

# Presentation slide

### 小児重症拡張型心筋症へのbridge to transplantation/recoveryを目指した骨格筋芽細胞シートの開発と実践

心臓移植  
補助人工心臓  
外科的治療  
内科的治療

◆ 2010年7月 改正臓器移植法実施行(小児からの臓器提供が可能) ⇒ 4年半の経過で、15歳未満のドナー4例、6歳未満のドナー3例 深刻なドナー不足!

◆ 小児用補助人工心臓は未承認

長期移植待機期間の患者が安全に過ごせるための新たな治療法の確立が必要。

1

### The regenerative therapy for pediatric Dilated Cardiomyopathy Using autologous myoblast sheet implantation to bridge to transplantation/recovery

HTx  
VAD  
Surgeries  
Medications

◆ Organ Transplant Act was revised in 2010 to allow to harvest organs from kids under 15 years. However, it has been still difficult to obtain donor organs for children. Shortage of donor is one of the serious problems!

◆ Ventricular Assist Devices for children have not been approved to use.

Novel strategy for heart failure children who could spend their waiting time safely should be developed.

1

### 自己由来骨格筋芽細胞シートを用いた心筋再生治療 ~成人患者でのPOC確認~

VEGF、HGF分泌の上昇

これまでの臨床試験  
「末期的拡張型心筋症に対する左室補助装置と自己由来細胞シート移植を併用した新たな治療法の開発」  
左室補助装置を装着している拡張型心筋症 4例に実施(臨床研究)

「重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発」  
拡張型心筋症又は虚血性心筋症 16例に実施(臨床研究)

「虚血性心筋症による重症心不全患者に対するTCD-S1073の探索的試験」  
虚血性心筋症 6例に実施(TERUMO企業治験) ⇒ 薬事承認申請済

「重症心筋症に対する骨格筋芽細胞シート移植による新たな治療法の開発」  
拡張型心筋症又は虚血性心筋症 40例を目標(臨床研究)  
Prospective matched controlled study

「小児重症心筋症に対する自己由来細胞シート移植による新たな治療法の開発」  
小児(18歳以下)重症心筋症 15例を目標に安全性評価(臨床研究)

2

### Regenerative therapy with autologous myoblast sheets ~Several clinical studies for adult heart failure patients~

Secretion of VEGF, HGF I

Previous clinical studies  
「Autologous myoblast sheet implantation with ventricular assist device for severe heart failure patients」  
4 adult DCM patients who were supported by VAD (clinical study)

「Development of novel regenerative therapy with myoblast sheet implantation for severe heart failure patients」  
16 adult patients with DCM or ICM (clinical study)

「Exploratory trial of TCD-S1073 for severe heart failure patients with ICM」  
6 ICM patients (TERUMO Co.) ⇒ Applied for pharmaceutical approval

「Prospective matched controlled study of myoblast sheets for severe heart failure patients」  
40 patients with DCM or ICM (clinical study)

「Development of novel regenerative therapy with autologous myoblast sheet for severe heart failure pediatric patients」  
15 pediatric patients with severe heart failure (clinical study)

2

### 産学連携によるアカデミア研究から再生医療品の開発へ

◆ 成人における臨床研究での安全性、有効性の確認  
◆ TERUMO株式会社による企業治験の実施

#### シート移植前後での臨床症状の変化

DCM患者 ICM患者

➢ 稀少疾患である、小児拡張型心筋症に対して、Unmet medical needsを満たす。  
➢ TERUMO株式会社が虚血性心筋症に対する薬事承認申請実施。  
➢ 小児拡張型心筋症に対する適応拡大を目指して、医師主導治験を実施する。

3

### Industrial Development of one seed from academia with collaboration with Terumo Co.

◆ Previous clinical studies have revealed the safety and feasibility of autologous myoblast sheet implantation.  
◆ Clinical study was done by TERUMO Co. for ICM patients.

#### Changes of clinical symptoms after sheet implantation

DCM patients ICM patients

➢ To match the unmet medical needs of pediatric dilated cardiomyopathy  
➢ TERUMO Co. applied for pharmaceutical approval for ICM adult patients.  
➢ PI initiated trial is planned to expand indication for pediatric DMC patients.

3

# 重症拡張型心筋症患者の生命予後改善・人工心臓離脱を目指した新規オキシム誘導体徐放性製剤による体内誘導型再生治療法の開発と実践



宮川 繁

Shigeru Miyagawa

大阪大学大学院医学系研究科 免疫再生制御学 特任准教授

Specially Appointed Associate Professor, Department of Immunology and Regenerative Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine

Development and practice of the in situ induced regeneration therapy using new oxime derivatives sustained-release formulation (ONO-1301MS), aiming for life prognosis improvement and artificial heart device removal in cardiomyopathy patients with severe heart failure dilated

## Profile

大阪大学医学部卒業後、Max-Planck研究所、大阪大学医学部助教、同講師を経て2014年より現職  
専門領域: 心臓移植、心筋保護、再生医学 (医学博士)

2002 Graduated from Osaka University Medical School

2006 Research fellow at Max-Planck Institute in Germany

2009 Assistant Professor in Osaka University

Main Research Interest: Heart Failure, New Technology for Cardiovascular Surgery, Regenerative Medicine

## Abstract

目的: ONO-1301各種製剤の拡張型心筋症 (DCM) への薬効と安全性の確認により、再生創薬として体内誘導型再生医療剤の確立を目指す。

1) DCM患者の補助人工心臓 (LVAD) 装着時に、ONO-1301徐放性マイクロスフェア製剤 (ONO-1301MS) をシートに浸み込ませ心臓に貼付投与することによる、LVAD離脱を目指した治療法を開発する。

2) ONO-1301反復経口投与による早期治療介入により、心臓移植・LVAD装着の回避及び遅延を目指した治療法を開発する。

3) ONO-1301の新しいDDS製剤としてONO-1301ナノスフェア (NS) 製剤を作製し、間歇静脈内投与による疾患特異的治療法を開発する。

方法と結果:

1) イヌ高速ペーシング (DCM) モデル (イヌモデル) 及びミニプタ陳旧性心筋梗塞 (ICM) モデルでのONO-1301MS心臓貼付投与での心機能改善における最小有効投与量は等しかった。又、自然発症拡張型心筋症ハムスターモデル (J2N-k) では、同様に心機能の改善に加えて、有意な生存率の延長を認めた。2015年6月より、冠動脈バイパス手術施行時のICM患者に心臓貼付投与し、安全性の確認と心機能改善効果を検証 (P-I / II a) する。また、安全量にて、DCM患者のLVAD装着時に本剤を心臓貼付投与し、LVAD離脱の可能性を検証 (P-II a) する。

2) J2N-kでのONO-1301反復経口投与では、用量相関的な心機能改善を認め、長期イヌモデル試験では心機能の改善及び有意な生存率延長を認めた。

3) J2N-kモデルでのONO-1301NS製剤間歇反復静脈内投与では、心臓特異的なDDS効果が示唆された。

Objective: To confirm the efficacy/safety of various ONO-1301 (ONO) formulations on dilated cardiomyopathy (DCM) for regenerative drug development and to establish an in situ induced regeneration therapy.

1) Development of therapy on left ventricular assist device (LVAD) removal by topical application of sheet immersed with sustained-release microsphere formulation of ONO (MS), to the heart upon LVAD implantation in DCM patients

2) Development of therapy to prevent or delay heart transplantation/LVAD implantation through early-stage therapeutic intervention with repeated oral administration of ONO

3) Development of ONO nanosphere formulation (NS) as novel formulation of drug delivery system of ONO (DDS) and a disease-specific therapy by intermittent i.v. infusion

Methods and results:

1) The minimal effective dose for improving cardiac function at MS topical cardiac application in canine rapid-pacing-induced DCM model and in miniature pig ICM model were equivalent. In hamster spontaneous DCM model (J2N-k), similar cardiac function improvement and significant survival rate prolongation were revealed.

2) Repeated oral administration of ONO in J2N-k showed dose-dependent improvement in cardiac function and improvement in cardiac function and significant prolongation of survival rate were found in long-term studies using canine model.

3) Intermittent, repeated i.v. infusion of NS in J2N-k suggested a heart-specific DDS effect.

# Presentation slide

### オキシム誘導体 (ONO-1301) の特性とONO-1301MS徐放性製剤



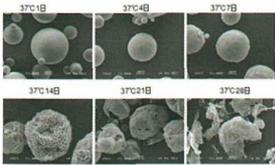
ONO-1301  
MW:428.49

#### ONO-1301の効果

(非PG合成、IPagonist/TXA<sub>2</sub>合成阻害剤)

- IPagonist作用
  - 血管拡張作用
  - 血小板凝集抑制作用
  - 血流量増加作用
- TXA<sub>2</sub>合成阻害作用
  - 内臓性PGs, PGE<sub>2</sub>産生阻害
  - 炎症抑制作用
  - 抗線維化・抗炎症 (リパーシノゲン阻害作用)
- 阻害作用
  - 細胞保護
  - 抗アポトーシス作用 (Cytoprotection)
  - 血管新生・幹細胞分化誘導・組織再生

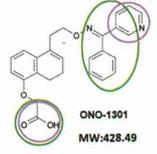
MS粒子形態変化 (in vitro)



ONO-1301MS; 37°C生理食塩水中で4週間リリース

1

### Characteristics of oxime derivative, ONO-1301, and its sustained release formulation, ONO-1301MS



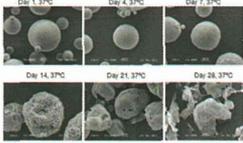
ONO-1301  
MW:428.49

#### Effects of ONO-1301

(Non-PG form, IPagonist, TXA<sub>2</sub>-synthesizing enzyme inhibitor)

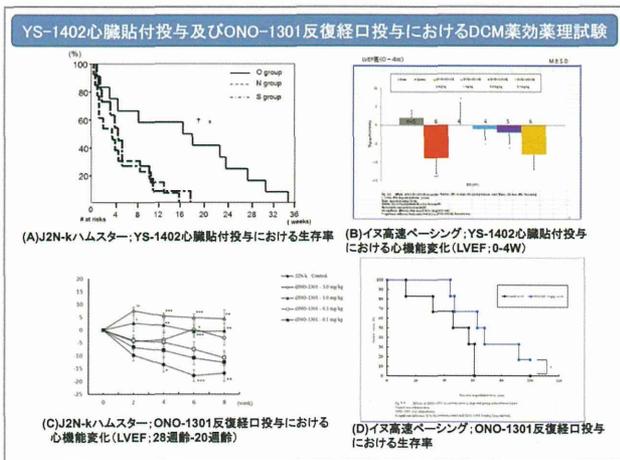
- IP agonistic action
  - Vasodilation
  - Inhibition of platelet aggregation
  - Enhancement of blood flow
- Inhibition of ERK1/2 phosphorylation
  - Increase in MSC, EPCs, NO
  - Cytoprotection
  - Inhibition of apoptosis (Cytoprotection)
  - Angiogenesis, Induction of stem cell differentiation, Tissue regeneration
- Induced expression of HGF, VEGF-A, SDF-1, HMOX1, etc.
  - Anti-fibrotic, anti-inflammatory effects (Induction of reverse remodeling)
- TXA<sub>2</sub>-synthesizing enzyme inhibitory action
  - Induction of endogenous PGE<sub>2</sub>, PGE<sub>1</sub> expression
  - Suppression of resistance

Morphological change of MS particles (in vitro)

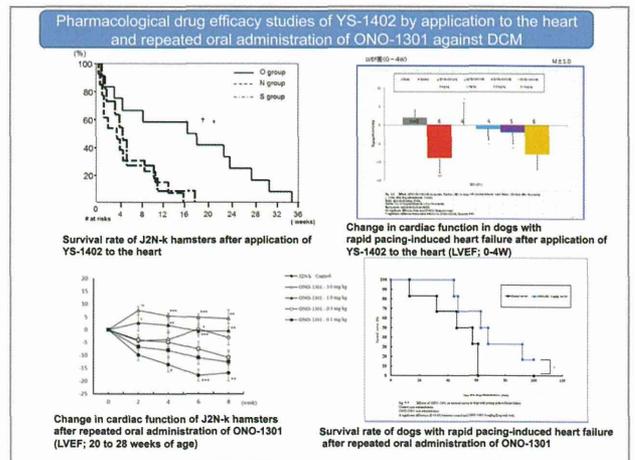


ONO-1301MS; Sustained release over 4 weeks in saline at 37°C

1



2



2

### 重症拡張型心筋症患者の生命予後改善・人工心臓置換を目指した新規オキシム誘導体徐放性製剤による体内誘導再生治療法の開発と実践 開発ロードマップ

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
YS-1402* (単回心臓貼付)		医師主導治験 (P-I / II a)		企業治験 (P-II b/III)		申請	
YS-1402** (単回心臓貼付)			医師主導治験 (P-II a)	企業治験 (P-II b/III)		申請	
ONO-1301*** (反復経口投与)		追加非臨床 (毒性)		医師主導治験 (P-I)		企業治験 (P-II a)	企業治験 (P-II b)
ONO-1301NS# (間歇静注投与)		非臨床試験		医師主導治験 (P-I)		企業治験 (P-II a)	企業治験 (P-II b)

\* YS-1402 (ONO-1301徐放性マイクロスフェア製剤) を冠動脈バイパス手術時に心臓貼付投与  
 \*\* YS-1401を補助人工心臓装着時に心臓貼付投与による人工心臓置換の検討  
 \*\*\* ONO-1301 (経口投与); 早期治療介入による、心臓移植・人工心臓装着の回避・遅延の検討  
 # ONO-1301NS (ナスフェア) の2週又は4週に1回の静注投与。人工心臓置換/早期治療介入の検討

3

### Road map of development and practice of an in situ regenerative therapy using a novel sustained-release oxime derivative formulation aiming for improvement of life prognosis and artificial heart device removal in severe dilated cardiomyopathy patients

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
YS-1402* (Single application to heart)		Investigator-initiated trial; P I / II a		Company trial (P II b/III)		NDA submission	
YS-1402** (Single application to heart)			Investigator-initiated trial	Company trial (P II b/III)		NDA submission	
ONO-1301*** (Repeated oral administration)		Pre-clinical study (toxicity)		Investigator-initiated trial (P I)		Company trial (P II a)	Company trial (P II b)
ONO-1301NS# (Intermittent intravenous administration)		Pre-clinical study		Investigator-initiated trial (P I)		Company trial (P II a)	Company trial (P II b)

\* YS-1402 (ONO-1301 sustained-release microspheres formulation) is applied to the heart upon coronary artery bypass surgery  
 \*\* Investigation on artificial heart device removal after application of YS-1402 to heart upon LVAD implantation  
 \*\*\* ONO-1301 (oral administration); Investigation on prevention/early stage of heart transplantation/LVAD implantation by early-stage therapeutic intervention  
 # Intermittent administration of ONO-1301NS (nanosphere) once every two weeks or four weeks. Investigation on LVAD removal/early-stage therapeutic intervention

3

# 重症肺高血圧症の予後と生活の質を改善するためのナノ医療製剤 (希少疾病用医薬品)の実用化臨床試験



江頭 健輔

Kensuke Egashira

九州大学大学院医学研究院 循環器病先端医療研究開発学 教授

Professor in the Department of Cardiovascular Research, Development, and Translational Medicine, Kyushu University Faculty of Medicine

Nanoparticle-mediated drug targeting for the development of innovative therapy against severe pulmonary arterial hypertension

## Profile

昭和56年九大医卒、平成23年現職。独自の革新的ナノ医療の実用化を目指して、橋渡し研究や臨床試験を推進。学会賞（循環器学会、DDS学会）、褒章（文部科学大臣表彰科学技術賞）受賞

専門領域：循環器内科学、血管生物医学

His current major research focus is on application of nanotechnology-based drug-delivery system for the development of innovative nanomedicine.

As principal investigator, he leads several National Translational Research Programs of Nanomedicine, which comprises the development of innovative drug-incorporated nanoparticles for treatment of pulmonary hypertension, organ ischemia, ischemia-reperfusion injury, and atherosclerotic plaques.

He has received numerous awards and recognitions for his research accomplishments (a Sato Prize from Japanese Circulation Society, a Science and Technology Prize from Japanese government etc).

## Abstract

【研究の必要性、背景】重症肺高血圧症はQOLの悪化をもたらす予後不良の希少難治性疾患である。現行の治療薬の有効性は極めて限定的であり、より効果的で安全安心な医薬品の実用化が強く求められている。

【目的】本研究の目的は重症肺高血圧症の予後とQOLを改善する低侵襲かつ安全・安心なピタバスタチン封入ナノ粒子製剤を希少疾病用医薬品として実用化（国内での薬事承認を最終目標）するための臨床試験（医師主導治験）を行い、Proof of Concept（POC）を獲得することである。

【成果】

●スタチン（HMG-CoA還元酵素阻害薬）の血管保護作用に注目し、ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤（ピタバNP）の静脈内投与（1 mg/kg週一回投与 x 4）によって肺高血圧症疾患モデルの病態が著明に改善することを明らかにし（特許登録）、非臨床POCを取得した。一方、ピタバスタチン原体を高用量投与（30 mg/kg週一回投与 x 4）しても有効性は認めなかった。

●治験薬GMP製造とGLP基準安全性試験を完了し、最大無毒性量を得た。

●PMDAに治験計画書を提出し、ピタバNP注射製剤を用いた第I相臨床試験（医師主導治験；単回静脈内投与）を行い、First Patient In（平成26年8月25日）、Last Patient Out（平成26年12月2日）を達成した。

●今後、平成27年度に、第I相臨床試験（反復静脈内投与；試験計画書、治験薬概要書など整備済）を実施した後、実用化に向けて肺高血圧患者を対象とした第II相臨床試験を行う予定である。

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an intractable disease of the small pulmonary arteries, resulting in progressive increase in pulmonary vascular resistance, and ultimately premature death. Its mortality remains to be high (the 5-year survival rate to about 50%) even after introduction of vasodilator therapies. Therefore, the new breakthrough idea, that leads to the curative treatment for PAH, is urgently needed.

The aim of this study was to develop an innovative therapeutic approach for PAH by the use of pitavastatin-encapsulated PLGA nanoparticles (Pitavastatin-NP). We produced GMP (good manufacturing practices)-compliant Pitavastatin-NP, and obtained its safety profiles. Regarding the efficacy, we used a rat model of monocrotaline-induced PAH, and demonstrated that (1) NP-mediated delivery of pitavastatin into the small pulmonary arteries and inflammatory monocytes is more effective than systemic administration of pitavastatin in attenuating the development of PAH and inducing regression of established PAH. After the Investigational New Drug application for Pitavastatin-NP has been approved by the Japanese regulatory agency (PMDA), we have completed a phase I clinical trial to investigate the safety of a single intravenous infusion of Pitavastatin-NP in healthy volunteers.

Future clinical trials will examine (1) the safety of a repeated intravenous infusion of Pitavastatin-NP; and (2) the efficacy in patients with severe PAH. Finally, nanoparticle-mediated drug delivery is a novel modality that may advance current vasodilator treatment for PAH in the future.

### 重症肺高血圧症治療用ナノ粒子製剤の実用化と臨床試験

肺高血圧症とは：原因不明の血管内皮細胞障害によって進行性の肺微小血管狭窄（内膜肥厚）や線維化などが生じる難病である。肺血管が狭くなり、肺高血圧から右心不全、最終的には全身循環不全／死にいたる。

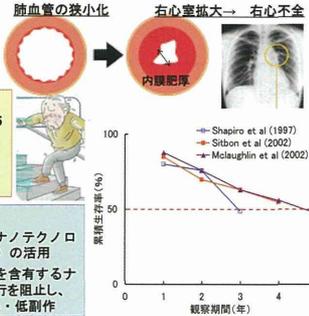
- 国内患者数：約2000人（希少疾病）
- 新規患者登録数：100名/年
- 若い女性に多い
- 不幸な転帰（5年生存率は50%以下）

【未解決の医学的課題】

- 現行医療（既存薬）の治療効果は限定的（5年生存率50%以下）で副作用も無視できない（患者の苦痛）。
- より効果的で安全安心な医薬品の実用化が必須

【課題解決のためのアプローチ】

- 効果の高い薬剤を病巣に選択的に送り込むナノテクノロジーを用いた薬物送達システム（ナノDDS）の活用
- 優れた血管保護作用を持つピタバスタチンを含有するナノ粒子製剤開発：根本的に肺血管病変の進行を阻止し、治療に導くこと出来る革新的医薬品（高効果・低副作用）



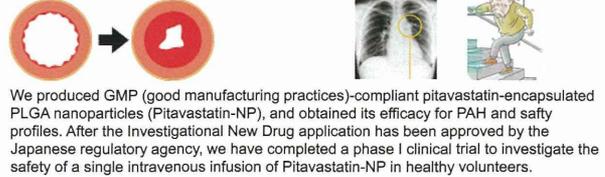
1

### Nanoparticle-mediated drug targeting for the development of innovative therapy against severe pulmonary arterial hypertension

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an intractable disease of the small pulmonary arteries, resulting in progressive increase in pulmonary vascular resistance, and ultimately premature death. Its mortality remains to be high (the 5-year survival rate to about 50%) even after introduction of vasodilator therapies. Therefore, the aim of this study was to develop an innovative therapeutic approach for PAH.

Severe narrowing of small pulmonary arteries

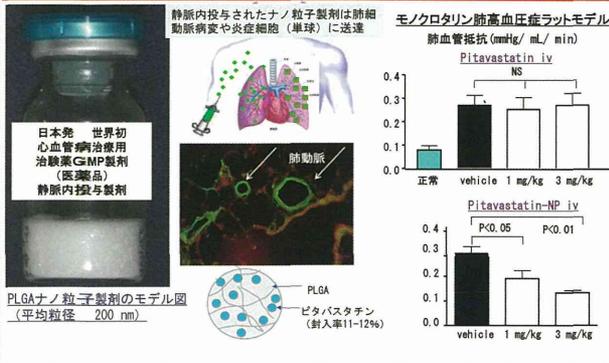
Right heart failure → premature death



1

### ピタバスタチン封入PLGAナノ粒子製剤

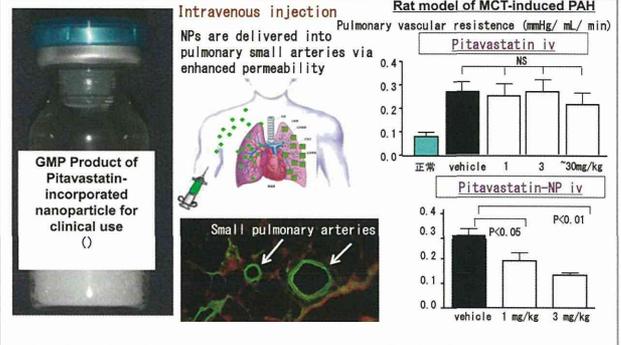
特許取得、医薬品GMP製造、第一相単回投与医師主導治験完了



2

### Pitavastatin-NP for PAH

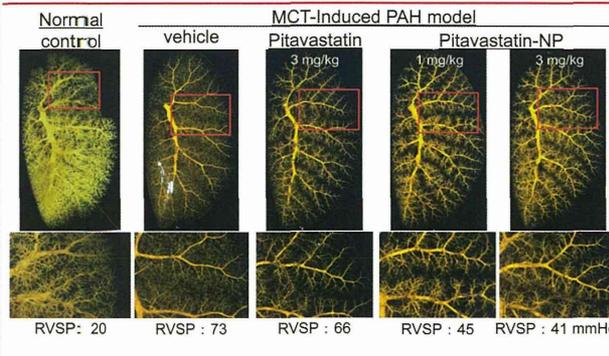
International patent issued, GMP production completed, and phase I clinical trial for intravenous injection ongoing



2

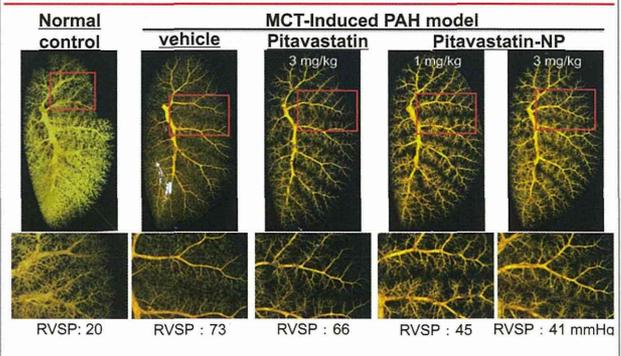
### Ex Vivo肺血管造影

モノクローリン肺高血圧ラットモデル



3

### Pulmonary Arterial Remodeling in Rats with MCT-Induced PAH



3

# 家族性LCAT欠損症患者に対する 細胞加工医薬品「LCAT遺伝子導入 ヒト前脂肪細胞」の早期実用化にむけた 非臨床試験



武 城 英 明

Hideaki Bujo

東邦大学医療センター佐倉病院 教授

Professor and chair, Toho University Sakura Medical Center

Preclinical study of defected gene-transduced preadipocytes for patients with familial LCAT deficiency

## Profile

1983年 千葉大学医学部卒業  
1991年 京都大学大学院医学研究科修了  
2013年 東邦大学医療センター佐倉病院臨床検査医学  
専門領域: 脂質異常症、細胞生物学

1983 MD (Chiba University School of Medicine)  
1991 PhD (Kyoto University Graduate School of Medicine)  
2013 Toho University Sakura Medical Center Department of Clinical-Laboratory and Experimental-Research Medicine  
Research fields: Dyslipidemia and Cell biology

## Abstract

本研究は難治性遺伝病である家族性レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) 欠損症の患者に欠損酵素タンパクを持続的に補充する細胞医薬品を提供することを目的に、治験を経て薬事承認を目指す非臨床試験研究である。本研究成果は、これまで技術的ならびに医療経済的に難しかった多くの稀少な遺伝病の補充療法に、それぞれの欠損タンパクを安定して供給する共通の細胞治療概念も提供する。LCAT遺伝子導入前脂肪細胞の品質に関するPMDA相談を受け今後の検討事項が定められた。遺伝子導入前脂肪細胞製造のための細胞調製室が千葉大学医学部附属病院に設置されGMP製造体制を整備することが可能になった。非臨床動物試験GLP試験を立案するために探索的試験に着手した。薬効試験に用いる新規モデルマウスを作出し有効性に関わる結果を得た。安全性試験において、移植LCAT遺伝子導入前脂肪細胞にクローナリティ異常は認められず、自家移植後、血中にLCAT蛋白が用量依存的に検出された。本研究成果をもとに、GLP試験の実施、治験届を目指した研究を展開する予定である。

Familial lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency syndrome is an autosomal recessive disease characterized by severe dysfunction of HDL. Patients often develop life-threatening complications such as renal failure and corneal opacity. Long-lasting LCAT protein replacement is one of the therapeutic approaches to prevent the LCAT-deficient patients from progressive tissue damages. Thus, we have been developing LCAT-secreting autologous adipocytes to treat those patients as ex vivo gene/cell therapy medicine. In this study, pre-clinical experiments for the novel gene/cell therapy medicine have been performed. Based on consultation with PMDA, quality control examinations of the *lcat*-gene transduced autologous adipocytes have been further evaluated and improved in the GMP manipulation process. Efficacy of the therapeutic strategy is under investigation using a newly created animal model. Immune-deficient mice and canine have been utilized as models suitable for safety studies. No abnormal clonal expansion has been detected in human *lcat*-gene transduced adipocytes. We next conduct GLP examinations, followed by investigational new drug application and clinical trial.

### 家族性LCAT欠損症患者を対象とした欠損遺伝子導入前脂肪細胞医薬品の実用化に向けた非臨床試験

**① 試験物・開発技術の概要と対象疾患**

**概要** 家族性LCAT欠損症患者の脂肪組織より調製した前脂肪細胞にウイルスベクターを用いてLCAT遺伝子を導入し、被験者に前脂肪細胞の自家移植を行い、*ex vivo*遺伝子治療による持続的なLCAT補充療法を開発する。  
遺伝子導入された患者自己脂肪細胞の移植に関する安全性を評価し、LCAT欠損症に起因する症状(低HDLコレステロール血症、角膜混濁、腎障害、溶血性貧血)の改善についても探索的に検討する。

**対象疾患** 家族性LCAT欠損症

**② 知財権の確保状況**

特許の有無	有	出願国	日本	残存期間	11年	侵害性	無
強さ	遺伝子治療用初代培養細胞						

1

### Preclinical study of defected gene-transduced preadipocytes for patients with familial LCAT deficiency

**① Overview for development of treatment and target disease**

**Overview** Therapeutic *lcat*-gene is transduced into autologous preadipocytes propagated by ceiling culture from patients and therapeutic enzyme-secreting preadipocytes are propagated. The cells are subcutaneously transplanted into the patients to supply therapeutic LCAT protein into patient serum.  
Safety of the auto-transplantation is evaluated in clinical trial. In addition, improvement of symptoms in disease, such as low HDL-cholesterol, corneal opacity, renal damage, are also examined.

**Target disease** Familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency

**② Status of patent**

Patent	Yes	Approved countries	Japan, US, EU, etc	expiration	11y	Infringement	None
Title	Primary-cultured adipocytes for gene therapy						

1

**③ 画期性と市場における位置付け**  
持続的蛋白質補充を可能とする新規療法  
世界に先駆けた遺伝子細胞医薬品  
治療目的遺伝子の変更により他疾患へ適用

**④ 開発のロードマップ**

2012年10月～2017年1月	2017年2月～2020年1月	2020年7月
非臨床試験	臨床試験(企業治療)	医薬品製造・販売

2

**③ Innovative therapeutic strategy**  
Long-lasting supplementation of therapeutic enzyme  
Novel gene/cell therapy product  
For variety of diseases suffered from serum enzyme deficiency

**④ Road map of development**

2012.10～2017.1	PMDA・IND	2017.2～2020.1	2020.7.
Pre-clinical study		Clinical trial	Approval as gene/cell medicine

2

**⑤ 試験物製造/非臨床試験/臨床試験の進捗**

**試験物製造** 千葉大学医学部附属病院細胞調製室(GMP準拠)にて製造、供給予定

**非臨床試験**

- 1) 試験物製造(GMP準拠)に関する工程管理試験  
PMDA相談を受け、工程管理試験の改善・バリデーションを随時実施中。今後、細胞調製室での製造と工程管理試験を組み合わせた製造体制の確立を目指す
- 2) 薬効薬理試験  
モデルマウス(ApoA1-Tg/LCAT-KO)の作出完了。  
H26年度、信頼性基準対応試験前の探索的試験で有効性確認中。
- 3) がん化・体内動態試験  
H26年度、追加交付予算で再開。  
移植6か月の細胞についてクローナリティ評価中。
- 4) 安全性薬理・毒性試験
  - ・ H25年度、イヌでの自家移植試験の可能性を評価。
  - ・ H26年度、11月下旬から用量反応性予備試験を実施し、用量反応性確認。

5) 2)～4)の探索試験成績を基にPMDAと相談の上、GLP対応試験を実施予定

**臨床試験** FIH(First in human)を実施予定

**⑥ 治療学的なポジショニングと競合製品**

**想定される治療学的ポジショニング** これまで根治療法が存在しなかった家族性LCAT欠損症を対象として、遺伝子導入前脂肪細胞の自家移植により欠損酵素であるLCATを持続的に血中に補充する新規の医薬品開発である。

**競合製品** なし

3

**⑤ Status of Production/Pre-clinical study/Clinical trial**

**Production** GMP production in Cell processing center of Chiba university hospital

**Pre-clinical study**

- 1) Quality control examination  
After consultation with PMDA, quality control examinations are under improvement and validation. These improved quality control examinations will be included into production process.
- 2) Efficacy study  
Novel model mice have been created and under reproduction.  
Pilot pre-clinical experiments showed improved lipid metabolisms.
- 3) Safety study for oncogenic transformation  
No abnormal clonal expansion has been identified in immuno-deficient mice.
- 4) Safety study by auto-transplantation model  
Canine model has been evaluated by non-GLP examination.  
LCAT supplementation has been detected in dose-dependent manner.
- 5) Based on 3) and 4) GLP examination will be conducted through PMDA consultation

**Clinical trial** FIH(First in human) trial will be conducted

**⑥ Position of investigational drug and competitor**

**Position of drug** Lcat-gene transduced autologous adipocytes to be subcutaneously transplanted to enable long-lasting supplementation of therapeutic LCAT protein

**Competitive drug** None

3

## 血栓性血小板減少性紫斑病に対する リツキシマブの医師主導治験



宮川 義隆

Yoshitaka Miyakawa

埼玉医科大学総合診療内科 教授

Professor, Department of General Internal Medicine,  
Saitama Medical University

Investigator-initiated clinical trial of  
rituximab for thrombotic thrombocytopenic  
purpura

### Profile

慶應義塾大学卒、専門は血液難病。特発性血小板減少性紫斑病（ITP）と血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）に対する医師主導治験の研究代表者。患者会の顧問医師を務め、血液難病の診療ガイドライン作成と新薬開発を精力的に進めている。

専門領域：血液難病

Principle investigator of investigator-initiated clinical trials of rituximab for primary immune thrombocytopenia (ITP) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). He also contributes to make clinical guidelines and develop new drugs in this field.

### Abstract

【目的】血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）に対する抗体医薬リツキシマブの適応拡大を目標に、第Ⅱ相医師主導治験を行う。

【背景】後天性TTPは、ADAMTS13酵素に対する自己抗体が原因で発症する血液難病である。国内の患者数は約400名、無治療では2週間以内に9割が全身の血栓症で死亡する。毎日3リットルの血液を入れ替える血漿交換療法が標準的治療であるが、再発・難治例に対する治療は国内では確立されていない。海外では約10年前から有効率が約100%と高いリツキシマブが広く使われている。

【方法と結果】平成25年9月に医薬品医療機器総合機構と対面助言を行い、本試験の対象を再発・難治例の成人TTP患者6名とし、本試験のデータにより適応拡大の申請資料とすることで合意を得た。平成26年1月～12月にかけて国内13施設で治験を行い、仮登録13名のうち7名が本登録した。TTPは国内患者数が少なく、急性かつ致死的な疾患である。このため、いつどこに患者が発生するか予測できない。学会、TTP研究班、日本医師会とメディアの協力に加え、TTPお問い合わせセンターを開設することにより、短期間に治験の目標症例数に達することができた。

【結論】希少疾病を対象にした治験を成功させるには、被験者の集約化が必要である。本治験では米国を参考にした被験者管理システムの構築に成功した。なお、本治験によりTTPに対するリツキシマブの効果と安全性が確認できた。10年に及ぶドラッグラグ解消のため、平成27年度に適応拡大に向けた承認申請を行う。

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is intractable hematological disorder. Around 95% of TTP is caused by auto-antibody against ADAMTS13 enzyme. The main symptoms are hemolytic anemia, thrombocytopenia, ischemic attack of brain and heart. The number of TTP patients is estimated around 400 in Japan. Around 90% of TTP patients must die because of systemic thrombosis, if they do not receive any proper treatments within 2 weeks from the onset. Plasma exchange (PE) is a standard care for TTP, however around 30% of TTP is refractory. It was reported that rituximab, which is anti-B cell monoclonal antibody, is effective for over 90% of TTP patients. In order to obtain the official approval of rituximab for TTP, we conducted phase 2 clinical trial of rituximab for refractory TTP. This trial was performed at 13 hospitals in Japan between January 2014 and December 2014. We originally planned to enroll 6 patients. Out of 13 patients who were pre-registered, 7 were officially registered to receive rituximab. No patients died and new severe adverse events were not reported. We confirmed the efficacy and safety of rituximab for refractory TTP in the Japanese adult population. The results are compatible with previous clinical trials in Europe and the US. We are preparing to apply to the regulatory agency in Japan to make TTP a new indication for rituximab.

## 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

- 背景
  - 原因不明の血液難病
  - 難病指定
  - 国内患者数: 約400名
- 治験薬
  - リツキシマブ (Bリンパ球に対する抗体医薬)

1

1

## Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)

- Background
  - Benign, intractable and rare blood disease
  - Around 400 patients in Japan
- Investigational drug
  - Rituximab (anti-B cell antibody)



1

1

## 主な症状 (血栓症)



脳梗塞

心筋梗塞

腎不全

2

2

## Major Symptoms (Thrombosis)



Brain infraction

Heart attack

Kidney failure

2

2

## まとめ

- 急性かつ致死的な希少疾病である TTP患者の治験に成功
- TTPお問い合わせセンターの開設、学会と研究班による支援が、被験者の集約化に有効であった。
- 平成27年度に適応拡大の承認申請予定

3

3

## Conclusions

- We succeeded phase II trial of rituximab for refractory TTP in Japan.
- A toll-free TTP call center, alliance with medical academy are helpful to gather TTP patients for the clinical trial.
- We will apply a new indication of rituximab for TTP to the regulatory agency in Japan soon.

3

3

# 強皮症難治性皮膚潰瘍に対する 低出力衝撃波療法の有効性 安全性検証試験



石井智徳

Tomonori Ishii

東北大学臨床研究推進センター 特任教授

Professor, The Department of Clinical Trial Implementation,  
Clinical Research, Innovation and Education Center,  
Tohoku University Hospital

Effects of Extracorporeal Shock Wave  
Therapy to on the Ddigital ulcers Ulcers of  
Systemic Sclerosis

## Profile

1991年 東北大学第二内科  
1998年 Department of Cancer, Immunology and AIDS,  
Dana-Farber cancer institute, Harvard medical  
school. Visiting Research Fellow  
2009年 東北大学 血液免疫科 准教授  
2014年 東北大学病院臨床研究推進センター 特任教授  
専門領域: リウマチ膠原病学

1991 Second Department of Internal Medicine, To-  
hoku University of Medicine,  
1998 Department of Cancer, Immunology and AIDS,  
Dana-Farber cancer institute, Harvard medical  
school. Visiting Research Fellow  
2014 The Department of Clinical Trial Implementa-  
tion, Clinical Research, Innovation and Educa-  
tion Center, Tohoku University Hospital. Pro-  
fessor

Specialized area: Clinical research of Rheumatology

## Abstract

強皮症 (SSC) において重症レイノーに伴い虚血性難治性皮膚潰瘍がしばしば出現する。こうした潰瘍は免疫抑制療法の効果が極めて限定的で、血管拡張薬、抗凝固薬、抗血小板薬を中心とした加療も多くの症例で効果不十分で、外用剤を使用しての加療、対症的な疼痛対策に頼った加療とならざるを得ない。頻用されるプロスタグランジン製剤静脈内投与法は頻回通院が必要で社会生活の犠牲を伴い、薬剤も高価で社会的にみても経済的コストが問題となる。このように種々の問題をはらんだ難治性病態で新しい加療方法が早急に必要である。一方、尿路結石破碎治療に用いられている出力の約10分の1という低出力の衝撃波を体外から照射すると同部位局所に血管増殖因子産生がおこり毛細血管数を増加させる事が基礎研究よりわかっており、この作用を利用した難治性潰瘍に対する同療法が欧州で薬事承認されている。強皮症に伴う虚血性潰瘍に対しても同療法は優れた効果を示す事が予測され、実際、当科にて行われたPOC試験において有効性が示された。同療法は低侵襲で繰り返し実施可能等多くの利点を持ち、本療法の確立は、SSCに伴う潰瘍性病変の予後・QOL・社会経済的状況の改善が期待され医学的意義は大きい。本研究は既に平成25年8月にPMDAとの対面助言を受け、平成25年10月治験届けを提出、同年12月より、実際の治験を医師主導治験として開始しており、現在、症例の集積を行っているところである。

Patients with systemic scleroderma (SSc) often display Raynaud's phenomenon, which causes digital skin ulcers. Since these ulcers are not associated with autoimmune factors or abnormal coagulation, conventional immunosuppressive therapies, vasodilators, and anticoagulants are often ineffective. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) is defined as a sequence of sonic pulses characterized by high peak pressure (up to 100 MPa), fast pressure increase (10–100 ns), and short lifecycle. Recently, low-energy ESWT to the ischemic myocardial region in a porcine model of chronic myocardial ischemia. Myocardial blood flow and cardiac function were improved and enhanced VEGF production was observed in vitro and in vivo. ESWT could have the potency to stimulate new vascularization and healing when applied to the skin of SSc patients with Raynaud's phenomenon and digital ulcers.

Therefore, in this study, we introduce extracorporeal shock wave therapy (ESWT) for treatment of refractory skin ulcers caused by SSc.