

北海道大学

-DPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡の診断のための新規ELISAキットの開発-

AMED革新的医療技術創出拠点
令和5年度成果報告会

2024年2月

研究開発代表者:北海道大学病院 皮膚科 泉 健太郎
支援担当者:北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 上原 勝

1

2型糖尿病治療薬DPP4阻害薬により発症するBP患者の自己抗体はNC16A以外を認識している可能性がある

近年、2型糖尿病治療薬のdipeptidyl peptidase-IV 阻害薬 (DPP4) がBPの発症に関与しているとの報告が相次いでいる。

Shono J, et al. Br J Dermatol 2019
Renuzquez M, et al. J Am Acad Dermatol 2018
Arai M, et al. Diabetes Care 2018

DPP4i-BP自己抗体はNC16A以外の細胞外領域を標的とする

Izumi K, Nishie W, et al. J Invest Dermatol, 2016

DPP4i-BPは抗BP180 NC16A抗体が陰性、全長BP180 ELISAが陽性となる症例が多い

5

水疱性類天疱瘡(Bullous pemphigoid, BP)における水疱形成機序

抗BP180自己抗体

好酸球浸潤を伴う表皮下水疱

Nishie W. J Dermatol Sci 2014

2

全長リコンビナントBP180タンパクを製作して高い感度と特異度を確認

対象: BP患者121例

100例が全長BP180 ELISA陽性

100例中14例 BP180 NC16A ELISA陰性

感度: 83.5% 特異度: 94.3%

6

BP自己抗体の多くはBP180のNC16A領域を標的とする

表皮基底細胞

BP180

大腸菌由来リコンビナント NC16Aタンパク

NC16A領域に反応するIgGクラス自己抗体

BP180 NC16A ELISA (CLEIA)

感度: 84.4%、特異度: 98.9%

Nishie W. J Dermatol Sci 2014
Kobayashi M, et al. J Dermatol Sci 2002

3

DPP-4阻害薬関連BP特異的エピトープの同定

BP180

DPP-4阻害薬関連BP自己抗体エピトープマッピング用ペプチド

CIS, N15-C11, N11-C7, N1-C4, N4-W1, Full-length, NC16A

7

BP180 NC16A 自己抗体陰性の症例が存在する

BP IgG自己抗体の多くはBP180のNC16A領域を標的とする

Zilkens D, et al. J Invest Dermatol, 1997

BP180のNC16A領域以外を標的とするBP IgGも存在する

Di Zenzo G, et al. J Invest Dermatol, 2011

大腸菌で合成したNC16A

BP180 NC16A ELISA 感度: 84.4% 特異度: 98.9%

NC16A領域以外に反応する自己抗体を測定するには?

全長のBP180タンパクでELISAを施行すればよいのでは?

4

事業化に向けたキットの試作: ウェットプレートからドライプレートへ

ウェットプレート

ドライプレート

流通に対応するためウェットプレート(ラボ)からドライプレート(製品)に変更

ウェットプレートと同等の良好な結果を確認

8

北海道大学

Horizon Illumination Lab Optics

光診断薬Picklesによる薬効判定試験の非臨床POC取得に関する研究開発

AMED革新的医療技術創出拠点
令和5年度成果報告会

2024年2月

北海道大学 大学院医学研究院 細胞生理学教室
教授 大場 雄介
HIL0棟
代表取締役 天野 麻穂

1

光診断薬「Pickles」: 判定プロセス

【0日目】 ① 骨髄採取

【1日目】 ① CML細胞単離 ② Pickles遺伝子導入

【2日目】 ③ 分子標的薬処理

【3日目】 ④ 撮像 ⑤ 画像解析 ⑥ 薬効判定

薬剤感受性【効く】
薬剤非感受性【効かない】

FRET効率
細胞数

5

慢性骨髄性白血病 (CML) と治療薬の課題

世界で最初に分子標的薬が承認

- 国内患者数: 約1万人~
- 発症率: 1千3百人/年
- 治療は必須 (放置すると死)
- 標準治療は分子標的薬 (10年生存率20% → 80%)
= CMLの病因タンパク質BCR-ABL (チロシンキナーゼ) を抑制
- 現在 6 剤のBCR-ABL分子標的薬が保険適用

承認年	2001	2009	2009	2014	2016	2022
商品名	イマチニブ	ニロチニブ	ダサチニブ	ボスチニブ	ボナチニブ	アソメニブ
販売元	グラシベック	タシダ	スプラセル	ボシユリア	アイケルシ	セゾファク
販売元	ノバルティスファーマ	ノバルティスファーマ	アブリスタ	ファイザー	大塚 (アリア)	ノバルティスファーマ
年費薬代	400万円	300万円	700万円	700万円	700万円	700万円
MMR達成率	30	45	40	47		
初発発症率	○	○	○	○		
第一選択薬	○	○	○	○		

■ 薬代が高い
■ 薬が効かない患者は残っている
■ 患者ごとに効き目も副作用 (間質性肺炎、消化管出血、不整脈等) もさまざま

北海道大学

2

光診断薬「Pickles」: 薬剤選択

薬剤未処理
イマチニブ
ニロチニブ
ダサチニブ

FRET効率
細胞数

この患者さんに使うべき薬は **ダサチニブ**

北海道大学

6

課題の原因

Q. 治療薬を継続または変更したか?

「途中で変更した」 **49%**

2021年慢性骨髄性白血病患者調査報告書 (抜粋)

副作用がすぎる...
肉体的苦痛
150万円以上かけたのに...
経済的苦痛
この1年半でお薬3種類め...
今度こそ効く? 精神的苦痛

どの薬が患者さんにフィットするのか
事前にわからない

北海道大学

3

光診断薬Pickles: 治療効果予測

病状: 重症 (BCR-ABL 白血球) → 軽快

治療経過時間 (ヶ月): 3, 6, 12, 18, 24

CR, CHR, PCyR, MCyR, CCyR, MMR, MR^{1.0}, MR^{1.5}, MR^{2.0}, CMR (完全奏効)

早く → 良くなる → 光診断: TKI感受性 → Optimal

なかなか → 良くならない → 光診断: TKI非感受性 → Warning → Failure

Kondo T, et al. *Cancer Sci.* 109: 2256-2265, 2018
Kondo T, et al. *Int. J. Hematol.* 110: 482-489, 2019

のへ140例以上の実績あり

北海道大学

7

光診断薬「Pickles」

- BCR-ABL活性測定専用バイオセンサー
- 分子標的薬の効果で光の色が変化 (青 or 黄)
- 特許 2 件取得済 (北海道大学から譲受)

薬が効く: CrKLが脱リン酸化
薬が効かない: CrKLがリン酸化

BCR-ABLの基質 CrKL
標的タンパク質 BCR-ABL (チロシンリン酸化酵素)

アクセプター YFP-SH2-SH3-207-SH3-CFP ドナー

FRET
TKI

440 nm

北海道大学

4

独創性の高さ: 本システムの必要性・優位性・独創性

- 生細胞解析
 - 可溶化や固定はBCR-ABLが分解あるいは活性が変化する → イムノプロットやELISA、免疫蛍光、免疫組織化学は使用不可
Patel, H, et al. *Genes Chromosomes Cancer* 2006; 45:1121-9.
 - 蛍光タンパク質初の臨床応用
 - 分子標的薬の作用点であるキナーゼ活性を患者の生きた細胞で検出する検査技術は他に存在しない。「高感度かつ高特異的なツールである」
Lu, S, et al. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 3822-4 (commentary on Mizutani's paper)
- 単一細胞キナーゼ測定
 - CML細胞のBCR-ABL活性は不均一である

北海道大学

8

2023年度成果報告会発表ポスター/スライド (抜粋)

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)
大学院医科学研究科・細胞分子生物学研究室 教授
田原 栄俊

1

MIRX002の臨床開発実施体制

治験調整事務局 (広島大学) / 治験実施支援 (広島大学)

治験実施する者/治験実施医療機関

- 治験調整医師: 呼吸器外科 岡田守人, 見前隆洋
- 治験責任医師: 外科 津谷輝大
- 治験責任医師: 呼吸器内科 木島貴志

5

がん細胞に老化を誘導できるマイクロRNAを抗腫瘍核酸医薬として応用

がん細胞に老化を誘導 (例: miR-22)

老化のスイッチ / 老化のリプログラミング

腫瘍抑制 / マイクロRNA

老化からの回避 / 老化誘導

がん細胞

2

MIRX002-01試験 (単回投与) のプロトコル骨子

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)

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留置できるように投与する。		
投与回数	単回投与 (1回)		
投与レベル	レベル1: 低用量	レベル2: 中用量	レベル3: 高用量
投与量	6 mg/body	18 mg/body	54 mg/body

6

MIRX002 (エムアイアールエックス ゼロゼロ) 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

マイクロRNA 核酸 miR-3140-3p (22塩基)

Nano tube formation

A6K

DDS

A6K Molecular model

ヒト臨床応用済み

3

MIRX002-01試験 (単回投与) の試験デザイン

入院期間: Day 0, 3, 7, 14, 28, 56, 84

スクリーニング期間: 30 days以内

DLT評価期間 (主要評価項目評価): 28 days

後観察期間: 56 days

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にて審議を行う

レベル1: 低用量 (3名追加) → レベル2: 中用量 (3名追加) → レベル3: 高用量 (3名追加)

7

MIRX002の胸腔鏡ドレインを用いた悪性胸膜中皮腫への投与

アスベスト

ドレイン

MIRX002

一定量・一定速度で投与

miR-3140-3p

腫瘍

胸水

- 早期から局所をコントロールできる抗癌剤が臨床の場合で必要
- 再発時にも適応できる抗癌剤の必要性

4

MIRX002の開発経緯 (全体像)


2021: AMED シーズC研究 (広島大学病院)

2022: AMED CRT研究 (広島大学病院, 近畿大学病院追加, 兵庫医科大学病院追加)

2023: 治験実施 (FPI: 1例目登録)

2024: 治験実施 (FPI: 1例目登録)

8



北海道大学
HOKKAIDO UNIVERSITY

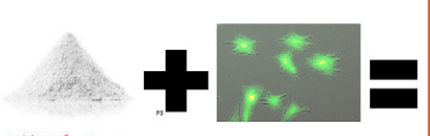
**脳出血慢性期に対する
幹細胞・足場材合剤による
機能回復を目指した探索的研究**

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

1

足場材(μピース)との合剤化



マイクロピース*(富士フィルム) + MSC(北大&RAINBOW社) = CellSaic

・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型コラーゲン横リコンビナントペプチド

5

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。**

急性期




患者数* 5万人/年

リハビリ(目的) (機能回復)

医療・薬剤 手術 点滴

慢性期



9万人

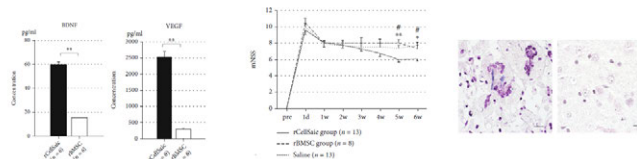
リハビリ(目的) (機能維持)

医療・薬剤 **有効な治療法がない(アンメットメディカルニーズ)**

*急性期: NIHSS 8-20点、慢性期: 表介護3-5

2

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

6

脳出血の治療法

脳出血慢性期

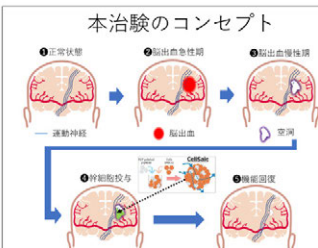
- 有効な治療法はリハビリ(維持目的)のみ
- 要介護9万人
- 1兆円のコスト(医療・介護・離職等)



**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**

3

医師主導治験の開始(2023年12月)



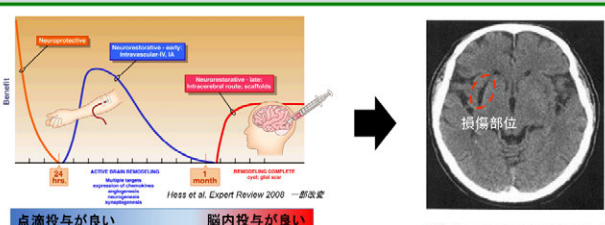
本治験のコンセプト

① 正常状態 → ② 脳出血急性期 → ③ 脳出血慢性期

④ 幹細胞投与 → ⑤ 機能回復

7

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?**

4

臨床試験&その先へ

進行中

2026/4

2030/4

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)
富士フィルム/RAINBOW社

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

8

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

1

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

NCT02124772 (completed): International phase I/IIa, non HCT
対象: 1ヶ月~17歳の悪性腫瘍、悪性神経腫瘍

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

有効性が認められなかった場合 → 開発中止

国内薬事承認 (効果効用の追加承認) → 2023.11 承認

患者申出療養 (効果効用の追加承認)

医師志望医師の公募
非営利・独立行政法人等 (学芸会等)

患者申出療養の取り下げ

安全性上の問題等で継続が学術的に望まれない場合

国際臨床試験 (現在、多国籍地であるため詳細は省略)

FDA-EMA承認 (6歳以上のBRAF V600E変異陽性固形腫瘍全般)

患者申出療養の計画変更

試験デザイン: 非盲検併用療法試験

対象: 1歳~18歳のBRAF V600E変異陽性局所進行・転移性小児固形腫瘍

臨床基準: 遺伝子・病理検査によりBRAF V600E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融合を作り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 version 1.1に基づく有効率

期間: 患者申出療養承認後→2023年3月31日

① 2023年6月: 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

② 予定される実施期間: ① 治癒、② 死亡

治療ガイドライン: 国内臨床試験、NCCNガイドライン (version 2.2023) では、BRAF V600E変異陽性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)、併用可能な治療: 国内実施薬種限定的。

5

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)

3つの腫瘍を抑制することでBRAFを抑制しない腫瘍も防ぐ

メキニブがブロック

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。

ノバルティスファーマ株式会社HPより

2

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及び安全性を評価する。

投与方法と評価スケジュール
・ 年齢および体重に基づき用量で、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て投与する。
・ 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から36週に1回。

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 version 1.1に基づく有効率
① 安全性評価、有効性評価 (連続14週以上の有効性評価は16週後)

② 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 version 1.1に基づく有効率、無増悪生存期間 (PFS)、生存期間 (OS)、腫瘍測定の倍率 (sum of diameters) の最良パーセント変化、有害事象等

③ 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: 患者申出療養承認後から2026年3月31日まで、実施期間: 2023年3月31日まで

6

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) 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 V600E変異陽性小児固形腫瘍のX2101試験 (NCT02124772) 低悪性度神経腫瘍コホートで、objective response rate 25%、disease control rate 88.9%であったこと、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腫瘍で承認 (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

Study	Age Range	Response Rate	OS	Adverse Events
NCT02124772	1-17	25%	88.9%	Low
NCT02684058	1-17	25%	88.9%	Low

3

本治験の実施体制

ノバルティスファーマ株式会社 (研究薬提供、研究データ)

北海道大学 (研究責任医師 木下一郎、研究事務局 山口秀、実施 小児科)

臨床研究開発センター (プロジェクトマネジメント、モニタリング、データマネジメント、統計解析)

参加施設 (協力): 国立がん研究センター中央病院、京都大学医学部附属病院

効果・安全性評価委員会 (旭川医科大学 木下学、大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科 山崎聖雄、北海道大学病院 清水康)

7

試験の目的

標準治療のない、または治療抵抗性のBRAF V600E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及び安全性を検討する

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)

4

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、薬剤師

医療・ヘルスサイエンス開発機構 (臨床開発推進部門、品質管理部門、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 旭川神経外科学講座 教授 木下学、大阪市立総合医療センター 小児血液腫瘍科 山崎聖雄、北海道大学病院 腫瘍内科 診療支援 清水康)

8