

慢性心不全治療薬としてのHGFプラスミドの開発

研究分担者(研究代表者) 澤 芳樹 大阪大学大学院医学系研究科 教授
研究分担者 宮川 繁 大阪大学大学院医学系研究科 講師
研究分担者 森下 竜一 大阪大学大学院医学系研究科 寄附講座教授

[研究要旨]

国内で発見された HGF* プラスミド（*ヒト肝細胞増殖因子/hepatocyte growth factor:HGF）は、各種の心不全モデル動物に対して、抗線維化作用、心筋細胞に対する抗アポトーシス作用、血管新生作用による心機能改善効果が認められている。今回我々は、この HGF プラスミドの臨床での安全性の確認を目標に、虚血性心筋症を基礎疾患とする慢性心不全を対象として、開胸下で HGF プラスミドを心筋へ直接注入投与する医師主導治験を計画している。

本薬は遺伝子治療用医薬品であり遺伝子治療の確認申請制度廃止後の「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について」（平成 25 年 7 月 1 日薬食審査発 0701 第 4 号別添）の指針に規定された品質及び安全性に係る基本的な技術要件を満たす必要がある。これらの確保の確認に加えて、臨床試験デザインや実施計画書の内容についても、PMDA 薬事戦略相談対面助言を活用し、医師主導治験の準備を進める。IRB 申請や治験届に必要な書類を準備し、本事業期間中の平成 26 年度内の医師主導治験の開始に向け、体制を整備する。

A . 研究目的

国内で発見された HGF* プラスミド（*ヒト肝細胞増殖因子/hepatocyte growth factor:HGF）は国内企業（アンジェス MG 株式会社 以下、アンジェス社）では、末梢動脈疾患やリンパ浮腫に対する血管・リンパ管新生促進薬としての開発がなされている薬剤であるが、またこの HGF プラスミドは各種の心不全モデル動物において抗線維化作用、心筋細胞に対する抗アポトーシス作用や血管新生作用による心機能改善効果が認められている。

慢性心不全では、内因性 HGF 量の低下がみられ、心筋細胞の変性、喪失、線維化等が生じている。HGF プラスミドの投与により一定期間持続的に産生した HGF は、オートクライン・パラクライン効果により内在性の HGF の産生をも増強させる。

本剤投与による治療は、国内で推定患者数 100～250 万人と言われ年々増加傾向にあるとされる慢性心不全に対する HGF の補充療法にあたり、病態の進行を抑え、心機能をもとの状態に近づけることで重症心不全患者の救命や生活の質（quality of life: QOL）を改善することが期待される。同時に、超高齢化社会における医療費の抑制にも資するものと期待する。

B . 研究方法

アンジェス社では、重症安定狭心症患者を対象に、HGF プラスミドのインジェクションカテーテルによる左室心筋内投与による第 I 相臨床試験を、米国にて実施しており、この時安全性に問題がなかった事が確認されている。重篤な有害事象はすべて本剤との関連性は否定されており、本剤との関連性の可能性ありと判断された副作用は、心室性頻脈 1 例 1 件（4mg 群）であった。その他の有害事象や副作用に関しては投与手技かデバイス（心筋内投与用カテーテル）に関連するものであった。

今回我々は、虚血性心筋症を基礎疾患とする慢性心不全を対象として、開胸下で HGF プラスミドを心筋へ直接注入投与する医師主導治験（第 I 相臨床試験）を計画しているが、より確実な心筋内への投与方法であることから副作用の発生頻度も低くなりより安全であると考えている。同時に上記の米国での試験以上の効果が期待される。

医師主導治験（第 I 相臨床試験）骨子

1) 概要：開胸下で HGF プラスミドを投与し、投与後観察期間（AMG0001 投与 24 週後まで）及び追

跡期間（AMG0001 投与 48 週後まで）安全性の評価を実施する。合わせて有効性に係る予備的な検討を行なう。

2) 対象患者：最大限の内科的治療及び外科的治療が行われた NYHA 心機能分類 III 又は IV 度に該当する虚血性心筋症を基礎疾患とする慢性心不全患者

3) 投与量・方法：4.0mg の HGF プラスミドを 2mL に希釈調製し、MIDCAB により左室側壁の心筋 10 箇所投与する（1 部位あたりの投与量が 0.2mL）

4) 目標症例数：3 例

5) 選択基準：

- (1) 治験参加に本人の自由意思による文書同意が得られた患者。
- (2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 85 歳未満であること。性別不問。
- (3) 虚血性心筋症と診断された患者。
- (4) NYHA 心機能分類 Ⅲ 又は Ⅳ 度の心不全患者。
- (5) 病変部位が特定可能で、心臓を脱転することなく投与可能な患者。
- (6) スクリーニング検査、又は治験薬投与前 8 週以内の心エコーのデータにおいて、安静時の左室駆出率（left ventricular ejection fraction:LVEF）が 40%以下の患者。
- (7) ジギタリス、利尿剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬や β 遮断薬等による最大限の内科的治療が行われている患者。
- (8) 冠動脈バイパス術、左室形成術、僧帽弁形成術等の最大限の外科的治療が行われている患者。
- (9) 経皮的冠動脈インターベンション、両心室ペースメーカー心臓再同期療法(cardiac resynchronization therapy: CRT) 又は植込み型除細動器（implantable cardioverter defibrillator: ICD）等の措置が施され、当該治療効果が不十分で有症状の患者。若しくは、当該措置が適用されず、有症状の患者。

6) 評価項目：

- ・安全性（有害事象、一般臨床検査、理学的検査による心不全症状、バイタルサイン及び心電図）
- ・探索的な有効性の検討項目：
 - (1)心機能評価：心エコー、CT、Gated SPECT（^{99m}Tc-MIBI）
 - (2)臨床評価：自覚症状、NYHA 心機能分類
 - (3)運動耐容能：6 分間歩行試験、Specific Activity Scale (SAS)
 - (4)QOL 評価：SF-36
 - (5)BNP 検査

（倫理面への配慮）

- 1) 研究対象者に対する人権擁護上の配慮、不利益、危険性の排除や説明と同意に関する状況：本年度は人を対象とした研究を実施していないため該当しない。今後予定される臨床試験においては「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について」（厚労省通知）、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP 省令）、ヘルシンキ条約などを厳守し被験者保護を最優先に実施する予定である。
- 2) 実験動物に対する動物愛護上の配慮：本研究で行ったすべての動物実験は、大阪大学実験動物倫理委員会の承認を受けており、最大限の配慮のもとに実施した。
- 3) 基礎的研究においては、遺伝子組み換え生物などの使用などの規制による生物多様性の確保に関する法律、カルタヘナ条約など各種法令・告示・通知に基づき研究を実施した。

C. 研究結果

PMDA薬事戦略相談対面助言を実施して、遺伝子治療の確認申請制度廃止後の「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について」（平成25年7月 | 日薬食審査発0701第4号別添）の指針に規定された品質及び安全性に係る基本的な技術要件を満たす事を確認した。又、実施計画書の内容に関してもPMDAからの助言を受け、虚血性心筋症を基礎疾患とする慢性心不全を対象としてHGFプラスミドの臨床での安全性の確認を目標に医師主導治験の準備を進めることとした。臨床試験デザインの詳細について検討し、各種手順書、実施計画書、試験薬概要書、患者説明文書を作成し、その他IRB申請に必要な書類を準備した。これら以外の文書作成も開始し、本事業期間中の平成26年度内の医師主導治験の開始に向け、体制を整備中である。

品質部分に関しては治験薬提供企業であるアンジェス社より提供される予定であり、その為の契約書の作成も進めた。

D. 考察

本剤は遺伝子治療用医薬品であるため、治験の実施に先立ち、「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保について」の指針に規定された品質及び安全性に係る基本的な技術要件を満たす事が必要である。

非臨床安全性に関しては、アンジェス社が米国の試験と同投与経路にて行っており、本医師主導治験

を行うにあたり、現行の非臨床安全性試験で十分と考えている。また、治験薬はアンジェス社より提供を受ける予定であり、どちらも基本的な要件を満たすことを薬事戦略相談の対面助言で確認できた。

医師主導治験では胸部左側方に小切開を施行し、HGFプラスミドを病変部位の心筋内に直接投与する。米国第I相臨床試験において、既にヒトへの投与がなされており、特に本剤による副作用は問題となっていないことや、手技的にもより確実に投与できるため、開胸下投与での本剤によるリスクが増強する可能性は低いと考える。医師主導治験の計画の内容に関しても薬事戦略相談対面助言を実施してPMDAからの助言を受け、患者の安全性に配慮しながら第I相の臨床試験を計画している。

E . 結論

品質、及び非臨床部分は薬事戦略相談対面助言にてPMDAとの確認を行ない整備を終了した。臨床部分は平成26年度内の医師主導治験の開始に向け、体制を整備している。

F . 研究発表

論文発表

医師主導治験終了後速やかに臨床試験報告書を作成するとともに、内容を論文にまとめ投稿予定である。

学会発表

論文作成と平行して学会への発表も予定している。

G . 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

- 1) 発明の名称：HGF遺伝子からなる医薬
PCT出願番号：PCT/JP96/02359
出願日： 1996年8月22日
出願人(権利者)：アンジェスMG株式会社
- 2) 発明の名称：心筋症遺伝子治療
PCT出願番号：PCT/JP/06947
出願日： 2000年10月5日

