



東北大學



大阪大學



筋萎縮性側索硬化症(ALS)を対象とする 肝細胞増殖因子(HGF)の第Ⅱ相試験(医師主導治験) の開始について

記者説明会

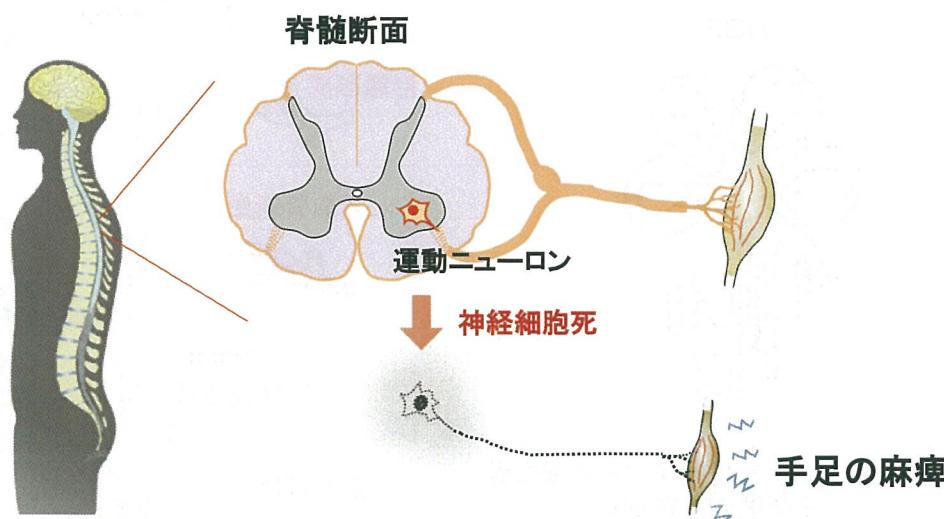
2016年5月13日(金) 11:00~

東北大學大学院医学系研究科 神経内科学 教授 青木 正志
大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 教授 望月 秀樹

場所：東北大學 東京分室（東京都千代田区丸の内 サピアタワー 10階）

筋萎縮性側索硬化症(ALS)

- 運動ニューロンが選択的に障害を受け、脳から「手足を動かせ」という命令が伝わらなくなる。
- 全身の筋萎縮が徐々に進行し、やがては呼吸筋麻痺に至る
- 身体の感覚や視力、聴力、内臓機能などは保たれる
- 最も過酷な神経難病



ALSの現状

[病 態] 運動ニューロンの細胞死に起因する進行性疾患

[原因分類] 家族性(遺伝性)、孤発性

家族性ALSにおいて一部の
原因遺伝子が明らかになっているが、
大部分の原因は不明

[予 後] 3~5年以内に80%以上の患者が死亡

[患者数] 日本:約1万人、全世界:約35万人

[治療法] 根本的治療法はなく、対象療法のみ

国内承認薬: リルゾール(製品名:リルテック)

エダラボン(製品名:ラジカット)

昨年、メコバラミンが新薬承認申請されたが、最近、申請取り下げとなった

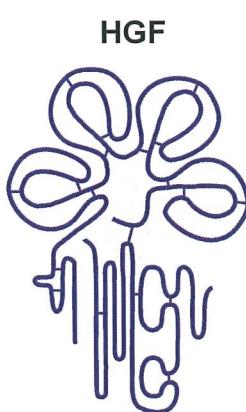


より効果の高い治療薬が切望されている

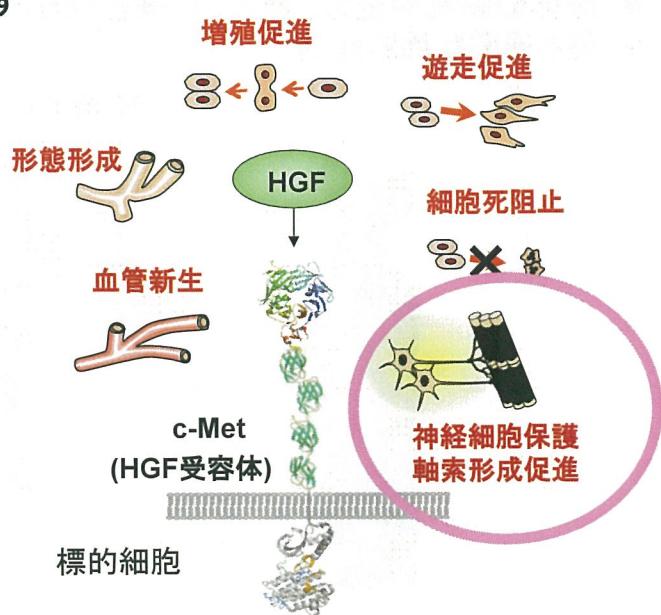
ALS治療法の開発は神経内科医の悲願

肝細胞増殖因子(HGF)

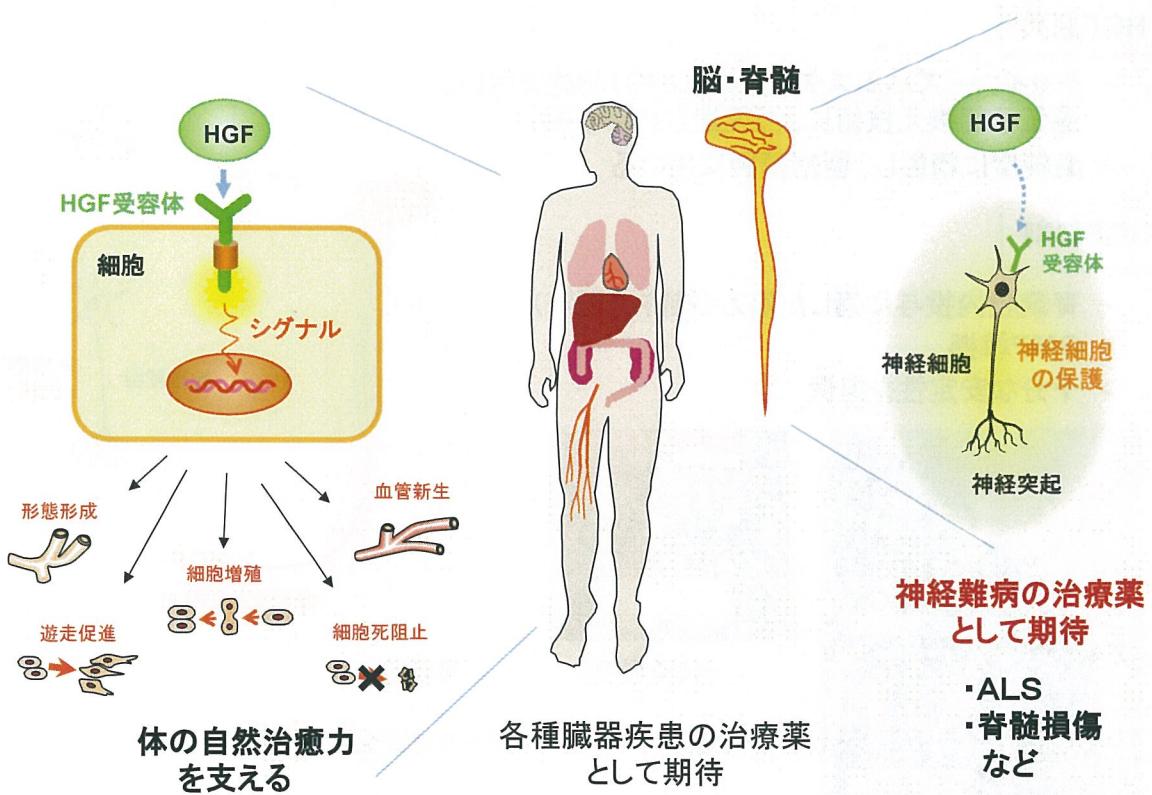
- 肝細胞の増殖因子として発見 → 各種組織臓器にも作用
- 多彩な生物活性(細胞の増殖・遊走促進・形態形成促進・細胞死阻止・血管新生など)
- 強力な神經保護・栄養因子
- 組織・臓器の保護、再生・修復を促す



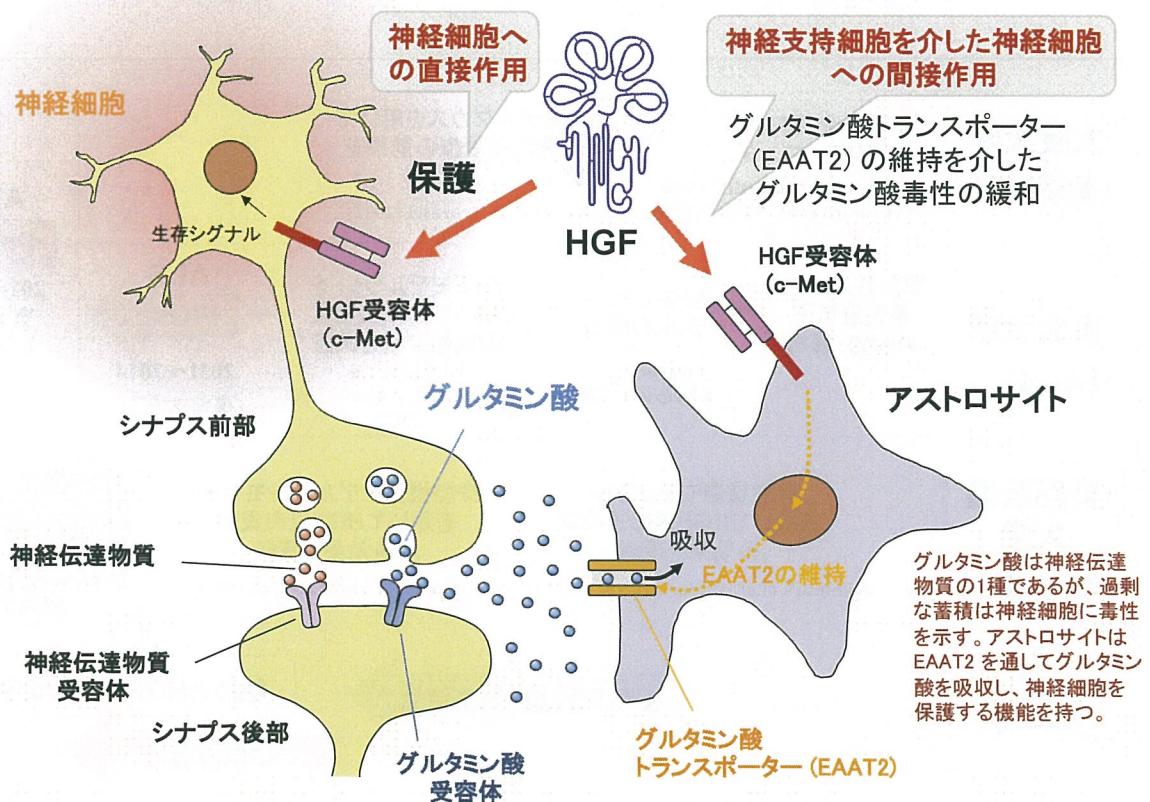
692/697個のアミノ酸からなる糖蛋白質
分子量: 約 79,000



治療因子としてのHGF



神経系に対するHGFの作用メカニズム



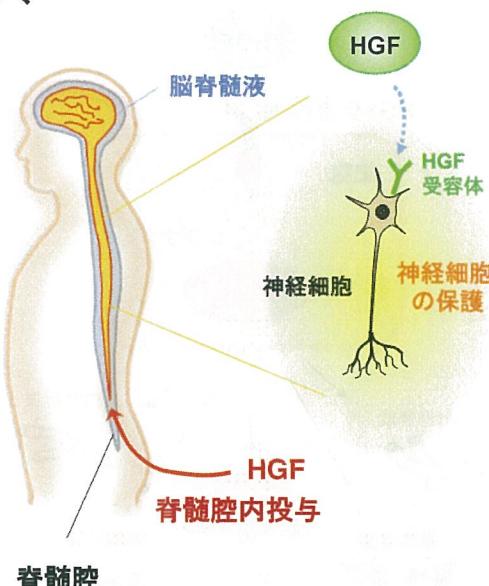
組換えHGF蛋白質の製造

HGF原薬

- チヤニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用い、遺伝子組換え技術により製造(GMP準拠)
- 高純度に精製し、製剤調製に用いる

HGF製剤

- 脊髄腔内投与に適した処方(特許出願済)
- GMP準拠
- 十分な安定性を担保



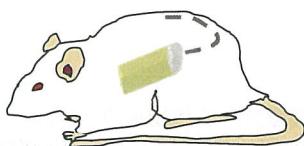
供給元: クリングルファーマ株式会社(大阪府茨木市)

中枢神経疾患治療薬としてのHGFの開発経緯

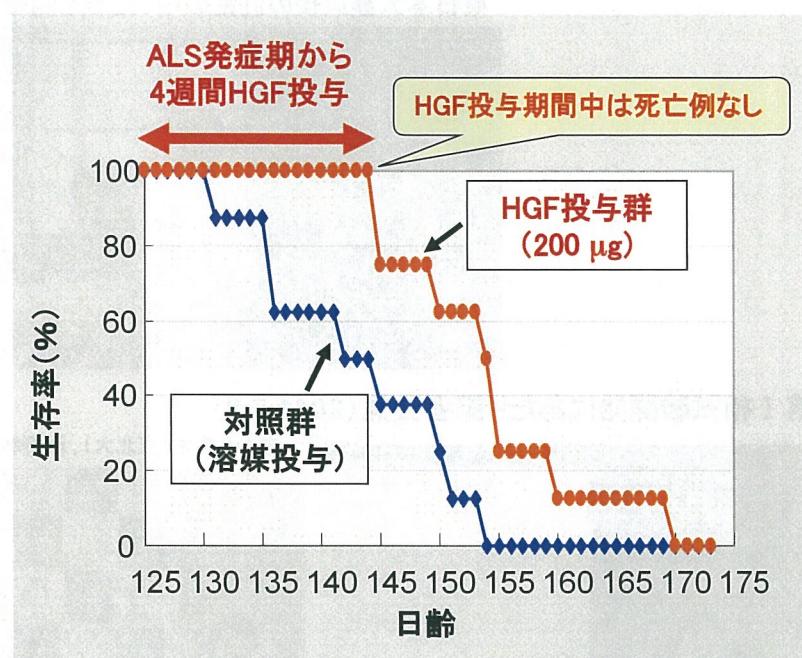
大阪大学 (基礎研究)	HGFの発見および分子クローニング Nakamura et al, BBRC (1984) Nakamura et al, Nature (1989)	ALSモデルマウスを用いてHGF遺伝子治療の効果を確認 Sun et al, J Neurosci (2002)	ALS Phase II 2016～ 東北大病院 阪大病院
東北大学 (ALS)	家族性ALSの原因遺伝子の探索・解析 Nagai et al, J Neurisci (2001)	ALSモデルラットの創出 Ishigaki et al, J Neuropathol Exp Neurol (2007)	
慶應義塾大学 (脊髄損傷)	脊髄損傷モデルラットを用いてHGF遺伝子治療の効果を確認 Kitamura et al, J Neurosci Res (2007)	脊髄損傷モデルマーモセットを用いてHGF蛋白質の治療効果を実証 Kitamura et al, PLoS One (2011)	脊髄損傷 Phase I/II 2014～ 実施中 国内3施設
クリングル ファーマ	GMP製造法の確立 ～2007		組換えHGF蛋白質の供給 安全性試験

ALSモデルラットに対するHGFの効果

ALSモデルラット
(東北大学が開発)
家族性ALSの原因の一つ
である変異SOD1遺伝子
(G93A)を発現している

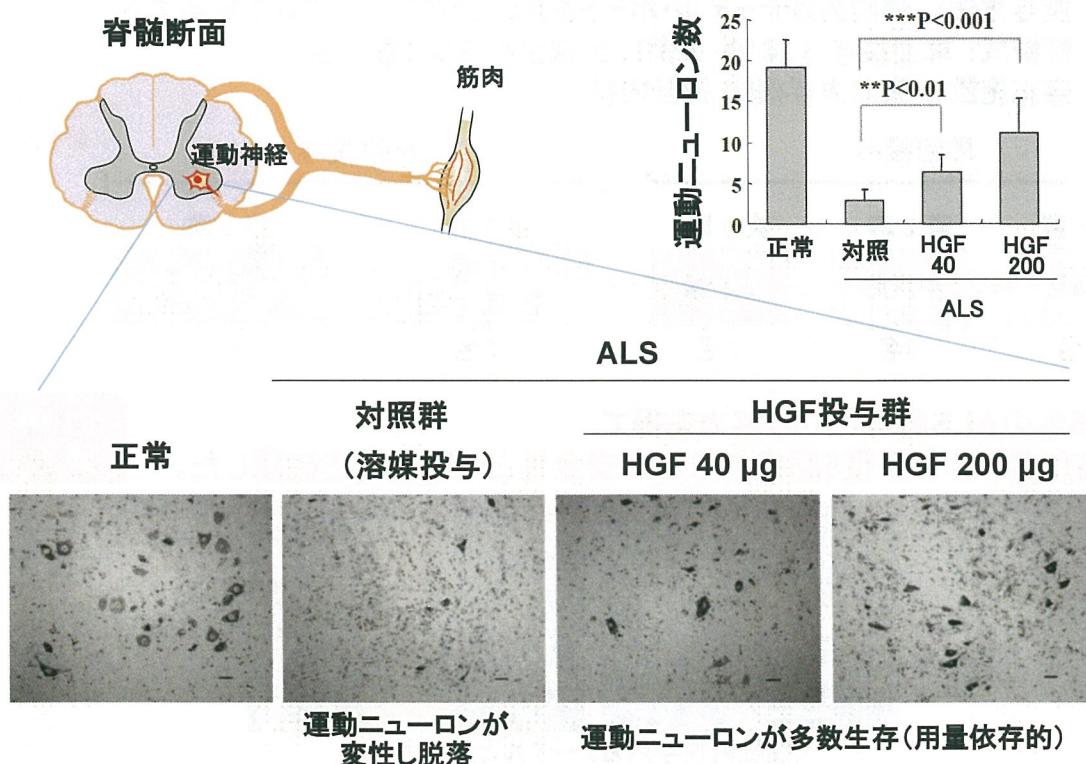


ポンプによりHGFを
脊髄腔内に持続投与



Ishigaki et al, J Neuropathol Exp Neurol 66: 1037-1044, 2007.

ALSモデルラットの脊髄運動ニューロンに対する HGFの保護効果



HGFの脊髄腔内投与による第Ⅰ相試験を東北大病院で開始

東日本大震災後の混乱の中、治験を開始

(2011年)



第Ⅰ相試験開始にあたり記者会見(2011.7.8)

左から青木(東北大)、岡野教授(慶應大)、岩谷社長(クリングルファーマ)



ALS患者を対象とするHGFの第I相試験

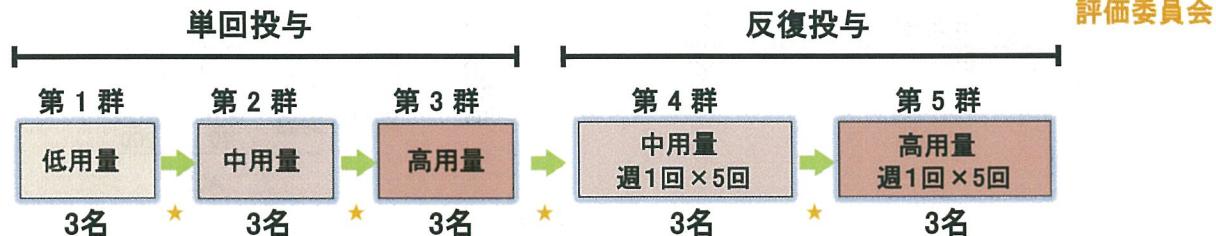
対象：ALS 患者（発症後 3 年以内、ALS 重症度分類 1 または 2）

投与方法： 頭腔内カテーテル・ポートを介して頭腔内に HGFを投与する

群構成：單回投与 3 群(各 3 例)、反復投与 2 群(各 3 例)

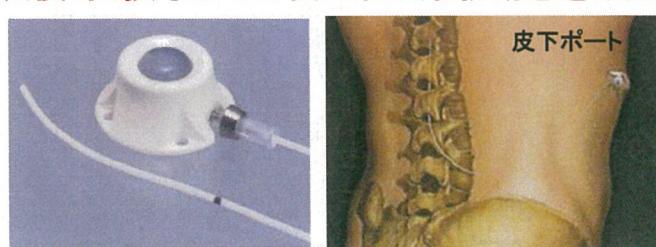
施設施設：東北大学病院 神経内科

★ 効果安全性
評価委員会



15名のALS患者さんの協力を得て、
高用量による反復5回投与までの安全性と薬物動態を確認した。

2014年
終了

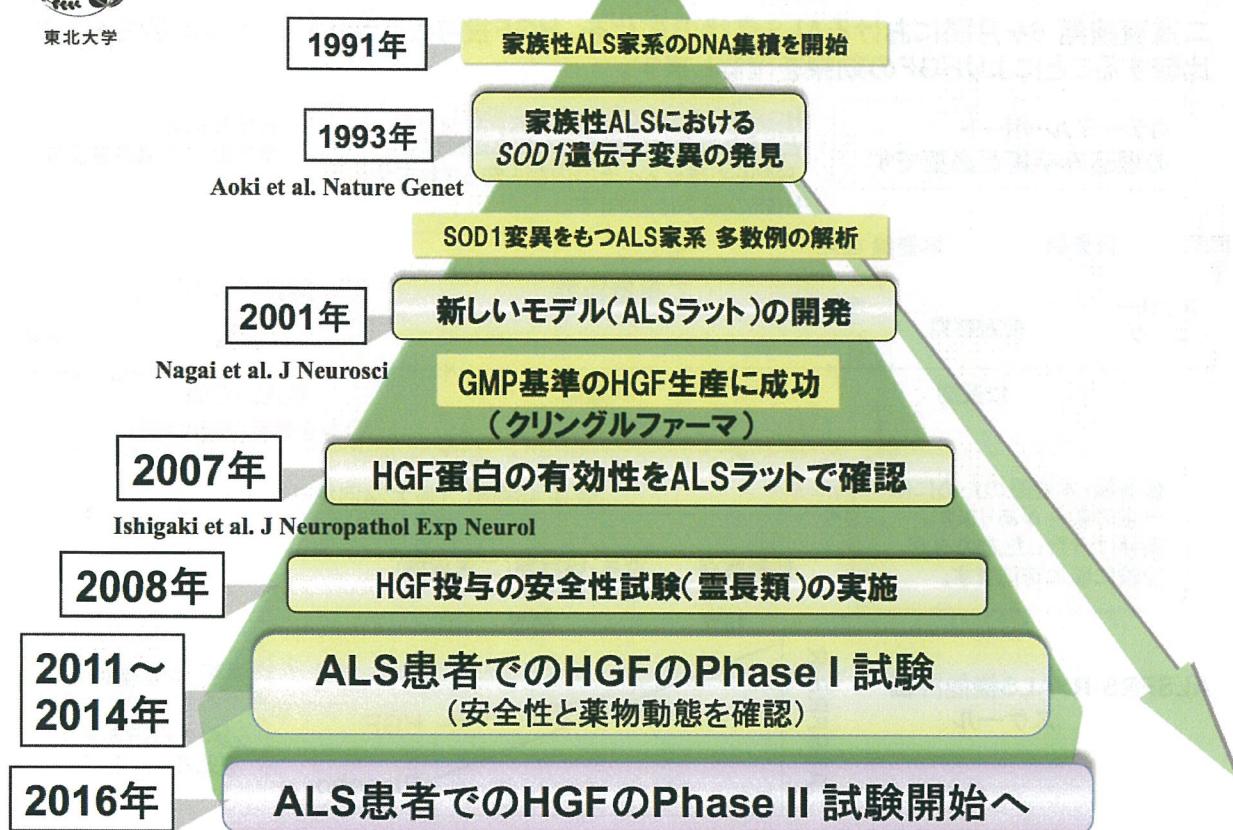


髓腔内投与用カテーテルと皮下ポート



東北大学

東北大学におけるALS治療研究の歩み



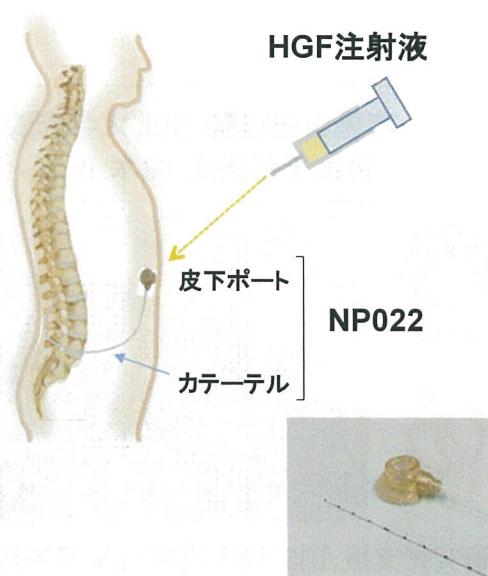
ALS患者を対象とするHGFの第II相試験(医師主導治験)

試験の目的

ALS患者を対象とし、NP022(髄腔内カテーテルと皮下埋込みポート)を用いてHGFの脊髄腔内反復投与を行い、ALSの病勢進展抑制におけるHGFの有効性を検証する

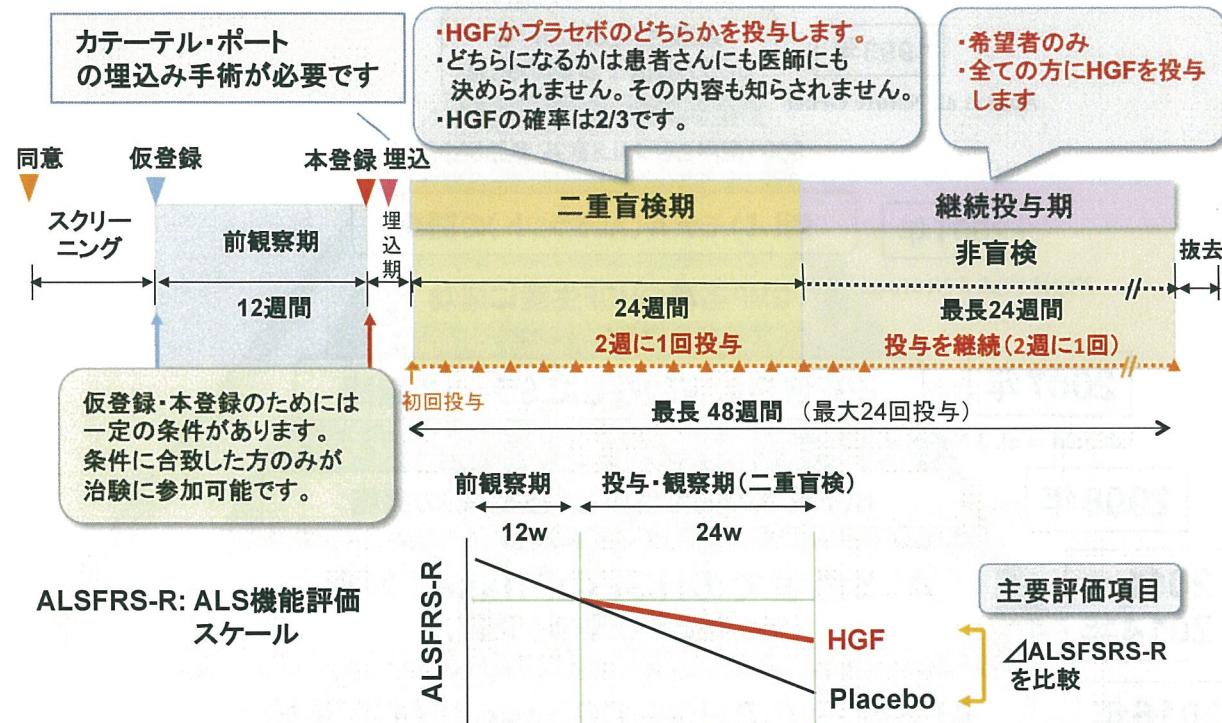
試験の骨子

- デザイン：プラセボ対照二重盲検試験
- 症例数：全48例 (HGF:プラセボ = 2:1)
- 用法・用量：カテーテル/皮下ポート(NP022)を使用して高用量のHGFを1回/2週の間隔で脊髄腔内に反復投与する
- 投与・観察期間：24週間
(+継続投与を最長24週間)
- 施設：2施設(東北大病院、阪大病院)
各施設 24例ずつ



第Ⅱ相試験の概要

二重盲検期 6ヶ月間におけるALS症状の変化を、HGF投与とプラセボ投与の患者さんとで比較することによりHGFの効果を確認します。



第Ⅱ相試験の実施体制

治験調整医師

青木 正志



独立データモニタリング委員会

治験調整事務局

東北大学病院
臨床研究推進センター(CRIETO)
開発推進部門

実施医療機関: 東北大学病院
治験責任医師: 青木 正志

実施医療機関: 大阪大学医学部附属病院
治験責任医師: 望月 秀樹



研究費支援: 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED) 難治性疾患実用化研究事業

第Ⅱ相試験に参加可能な条件(選択基準)

以下のすべての条件に合っているALS患者さんのみ、ご参加いただけます

【仮登録のための条件】

- 1) ALSの診断基準(世界神経学会El Escorial改訂)における「ALS可能性高し 検査陽性」、「ALS可能性高し」または「ALS確実」に該当し、発症後30ヶ月以内の方
- 2) ALSの重症度分類(厚生労働省 特定疾患研究調査 2007.1.1)が1または2の方
- 3) 年齢が20歳以上、70歳以下である方
- 4) ALSFRS-Rの全項目が2点以上の方(書字および摂食動作(1)は両側2点以上)
- 5) %FVC(呼吸機能)が70%以上の方
- 6) Modified Norris Scale 球症状尺度の全項目が2点以上の方
- 7) 治験参加について本人から文書にて同意していただける方

【本登録のための条件】

仮登録時の参加基準に加え、以下の条件い合っていることが必要です

- 8) 前観察期12週間のALSFRS-Rスコアの変化量が-1~-3点の範囲にある方
- 9) カテーテル・ポートの埋め込みの前日までに入院し、その後、治験薬の初回投与日の翌日まで継続して入院が可能な方

第Ⅱ相試験に参加できない条件(除外基準)

以下の項目のどれかに該当する患者さんは、ご参加いただけません

- 重い肝障害、腎障害、心疾患、肺疾患、血液疾患、代謝疾患等の疾患をもっている方
- 呼吸機能の低下が認められる方(%FVCが70%未満)
- 過去にがんと診断されたことがある方
- 薬物アレルギーまたは医療機器の材質にアレルギーを示す方
- 全身治療を要する感染症等をもっている方
- 出血性素因等を有する方、抗凝固薬・抗血小板薬を服用中の方
- 脊髄腔にカテーテルを挿入する事が困難な方
- 脊髄・脊椎・脊髄腔にALS以外の異常がある方
- 妊娠中または妊娠の疑いがある方、授乳中の方、治験期間中に適切な避妊を行えない方

お問合せについて

- ◆ 治験参加に関するお問合せは、必ず主治医の先生からFAXでお願いします。
- ◆ 患者さんからのお電話での問合せには対応できません。

東北大学

FAX : 022-728-3455

宛先：東北大学神経内科
HGF-ALS治験問合せ

大阪大学

FAX : 06-6879-3579

宛先：大阪大学神経内科
HGF-ALS治験問合せ

専用のFAX問合せ用紙を東北大学神経内科、大阪大学神経内科のホームページに掲載します

FAX問合せ用紙ダウンロード先：

東北大学 <http://www.neurol.med.tohoku.ac.jp/>

大阪大学 <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/neurol/myweb6/Top.html>