

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 臨床研究開発センター 事業統括マネージャー・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・診断法の開発（研究事業 3、4、6、8、9、10）、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 26 年度は、医師主導治験を 1 件、FIH 臨床試験を 1 件開始した。また、医薬品医療機器総合機構（PMDA）薬事戦略相談を細胞治療・再生医療分野では事前面談 3 件、対面助言 3 件、医療機器分野では対面助言 1 件、医薬品分野では対面助言 1 件、事前面談 1 件を実施した。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、10 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）

平成 25 年度に実施した PMDA 薬事戦略相談対面助言の結果を踏まえ、品質基準の確定、非臨床試験の追加等を行った。さらに臨床試験に関する対面助言を行い臨床試験開始の準備を整えた。

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）

細胞製剤としての製法の確立、品質基準の決定、非臨床試験の追加実施を行った。さらに臨床試験に関する PMDA 相談を行い、患者を対象とした FIH 試験の実施に向けた準備を整えた。

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しており、引き続き症例集積を行った。

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ており引き続き症例集積を行った。また、その成果を基に、本剤の薬事承認を目指して

医師主導治験を開始した。

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ているが、平成 26 年度は中央モニタリングを適切に行い、進捗を管理し、目標症例 1200 例の登録を行った。

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、平成 25 年度に医師主導治験を開始したが、引き続き症例集積を進めるとともにモニタリング等による品質確保を行った。さらに継続試験を医師主導治験として開始した。

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）

平成 25 年度に実施した PMDA 薬事戦略相談に基づき、製造法の確立と品質の確認を行った。また、先行研究を参考に臨床試験計画骨子の作成を行った。

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）

非小細胞性肺癌、唾液腺癌の進行再発癌を対象に病理組織学的解析、遺伝子解析により HER2 陽性症例を鑑別し、HER2 陽性腫瘍に対する HER2 標的薬の適応拡大を目指した臨床研究を行った。

研究事業 9（TP を標的とした腫瘍診断薬 [<sup>125</sup>I]IIMU 注射薬の開発）

平成 25 年度に完了した非臨床試験結果を基に臨床試験開始の可否判断を行い、臨床試験実施計画書

を策定した。自主臨床研究審査委員会の承認を得て、TPを標的とした腫瘍診断薬<sup>[123I]</sup>IIMUの健常人を対象とするFIH試験を開始した。

研究事業 10( スポットスキャン陽子線治療装置を用いた悪性腫瘍に対する放射線治療法の確立)

スポットスキャン法を用いた陽子線治療装置について安全性探索的試験を行うため、同装置を用いた自主臨床研究として「陽子線治療装置を用いた放射線治療の安全性試験」を開始し、安全性の確認を行った。

(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

平成 25 年度に実施した PMDA 薬事戦略相談に基づき立案した非臨床試験実施計画に従い、試験を開始した。品質試験を行い、製造工程を確立した。臨床試験実施計画に関する PMDA 薬事戦略相談の事前面談を実施し、骨子を固めた。

### 研究事業 2

非臨床試験の結果、反復投与による毒性を示唆する所見は認めなかった。実施計画について PMDA 薬事戦略相談事前面談、対面助言を行った。また、北海道大学病院細胞プロセッシングセンターが治験薬 GMP に準拠した製造所として妥当か確認するために訪問調査、および対面助言を行った。

### 研究事業 3

探索的臨床試験に 5 例が登録された。現在のところ安全性に問題は認められなかった。また、それぞれの症例について薬物血中濃度測定を行った。

### 研究事業 4

5 例の ADPKD 患者に対して Embosphere による塞栓治療を実施した。現在までのところ、重篤な有害事象は認められず安全性は確認された。また、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、薬事承認時のデータパッケージについて議論を行い、医師主導治験を開始した。

### 研究事業 5

参加施設は全国 45 施設に及び、平成 27 年 3 月末日にて登録症例数は 1226 例となり、目標症例数に到達した。平成 26 年 7 月 28 日までに登録された症例の性別、年齢、病名、抗精神病薬の内訳について中

間解析を実施した。

### 研究事業 6

現在までに有効性試験に 7 例が登録された。内 2 例は継続試験に移行した。これまでのところ、重大な有害事象は認められなかった。さらに 3 施設で IRB 承認が得られ、治験開始の準備が整った。

### 研究事業 7

治験薬 GMP に準拠した細胞製剤を製造するための手順書などの書類を作成し、本プロトコルの手順に従って細胞製剤を製造した。製造した細胞の品質および非臨床試験を行い、安全性および有効性を確認した。さらに、FIH 試験へ向けて、臨床試験プロトコルを作成し、PMDA の事前面談の申し込みを行った。

### 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観察研究を開始し、53 例を登録した。また、介入研究では HER2 陽性患者 3 例を登録した。唾液腺癌に関しては PMDA 薬事戦略相談を実施し、実施計画書を確定した。院内 IRB により承認を受け、治験届を PMDA に提出した。

### 研究事業 9

TP を標的とした腫瘍診断薬<sup>[123I]</sup>IIMU の健常人を対象とする FIH 試験を開始し、スクリーニング検査を 11 名に施行した。スクリーニング検査の結果、2 名の適格者を選抜したが、製造上のトラブルおよび被験者側の要因のため、<sup>[123I]</sup>IIMU 注射液の投与には至らなかった。

### 研究事業 10

目標症例 100 例に対し 48 例を登録し、安全性の評価を行った。現在までのところ、CTCAE ver4.03 における陽子線治療による Grade 4 以上の早期有害事象は認められなかった。また、小児の臨床研究参加に向けた実施計画書の改訂を行い、IRB 承認を得た。

## D. 考察

研究事業 1、2 及び 7 は、細胞医療・再生医療であり、新規技術開発も必要なことから、安全性に十分配慮しながら進めることが必要である。次年度は臨床試験開始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、残り一例の登録を目指す。

研究事業 4 は、多発性肝嚢胞患者の肝嚢胞に対する球状塞栓物質を用いた肝動脈塞栓術治療は安全かつ有効であることが示唆された。平成 26 年度に開始した医師主導治験を継続し、目標症例数 25 例の登録完了を目指し、薬事申請を目指す。

研究事業 5 は、目標症例数の集積が完了したことから当初計画に従い、1 年間のフォローアップ後、解析に移る予定である。この結果に基づき統合失調症患者における糖脂質代謝障害予防のためのガイドライン作成を行う。

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。これまで有効な治療薬がなかった疾患において、治療の可能性を見出す事が可能になることが予想される。

研究事業 8 は、ドライバー遺伝子を標的とする分子標的治療薬の個別化治療の開発は、難治癌を克服する上で意義が大きく、期待される。非小細胞肺癌については、引き続き、HER2 過剰発現・遺伝子増幅あるいは遺伝子変異の観察研究・解析を進め、臨床試験を実施する。唾液腺癌については、医師主導治験を開始し、症例集積を図る。

研究事業 9 は、登録を促進するために実施計画書の見直しを行うと共に健常人募集の方法を再検討する。さらに次相の検討に着手し、有用性の評価に向けた準備を整える。

研究事業 10 は、前向き臨床試験「陽子線治療装置を用いた放射線治療の安全性試験」によって前立腺がん、肉腫、小児腫瘍を始めとした疾患に対する陽子線治療の適応および治療技術の蓄積を得ることが可能となる。

#### 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、これまでに 4 件の医師主導治験、1 件の FIH 試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。次年度は細胞医療・再生医療分野で臨床試験開始が予定されるなど、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される。

#### 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

