

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

開発実施企業	クリングルファーマ株式会社
代表研究者	学校法人慶應義塾 慶應義塾大学 医学部整形外科学 教授 中村雅也
支援タイプ	創薬開発タイプ
研究開発実施期間	平成23年11月～平成28年10月
研究開発課題名	組換えHGF蛋白質による脊髄損傷治療薬

## 1. 研究開発の目的

肝細胞増殖因子 (HGF) は、各種神経細胞の細胞死を抑制する活性に加え、神経新生を促進する活性を併せ持つ生理活性物質であり、神経系組織の傷害に対する保護や修復を支える役割を担う。

クリングルファーマ及び慶應義塾大学中村らは脊髄損傷のモデル動物 (ラットおよびマーモセット) を作製し、組換えHGF蛋白質を脊髄腔内に投与した結果、脊髄損傷の2次的拡大が抑制され、再生修復に伴い運動機能が劇的に回復することを見出した。特に、受傷4日後からの投与でも薬効が確認され、HGF蛋白質がヒトの脊髄損傷治療薬として非常に有望なプロファイルを持つことが明らかとなった。

本開発の目的は、根本的な治療法のない脊髄損傷に対し、組換えHGF蛋白質を有効成分とする脊髄損傷治療薬を開発することによって、患者の生活の質を改善し、介護者の負担を軽減することである。本開発の到達点は、脊髄損傷患者急性期を対象とした第Ⅰ相臨床試験を実施し、組換えHGF蛋白質製剤の安全性と有効性を確認することである。

## 2. 研究開発の概要

### 成果

・脊髄損傷急性期を対象とする第Ⅰ相試験の治験薬製造に必要な組換えHGF蛋白質の原薬製造を行った。この原薬を用いて組換えHGF蛋白質製剤 (凍結乾燥製剤) を製造した。

・ラットおよびマーモセットの脊髄損傷モデルによる追加薬効試験を行った。また、カニクイザルでの脊髄腔内投与による毒性試験を行った。これらの結果をもとに臨床試験の用法用量設定を行った。

・脊髄損傷急性期を対象とする第Ⅰ相試験に先行して、ALS患者を対象とする第Ⅱ相試験を実施し、HGF製剤を脊髄腔内投与したときのヒトでの安全性・忍容性および薬物動態を確認した。

・上記の成果を踏まえて、本開発の主目標である脊髄損傷急性期を対象とする第Ⅰ相

試験（プラセボ対照二重盲検群間比較試験）を開始した。脊髄損傷専門病院3施設（所在地：北海道、東京、九州）で患者組入れを推進したが、A-STEP支援期間終了時（平成28年10月）において本試験を終了することは出来なかった。

#### 今後の展開

AMEDの「創薬支援推進事業 - 希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業 -」（平成28年11月より）による開発費補助、ならびに自己資金を活用して、本試験の患者組入れを継続し本試験を完遂する。本試験により脊髄損傷急性期患者での有効性を確認し（POCの取得）、製薬企業と提携して次相試験および薬事承認を目指す。

### 3．総合所見

脊髄損傷という困難な疾患を対象に、厳しい条件設定の臨床試験を進めており、患者リクルートの遅れから課題期間中に開発目標とした到達点は達成されなかったものの、高度な技量を要する非臨床薬理試験および毒性試験、ALS患者対象の第Ⅰ相試験を経て脊髄損傷急性期を対象とする第Ⅱ相試験まで実施できた点で一定の進捗と成果が認められる。

開発実施企業や代表研究者らの尽力により、本課題期間終了後も臨床試験を継続できることとなった。アンメットニーズの高い疾患であり、試験を完遂し、導出戦略についても十分に検討されることを期待する。

記載の内容は平成28年11月の情報です。