

クローン病に対する羊膜由来間葉系幹細胞のfirst-in-human医師主導治験

クローン病の現状と問題点

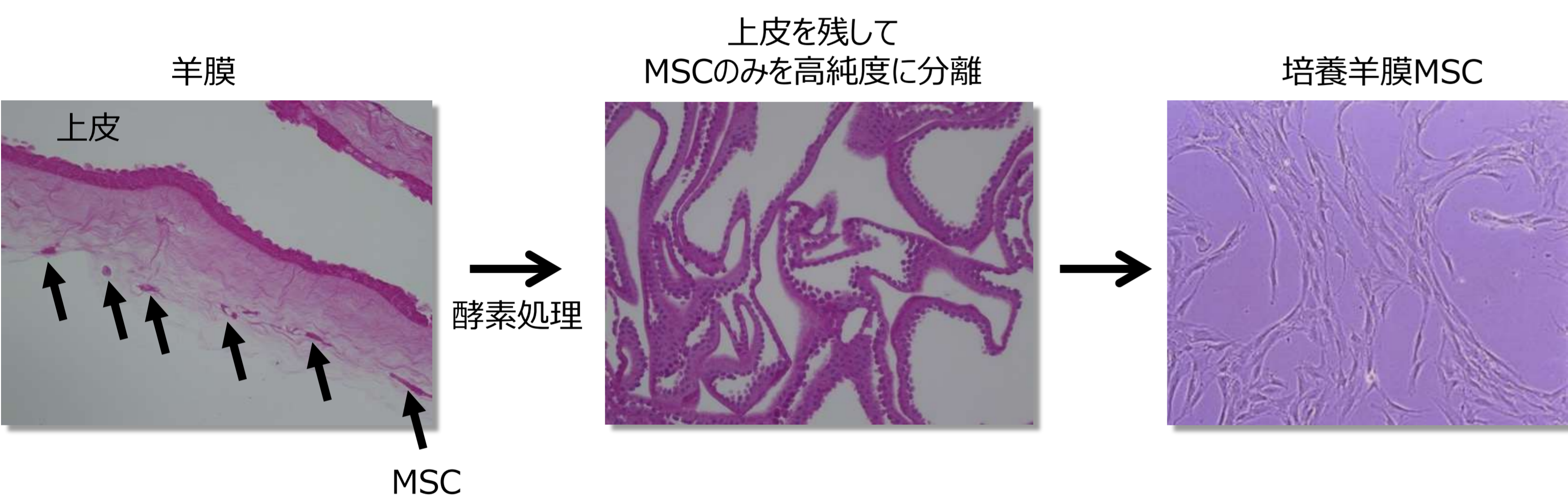
- 患者数は年々増加しており、2014年度医療受給者証交付件数は4万人を超えている。
- 指定難病であり、しばしば治療に難渋する。
- 近年、バイオ医薬品（抗TNF- α 抗体）の登場により、治療法が大きく変わった。
- しかしながら、バイオ医薬品はクローン病の約1/3で効果を認めない（一次無効）。
- バイオ医薬品で有効となっても、その約1/3は経過中に効果を認めなくなる（二次無効）。
- その場合、投与量を増やしたり、免疫調節薬との併用が行われている。
- 治療に難渋すると、消化管狭窄をきたし手術を余儀なくされる。



臨床試験プロトコル概要

治験製品	羊膜由来間葉系幹細胞 (AM01)
課題名	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
主要評価項目	<安全性評価項目> 輸注毒性に伴う有害事象 (治験製品投与24時間後までの輸注毒性に伴う事象に関する評価)
副次的評価項目	<安全性評価項目> 1. 治験製品の初回投与52週後までの有害事象に関する全般的な評価 <有効性評価項目> 1. 初回投与4週後の疾患活動性 (CDAI) および初回投与52週後までの経時的変化 2. 初回投与4週後の内視鏡所見 (SESCD) および初回投与52週後までの経時的変化 3. 初回投与4週後のIBDQおよび初回投与52週後までの経時的変化 <探索的評価項目> 1. 病変組織のマクロファージおよび好中球の浸潤 2. 炎症性マーカー (TNF α など)
選択基準	1. 同意取得時の年齢が20歳以上70歳未満の患者 2. 登録時の24週以上前に下記の基準「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班のクローン病診断基準 (平成25年1月改訂) によって、クローン病と診断 (確診例) された患者 3. 抗TNF- α 製剤およびウステキヌマブの投与を受けたことがあり、どちらの治療に関しても効果不十分 (一次無効、二次無効) または忍容性がないと判断された患者 4. 治験製品投与前7日以内のCDAIが220以上450以下である患者 5. 回腸末端以降に主たる病変が認められる患者 6. 本治験内容について十分な説明を受け、本人の文書による同意が得られている患者
用法・用量	低用量群 1.0x10 ⁶ 個/kg (day0, 7) 高用量群 4.0x10 ⁶ 個/kg (day0, 7) 点滴静注
目標症例数	各群3例以上6例以下、最大12例
実施予定期間	2017年10月1日～2019年10月31日
実施機関	北海道大学病院消化器内科 兵庫医科大学病院炎症性腸疾患内科

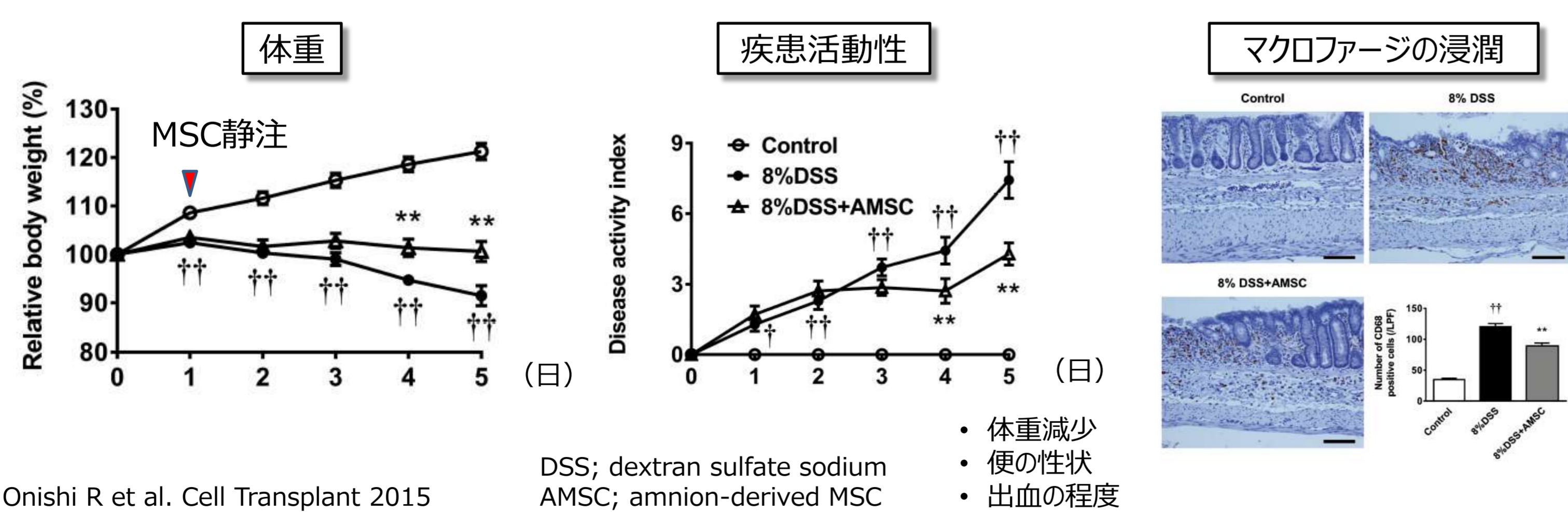
ヒト羊膜MSCの分離・培養法を確立



骨髄MSCと羊膜MSCの比較

	骨髄MSC	羊膜MSC
海外状況	GVHD: 治療薬として承認 クローン病: 第III相	報告なし
国内状況	GVHD: 再生医療等製品として承認	
原料(組織)採取	米国から輸入 侵襲性あり・高コスト 少ない	医療廃棄物 侵襲性なし・低コスト 多い
幹細胞数	(骨髄細胞の1/100,000)	(1枚の羊膜に>30,000,000個)
大量培養 細胞由来	多継代必要 成人由来	少ない継代数でよい 胎児由来
T細胞分化・増殖抑制	低い	高い
プロスタグランジンE2	少ない	多い

腸炎モデルラットに対する羊膜MSCの効果



Onishi R et al. Cell Transplant 2015

DSS; dextran sulfate sodium
AMSC; amnion-derived MSC

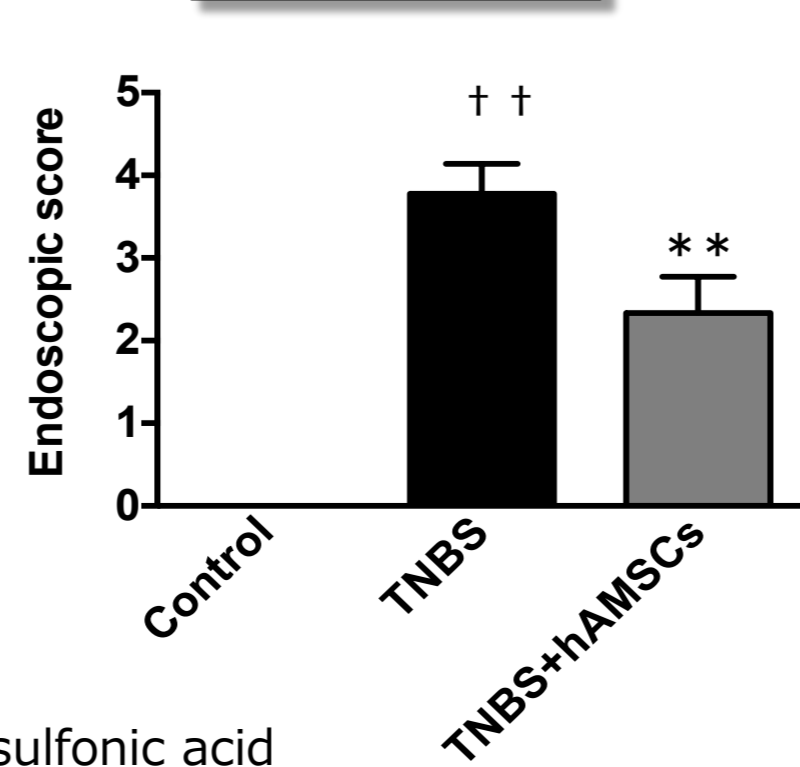
- 体重減少
- 便の性状
- 出血の程度

内視鏡所見



Miyamoto et al. Am J Transl Res 2016

内視鏡スコア



TNBS; trinitrobenzenesulfonic acid

PMDA薬事戦略相談

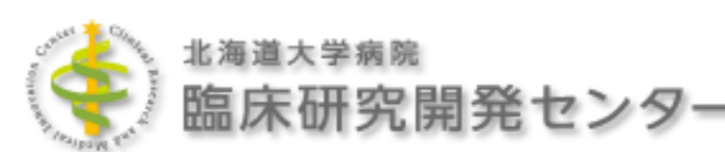


UMIN000029841

研究実施体制



大西俊介: 細胞製剤の製造、PMDA相談、臨床試験プロトコル作成
桂田武彦: 臨床試験の実施



佐藤典宏: 臨床試験の立案、研究開発支援統括
磯江敏幸: 臨床試験データマネジメント、モニタリング



山原研一: 細胞製剤の製造、細胞製剤の品質管理
中村志郎: 臨床試験の実施
岡本里香: 臨床試験データマネジメント