

医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム (AMED・A-STEP)

平成 28 年度終了課題 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者)	株式会社 PRISM Pharma 特別顧問 小路 弘行
研究責任者	公益財団法人東京都医学総合研究所 ゲノム医科学研究分野 プロジェクトリーダー 小原 道法
支援タイプ	シーズ育成タイプ
研究開発実施期間	平成 25 年 12 月 ~ 平成 28 年 9 月
研究開発課題	C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変に対する治療薬の開発

1. 研究開発の目的

C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変は、C 型肝炎ウイルスの持続感染の結果生ずる疾病であり、国内患者数は 20 万人以上と推定される。小原らは、当該疾病の動物モデルとして、HCV 発現性慢性肝炎発症マウスを世界で初めて樹立し、C 型肝炎ウイルス治療薬の探索を行った。その結果、PRISM Pharma 社のペプチド模倣技術によって創出された化合物 PRI-724 が有効性を示すことを見出した。PRI-724 のヒトでの安全性はがん患者を対象に米国で実施されている第 I 相臨床試験において既に確認されている。本申請では、C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者を対象に PRI-724 注射剤の医師主導の国内第 I 相臨床試験(1101 試験)に対する安全性・効果追跡試験(1102 試験)を実施し、開発の第二段階である臨床第 II 相試験へ進むことを目指す。最終的に PRI-724 の肝硬変治療薬として新薬承認を目指す。

2. 研究開発の概要

① 成果

治験計画については、1101 試験の治験期間の延長に伴い、全体計画から 1 年ずれて進行している。この点は、平成 28 年度の進行の中で計画の見直しを行う予定であったが、本プログラムを平成 28 年度の 9 月 30 日の時点で終了させ、本研究開発の継続は、産学連携医療イノベーション創出プログラム(ACT-M)・シーズ育成タイプに引き継がれることになった。

研究開発目標	達成度
① 1102 試験 治験計画届出の受理	① 達成度 : 100% 治験届は予定の期日で PMDA に提出し、受理された。照会事項に対する回答作成も科学的・倫理的かつ迅速な対応を心掛け、治験届 1 か月後に治験に関する諸契約が可能となった。
② 症例データベース構築	② 達成度 : 100% 開発業務受託機関とともに治験の目的に沿った適切なシステムの選択、設計/作成及びデータ管理と運用トレーニング等を検討・対応を行った結果、予定の期間内で症例データベースを構築できた。
③ 目標症例数 18 例の実現と 1 年間の安全性・効果の追跡	③ 達成度 : 60% 参加を実現させるように努力したが、目標症例数は達成できなかった。平成 28 年 9 月 30 日時点で、重篤な有害事象(SAE)の発現は認められていない。今後、本目標は産学連携医療イノベーション創出プログラム(ACT-M)に引き継いで継続する。

④ 試験終了届の受理	④ 達成度 : 30% 治験実施期間の延長に伴い、治験総括報告書の作成期限が変更になったため、未達成となった。今後、本目標は産学連携医療イノベーション創出プログラム(ACT-M)に引き継いで継続する。
⑤ PRI-724 の線維化治療効果のメカニズム解明	⑤ 達成度 : 100% PRI-724 のコラーゲン線維合成系と分解系の両面からの作用解析を進めた。HCV の持続感染による線維化機序と PRI-724 による治療メカニズムの作用解析が大きく進展している。
⑥ 緊急／定期安全性報告および開発関連情報のまとめを規制当局へ期限内提出を実施	⑥ 達成度 : 100% 都立駒込病院、PRISM Pharma 及び開発業務受託機関との連携体制の構築により、国内治験で発生した安全性情報の海外当局への報告、海外安全性情報の日本規制当局および駒込病院への期限内報告を達成した。

②今後の展開

現在までのところ、臨床試験に於いては C 型肝硬変に対する PRI-724 投与の安全性に大きな問題は認められておらず、現行の内科的治療法では不可逆である非代償性肝硬変病態の線維化の改善に、大きな期待を寄せている。

PRI-724 の作用機序は、細胞の発生・増殖・分化に深く関わっている Wnt シグナル伝達のキーとなる 1 つの転写ステップを特異的に停止させるというもので、結果、抗線維化のみでなく脱線維化という特長ある性質を有している。本作用メカニズムからは、抗ウイルス薬とは異なり適応対象は C 型肝硬変に限るものではない。肝疾患に限っても、PRI-724 の薬効薬理試験では HBV 感染肝線維症モデルや NASH モデルで有効性を確認している。また、初期の研究では、マウス肺線維症モデル、マウス腎線維症モデルおよびラット網膜線維症モデルで抗線維化作用を認めている。

まずは、C 型肝硬変に対する薬事承認を取得することであるが、先進国の死因の 30~40%に關与している臓器線維症の内、肝臓の線維症(C 型以外の肝硬変、NASH、PBC)、次いで肺線維症、腎硬化症、皮膚硬化症への適応も視野に入れる。C 型肝硬変に対する開発が、これらの臓器線維症開発の橋渡しになることを期待している。

3. 総合所見

本研究開発課題においては、PRI-724 の作用メカニズムは完全な解明に至らなかったものの、動物実験では抗線維化効果は確認されており、Phase I の安全性評価でも重篤な有害事象はみられておらず、一定の成果が得られたと判断される。

平成 28 年度より開始した産学連携医療イノベーション創出プログラム (ACT-M) において、引き続き抗線維作用メカニズムの解明に取り組まれ、導出交渉も積極的に進められることを期待する。

※記載の情報は平成 29 年 2 月時点の情報です。