

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 27 年度成果報告書(公開)

プロジェクトリーダー (企業責任者)	株式会社 PRISM Pharma 代表取締役社長 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
参加機関	シーズ育成タイプ
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)に引き継がれることになった。

・目標 1: 1102 試験 治験計画届出の受理

・実施内容:

- 都立駒込病院: 治験依頼者として当該計画に関する規制当局との合意形成に参画した。PMDA の薬事戦略相談制度を活用して事前面談と対面助言に参加し、PMDA からの意見を考慮して、治験実施計画書および関連資料を作成した。
- PRISM Pharma: 治験実施計画書および関連資料の作成に必要な PRI-724 に関する情報提供を行い、1101 試験の治験薬剤提供者の立場から当該計画に関する規制当局との合意形成に参画した。

・達成度: 100%

・目標 2: 症例データベース構築

・実施内容:

- 都立駒込病院: PRISM Pharma と共同で契約した開発業務受託機関(治験の依頼及び管理

に係る業務の全部又は一部を受託することができる業者)に依頼して、電子症例データベースの構築を進めた。

- PRISM Pharma: 駒込病院の求めに応じて必要な情報の提供・助言を行うなど、電子症例データベースの構築が予定どおりにスムーズに進むように協力した。

・達成度: 100%

・目標 3: 目標症例数 18 例の実現と1年間の安全性・効果の追跡

・実施内容:

- 都立駒込病院: 1101 試験をスムーズに進め、PRI-724 を投与した患者の本試験(1102 試験)への参加を実現させるように努力し、年 4 回の患者の状態チェックを円滑に実施したが、目標症例数は達成できなかった。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。
- PRISM Pharma: 都立駒込病院の求めに応じて、開発業務受託機関による臨床試験のデータ管理、モニタリング実施に関して、適宜に必要な情報の提供・助言を行うなど、治験実施を補佐した。また、海外治験の安全性に関する情報(とくに遅発性有害事象等)を継続して提供するとともに、都立駒込病院の求めに応じ、治験薬に関連する疑義事項に適宜対応し、臨床試験の進行に協力した。

・達成度: 60%

・目標 4: 試験終了届の受理

・実施内容:

- 都立駒込病院: 薬事法・GCP 省令に則り、治験結果を文書としてまとめ、販売承認申請用データの一部を構成する治験総括報告書の作成を計画していたが、1101 試験の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となったため、目標に未達成となった。治験総括報告書の作成準備のためデータ解析方法について開発業務受託業者と打ち合わせを開始し、今後は詳細を決定する予定であった。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。
- PRISM Pharma: 都立駒込病院が作成を開始した 1102 試験の報告書関連資料の作成に協力した。疑義事項等に適宜対応しながら計画がスムーズに進むように都立駒込病院の求めに応じ、適宜協力した。

・達成度: 30%

・目標 5: PRI-724 の線維化治療効果のメカニズム解明

・実施内容:

- 東京都医学総合研究所: 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。東京都医学総合研究所が開発した HCV 線維化モデルを中心とした病態モデルを駆使することにより、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た。

・達成度: 100%

・目標 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

・実施内容:

- 都立駒込病院: 治験依頼者として 1102 試験で発生した安全性関連情報の病院長、IRB や規制当局への報告を行った。さらに規制当局への治験安全性年次報告や治験薬概要書の改定など、規定の期限内に最新情報の提出を行った。
- (株) PRISM Pharma: 開発業務受託機関と協議しながら海外開発業務受託機関とも連携し、実施する海外臨床試験と整合性のとれた仕組みを構築・運営して、1102 試験で発生した安全性関連情報の海外当局への報告、海外で発生した安全性関連情報の規制当局および都立駒込病院への報告を行った。さらに治験安全性最新報告 (DSUR) や治験薬概要書の改定など、規定の期限内に最新情報の作成・提出を行った。

・達成度: 100%

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。

<p>⑤ PRI-724 の線維化治療効果のメカニズム解明</p> <p>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</p>	<p>⑤ 達成度 : 100%</p> <p>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。</p> <p>⑥ 達成度 : 100%</p> <p>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。</p>
--	---

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
関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。