

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 Application of Regenerative Medicine

研究開発課題名： (日本語) 表皮水疱症患者を対象とした他家骨髄間葉系幹細胞製品開発  
(英語) Development of allogeneic bone marrow mesenchymal stem cell product for epidermolysis bullosa

研究開発担当者

所属 役職 氏名： (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座 寄附講座教授  
玉井 克人  
(英語) KATSUTO TAMAI, Endowed Chair Professor, Department of Stem Cell Therapy Science, Graduate School of Medicine, Osaka University

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

分担研究

開発課題名： (日本語) 研究統括、医師主導治験実施、非臨床薬効薬理試験実施  
(英語) Unification of the study, Implementation of investigator-initiated trial and nonclinical pharmacological effectiveness test.

研究開発分担者

所属 役職 氏名： (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座、寄附講座教授  
玉井 克人  
(英語) KATSUTO TAMAI, Endowed Chair Professor, Department of Stem Cell Therapy Science, Graduate School of Medicine, Osaka University

分担研究

開発課題名： (日本語) 医師主導治験指導  
(英語) Instruction of investigator-initiated trial

研究開発分担者

所属 役職 氏名： (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学講座 教授 片山 一郎  
(英語) ICHIRO KATAYAMA, Professor and Chairman, Department of Dermatology,  
Graduate School of Medicine, Osaka University

分担研究

開発課題名： (日本語) 非臨床薬効薬理試験実施  
(英語) Implementation of nonclinical pharmacological effectiveness test

研究開発分担者

所属 役職 氏名： (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学 准教授 二村 圭祐  
(英語) KEISUKE NIMURA, Associate Professor, Division of Gene Therapy  
Science, Graduate School of Medicine, Osaka University

分担研究

開発課題名： (日本語) 医師主導治験実施  
(英語) Implementation of investigator-initiated-trial

研究開発分担者

所属 役職 氏名： (日本語) 大阪大学医学部附属病院未来医療センター 講師 江副 幸子  
(英語) SACHIKO EZOE, Associate Professor, Medical Center for Translational  
and Clinical Research, Osaka University Hospital

分担研究

開発課題名： (日本語) 医師主導治験の統計解析指導  
(英語) Instruction of statistical analysis for the investigator-initiated  
trial

研究開発分担者

所属 役職 氏名： (日本語) 大阪市立大学大学院医学研究科 准教授 山本 紘司  
(英語) KOUJI YAMAMOTO, Associate Professor, Osaka City University  
Graduate School

## 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

研究代表者の玉井克人（大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座教授）は、分担研究者の片山一朗教授（大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学講座）、金田安史教授（大阪大学大学院医学系研究科 遺伝子治療学分野）、江副幸子講師（大阪大学医学部附属病院 未来医療センター）、早川堯夫客員教授（近畿大学薬学総合研究科）らのグループと共に、現在全く治療法の無い遺伝性皮膚難病である表皮水疱症に対して有効な治療法を開発することを目的として平成 26～28 年度に「表皮水疱症患者を対象とした骨髄由来間葉系幹細胞移植臨床研究」を進め、表皮水疱症に対する健常家族由来骨髄間葉系幹細胞皮下移植の有効性を明らかにした。具体的には、表皮水疱症患者の数年間難治な皮膚潰瘍周囲に成人健常家族由来骨髄間葉系幹細胞を 2cm 間隔で 1ヶ所あたり 50 万個皮下移植し、移植後 1 年間経時的に安全性および有効性を確認した。その結果、1 年間経過を観察し得た 3 例はいずれも著明な潰瘍縮小効果を示し、また移植部皮膚に異常所見は認めなかった。これらの研究成果を基にして、本研究では平成 28 年度から 3 年間の予定で、移植片対宿主反応（graft versus host disease, GVHD）を適応症として世界で初めて製造・販売承認されている他家骨髄間葉系幹細胞製剤（JR-031、JCR-ファーマ）の表皮水疱症に対する適応症拡大を目的とした「表皮水疱症患者を対象とした JR-031 の有効性と安全性を検討する臨床試験（第 II 相医師主導治験）」を進める。JR-031 は点滴静注による GVHD 治療を目的として開発された健常人骨髄由来間葉系幹細胞凍結製剤であり、表皮水疱症患者に対する医師主導治験を実施するためには皮下移植時の安全性情報が不足していたため、平成 28 年度は JCR ファーマの協力を得て追加非臨床試験（局所刺激性試験）を実施し、JR-031 皮下移植の安全性確認を確認した。前述した臨床研究成果および追加実施した非臨床安全性試験結果を基にして、第 II 相医師主導治験実施計画書、治験薬概要書、患者同意説明文章を作成し、PMDA 薬事戦略相談（事前面談、対面助言）、大阪大学 IRB 承認、治験届を提出して医師主導治験実施承認を得た。具体的には、12 か月以上閉鎖していないことが明らかな難治性皮膚潰瘍を有する 6 名の表皮水疱症患者を対象として、JR-031 を生理食塩水で 200 万個/ml に希釈し、難治性潰瘍周囲の皮下に 2cm 間隔で 1ヶ所あたり 50 万個の JR-031 を移植し、安全性および潰瘍面積縮小効果を経時的に評価する。移植 3 か月後の評価で移植部潰瘍が閉鎖していない場合は、同じプロトコールで追加移植を実施する。追加移植は 3 か月ごとに最大 2 回まで可能とし、初回移植から 12 か月後の時点で 50%以上の潰瘍縮小効果が得られれば有効と判断する。

In this study, Katsuto Tamai (principal investigator, Endowed Chair Professor, Department of Stem Cell Therapy Science, Graduate School of Medicine, Osaka University), together with Ichiro Katayama (co-investigator, Professor and Chairman, Department of Dermatology, Graduate School of Medicine, Osaka University), Yasufumi Kaneda (co-investigator, Professor and Chairman, Division of Gene Therapy Science, Graduate School of Medicine, Osaka University), Sachiko Ezoe (co-investigator, Associate Professor, Medical Center for Translational and Clinical Research, Osaka University Hospital), Takao Hayakawa (co-investigator, Adviser/Visiting professor, Pharmaceutical research and technology institute, KINDAI UNIVERSITY), had investigated “clinical study of bone marrow mesenchymal stem cell (MSC) transplantation for

epidermolysis bullosa patients” from 2014 to 2016 academic years, and proved that transplantation of healthy family donor-derived MSC is effective therapeutics for epidermolysis bullosa (EB), an intractable genetic blistering skin disease. Practically, 0.5 million of MSCs cultured from sex-mismatched healthy family donor bone marrow were subcutaneously inoculated at every 2cm distance around the chronic ulcer, and evaluated safety and efficacy for one year after the transplantation. Consequently, 3 out of 4 RDEB patients demonstrated significant healing of the intractable ulcers continuing for many years, and no adverse event was observed on the MSC-transplanted area. Under these results, in this study, we will implement “clinical trial of allogeneic bone marrow MSC product (JR-031, JCR Pharma, Kobe, Japan) for safety and efficacy in epidermolysis bullosa patients (Physician-driving phase II clinical trial)” from 2016 to 2019 academic years. JR-031 is a cryo-preserved, healthy donor-derived MSC products which had been developed as a drip infusion usage for treating patients suffering from graft versus host diseases (GVHD). Due to the lack of safety information of JR-031 for subcutaneous use in RDEB patients, we investigated non-clinical study of JR-031 for locally stimulating test on the skin in collaboration with JCR Parma, and confirmed safety of JR-031 in subcutaneous use. Together with the data of the clinical study of the healthy family donor MSC transplantation for RDEB patients, we documented implementation protocol, investigators brochure, and informed consent form, conducted regulatory guidance meeting with PMDA, and got approved from IRB and PMDA for implementing the phase II clinical trial of the JR-031. In this trial, we planned to select 6 EB patients with intractable chronic skin ulcers continuing for more than 12 months. We will subcutaneously transplant JR-031 around the selected ulcer at most three times in a year if the ulcer is not healed after three month-interval. We conclude JR-031 effective if we observe 50% healing at one year after the first transplantation.

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

### 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 2 件）

（2016年11月以降の業績）

玉井 克人

1. Aikawa E, Fujita R, Asai M, Kaneda Y, and Tamai K. Receptor for advanced glycation end products (RAGE)-mediated signaling impairs the maintenance of bone marrow mesenchymal stromal cells in diabetic model mice. *Stem Cells and Development*, 2016 Nov 15;25(22):1721-1732.

片山 一郎

1. Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, Hayashi M, Matsumoto S, Yamamoto K, Katayama I. Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2017 Jan; 153(1):39-48.

二村 圭祐

1. 二村圭祐、金田安史. 高速シーケンサーによる遺伝子解析の現状. 日本臨床 ゲノム情報と遺伝子治療 -遺伝子治療の最新動向-. 2017年5月1日発行

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

（2016年11月以降の業績）

玉井 克人

1. 表皮水疱症患者を対象とした他家骨髄間葉系幹細胞移植治療の開発, 口頭, 玉井克人, 第16回日本再生医療学会総会, 2017/3/7, 国内.
2. 骨髄間葉系幹細胞を標的とした再生医学の新しいストラテジー, 口頭, 玉井克人, 第16回日本再生医療学会総会, 2017/3/8, 国内.

江副 幸子

1. ナショナルコンソーシアムにおける教育システムの構築, 口頭, 江副幸子, 第16回日本再生医療学会総会, 2017/3/7, 国内

山本 紘司

1. 交互作用を含む観察データにおける傾向スコア解析手法による結果の差異, 口頭, 加葉田大志朗, 山本紘司, 新谷歩, 科研費シンポジウム「統計科学の現代的課題」, 金沢大学サテライトプラザ, 2017/1/28, 国内.
2. 診断研究における検査性能の比較, 口頭, 高橋佳苗, 山本紘司, 科研費シンポジウム「統計科学の現代的課題」, 金沢大学サテライトプラザ, 2017/1/28, 国内.
3. 複数の二値評価変数をもつ臨床試験における検定法, 口頭, 石原拓磨, 山本紘司, 科研費シンポ

ジウム「統計科学の現代的課題」, 金沢大学サテライトプラザ, 2017/1/28, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(2016年11月以降の業績)

玉井 克人

1. 骨髄内間葉系幹細胞を標的とした再生誘導医薬開発, 玉井克人, 平成 28 年度第 1 回京都市ライフイノベーション創出支援センターシンポジウム「ライフイノベーションの原動力 ～進化する幹細胞技術と再生誘導法～」, 2016/11/2, 国内.
2. 難病の患者さんから学ぶ、生と死のはざまに必要な医療, 玉井克人, 八戸学院大学 平成 28 年度 地域医療セミナー, 2016/11/4, 国内.
3. 組織再生における骨髄間葉系幹細胞の役割, 玉井克人, 京都リサーチパーク主催 平成 28 年度 再生医療分野の産業化を目指した実用セミナー：再生医療の全体像を見わたせるわかりやすい解説講座, 2016/11/15, 国内.

(4) 特許出願