

■ 北海道大学／北海道大学病院

タイトル	発表者	ページ数
オープンアクセス型拠点を活用した革新的医療技術の持続的創出	武本 浩	2
研究開発課題名:ALC919 (p3-Alc β 9-19貼付剤) のパスポートシステムを用いた経皮投与による新規アルツハイマー型認知症治療薬の臨床開発	鈴木 利治	3
任意のエクソンのスキッピングを誘導する人工RNAの開発 ～スプライシング制御アンチセンスオリゴヌクレオチドの代替法～	中川 真一	18
骨再生を目的としたDEL-1誘導薬剤開発	前川 知樹	28
脳出血慢性期に対する幹細胞・足場材合剤による機能回復を目指した探索的研究	藤村 幹	29
BRAF V600 変異陽性局所進行・転移性小児固形腫瘍に対する ダブラフェニブ・トラメチニブの第Ⅱ相試験	木下 一郎	42
悪性胸膜中皮腫を対象とした核酸医薬MIRX002の医師主導治験	馬場 誠	50

オープンアクセス型拠点を活用した 革新的医療技術の持続的創出

北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 プロモーションユニット
臨床研究開発センター 臨床開発推進部門 特任教授 武本 浩

北海道大学拠点のビジョン

目的

- ✓ 基礎～臨床の医療シーズ開発を通じた質の高い臨床研究成果創出
- ✓ 新規医療技術の持続的な創出への貢献

目標

- ✓ 先進的医療シーズの発掘・育成
- ✓ 日本発革新的医療シーズの迅速な実用化

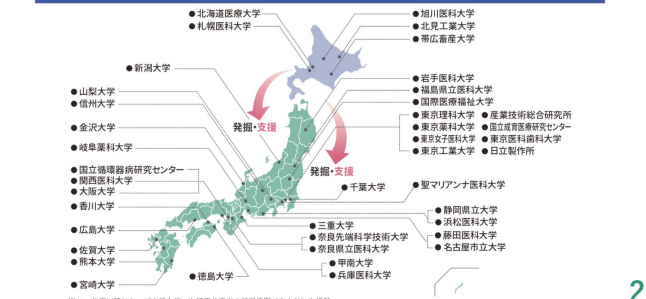
重点項目

- ✓ オープンアクセス型の医療シーズ発掘・育成の推進
- ✓ 基盤設備を活用した医療シーズ開発能力とその支援体制の強化
- ✓ 臨床研究の質の向上と幅広い研究支援体制の強化
- ✓ 臨床研究に関する広報活動の充実

1

北海道大学拠点の特徴

北海道大学外研究シーズへの積極的な支援：オープンアクセス



2

研究開発支援体制の拡充

北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構



3

研究開発支援体制の拡充

研究開発基盤設備

バイオバンク

- 総面積：450㎡（検体保管管理システム構築済み）
- 稼働実績：R4年3月時点：利用研究件数：11件（企業）
- 連携研究機関数：市内11診療科/部局、市内4機関、海外機関
- 検体処理能力：受入れ数/年3万件、抽出数/年1.5万件

カダバラーボ

- 総面積：37.1㎡
- 稼働実績：R4年3月～R4年3月：受託件数：4件（企業との契約）
- CAST件数：15件

セルプロセッシングセンター

- 総面積：340㎡
- 稼働実績：H29～R3年度：平均稼働率：約70%
- 受託件数：22件
- 再生医療用製品の製造開発：5件
- 細胞加工・細胞培養・細胞凍結：1件
- 再生医療等製品の管理・開発：16件

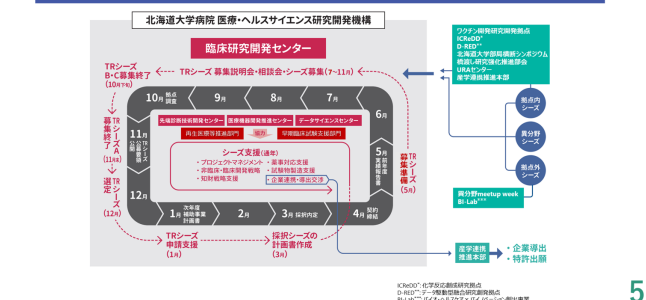
Phase 1 ユニット

- 総面積：61.6㎡（稼働率：100%）
- 稼働実績：H29～R3年度：受託件数：4件
- 企業受託：1件
- 特定臨床研究：1件

4

橋渡し研究プログラムを通じたシーズ発掘・評価・育成

研究開発シーズの発掘・評価・育成



5

きめ細やかな支援（例：シーズA）

進捗会議

- ✓ シーズの進捗会議を年間3～4回程度開催し、こまめに進捗を確認する
- ✓ 非臨床および製造の専門家を配置し、具体的な進め方を助言する

特許出願

- ✓ 知財アドバイザーを配置し、出願戦略について拠点として助言する
- ✓ 支援開始後に改めて先行技術調査を行い適宜フィードバックする

次ステージへの展開

- ✓ ステップアップ・他事業への導出含め、次のステージに進むための戦略について提案する

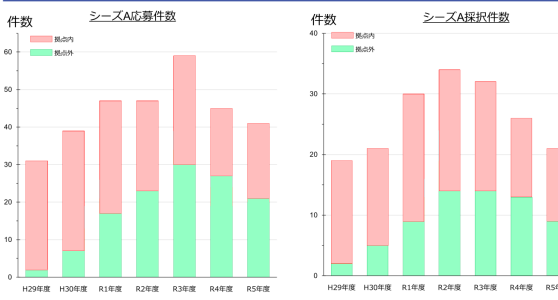
企業連携

- ✓ 国内・海外問わず、共同研究・導出先企業の探索や協議を行い、マッチング機会の設定や交渉等を支援する

6

橋渡し研究プログラムを通じたシーズ発掘・評価・育成

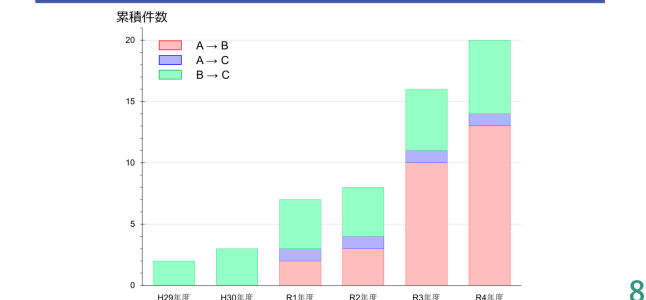
シーズAの応募件数と支援実績



7

橋渡し研究プログラムを通じたシーズ発掘・評価・育成

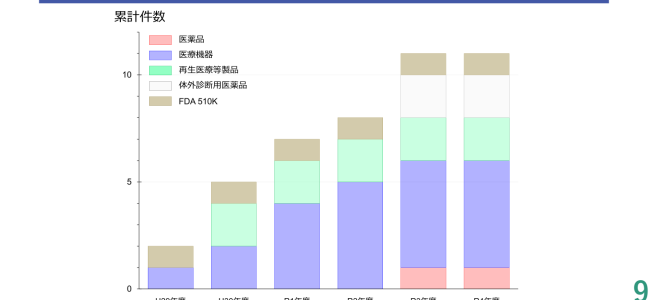
シーズのステップアップ実績



8

企業連携と実用化

製造販売承認・認証取得件数



9

企業連携と実用化

企業へのライセンスアウト件数（平成30年度～令和4年度）

シーズ分類	種別	契約の種類	件数	対象
A	特許	オプション契約	4	核酸医薬、DDS技術など
		実施許諾契約	4	抗体医薬、生体移植体など
	データ	利用許諾契約	—	DDS技術、生体移植体、再生医療用細胞加工技術、安定同位体標識水
		オプション契約	—	核酸医薬、食薬含有医薬
B	特許	実施許諾契約	2	核酸医薬、安定同位体標識剤
		譲渡契約	4	核酸医薬、再生医療用同種細胞製品、薬剤感受性診断プログラムなど
	データ	利用許諾契約	1	電子線治療装置
		オプション契約	—	—
C	特許	実施許諾契約	2	再生医療用自己細胞製品、生体固定装置
		譲渡契約	—	—
	データ	利用許諾契約	8	安定同位体標識水、放射線治療用マーカ、放射性同位体化合物、核酸医薬、コンパニオン診断薬、人工関節、血管内薬投与用繊維膜、オビオド系医薬
		—	—	—

10

クラウドファンディングを活用した第Ⅱ相臨床試験の実施

11

北海道大学拠点の支援内容：治験薬GMP体制の構築

12

治験薬包装工程フロー図の作成



13

学内で治験薬GMP下でラベリング（包装替え）を実施した成果

14

支援シーズ ポスター発表

発表タイトル	発表者	所属
2 研究開発推進センターALC19（p3-Ale/B-1）を用いた経口投与による新規がん治療薬の開発	鈴木 利治	北海道大学大学院医学研究科 特任教授
3 任意のエクソソームのスケッチングを導く人工RNAの開発	中川 真一	北海道大学大学院医学研究科 准教授
4 骨再生を目的としたDEL-1誘導薬の開発	南川 知照	北海道大学大学院医学研究科 准教授
5 脳出血後遺症に対する幹細胞・足場材料を用いた機能回復を目指す研究	藤村 幹	北海道大学大学院医学研究科 准教授
6 BRAF V600E 変異陽性癌腫瘍・転移性小児がん腫瘍に対する「タラフェニア・トラメドニブ」の創製	木下 一郎	北海道大学大学院医学研究科 准教授
7 分子標的治療薬の有効性を予測する試験および手法の実用化	大嶋 健介	北海道大学大学院医学研究科 准教授
8 生体吸収性素材とバイオロギングによる新規シートを用いた内臓腫瘍の診断	大野 正芳	北海道大学大学院医学研究科 准教授
9 DPP-4阻害薬関連水腫性糖尿病の診断のための新規ELISAキットの開発	泉 健太郎	北海道大学病院 医師
10 慢性腎臓病で治療対象とした糖尿病薬MIRX002の医師指導治験	馬場 誠	広島大学大学院医歯薬学総合研究科 特任教授

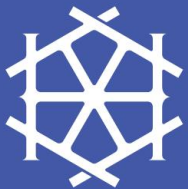
15



革新的医療技術創出拠点 令和5年度成果報告会

**p3-Alc β 9-19貼付剤ALC919のパスポート
システムを用いた経皮投与による
新規アルツハイマー型認知症治療薬の開発**

北海道大学大学院 薬学研究院 認知症先進予防・解析学分野 教授 鈴木 利治



HELIOS

北海道大学病院
医療・ヘルスサイエンス研究開発機構
Hokkaido University Hospital
Institute of Health Science Innovation for Medical Care

アルツハイマー型認知症(AD) 疾患背景と治療実態

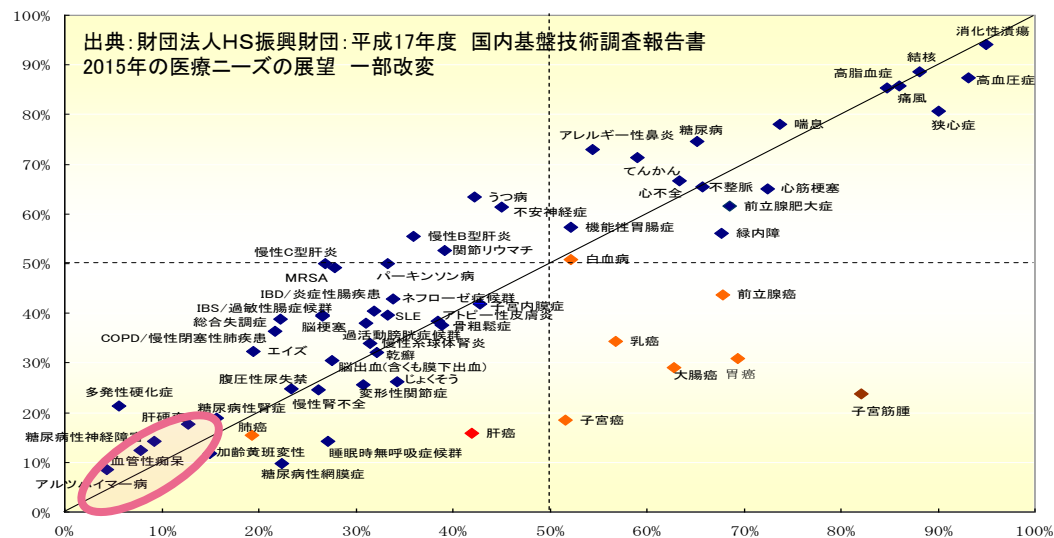
疾患の背景と治療の実情

疾患の背景

- 国内認知症患者：
 - ✓ 約700万人
 - ✓ 70%がアルツハイマー
- 全世界認知患者：
 - ✓ 3200万人超
 - ✓ いずれ9000万人に

治療の実情

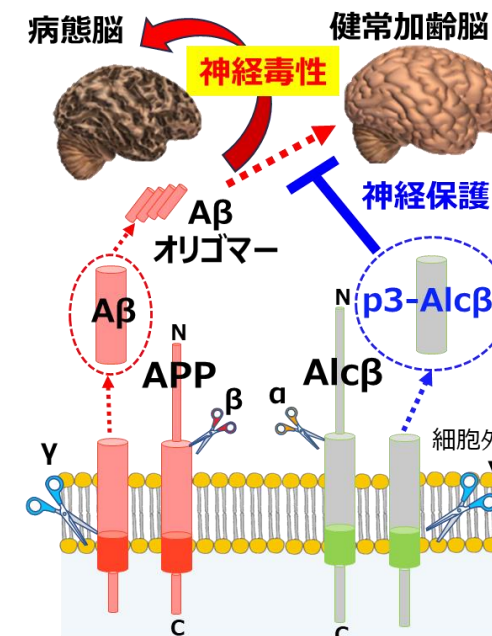
- るアセチルコリンエステラーゼ阻害薬：ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン
- グルタミン酸受容体拮抗薬：メマンチン
- ⇒ 満足度、貢献度が低い
- 疾患修飾薬：レカネマブ
- ⇒ 高価、定期的静脈投与、副作用



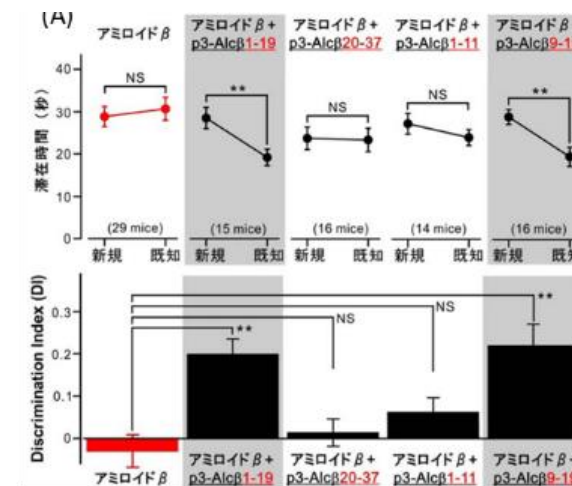
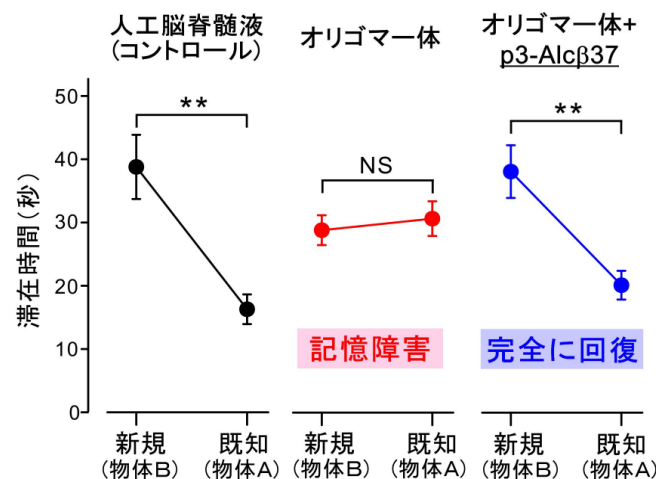
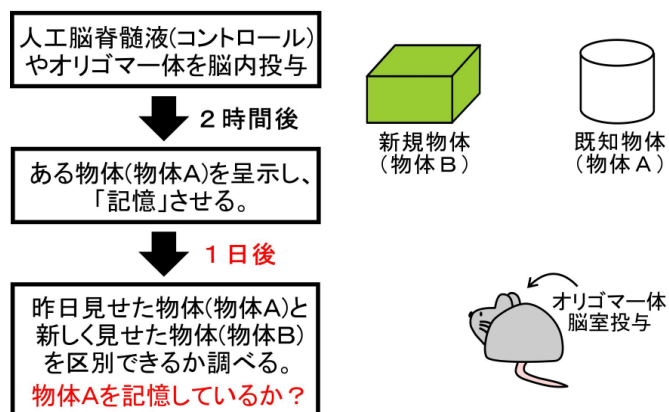
p3-Alc β ・ p3-Alc β 9-19(ALC919)の バイオロジー・薬理作用

p3-Alc β ・p3-Alc β 9-19(ALC919)

- 神経特異的膜タンパクAlc β からsecretaseで産生されるペプチド (Hata, Alzheimers Dement, TRCI. 2019)
- 脳脊髄液中に分泌
- 認知機能障害モデルマウスの認知機能を改善
- 短鎖ペプチドスクリーニングの結果11アミノ酸のp3-Alc β 9-19で同等以上の効果を確認⇒**開発候補品ALC919**



<認知機能(記憶能力)試験>

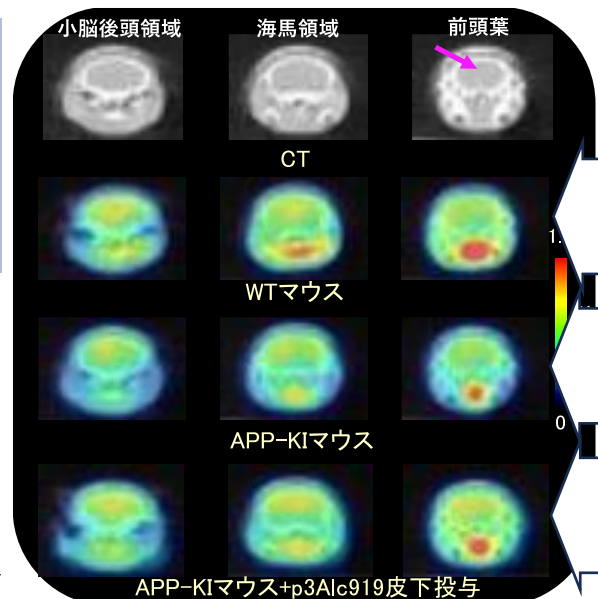
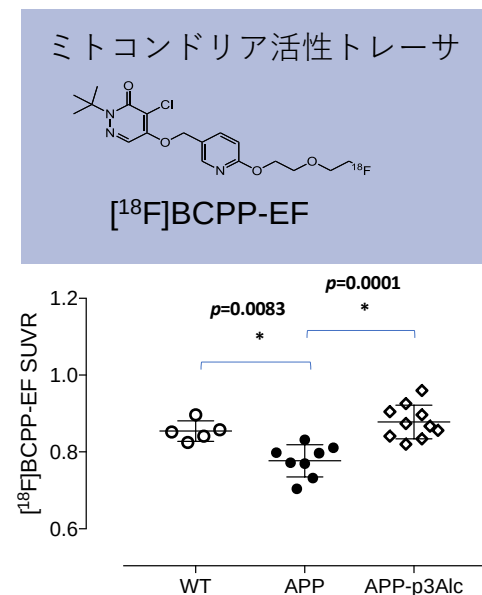


Discrimination index (DI)=既知滞在時間/(既知滞在時間+新規滞在時間)

p3-Alc β 37 V-L-S-S-Q-Q-F-L-H-R-G-H-Q-P-P-P-E-M-A-G-H-S-L-A-S-S-H-R-N-S-M-I-P-S-A-A-T

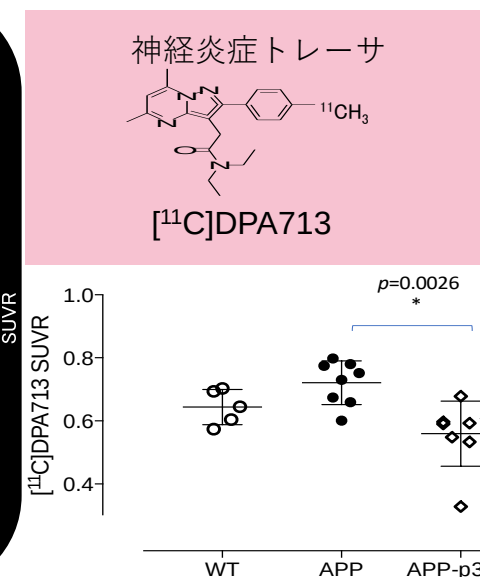
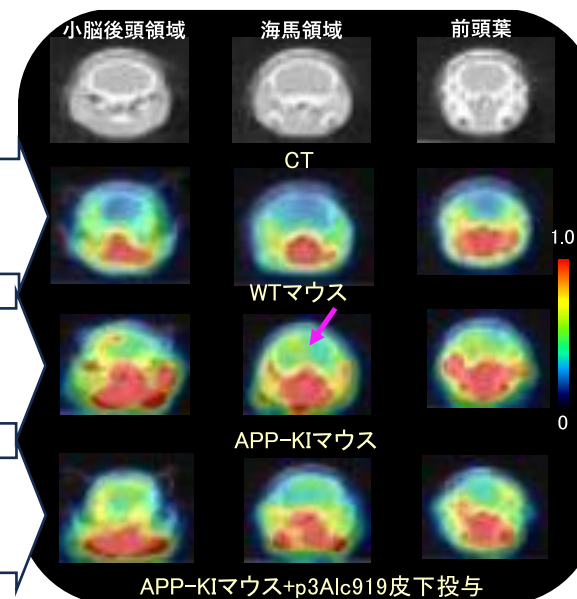
ALC919のADモデルマウスミトコンドリア活性化作用と神経炎症軽減作用

ミトコンドリア活性化作用



ALC919投与によって、APP-NIマウスの低下した脳ミトコンドリア活性が正常化

神経炎症軽減作用

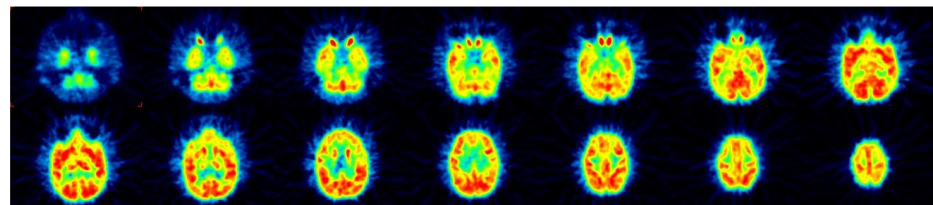
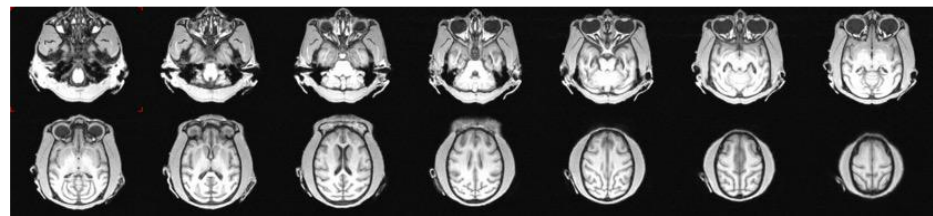


ALC919投与によって、APP-NIマウスの情報している神経炎症が軽減

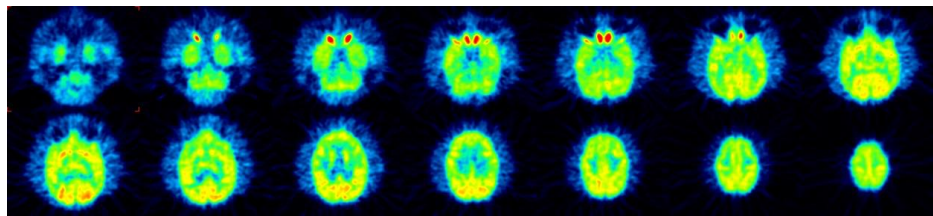
ALC919はADマウスの脳内ミトコンドリア活性を高め、神経炎症を改善する

ALC919のサル脳内ミトコンドリア活性化作用

半定量評価(皮下投与)



subcutaneous injection of p3-Alc β 9-19 (1mg/kg)

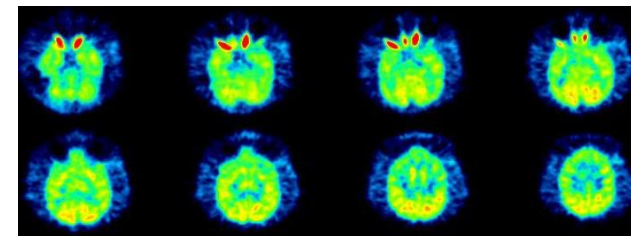
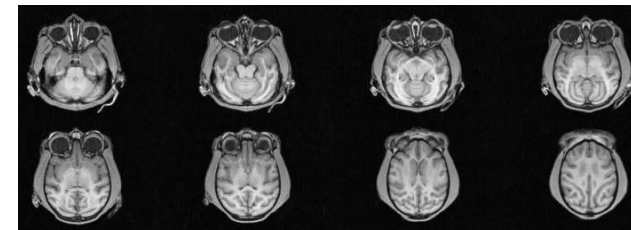


subcutaneous injection of vehicle

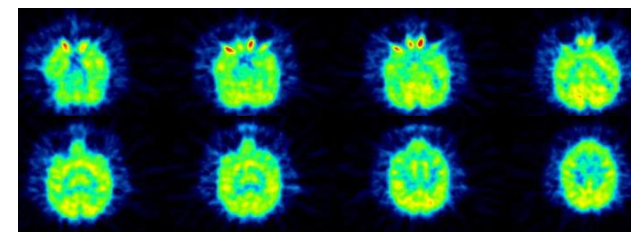
ALC919I

Control

定量評価(経皮投与)



ALC919

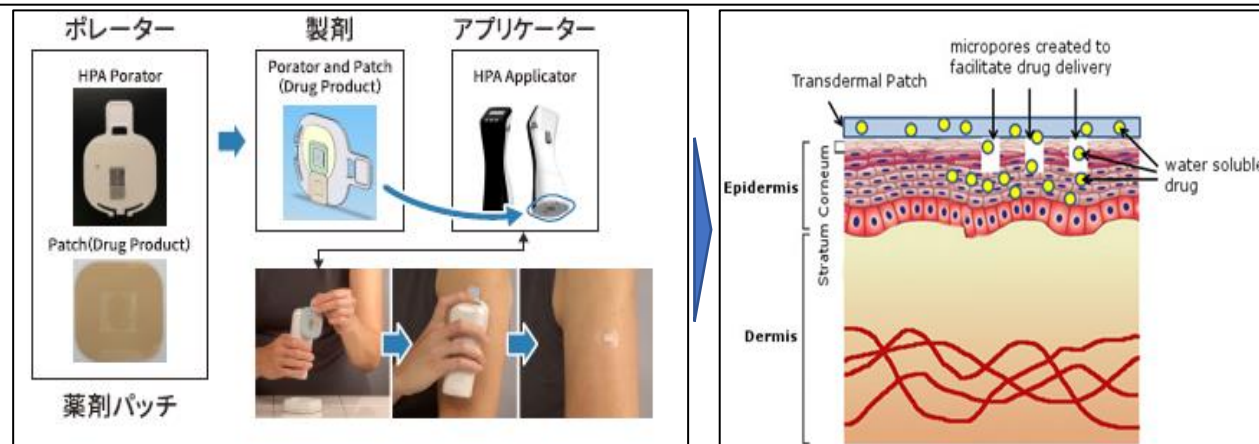


Vehicle

ALC919はサル脳内ミトコンドリア活性を高める

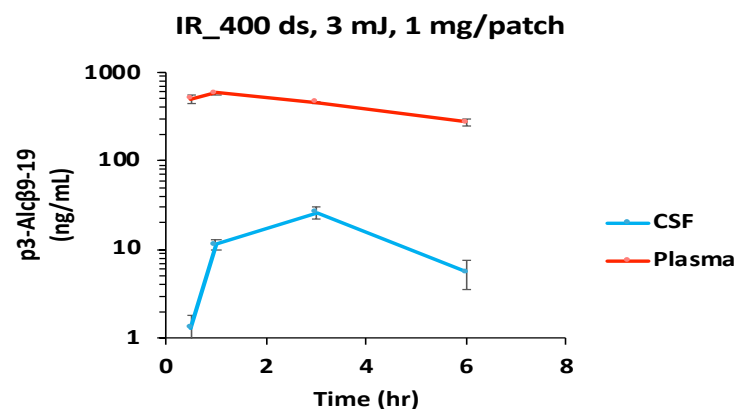
マイクロポレーション装置(パスポートシステム)による経皮投与

パスポートシステム(パスポートシステムテクノロジーズ社)



パスポートシステム：ペプチドや核酸、タンパク質のような高分子のバイオ医薬品や親水性薬物を皮膚から吸収させることが可能

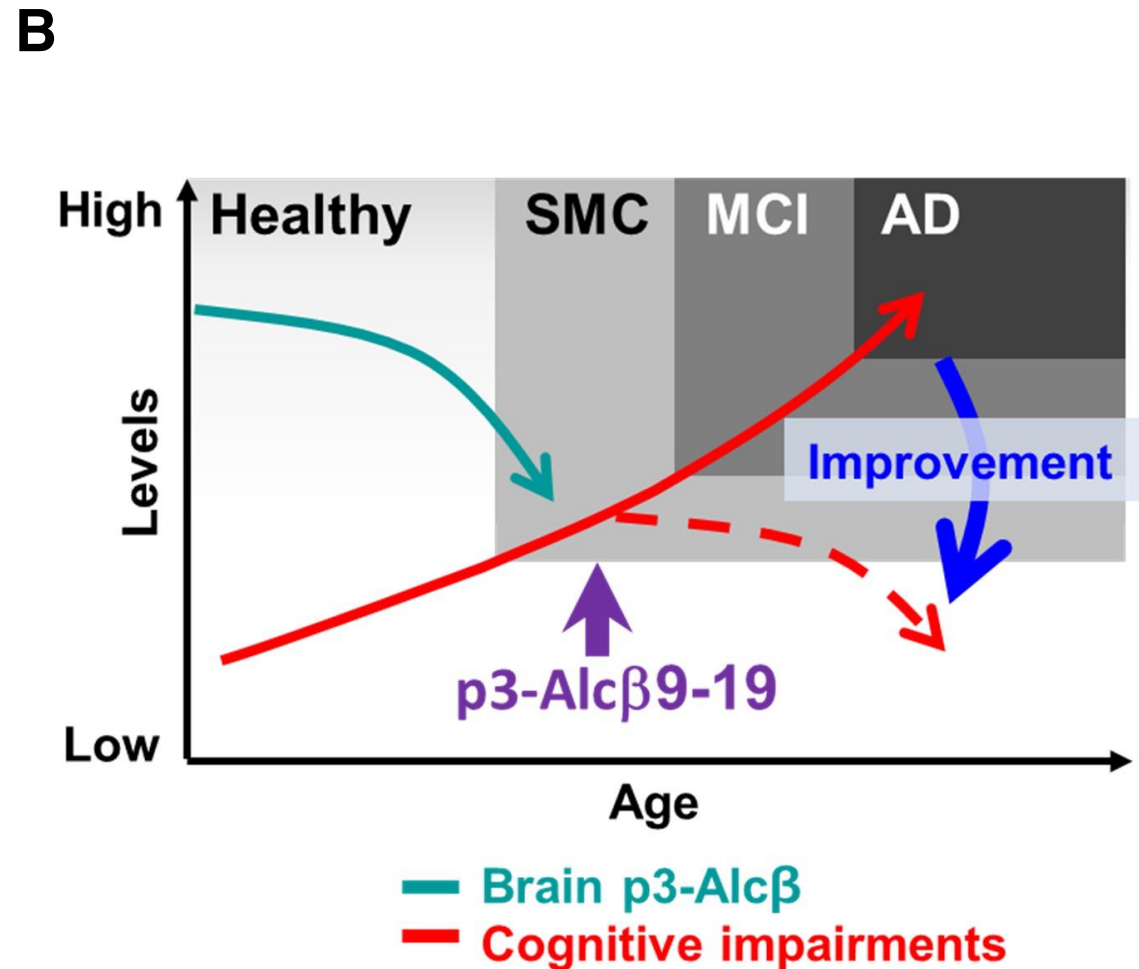
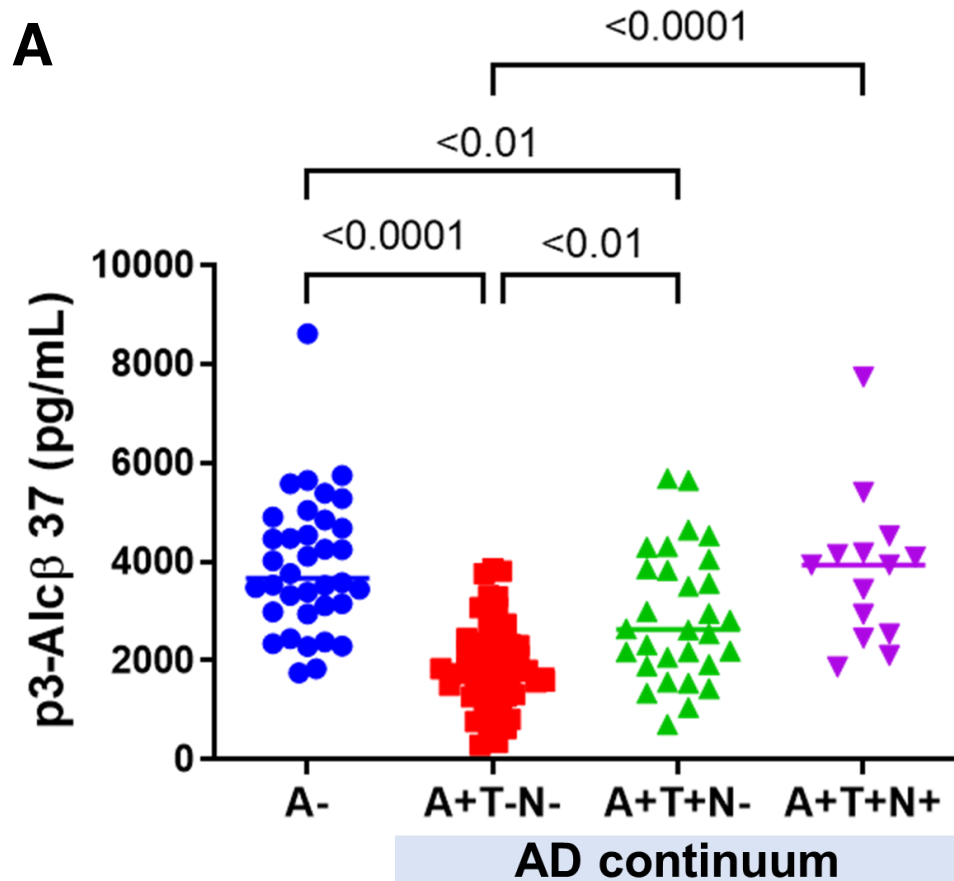
マウスで高い中枢移行率(3.5%)を確認



	AUC360	移行率 (%)
plasma	2535.3	-
CSF	88.84	3.5

臨床で期待される効果

ALC919はAD初期(軽度認知機能障害)に低下する中枢p3-Alc β を補完し、症状を改善することが期待される

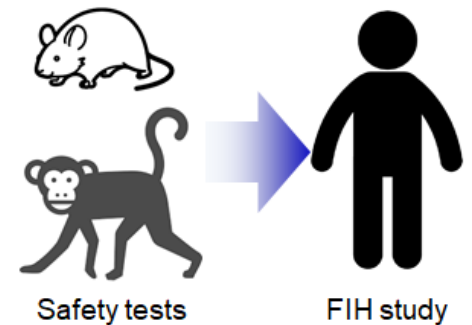


これまでの研究開発成果のまとめ

TBD

- ✓ p3-Alcβは、AD発症早期(A+)で急激に低下する。
- ✓ p3-Alcβは、神経の生存活性を増強しアミロイドβオリゴマー(Aβo)による毒性から神経を保護する(抗Aβ機能)。
- ✓ Aβoの蓄積で生じる神経炎症を抑制する。
- ✓ Alcβに由来する p3-Alcβの神経保護・活性化機能は、抗体医薬など既存の薬剤の効果とは異なる。
- ✓ p3-Alcβは、末梢投与で脳移行性を示し、Aβによる障害から脳・神経機能を回復させる。
- ✓ p3-Alcβ9-19は、ラット・サルの安全性試験から毒性がない事が証明されている。
また、p3-Alcβ9-19(及びALC919製剤)は室温で1年以上の安定性を示す。
- ✓ p3-Alcβ9-19 製剤(ALC919)を用いた経皮投与パッチ剤は、AD患者に手軽で有効な薬として期待出来る。

J. Biol. Chem. [2009] 284: 36024-36033
EMBO Mol. Med. [2023] 15: e17052
Trends Mol. Med. [2023] 29, 487-488



開発ロードマップ

開発ロードマップ

	20XX年度	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
AMED			シーズB①				B②	シーズB③					シーズC										
特許	物質特許／製剤特許	★	☆								★												
品質	原薬製造																						
	製剤製造																						
非臨床	各種薬理試験																						
	TR/作用メカニズム																						
	各種毒性試験等																						
	雌性サル反復毒性試験																						
臨床	PIa試験																						
	PIb試験																						
	コホート研究																						
企業	ライセンスアウト																						
	PIIa試験																						
	PIIb試験																						
	PIII試験																						
	申請・承認																						

北海道大学拠点の支援

革新的医療技術創出拠点橋渡し研究プログラムシーズB

- ✓ プロジェクトマネジメント
- ✓ 特許出願
- ✓ 原薬製造外部委託
- ✓ 企業との共同研究による経皮製剤開発
- ✓ 非臨床試験外部委託
- ✓ PMDA相談・薬事戦略
- ✓ 医師主導治験開示準備(プロトコル、概要書その他)

ご清聴ありがとうございました。

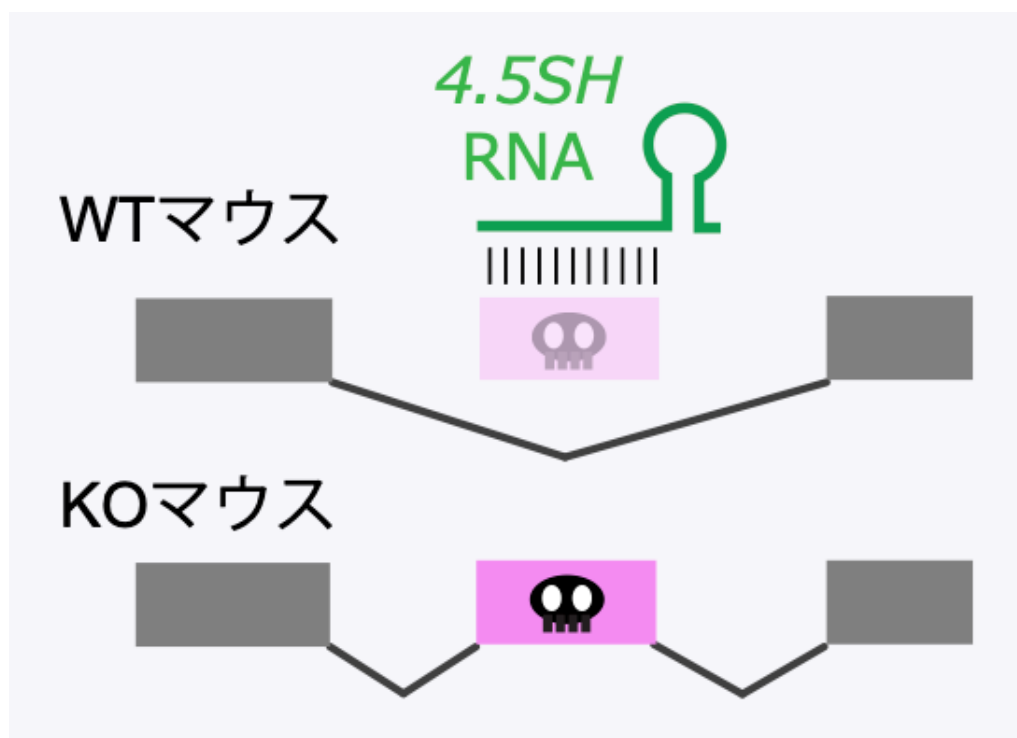


橋渡し研究戦略的推進プログラムシーズ A 北海道大学拠点
任意のエクソンのスキッピングを誘導する
人工RNAの開発

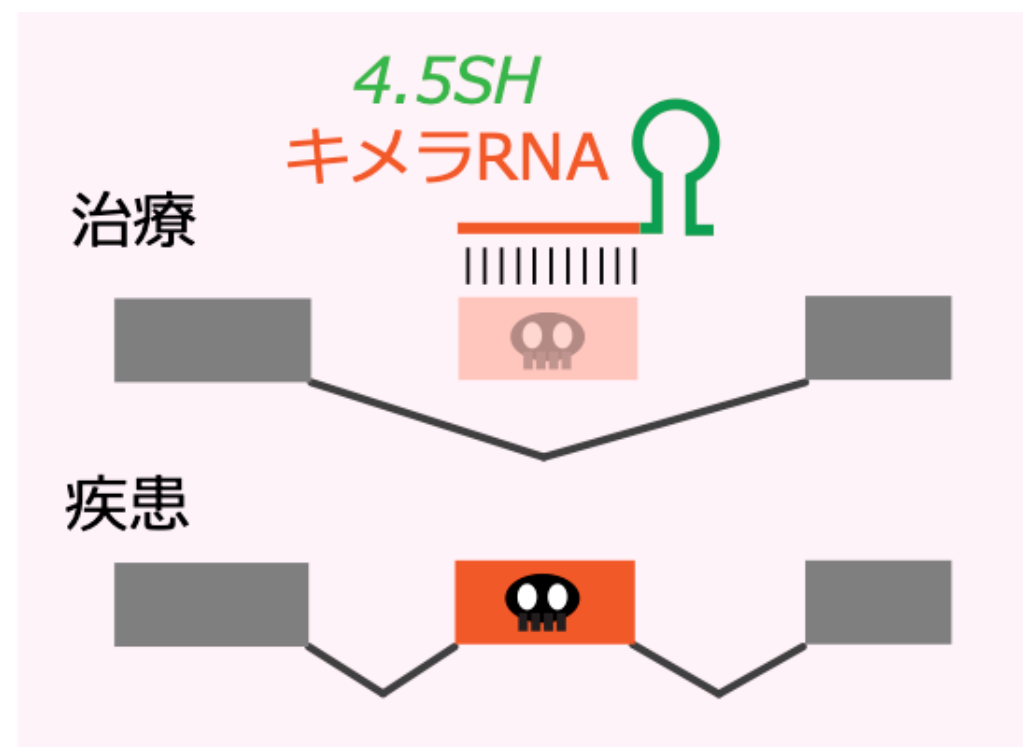
研究代表者：中川 真一（北海道大学）
研究参加者：芳本 玲（摂南大学）

4.5SHキメラRNAを用いたスプライシング制御

基礎研究で得られた知見



本研究で開発を目指す
新規エクソンスキップ療法



Yoshimoto et al. *Mol Cell* (2023)

02/20/2024

4.5SHとは?

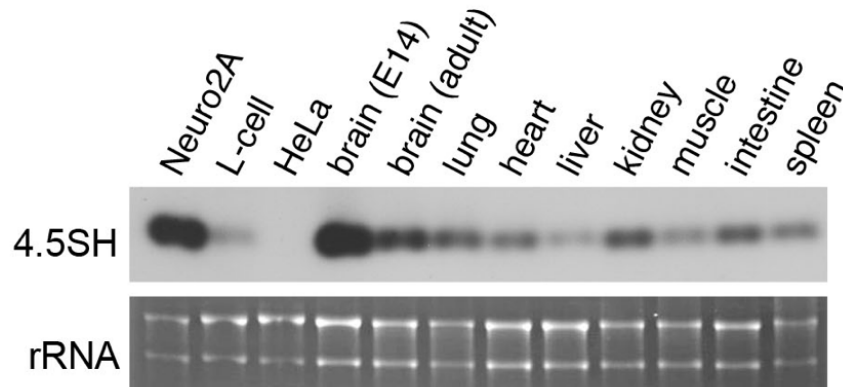
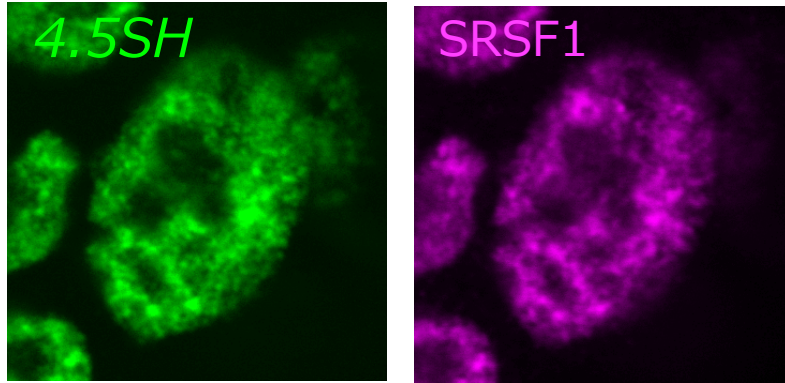
- 1970代に同定された古典的RNA

Jelinek and **Leinward** (1978)

Harada et al. (1979)



- 極めて大量に存在 ($10^4 < \text{cells}$)するがマウス亜目 (マウス・ラット・ハムスター) に特異的
- ユビキタスに発現し核スペckルに局在
- レトロトランスポゾン *SINE B1* に高い相同性



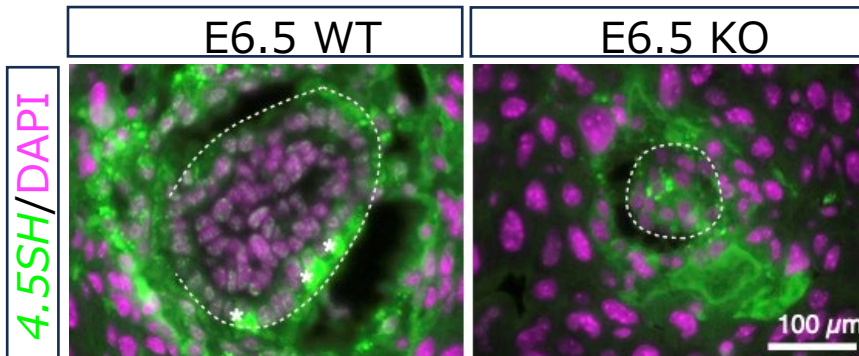
```
B1      GCCGGGCATGGTGGCGCACGCCTTTAATCCCAGCACTTGGGAGGCAGAGGCAGGCGGATTTCTGAGTTCGAGGCC
4.5SH  GCCGGTTGTGGTGGCGCACGCCGGTAGGATTTGC-TGAAGGAGGCAGAGGCAGGAGGATCAC-GAGTTCGAGGCC
      *****  *****  **          **          *****  *****  *  *****

B1      AGCCTGGTCTACACAGTGAGTTCCAGGACAGCCAGGGCTATACAGAGAAACCCTGTCTCAAAAAACA AAAA
4.5SH  AGCCTGGGCTACACATTTTTTTT-----
      *****  *****
```

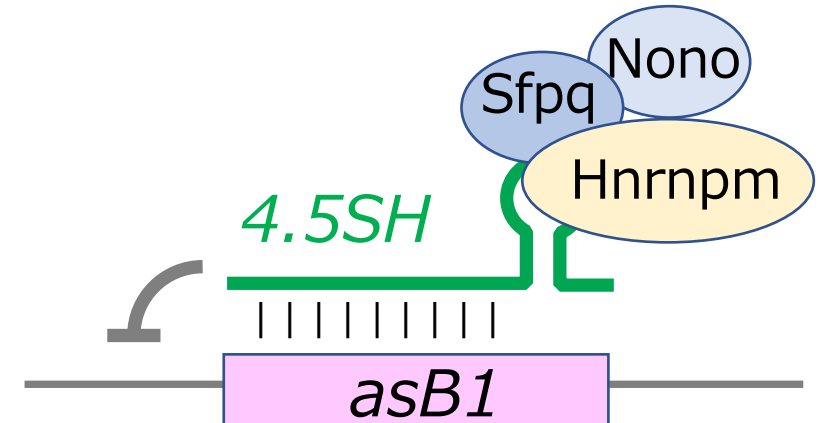
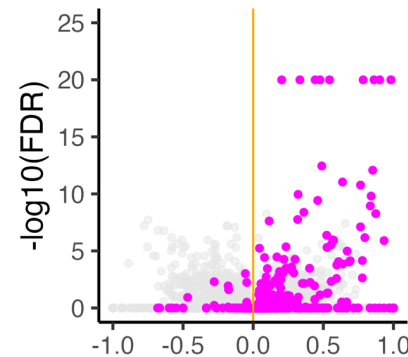
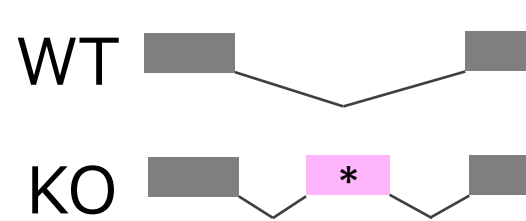
4.5SHは天然の遺伝子治療薬のように毒性エクソンをスキップさせて無毒化する

4.5SH KOマウスは胎生致死

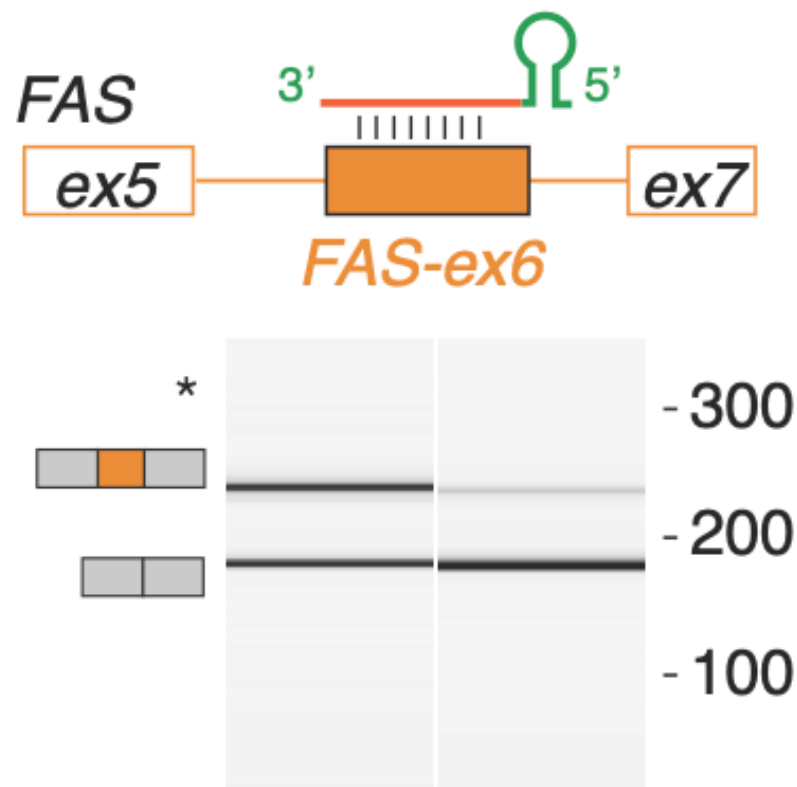
	WT	+/-	KO
Embryo (E3.5)	17		4
Embryo (E9.5)	3	6	0
Adult (3w)	25	34	0



4.5SHは相補的な配列を持つ*asB1*由来の毒性エクソンをスキップさせる



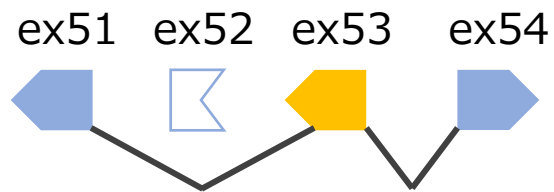
4.5SHの標的結合部位は改変可能である



4.5SHのモジュール構造を利用して 「プログラマブル」なキメラRNAを作れるか？

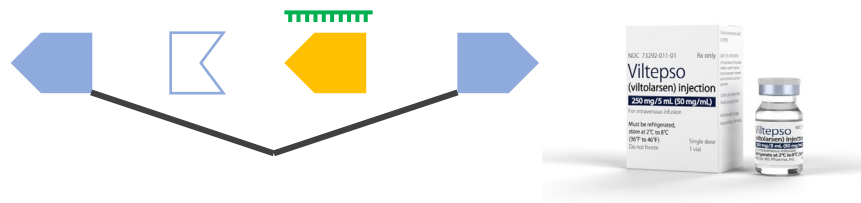
デュシェンヌ型筋ジストロフィー

疾患型DMD遺伝子

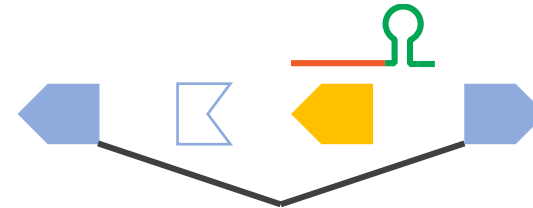


新たな遺伝子治療薬

核酸医薬（ビルトラルセン）治療



人工キメラRNA

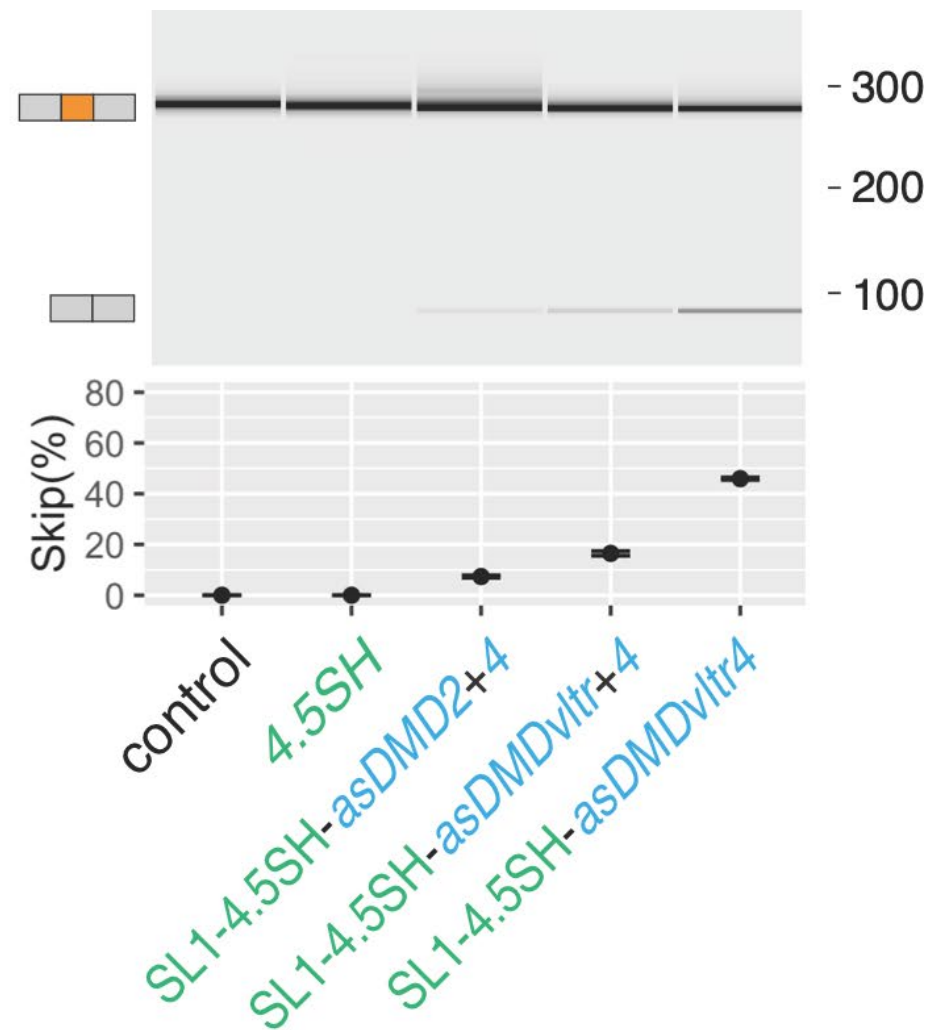


体重20 kgの場合：約60万円/週

既存のエクソンスキッピング技術との比較

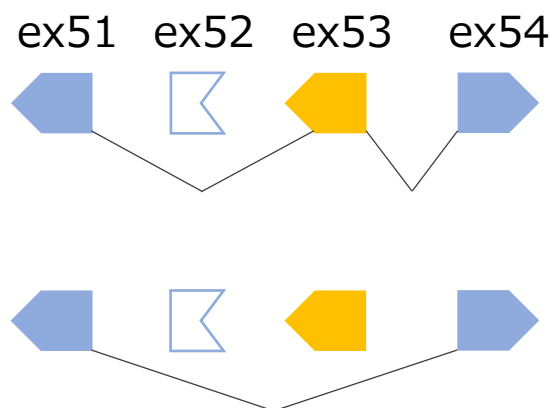
S	アンチセンス 核酸	U7キメラRNA	4.5SHキメラ RNA
発現ベクター への搭載	✗	✓	✓
細胞毒性	✓	✗	✓
スキッピング 効率	✓	△	✓

標的配列の改変によるスキッピング効率改善



4.5SHキメラRNAの効率は核酸医薬と同等

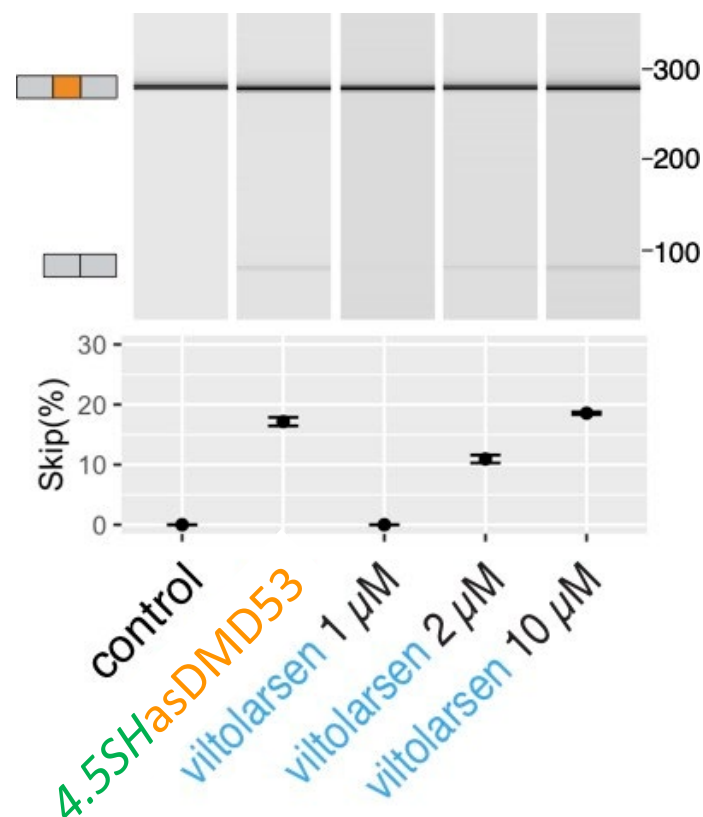
DMD exon 53



Viltolarsen

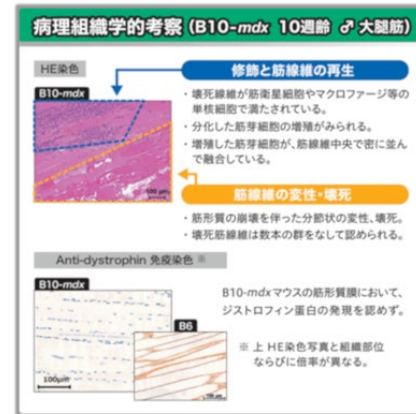


4.5SH
asDMD53

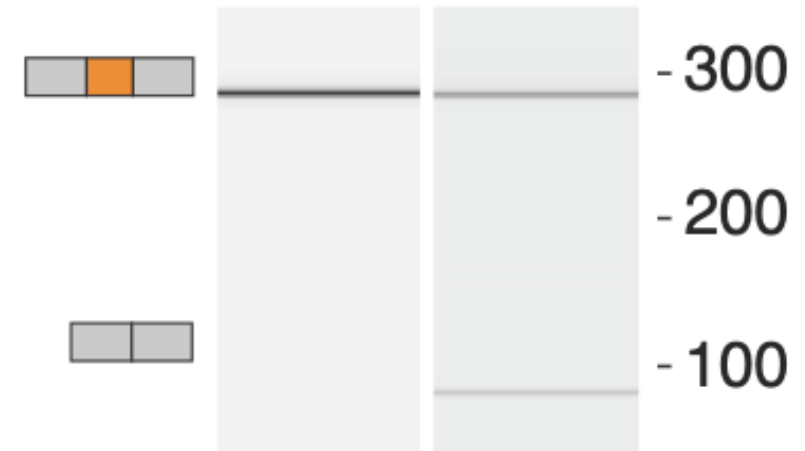
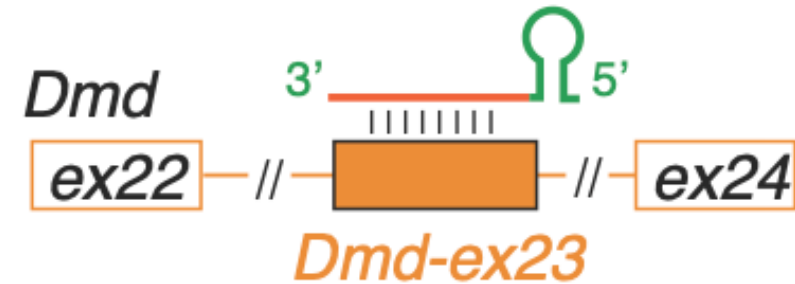


mdxマウスを治療できるキメラRNAの開発

B10-mdxマウス



AAVベクターに搭載し
*in vivo*での検証実験

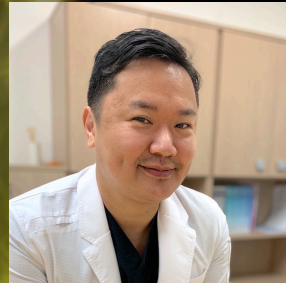


骨再生を目的としたDEL-1誘導薬剤開発

前川 知樹 (Tomoki Maekawa)

新潟大学大学院医歯学総合研究科高度口腔機能教育研究センター

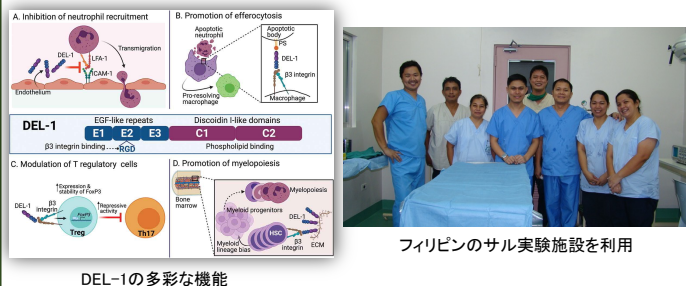
新潟大学研究統括機構



真の強さを学ぶ。
新潟大学
NIIGATA UNIVERSITY

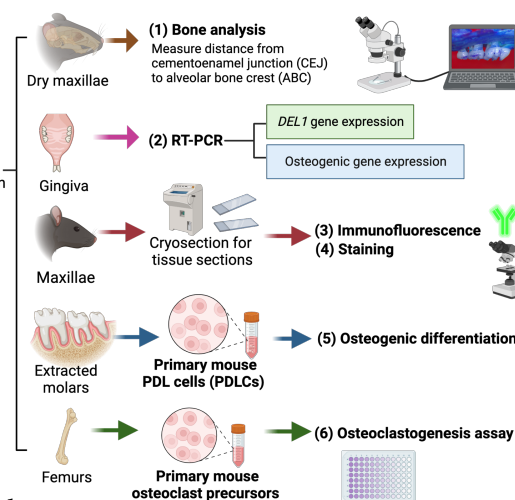
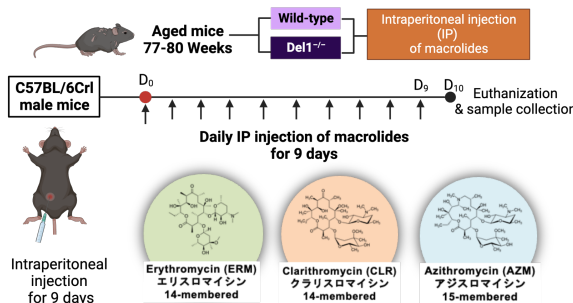
Introduction

- 老化にともなう組織柔軟性および臓器の再生能力低下によるフレイルは、長寿社会における健康寿命の延伸において解決すべき課題である。生体の優れた治癒および環境への適応能力は老化とともに低下し、容易に外傷や感染症による疾患発症を伴う。加えて老化生体において、疾患治療による十分な組織修復や再生能力が認められない。これら老化に伴う再生と修復機構の破綻メカニズムは未だ不明であり、適切な老化マーカーも存在しない。
- 内因性の抗炎症因子であるDevelopment endothelial locus-1 (DEL-1)**は、生体内で恒常的に発現が認められる。
- このDEL-1が、炎症の寛解と組織修復と再生、老化した幹細胞の若返りを促す機能を持つことや、生体作用機構(下左図)を明らかにし、老化性疾患である歯周炎とリウマチ性関節炎および肺炎の病態解明と疾患治療法への展開を目指してきた(*Sci Transl Med* 2015, *Nat Commun* 2015, *J Clin Invest* 2017, *JCI Insight* 2020, *J Biol Chem* 2020, 2023, *iScience*, 2024)。
- 老化において高発現であるが顕著な表現系はなく、ストレスや外傷に対して抵抗性を示す。しかしその発現は老化とともに減少し、**老化細胞の蓄積と組織修復再生に対する柔軟性が失われる**。
- そこで本研究開発では、老化とともに減少するDEL-1の生体内での機能解明を行うとともに、**生体内で安全にDEL-1を誘導できる薬剤**を開発し、老化除去薬および骨再生製剤としての展開を試みる。
- これまでに、DEL-1はマクロライド系抗菌薬が誘導することを明らかにしてきた。そこで、抗菌作用を除去したマクロライド系抗菌薬を使用した新しい骨再生剤を開発する。
- 老化に伴う組織の変化とその再生に与えるDEL-1の効果を、老齢マウス、サルを使用して解明する。本項目はAMED事業Interstellar Initiativeで行われた老化関連の予備研究成果 (AMED/NYAS共催のHealthy Longevity award(健康長寿部門)および全米医学アカデミーのCatalyst Award)に選出)が深く関わっている。本項目によりDEL-1を起点とする疾患メカニズム解明および組織修復・再生戦略につながる可能性が高い。

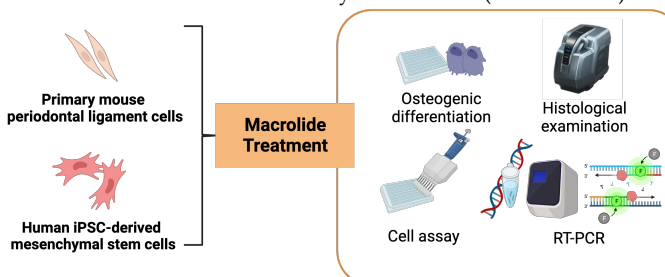


Methodology

- 14または15員環マクロライド系抗菌薬
 - 1) エリスロマイシン (ERM)
 - 2) クラリスロマイシン (CLR)
 - 3) アジスロマイシン (AZM)
- マウス: C57BL/6Ncr1 male mic, Prx1^{Cre}/Dellflox/fox, VE-Cadherin^{Cre}/Dellflox/fox, EC-Del-1-Tg, CD73KO, CD73-Ec-Del-1-Tg

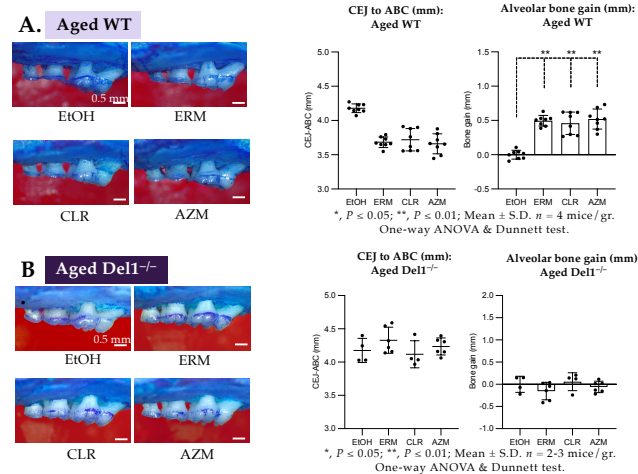


- Cell study:**
 - Primary mouse periodontal ligament cells (primary mouse PDLs)
 - Human iPSC-derived mesenchymal stem cells (human MSCs)

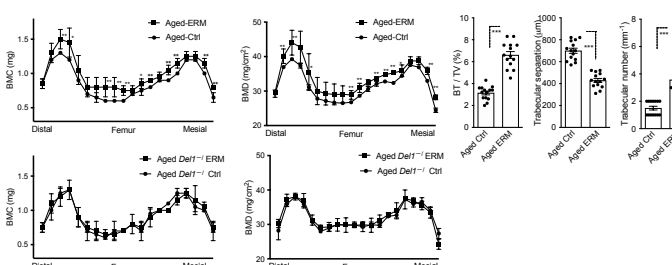
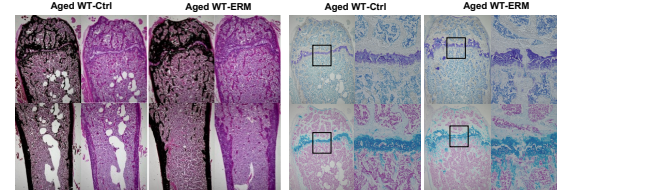


Results

(1) マクロライドの投与により、野生型の老化マウスでは歯槽骨再生が認められるが、DEL-1欠損マウスではその効果が消失した

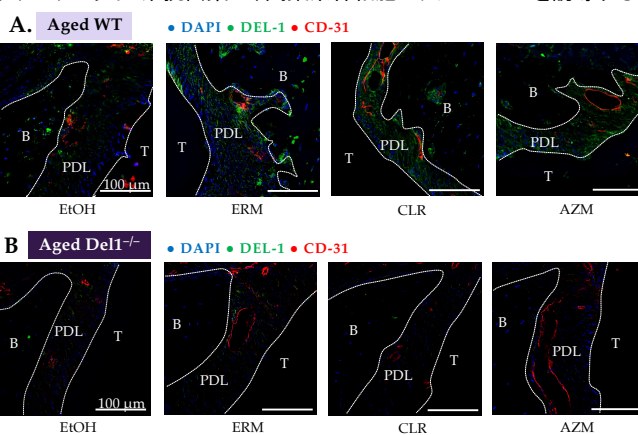


(2) エリスロマイシンの8週間にわたる連続投与(週2回)にて、老化による骨粗鬆症を改善させた

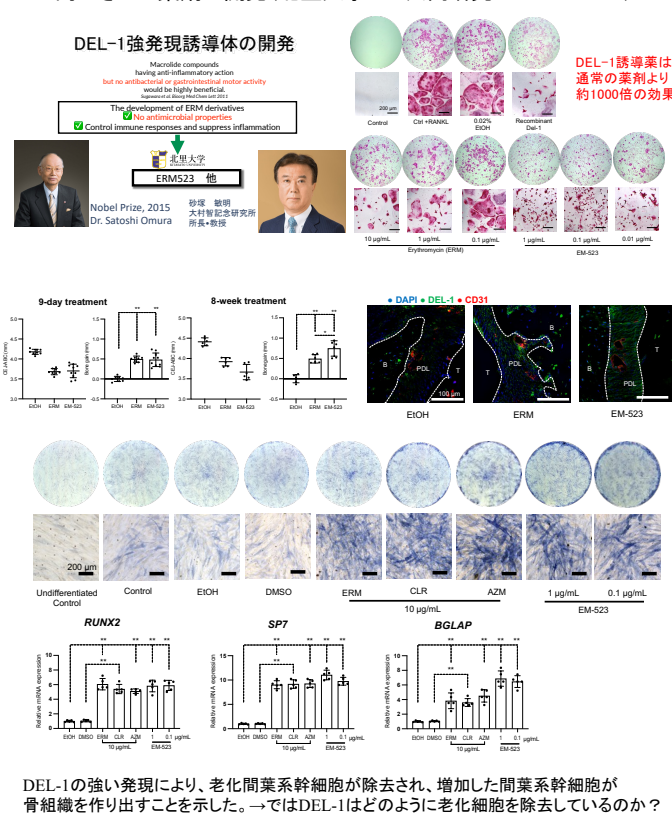


ビスフォスフォネート製剤に変わる骨吸収抑制薬剤に展開できる可能性が高い。骨吸収抑制と骨再生の両輪を兼ね揃える薬剤となる。

(3) マクロライド系抗菌薬は、間葉系幹細胞ニッチへDEL-1を誘導する

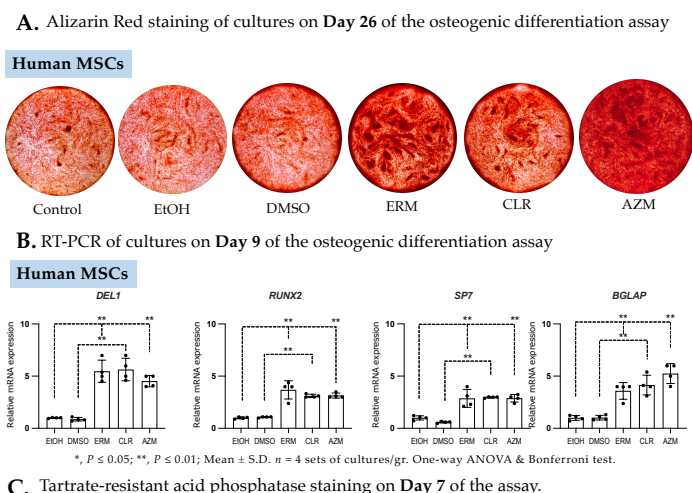


(4) マクロライド系抗菌薬の抗菌作用を除去し、さらにDEL-1誘導効果を向上させた薬剤の開発(北里大学との共同研究-AMED BINDS)

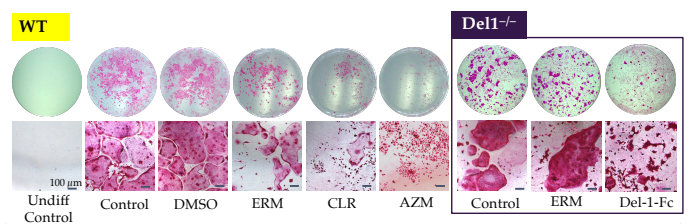


DEL-1の強い発現により、老化間葉系幹細胞が除去され、増加した間葉系幹細胞が骨組織を作り出すことを示した。→ではDEL-1はどのように老化細胞を除去しているのか?

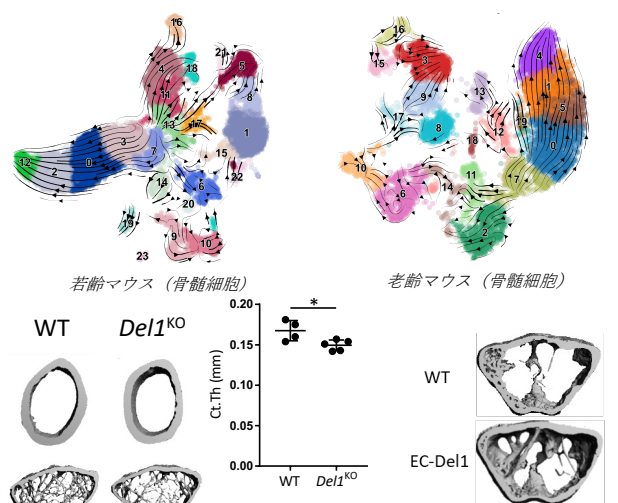
(5) マクロライド系抗菌薬は間葉系幹細胞の骨分化を促進する



C. Tartrate-resistant acid phosphatase staining on Day 7 of the assay.

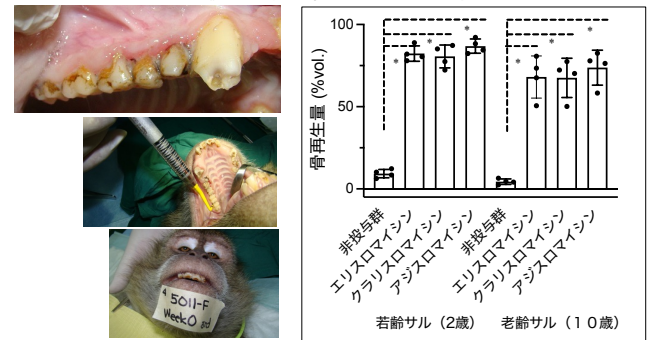


(6) EM-523により間葉系幹細胞の増加と老化間葉系幹細胞の減少 (CD73⁺細胞)、血管内皮細胞の増加が認められる



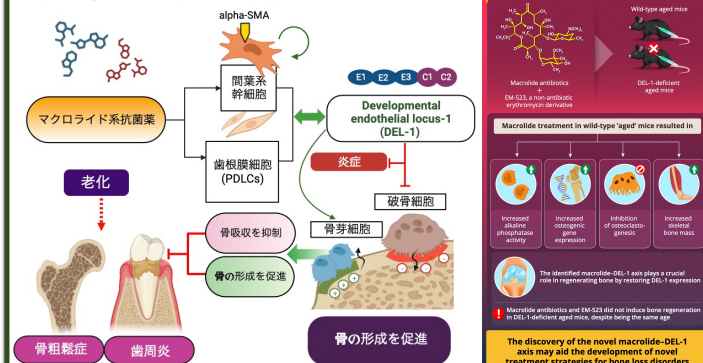
DEL-1は、ある経路を活性化することで、老化間葉系幹細胞を生体内から除去し、加えて間葉系幹細胞の増殖と骨芽細胞への分化を促進する。

(7) サルの顎骨に欠損を作成し、骨の再生を評価。予定されていた頭数を超えて174頭のサルを使用し、効果とメカニズムを検証



Conclusion

- マクロライド系抗菌薬は、DEL-1が減少した老化生体においてDEL-1を大きく誘導することが可能であった。
- DEL-1誘導により、老齢マウスで新生骨を形成し、骨の吸収および再生の両輪を可能とする新規薬剤の開発につながる。
- 老齢サルモデルでは難しい骨再生も、DEL-1誘導薬により大きな骨再生作用が認められた。
- CD73を介するDEL-1の老化細胞除去作用が明らかにしたことにより、新しい老化除去薬としての可能性が示唆された。
- 抗菌作用を除去し、さらにDEL-1誘導能を強化させた薬剤開発により、安全でかつ再生効果の高い薬剤への展開が期待される。





北海道大学
HOKKAIDO UNIVERSITY

脳出血慢性期に対する 幹細胞・足場材合剤による 機能回復を目指した探索的研究

北海道大学 脳神経外科

教授 藤村幹

講師 川堀真人

2023年度 AMED橋渡し研究プログラム

脳内出血



ある日、突然、脳の中の細い血管が破れる事で発症します

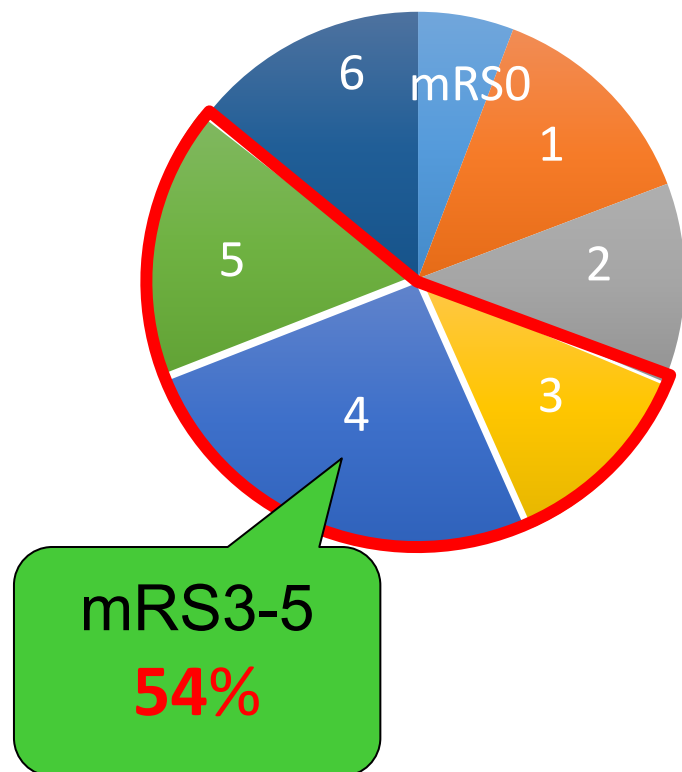
高血圧や糖尿病など長期間血管に負荷がかかる事で、破ける場合が多いです

手足の麻痺や吐き気、頭痛、意識障害などを生じ、多くは救急車で病院に搬送されます

日本国内で年間5万人が発症します

脳出血の後遺症

医療の進歩により**死亡率は15%程度**に下がりましたが、
助かった約半数の患者は杖歩行～寝たきりと重度の**後遺症**を残します



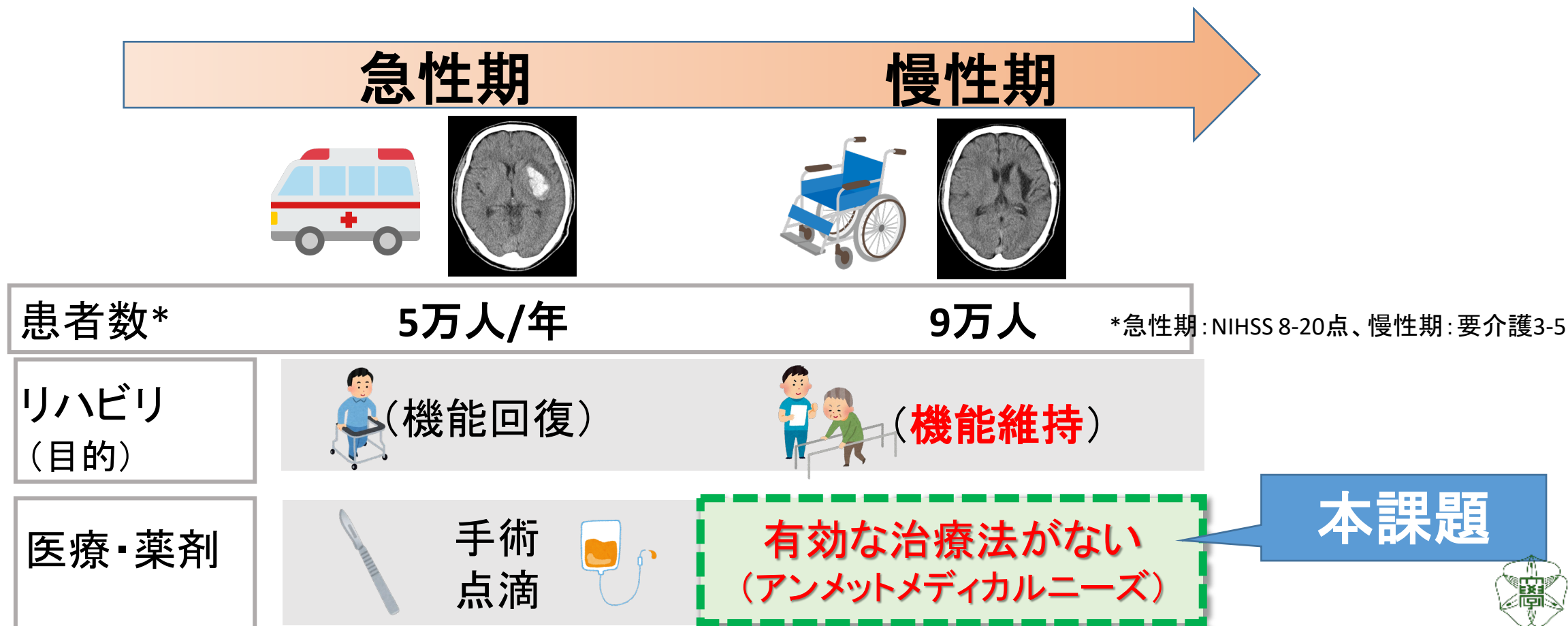
mRS

- 0: 後遺症無し
- 1: 日常生活自立
- 2: 日常生活介助
- 3: 杖歩行
- 4: 車いす
- 5: ベッド上
- 6: 死亡



脳出血の治療法

脳出血は発症直後には点滴等による後遺症の軽減治療法がありますが、時間が経った(6か月～)患者さんへの麻痺を治す治療法はありません。

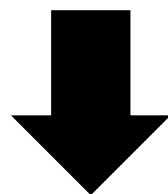


本課題

脳出血の治療法

脳出血慢性期

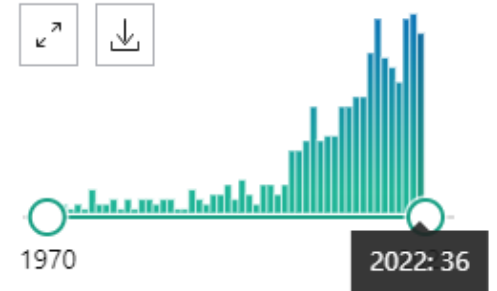
- 有効な治療法はリハビリ(維持目的)のみ
- 要介護9万人
- 1兆円のコスト(医療・介護・離職等)



麻痺を改善させる治療法の開発が強く望まれている
再生医療の可能性

世界で行われている臨床研究

基礎研究は非常に多く存在するが、
臨床研究は世界でも少ない

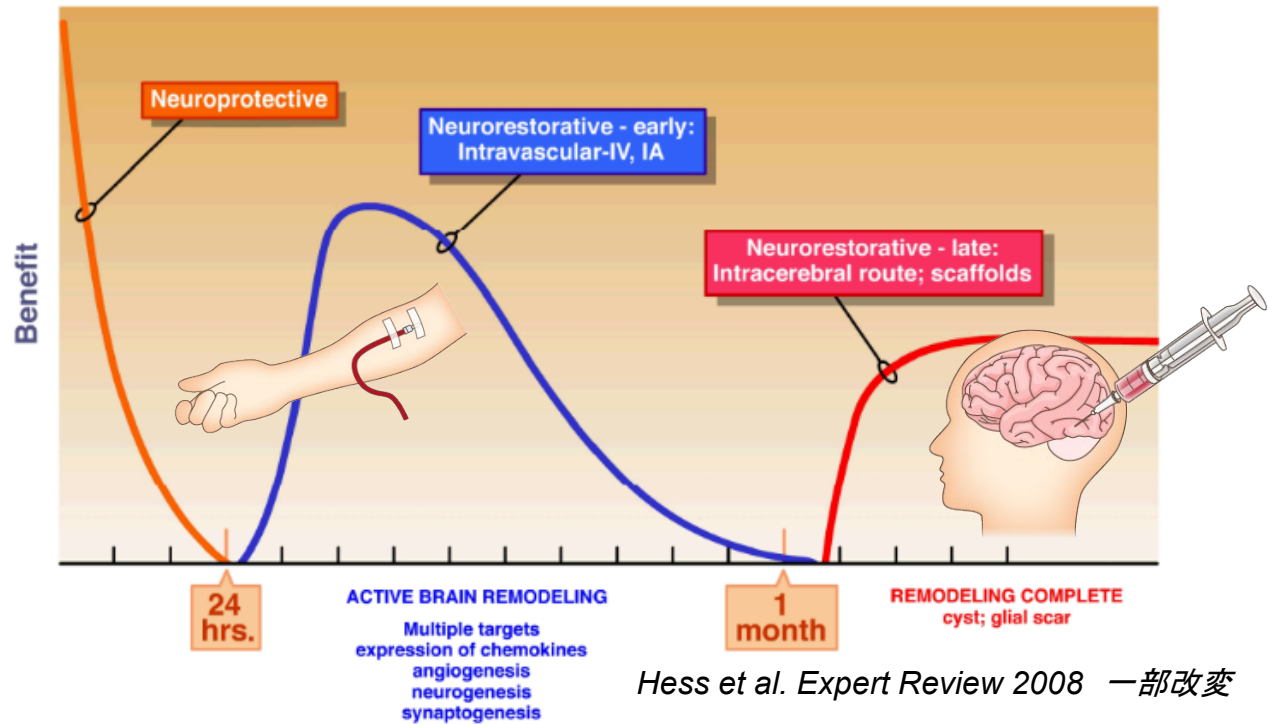


国	発表年	細胞種類	投与方法	患者時期		結果
キューバ	2009	自家単核球*	脳内	6-8年	2名	安全性評価
インド	2011	自家単核球	静脈注射	1年	2名	安全性評価
インド	2014	自家単核球	髄液内注射	0.5-12年	10名	安全性評価
中国	2017	自家骨髄MSC	静脈	1年以上	5名	機能改善あり

*MSCの元になる培養前の細胞



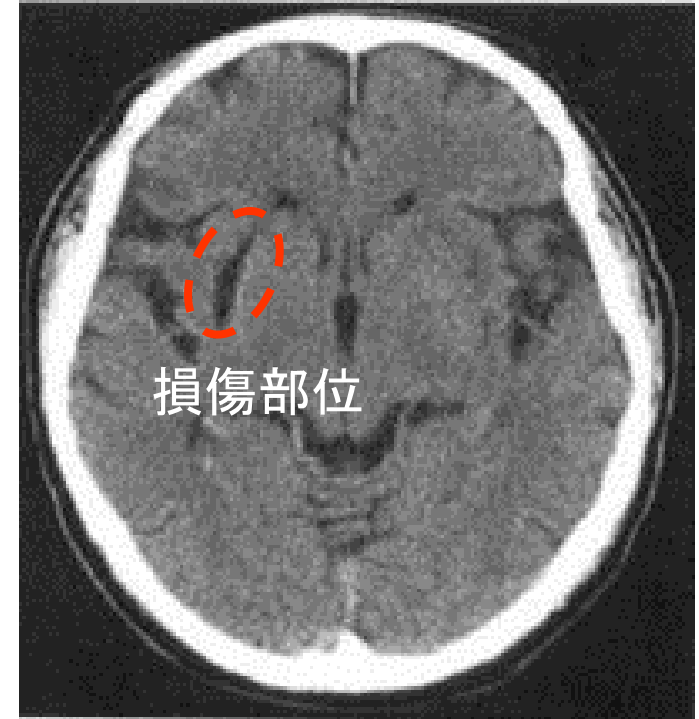
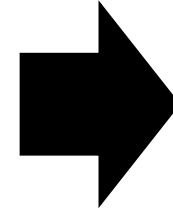
効果的な幹細胞の投与方法



点滴投与が良い

脳内投与が良い

慢性期は静脈投与と比較し
脳内投与の方が効果が期待できる。



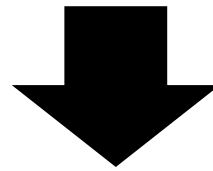
脳内のどこが最適か？
損傷周囲？
損傷内部？



幹細胞製剤の改良

	メリット	デメリット
損傷周囲	高い生着率	損傷部位との距離 新たな脳損傷
損傷内部	直接損傷部位に到達	低生着率のリスク

直接損傷部位に到達し、
高い生着・生存率をもたらす製品の開発

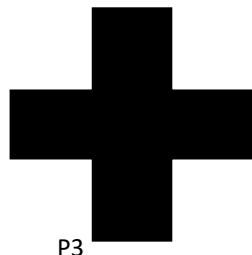


幹細胞(MSC)は周辺組織と接着する事で、
細胞の安定性を確保し、細胞死(Anoikis)を防いでいる

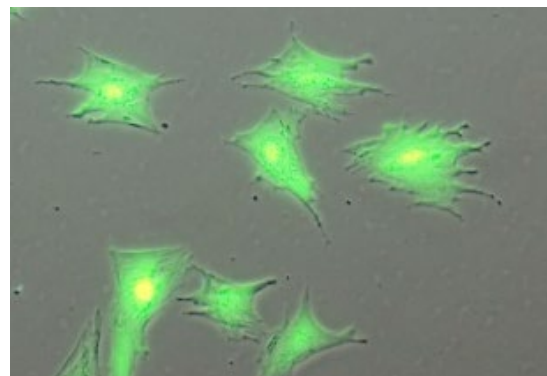
接着因子と合剤化する事でMSCを性能向上させられる？



足場材(μピース)との合剤化

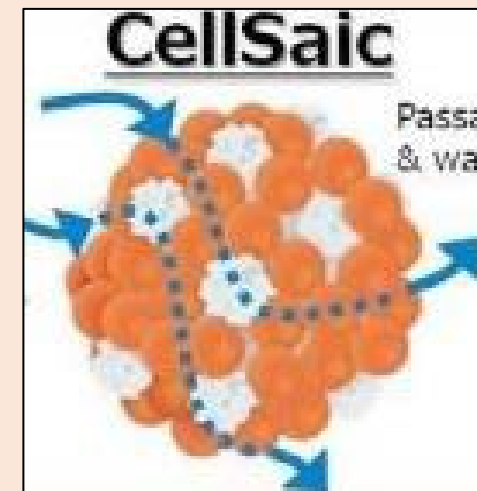


P3



マイクロピース*(富士フイルム)

MSC(北大 & RAINBOW社)



- ・生存率向上
- ・栄養因子分泌力向上

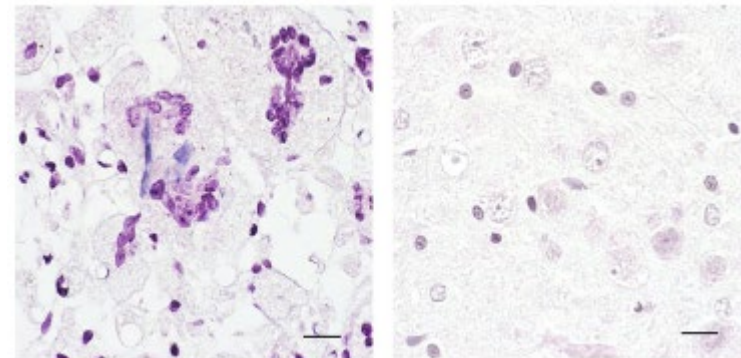
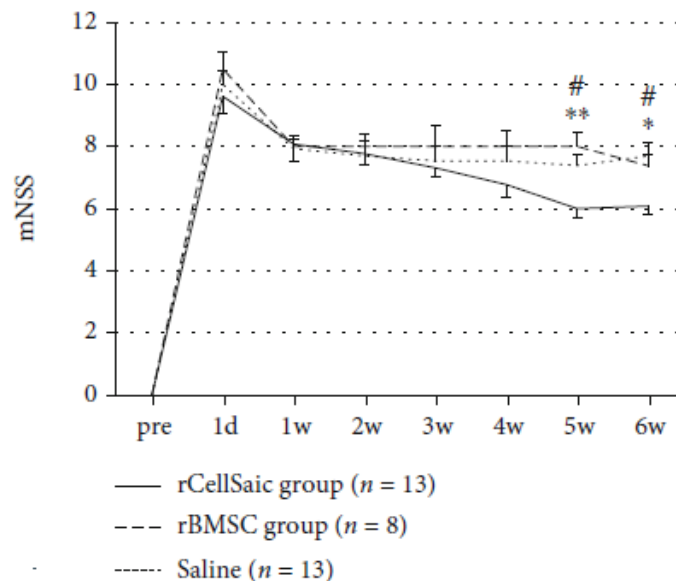
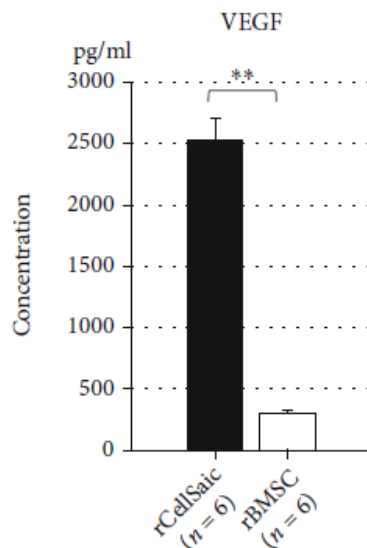
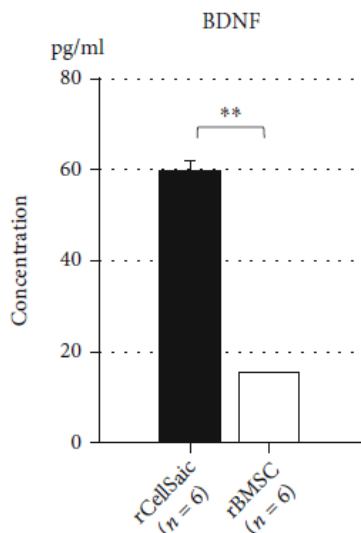


脳出血の治療に最適

*ヒト1型コラーゲン様リコンビナントペプチド



動物実験での効果



合剤化する事で安定し
より多くの栄養因子を分泌

合剤化製品は
MSC単独より麻痺を改善

合剤化製品は
脳内生着も良好

動物モデルにおいて機能改善を確認

医師主導治験の開始(2023年12月)



北海道大学病院
HOKKAIDO UNIVERSITY HOSPITAL

北海道大学病院
URL: <http://www.huhp.hokudai.ac.jp>



RAINBOW INC.

株式会社 RAINBOW
URL: <https://rainbowinc.co.jp/>

慢性期脳出血患者を対象とした

自家骨髄幹細胞・足場材合材の脳内移植法

(医師主導治験) 開始のお知らせ

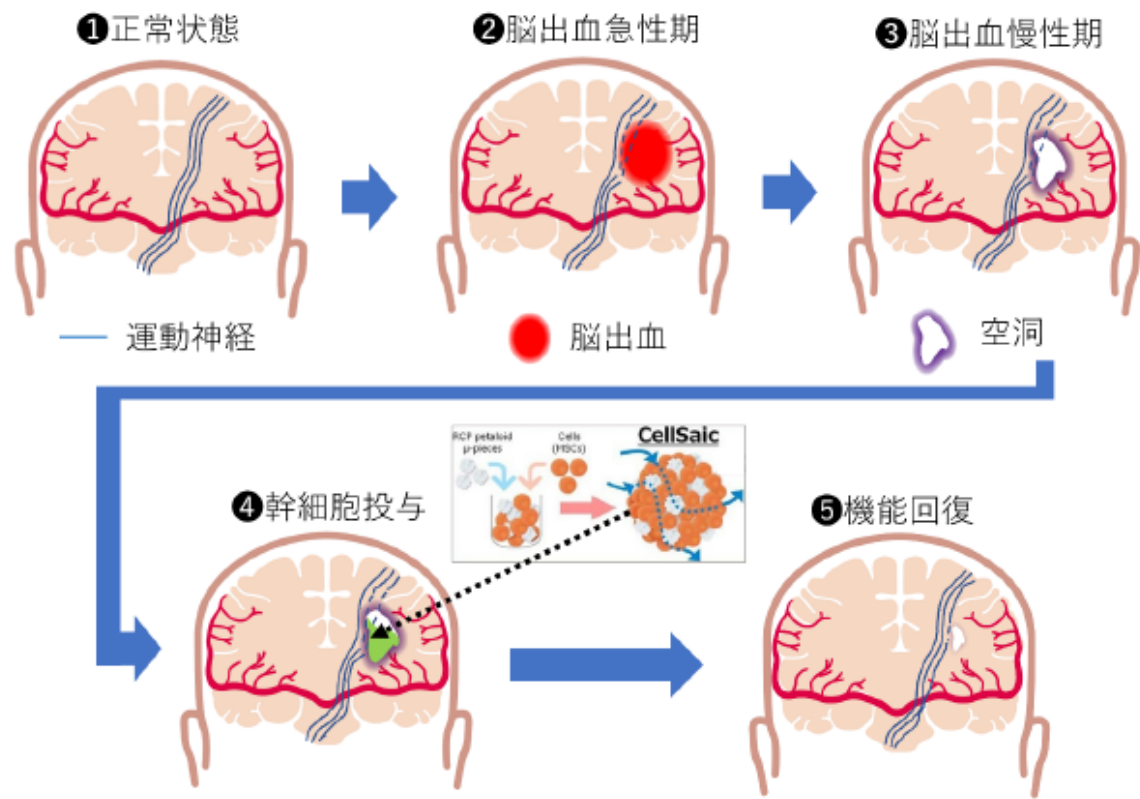
2023/12/1
概要

日本で初めての脳出血慢性期患者に対する幹細胞の脳内投与の臨床研究を開始します。
脳出血後1年以上経過し麻痺を有する患者8名を対象としています。患者本人から骨髄液を採取し、間葉系幹細胞を分離・培養を行った後に、足場材と組み合わせて幹細胞製剤 (HUFF-01) を作成します。これを脳内に直接投与し、安全性および麻痺の回復を評価します。

本治験のポイント

- 北海道大学病院脳神経外科 (教授: 藤村幹) において脳出血慢性期患者に対する幹細胞を用いた新たな治療法の医師主導治験を開始します。
- 幹細胞と足場材を組み合わせた製品 (HUFF-01) を脳内に直接投与することで麻痺などの軽減を目指します。
- 本研究の特徴として以下の点が挙げられます。
 - ① 患者本人から取得した幹細胞を用いる事で拒絶反応を避け長期的治療効果が見込める事
 - ② 足場材合材と併せる事で幹細胞の生存率などがより向上し、効果が高くなった事、
 - ③ 脳ナビゲーションシステムと定位手術機器を用いる事でより安全な移植手術が可能なる事
- 脳出血慢性期患者さんに対して足場材合材を用いた自家幹細胞の脳内移植法は世界初です。
- 本治験は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 「再生医療実用化研究事業: 課題管理番号 JP23bk0104134」 「橋渡し拠点事業: 課題管理番号 JP23ym0126122」 の支援を受けて行われています。また本研究には北海道大学発スタートアップの株式会社 RAINBOW および富士フィルム株式会社の技術が用いられています。
- 北大病院で入院・手術を予定しています。対象となる患者様は12月中に必要な書類をかかりつけの先生に準備してもらってください。詳細は北海道大学脳神経外科ホームページ (neurosurgery.hokudai.jp) および治験責任医師川堀真人ホームページ (kawabori-neurosurgery.com) に記載してあります。

本治験のコンセプト



臨床試験&その先へ



進行中



製造・品質

非臨床安全性

臨床プロトコール



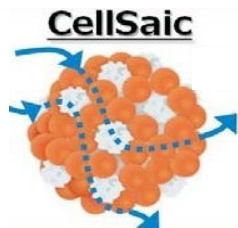
第1相医師主導治験
北海道大学病院



第2相治験(企業導出)
富士フイルム/RAINBOW社

2026/4

2030/4



再生医療等製品として上市

再生医療実用化
研究事業



橋渡し研究プロ
グラム

臨床試験&その先へ



期待される科学的成果

- “幹細胞”を超える“幹細胞製剤”を日本から



期待される社会的成果

- 麻痺改善による大幅な社会保障費の削減



新たな産業構造

- 大学/大学発ベンチャー/大企業による
“産-学-ベン”を基軸とする新たな産業の創出

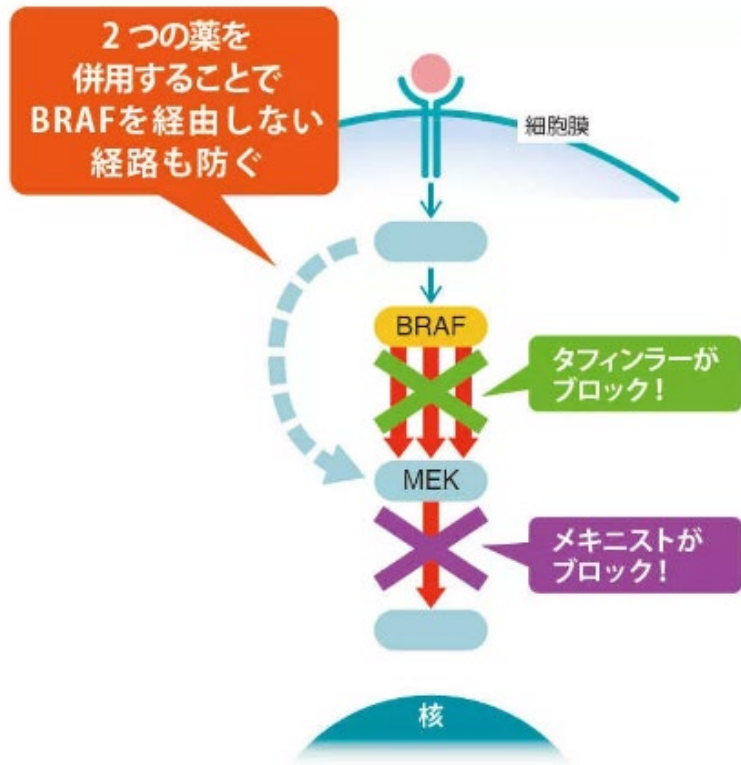
***BRAF* V600 変異陽性局所進行・転移性 小児固形腫瘍に対するダブラフェニブ・ トラメチニブの第II相試験**

B-AMBITIOUS試験

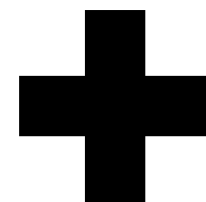
(Phase II clinical trial of dabrafenib and trametinib for unresectable pediatric solid tumors with BRAF V600 mutation)

北海道大学病院がん遺伝子診断部
木下 一郎

研究薬について



ダブラフェニブ
(*BRAF*阻害薬)



トラメチニブ
(*MEK*阻害薬)

- 研究開始時点
日本では「悪性黒色腫」と「非小細胞肺癌」で承認
国内にある剤型はダブラフェニブカプセルとトラメチニブ錠
- 2023年11月
「標準的な治療が困難な*BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍（結腸・直腸癌を除く）」が承認
- ダブラフェニブカプセル、トラメチニブ錠の内服が困難な児、規定の体重以下の児はダブラフェニブ分散錠とトラメチニブ経口液を輸入して投与する。

開発の経緯

- ダブラフェニブ・トラメチニブは*BRAF* V600E陽性悪性 黒色腫に対する国際共同試験(2013年1月ー)で有効性が報告され、FDA、PMDAで承認
- 非小細胞肺癌、甲状腺未分化癌での有効性が報告され、FDAで承認(日本では非小細胞肺癌のみ)。
- *BRAF* V600変異陽性小児固形腫瘍のX2101試験 (NCT02124772) 低悪性度神経膠腫コホートで、objective response rate 25%, disease control rate 88.9%であったことと、成人固形腫瘍のバスケット試験の結果をあわせて、FDAで6歳以上のすべての固形腫瘍で承認 (2022年6月)
- G2201試験(NCT02684058)の結果に基づき、FDAで1歳以上の低悪性度神経膠腫で承認(2023年3月)
- 日本では、「標準的な治療が困難な*BRAF* 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く)」として、2023年11月に効能が追加された

NCT02124772

BRAF V600-Mutant LGG,* Dabrafenib + Trametinib
(n = 36)

Response	Independent Review (RANO 2017 ⁹)	Investigator Assessment
Best overall response, No. (%)		
CR	0	3 (8.3)
PR	9 (25.0)	16 (44.4)
SD	23 (63.9)	15 (41.7)
PD	3 (8.3)	1 (2.8)
Unknown	1 (2.8)	1 (2.8)
Missing	0	0
ORR, % (95% CI)	25.0 (12.1 to 42.2)	52.8 (35.5 to 69.6)
CBR, % (95% CI)	88.9 (73.9 to 96.9)	94.4 (81.3 to 99.3)
DOR, months, median (95% CI)	33.6 (11.2 to NR)	NR (20.0 to NR)
24-Month rate, % (95% CI)	80 (30 to 100)	80 (50 to 90)
PFS, months, median (95% CI)	36.9 (36.0 to NR)	NR (NR to NR)
24-Month rate, % (95% CI)	80 (70 to 90)	80 (60 to 90)

J Clin Oncol. 2023 Jan 20;41(3):664-674.

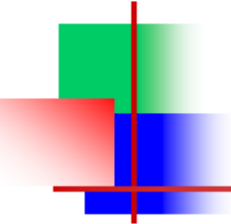
Dabrafenib plus Trametinib in Pediatric Glioma with *BRAF* V600 Mutations

NCT02684058

Table 2. Tumor Response.*

Variable	Dabrafenib plus Trametinib (N = 73)	Chemotherapy (N = 37)	Odds Ratio (95% CI) [†]	Risk Ratio (95% CI) [†]	P Value [‡]
Overall response: complete or partial					
No. of patients (%)	34 (47)	4 (11)	7.19 (2.30–22.40)	4.11 (1.70–11.20)	<0.001
95% CI — %	35–59	3–25			
Type of response — no. (%)					
Complete	2 (3)	1 (3)	—	—	
Partial	32 (44)	3 (8)	—	—	
Stable disease [§]	30 (41)	15 (41)	—	—	
Progressive disease (%)	8 (11)	12 (32)	—	—	
Unknown	1 (1)	6 (16)	—	—	
Clinical benefit: complete or partial response or stable disease for ≥24 wk ^{¶¶}					
No. of patients — no. (%)	63 (86)	17 (46)	7.41 (2.90–18.80)	3.88 (1.30–2.70)	<0.001
95% CI — %	76–93	30–63			
Duration of overall response					
Disease progression or death in patients with response — no. (%)	10 (29)	2 (50)	—	—	
Median duration of response (95% CI) — mo	20.3 (12.0–NE)	NE (6.6–NE)	—	—	
Patients with continuing response — % (95% CI)			—	—	
At 6 mo	86 (66–94)	100 (100–100)			
At 12 mo	70 (46–85)	50 (6–85)			

N Engl J Med. 2023 Sep 21;389(12):1108–1120.



試験の目的

- 標準治療のない，または治療抵抗性の*BRAF V600* 変異陽性の局所進行・転移性小児固形腫瘍に対するダブラフェニブ・トラメチニブの有効性と安全性を検討する
 - 将来的に保険適用につなげるためのデータ、科学的根拠を集積する（患者申出療養制度で実施）
- 最終的な目的はPMDAで薬事承認につなげること。
（治験と同様の安全性評価を行う）

患者申出療養制度における 薬事承認申請までのロードマップ

2023.11
承認

国際臨床試験（現在、参加可能である小児対象試験はない）

NCT02124772 (completed) : International phase I/IIa, non-RCT
対象：1ヶ月～17歳の悪性腫瘍、叢状神経線維腫

NCT02684058 (active, not recruiting) : International phase II, RCT
対象：12ヶ月～17歳の神経膠腫

FDA・EMA承認
6歳以上のBRAF V600E
変異陽性固形腫瘍全般

開発及び薬事承認状況
（新規試験等含む）

国内薬事承認
（効果効能の追加）
BRAF V600変異陽性の
小児固形腫瘍全般
（※体重26kg以上）

対象疾患や
年齢等の変更

有効性が認められなかった場合

開発中止

患者申出療養

BRAF V600 変異陽性局所進行・転移性小児固形腫瘍に対するダブラフェニブ・トラメチニブの第II相試験

- 試験デザイン：非盲検単群単施設試験
- 対象：1歳～15歳のBRAF V600 変異陽性局所進行・転移性小児固形腫瘍
選択基準 遺伝子パネル検査によりBRAF V600変異陽性と判明しているなど
除外基準 RASの活性化変異を有する悪性腫瘍又はBRAF-KIAA1549などのBRAF融合を伴う悪性腫瘍の既往があるなど
- 目的：ダブラフェニブ・トラメチニブの有効性及び安全性の評価
- 主要評価項目：測定可能病変を有する患者の治療開始後24週までの確定したRECIST version1.1に基づく奏効率
- 期間：患者申出療養制度承認後～2027年3月31日
- 研究対象者数：測定可能病変を有する者18名、測定可能病変を有さない者0-10名
- 予想される有害事象：QT延長、皮疹など

患者申出療養
の計画変更

医師主導治験
の立案

未承認薬・
適応外薬検討会議
（学会連携）

患者申出療養
の取り下げ

安全性上の問題等で継続が
不適切と判断された場合

国内薬事承認（効果効能の追加）
1歳～15歳のBRAF V600変異陽性の
小児固形腫瘍全般

診療ガイドライン：国内記載無し。NCCNガイドライン（version 2. 2023）では、BRAF V600変異陽性の小児中枢神経腫瘍に対し、ダブラフェニブ・トラメチニブ、またはベムラフェニブをcategory 2Aで推奨（臨床試験に参加しないことを選択した場合）。
組み入れ可能な治験：国内実施医療機関無し。

試験デザインについて

患者申出療養としては、選択基準に以下を追加

- 体重26kg未満、または体重26kg以上でダブラフェニブカプセルとトラメチニブ錠が経口投与できない

◆対象と目的

- BRAF V600E変異陽性の切除不能かつ標準治療に抵抗性の1才から15才の小児固形腫瘍
- ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性と安全性を評価する。

◆投与方法と評価スケジュール

- 年齢および体重に基づく用量で、ダブラフェニブを1日2回、トラメチニブを1日1回経口投与する。錠剤やカプセルが内服できない児には経口液と分散錠を輸入し投与する。
- 安全性の評価は5週目まで週1回、以降8週目からは8週に1回。有効性の評価は24週目まで8週に1回、以降24週からは16週に一回。



<安全性評価> <安全性評価、有効性評価8週毎(24週以降の有効性評価は16週毎)>

◆主要評価項目:測定可能病変を有する患者の治療開始後24週までの確定したRECIST version1.1に基づく奏効率

◆副次評価項目:測定可能病変を有する患者の継続投与に伴う確定したRECIST version1.1に基づく奏効率、無増悪生存期間(PFS)、生存期間(OS)、腫瘍測定の径和(sum of diameters)の最良パーセント変化、有害事象等

◆症例登録予定:測定可能病変を有する患者18名、測定可能病変を有さない患者0-10名

登録期間:患者申出療養制度承認後から2026年3月31日まで、実施期間:2027年3月31日まで

本治験の実施体制

北海道大学病院

ノバルティスファーマ
株式会社

研究薬提供



研究データ



研究責任医師 木下一郎
研究事務局 山口秀
薬剤部

支援



医療・ヘルスサイエンス開発機構
臨床開発推進部門
医療・ヘルスサイエンス開発機構
品質管理部門
医療・ヘルスサイエンス開発機構
データマネジメント部門
統計解析部門

効果・安全性評価委員会

旭川医科大学脳神経外科学講座 教授 木下学

大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科 山崎夏維

北海道大学病院腫瘍内科 診療准教授 清水康

全体の登録患者推移





広島大学

橋渡し研究プログラム

23ym0126040h0003

悪性胸膜中皮腫を対象とした核酸医薬MIRX002の医師主導治験

広島大学・副学長（産学連携担当）
大学院医系科学研究科・細胞分子生物学研究室 教授
田原 栄俊



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development



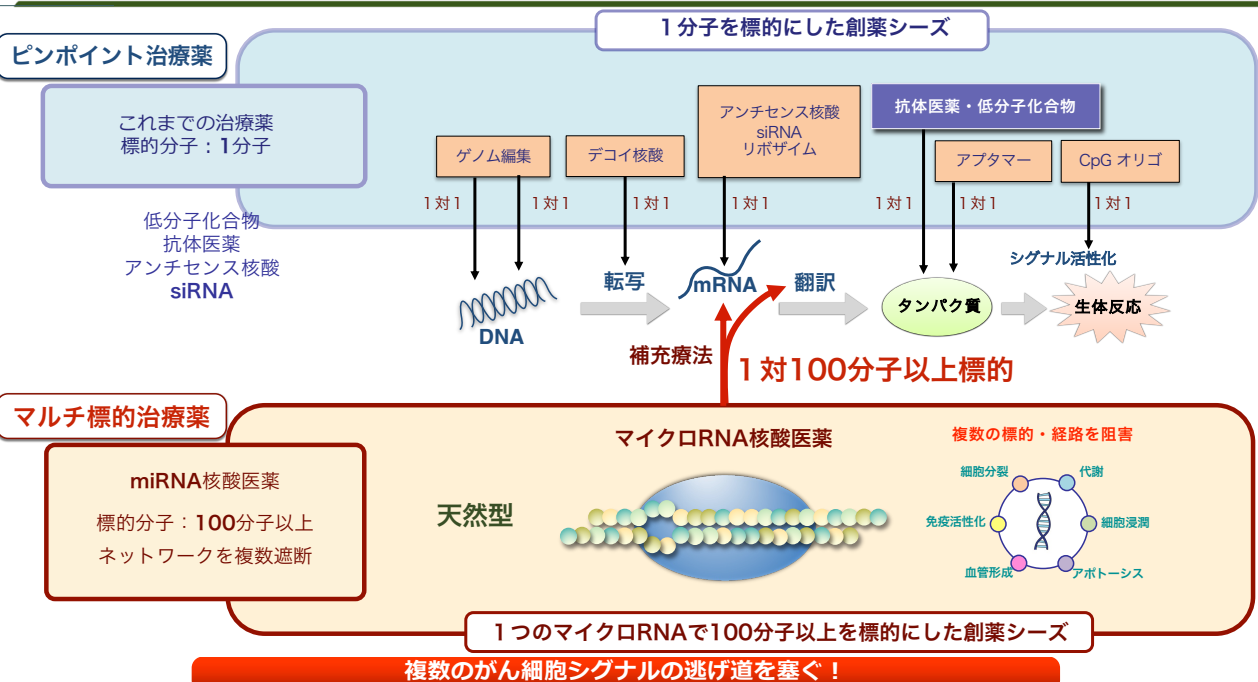
北海道大学
HOKKAIDO UNIVERSITY



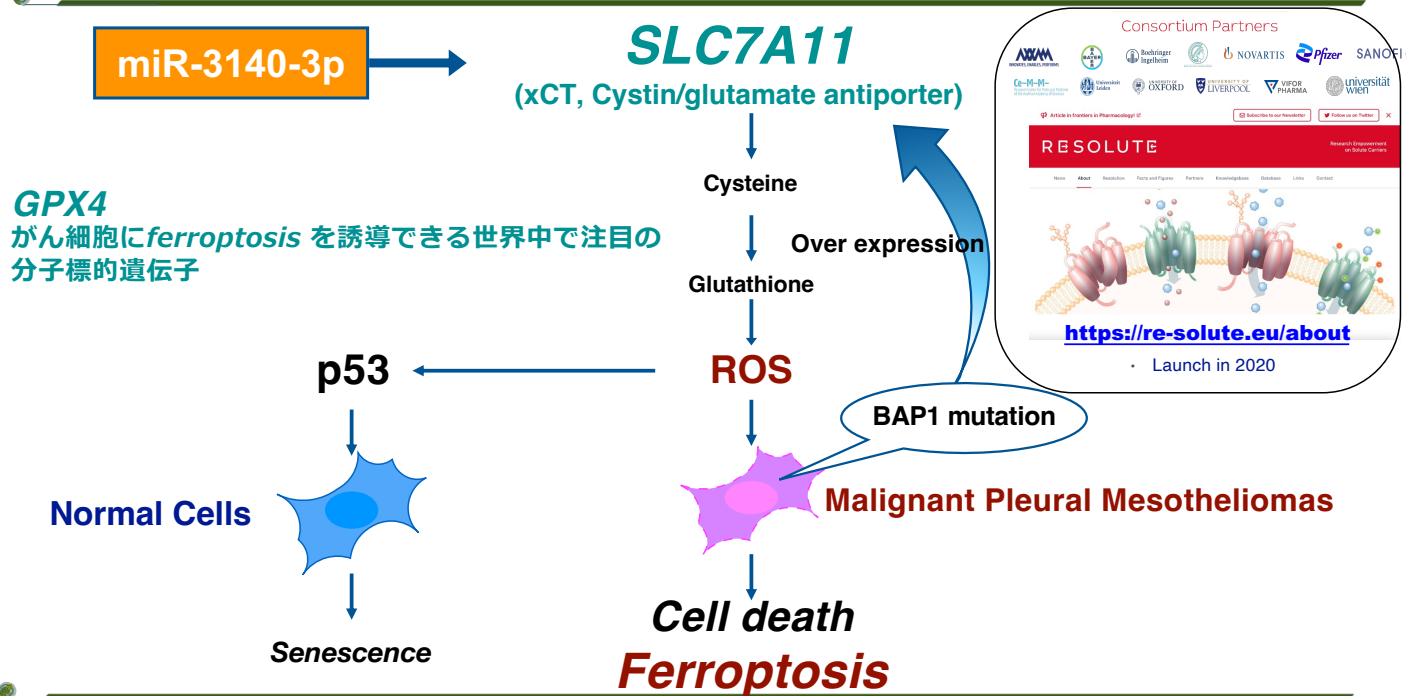
広島大学

1

マイクロRNA核酸医薬は**マルチ標的治療薬**として機能し、複数のシグナルを遮断できる有望な治療薬になる



MIRX002の抗腫瘍作用機序は、世界的に注目される遺伝子を標的にしている



Copyright © 2022, Hiroshima university All Rights Reserved

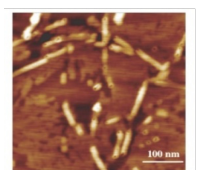
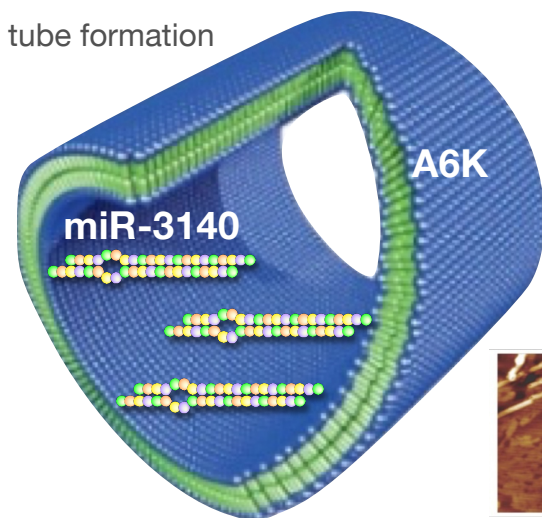
MIRX002(エムアイアールエックス ゼロゼロ二) は、マイクロRNA・miR-3140-3pとA6Kの混合物

基礎研究から誕生した広島大学初のヒトに投与された創薬シーズ

希少病医薬品指定めざす

MIRX002

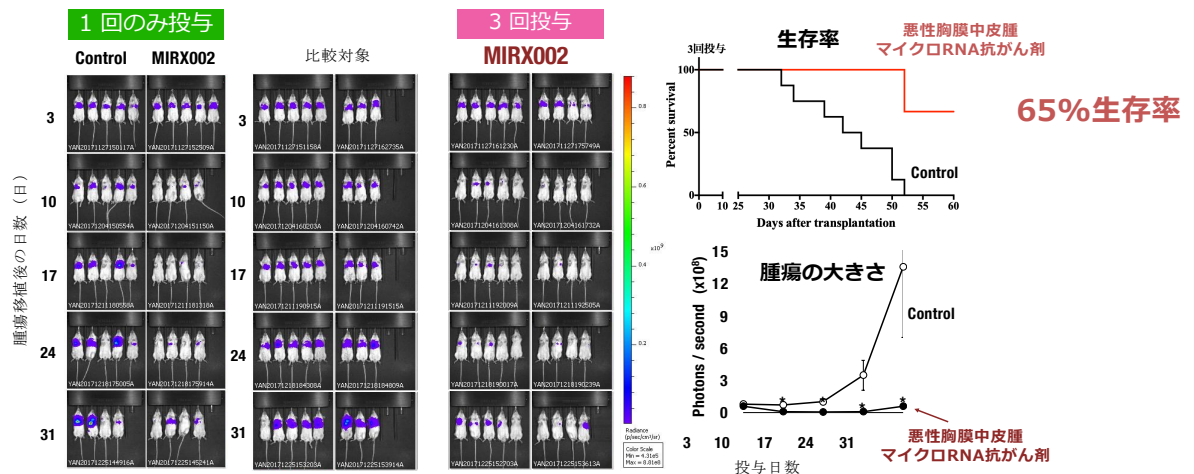
Nano tube formation



ヒト臨床応用済み

MIRX002は、悪性胸膜中皮腫モデルマウスの腫瘍増殖を顕著に抑制し延命させる

非臨床有効性POC：顕著な腫瘍抑制効果と生存率増加



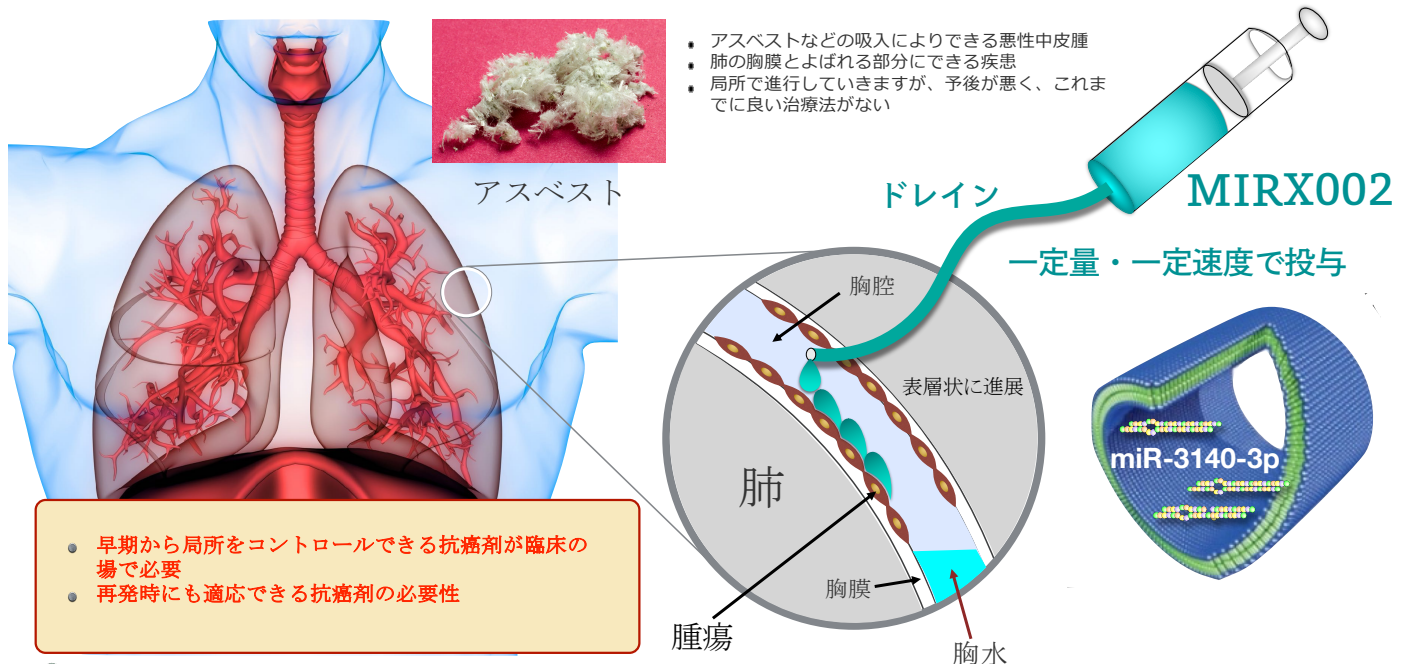
MIRX002は1週間に3回の投与で腫瘍増殖が抑制され、3週間その効果が持続する抗がん剤
さらに、1週間に1回の投与 (Day3) のみでも3回投与と同等の顕著な抑制効果が得られた

正常細胞、正常臓器への影響、体重への影響は少ない

7

Copyright © 2021, Hiroshima university All Rights Reserved

MIRX002の胸腔鏡ドレインを用いた悪性胸膜中皮腫への投与



8

Copyright © 2021, Hiroshima university All Rights Reserved

Clinicaltrial.govをもとに作成

日本の核酸医薬を牽引することで、日本の医療分野の進展に貢献
グローバルでの日本のプレゼンスを加速化



MIRX002-01試験（単回投与）の Protokol 骨子

ポイント

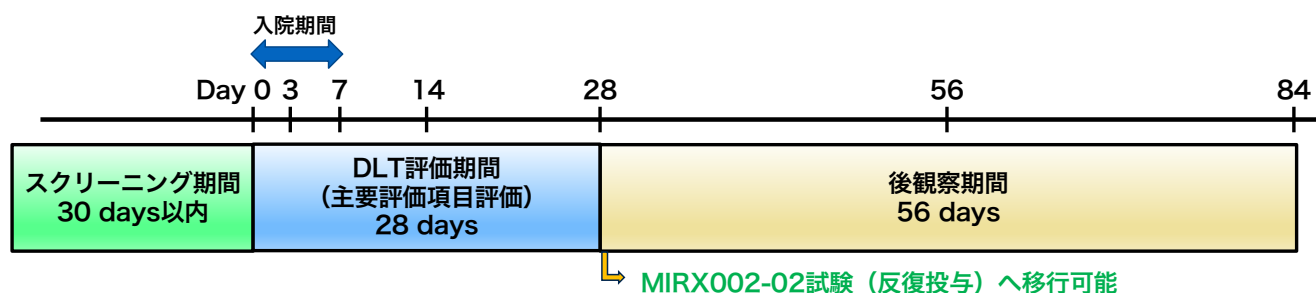
- ・ 単回投与での安全性と忍容性の評価（主要評価）
- ・ 腫瘍縮小の評価（副次評価）
- ・ 最小9例、最大18症例に投与予定
- ・ 胸腔内への局所投与（一定速度、一定容量）

対象疾患	悪性胸膜中皮腫		
主評価項目（忍容性）	治験薬の単回投与における以下の用量制限毒性（DLT）定義に基づく安全性および忍容性の評価（主観察期間28日間）		
副次評価項目	① 治験薬の単回投与におけるDLT以外の有害事象の発現頻度 ② 腫瘍縮小の評価		
症例数	最小9例、最大18症例		
投与経路	局所麻酔を施行後、必要に応じてCT ガイド下にて、胸腔内へカテーテルを挿入する。胸腔内に投与した治験薬が十分に循環できるように投与する。		
投与量	用量レベル	合計量	miR-3140-3p
	レベル1	180 mL	6 mg/body
	レベル2	180 mL	18 mg/body
	レベル3	180 mL	54 mg/body

11

Copyright © 2022, Hiroshima university All Rights Reserved

MIRX002-01試験（単回投与）の試験デザイン



単回投与、用量漸増試験

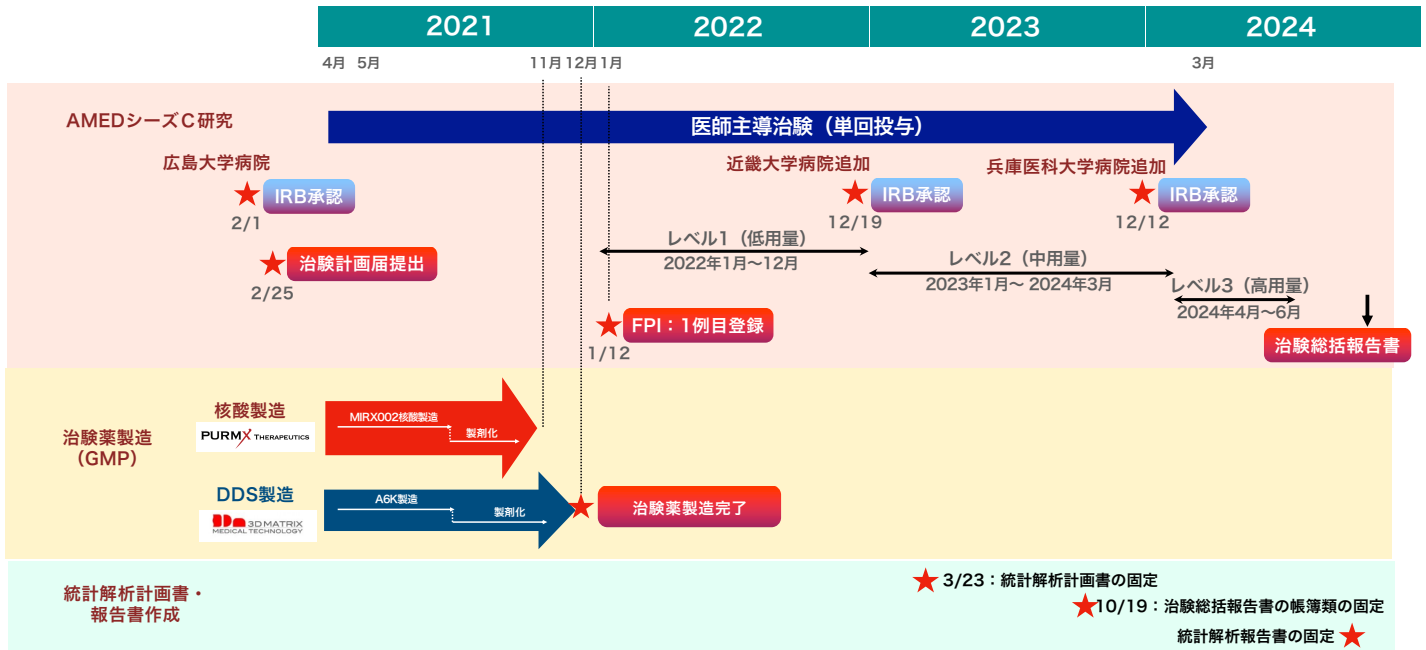
- DLTが1/3例で認められた場合は、同じ投与量レベルへ3例追加する
- DLTが認められた場合/投与量レベルを増量する場合は、効果安全性評価委員会で審議を行う



12

Copyright © 2022, Hiroshima university All Rights Reserved

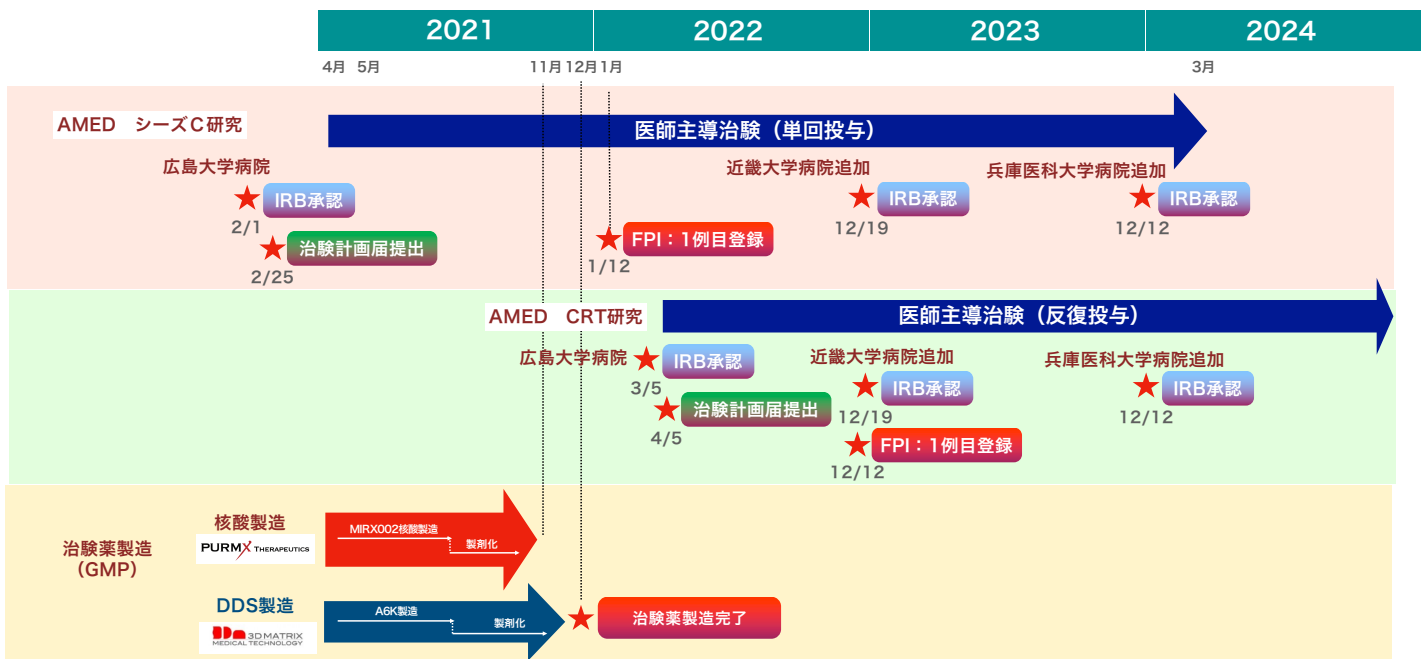
MIRX002-01 試験の開発タイムライン



13

Copyright © 2021. Hiroshima university All Rights Reserved

MIRX002の開発タイムライン（全体像）



14

Copyright © 2021. Hiroshima university All Rights Reserved

連絡先

北海道大学病院
医療・ヘルスサイエンス研究開発機構
プロモーションユニット
臨床研究開発センター
磯江敏幸

〒060-8648
北海道札幌市北区北十四条西5丁目
Tel. 011-706-6898