

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：重症心筋症患者の生命予後改善・人工心臓離脱を目指した新規オキシム誘導体徐放性製剤による体内誘導型再生治療法の開発と実践
2. 研究開発代表者： 宮川 繁（国立大学法人大阪大学）
3. 研究開発の成果

重症虚血性心筋症（ICM）の5年生存率は60%であり、重症拡張型心筋症（DCM）の1年死亡率は75%である。これらの根本治療は心臓移植であるが、ドナーの絶対的不足状態は変わらない。心臓移植適応患者には、待機的治療として補助人工心臓（LVAD）が施行されるが、合併症（脳梗塞等）の危険性も高い。生命予後改善・人工心臓離脱を目指した心臓再生療法の開発は喫緊の課題である。

LVAD、心臓移植、及び細胞療法に代わり、治療効果が高く、細胞培養を不要とする体内誘導型再生治療剤として、汎用性、経済性および緊急使用可能な心血管・心筋再生療法剤を開発し、画期的心不全治療剤として臨床の現場で汎用されることを目的とする。

オキシム誘導体（ONO-1301）は、TXA₂合成酵素阻害作用を有する選択的プロスタグランジンIP受容体作動薬として小野薬品により経口抗血栓剤として開発されたが、副作用（血管拡張作用、下痢等）との乖離が少ないことにより開発が中止されていた。今回、ONO-1301が各種細胞に作用して、低濃度で各種体内再生因子（HGF、VEGF、SDF-1等）を誘導することを発見し、これらの作用により血管新生、抗アポトーシス、抗線維化、幹細胞分化誘導作用、リバーシリモデリング作用等を示すことから、新しい適応症を見出した。また、生体分解性ポリマーにONO-1301を内包した4週間徐放性製剤（YS-1402）を新しく作製し、疾患局所投与（DDS）法を開発した（ドラッグリポジショニング）。本研究は、再生創薬として心血管・心筋再生療法を目指す。

2015年度、及び2016年度は、治験1として、冠動脈バイパス手術を施行するICM患者に心臓貼付投与し、安全性・忍容性を確認し、引き続き心機能改善効果を検証する並行群間用量漸増試験（P-I/IIa）を実施する。即ち、治験1は、ICM患者にて開始用量（1群）投与後6週間までの血中動態、症状観察により安全性を確認する。これらの結果により安全性が確認出来れば、次用量（2群）に増量して、同様に投与後6週間までの血中動態、症状観察により安全性を確認する。2017（最終）年度は、さらに安全性が確認出来れば、最高用量（3群）に増量し、同様に安全性を確認する（P-I試験）。各群については、その後引き続き各群計6ヶ月まで観察を行い、有効性、安全性について確認を行う並行群間用量漸増試験（P-IIa）を実施する。1群8例（2例プラセボ、6例実薬）、3用量で実施する。また、2017年度は、治験2としてICMでのP-I試験で安全性が確認された最大安全量を用いて、DCM患者のLVAD装着時に同様に本剤を心臓貼付投与し、DCM患者での安全性・忍容性の確認と心機能改善効果を検証（P-IIa）し、LVAD離脱（**bridge to recovery**）の可能性を検証する。8例（2例プラセボ、6例実薬）、1群実施予定。現在、治験1の1群（8例）のエントリーが終了し、術後の安全性及び有効性について確認中である。

その後、2018年～2020年、ICM及びDCMで企業治験（P-IIb/III；小野薬品）を実施し、2021年薬事申請を行う予定。

また、これらの心筋症においては、早期治療介入、及び術後再発予防として長期維持治療が必要となる。開胸を必要としない、汎用性ある投与方法として、YS-1402の間歇皮下又は間歇筋注投与、及び新規ONO-1301徐放性経口製剤の反復経口投与は有効である。また、疾患局所集積性ある新規製剤検討も実施中である。これらの投与方法に関するP-I試験開始を促進することにより、P-IIa試験として、心筋症に対する長期治療が可能となる。

本製剤は体内再生因子誘導治療剤として、細胞治療の持つ有意性と薬物治療の利便性を同時に併せ持つ理想的な心不全治療薬剤となる。