

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：再生医療実用化研究事業

Research Project for Practical Applications of Regenerative Medicine

研究開発課題名：長期保存型3次元再生皮下軟骨の医師主導治験の実施

Investigator-initiated clinical trial of three-dimensional subcutaneous tissue-engineered cartilage with long-term storage

研究開発担当者 国立大学法人東京大学医学部附属病院口腔顎顔面外科・矯正歯科 教授 高戸 毅

所属 役職 氏名: Department of Oral-maxillofacial Surgery and Orthodontics, The University of Tokyo Hospital, Professor, Tsuyoshi Takato

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 前臨床データの作成、臨床データの解析

開発課題名： Preparation of preclinical data, Analysis of clinical data

研究開発分担者 国立大学法人東京大学医学部附属病院口腔顎顔面外科・矯正歯科 准教授 星 和人

所属 役職 氏名: Department of Oral-maxillofacial Surgery and Orthodontics, The University of Tokyo Hospital, Associate Professor, Kazuto Hoshi

分担研究 臨床プロトコル作成ならびに治験実施の支援

開発課題名： Preparation of clinical protocol and support of conducting clinical study

研究開発分担者 国立大学法人東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター 特任講師 上田哲也

所属 役職 氏名: Clinical Research Support Center, The University of Tokyo Hospital, Specially Appointed Lecturer, Tetsuya Ueda

分担研究 治験申請の支援

開発課題名： Support of clinical trial notification

研究開発分担者 国立大学法人東京大学医学部附属病院トランスレーショナルリサーチセンター

特任講師 鈴木 友人

所属 役職 氏名: Translational Research Center, The University of Tokyo Hospital, Specially Appointed Lecturer, Tomohito Suzuki

分担研究 治験申請の作成、臨床データの取りまとめ

開発課題名: Preparation of clinical trial notification, Collation of clinical data

研究開発分担者 国立大学法人東京大学医学部附属病院口腔顎顔面外科・矯正歯科 助教 藤原 タ子

所属 役職 氏名: Department of Oral-maxillofacial Surgery and Orthodontics, The University of Tokyo Hospital, Assistant Professor, Yuko Fujihara

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

われわれはポリ乳酸(PLLA)多孔体足場素材を導入して力学強度と3次元形態を有する3次元再生皮下軟骨を開発し、世界に先駆け、東大病院において口唇口蓋裂の鼻変形患者に臨床応用した。さらに、われわれは足場素材と培養方法を改良し、4時間しか保存できなかった再生軟骨の保存期間を14日間に延長し、製造機関から遠隔地にある医療機関においても使用できる技術を確認した。近年、再生医療に関わる法制度が整い、またPMDA薬事戦略相談により効率よく治験準備が出来るようになったため、この長期保存型再生軟骨のfirst-in-human trialについては、医師主導治験として実施することとした。このデータは、技術移転を希望している富士ソフト社(東証一部、証券コード9749)が実施する企業治験に生かす予定である。

本研究では、富士ソフト社と協力しながら、医師主導治験(症例数2)で長期保存型再生軟骨のfirst-in-human trialを行い、安全性ならびに有効性を確認することを目的として、平成26-28年度の3年間に以下を実施する。

①医師主導治験の申請準備

東京大学医学部附属病院で、長期保存型再生軟骨の治験を実施するための体制を整える。また、PMDA薬事戦略相談の内容を反映させた医師主導治験の申請書を作成する。

②治験届の提出

③治験の実施とデータ解析

東京大学医学部附属病院にて、長期保存型再生軟骨の治験を実施する(症例数2)。細胞培養や再生軟骨の作製は富士ソフト社で行う。移植後3か月で独立データモニタリング委員会を開催し、安全性・有効性などの判定を行う。

④長期経過観察

追跡評価を3年間行う。

平成27年3月に治験計画届書を提出し、東大病院で医師主導治験を開始した。同意を取得した後、平成28年1月と3月に2例の被験者に再生軟骨を移植した。

平成28年度は、治験プロトコルに則り、2名の患者の有効性・安全性評価データを採取した。主要有効性評価項目で用いる頭部X線規格写真(セファログラム)、副次有効性評価項目として、3次元形状モデル(CT)計測での鼻尖部から鼻根部にかけた高さの増加、MRI画像による移植部位定着の評価、MRI画像による軟骨成熟度の探索的評価、顔貌写真スコア評価方法による顔面および鼻口部分についての外観評価、DAS59(Derriford Appearance Scales)による顔面の整容的満足度の変化量、日常生活動作に関するアンケートによる日常生活動作性の変化量、軟骨組織採取部位の評価について、デ

ータ採取を行った。平成28年7月、独立データモニタリング委員会で移植後3ヵ月のデータを評価し、長期保存型再生軟骨の安全性が確認された。引き続き経過を観察しているが、現在に至るまで経過良好である。術後3年の平成31年3月まで経過を追跡する予定である。

英文

We have developed a subcutaneous tissue-engineered cartilage with mechanical strength and 3-dimensional morphology by using a poly-L-lactic acid (PLLA) porous scaffold, and have conducted clinical research on our tissue-engineered cartilage in 3 patients with nasal deformity associated with cleft lip and palate. Furthermore, by improving the scaffold and culture method, we have succeeded in extending the preservation period of our tissue-engineered cartilage to 14 days, enabling any remote hospitals in Japan to have a chance to utilize our product. In recent years, Japanese legal system related to regenerative medicine has been arranged, and to conduct clinical trials on regenerative medicine has become more feasible due to the consultation system with PMDA. We therefore started an investigator-initiated clinical trial for the first-in-human trial of our tissue-engineered cartilage with long-term storage. FUJISOFT (TSE, Stock Code 9749) is planning another clinical trial of our product for approval application, and the data of our investigator-initiated clinical trial will supplement it.

In this project for 3 years (2014 -Mar 2017), we are conducting our investigator-initiated clinical trial "Investigator-initiated clinical trial of three-dimensional subcutaneous tissue-engineered cartilage with long-term storage." in corporation with FUJISOFT. The purpose of this clinical trial is to confirm the safety and efficacy of our tissue-engineered cartilage with long-term storage. Here is our original plan for 3 years:

1. Preparation for investigator-initiated clinical trial
2. Clinical trial notification
3. Conducting investigator-initiated clinical trial and data analysis
4. Long-term follow-up

Transplantation has been conducted on two patients by Mar 2016. After that, we are collecting data regarding efficacy and safety of our tissue-engineered cartilage based on our protocol. Cephalometric radiogram is used as main effective end-point, while increase in the height of nose (from nasion to apex of nose) in three-dimensional model, evaluation of site of transplantation with MRI, exploratory evaluation of cartilage maturation in MRI images, facial evaluation by photograph score method, satisfaction level on facial features by DAS59 (Derriford Appearance Scales), questionnaire about the daily living activity and evaluation of site of incision at ear are used as supplementary effective end-point.

The independent data monitoring committee evaluated the results at 3 months after transplantation in July 2016, confirming the safety of our product. We are scheduled to observe the prognosis until 3 years after operation, which is March 2019.

全研究開発期間における活動総括概要

われわれはポリ乳酸(PLLA)多孔体足場素材を導入して力学強度と3次元形態を有する3次元再生皮下軟骨を開発し、世界に先駆け、東京大学医学部附属病院において口唇口蓋裂の鼻変形患者に臨床応用した。さらに、われわれは足場素材と培養方法を改良し、4時間しか保存できなかった再生軟骨の保存期間を14日間に延長し、製造機関から遠隔地にある医療機関においても使用できる技術を確立した。本研究では、富士ソフト社と協力しながら、医師主導治験(症例数2)で長期保存型再生軟骨のfirst-in-human trailを行い、安全性ならびに有効性を確認することを目的としている。

1: 医師主導治験の申請準備

東京大学医学部附属病院で、長期保存型3次元再生皮下軟骨の治験を実施するための体制を整えた。顎口腔外科・歯科矯正歯科のほか、手術部、麻酔科、放射線科、救急部などの医師や看護師、臨床研究コーディネーターなどと連携をとり、プロトコルの詳細を検討した。平成26年12月26日にPMDAと事前面談を行い、医師主導治験と企業治験の位置づけ、対象患者などについて協議した。

2: 治験届の提出

平成27年3月19日に東大病院IRBにおいて研究課題「インプラント型自己細胞再生軟骨の安全性及び有効性を確認する臨床試験(医師主導治験)」の審議が行われ、平成27年3月25日に承認を受けた。平成27年3月31日にPMDAに治験計画届書を提出し、患者登録を開始した。

3: 医師主導治験の実施

東京大学医学部附属病院にて、長期保存型再生軟骨の治験を実施した(症例数2)。細胞培養や再生軟骨の作製は富士ソフト社で行った。第1例(FSI-TT-1)、第2例(FSI-TT-2)の2名の患者から、平成27年6月、7月に同意を取得した。被験者候補それぞれで2回の自己血採血を実施した。FSI-TT-1については、平成27年8月7日全身麻酔下に耳介組織採取をおこなったが、軟骨組織量0.14mgに対し、生細胞数や生存率がインプラント型再生軟骨製造手順書の基準を下回っていたため不適合であった。このため、平成27年8月10日に治験中断を判断し、8月14日に治験中断報告書を提出した。原因解明の再現実験を行った後、東大病院IRBへの変更申請を行い治験再開となった。2015年12月にFSI-TT-1の耳介組織採取を行い、2016年1月に移植した。2例目の患者FSI-TT-2には、2016年1月に耳介軟骨採取を行い、2016年3月に移植を行った。

4: 治験のデータ採取と解析

治験プロトコルに則り、2名の患者の有効性・安全性評価データを採取している。主要有効性評価項目で用いる頭部X線規格写真(セファログラム)、副次有効性評価項目として、3次元形状モデル(CT)計測での鼻尖部から鼻根部にかけての高さの増加、MRI画像による移植部位定着の評価、MRI画像による軟骨成熟度の探索的評価、顔貌写真スコア評価方法による顔面および鼻口部分についての外観評価、DAS59(Derriford Appearance Scales)による顔面の整容的満足度の変化量、日常生活動作に関するアンケートによる日常生活動作性の変化量、軟骨組織採取部位の評価について、データ採取を行っている。安全性評価項目としては有害事象の発生頻度、重篤性、再生軟骨との因果関係などを総合的に判断する。平成28年7月、独立データモニタリング委員会で移植後3ヵ月のデータが評価され、長期保存型再生軟骨の安全性が確認された。

5: 長期経過観察

追跡評価を術後3年間行い、承認申請のための資料を取りまとめる予定である。

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 0 件、国際誌 2 件）

1. Fujihara Y, Nitta N, Misawa M, Hyodo K, Shirasaki Y, Kosaka R, Homma K, Numano T, Kuribayashi S, Watanabe Y, Ohtomo K, Takato T, Hoshi K. T2 and apparent diffusion coefficient of MRI reflect maturation of tissue-engineered auricular cartilage subcutaneously transplanted in rats. Tissue Eng Part C Methods. 2016 May, 28(3), 222-27.
2. Misawa M, Nitta N, Shirasaki Y, Hayashi K, Kosaka R, Hyodo K, Numano T, Homma K, Kuribayashi S, Fujihara Y, and Hoshi K. Characteristic X-ray Absorptiometry Applied to the Assessment of Tissue-Engineered Cartilage Development, J Xray Sci Technol. 2015 23(4), 489-502.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. ティッシュ・エンジニアリング型再生軟骨の治験戦略, 口頭, 星 和人, 第 59 回日本形成外科学会総会・学術集会 シンポジウム 3 再生新法施行後の形成外科再生医療 (再生医療), 2016/4/13, 国内.
2. 唇裂鼻変形の修正術に使用したインプラント型再生軟骨の中期成績, 口頭, 星 和人, 第 70 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会, 2016/4/17, 国内.
3. ティッシュ・エンジニアリング型再生軟骨の研究開発と臨床導入, 星 和人, 第 53 回日本小児外科学会学術集会 パネルディスカッション 小児における移植医療の更なる発展と再生医療の展開, 2016/5/24, 国内.
4. 立体造形技術が拓く新たな軟骨・骨再生医療, 口頭, 高戸 毅, 臨床研究情報センター研修会, 2016/6/14, 国内.
5. 唇裂鼻 2 次修正に用いる再生軟骨 臨床研究と医師主導治験・企業治験の経験とその特徴, 口頭, 星 和人, 第 61 回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術集会 公募 Workshop 4 再生医療の臨床研究, 2016/11/25, 国内.
6. The novel methods of creating three-dimensional tissues and organs, 口頭, Takato T, Hikita A, Fujihara Y, EPFL-UTOKYO Symposium, 2016/12/5-6, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

出願番号：特願 2011-9253 (P2011-9253)

発明者：星 和人、高戸 毅、原井基博

発明の名称：再生軟骨の軟骨特性を評価する方法

出願人：富士ソフト株式会社、国立大学法人東京大学

出願日：平成 23 年 1 月 19 日