

<u>選択基準</u> (Key inclusion criteria)	1) 年齢が20歳以上40歳以下の日本人健康成人男子(年齢は同意取得時)。 2) BMI(Body Mass Index)が18.5以上~25.0未満の範囲にある者(スクリーニング検査時)。 ※BMI(kg/m2)=体重(kg)÷[身長(m)] ² (小数点以下第2位を四捨五入) 3) 心電図異常を認めず、血圧が収縮期血圧140mmHg以下及び拡張期血圧90mmHg以下を満たす者。 4) スクリーニング検査の結果、治験責任医師又は治験分担医師により本治験への参加が適格と判断された者。 5) 本治験の参加について、同意能力を有し、治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、治験に参加することを本人の自由意思に基づき文書にて同意した者。	1) Age: 20-40 years 2) BMI: 18.5-25.0 3) No abnormality in ECG and Blood pressure (under SBP 140mmHg and DBP 90mmHg) 4) Permission by doctors 5) Agreement of patients
<u>除外基準</u> (Key exclusion criteria)	1) 薬物アレルギーのある者又は既往歴を有する者。 2) アトピー性皮膚炎のある者又は既往歴を有する者。 3) 背部の治験薬塗布予定部位の皮膚に湿疹、皮膚炎、角質層異常、色素異常等の皮膚疾患、 また外傷、傷跡、多毛、日焼けによる炎症など、試験の評価に影響を与えるような状態にある者又は体毛により治験薬塗布予定部位が確保できない者。 4) 治験薬塗布予定部位に入れ墨や母斑がある者あるいは極度に日焼けしている者。 5) テープ皮膚炎等の接触皮膚炎、機械性蕁麻疹などの既往歴を有する者。 6) 本治験に不適切と考えられる、肝、腎、肺、血液疾患等の既往歴を有する者 7) 心不全および虚血性心疾患等の心疾患を有する者又はその既往歴を有する者。 8) 薬物中毒、アルコール中毒の既往歴を有する者。 9) 過度のアルコールあるいはタバコを常用している者(入院期間中の禁酒・禁煙が保てない者)。 10) 治験薬塗布前3ヵ月(90日)以内に400mL以上、1ヵ月(30日)以内に200mL以上の献血をした者又は2週間(14日)以内に成分献血をした者。 11) 治験薬塗布前2週間(14日)以内に人工涙液を除く医薬品を使用している者又は治験終了まで他の医薬品の使用を受ける必要のある者。 12) 治験薬塗布前3ヵ月(90日)以内に他の治験に参加している者。 13) 免疫学的検査又は尿中乱用薬物検査の結果が1つでも陽性の者。 14) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した者。	1) drug allergy 2) atopy or tape-sensitive skin 3) inflammation, dermatitis or injury etc. in back skin 4) Burn or tatoo in the back skin 5) history of tape-sensitive dermatitis 6) other severe disease history (liver, kidney, lung and blood diseases) 7) heart failure and ischemic heart disease, and history of these diseases 8) history of heavy alcohol drunker or drug user 9) the patients who cannot stop alcohol or smoking during clinical trial 10) the patients with blood donation (400 mL for 90 days or 200 mL for 14 days) 11) the patients with drug usage for 14 days 12) the patients who attend other clinical trial for 90 days 13) the patients with the abnormal findings in blood immune response and urinary test 14) inappropriate patients judged by doctors
<u>目標参加者数</u> (Target sample size)	20	

責任研究者 (Research contact person)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<u>責任研究者名</u> (Name of lead principal investigator)	武士 仁彦	Masahiko Takeshi
<u>所属組織</u> (Organization)	医療法人社団 信濃会 信濃坂クリニック	Medical Corporation Shinanokai, Shinanozaka Clinic
<u>所属部署</u> (Division name)	院長	Hospital Director
<u>住所</u> (Address)	東京都新宿区左門町20番地 四谷メディカルビル3階	Yotsuya Medhical Building 3F, 20 Samoncho, Shinjuku, Tokyo
<u>電話</u> (TEL)	03-5366-3006	
<u>Email</u> (Email)	hi-nezu@trcp.co.jp	

試験問い合わせ窓口(Public contact)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<u>担当者名</u> (Name of contact person)	小倉 学也	Hisaya Ogura
<u>組織名</u> (Organization)	医療法人社団 信濃会 信濃坂クリニック	Medical Corporation Shinanokai, Shinanozaka Clinic

部署名 (Division name)	事務局	Management office
住所 (Address)	東京都新宿区左門町20番地 四谷メディカルビル3階	Yotsuya Medhical Building 3F, 20 Samoncho, Shinjuku, Tokyo
電話 (TEL)	03-5366-3006	
試験のホームページ URL (Homepage URL)		
Email (Email)	h-ogura@trcp.co.jp	

実施責任組織 (Sponsor)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
実施責任組織 (Name of primary sponsor)	国立大学法人大阪大学	Osaka University

実施責任組織とは、「試験の計画、解析と結果公表、研究費調達を含めた実施のための運営管理に対して責任を持つ組織」です。英語名でスポンサーとありますが、通常イメージする資金提供者のことではありません。従いまして、「なし」という記載はありえません。

研究費提供組織(Funding Source)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
研究費提供組織 (Source of funding)	厚生労働省科研費	Grant-in-Aid for Scientific Research from MHLW
組織の区分 (Category of Org.)	厚生労働省/MHLW(Japan)	
研究費拠出国 (Nation of funding)		

その他の関連組織 (Other related organizations)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
共同実施組織 (Co-sponsor)		
その他の研究費提供 組織 (Name of secondary funder(s))		

他機関から発行された試験ID (Secondary study IDs)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
他機関から発行された試験ID (Secondary study IDs)	いいえ/NO	
試験ID1 (Secondary study ID 1)		
ID発行機関1 (Org. issuing Secondary study ID 1)		
試験ID2 (Secondary study ID 2)		
ID発行機関2 (Org. issuing Secondary study ID 2)		
治験届 (IND to MHLW)		

試験実施施設 (Institutions)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
試験実施施設名称 (Institutions)		

試験進捗状況 (Progress)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
試験進捗状況 (Recruitment status)	試験終了/Completed	

<u>プロトコル確定日</u> (Date of protocol fixation)	2014/10/21
<u>登録・組入れ開始(予定)日</u> (Anticipated trial start date)	2014/10/22
<u>フォロー終了(予定)日</u> (Last follow-up date)	2014/11/08
<u>入力終了(予定)日</u> (Date of closure to data entry)	2014/11/30
<u>データ固定(予定)日</u> (Date trial data considered complete)	2014/12/15
<u>解析終了(予定)日</u> (Date analysis concluded)	2015/01/15

関連情報 (Related information)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<u>プロトコル掲載URL</u> (URL releasing protocol)		
<u>試験結果の公開状況</u> (Publication of results)	未公表/Unpublished	
<u>結果掲載URL</u> (URL releasing results)		
<u>主な結果</u> (Results)		
<u>その他関連情報</u> (Other related information)		

管理情報		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<u>登録日</u> (Date of registration)	2014/10/21	
<u>最終情報更新日</u> (Date of last update)	2015/01/26 08:15:06	

閲覧ページへのリンク	
日本語URL	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000017479&type=summary&language=J
英語URL	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000017479&type=summary&language=E

※ 本ページ収載の情報は、臨床試験に関する情報公開を目的として、UMINが開設しているUMIN臨床試験登録システムに提供された臨床試験情報です。

※ 特定の医薬品や治療法等については、医療関係者や一般の方に向けて広告することは目的としていません。

[戻る](#)

UMIN臨床試験登録システムのご使用に関するお問い合わせは、[こちらのお問い合わせフォーム](#) からお願いいたします。それ以外のお問い合わせは、[こちら](#) よりお願い致します。

UMIN Infrastructure for Academic Activities
University hospital Medical Information Network

左室補助人工心臓（LVAD）を装着した拡張型心筋症に対する 液性免疫異常の解明とアフエレーシス治療の確立

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
研究協力者 吉岡 大輔 大阪大学大学院医学系研究科 寄附講座助教

【研究要旨】

拡張型心筋症（DCM）の原因の一つとして自己免疫性応答異常があげられており、特に抗心筋抗体による心筋障害が報告されている。この抗心筋抗体陽性の DCM 症例において、アフエレーシス療法により心筋抗体を透析除去することで、心機能が改善されることが報告されているが、LVAD（Left Ventricular Assist Device/左室補助人工心臓）を必要とするような重症 DCM においては報告がないのが現状である。

2011 年 4 月に植込型の LVAD が保険償還され、LVAD 装着症例は急速に増加しつつある。我々は、LVAD 装着により循環動態が安定するため、非装着者よりも安全にアフエレーシス治療が可能であると考え、「LVAD を装着した患者を対象に、アフエレーシス治療による心機能の改善を目指す」初の研究を行う。具体的には国内企業（旭化成クラレメディカル（株））から選択式血漿成分吸着器として AMT-0902-1（製品名：イムソーバ TR）を購入し、LVAD 装着者のうち、DCM 患者に対し臨床研究を実施し、心抑制性心筋抗体との関連も検討する。

この治療により、LVAD 装着の重症 DCM 患者の心機能の改善、機能維持が図られ、心移植までの待機期間におけるリスクの軽減や、なかには LVAD からの離脱が可能な症例を検討し、及び患者の QOL の向上、医療費の抑制などを図ると共に、データ集積の中で、液性免疫異常の解明も進めつつ、重症心不全治療の新たな選択肢を確立することを目的としている。

A. 研究目的

拡張型心筋症（DCM）は慢性進行性であることが多く、予後が良くないことから、安定時でも定期的観察、また再び不全症状が出現すると入院及びその後の長期間安静臥床、運動制限などが必要となり、患者及び医療費の負担が大きい。最終的には心移植が必要となる事も多いが、臓器移植改正法実施行後も我が国の移植待機期間は短縮されることなく、その中で 2011 年 4 月に植込型の LVAD（Left Ventricular Assist Device/左室補助人工心臓）が保険償還され、LVAD 装着症例が急速に増加しつつある。この LVAD を装着した患者を対象に、アフエレーシス治療によって心機能の改善を目指す初めての研究である。

重症心不全治療の新たな選択肢としてトリプトファンをリガンドとするアフエレーシス治療を行い、心移植までの待機期間のリスク軽減、患者の QOL（Quality of Life/ 生活の質）の向上を図ることを目的とする。

B. 研究方法

基礎研究（非臨床研究）では、心抑制性抗心筋自己抗体の簡易測定システムに対して、日本及び米国に対して特許を申請している。さらに心不全患者の血液よりプロテオミックス技術を用いて新規のバイオマーカーを抽出、同定し、同バイオマーカーの生理活性の検討を行った。

試験機器である選択式血漿成分吸着器「AMT-0902-1（製品名：イムソーバTR、旭化成クラレメディカル（株）」を用いて、我々は症例が増えつつある LVAD 装着者のみに対象をしばって臨床研究を行い、データを測定・集積する。

（対象者選択基準）

- ・特発性拡張型心筋症
- ・心筋抗体を測定している。
- ・NYHA4度以上
- ・標準的心不全治療を3ヶ月以上継続している。
- ・20歳以上

（対象患者除外基準）

- ・二次性心筋症
- ・心移植を受けた者
- ・その他医師が不適当と認めた者

(臨床研究デザイン)

- ・単群非ランダム化オープン試験
- ・被験者数：3名
- ・主評価項目：安全性評価

(倫理面への配慮)

基礎的研究において、遺伝子改変動物、プラスミド DNA あるいは遺伝子導入ウイルス等を用いる場合は、使用に際して遺伝子組み換え生物などの使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律、カルタヘナ条約等各種法令・告示・通知に基づき研究を実施した。

動物操作に当たっては、本学の動物実験規定に従って行なった。

臨床研究において、「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省)を厳守し、さらに被験者保護を最優先に実施する。

C. 研究結果

24年度は臨床研究のための実施計画書、同意書の作成や臨床研究開始に向けての体制整備を行った。

平成25年1月には学内の「治験外臨床研究医学系研究科医学倫理委員会」にての承認を得て、3例の集積を目標に平成25年8月より臨床研究を開始した。3症例にアフエレーシスを実施し、平成26年6月に臨床研究を終了した。因果関係を否定できない有害事象は3例で5件発現し、その内訳は血圧低下(1例1件)、肝機能異常(1例3件)、不整脈増悪(1例1件)であったが、いずれも軽度、非重篤で回復あるいは軽快した。LVEF、肺動脈圧、肺動脈楔入圧の変化、心不全の指標値としてのBNP値及び心胸郭比から、心不全の改善を予測あるいは示唆する知見は得られなかった。心筋自己抗体、IgGサブクラスの測定結果においては、抗心筋抗体除去性能を明確に示す成績は得られなかったが、IgGサブクラスについては試験治療後1ヵ月において3例中2例に減少が認められた。

D. 考察

今回の研究においては3症例と非常に限られた症例での評価であるが、選択式血漿成分吸着器「AMT-0902-1(製品名：イムソーバTR)」によるアフエレーシス治療の臨床研究を安全に施行することができた。症例数が少ないため、有効性の評価は難しく、今後さらなるデータの蓄積が必要と考える。

E. 結論

AMT-0902-1(イムソーバTR)をもちいたアフエレーシス治療に関しては、安全に使用できると考えている。

研究発表

1. 論文発表
特になし
2. 学会発表
特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

重点3:左室補助人工心臓を装着した拡張型心筋症に対するアフェレーシス治療

UMIN UMIN CTR 臨床試験登録情報の閲覧

BACK TOP UMIN-CTRホーム 用語の説明(簡易版) 用語の説明(詳細版)--準備中 FAQ

試験進捗状況 : 試験終了/Completed
UMIN試験ID : UMIN000012944
試験名 : 左室補助人工心臓(LVAD)を装着した拡張型心筋症に対する免疫吸着療法の安全性の検討
登録日(=情報公開日) : 2014/01/24
最終データ内容更新日時 : 2015/01/27 11:58:23

※ 本ページ掲載の情報は、臨床試験に関する情報公開を目的として、UMINが開設しているUMIN臨床試験登録システムに提供された臨床試験情報です。
※ 特定の医薬品や治療法等については、医療関係者や一般の方に向けて広告することは目的としていません。

基本情報 (Basic information)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
試験名 (Official scientific title of the study)	左室補助人工心臓(LVAD)を装着した拡張型心筋症に対する免疫吸着療法の安全性の検討	Assessment of safety and feasibility of Immunoadsorption Therapy for Dilated Cardiomyopathy Patients with LVAD
試験簡略名 (Title of the study (Brief title))	左室補助人工心臓(LVAD)を装着した拡張型心筋症に対する免疫吸着療法の安全性の検討	Assessment of safety and feasibility of Immunoadsorption Therapy for Dilated Cardiomyopathy Patients with LVAD
試験実施地域 (Region)	日本/Japan	

対象疾患(Condition)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
対象疾患名 (Condition)	拡張型心筋症	Dilated Cardiomyopathy
疾患区分1 (Classification by specialty)	血管外科学/Vascular surgery	
疾患区分2 (Classification by malignancy)	悪性腫瘍以外/Others	
ゲノム情報の取扱い (Genomic information)	いいえ/NO	

目的(Objectives)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
目的1 (Narrative objectives1)	安全性の評価	Evaluation of safety
目的2 (Basic objectives2)	安全性/Safety	
目的2-その他詳細 (Basic objectives -Others)		
試験の性質1 (Trial characteristics 1)		
試験の性質2 (Trial characteristics 2)		
試験のフェーズ (Developmental phase)		

評価 (Assessment)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
主要アウトカム評価項目 (Primary outcomes)	有害事象の件数	number of adverse event
副次アウトカム評価項目 (Key secondary outcomes)		

基本事項 (Base)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
試験の種類 (Study type)	介入/Interventional	

試験デザイン (Study design)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
基本デザイン (Basic design)	単群/Single arm	
ランダム化 (Randomization)	非ランダム化/Non-randomized	
ランダム化の単位 (Randomization unit)		
ブラインド化 (Blinding)	オープン/Open -no one is blinded	
コントロール (Control)	無対照/Uncontrolled	
層別化 (Stratification)		
動的割付 (Dynamic allocation)		
試験実施施設の考慮 (Institution consideration)		
ブロック化 (Blocking)		
割付コードを知る方法 (Concealment)		

介入 (Intervention)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
群数 (No. of arms)	1	
介入の目的 (Purpose of intervention)	治療・ケア/Treatment	
介入の種類 (Type of intervention)	医療器具・機器/Device,equipment	
介入1 (Interventions/Control 1)	3週間で5回の免疫吸着療法を施行する。	5 sessions of immunoadsorption therapy using Immusorba TR will be performed in 3 weeks
介入2 (Interventions/Control 2)		
介入3 (Interventions/Control 3)		
介入4 (Interventions/Control 4)		
介入5 (Interventions/Control 5)		
介入6 (Interventions/Control 6)		
介入7 (Interventions/Control 7)		
介入8 (Interventions/Control 8)		
介入9 (Interventions/Control 9)		
介入10 (Interventions/Control 10)		

適格性 (Eligibility)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
年齢(下限) (Age-lower limit)	20 歳/years-old 以上/<=	
年齢(上限) (Age-upper limit)	適用なし/Not applicable	
性別 (Gender)	男女両方/Male and Female	
選択基準 (Key inclusion criteria)	・特発性拡張型心筋症と診断された患者。 ・NYHA心機能分類IV度であり、LVAD装着をしなければ生命の維持が困難な患者 ・LVADを装着した患者	idiopathic dilated cardiomyopathy NYHA functional Class iv and patient sustaining life by LVAD patient with LVAD
除外基準 (Key exclusion criteria)	・二次性心筋疾患である患者 ・心臓再同期療法(CRT、CRT-Dの植込み)施行後、6か月以内の患者 ・心臓移植を受けた患者	Secondary DCM Received Cardiac resynchronization therapy(CRT or CRT-D) in the past 6 months Received Heart transplantation
目標参加者数 (Target sample size)	3	

責任研究者 (Research contact person)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<u>責任研究者名</u> (Name of lead principal investigator)	澤 芳樹	Yoshiki,Sawa
<u>所属組織</u> (Organization)	大阪大学大学院医学系研究科	Osaka University Graduate School of Medicine
<u>所属部署</u> (Division name)	心臓血管外科学	Division of Cardiovascular Surgery
<u>住所</u> (Address)	大阪府吹田市山田丘2-2	2-2 Yamadaoka Suita,Osaka
<u>電話</u> (TEL)	06-6879-3154	
<u>Email</u> (Email)	sawa@surg1.med.osaka-u.ac.jp	

試験問い合わせ窓口(Public contact)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<u>担当者名</u> (Name of contact person)	吉岡 大輔	Daisuke,Yoshioka
<u>組織名</u> (Organization)	大阪大学大学院医学系研究科	Osaka University Graduate School of Medicine
<u>部署名</u> (Division name)	心臓血管外科学	Division of Cardiovascular Surgery
<u>住所</u> (Address)	大阪府吹田市山田丘2-2	2-2 Yamadaoka Suita,Osaka
<u>電話</u> (TEL)	06-6879-3154	
<u>試験のホームページ URL</u> (Homepage URL)		
<u>Email</u> (Email)	yoshioka@surg1.med.osaka-u.ac.jp	

実施責任組織 (Sponsor)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<u>実施責任組織</u> (Name of primary sponsor)	大阪大学	Osaka University

実施責任組織とは、「試験の計画、解析と結果公表、研究費調達を含めた実施のための運営管理に対して責任を持つ組織」です。英語名でスポンサーとありますが、通常イメージする資金提供者のことではございません。従いまして、「なし」という記載はありえません。

研究費提供組織(Funding Source)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<u>研究費提供組織</u> (Source of funding)	早期・探索的臨床試験拠点事業	Health and Labour Sciences Research Grants
<u>組織の区分</u> (Category of Org.)	厚生労働省/MHLW(Japan)	
<u>研究費拠出国</u> (Nation of funding)	日本	JAPAN

その他の関連組織 (Other related organizations)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<u>共同実施組織</u> (Co-sponsor)		
<u>その他の研究費提供組織</u> (Name of secondary funder(s))		

他機関から発行された試験ID (Secondary study IDs)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
<u>他機関から発行された試験ID</u> (Secondary study IDs)	いいえ/NO	
<u>試験ID1</u> (Secondary study ID 1)		

ID発行機関1 (Org. issuing Secondary study ID_1)
試験ID2 (Secondary study ID_2)
ID発行機関2 (Org. issuing Secondary study ID_2)
治験届 (IND to MHLW)

試験実施施設 (Institutions)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
試験実施施設名称 (Institutions)		

試験進捗状況 (Progress)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
試験進捗状況 (Recruitment status)	試験終了/Completed	
プロトコル確定日 (Date of protocol fixation)	2012/10/01	
登録・組入れ開始(予定)日 (Anticipated trial start date)	2012/11/01	
フォロー終了(予定)日 (Last follow-up date)		
入力終了(予定)日 (Date of closure to data entry)		
データ固定(予定)日 (Date trial data considered complete)		
解析終了(予定)日 (Date analysis concluded)	2015/03/31	

関連情報 (Related information)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
プロトコル掲載URL (URL releasing protocol)		
試験結果の公開状況 (Publication of results)	未公表/Unpublished	
結果掲載URL (URL releasing results)		
主な結果 (Results)		
その他関連情報 (Other related information)		

管理情報		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
登録日 (Date of registration)	2014/01/24	
最終情報更新日 (Date of last update)	2015/01/27 11:58:23	

閲覧ページへのリンク	
日本語URL	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000015142&type=summary&language=J
英語URL	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000015142&type=summary&language=E

※ 本ページ掲載の情報は、臨床試験に関する情報公開を目的として、UMINが開設しているUMIN臨床試験登録システムに提供された臨床試験情報です。

※ 特定の医薬品や治療法等については、医療関係者や一般の方に向けて広告することは目的としていません。

ドラッグデリバリーシステムを用いた急性心筋梗塞治療薬の開発

研究分担者 南野 哲男 大阪大学大学院医学系研究科 准教授
研究協力者 松崎 高志 大阪大学大学院医学系研究科 特任助教

〔研究要旨〕

急性心筋梗塞発症数は過去 20 年間に 2 倍に増加している。繰り返して入院加療が必要な梗塞後心不全患者が増加しており、国民医療費増大の一因となっている。そのため、梗塞後心不全進展を抑制する治療法の開発は重要なアンメットニーズである。我々は、分担研究者が代表研究者を務めた、厚生労働科研医療機器開発推進研究事業「ナノサイズリポソームを用いた急性心筋梗塞治療法の開発」で、ナノサイズリポソームが障害心筋へ特異的に集積し、リポソームに封入された心保護薬の薬効増強と副作用軽減することを世界に先駆けて見出した。本技術を用い、ラット心筋梗塞モデルにおいて、低用量リポソーム製剤による心筋梗塞サイズ縮小増強効果を確認した。そこで本研究では、リポソーム製剤を新規心筋梗塞治療薬としてアカデミア創業することを目指し、本年度までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。現在、早期・探索的臨床試験拠点事業で整備した GMP リポソーム製造装置の稼働準備中である。さらに、リポソーム製剤を用いた安全性薬理試験・毒性試験を実施中である。

本研究の成果は、梗塞後心不全の発症・重症度の軽減につながり、患者 QOL の改善や心不全治療に関する医療費軽減が多いに期待できる。

A. 研究目的

高齢化や糖尿病・脂質代謝異常患者の増加により、急性心筋梗塞発症数は過去 20 年間に 2 倍に増加している (Takii T, et al. Circ J 2010)。再灌流療法の普及により、急性期死亡率は低下する一方、繰り返して入院が必要な梗塞後心不全患者が著明に増加しており、医療費増大の一因になっている。そのため、慢性期心不全発症を抑制する治療法の開発は重要なアンメットニーズである。梗塞後心不全発症を抑制する方法として、心筋梗塞急性期における薬物補充療法による心筋虚血再灌流障害抑制が期待されるが、未だ確立された治療法はない。

一方、がんや炎症部位では血管透過性が亢進し、ナノサイズの粒子が血管より流出し、集積する。薬剤をナノリポソームに内包し、炎症部位特異的に薬剤を特異的に送達することにより、薬効の増強と副作用の軽減が期待できる。心筋梗塞部位では激しい炎症が生じるため、同部位での血管透過性亢進を利用したリポソーム製剤の高い有効性が期待できる。研究分担者は、研究代表者として厚生労働科研医療機器開発推進研究事業「ナノサイズリポソームを用いた急性心筋梗塞治療法の開発」を実施し、ナノリポソームの心筋梗塞部位へ高い集積による、心保護薬の作用増強と副作用軽減を示した (Takahama H, et

al. J Am Coll Cardiol. 2009; 特願：

PCT/JP2008/00652)。本技術を用い、既にラット心筋梗塞モデルにおいて、低用量リポソーム製剤の心筋梗塞サイズ縮小増強効果を確認した。

そこで本研究では、リポソーム製剤をアカデミア創業として開発を進める。心筋梗塞部位での血管透過性亢進に着目し、ナノサイズリポソームを治療に応用するアイデアは画期的であり、特許戦略にも基づいている。

B. 研究方法

1. 薬効薬理試験（学内で信頼性基準）

ラット心筋梗塞モデルを用い、再灌流時にリポソーム製剤、または製剤の静脈内単回投与を行う。

2. 薬物動態試験（信頼性基準）

3H標識製剤を封入したリポソーム製剤の体内分布を定量オートラジオグラフィー法で解析し、製剤体内分布を検討する。

C. 研究結果

<基礎的検討>

製剤では心筋梗塞サイズ縮小効果はないが、リポソーム製剤で著明な心筋梗塞サイズ縮小効果を認めた。さらに、投与タイミングによる心筋梗塞縮小効果の影響を検討した。さらに、安全性試験・毒性試

験を実施し、終了した。

<GMPリボソーム製剤の組成・製造>

GMPリボソーム製剤の組成・製造については、PMDA相談を反映し、市販リボソーム製剤ドキシルと同様の組成で、ロット間の均一性を担保しつつ製造している。大阪大学医学部附属病院薬剤部での治験薬GMPに基づくリボソーム製造に準備中である。

<PMDA薬事戦略相談－対面助言>

ファーストインヒューマン試験について、合意を得た。

C. 考察

基礎的検討では、リボソーム製剤の用量設定、濃度測定の実験系構築、薬理薬効試験、薬物動態試験をおこなった。また、リボソーム製剤のGMP院内製造に向け、1) GMP基準受け入れ態勢の構築と手順書の作成、2) 阪大病院薬剤部にGMP基準対応リボソーム製造機を設置した。安全性試験、毒性試験も終了した。PMDA事前相談を終了したため、平成27年度にファーストインヒューマン試験を開始予定である。

D. 結論

本年度は、リボソーム製剤の基礎的検討と、大阪大学医学部附属病院薬剤部無菌製剤室に設置するGMP基準対応無菌リボソーム製造装置など基盤整備を進めた。非臨床試験も終了し、平成27年度にファーストインヒューマン試験を開始予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yan Y, Tsukamoto O, Nakano A, Kato H, Kioka H, Ito N, Higo S, Yamazaki S, Shintani Y, Matsuoka K, Liao Y, Asanuma H, Asakura M, Takafuji K, Minamino T, Asano Y, Kitakaze M, Takashima S.
Augmented AMPK activity inhibits cell migration by phosphorylating the novel substrate Pdlm5.
Nat Commun. 2015 (in press)
2. Hayashi T, Asano Y, Shintani Y, Aoyama H, Kioka H, Tsukamoto O, Hikita M, Shinzawa-Itoh K, Takafuji K, Higo S, Kato H, Yamazaki S, Matsuoka K, Nakano A, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Goto Y, Tsukihara T, Yoshikawa S, Takashima S.

YI, Ogura T, Kitakaze M, Komuro I, Sakata Y, Tsukihara T, Yoshikawa S, Takashima S. Higd1a is a positive regulator of cytochrome c oxidase.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 (in press)

3. Asanuma H, Sanada S, Asakura M, Asano Y, Kim J, Shinozaki Y, Mori H, Minamino T, Takashima S, Kitakaze M.
Carperitide induces coronary vasodilation and limits infarct size in canine ischemic hearts: role of NO.
Hypertens Res. 2014 Aug;37(8):716-23.
4. Matsuoka K, Asano Y, Higo S, Tsukamoto O, Yan Y, Yamazaki S, Matsuzaki T, Kioka H, Kato H, Uno Y, Asakura M, Asanuma H, Minamino T, Aburatani H, Kitakaze M, Komuro I, Takashima S.
Noninvasive and quantitative live imaging reveals a potential stress-responsive enhancer in the failing heart.
FASEB J. 2014 Apr;28(4):1870-9.

2. 学会発表

○南野哲男

第30回日本DDS学会学術集会（2014年7月、東京）
シンポジウム3「DDS製剤の臨床応用」－アカデミア創薬：院内GMPリボソームを用いた急性心筋梗塞に対する新しい治療薬の開発

G. 知的財産権の出願・登録状況

発明の名称：炎症性疾患治療用医薬組成物

国際出願番号：PCT/JP2013/064384

出願日：平成24年5月23日

発明の名称：透析装置、リボソーム製造装置、被透析液の濃度制御装置、及び被透析液の濃度制御方法。
特願2014-163828

出願日：平成26年8月11日

発明者：松崎高志、南野哲男、荒木亮

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yan Y, Tsukamoto O, Nakano A, Kato H, Kioka H, Ito N, Higo S, Yamazaki S, Shintani Y, Matsuoka K, Liao Y, Asanuma H, Asakura M, Takafuji K, <u>Minamino T</u> , Asano Y, Kitakaze M, Takashima S	Augmented AMPK activity inhibits cell migration by phosphorylating the novel substrate Pdlim5	Nat Commun	In press		2015
Hayashi T, Asano Y, Shintani Y, Aoyama H, Kioka H, Tsukamoto O, Hikita M, Shinzawa-Itoh K, Takafuji K, Higo S, Kato H, Yamazaki S, Matsuoka K, Nakano A, Asanuma H, Asakura M, <u>Minamino T</u> , Goto YI, Ogura T, Kitakaze M, Komuro I, Sakata Y, Tsukihara T, Yoshikawa S, Takashima S.	Higd1a is a positive regulator of cytochrome c oxidase	Proc Natl Acad Sci U S A.	In press		2015
Asanuma H, Sanada S, Asakura M, Asano Y, Kim J, Shinozaki Y, Mori H, <u>Minamino T</u> , Takashima S, Kitakaze M.	Carperitide induces coronary vasodilation and limits infarct size in canine ischemic hearts: role of NO	Hypertens Res..	Aug;37(8):	716-23.	2014
Matsuoka K, Asano Y, Higo S, Tsukamoto O, Yan Y, Yamazaki S, Matsuzaki T, Kioka H, Kato H, Uno Y, Asakura M, Asanuma H, <u>Minamino T</u> , Aburatani H, Kitakaze M, Komuro I, Takashima S.	Noninvasive and quantitative live imaging reveals a potential stress-responsive enhancer in the failing heart	FASEB J.	Apr;28(4)	1870-9.	2014

オキシム誘導体徐放性マイクロスフェア（ONO-1301MS）製剤の重症心不全への適応

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
分担研究者	宮川 繁	大阪大学大学院医学系研究科	特任准教授
研究協力者	福嶋 五月	大阪大学大学院医学系研究科	助教

[研究要旨]

重症心不全患者の根本治療は心臓移植であるが、臓器移植法改定後においてもドナーの絶対的不足状態は変わらない。現在重症心不全患者には、待機療法として埋め込み型補助人工心臓（LVAD）が実施されているが、合併症（脳梗塞、感染症等）の危険性も高く、社会復帰には尚問題点も多い。また長期培養を有する自己細胞移植療法は、汎用性および緊急使用の面で問題点が多い。これらに代わり、再生創薬として治療効果が高く、細胞培養を不要（セルフフリー）とする、低分子合成化合物の徐放製剤化による心臓移植・LVAD装着の回避・遅延、およびLVAD離脱を目指した心血管・心筋再生療法への期待は大きい。

低分子合成化合物であるオキシム誘導体の徐放性製剤（YS-1402/ONO-1301MS）を、心臓に直接投与（心筋内投与および心臓表面に貼付）することにより、各種内因性修復因子（HGF、VEGF、SDF-1、HMGB1等）が産生促進される。その結果、骨髄細胞から梗塞部へ修復細胞が誘導され心機能の改善に有効性があることを、虚血性心筋症および拡張型心筋症モデルにおいて確認した。

臨床予定投与ルート（生体分解性シートに YS-1402/ONO-1301MS を吸収させ、心臓梗塞部に貼付）での、ブタ陳旧性（OMI）虚血心筋症モデルにおける最小有効投与量を確認した後、PMDA 対面助言にて追加非臨床試験項目及びその内容を決定した。GLP 追加非臨床試験を実施、この結果を用いて、治験概要書、治験実施計画書、及び患者同意説明文書を作成し、PMDA 対面助言にて検証を行ったのち、治験審査委員会（IRB）にて審査を受け、治験届を PMDA へ提出した。

平成27年6月より、FIH医師主導治験「冠動脈バイパス手術を施行する虚血性心筋症患者に心臓貼付により本剤を投与し、安全性・忍容性を確認、引き続き心機能改善効果を検証する並行群間用量漸増試験（P-I/IIa）」を開始予定である。

A. 研究目的

重症心不全（虚血性心筋症および拡張型心筋症）の治療に対し、従来の人工心臓、心臓移植療法や長期培養を有する自己細胞移植療法に代わるような、治療効果が高く、細胞培養を不要（セルフフリー）とする低分子合成化合物の製剤化により、汎用性の向上および緊急使用可能な心血管・心筋再生療法剤の開発を目的とする。

B. 研究方法

YS-1402/ONO-1301MS剤心臓局所投与における各種重症心不全モデルで薬効薬理試験を実施し、有効性を確認している。

1) マウス左冠動脈結紮心筋梗塞モデルに対し、梗塞心筋周囲にYS-1402/ONO-1301MS（4週間徐放剤）を直接筋注投与し、その効果を検討した。マウスを冠動脈結紮後に、YS-1402/ONO-1301MS（4週間徐放剤）およびONO-1301を含まないMS剤を梗塞周辺部2か所に局所投与した。

2) 開心術によりアメロイドコンストリクターをブタ心臓左回旋枝（LCx）の根部に埋め込み、4週間後に冠動脈造影（CAG）を施行、LCx完全閉塞を認めたブタを対象とした。YS-1402/ONO-1301MS剤（4週間徐放剤）およびONO-1301を含まないMS剤を虚血周辺部の心筋内に投与し、2群間比較を行った。

3) YS-1402/ON0-1301MS (4週間徐放剤)を用いて、イヌ高速ペーシング(拡張型心筋症)モデルで誘発された拡張型心筋症モデルに対する心機能改善効果の検討を行った。心室ペーシングは240ビート/分で、4週間処理を行い、4週後に、ON0-1301を含まないMS群およびYS-1402/ON0-1301MS群の2群に分け、左室心筋内に投与を行った。

4) 心筋梗塞マウスへのYS-1402/ON0-1301MS (4週間徐放剤)心臓貼付の治療効果に関して、骨髄由来細胞の影響について検討した。

5) δ -筋グリカン欠損自然発症拡張型心筋症モデルであるJ2N-Kハムスターに、YS-1402/ON0-1301MS (4週間徐放剤)をアテロコラーゲン膜に浸透させたシートを心臓に直接貼付投与群、ON0-1301を含まないMS剤群、および正常群にて比較を行った。

6) ミニブタ陳旧性心筋梗塞(OMI)モデルを用いて、YS-1402/ON0-1301MS (4週間徐放剤)心臓貼付投与での心機能改善効果を示す最小有効投与量を検討した。

7) イヌ高速ペーシング(拡張型心筋症)モデルにてペーシング4週後に群分けし、YS-1402/ON0-1301を心臓貼付投与を行い、4週間心機能について比較検討を行った。

8) PMDA医薬戦略相談(戦P63)により、治験開始に必要な非臨床試験項目とその内容について確認を行った。その結果、追加非臨床試験として、以下2試験を確認し、実施(GLP)した。

①YS-1402/ON0-1301MSラット13週間間歇皮下投与毒性試験、及び

②YS-1402/ON0-1301MSミニブタ単回心臓貼付投与6週間及び13週間毒性試験

(倫理面への配慮)

基礎的研究において、遺伝子改変動物、プラスミドDNAあるいは遺伝子導入ウイルス等を用いる場合は、使用に際して遺伝子組み換え生物などの使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律、カルタヘナ条約等各種法令・告示・通知に基づき研究を実施した。動物操作に当たっては、本学の動物実験規定に従って行なった。

C. 研究結果

1) 28日後の生存曲線では、薬物投与群で有意な延長が認められ、心破裂を抑制し、心エコー図でも心機能改善効果が認められた。組織学的評価では、梗塞サイズの縮小、心筋細胞の肥大化、間質の線維化を抑制した。また7日目の免疫組織学的検査では毛細血管密度は薬剤投与群で増加し、HGFおよび

VEGFのmRNAの増加が確認され、これらの作用は抗HGF/抗VEGF抗体投与により減弱した。

2) YS-1402/ON0-1301MS投与群では、多数の側副血行路が形成され、さらにNOGAシステムによる拡張末期容量(LVSDV)は、投与群で少なくとも心筋リモデリングを抑制した。さらに、8週後に採取した心臓内虚血部位のCD31陽性細胞は、投与群で有意に多数であった。ON0-1301MSは心筋内の血管新生を促進し、心筋リモデリングを抑制した。

3) 心エコー検査および心カテーテル検査ではYS-1402/ON0-1301MS投与により梗塞面積は有意な縮小作用を示した。また、組織学的検査において、心筋線維化面積およびcell diameterはYS-1402/ON0-1301MS投与により有意に縮小していた。電顕検査において、ミトコンドリアの変化がYS-1301/ON0-1301MS投与により回復していた。これらの結果は、YS-1402/ON0-1301MSにより誘導された幾つかの体内再生因子による血管新生・心筋再生効果によることが示唆された。(論文2)

4) YS-1402/ON0-1301MSまたはON0-1301を含まないMS剤をアテロコラーゲン膜に浸透させたシートを心臓表面に貼付することにより、

YS-1402/ON0-1301MS群で4週間後の梗塞周辺部において、SDF-1、HGF、VEGFは上昇していた。骨髄細胞をGFP陽性細胞により置換したマウスを用いて、冠動脈完全閉塞心筋梗塞モデルにYS-1402/ON0-1301MSシート貼付し、2ヵ月後に検討した結果、心筋梗塞部にGFP陽性細胞が存在し、そのいくつかは毛細血管の構成部に存在していた。また、

YS-1402/ON0-1301MS投与群において、LV壁は肥厚し、梗塞面積は縮小しており、生存率の延長も認めた。YS-1402/ON0-1301MSの心筋貼付により、体内再生因子(SDF-1)を産生促進し、骨髄細胞から梗塞部へ修復細胞を補充することにより、心筋梗塞を治癒することが示唆された。(論文1)

5) YS-1402/ON0-1301MS群で有意な生存率の延長、及び心エコー検査により、心機能の有意な改善効果が認められた。また、YS-1402/ON0-1301MS投与により毛細血管数の増加とコラーゲン蓄積の減少が認められた。YS-1402/ON0-1301MSシートにより、拡張型心筋症発症により障害を受けた心筋を再生することが示唆された。(論文3)

6) 心エコー検査(LVEF)において、心臓貼付における最小有効投与量は0.3mg/kgであることが確認された。(学会発表1)

7) イヌ高速ペーシングモデルでの臨床投与法での心臓貼付投与における最小有効投与量は

0.3mg/kg であり、6) ミニブタ OMI 心筋梗塞モデルでの最小有効投与量と同等であった(投稿準備)。

8) ①ラット背部に YS-1402/ONO-1301MS を4週間に1回、計3回での頻度で13週間間歇皮下投与を行った。その結果、無毒性量は雌雄共 30mg/kg 以上と判断された。

②ミニブタに YS-1402/ONO-1301MS をゼラチンシートに浸み込ませて、心臓貼付投与を行い、6週間及び13週間毒性試験を行った。その結果、無毒性量は雌雄共に心臓貼付投与可能な最大投与量である10mg/kg 以上と判断された。

D. 考察

虚血性心筋症および拡張型心筋症モデルを用いた YS-1402/ONO-1301MS 剤の心筋内投与およびアテロコラーゲンシートを用いた ONO-1301MS 剤懸濁の心臓貼付投与における有効性は、すでにマウス、ハムスター、イヌ、ブタモデルにおいて心機能、梗塞面積、線維化面積、生存率において確認している。また、臨床投与予定ルート(ゼラチンシートに ONO-1301MS を吸収させ心臓梗塞部に貼付)におけるブタ虚血性心筋症モデルでの有効性薬理試験では、最小有効投与量は0.3mg/kg であることが確認された。

また、本投与量は同様の投与方法におけるイヌ高速ペーシング(拡張型心筋症)モデルでの心機能改善効果における最小有効投与量と同等であったことから、同様の投与法にて拡張型心筋症及び虚血性心筋症において効果を発揮することが示唆された。有効性が確認された投与量は、ラットおよびミニブタ追加毒性試験結果から、十分に安全な投与量であることが示唆された。

E. 結論

薬効薬理試験及び GLP 追加非臨床試験結果等を用いて、治験概要書、治験実施計画書、及び患者同意説明文書を作成し、これらについて PMDA 対面助言(虚血性心筋症; 戦 P132、拡張型心筋症; 戦 P150)にて検証を行った。これらの結果を用いて、治験審査委員会(IRB)にて審査し、現在治験届(受付番号 26-5489)を PMDA に提出している。

平成27年6月より、FIH医師主導治験「冠動脈バイパス手術を施行する虚血性心筋症患者に心臓貼付投与し、安全性・忍容性を確認し、引き続き心機能改善効果を検証する並行群間用量漸増試験(P-I/II a)」を開始予定である。

F. 研究発表

論文発表

1) Kubota Y, Miyagawa S, Fukushima S, Saito A, Watabe H, Daimon T, Sakai Y, Akita T, Sawa Y.

Impact of cardiac support device combined with slow-release prostacyclin agonist in a canine is chemically cardiomyopathy model. J Thoracic Cardiovascular Surgery Vol.147 #3 1081-1087

2) Satsuki Fukushima, Shigeru Miyagawa, Yoshiki Sakai, Yoshiki Sawa

A sustained-release drug-delivery system of synthetic prostacyclin agonist, ONO-1301SR: a new reagent to enhance cardiac tissue salvage and/or regeneration in the damaged heart Heart Fail Rev ; DOI 10.1007/s10741-015-9477-8 (2015)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

1) ONO-1301 類新規作用機序、適応症、ONO-1301MS 製剤特許:「内因性修復因子産生促進剤」

出願日: 2003年10月9日

国際出願番号: W02004/032965

出願国: 日米欧取得: 米 (US7, 547, 715B2) 日 (特許第4497320号)、欧 (EP1563846)

2) ONO-1301MS 個別製剤・製法特許:「組織再生治療用徐放性製剤」

出願日: 2007年10月18日

国際出願番号: W02008/047863

出願国: 日米欧; 米・欧取得済

3) ONO-1301MS 心臓貼付剤・ネット併用:

「心筋・血管再生デバイスとしての重症心不全治療材」

出願日: 2013年9月13日、

国際出願番号: W02014/046065 A1

4) ONO-1301MS 静注肺DDS; 「肺疾患特異的治療剤」

特許出願日: 2013年10月28日

国際出願番号: W02014/069401 A1

5) ONO-1301MS ステントグラフト:「薬剤溶出性ステントグラフト」

出願日: 2013年10月15日、特願2013・215067

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kubota Y, <u>Miyagawa S</u> , Fukushima S, Saito A, Watabe H, Daimon T, Sakai Y, Akita T, <u>Sawa Y.</u>	Impact of cardiac support device combined with slow-release prostacyclin agonist in a canine ischemic cardiomyopathy model.	J Thoracic Cardiovasc ular Surgery	Vol.147 #3	1081-1087	<u>2014</u>
Satsuki Fukushima , <u>Shigeru</u> <u>Miyagawa</u> , Yoshiki Sakai, <u>Yoshiki Sawa</u>	A sustained-release drug-delivery system of synthetic prostacyclin agonist, ONO-1301SR: a new reagent to enhance cardiac tissue salvage and/or regeneration in the damaged heart	Heart Fail Rev	Publishe d on line		2015



大阪大学
OSAKA UNIVERSITY

国立大学法人 大阪大学

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-1

TEL: 06-6877-5111 (代)

www.osaka-u.ac.jp

Press Release

平成27年1月19日

研究成果

記者発表あり

キーワード: 医師主導治験、重症心不全、再生創薬、ドラッグ リポジショニング、
YS-1402(ONO-1301MS, ONO-1301SR)

重症心不全患者対象の医師主導治験を 2015 年 6 月に開始 新たな心血管・心筋再生療法として期待

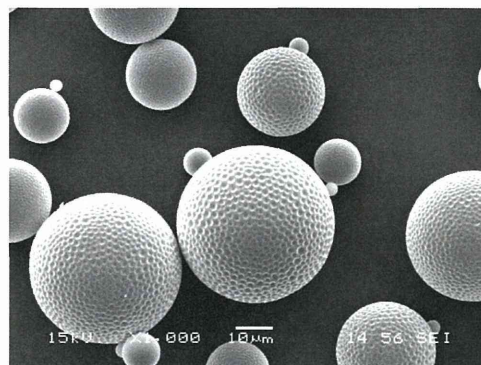
2015.1.30 10:00～ @最先端医療イノベーションセンター(吹田キャンパス)にて記者発表を行います。

- 徐放性マイクロスフェア製剤「YS-1402」※の提供について小野薬品工業株式会社と契約を締結。
- 本年 6 月から、虚血性心筋症に伴う重症心不全患者を対象に「YS-1402」の医師主導治験(第 I / II a 相試験)を開始予定。
- 進行性で予後不良な難治性心疾患に対する、低分子化合物徐放性マイクロスフェア製剤による 新規の体内誘導型心血管・心筋再生療法として期待。

❖ 概要

大阪大学は、厚生労働省の早期・探索的臨床試験拠点整備事業の一環として、小野薬品工業株式会社(以下「小野薬品」)との契約の下、虚血性心筋症に伴う重症心不全患者を対象として、低分子化合物「ONO-1301」の徐放性マイクロスフェア製剤(以下「YS-1402」)を用いた医師主導治験(第 I / II a 相試験)(以下「本治験」)を 2015 年(平成 27 年)6 月から開始予定です。

狭心症や心筋梗塞を含む虚血性心筋症は、心臓の筋肉に血液を供給する冠動脈の狭窄や閉塞により血流が阻害される疾患であり、心臓のポンプ機能が低下する心不全の原因となります。薬物療法やペースメーカー植込み等の内科的治療で改善しないような重症心不全では、カテーテル治療や冠動脈バイパス手術、心臓移植等の外科的治療が必要になります。また、最近では患者の細胞を取り出して培養した後、自己細胞を虚血心筋部に移植する方法も実施されています。



YS-1402

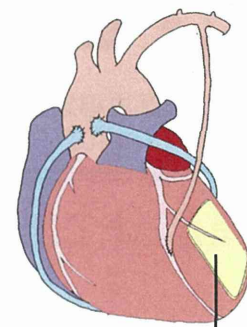
YS-1402 の原薬である ONO-1301 は元来、経口抗血小板薬として開発されたものですが、研究が進むにつれ様々な新しい薬理作用が見出され、新たな徐放性製剤 YS-1402 の開発により多種の他の疾患への使用、いわゆる「ドラッグ リポジショニング」※が行われた薬剤です。非臨床試験において、心筋虚血部に貼付投与することで、種々の体内再生因子を持続的に産生させて、血管や心筋の再生に関わる幹細胞遊走を誘導し、心機能を改善することが確認されています。同薬剤は、これまでの細胞を用いた再生治療のメカニズムを応用した薬剤であり、新しい創薬概念である「再生創薬」の一端を担うことが期待されています。本治験では、ヒトにおける第 I / II a 相試験として、重症虚血性心筋症に対する冠動脈バイパス手術時に、YS-1402 を浸み込ませたシートを心筋虚血部に貼付することにより、バイパス手術で血流が回復できない部位の心機能の改善効果、ならびにその安全性について評価します。本治験によって、既存療法に比べ、緊急性、汎用性に優れた低分子化合物による、体内誘導型心血管・心筋再生療法剤の開発につながることが期待されます。また本薬剤は、虚血性心筋症や拡張型心筋症等の心不全以外に慢性腎臓病(CKD)、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、脳梗塞、肺高血圧症、肺線維症、閉塞性動脈硬化症(ASO)等にも、非臨床研究で有効性が報告されています。

大阪大学では、本治験を平成 30 年 1 月までに終了させ、YS-1402 の患者での安全性及び探索的な有効性を評価します。また、本治験終了後はその結果を踏まえ、小野薬品がその後の治験を実施するかどうかを検討する予定です。

Press Release

❖ 重症心不全治療の現状

重症心不全をはじめとする難治性循環器疾患は、日本において3大国民病の内の1つであり、これらに対する根治的治療法は確立されていません。現在、世界中で約 2,200 万人、国内では 160 万人が心不全に罹患しており、そのうち薬剤による治療では改善が期待できない重症心不全の国内患者は、約 10 万人とされています。米国では、年間約 2,200 件の心臓移植が行われていますが、深刻なドナー不足に加え移植療法に閉塞感の強い日本では、年々増加する患者数に対応すべく、重症心不全に対する根本的治療の確立はどの国にも増して急務です。現在、世界において虚血心筋部に対し、自己細胞の移植療法が実施されており、また人工多能性幹細胞(iPS)から誘導された心筋細胞の移植療法も注目されています。しかし、これら細胞移植療法では、移植細胞の培養の煩雑性、緊急性、汎用性等、種々の問題の解決が必要です。



YS-1402 シート剤

❖ 本医師主導治験の意義

大阪大学は、平成23年度より、厚生労働省の早期・探索的臨床試験拠点※に選ばれており、今回の医師主導治験もその拠点整備事業の一環として実施されます。本拠点整備事業は、基礎研究のシーズから医師主導治験を実現し、医療の向上という形で社会に還元する体制を推進することを目的としています。本拠点整備事業において、大阪大学が行うべきことは、アンメット・メディカル・ニーズ(いまだ有効な治療法のない医療ニーズ)に対応する医薬品の創出や医療法の開発を加速化させることであると考えています。

重症心不全という難病に苦しむ患者様に一日でも早く優れた治療薬を届けることができるように、今回の医師主導治験により、医薬品の開発が促進されることが期待されます。

❖ 本件に関する記者会見のご案内

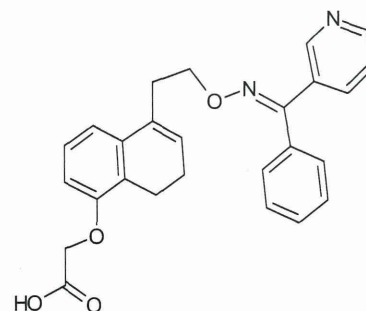
- ・日時 : 2015 年 1 月 30 日(金) 10:00-10:30
- ・会場 : 大阪大学 吹田キャンパス 最先端医療イノベーションセンター 4F B・C 会議室
- ・発表者: 心臓血管外科学 澤 芳樹 (さわ よしき) 教授
宮川 繁 (みやがわ しげる) 特任准教授
福嶋 五月 (ふくしま さつき) 助教

❖ 参考

- ・徐放性マイクロスフェア製剤: 粒子径が数十 μm 程度の生体分解性ポリマーの微小粒球中に薬剤を内包させた製剤。ONO-1301MS、ONO-1301SR 等と表記してきたが、今後 YS-1402 と表記する。
- ・ドラッグ・リポジショニング: 既存医薬品や開発途中で中止された化合物について、新たな適応を探索し製品化する手法。新薬認可が減少する昨今、開発の時間とコストを削減できるメリットもあり注目が集まっている。
- ・大阪大学の早期・探索的臨床試験拠点事業 URL: <http://www.ect.med.osaka-u.ac.jp/index.html>

❖ 本件に関する問い合わせ先

大阪大阪大学大学院医学系研究科
心臓血管外科
教授 澤 芳樹
特任准教授 宮川 繁
TEL: 06-6879-3154
Email: info@surg1.med.osaka-u.ac.jp
URL: <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/surg1/www>



ONO-1301

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 特任准教授

[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