

新規医薬品・医療機器等の創出、難治性疾患の治療法の開発および最適な治療法の確立に関する研究

研究代表者 佐藤 典宏 北海道大学病院 高度先進医療支援センター センター長・教授

研究要旨

臨床研究中核病院整備事業で整備中の基盤を活用し、画期的医薬品等の創出を目標とした細胞治療・再生医療（研究事業 1, 2, 7）、小児疾患・難治性疾患に対する治療法の開発（研究事業 3, 4, 6, 8）、最適治療の確立（研究事業 5）を目指した研究を実施した。平成 25 年度は、1 件で医師主導治験、2 件で安全性を評価する探索的臨床試験、1 件で多施設共同検証的臨床試験を開始した。また、3 件の細胞治療・再生医療の医薬品医療機器総合機構（PMDA）薬事戦略相談を実施、2 件で適応拡大のための PMDA 相談を実施した。以上のように、概ね順調に研究が進んでいる。

A. 研究目的

画期的医薬品等の創出、小児疾患・難治性疾患に対する治療法の開発、最適治療の確立を目指し、臨床研究中核病院整備事業による基盤を活用し、8 つの研究テーマについて治験または臨床試験を実施する。

B. 研究方法

研究事業 1（新規培養法による自己骨髄間質細胞による脳梗塞の再生医療）

医薬品医療機器総合機構（PMDA）薬事戦略相談を行い、再生医療製剤の品質および非臨床試験の検討を行った。また、他家ヒト血小板溶解物（PL）の作成及びそれによる骨髄間葉系細胞の培養を検討した。

研究事業 2（臨床応用を目指した慢性炎症制御に基づく新規心血管病治療法の開発）

PMDA 薬事戦略相談を行い、再生医療製剤の品質および非臨床試験の検討を行った。また、健康人末梢血より治療量を想定した細胞を分離・培養し、その品質・機能等の検討を行った。

研究事業 3（小児難治性白血病に対するボルテゾミブ併用化学療法）

小児難治性白血病に対するボルテゾミブ治療法の安全性確認と薬物血中濃度の測定のため、探索的臨床試験を実施中である。

研究事業 4（常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）患者の肝嚢胞に対する球状塞栓物質による治療法開発）

巨大肝嚢胞を有する ADPKD 患者を対象に、球状塞栓物質（Embosphere）の安全性と有効性を検討する

臨床試験を開始した。また、その成果を基に、本剤の薬事承認を目指して PMDA 薬事戦略相談を行った。

研究事業 5（統合失調症ならびに双極性障害患者における糖脂質代謝障害と抗精神病薬使用時の代謝能変化に関する研究）

第二世代抗精神病薬の使用ガイドラインの作成を目標に、多施設共同臨床試験を開始し、登録を進めている。

研究事業 6（ベザフィブラートによるミトコンドリア脂肪酸代謝異常症（FAOD）の治療）

本剤の本疾患への適応を取得するため、医師主導治験を計画し PMDA 薬事戦略相談を行った。その結果治験実施が可能となり、多施設共同による治験実施体制を整え、登録を開始した。

研究事業 7（重症クローン病に対する同種卵膜間葉系幹細胞による新たな治療法の開発）

難治性の重症クローン病に対して、卵膜由来間葉系細胞による新規細胞治療を目指す。基礎研究はほぼ終了しており、製剤化を目指して PMDA 薬事戦略相談を行った。

研究事業 8（HER2 過剰発現・遺伝子増幅陽性腫瘍あるいは HER2 遺伝子変異陽性腫瘍に対する個別化治療の開発）

HER2 陽性が一部の患者で見られる肺癌、稀少癌であるが、HER2 陽性腫瘍への有効性の報告がある唾液腺癌に対して、有効な治療法の開発を目指す。肺癌に対しては HER2 陽性および特異的遺伝子の探索を目的とした臨床研究を検討、唾液腺癌に対しては適応拡大を目的とした治験を検討した。

(倫理面への配慮)

ヒトを対象とする臨床試験においては、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針を遵守して行った。非臨床試験においては、動物愛護精神を持って実施した。

C. 研究結果

研究事業 1

PMDA 薬事戦略相談の事前面談及び対面助言を実施し、本製剤の品質を確定した。引き続き、非臨床試験についても相談を行い、試験項目を設定した。PL は、日本赤十字血液センターの協力を得て、品質及び非臨床試験を行うことができる分量を作成、健康人骨髄を用いて間葉系幹細胞の培養を行った。

研究事業 2

PMDA 薬事戦略相談の事前面談及び対面助言を実施し、本製剤の品質を確定した。引き続き、非臨床試験についても相談を行い、試験項目を設定した。また、これと並行して健康人末梢血細胞由来の本製剤の作成を行い、製造の規格および品質試験の内容を決定した。

研究事業 3

探索的臨床試験として、北海道大学病院で 2 例の患者の治療を行った。安全性に問題はなかった。また、それぞれの患者について薬物血中濃度測定 (PK 試験) を行った。

研究事業 4

5 例の ADPKD 患者に対して Embosphere による塞栓治療を行い、重篤な有害事象は認められず、且つ有効性を示唆する所見が得られた。PMDA 薬事戦略相談事前面談において、薬事承認取得のデータパッケージについて議論を行った。その結果、次年度に医師主導治験を実施する方針となった。

研究事業 5

2014 年 3 月末時点で 38 施設が倫理委員会の承認を得て、本研究に参加している。被験者登録は、323 例まで進んでいる。引き続き、登録を進めていく。

研究事業 6

PMDA 薬事戦略相談では、有効性の評価指標と安全性確保の対策が問題となったが、評価資料として利用できる治験実施計画書が立案できた。2014 年 3 月末時点で 2 施設が倫理委員会の承認を得、1 名が登録された。

研究事業 7

PMDA 薬事戦略相談では、まず品質の相談を行った。細胞培養法は概ね問題はなく、ウィンドウピリオドを考慮した感染症への対策の指導を受けた。非臨床

では、造腫瘍性の検討について指導を受けた。これらを基に、次年度には非臨床試験を実施する予定である。

研究事業 8

肺癌に対しては、HER2 陽性の判定と特異的遺伝子の探索を目的とした臨床研究の研究実施計画書を作成、責任機関である北海道大学病院の倫理審査委員会の承認を得た。唾液腺癌に対しては、医師主導治験を計画し、PMDA 薬事戦略相談の事前面談を受け、プロトコールの骨子について決定した。

D. 考察

研究事業 1、2 及び 7 は、PMDA 薬事戦略相談を終了し、次年度に非臨床試験を行う段階となった。

研究事業 3 は、安全性および薬物動態試験を兼ねた臨床試験を実施中であり、その成果を待つ。

研究事業 4 は、安全性評価の探索的臨床試験の 5 例を実施、並行して PMDA 薬事戦略相談を行っている。次年度に医師主導治験を実施する見通しである。

研究事業 5 は、被験者登録は開始され、臨床試験が進んでいる。引き続き、被験者登録を推進していく。

研究事業 6 は、PMDA 薬事戦略相談を経て医師主導治験を開始した。次年度は引き続き治験を継続する。

研究事業 8 は、唾液腺癌に対しては PMDA 薬事戦略相談を行い、次年度に医師主導治験を実施する見通しである。肺癌に対しては臨床研究でデータの蓄積を行う段階である。

E. 結論

各研究事業とも、臨床研究中核病院整備事業の基盤を活用し、一部は医師主導治験が開始されるなど、当初計画にほぼ準じた進捗状況で研究が進んでいる。次年度は、本年度の成果を進め、臨床試験・治験がさらに進行することが期待できる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
分担研究報告書に記載
2. 学会発表
分担研究報告書に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
分担研究報告書に記載
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

