

慢性心不全治療薬としての HGF プラスミドの開発

プロジェクト
責任者名

医学系研究科 心臓血管外科学

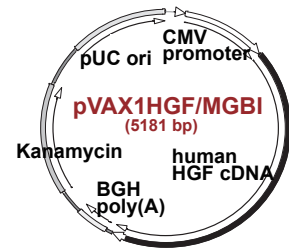
教授 澤 芳樹 特任准教授 宮川 繁

■プロジェクト概要

大阪大学で発見され国内企業で末梢性血管疾患治療薬として開発中の HGF プラスミドについて、慢性心不全に対する臨床での安全性の確認と有効性の探索的評価を目標として医師主導治験を実施します。

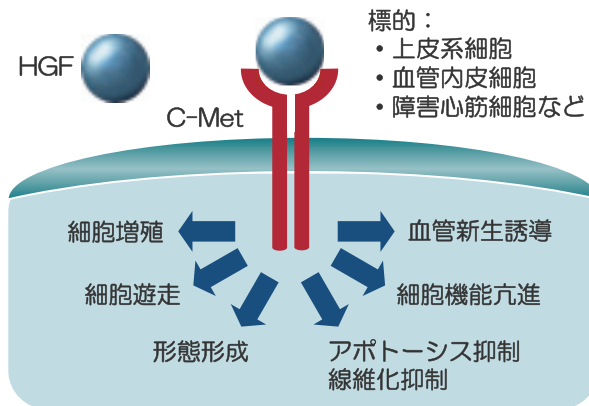


HGF (肝細胞増殖因子:
Hepatocyte Growth Factor)



HGF プラスミド DNA

ユニークな心筋保護因子 HGF とそのコード遺伝子プラスミドによる遺伝子治療



HGF は血管新生因子として知られている蛋白質ですが、抗繊維化、抗アポトーシス作用も有し (左図)、また浮腫を起こさないといった特長も併せ持っています。HGF をコードする遺伝子を導入することにより HGF がある程度の期間安定的に産生され、心筋保護作用が発現することが期待されます。種々の動物モデルで HGF プラスミド DNA 遺伝子導入により、心筋血管数増大、血流量増大、繊維化抑制、虚血領域減少、心機能改善が認められました。

2014 年 医師主導治験を開始

治験実施に向け、PMDA と薬事戦略相談対面助言を行いました (2013 年 9 月 30 日)。治験薬の品質及び安全性データを検証し (遺伝子治療分野)、また臨床試験計画の骨子案を相談し助言を得ました (第 2 分野循環器領域)。その助言を踏まえて治験実施計画書や治験に必要な文書の完成後、IRB 審査を経て治験届を提出 (2014 年 8 月)、治験を開始しました。

開発のロードマップ



対象疾患: 虚血性心筋症を基礎疾患とする慢性心不全

特許情報: HGF 遺伝子からなる医薬 (PCT 出願番号: PCT/JP96/02359 公開番号: WO 97/07824)
心筋症遺伝子治療 (PCT 出願番号: PCT/JP96/02359 公開番号: WO 97/07824)

技術の特徴: HGF 遺伝子を用いた心筋症遺伝子治療

市場性: 慢性心不全の推定患者数 100 ~ 250 万人 (日本国内)、約 570 万人 (米国)

開発における課題: 適切な有効性評価方法の探索

プロジェクト出口: 医師主導治験にて安全性の確認と有効性の探索的評価、企業へライセンスアウト

Development of HGF plasmid as a therapeutic for chronic heart failure

Investigators

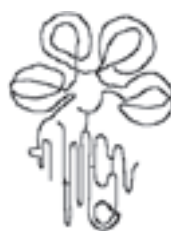
Department of Cardiovascular Surgery, Graduate School of Medicine

Professor Yoshiki SAWA

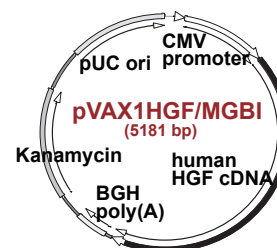
Specially Appointed Associate Professor Shigeru MIYAGAWA

Project Outline

HGF plasmid, discovered at Osaka Univ., has been developed by a domestic company as a therapeutic for peripheral vascular diseases. We plan to conduct an investigator-initiated clinical trial to evaluate its safety and efficacy in patients with chronic heart failure.

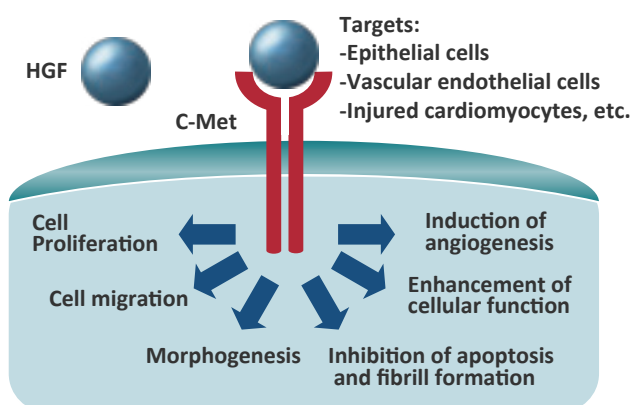


HGF:
Hepatocyte Growth Factor



HGF plasmid DNA

Gene therapy using HGF plasmid, a unique protection factor of cardiomyocytes

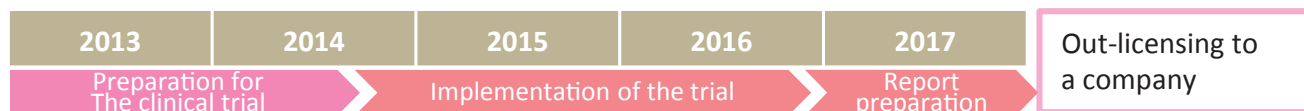


HGF is a protein well known as an angiogenic factor. In addition, it acts as an anti-inflammatory and anti-fibrotic factor. Another characteristic of HGF is that it does not cause edema. Introduction of the gene encoding HGF into the body induces a long-term stable expression of HGF, which is believed to be beneficial in protecting cardiomyocytes. Pilot studies in various animal models have shown that introduction of the HGF plasmid DNA results in increased vascularization, enhanced blood flow, suppression of fibril formation, reduced ischemic area, and improved cardiac function.

An investigator-initiated clinical trial begins in 2014

Based on PMDA advice from successful regulatory strategy consultations (3Q 2013), regarding the data on quality and safety of the investigational drug (with the gene therapy division) and the clinical trial design (with the cardiovascular division), we prepared the clinical trial protocol and it was approved by the IRB. Following the regulatory submission (August 2014) and 30-day review, the clinical trial has been started.

Road map of the development process



Condition	: Chronic heart failure with ischemic cardiomyopathy as an underlying condition
Patent information	: Medicine comprising HGF gene (PCT/JP96/02359; Publication number WO97/07824) Gene therapy for cardiomyopathy (PCT/JP2000/006947; Publication number: WO2001026694)
Technical features	: Gene therapy for cardiomyopathy using HGF gene
Marketability	: Estimated number of chronic heart failure patients: 1-2.5 million (Japan), 5.7 million (USA)
Issues in the development:	Development of proper evaluation method for drug efficacy
Exit strategy	: An investigator-initiated clinical trial, licensing out to companies