

日本医療研究開発機構
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 —
事後評価報告書

公開

機関名 : クリングルファーマ株式会社
所属 役職 : 代表取締役社長
氏名 : 安達 喜一

(公印不要)

I 基本情報

補助事業課題名 (開発品目名)	組換えヒト HGF 蛋白質による脊髄損傷急性期治療薬	
	Therapeutic agent for acute spinal cord injury by recombinant human HGF	
代表機関名	クリングルファーマ株式会社	
事業代表者	所属・役職	代表取締役社長
	氏名	安達 喜一
研究実施期間	2016年11月1日 ～ 2019年3月31日	

II 研究開発の成果概要

開発の目的

わが国における脊髄損傷（SCI）急性期の患者数は年間約5千人であり、希少疾病用医薬品指定の対象である。本事業は、根本的な治療法のないSCIに対し、組換えヒトHGF蛋白質を有効成分とするSCI急性期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を目的とする。

研究開発の成果

肝細胞増殖因子（HGF）は日本で発見された生理活性蛋白質で、Met受容体を介して多彩な生理活性を発揮し、生体において肝臓をはじめとする様々な組織・臓器の再生・修復を担っている。HGFは各種神経細胞に対して神経栄養因子として機能し、①細胞死実行因子であるCaspaseの発現を抑制することにより、神経細胞の細胞死や脱髄を阻止する、②生存シグナル伝達因子であるAktの活性化を促進する、③軸索伸長を促進し神経ネットワークの再生を促す。一方、グリア細胞に対しては、④グリア細胞特異的グルタミン酸トランスポーターの減少を抑制することによって、グルタミン酸毒性に起因する神経細胞死を抑制する。さらにHGFは、⑤神経の保護・修復に必要な血管新生を誘導する。

このようなHGFの神経保護作用に基づき、難治性神経疾患に対する治療薬としてHGFを臨床応用することに期待が持たれている。SCI急性期に対しては、損傷を受けた脊髄組織にHGFを供給することにより、上述の複合的な作用を通して運動神経細胞を保護し、SCI急性期に起こる損傷範囲の拡大（二次損傷）抑制と予後の改善・機能回復幅の向上が期待される。当社とともにHGFの研究開発を進める慶應義塾大学医学部岡野栄之教授・中村雅也教授らのグループは、SCIモデル動物（ラットおよびマーモセット）を作製し、組換えヒトHGF蛋白質を脊髄空内に投与した結果、SCI急性期に起こる二次損傷を抑制し運動機能が回復することを見出した。SCIモデルラットでは受傷4日後からの投与でも薬効が確認され、組換えヒトHGF蛋白質がSCI急性期治療薬として有望なプロファイルを持つことが明らかになった。

上記の薬効データを基礎とし、当社は2014年よりSCI急性期患者を対象とする第I/II相試験を開始した。本試験は、改良Frankel分類AもしくはB1/B2の頸髄損傷患者を対象とする多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験である。組換えヒトHGF蛋白質製剤

（KP-100IT）もしくはプラセボを脊髄腔内bolus投与し（受傷72時間後から週1回、計5回）、その後24週間にわたり経過観察を行う。有効性の主要評価項目は、ASIA motor scoreの受傷後24週におけるベースライン（受傷72時間後）からの変化量に設定した。

本事業の支援を受けて第I/II相試験の患者組入れの加速推進をはかった。具体的には、SCI急性期患者が一次搬送される緊急病院の救急専門医やスタッフへの啓蒙活動を強化するとともに、24時間対応のコールセンターを開設し、患者のご家族や周辺の方からの問い合わせに迅速に対応できる体制を整えた。これらの対応策により患者組入れペースは漸次上昇し、2017年12月に組入れ症例数が45例に到達し患者組入れを終了した。2018

年5月に最終被験者の投与後経過観察を終了し、その後、データ固定、キーオープン、統計解析を経て2018年12月に治験総括報告書を発行した。本試験の結果、組換えヒトHGF蛋白質製剤投与の安全性が確認され、かつ有効性を示唆する結果が得られた。本試験の結果を踏まえて、2019年5月に希少疾病用医薬品指定申請を行った。

Hepatocyte growth factor (HGF) is a pleiotropic growth factor originally discovered in Japan. It exerts various physiological activities through the Met receptor and plays an organotrophic role in regeneration and repair of various tissues and organs. HGF also functions as a neurotrophic factor as follows: 1) blocking the cell death and demyelination of neurons by suppressing the Caspase-mediated cell death pathway, 2) promoting Akt activation that leads to cell survival, 3) promoting axonal outgrowth and enhancing regeneration of neural networks, 4) for glial cells, modulating the expression levels of glial specific glutamate transporter attenuating glutamate toxicity, and 5) inducing angiogenesis necessary for the protection and repair of neurons. Therapeutic effects of HGF for acute spinal cord injury (SCI) were demonstrated in rat and marmoset SCI models by Professors Okano and Nakamura's group at Keio University. Intrathecal administration of recombinant human HGF dramatically improved functional recovery, preventing secondary degeneration occurred in the acute phase. Based on these preclinical studies, we started Phase I/II in 2014 for patients with SCI acute phase. This Phase I/II was a multicenter, double-blind and placebo-controlled study to confirm safety as well as efficacy of recombinant human HGF, KP-100IT. SCI subjects with modified Frankel grade A/B1/B2 were enrolled. KP-100IT or placebo was administered intrathecally at 72 hours after injury, repeated once a week for 5 times, followed-up for 24 weeks. The primary endpoint of efficacy was set as the change in ASIA motor score at 24 weeks after injury from baseline. With the support of AMED, we accelerated and completed the enrollment of 45 SCI patients in the Phase I/II in December 2017. The last subject has completed the follow-up period after dosing in the Phase I/II in May 2018. Then, after unblinding and statistical analysis, a clinical study report was issued in December 2018. As a result of this Phase I/II, the safety and the therapeutic efficacy of KP-100IT administration was successfully evaluated. Based on the results of this study, an application for the orphan drug designation was filed in May 2019.