

移植と同レベルの心機能向上が目標

小児心不全に対する 心筋再生医療法の 企業主導多施設共同臨床治験

岡山大学病院 新医療研究開発センター

王 英正

【研究概要】

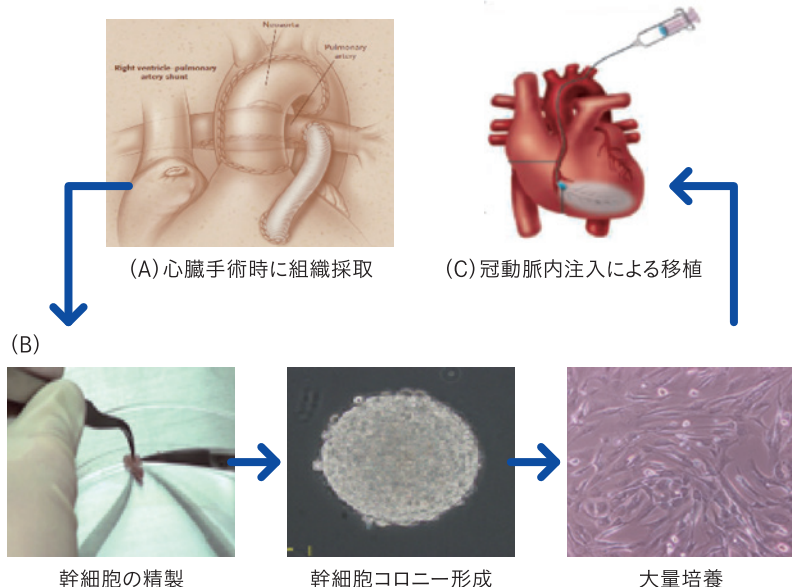
小児難治性心不全は生後直後より心臓シャント手術を必要としますが、術後の心不全死や心臓移植に対する5年回避率は約60%前後ということで、新たな治療法の開発が急務です。

小児自身の心臓幹細胞を採取して培養した後、心筋に移植して機能を強化する世界初の開発です。現在臨床研究を進めており、小児の心機能が向上すれば、心不全を回避できる可能性が増加し、選択肢がもたらされます。

多施設共同での企業主導臨床治験の実施を経て、本細胞治療法の薬事法承認を目指します。

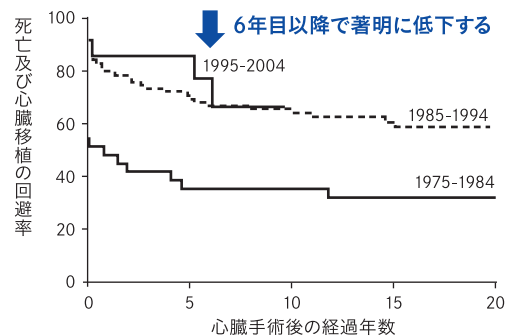


■ 試験物概要と特長



(A) 心臓手術中に100mg程度の心臓余剰組織を採取し、幹細胞を純化精製後大量培養。(B、C) 患者さん本人の幹細胞を体重に合わせて調節し、3本の冠動脈内に注入することで移植する。

■ 術後生存に関する経過



■ 開発ロードマップ

	2015	2016	2017
品質の安全性規格	■		
毒性・薬理試験	■		
実施計画書作成	■		
治験前相談・届け	■		
臨床治験の実施		■	■
治験薬の承認申請			■
欧米への技術移転			■



岡山大学
OKAYAMA UNIV.

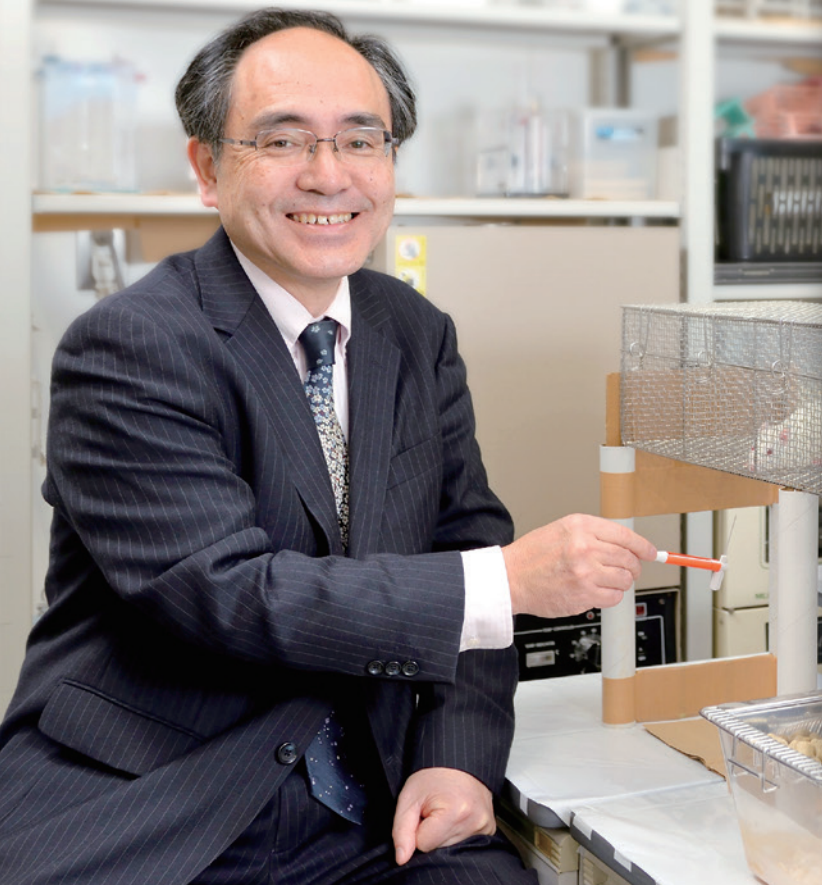
岡山大学病院 新医療研究開発センター

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 [TEL] 086-235-6504

[E-mail] ouh-csnw@adm.okayama-u.ac.jp

[URL] http://www.hsc.okayama-u.ac.jp/hos/project/





抗HMGB1抗体薬の治癒力 痛み、麻痺からの 解放を目指す

岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科
西堀 正洋

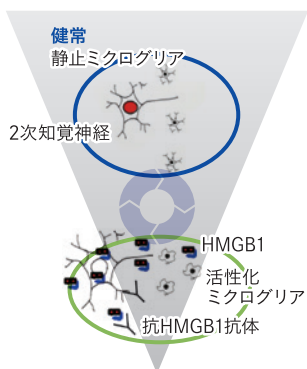
【研究概要】

神経因性疼痛は外傷やがんに伴って生じ、麻薬性鎮痛薬にも抵抗性を示すものも多く、QOLは著しく低下します。

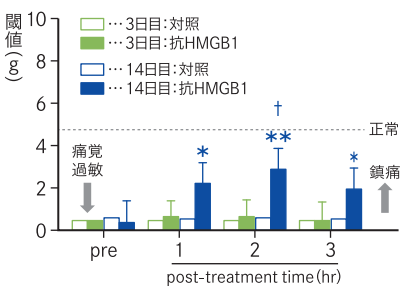
また脊髄損傷は、急性期の脊髄浮腫が四肢麻痺などの重大な障害の原因の一つとなります。いずれの病態にもHigh mobility group box-1 (HMGB1)が関与し、抗HMGB1抗体が奏功することをモデル動物実験で示しています。

本研究では、臨床使用に供するヒト化抗HMGB1抗体を開発するため、CHO発現ベクター構築、クローニング・選択、RCB樹立を果たし、ヒト化抗体の薬効・薬理評価によって、非臨床POCの確立を目標としています。

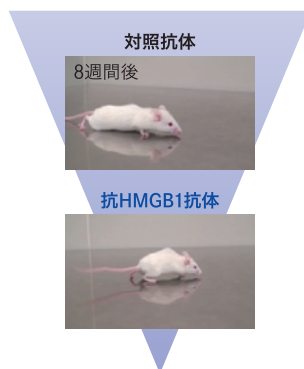
■ 神経因性疼痛と 抗HMGB1抗体治療



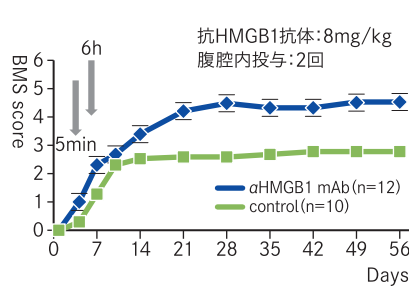
坐骨神経結紮神経因性疼痛モデル



■ 脊髄損傷と 抗HMGB1抗体治療



脊髄損傷モデル



■ 開発ロードマップ

	2015	2016	2017	2018	2019
発現ベクター構築・精製条件	▶				
細胞クローニング・選択・RCB		▶			
薬効・薬理、非臨床POC		▶			
GLP安全性・毒性試験			▶		
原薬選定、GMP規格品製造				▶	
企業交渉	▶				



大学発のシーズがよいよ企業治験のフェーズへ

難治固形がんに対するREIC遺伝子医薬の開発

岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 豊岡 伸一 渡部 昌実

REICとは (REIC:Reduced Expression in Immortalized Cells)

難治性がん、特に進行がん、多発転移がん、再発がんは、既存の治療では対処できず、新しい治療法の研究開発が求められており、これらの難治性がんの治療戦略として、①がん細胞の選択的な細胞死と、②抗がん免疫の活性化が「治療の鍵」とされています。

われわれが開発中の新規がん抑制遺伝子REICは、これら2つの機能を併せ持ち、これまでの基礎研究の結果から多種類のがんに適用可能と推定されており、「21世紀の夢のがん治療遺伝子」と呼ぶに相応しいものです。

新規がん抑制遺伝子REICの最初の開発製剤であるAd-CAG-REICについては、すでに基礎実験、前臨床試験を経て、2011年1月25日に岡山大学病院において「前立腺がんに対する遺伝子治療臨床研究」を開始、現在、ヒトへの初めての投与試験(FIM:First-in-Man)を実施中であり、創薬POC(Proof of Concept)が確立しています。

米国では、協働企業の桃太郎源株が米国FDA(食品医薬品局)にIND(新薬臨床試験開始申請)を申請して受理され、前立腺がんにおいて臨床第I相試験が現在進行中です。

日本においても、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)における産学共同実用化開発事業(NexTEP)に採択された「悪性胸膜中皮腫を対象とする遺伝子治療用医薬品」のプログラムに基づき、現在、杏林製薬株が遺伝子治療用医薬品「Ad-SGE-REIC製剤」の開発を実施、2016年度中の企業治験開始が予定されています。

岡山大学発新規遺伝子

REICはアフリカツメガエルの幼生頭部の形成に関与する遺伝子Dkk-3のヒトホモログとして、不死亡細胞の発現解析により発見されました。DKK遺伝子は、多細胞生物において保存されており、個体の発生・細胞分化に関係しています。

多くのがん細胞で発現低下

REIC遺伝子は多くのがん細胞においてプロモーター領域のメチル化を主要因とするエピジェネティックな発現抑制を受けています。これまで、前立腺がん、悪性中皮腫、肺がん、膀胱がん、腎がん患者などでの発現低下が報告されています。

がん選択的アポトーシス誘導

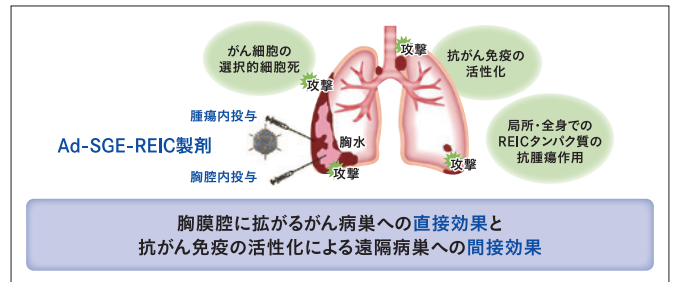
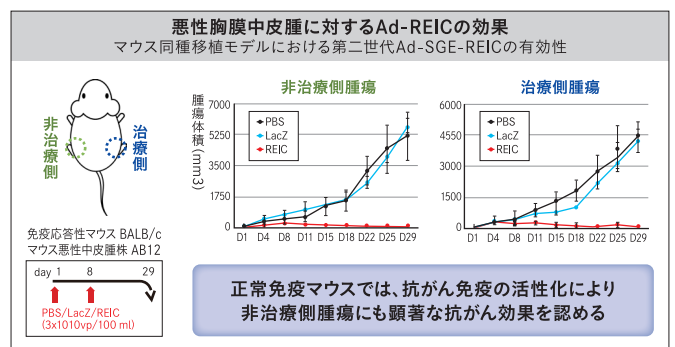
REICはがん治療遺伝子であり、がん細胞での強制発現により、小胞体ストレス応答を惹起してがん細胞のアポトーシスを誘導します。正常細胞ではこのような活性を示しません。その他、抗がん免疫賦活化機能を持ちます。

自己がんワクチン化作用

岡山大学病院で実施中の前立腺がんに対するREIC遺伝子治療臨床研究では、これまで26名での治療が実施され、長期・複数回投与の安全性と抗腫瘍免疫の活性化による遠隔病巣への効果が確認されています。

REIC遺伝子医薬による、悪性胸膜中皮腫での企業治験を予定

REICが実現するがん治療イノベーション
自己がんワクチン化療法



悪性胸膜中皮腫を対象とする
新規遺伝子治療用医薬品: Ad-SGE-REIC製剤の開発

科学技術振興機構 NexTEP事業 採択課題

ペメトレキセド・シスプラチン無効の悪性胸膜中皮腫に対するオープン試験

胸腔内投与の安全性/最適用量の推定/治療効果の確認

第I/II相試験の2016年度中の開始を計画しています

投与量・方法(案): 3用量、胸腔内2回投与(1週間隔)など
エンドポイント(案): 安全性、最適用量の推定など
成否認定(案): 1例以上の病勢制御の確認など

夢の治療遺伝子「REIC/Dkk-3」

固形がんに対する究極の遺伝子治療と標的医療の創出

- ・がん細胞の選択的細胞死を誘導
- ・強力に抗がん免疫を活性化
- ・多種類のがんへ幅広く適用
- ・遺伝子(核酸)医薬・分子創薬への展開

全てを実現する岡山大発の
新規がん治療遺伝子



【基本特許】
特許第3813872号、欧州特許取得 US11/434,813,
【応用特許】
①PCT/JP2006/300411、②PCT/JP2007/071170など5件



岡山大学
OKAYAMA UNIV.

岡山大学病院 新医療研究開発センター
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 [TEL] 086-235-6504
[E-mail] ouh-csnw@adm.okayama-u.ac.jp
[URL] http://www.hsc.okayama-u.ac.jp/hos/project/



肺がん患者に新しい治療の選択肢を！

32施設でレジストリ形成 最先端の個別化医療を効率的に開発

岡山大学病院 呼吸器・アレルギー内科 木浦 勝行

【研究概要】

肺がんのおよそ8割を占める非小細胞肺がんが再発した場合の治療成績は、これまで十分なものではありませんでした。非小細胞肺がん患者の約5%でHER2陽性が認められることから、本研究ではこの患者集団を抽出して医師主導治験を行い、個別化医療の確立を目指します。

試験薬は、HER2陽性の再発乳がんに対して生存期間の延長が認められた「トラスツズマブ エムタンシン(T-DM1)」。非臨床試験では、HER2陽性の肺がん細胞株に感受性を示しています。

2015年4月から第Ⅱ相臨床試験として開始し、3年で30症例の実施を目指しています。その後は、企業への導出と適応拡大の承認を目指します。

臨床試験は、岡山大学病院、四国がんセンター、山口宇部医療センターの3機関で行いますが、症例の同定は中国・四国地方の32の病院で連携して行います。今後、観察研究で肺がん計1,000例のレジストリを構築し、HER2陽性を効率的にスクリーニングします。

こうした取り組みは、最先端の医療を包括的に普及するネットワークづくりにもつながります。

本研究の骨子

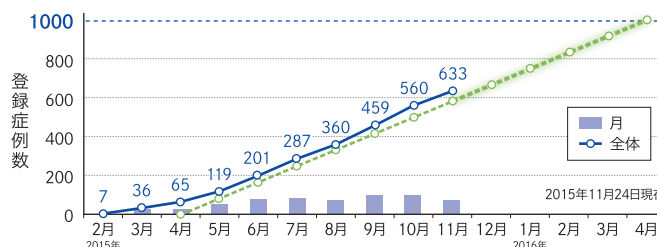
- 1 中国・四国肺がん臨床研究ネットワーク所属施設で患者レジストリを構築
- 2 計1,000例の非小細胞肺がん患者の腫瘍検体を解析し、HER2異常を同定
- 3 HER2陽性肺がん患者を対象としたトラスツズマブ エムタンシンの第Ⅱ相試験実施
- 4 残余検体を用いて網羅的遺伝子プロファイリングを行い、新規発がん原因遺伝子を同定

■ 観察研究(レジストリ構築)と治験の実施施設

32施設でHER2陽性の症例を同定して、3病院で治験を実施

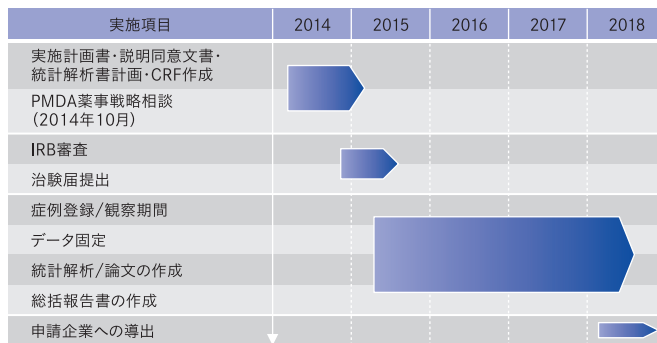


■ 観察研究 登録症例数



- ・9県32施設のネットワーク構築を実現(10大学病院含)
- ・半年で約500例の腫瘍検体バンキングを実現
- ・HER2陽性患者の安定的な同定を実現

■ 開発ロードマップ



出口



医工連携で術者が被ばくしない低侵襲・短時間・安価な治療を CT透視下針穿刺医療ロボットの開発

岡山大学病院 放射線科 平木 隆夫

【研究概要】

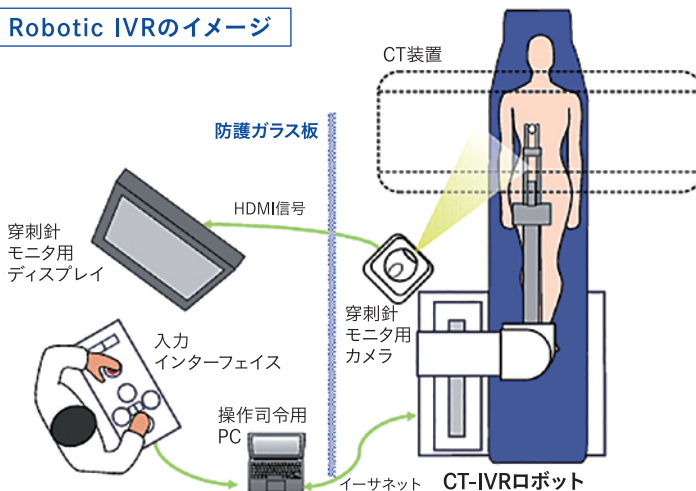
CT画像をリアルタイムに見ながら針を挿入して行う治療や検査「CTガイド下IVR」は、生検、ドレナージ、ラジオ波治療、凍結療法など多岐にわたっています。CTガイド下IVRは、低侵襲かつ短時間で行うことができ、加えて安価であるため、高齢化にともなってニーズが高まっています。その一方、CT装置のすぐそばで手技を行うため、術者が被ばくをしてしまいます。日常的に施行している術者にとって、被ばくは重大な懸念です。

そこで、本研究ではCT装置から離れて遠隔操作できるIVR用ロボットを開発することで、術者の被ばくをなくすことを目指しています。

現在、プロトタイプを完成させ、ファントムを使った実験を行いました。ファントム実験の結果では、ロボット穿刺では被ばくがゼロになるということが確認できています。

■ 運用イメージ

Robotic IVRのイメージ



■ ファントム試験



■ 被ばく測定

	被ばく量 (μSv)
術者	0
ロボット	225
CT近くのマネキン	56

CTガイド下IVR

利点: 低侵襲、短時間

↕

欠点: 術者被ばく

遠隔操作可能なロボットの開発により
術者被ばく「ゼロ」へ

■ 開発ロードマップ

	2014	2015	2016	2017	2018
評価用ロボット開発	■				
検証実験非臨床		■			
臨床用ロボット開発		■			
検証実験非臨床			■		
審査				■	
臨床試験				■	
薬事承認申請書・申請					■

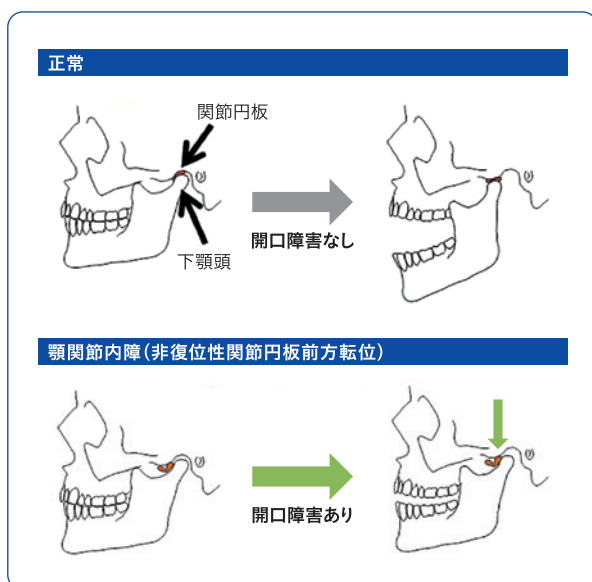
振動牽引装置が顎関節症難治症例を治癒に導く

顎関節内障に即時効果の牽引装置開発

岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 皆木 省吾

[研究概要]

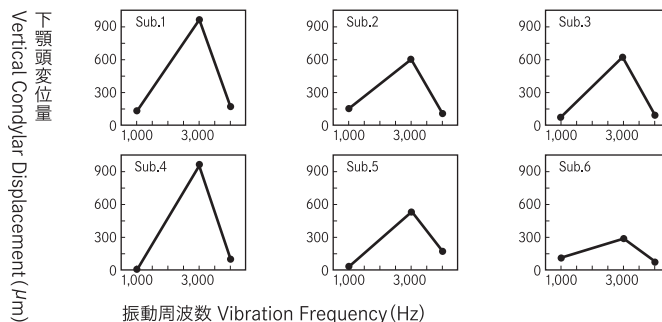
顎関節窩と下顎関節頭の間にある「関節円板」が正常な位置から転位している顎関節内障は、前方転位した関節円板が復位しない場合、開口量が制限されるため、大きく口を開けるたびに関節部に疼痛が発生するなど、顎口腔機能のQOLが著しく低下します。



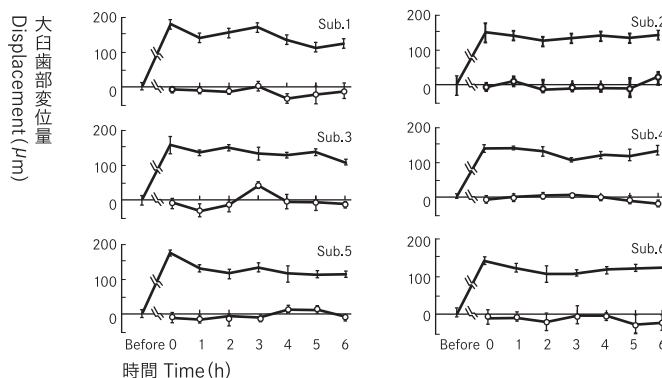
多くの顎関節内障では可逆的保存療法(経過観察のみ、夜間下顎異常機能コントロールのためのスプリント療法、薬物治療(NSAIDs、筋弛緩薬など)が選択されます。しかしながら、症状改善の程度と改善までにかかる期間の長短には個体差が大きく、約25%の症例では症状が遷延・持続し、長期に渡って開口障害が続く場合があります。

本研究では開口筋の弛緩を目的とした振動刺激、ならびに下顎臼歯を力点とした静加重による機械的牽引力の両者を同時に作用させることによって開口量が増加します。この振動牽引刺激には顎関節への機械的負荷の免荷効果が期待できるため、従来の保存的治療が奏効しない難治性顎関節内障の症状改善とその改善期間の短縮が見込まれます。

■ 顎牽引条件



■ 顎牽引維持効果



■ 開発ロードマップ

責任者	実施項目	2016	2017	2018
皆木省吾 オージー技研 新医療研究開発センター	〈装置品質関連〉 装置改良、仕様決定など 〈非臨床試験〉 安全性・有効性を裏付ける試験	▶		
皆木省吾 オージー技研 新医療研究開発センター	臨床試験 探索的治験実施戦略策定 探索的治験プロトコル作成など準備 探索的治験実施 検証的治験プロトコル作成など準備 検証的治験実施 データマネジメント体制構築 モニタリング体制構築 監査体制構築 治験事務局業務体制構築		▶ 2016年度末頃 探索的治験 実施予定	▶ 2018年度中頃 検証的治験 実施予定
皆木省吾 オージー技研 新医療研究開発センター	〈規制当局対応〉 治験相談/治験届提出 治験審査委員会など			▶