

20140906/A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

(国際水準臨床研究分野)

アンメットメディカルニーズ克服のための創薬と育薬

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 榎野 博史

平成27(2015)年3月

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業
(国際水準臨床研究分野)

アンメットメディカルニーズ克服のための創薬と育薬

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 榎野 博史

平成27（2015）年3月

目次

I. 総括研究報告

アンメットメディカルニーズ克服のための創薬と育薬 【槇野博史】	1
------------------------------------	---

II. 分担研究報告

1. 同種造血幹細胞移植後の難治性慢性移植片対宿主病を対象としたタミバロテン の多施設共同医師主導臨床第Ⅱ相試験 【前田 嘉信】	11
2. 岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験の準備と実施：生物学的安全性評価・ 製造・品質管理・第Ⅰ相・第Ⅱ相試験 【松尾 俊彦】	14
3. 進行・再発乳癌に対するドセタキセル 100mg/m ² の第Ⅰ相試験 【平田 泰三】	19
4. 再発非小細胞肺癌における発癌遺伝子の網羅的検索同定と特定遺伝子異常 (HER2)を有する患者への個別化治療確立を目指した基礎臨床橋渡し研究 (第Ⅱ相試験) 【木浦 勝行】	23
5. 抗マラリア薬、抗C型肝炎薬の First in Man の実施と PhaseⅢへ向けた剤型改 善に関する研究 【土居 弘幸】	28
6. 悪性胸膜中皮腫に対する Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 遺伝子発現アデノウイルスベクター(Ad-REIC)を用いた遺伝 子治療臨床研究 【豊岡 伸一】	34

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	36
---------------------	----

厚生労働科学研究費補助金

(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(国際水準臨床研究分野))
総括研究報告書

アンメットメディカルニーズ克服のための創薬と育薬

研究代表者 榎野 博史 岡山大学病院長

研究要旨

アンメットメディカルニーズの高い疾患を中心に、新規の薬剤並びに医療機器の開発を行うため、臨床研究中核病院整備事業にて構築したアカデミア臨床研究機関(Academic Research Organization(以下「ARO」という。))としての機能を活用し、アカデミアでありながら主体的に製品開発に関わるとともにエビデンスを世界に発信、新規治療法の確立を通じて国民に恩恵を与えることを目的とし研究を実施した。

平成 26 年度は、難治性疾患に対する治療法の開発、画期的医薬品等の創出を目標とした研究開発、最適治療の確立の 6 試験を研究立案・実施した。

研究分担者

氏 名	所属機関名	職 名
那須 保友	岡山大学病院新医療研究開発センター	教 授
樋之津史郎	岡山大学病院新医療研究開発センター	教 授
前田 嘉信	岡山大学病院血液・腫瘍内科	講 師
松岡 賢市	岡山大学病院血液・腫瘍内科	助 教
松尾 俊彦	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	准教授
内田 哲也	岡山大学大学院自然科学研究科	准教授
平田 泰三	呉医療センター腫瘍内科	医 長
田端 雅弘	岡山大学病院腫瘍センター	准教授
土井原博義	岡山大学病院乳腺・内分泌外科	教 授
松岡 順治	岡山大学大学院保健学研究科	教 授
濱田 哲暢	国立がん研究センター研究所	部門長
土居 弘幸	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	教 授
加藤 宣之	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	教 授
金 恵淑	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	准教授
木浦 勝行	岡山大学病院呼吸器・アレルギー内科	教 授
堀田 勝幸	岡山大学病院血液・腫瘍内科	助 教
大橋 圭明	岡山大学病院呼吸器・アレルギー内科	助 教
豊岡 伸一	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	教 授
三好新一郎	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	教 授
宗 淳一	岡山大学病院呼吸器外科	講 師

A. 研究目的

難治性疾患、小児疾患、希少疾患といったアンメットメディカルニーズの高い疾患を対象に、新規の薬剤並びに医療機器の開発を行うために臨床研究中核病院整備事業にて構築した ARO としての機能を活用しアカデミアでありながら主体的に製品開発に関わるとともに世界に向けてエビデンスを発信し、新規治療法を国民へ還元することを目的とする。

本研究では以下 6 試験を実施する。また、当該研究で実施する臨床試験あるいは治験は、関連法令を遵守して行う。

B. 研究方法

(分担研究 1)

同種造血幹細胞移植後の難治性慢性移植片対宿主病を対象としたタミバロテンの多施設共同医師主導臨床第 II 相試験

慢性 GVHD に対する新たな治療法の確立のため、タミバロテンを使用した多施設共同医師主導臨床第 II 相非対照オープンラベル試験を実施する。主要評価項目を、タミバロテン治療終了時点(24 週)での **Failure-free survival**: FFS、治療奏効維持生存率かつ奏効率 (**Complete response**; CR + **Partial response**; PR) とし、症例数 18 例(岡山大学病院: 3 例)を実施する。

(分担研究 2)

岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験の準備と実施: 生物学的安全性評価・製造・品質管理・第 I 相・第 II 相試験

有効な治療法のない網膜色素変性で失明

した患者に対し、岡山大学方式の人工網膜を使用した治療法の確立のため、生物学的安全性評価、製造工程管理と品質管理を実施すると同時に、First-in Human の医師主導治験を計画し、実施する。

分担研究 3) 進行・再発乳癌に対するドセタキセル 100mg/m² の第 I 相試験

進行・再発乳癌患者を対象とし、ドセタキセル 100 mg/m² 投与時の薬物動態、忍容性及び安全性を評価するための医師主導治験を実施する。また、ドセタキセルの有効性及び安全性、並びに薬物動態に影響を及ぼす可能性のあるバイオマーカーを評価する。

分担研究 4)

再発非小細胞肺癌における発癌遺伝子の網羅的検索同定と特定遺伝子異常 (HER2) を有する患者への個別化治療確立を目指した基礎臨床橋渡し研究 (第 II 相試験)

非小細胞肺癌と診断が得られた 1000 例を対象とし、**HER2** ステータス (蛋白過剰発現, 遺伝子増幅, 遺伝子変異) を解析し、病理学的情報, 予後を含めた臨床情報, および既知の癌細胞の分子異常に関するデータを診療録から抽出の上, それぞれの関連性についての包括的検討を行う。

それに加え、患者 30 名に T-DMI として体重あたり 1 回 3.6 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注し、その奏効率を検討する。

(分担研究 5)

抗マラリア薬、抗 C 型肝炎薬の First in Man の実施と Phase III に向けた剤型改善に関する研究

新規抗マラリア化合物 N-251 を経皮吸収型製剤として最適化をはかり、マラリア流行地で PhaseI からシームレスに PhaseIII を実施できるよう準備するとともに、難治性 C 型肝炎患者に対する医師主導治験を実施する。

(分担研究 6)

悪性胸膜中皮腫に対する Reduced Expression in Immortalized Cells/Dickkopf-3 遺伝子発現アデノウイルスベクター (Ad-REIC) を用いた遺伝子治療臨床研究

悪性胸膜中皮腫に対する、本遺伝子治療前検査にて選択基準に合致し、除外基準に抵触しないことを明らかにした上で、治療計画にしたがって遺伝子治療を施行する。

(倫理面への配慮)

当該研究で実施する動物実験等は、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針に基づき適切に実施すると共に、岡山大学の動物実験関係規則に基づき、動物実験委員会の承認を得て行う。

当該研究で実施する臨床研究あるいは治験について、研究者等はヘルシンキ宣言に基づく倫理原則及び GCP 省令、各府庁の定める省令及び指針、個人情報保護法等を遵守する。

C. 研究結果

(分担研究 1)

平成 26 年度における進捗として、本学以外の治験実施施設の変更（都立駒込病

院、安城厚生病院、大阪市立大学医学部附属病院、九州大学病院）をし、各施設において IRB 申請中もしくは申請準備中である。また、本学において第 1 例目の症例同意が得られ、症例登録へとすすんでいる。

(分担研究 2)

安全性：

医療機器の安全性評価としての 6 か月埋植試験は 2015 年 3 月の現時点で実施中であり、2015 年 5 月末にその結果を得る予定である。医療機器の安全性評価としての感作性試験で毒性はなかった。また、色素分子による眼刺激性試験でも毒性はなかった。以上より、現時点までに結果を得たすべての安全性評価試験で毒性はなかった。

有効性：

人工網膜を植込んだ RCS ラットでは、対照と比較して術後 4 週目に網膜電図および視覚誘発電位が記録された。

治験機器：

岡山大インキュベータにクリーンルーム製造ラインを構築した。この製造ラインで医療機器製造販売業許可申請、医療機器製造業登録を行う過程として、構造設備の設計図は岡山県庁医薬安全課の了承を得た。品質管理体制 QMS を確立し、機器の仕様書に記載する項目と数値を確定した。機器の滅菌方法を決定した。

(分担研究 3)

本年度は、エンドポイントの適切な評価ができるデザインとなるよう、生物統計家、薬物動態専門家、薬事担当と共同で治験実施計画書を作成した。また、治験結果

を適切にデータ収集するための EDC システムの構築、データの信頼性を担保するために QA、QC 体制を構築した。症例集積を加速させるために、呉医療センター・中国がんセンターを治験実施施設として追加する予定である。

(分担研究 4)

平成 26 年 4 月と平成 27 年 1 月に中国四国地方の 30 を超える基幹施設と協力体制を構築するために合同会議を開催した。また SRL メディサーチへ外部委託し中国四国地方の基幹施設と協力して 1000 例の治験候補者から 30 例の治験対象者をスクリーニングするプラットフォームを創成した。

(分担研究 5)

《抗マラリア薬》

昨年度に用いた白色ワセリンとオイル（4：1 の配合比）の配合剤を用いて N-251 経皮吸収型製剤の結果をもとに今年度は界面活性剤（特許申請の関係で詳細は省略）を主とする溶液状態の経皮投与剤の体内動態解析を行なった。N-251 が 2%以上となるように含有された N-251 溶液を 150mg/kg、となるように調整した N-251 溶液を切断したカーゼに乗せ、除毛したマウスの背中に乗せ、外れないようにフィルムと伸縮テープで覆って経皮投与した。薬剤投与 0、4、8、12、16、20、24 時間後の血漿中 N-251 濃度を測定した。これら実験は数回に分けて行なった。採血した血液は遠心後、血漿のみを集め、アセトニトリルを加えて除タンパク質した後に、N-251 を濃縮し、LC-MS/MS を用いて測定した。その結果、N-251 は界面活性剤に溶解した溶液状態での経皮投与で投

与 4 時間目から 40ng/ml 付近で N-251 を維持し、16 時間目まで同様の血漿中濃度を維持した。それから約半分程度の 20ng/ml の濃度を 24 時間まで維持した。

この結果より、単回の経皮投与で抗マラリア薬効を示す十分な血中濃度を維持することが判った。年度途中のヒアリングで N-251 を臨床開発する為には合成ステップが多く、実際の臨床試験に持って行くためには低コストで提供可能な化合物が必要となった。そこで、N-251 の親化合物である、N-89 を用いて再度検討することになった。N-89 は N-251 と同様な抗マラリア活性を有することが以前に判っている。まず、N-89 の GMP/GLP 規格に対応可能な合成工程の検討を行い、純度 99%以上の N-89 (non-GLP) を 60g/バッチで得ることができた。この N-89 を用いて N-251 と同様の経皮投与における体内動態解析と抗マラリア薬効の再現性を検討した。N-89 を 2%含む溶液を調製し、N-251 と同様の経皮投与に体内動態解析の結果、37mg/kg 及び 55mg/kg 投与では 28 時間目まで 4ng/ml の N-89 を維持し、最高血漿中濃度も 6ng/ml であった。これは N-251 の投与量に比例して N-89 の血漿中濃度が低いことが判る。次に、新たに合成した N-89 を用いて 4-day suppressive test を行い、抗マラリア薬効の再現性を調べた結果、iv, ip, sc, po の 4 経路で優れた抗マラリア活性を示し、従来の古いロット間の違いは見られなかった。

《抗 C 型肝炎薬》

これまでの解析から、N-251 や N-89 の抗 HCV 活性機序は既知の抗 HCV 機構とは異なることが予想された。この抗 HCV

活性の作用機序を解明する方法として、当該化合物に抵抗性を示す全長 HCV-RNA 複製細胞を作出できれば、当該化合物に感受性を示す親細胞と比較することにより作用機序を解明できると考えた。そこで、まず、長期継代培養により HCV の遺伝的多様性を獲得した HCV レプリコン複製細胞や全長 HCV-RNA 複製細胞に N-251 を数日ごとに投与しながら濃度を徐々に上げていく方法(1 μ M から 5 μ M)を試みた。しかしながら、いずれも治癒細胞となり目的の抵抗性細胞を得ることができなかった。これらの結果から、HCV の遺伝的多様性より細胞クローンの特殊性が重要ではないかと考え、次に抗 HCV 活性の評価細胞系である OR6 細胞や ORL8 細胞への N-251 の添加実験を行った。OR6 細胞へは N-251 の濃度を 4 μ M から 8 μ M に徐々に上げて行く方法で行ったが、N-251 に抵抗性を示す細胞を得ることは出来なかった。しかし、ORL8 細胞については、4 日ごとに 1 μ M の N-251 を 10 回投与後、3 μ M まで徐々に濃度を上げていくことにより、N-251 に抵抗性を示す細胞コロニーが多数得られた。これらの細胞コロニーをプールして増殖させ、ORL8 N-251r 細胞と命名した。ORL8 N-251r 細胞における N-251 の EC₅₀ 値は 2 μ M となり、親細胞である ORL8 と比較して 20 倍抵抗性であることが分かった。N-89 の EC₅₀ 値も 1.9 μ M となり、ORL8 細胞と比較して 21 倍抵抗性であった。(分担研究 6)

現時点では REIC/Dkk-3 遺伝子発現アデノウイルスベクターの入手を完了し、ベクターを保管している。

D. 考察

前述した 6 つの試験について、当初の予定通りに各種試験は進行した。ARO として ICH-GCP 準拠の臨床試験や治験を実施する体制づくり、産業化に向けた企業との連携も充実化を図っており、次年度も引き続き計画を遂行する。

E. 結論

各研究は、臨床研究中核病院整備事業の基盤を活用し、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、データマネジメントセンターのさらなる強化を中心とした品質管理体制をさらに充実させる予定であり、外部委託に頼らない ARO 体制を構築する予定である。次年度も、薬事戦略相談、対面助言等有効に活用し、早期の治験開始を実現し、企業へのライセンスアウトを見据えた計画を遂行する所存である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tetsuhiro Kawata, Toshihiko Matsuo, Tetsuya Uchida. Glass transition temperature of dried lens tissue pretreated with trehalose, maltose, or cyclic tetrasaccharide. SpringerPlus 2014;3:317.
2. Alamusi, Toshihiko Matsuo, Osamu Hosoya, Kimiko M Tsutsui, Tetsuya Uchida. Vision maintenance and retinal apoptosis reduction in RCS

- rats with Okayama University-type retinal prosthesis (OUReP™) implantation. Journal of Artificial Organs 2015 (published online).
3. 内田哲也, 松尾俊彦. 色素固定薄膜型人工網膜（岡山大学方式人工網膜）の実用化に向けた医工連携の取り組み. 「特集 大学発！次世代を担う R&D 特集」機能材料 2014;34(5):41-47.
 4. Toshihiko Matsuo, Tetsuya Uchida. Photoelectric dye-coupled thin film as a novel type of retinal prosthesis. “Intellectual Property and Enterprise” Okayama Univ. e-Bulletin 2014;8.
 5. アラ木斯, 松尾俊彦, 細谷修, 筒井公子, 内田哲也. 第 51 回日本人工臓器学会大会 Tominaga Award 2012 受賞レポート. 人工臓器 2014;43(1):31-32.
 6. 松尾俊彦, 内田哲也. 色素結合薄膜型的人工網膜（OUReP™）の医師主導治験を目指して. 「特集 人工臓器 最近の進歩」人工臓器 2014;43(3):189-193.
 7. Imada, C., Takahashi, T., Kuramoto, M., Masuda, K., Ogawara, K., Sato, A., Wataya, Y., **Kim, H.-S.** and Higaki, K. Improvement of oral bioavailability of N-251, a novel antimalarial drug, by long-chain fatty acid-based self-microemulsifying drug delivery system. *Pharmaceutical Research* (in press).
 8. Morita, M., Koyama, T., Sanai, H., Sato, K., hiramoto, A., Masuyama, A., Nojima, M., Wataya, Y. and **Kim, H.-S.** Stage specific activity of synthetic antimalarial endoperoxides, N-89 and N-251, against *Plasmodium falciparum*. *Parasitol. Int.*, 64, 113-117, 2015.
 9. Dansako H, Hiramoto H, Ikeda M, Wakita T, Kato N. Rab18 is required for viral assembly of hepatitis C virus through trafficking of the core protein to lipid droplets. *Virology*, 462-463:166-174 (2014).
 10. Kato N, Sejima H, Ueda Y, Mori K, Satoh S, Dansako H, Ikeda M. Genetic characterization of hepatitis C virus in long-term RNA replication using Li23 cell culture systems. *PLoS ONE*, 9(3):e91156 (2014).

2. 学会発表

1. Toshihiko Matsuo, Tetsuya Uchida. Preparation of protocol towards investigator (doctor)-initiated clinical trial for Okayama University-type retinal prosthesis under Pharmaceutical Affairs Act in Japan. World Ophthalmology Congress of the International Council of Ophthalmology 2014 年 4 月 2 日～6 日 東京
2. Alamusi, Toshihiko Matsuo, Osamu Hosoya, Kimiko M Tsutsui, Tetsuya Uchida. Vision recovery and retinal apoptosis reduction in RCS rats with Okayama University-type retinal prosthesis. The 2014 Annual Meeting of the Association for the Vision and Ophthalmology (ARVO). 2014 年 5 月 3～8 日 Orlando, FL, USA
3. (Yutaka Watanabe), Toshihiko

- Matsuo, Tetsuya Uchida.
Photoelectric dye-coupled thin film
as a novel type of retinal
prosthesis. Licensing Executives
Society (LES) 2014 Annual Meeting.
2014 年 10 月 5～8 日 San Francisco,
CA, USA
4. 松尾俊彦, 内田哲也. 岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験 ～臨床担当と製造担当の両方からの紹介～. 日本網膜色素変性症協会(JRPS)愛媛県支部 医療講演会 2014 年 5 月 25 日 松山市
 5. 松尾俊彦, 内田哲也. 岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験. 日本網膜色素変性症協会(JRPS)石川県支部 第 18 回医療情報講演会「網膜色素変性症」2014 年 7 月 20 日 金沢市
 6. 松尾俊彦. 臨床と医療機器 II (工学部製造品「岡山大学方式人工網膜」の医師主導治験). メディカルテクノバレー人材育成おかやま 2014 年度開発入門コース. 2014 年 8 月 3 日 岡山市
 7. 内田哲也, 松尾俊彦. 失明した患者さんに再び光を～岡山大学方式人工網膜の実用化への取り組み～. 第 19 回岡山リサーチパーク研究・展示発表会 2014 年 9 月 3 日 岡山市
 8. 松尾俊彦, 阿拉木斯, 細谷修, 内田哲也. 網膜色素変性 RCS ラットでの岡山大学方式人工網膜の長期埋め込み効果. 第 52 回日本人工臓器学会大会 2014 年 10 月 17～19 日 札幌市
 9. 新田誠, 金嶋祥子, 内田哲也. ポリエチレンを基板とした光電変換色素固定薄膜型人工網膜の構造と物性. 第 58 回日本学術会議材料工学連合会講演会 2014 年 10 月 27～28 日 京都市
 10. 新田誠, 内田哲也. ポリエチレンを基板とした光電変換色素固定薄膜型人工網膜の表面および力学物性. 第 29 回中国四国地区高分子若手研究会 2014 年 10 月 30～31 日 高松市
 11. 松尾俊彦, 内田哲也. 失明した患者さんに再び光を～岡山大学方式人工網膜の実用化に向けた医工連携の取り組み～. 岡山大学 知恵の見本市 2014 2014 年 11 月 14 日 岡山市
 12. 松尾俊彦, 内田哲也. 岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験の準備と実施. 生物学的安全性評価・製造・品質管理・feasibility & pivotal study. 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成 26 年度拠点調査 シーズ開発・臨床試験進捗会議 2014 年 11 月 21 日 岡山市
 13. 松尾俊彦. 岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験 生物学的安全性評価・製造・品質管理. 橋渡し研究加速ネットワークプログラム キックオフシンポジウム 公開シンポジウム「社会の求める医療を日本から世界へ」 2014 年 12 月 13 日 岡山市
 14. 松尾俊彦, 内田哲也. 岡山大学方式の人工網膜(OUReP™)の医師主導治験. 医工連携と企業連携による岡山大インキュベータ製造ラインの構築. 医療展示会 中央西日本メディカル・イノベーション 2015 年 2 月 17 日～18 日 岡山市
 15. 松尾俊彦, 内田哲也. 岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験: 生物学的安全性評価・製造・品質管理. 口頭発表とポスター展示. 文部科学省・厚生労働省

- 革新的医療技術創出拠点プロジェクト
平成 26 年度成果報告会。2015 年 3 月 5
日～6 日。東京
16. 抗マラリア候補・環状過酸化物の開発
現況。金 惠淑。第 84 回日本寄生虫学
会大会、東京、2015 年 3 月 21-22 日。
17. Antimalarial drug development of synthetic
endoperoxides as new drug.
Hye-Sook Kim, Yuka Nakamura, Risa
Komoto, Kaoru Kanai, Akira Sato, Yuji
Kurosaki, Kazutaka Higaki and Yusuke
Wataya.大韓寄生虫学・熱帯医学会。第 56
回総会及び学術大会。釜山（韓国）、2014
年 10 月 30 日-31 日。
18. Antimalarial drug development of synthetic
N-251 compound as new drug.
Hye-Sook Kim, Yuka Nakamura, Risa
Komoto, Akira Sato, Yusuke Wataya, Daniel
Adjei Boakye. 13th International congress of
parasitology, Mexico City, August 10th-15,
2014.
19. 上田 優輝、金 惠淑、團迫 浩方、佐藤
伸哉、池田 正徳、土居 弘幸、綿矢 有佑、
加藤 宣之。抗マラリア薬候補で強い抗
HCV 活性を示す N-251 の臨床応用に向
けた研究と DAA との併用効果。第 62 回
日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014
年 11 月。
20. 上田 優輝、團迫 浩方、佐藤 伸哉、池
田 正徳、加藤 宣之。臨床応用に向けた抗
マラリア薬候補 N-251 の抗 HCV 活性作
用機序の解析。第 18 回日本肝臓学会大会
(JDDW)。神戸、2014 年 10 月。
21. Ueda Y, Kim HS, Hiromichi Dansako
H, Satoh S, Ikeda M, Doi H, Wataya Y,
Kato N. Characterization of anti-HCV

activity of N-251, a preclinical
antimalarial drug, and its combination
effect with DAA. 21th International
Symposium on Hepatitis C Virus and
Related Viruses. Banff Canada, 2014 年
9 月。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 特願 2014-216997
出願日 2014 年 10 月 24 日
発明の名称
「人工網膜の品質管理方法」
発明者 内田哲也、松尾俊彦
出願人 国立大学法人岡山大学
- 特願 2015-34737
出願日 2015 年 2 月 25 日
発明の名称
「アポトーシス抑制剤」
発明者 松尾俊彦、内田哲也
出願人 国立大学法人岡山大学
- 発明の名称：新規悪性中皮腫治療剤及び
免疫賦活化剤
出願人：岡山大学 他
公開番号：WO 2010/013846
国内特許：特願 2010-522773
(特許査定通知)
特願 2014-106448
(分割出願)

2. 実用新案登録

商標登録証 登録第 5713744 号
OURP (オーレップ)
指定商品又は指定役務並びに商品及び
役務の区分：第 10 類 人工網膜

商標権者：国立大学法人 岡山大学

出願番号 商願 2014-043507

出願日 平成 26 年 5 月 29 日

登録日 平成 26 年 10 月 31 日

3. その他

1. 2014 年度日本人工臓器学会論文賞

Alamusi, Toshihiko Matsuo, Osamu
Hosoya, Kimiko M Tsutsui, Tetsuya
Uchida. Behavior tests and
immunohistochemical retinal response
analyses in RCS rats with subretinal
implantation of Okayama-University-
type retinal Prosthesis. Journal of
Artificial Organs 2013;16:343-351.

2. 特許出願

- 1) 抗マラリア剤。金 惠淑、綿矢 有
佑、佐藤 聡、土居 弘幸。特願
2014-214605。
- 2) 抗マラリア剤。金 惠淑、綿矢 有
佑、佐藤 聡、土居 弘幸。特願
2014-214606。

厚生労働科学研究費補助金

(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(国際水準臨床研究分野))

分担研究報告書

分担研究 1) 同種造血幹細胞移植後の難治性慢性移植片対宿主病を対象としたタミバロテンの多施設共同医師主導臨床第 II 相試験

研究分担者 前田 嘉信 岡山大学病院・講師

研究要旨

同種造血幹細胞移植後の難治性慢性移植片対宿主病 (GVHD) 患者に対して、合成レチノイドであるタミバロテンを投与して有効性を検討し、慢性 GVHD の治療薬としての適応拡大を目的とする。

我々は慢性 GVHD 発症の新たなメカニズムとして、Th1 細胞と Th17 細胞の関与を発見し、タミバロテンがこれらの細胞を抑制してマウスモデルにおける慢性 GVHD を改善することを見出した。この結果をもとに、タミバロテンの慢性 GVHD に対する医師主導多施設共同第 II 相非対照オープンラベル試験を実施することで臨床応用を検討する。目標症例数は合計 18 例で本学目標症例数は 3 例である。治験実施期間は平成 25 年 11 月から平成 28 年 10 月とし、平成 25 年度から 27 年度で症例登録、平成 28 年度から平成 28 年度を症例観察期間とする。平成 28 年度に有効性、安全性を解析して、平成 29 年度には総括報告書を作成し、論文発表の上でタミバロテンの慢性 GVHD への適応拡大取得をめざす。投与方法はタミバロテン 2mg 錠を用いて、経口で 24 週間投与する。

本研究により、タミバロテンの慢性 GVHD に対する効果が証明され、適応が取得されれば、難治性慢性 GVHD に対する新たな治療法の選択肢が増えて、慢性 GVHD に罹患している患者様にとって非常に有益である。また、付随研究として患者 Th 細胞等の解析を予定しており、更なる慢性 GVHD の基礎研究が加速し、慢性 GVHD メカニズムの全容解明が期待される。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植後の難治性慢性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) 患者に対して、急性前骨髄性白血病の治療薬として適応のある合成レチノイドであるタミバロテンを投与して、有効性を証明し、本薬剤の慢性 GVHD 治療の適応拡大を取得することを目的とする。

B. 研究方法

本臨床研究は、多施設共同医師主導臨床第 II 相非対照オープンラベル試験である。目標症例数は合計 18 例で岡山大学病院の目標症例数は 3 例である。治験実施期間は平成 25 年 11 月から平成 28 年 10 月とし、症例登録期間を 2 年間、最終症例のタミバ

ロテン投与終了後 1 年間は経過観察を行う。タミバロテン 2mg 錠を用いて、経口で 24 週間投与する。投与は 1 日 3mg/m²相当（通常 4mg）を朝夕食後 2 回（朝夕 2mg 錠 1 錠ずつ）で開始する。副作用が軽度（Grade0-1）の場合は 4 週間継続後から 1 日 5mg/m²（2 mg 錠を 4 錠）まで増量可能とする。Grade2 又は予期されうる Grade3 の有害事象を認める場合は、1 日 2mg（朝食後 1 錠の 1 回）に減量して継続する。または、2 週間の休薬の後、1 日 2mg から再開、継続する。また、24 週間終了以前に十分な治療効果が認められた場合、終了まで、1 日 2mg での維持継続を可能とする。本研究代表者（治験責任医師）または分担者（治験分担医師）は、被験者からの同意取得後、登録前検査を行い、その結果を登録事務局へ送付し、被験者の登録事務局への登録が完了した後、原則として 14 日以内に治験実施計画書に従った治験薬による治療を開始する。

本治験での主要評価項目は、タミバロテン治療終了時点(24 週)での Failure-free survival : FFS、治療奏効維持生存率、すなわち治療不成功(死亡・再発・慢性 GVHD に対する追加治療施行)のない状態での生存率)かつ奏効率 (Complete response; CR + Partial response; PR) である。本治験での副次的評価項目は、以下の通りである。

- ① タミバロテン投与開始 12 週時点での FFS かつ奏効率 (CR + PR)
- ② タミバロテン治療開始 24 週後より 1 年後の生存率及び FFS
- ③ タミバロテン治療開始 24 週時点での FFS かつプレドニゾロンを 50% 以上減量できた被験者の割合

評価に際しては、National Institutes of Health (NIH) が提唱した慢性 GVHD 診断基準を用いる。また、特にタミバロテンが皮膚、粘膜に対して効果を発揮することが基礎実験から明らかとなっていることより、皮膚に関しては NIH の診断基準による評価だけでなく、Total skin score、すなわち体表を 10 の領域に細分化してそれぞれの領域における皮膚慢性 GVHD grade を 0～4 に分類して、それぞれの範囲の割合を記載して評価する。

治験期間中に観察された自覚症状・他覚所見及び臨床検査値からの有害事象及び副作用の発現頻度を評価する。なお、本治験で報告された有害事象は、有害事象共通用語規準 v4.0 [CTCAE v4.03/MedDRA v12.0 (日本語表記: MedDRA/J v15.1) 対応] に準じて判定を行う。治験の中止は、①12 週での治療効果判定時に、1 日 4mg 以上のタミバロテン投与を 1 ヶ月以上継続していて、かつ、ステロイドの減量を行っていない症例で、効果判定が progressive disease (PD) の場合、②予期されない grade3～4、または予期される grade4 の有害事象出現時、③再移植、ドナーリンパ球輸注、抗がん剤治療を行った場合、④被験者から治験中止の申し入れがあった場合、⑤被験者の死亡、⑥重大な治験実施計画書違反が判明した場合、⑦開始後に治験対象として不適格と判明した場合、などである。本研究協力者は、有害事象確認のための各種検査、治療評価の時期などを確認して適宜本研究代表者、分担者へ報告してプロトコルの逸脱なく研究を遂行するよう協力する。

(倫理面への配慮)

慢性 GVHD 患者への本薬剤の投与実績はこれまでになく、人での有効性、有害事象は不明であるが、急性前骨髄性白血病における市販後調査で多くのものが把握されているため予測可能なものが多い。また、治験のための血液検査や問診などの手間や身体的負担も懸念されるため、治験に起因して被験者に健康被害が生じた場合には、責任をもって治療にあたる。補償や賠償については、施設基準に従い適切な補償を行う。本研究代表者は、治験に関連して被験者に生じた健康被害の補償責任・賠償責任の履行を確保するため、保険に加入しその他必要な措置を講じる。説明と同意については別途書面を用いて行い、同意を得られた患者に対してのみ試験を行う。

C. 研究結果

平成 26 年度における進捗として、本学以外の治験実施施設の変更（都立駒込病院、安城厚生病院、大阪市立大学医学部附属病院、九州大学病院）をし、各施設において IRB 申請中もしくは申請準備中である。また、本学において第 1 例目の症例同意が得られ、症例登録へとすすんでいる。

D. 考察/E. 結論

本対象が希少疾患であることより、症例登録が難しいが、このたび近隣施設に広く広報し、紹介受診という形で本学における第 1 例目のスタートを切ることができたことより、引き続き、分担施設へ紹介していただけるように広報していく。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金

(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(国際水準臨床研究分野))

分担研究報告書

分担研究2) 岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験の準備と実施：生物学的安全性 評価・製造・品質管理・第Ⅰ相・第Ⅱ相試験

研究分担者 松尾 俊彦 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究要旨

岡山大学方式の人工網膜（光電変換色素結合のポリエチレン・フィルム）の医師主導治験の実施に向けて準備した。1)行政対応：医薬品医療機器総合機構 PMDA の薬事戦略相談として、2014 年 4 月 21 日事前面談、6 月 30 日対面助言、10 月 24 日事前面談、2015 年 3 月 20 日事前面談を実施した。治験前相談の対面助言を 2015 年 6 月に実施する予定である。2)安全性：6 月 30 日の対面助言に基づいて、医療機器の生物学的安全性評価「6 か月埋植試験」を 2014 年 11 月から実施し、2015 年 5 月に結果を得る予定である。3)有効性：網膜色素変性(RCS)ラットでの人工網膜の効果を、他覚的視覚評価である網膜電図と視覚誘発電位で確認した。4)治験機器製造：2014 年 12 月 26 日、岡山大学と岡山県内の異業種企業（三乗工業株式会社）が共同研究契約を締結し、2015 年 1 月 31 日、中小企業基盤整備機構の岡山大インキュベータに入居し、2 月 20 日、クリーンルーム製造ラインの構造設備の設計図を持って岡山県庁医薬安全課を訪問し、医療機器製造販売業許可申請、医療機器製造業登録に向けて面談を行った。設計図に問題なしとの回答を得て、3 月末、製造ラインを完成させ、岡山県による実地検分を受ける予定である。

A. 研究目的

岡山大学方式の人工網膜は光電変換色素をポリエチレン・フィルム表面に結合した世界初の新方式「色素結合薄膜型」人工網膜で、カメラ撮像・電極集合体（アレイ）方式の従来型の人工網膜とは異なる。この研究では、人工網膜の医師主導治験の準備として、医療機器の生物学的安全性評価としての感作性試験と 6 か月埋植試験、動物における有効性の追加試験として網膜電図と視覚誘発電位の測定、治験機器を製造するクリーンルーム製造ラインの整備を実施

する。

B. 研究方法

生物学的安全性評価としての感作性試験と 6 か月埋植試験は、厚生労働省告示（薬食機発 0301 第 20 号、平成 24 年 3 月 1 日）に基づいて、認定施設である（株）日本バイオリサーチセンターで行った。

製造工程管理と品質管理の要点は、医薬品医療機器総合機構の事前面談と対面助言を受けた。品質管理体制(quality management system: QMS)は、岡山大学研究

推進産学官連携機構の石坂春彦参与（ナカシマメディカル(株)薬事安全管理部長）の助言に基づいて確立した。

動物における有効性の追加試験は、6 週齢の網膜色素変性ラット(RCS ラット)に人工網膜を植込み、その 2 週目、4 週目に網膜電図と視覚誘発電位を記録した。

（倫理面への配慮）

生物学的安全性評価にかかわる動物実験、ラットでの網膜電図、視覚誘発電位測定は、動物の愛護及び管理に関する法律を遵守して行った。岡山大学における動物実験は、動物実験委員会の審査承認を受けて実施した。

C. 研究結果

安全性：医療機器の安全性評価としての 6 か月埋植試験は 2015 年 3 月の現時点で実施中であり、2015 年 5 月末にその結果を得る予定である。医療機器の安全性評価としての感作性試験で毒性はなかった。また、色素分子による眼刺激性試験でも毒性はなかった。以上より、現時点までに結果を得たすべての安全性評価試験で毒性はなかった。

有効性：人工網膜を植込んだ RCS ラットでは、対照と比較して術後 4 週目に網膜電図および視覚誘発電位が記録された。

治験機器：岡山大インキュベータにクリーンルーム製造ラインを構築した。この製造ラインで医療機器製造販売業許可申請、医療機器製造業登録を行う過程として、構造設備の設計図は岡山県庁医薬安全課の了承を得た。品質管理体制 QMS を確立し、機器の仕様書に記載する項目と数値を確定し

た。機器の滅菌方法を決定した。

D. 考察

医療機器の安全性評価として未実施であった感作性試験と 6 か月埋植試験を実施できた。動物（網膜色素変性ラット）における視覚の他覚的評価として網膜電図と視覚誘発電位を測定し、有効性を示す追加のデータを得た。

E. 結論

安全性と有効性に関するデータを追加できた。2015 年 3 月 20 日の事前面談に基づいて、2015 年 6 月中に治験前相談としての対面助言を実施する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

（査読あり論文）

1. Tetsuhiro Kawata, Toshihiko Matsuo, Tetsuya Uchida. Glass transition temperature of dried lens tissue pretreated with trehalose, maltose, or cyclic tetrasaccharide. SpringerPlus 2014;3:317.
2. Alamusi, Toshihiko Matsuo, Osamu Hosoya, Kimiko M Tsutsui, Tetsuya Uchida. Vision maintenance and retinal apoptosis reduction in RCS rats with Okayama University-type retinal prosthesis (OUReP™) implantation. Journal of Artificial Organs 2015 (published online).

（総説）

1. 内田哲也，松尾俊彦．色素固定薄膜型人工網膜（岡山大学方式人工網膜）の実

- 用化に向けた医工連携の取り組み. 「特集 大学発! 次世代を担う R&D 特集」機能材料 2014;34(5):41-47.
2. Toshihiko Matsuo, Tetsuya Uchida. Photoelectric dye-coupled thin film as a novel type of retinal prosthesis. "Intellectual Property and Enterprise" Okayama Univ. e-Bulletin 2014;8.
 3. 阿拉木斯, 松尾俊彦, 細谷修, 筒井公子, 内田哲也. 第 51 回日本人工臓器学会大会 Tominaga Award 2012 受賞レポート. 人工臓器 2014;43(1):31-32.
 4. 松尾俊彦, 内田哲也. 色素結合薄膜型の人工網膜 (OUReP™) の医師主導治験を目指して. 「特集 人工臓器 最近の進歩」人工臓器 2014;43(3):189-193.
- ## 2. 学会発表
1. Toshihiko Matsuo, Tetsuya Uchida. Preparation of protocol towards investigator (doctor)-initiated clinical trial for Okayama University-type retinal prosthesis under Pharmaceutical Affairs Act in Japan. World Ophthalmology Congress of the International Council of Ophthalmology 2014 年 4 月 2 日～6 日 東京
 2. Alamusi, Toshihiko Matsuo, Osamu Hosoya, Kimiko M Tsutsui, Tetsuya Uchida. Vision recovery and retinal apoptosis reduction in RCS rats with Okayama University-type retinal prosthesis. The 2014 Annual Meeting of the Association for the Vision and Ophthalmology (ARVO). 2014 年 5 月 3～8 日 Orlando, FL, USA
 3. (Yutaka Watanabe), Toshihiko Matsuo, Tetsuya Uchida. Photoelectric dye-coupled thin film as a novel type of retinal prosthesis. Licensing Executives Society (LES) 2014 Annual Meeting. 2014 年 10 月 5～8 日 San Francisco, CA, USA
 4. 松尾俊彦, 内田哲也. 岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験 ～臨床担当と製造担当の両方からの紹介～. 日本網膜色素変性症協会 (JRPS) 愛媛県支部 医療講演会 2014 年 5 月 25 日 松山市
 5. 松尾俊彦, 内田哲也. 岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験. 日本網膜色素変性症協会 (JRPS) 石川県支部 第 18 回医療情報講演会「網膜色素変性症」2014 年 7 月 20 日 金沢市
 6. 松尾俊彦. 臨床と医療機器 II (工学部製造品「岡山大学方式人工網膜」の医師主導治験). メディカルテクノバレー人材育成おかやま 2014 年度開発入門コース. 2014 年 8 月 3 日 岡山市
 7. 内田哲也, 松尾俊彦. 失明した患者さんに再び光を～岡山大学方式人工網膜の実用化への取り組み～. 第 19 回岡山リサーチパーク研究・展示発表会 2014 年 9 月 3 日 岡山市
 8. 松尾俊彦, 阿拉木斯, 細谷修, 内田哲也. 網膜色素変性 RCS ラットでの岡山大学方式人工網膜の長期埋め込み効果. 第 52 回日本人工臓器学会大会 2014 年 10 月 17～19 日 札幌市
 9. 新田誠, 金嶋祥子, 内田哲也. ポリエチレンを基板とした光電変換色素固定薄

- 膜型人工網膜の構造と物性. 第 58 回日本
学術会議材料工学連合会講演会 2014 年
10 月 27～28 日 京都市
10. 新田誠, 内田哲也. ポリエチレンを基
板とした光電変換色素固定薄膜型人工網
膜の表面および力学物性. 第 29 回中国四
国地区高分子若手研究会 2014 年 10 月
30～31 日 高松市
11. 松尾俊彦, 内田哲也. 失明した患者
さんに再び光を～岡山大学方式人工網膜
の実用化に向けた医工連携の取り組み～.
岡山大学 知恵の見本市 2014 2014
年 11 月 14 日 岡山市
12. 松尾俊彦, 内田哲也. 岡山大学方式の
人工網膜の医師主導治験の準備と実施.
生物学的安全性評価・製造・品質管理・
feasibility & pivotal study. 革新的医
療技術創出拠点プロジェクト 平成 26
年度拠点調査 シーズ開発・臨床試験進
捗会議 2014 年 11 月 21 日 岡山市
13. 松尾俊彦. 岡山大学方式の人工網膜の
医師主導治験 生物学的安全性評価・製
造・品質管理. 橋渡し研究加速ネットワ
ークプログラム キックオフシンポジウ
ム 公開シンポジウム「社会の求める医
療を日本から世界へ」 2014 年 12 月 13
日 岡山市
14. 松尾俊彦, 内田哲也. 岡山大学方式の
人工網膜(OUReP™)の医師主導治験. 医工
連携と企業連携による岡山大インキュベ
ータ製造ラインの構築. 医療展示会 中
央西日本メディカル・イノベーション
2015 年 2 月 17 日～18 日 岡山市
15. 松尾俊彦, 内田哲也. 岡山大学方式の
人工網膜の医師主導治験: 生物学的安全
性評価・製造・品質管理. 口頭発表とポ

スター展示. 文部科学省・厚生労働省 革
新的医療技術創出拠点プロジェクト 平
成 26 年度成果報告会. 2015 年 3 月 5 日
～6 日. 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

1. 特願 2014-216997
出願日 2014 年 10 月 24 日
発明の名称
「人工網膜の品質管理方法」
発明者 内田哲也、松尾俊彦
出願人 国立大学法人岡山大学
2. 特願 2015-34737
出願日 2015 年 2 月 25 日
発明の名称
「アポトーシス抑制剤」
発明者 松尾俊彦, 内田哲也
出願人 国立大学法人岡山大学

2. 実用新案登録

商標登録証 登録第 5713744 号
OUReP (オーレップ)
指定商品又は指定役務並びに商品及び
役務の区分: 第 10 類 人工網膜
商標権者: 国立大学法人 岡山大学
出願番号 商願 2014-043507
出願日 平成 26 年 5 月 29 日
登録日 平成 26 年 10 月 31 日

3. その他

2014 年度日本人工臓器学会論文賞
Alamusi, Toshihiko Matsuo, Osamu Hosoya,
Kimiko M Tsutsui, Tetsuya Uchida.
Behavior tests and immunohistochemical
retinal response analyses in RCS rats