橋和久, 山崎正志「【特集 整形外科領域における再生医療の最前線】急性脊髄損傷および圧迫性脊髄症急性増悪例に対する顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)神経保護療法」*関節外科* 34(5):507-510, 2015
5. 古矢 丈雄, 國府田 正雄, 小林 倫子, 野口 裕史, 花岡 英紀, 大鳥 精司, 山崎 正志「医薬品医療機器総合機構 (PMDA)での勤務経験から学んだこと 一効率よく研究開発を進めるために一」*千葉医学雑誌* 93(1): 1-6, 2017

（英文論文）

1. Yamazaki M, Sakuma T, Kato K, Furuya T, Koda M. Granulocyte colony-stimulating factor reduced neuropathic pain associated with thoracic compression myelopathy: report of two cases. *J Spinal Cord Med.* 2013 Jan; 36(1):40-3.

2. Takahashi H, Aoki Y, Nakajima A, Sonobe M, Terajima F, Saito M, Taniguchi S, Yamada M, Watanabe F, Furuya T, Koda M, Yamazaki M, Takahashi K, Nakagawa K. Phosphorylated neurofilament subunit NF-H becomes elevated in the cerebrospinal fluid of patients with acutely worsening symptoms of compression myelopathy. *J Clin Neurosci*. 2014 Dec;21(12):2175-8
3. Koda M, Furuya T, Kato K, Mannoji C, Hashimoto M, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Okawa A, Takahashi K, Ishikawa T, Yamazaki M. Delayed G-CSF Treatment in Rats Attenuates Mechanical Allodynia Induced by Chronic Constriction Injury of the Sciatic Nerve. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Feb 1; 39(3):192-7.
4. Maki S, Koda M, Ota M, Oikawa Y, Kamiya K, Inada T, Furuya T, Takahashi K, Masuda Y, Matsumoto K, Kojima M, Obata T, Yamazaki M. Reduced Field-of-View Diffusion Tensor Imaging of the Spinal Cord Shows Motor Dysfunction of the Lower Extremities in Patients with Cervical Compression Myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015 Aug 13.
5. Koda M, Furuya T, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Ikeda O, Aramomi M, Takahashi K, Yamazaki M, Mannoji C. Resolution of low back symptoms after corrective surgery for dropped-head syndrome: a report of two cases. *BMC Res Notes*. 2015 Oct 7;8: 545.
6. Takahashi H, Koda M, Hashimoto M, Furuya T, Sakuma T, Kato K, Okawa A, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Takahashi K, Yamazaki M, Mannoji C. Transplanted peripheral blood stem cells mobilized by granulocyte colony-stimulating factor promoted hindlimb functional recovery after spinal cord injury in mice. *Cell Transplant*. 2016;25(2):283-92.
7. Koda M, Furuya T, Okawa A, Inada T, Kamiya K, Ota M, Maki S, Takahashi K, Yamazaki M, Aramomi M, Ikeda O, Mannoji C. Mid- to long-term outcomes of posterior decompression with instrumented fusion for thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament. *J Clin Neurosci*. 2016 May; 27: 87-90.
8. Maki S, Koda M, Iijima Y, Furuya T, Inada T, Kamiya K, Ota M, Saito J, Okawa A, Takahashi K, Yamazaki M. Medially-shifted rather than high-riding vertebral arteries preclude safe pedicle screw insertion. : a morphological study of C2 pedicles using computed tomography. *J Clin Neurosci*. 2016 Jul; 29: 169-72.

【注】

1. 報告書は、日本工業規格A4の用紙を用いて、各項目の記載量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして記載願います。
2. 報告書中2. 及び3. の項目については、これまでの経緯等を、原則、年度毎に記載

願います。

3. 報告書は、要点を簡潔に記載し、参考情報等は、適宜、別添資料として添付願います。
最終的に、厚生労働省HP等で公表を予定しています。