

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) 再生医療実用化研究事業  
(英語) Research Project for Practical Applications of Regenerative Medicine

研究開発課題名：(日本語) クローン病に対する羊膜由来間葉系幹細胞の first-in-human 臨床試験  
(英語) First-in-human clinical trial for Crohn's disease using amnion-derived mesenchymal stem cells

研究開発担当者 (日本語) 大学院医学研究科 准教授 大西俊介  
所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Medicine, Associate professor, Shunsuke Ohnishi

実施期間：平成 28 年 11 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 臨床試験の立案、研究開発支援統括  
開発課題名：(英語) Clinical trial planning, investigation and support for the development of the clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院臨床研究開発センター センター長 教授 佐藤 典宏  
所属 役職 氏名：(英語) Hokkaido University Hospital Clinical Research and Medical Innovation Center, Chief, Norihiro Sato

分担研究 (日本語) 臨床試験データマネジメント、モニタリング  
開発課題名：(英語) Data management and monitoring for the clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院臨床研究開発センター 特任准教授 磯江 敏幸  
所属 役職 氏名：(英語) Hokkaido University Hospital Clinical Research and Medical Innovation Center, Contract Associate Professor, Toshiyuki Isoe

分担研究 (日本語) 臨床試験の実施  
開発課題名：(英語) Operation of the clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院光学医療診療部 助教 桂田 武彦

所属 役職 氏名: (英語) Division of endoscopy, Hokkaido University Hospital, Assistant professor, Takehiko Katsurada

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

(和文)

クローン病に対する羊膜由来間葉系幹細胞の first-in-human 臨床試験を開始すべく、平成 28 年度は以下の事項について実施した。

### 1. PMDA への相談

品質および非臨床安全性試験については、これまでの PMDA 相談の結果を受けて再度 GLP 試験を実施したが、平成 29 年 3 月までに終了した。その結果をもって再度 PMDA 対面助言の申し込みを行い、平成 29 年 5 月に実施することとなった。また、臨床試験プロトコルに関する PMDA 対面助言についての申し込みを行い、平成 29 年 6 月に実施することとなった。

### 2. 治験実施体制の構築

細胞製剤の品質、非臨床安全性試験及び臨床試験に係る PMDA 薬事戦略相談を支援した。治験に先立ち必要となる SOP、手順書を整備するとともに、医師主導治験実施に必要な業務体制を確立した。さらに羊膜由来間葉系幹細胞製剤の品質を確保するため体制を整え、標準書等製造に必要な書類を整備し、治験薬 GMP に準拠した羊膜 MSC 製剤を供給できる体制となった。

### 3. 治験実施計画書策定

治験課題名を「既存治療で効果不十分の中等症の活動期クローン病患者を対象とした AM01 (羊膜由来間葉系幹細胞) の第 I/II 相試験」とし、生物学的製剤が無効の 20 歳以上 70 歳未満の中等症(CDAI スコア 220-450)のクローン病患者を対象とした。羊膜由来 MSC を下記の投与量に従い、day0 及び day7 に投与することとした。

第 1 期  $1.0 \times 10^6$  個/kg

第 2 期  $4.0 \times 10^6$  個/kg

主要評価項目は輸注毒性に伴う有害事象とし、細胞投与後 24 時間までの輸注毒性に伴う事象に関する評価を行う。副次的評価項目としては、初回細胞投与後 52 週までの有害事象に関する全般的な評価、治験実施期間中に発生した治験製品の不具合、細胞投与 4 週間後の疾患活動性(CDAI)、内視鏡試験(ESCD)、IBDQ 及びそれらの 52 週後までの経時的変化とした。

これらの内容について、臨床試験プロトコルの妥当性に関する対面助言を申し込み、平成 29 年 6 月に実施することとなった。

### 4. 治験の計画の届出の提出

品質、非臨床安全性および臨床試験プロトコルについての PMDA との合意形成を経て、「自ら治験を実施しようとする者」として、平成 29 年 9 月末日までに治験の計画の届出を提出することとした。

## 5. 細胞製剤の製造

羊膜は、北海道大学病院産科において、母親および父親双方の同意のもとに提供いただき、帝王切開時に採取し、同時に臍帯血を採取してドナースクリーニングを行なった。羊膜は北海道大学病院細胞プロセッシング・センターにおいて酵素処理を行ったのち培養にて一定量増殖させたのち、凍結保存し、一部を品質確認に用いた。また、本試験終了後は次相における臨床試験を株式会社カネカで実施するため、カネカ社と共同して製造技術の検討を行い、カネカ社においても羊膜 MSC 製造と供給ができる体制整備を開始した。

(英文)

We are planning to start a first-in-human clinical trial using amnion-derived mesenchymal stem cells for Crohn's disease, and we performed the following things.

### 1. Consult PMDA for advice

We performed quality tests as well as non-clinical safety tests under GLP according to PMDA consultation, and finished them by March 2017. We then ordered PMDA consultation again, and supposed to be held in May 2017. In addition, we ordered PMDA consultation regarding the protocol for the clinical trial, and supposed to be held in June 2017.

### 2. Establishment of implementation system for the clinical trial

We supported PMDA consultation regarding quality tests, non-clinical safety tests and clinical trial protocol. We prepared SOP and established the system for an investigator-initiated clinical trial. In addition, we organized the system for the quality control, and consolidated paper works for SOP, and finally established the system to supply GMP-compatible amnion-derived MSCs.

### 3. Establishment of the clinical trial protocol

We completed making a protocol for the clinical trial "A phase I/II trial of AM01 (amnion-derived mesenchymal stem cells for the treatment of moderate and active Crohn's disease not responsive to other treatments". MSCs are going to be infused  $1.0 \times 10^6$  cells/kg (day 0 and day7) for the first three patients, and  $4.0 \times 10^6$  cells/kg (day 0 and day7) for further three patients. The primary endpoint is the acute infusion reaction within 24 hours after infusion of MSCs. The secondary endpoints include general safety assessment until 52 weeks after infusion of MSCs, trouble with MSCs, CDAI, SDSCD and IBDQ 4 weeks after infusion of MSCs, and time course of those parameters.

### 4. Submission of clinical trial to PMDA

We are going to submit our clinical trial to PMDA by the end of September 2017, after completion of the agreement with PMDA in terms of quality tests, non-clinical safety tests and protocol for the clinical trial.

## 5. Manufacturing the MSCs

Amnion was provided at Caesarian delivery after obtaining the agreement from both mother and father. We also performed donor-screening tests using cord blood. The amnion was transferred to the cell processing center in Hokkaido University Hospital, digested with an enzymatic treatment, cultured and expanded. Then cells were harvested and cryopreserved, and a part of them were used for checking the quality. We also started to establish the manufacturing system in Kaneka corp. so that we can start phase II clinical trial in that company.

## 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 0 件）

#### 1. 該当なし

### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 羊膜由来間葉系幹細胞の臨床応用をめざして、シンポジウム、大西俊介、第 16 回日本再生医療学会総会、2017/3/8、国内
2. 羊膜由来間葉系幹細胞を用いた消化器疾患治療-first-in-human 臨床試験へ向けて-、シンポジウム、大西俊介、第 64 回日本輸血・細胞治療学会総会、2016/4/29、国内

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. クローン病に対する羊膜由来間葉系幹細胞の first-in-human 臨床試験、大西俊介、平成 28 年度 AMED 再生医療公開シンポジウム、2017/2/2、国内

### (4) 特許出願

#### 該当なし

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) 再生医療実用化研究事業  
(英語) Research Project for Practical Applications of Regenerative Medicine

研究開発課題名：(日本語) クローン病に対する羊膜由来間葉系幹細胞の first-in-human 臨床試験  
(英語) First-in-human clinical trial for Crohn's disease using amnion-derived mesenchymal stem cells

研究開発担当者 (日本語) 大学院医学研究科 准教授 大西俊介  
所属 役職 氏名：(英語) Graduate School of Medicine, Associate professor, Shunsuke Ohnishi

実施期間：平成 28 年 11 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 臨床試験の立案、研究開発支援統括  
開発課題名：(英語) Clinical trial planning, investigation and support for the development of the clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院臨床研究開発センター センター長 教授 佐藤 典宏  
所属 役職 氏名：(英語) Hokkaido University Hospital Clinical Research and Medical Innovation Center, Chief, Norihiro Sato

分担研究 (日本語) 臨床試験データマネジメント、モニタリング  
開発課題名：(英語) Data management and monitoring for the clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院臨床研究開発センター 特任准教授 磯江 敏幸  
所属 役職 氏名：(英語) Hokkaido University Hospital Clinical Research and Medical Innovation Center, Contract Associate Professor, Toshiyuki Isoe

分担研究 (日本語) 臨床試験の実施  
開発課題名：(英語) Operation of the clinical trial

研究開発分担者 (日本語) 北海道大学病院光学医療診療部 助教 桂田 武彦

所属 役職 氏名: (英語) Division of endoscopy, Hokkaido University Hospital, Assistant professor, Takehiko Katsurada

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

(和文)

クローン病に対する羊膜由来間葉系幹細胞の **first-in-human** 臨床試験を開始すべく、平成 28 年度は以下の事項について実施した。

### 1. PMDA への相談

品質および非臨床安全性試験については、これまでの PMDA 相談の結果を受けて再度 GLP 試験を実施したが、平成 29 年 3 月までに終了した。その結果をもって再度 PMDA 対面助言の申し込みを行い、平成 29 年 5 月に実施することとなった。また、臨床試験プロトコルに関する PMDA 対面助言についての申し込みを行い、平成 29 年 6 月に実施することとなった。

### 2. 治験実施体制の構築

細胞製剤の品質、非臨床安全性試験及び臨床試験に係る PMDA 薬事戦略相談を支援した。治験に先立ち必要となる SOP、手順書を整備するとともに、医師主導治験実施に必要な業務体制を確立した。さらに羊膜由来間葉系幹細胞製剤の品質を確保するため体制を整え、標準書等製造に必要な書類を整備し、治験薬 GMP に準拠した羊膜 MSC 製剤を供給できる体制となった。

### 3. 治験実施計画書策定

治験課題名を「既存治療で効果不十分の中等症の活動期クローン病患者を対象とした AM01 (羊膜由来間葉系幹細胞) の第 I/II 相試験」とし、生物学的製剤が無効の 20 歳以上 70 歳未満の中等症(CDAI スコア 220-450)のクローン病患者を対象とした。羊膜由来 MSC を下記の投与量に従い、day0 及び day7 に投与することとした。

第 1 期  $1.0 \times 10^6$  個/kg

第 2 期  $4.0 \times 10^6$  個/kg

主要評価項目は輸注毒性に伴う有害事象とし、細胞投与後 24 時間までの輸注毒性に伴う事象に関する評価を行う。副次的評価項目としては、初回細胞投与後 52 週までの有害事象に関する全般的な評価、治験実施期間中に発生した治験製品の不具合、細胞投与 4 週間後の疾患活動性(CDAI)、内視鏡試験(ESCD)、IBDQ 及びそれらの 52 週後までの経時的変化とした。

これらの内容について、臨床試験プロトコルの妥当性に関する対面助言を申し込み、平成 29 年 6 月に実施することとなった。

### 4. 治験の計画の届出の提出

品質、非臨床安全性および臨床試験プロトコルについての PMDA との合意形成を経て、「自ら治験を実施しようとする者」として、平成 29 年 9 月末日までに治験の計画の届出を提出することとした。

## 5. 細胞製剤の製造

羊膜は、北海道大学病院産科において、母親および父親双方の同意のもとに提供いただき、帝王切開時に採取し、同時に臍帯血を採取してドナースクリーニングを行なった。羊膜は北海道大学病院細胞プロセッシング・センターにおいて酵素処理を行ったのち培養にて一定量増殖させたのち、凍結保存し、一部を品質確認に用いた。また、本試験終了後は次相における臨床試験を株式会社カネカで実施するため、カネカ社と共同して製造技術の検討を行い、カネカ社においても羊膜 MSC 製造と供給ができる体制整備を開始した。

(英文)

We are planning to start a first-in-human clinical trial using amnion-derived mesenchymal stem cells for Crohn's disease, and we performed the following things.

### 1. Consult PMDA for advice

We performed quality tests as well as non-clinical safety tests under GLP according to PMDA consultation, and finished them by March 2017. We then ordered PMDA consultation again, and supposed to be held in May 2017. In addition, we ordered PMDA consultation regarding the protocol for the clinical trial, and supposed to be held in June 2017.

### 2. Establishment of implementation system for the clinical trial

We supported PMDA consultation regarding quality tests, non-clinical safety tests and clinical trial protocol. We prepared SOP and established the system for an investigator-initiated clinical trial. In addition, we organized the system for the quality control, and consolidated paper works for SOP, and finally established the system to supply GMP-compatible amnion-derived MSCs.

### 3. Establishment of the clinical trial protocol

We completed making a protocol for the clinical trial "A phase I/II trial of AM01 (amnion-derived mesenchymal stem cells for the treatment of moderate and active Crohn's disease not responsive to other treatments". MSCs are going to be infused  $1.0 \times 10^6$  cells/kg (day 0 and day7) for the first three patients, and  $4.0 \times 10^6$  cells/kg (day 0 and day7) for further three patients. The primary endpoint is the acute infusion reaction within 24 hours after infusion of MSCs. The secondary endpoints include general safety assessment until 52 weeks after infusion of MSCs, trouble with MSCs, CDAI, SDSCD and IBDQ 4 weeks after infusion of MSCs, and time course of those parameters.

### 4. Submission of clinical trial to PMDA

We are going to submit our clinical trial to PMDA by the end of September 2017, after completion of the agreement with PMDA in terms of quality tests, non-clinical safety tests and protocol for the clinical trial.

## 5. Manufacturing the MSCs

Amnion was provided at Caesarian delivery after obtaining the agreement from both mother and father. We also performed donor-screening tests using cord blood. The amnion was transferred to the cell processing center in Hokkaido University Hospital, digested with an enzymatic treatment, cultured and expanded. Then cells were harvested and cryopreserved, and a part of them were used for checking the quality. We also started to establish the manufacturing system in Kaneka corp. so that we can start phase II clinical trial in that company.

## 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 0 件）

#### 1. 該当なし

### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 羊膜由来間葉系幹細胞の臨床応用をめざして、シンポジウム、大西俊介、第 16 回日本再生医療学会総会、2017/3/8、国内
2. 羊膜由来間葉系幹細胞を用いた消化器疾患治療-first-in-human 臨床試験へ向けて-、シンポジウム、大西俊介、第 64 回日本輸血・細胞治療学会総会、2016/4/29、国内

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. クローン病に対する羊膜由来間葉系幹細胞の first-in-human 臨床試験、大西俊介、平成 28 年度 AMED 再生医療公開シンポジウム、2017/2/2、国内

### (4) 特許出願

#### 該当なし