

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 臨床研究・治験推進研究事業
(英語) Project Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs

研究開発課題名： (日本語) 網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究
～GCPに準拠した遺伝子治療臨床研究～
(英語) Clinical Study of Neuroprotective Gene Therapy for Patients with Retinitis Pigmentosa

研究開発担当者 (日本語) 大学病院 病院長 石橋達朗
所属 役職 氏名： (英語) Kyushu University Hospital, Director, Tatsuro Ishibashi

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 臨床研究薬 (SIV-hPEDF) の網膜下投与の安全性確認
開発課題名： (英語) Clinical safety assessment after subretinal injection of SIV-hPEDF for patients with retinitis pigmentosa

研究開発分担者 (日本語) 大学病院 病院長 石橋達朗
所属 役職 氏名： (英語) Kyushu University Hospital, Director, Tatsuro Ishibashi

研究開発分担者 (日本語) 大学院医学研究院 眼病態イメージング講座 准教授 池田康博
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Medical Sciences, Department of Ocular Pathology and Imaging Science, Associate Professor, Yasuhiro Ikeda

研究開発分担者 (日本語) 大学院医学研究院 眼科学 教授 園田康平
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Medical Sciences, Department of Ophthalmology, Professor, Koh-Hei Sonoda

研究開発分担者 (日本語) 佐賀大学 医学部 眼科 教授 江内田寛
所属 役職 氏名： (英語) Saga University, Faculty of Medicine, Professor, Hiroshi Enaida

研究開発分担者 (日本語) 大学院医学研究院 眼科学 助教 村上祐介
所属 役職 氏名 : (英語) Graduate School of Medical Sciences, Department of Ophthalmology,
Assistant Professor, Yusuke Murakami

分担研究 (日本語) 臨床研究薬 (SIV-hPEDF) の網膜下投与の治療効果の評価と
原因遺伝子との因果関係の検討
開発課題名 : (英語) Clinical efficacy assessment of neuroprotective gene therapy and
genetic testing of the subjects enrolled in our clinical study

研究開発分担者 (日本語) 大学院医学研究院 眼病態イメージング講座 准教授 池田康博
所属 役職 氏名 : (英語) Graduate School of Medical Sciences, Department of Ocular Pathology
and Imaging Science, Associate Professor, Yasuhiro Ikeda

研究開発分担者 (日本語) 大学院医学研究院 眼科学 准教授 吉田茂生
所属 役職 氏名 : (英語) Graduate School of Medical Sciences, Department of Ophthalmology,
Associate Professor, Shigeo Yoshida

研究開発分担者 (日本語) 大学院医学研究院 眼科学 助教 村上祐介
所属 役職 氏名 : (英語) Graduate School of Medical Sciences, Department of Ophthalmology,
Assistant Professor, Yusuke Murakami

分担研究 (日本語) GCP に準拠した臨床研究データ収集・評価
開発課題名 : (英語) Follow-up study based on good clinical practice

研究開発分担者 (日本語) 大学院医学研究院 眼病態イメージング講座 准教授 池田康博
所属 役職 氏名 : (英語) Graduate School of Medical Sciences, Department of Ocular Pathology
and Imaging Science, Associate Professor, Yasuhiro Ikeda

研究開発分担者 (日本語) 大学病院 ARO 次世代医療センター センター長 中西洋一
所属 役職 氏名 : (英語) Kyushu University Hospital, Center for Clinical and Translational
Research, Chief, Yoichi Nakanishi

研究開発分担者 (日本語) 大学病院 ARO 次世代医療センター 副センター長 戸高浩司
所属 役職 氏名 : (英語) Kyushu University Hospital, Center for Clinical and Translational
Research, Co-Chief, Koji Todaka

研究開発分担者 (日本語) 大学院医学研究院 眼科学 助教 村上祐介
所属 役職 氏名 : (英語) Graduate School of Medical Sciences, Department of Ophthalmology,
Assistant Professor, Yusuke Murakami

- 分担研究 (日本語) 臨床研究実施から製剤化へ向けた準備
開発課題名: (英語) Preparation of the SIV-hPEDF formulation for neuroprotective gene therapy
- 研究開発分担者 (日本語) 大学院薬学研究院 革新的バイオ医薬創成学 教授 米満吉和
所属 役職 氏名: (英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, R&D Laboratory for Innovative Biotherapeutics, Professor, Yoshikazu Yonemitsu
- 研究開発分担者 (日本語) 大学院医学研究院 眼病態イメージング講座 准教授 池田康博
所属 役職 氏名: (英語) Graduate School of Medical Sciences, Department of Ocular Pathology and Imaging Science, Associate Professor, Yasuhiro Ikeda
- 研究開発分担者 (日本語) 大学病院 ARO 次世代医療センター センター長 中西洋一
所属 役職 氏名: (英語) Kyushu University Hospital, Center for Clinical and Translational Research, Chief, Yoichi Nakanishi
- 研究開発分担者 (日本語) 大学病院 ARO 次世代医療センター 副センター長 戸高浩司
所属 役職 氏名: (英語) Kyushu University Hospital, Center for Clinical and Translational Research, Co-Chief, Koji Todaka

II. 成果の概要 (総括研究報告)

(和文)

1. 臨床研究薬 (SIV-hPEDF) の網膜下投与の安全性確認:

平成 25 年 3 月より、低用量群の被検者への臨床研究薬投与を開始し、平成 25 年度内に低用量群 (5 名) への投与を完了し、平成 26 年 6 月に高用量群へのステージアップの学内承認を受けた。また、低用量群 5 名の 2 年間の経過観察期間を終了し、これまでに臨床研究の継続に問題のある事象は観察されていない。高用量群への投与が可能な状態となっているが、並行して進めている医師主導治験 (Phase I/IIa) の準備が順調で、平成 29 年度内の実施が可能となる見通しであるため、被験者の新規エントリーを休止している。平成 29 年 8 月に臨床研究の終了申請を予定している。

2. 臨床研究薬 (SIV-hPEDF) の網膜下投与の治療効果の評価と原因遺伝子との因果関係の検討:

網膜下投与による治療タンパク (ヒト色素上皮由来因子) の発現を確認するため、同意の得られた被験者 3 名から採取した前房水を用いて、タンパク濃度を ELISA 法にて測定した。いずれの被験者のサンプルにおいても、投与後 6 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月の時点で、ヒト色素上皮由来因子濃度が投与前よりも上昇しており、眼内で遺伝子が発現していることが確認できた。一方、臨床データが蓄積した時点で実施する原因遺伝子の検索については、より精度の高い遺伝子診断を実現するために東北大学、理化学研究所横浜キャンパス、ならびにスイスローザンヌ大学と共同研究を開始した。次世代シーケンサを用いたエクソーム解析を実施したが、全 5 例において既知の病因遺伝子と同じ変異は見つかっていない。更に、Array CGH 解析を追加している。

3. GCP に準拠した臨床研究データ収集・評価：

臨床研究実施計画に則り、被験者のデータを順調に収集できている。低用量群 5 症例すべての観察期間を完了した。現在、検査データを固定中である。さらに、観察期間終了後の定期的な追跡調査を実施しており、当初の予定通り順調に進行中である。

4. 臨床研究実施から製剤化へ向けた準備：

製剤化へ向けた過程のひとつとして、大量生産に対応可能な施設（中華人民共和国：THXY 社）でベクターを製造し、平成 28 年度より実施予定であった高用量群への投与が可能な状態となった。一方、製剤化に向けた準備として PMDA との協議が順調に進行中であり、医師主導治験実施（Phase I/IIa）へ向けた準備を開始した。治験薬製造に向けた「非臨床試験」については対面助言が終了し、「治験プロトコル」についても平成 28 年 10 月に事前面談を受け、平成 29 年 3 月に対面助言が終了した。医師主導治験実施へ向けた準備は、平成 27 年度から獲得した研究費（AMED）難治性疾患実用化研究事業「網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療の実用化に関する研究～医師主導治験への移行を目指した研究～」にて引き続き進めており、平成 29 年度内に医師主導治験（Phase I/IIa）を実施できる見通しとなっている。

(英文)

1. Clinical safety assessment after subretinal injection of SIV-hPEDF for patients with retinitis pigmentosa：

First trial subject was registered in March 2013, and we enrolled 5 subjects in the low titer group. No severe drug-related adverse effects were observed through the observation period. We can enroll next 15 subjects in the high titer group. However we now refrain from enrolling a new subject, because preparation for our future clinical trial (Phase I/IIa) is doing well and we will start it around March 2018. We will quit this clinical safety study.

2. Clinical efficacy assessment of neuroprotective gene therapy and genetic testing of the subjects enrolled in our clinical study：

Therapeutic protein (hPEDF) was detected in the aqueous humor of all three subjects who accepted to collect the sample at 6, 12 and 24 months after subretinal injection of SIV-hPEDF. To identify the pathogenic mutations in 5 subjects enrolled in the low titer group, we collaborated with Tohoku University, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, and University of Lausanne in Switzerland. Whole exome analysis performed did not identify pathogenic mutations in all 5 subjects.

3. Follow-up study based on good clinical practice：

We have completed the follow-up study for all 5 subjects enrolled in the low titer group and prepare to fix these follow-up data. Follow-up observation after clinical study is now underway.

4. Preparation of the SIV-hPEDF formulation for neuroprotective gene therapy :

As one of the most critical processes for the SIV-hPEDF formulation in clinical setting, we have attempted to mass-produce it in China and Japan. The test production of the cGMP-grade SIV-hPEDF in Japan was completed. We performed the face to face advice with Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) on non-clinical study (GLP). Moreover, we performed the prior interview with PMDA on the clinical trial protocol and the drug production. The preparation for our future clinical trial (Phase I/IIa) supported by other grant (Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases, #16ek0109074h0002, Project leader: Dr. Ikeda who is a member of this clinical study) is now doing well, and we will start it around March 2018.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）
該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. **Neuroprotective gene therapy for patients with retinitis pigmentosa: interim report of low-titer group**、口頭、Ikeda Y、第6回国際協力遺伝病遺伝子治療フォーラム、2016/01/21、国内
2. **Gene Therapy for Inherited Retinal Degenerations**、口頭、Ikeda Y、Japan Society of Gene and Cell Therapy、2016/07/28、国内
3. **網膜色素変性の遺伝子治療**、口頭、池田康博、第15回日本再生医療学会総会、2016/03/18、国内
4. **網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療の臨床研究**、口頭、池田康博、第120回日本眼科学会総会、2016/04/07、国内
5. **網膜神経節細胞保護遺伝子治療研究の実践**、口頭、池田康博、第27回日本緑内障学会、2016/09/18、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし