

HGF (肝細胞増殖因子) を用いた難病治療薬の開発



企業レポート

岩谷 邦夫*

Creating novel HGF-based therapies for unmet medical needs

Key Words : HGF

1. はじめに

HGF (肝細胞増殖因子) とは生物の体内に存在する増殖因子のひとつで、1984年中村敏一先生 (現阪大名誉教授) によって発見され、1989年クローニングによりアミノ酸配列と塩基配列が決定された唯一日本人の発見になる増殖因子である。世に出てからすでに多くの歳月が過ぎているが我々クリングルファーマ株式会社は2005年に中村先生からHGFの開発・製造・販売権を入手して以来、難病治療薬の開発に取り組んでいる。私は2001年に中村先生にお会いしてお話を聞いて以来、HGFとそのアンタゴニストであるNK4の働きなど生体内でのたんぱく質の絶妙な生命維持活動について面白さを感じ、更にその活動をコントロールする事によって難病治療薬として開発できるのではないかとの思いに取り付かれてしまった。

当時私はある製薬会社に勤めていたが、外資による買収をきっかけにその会社での責任を全うした後中村先生の誘いでクリングルファーマの社長に就任した。以来HGFを用いた難病治療薬の開発にのめりこむ事になる。

薬学を学び人生の大半を製薬会社で過ごした者にとって難病治療薬の開発成功は大きな夢である。道のりは長く厳しいものである事は承知の上でこの事業

に取り掛かることになった。

2. GMP基準のたんぱく質製造の難しさと臨床応用までの道のり

たんぱく質の製造は簡単ではない。方法としては現在多くの方法が確立されている。例えば大腸菌を使う、蚕を用いる、卵を使う、植物に作らせる、CHO細胞を使う、などなどである。たんぱく質の分子量や構造の複雑さなどによって使える媒体は違う。HGFの場合CHO細胞を用いる事で収量も純度も最適のものが出来るようになった。我々はマスターセルを入手できたおかげで初期の時間は短縮できたが臨床試験用の原薬を造るとなるといわゆるGMP (Good Manufacturing Practice) という厳しい製造の基準をパスする事が義務付けられていた。しかしながらこの日本と言う技術大国で不思議な事にCHO細胞を用いてたんぱく質を受託製造できる会社は当時1社しかなく、専門の技術者を雇い入れた上でその会社と共同で作業を開始するような状況であった。幸いその会社にはたんぱく質製造について経験もありしっかりした技術があったおかげで成功したが、それでもGMP基準で製造できるまで2年と数億円をかける事になってしまった。現在では生物製剤の需要が急増しているため数社がCMOとして取り組んでいるがまだまだ商業ベースで稼働するまでに時間がかかりそうである。これは90年代から2000年にかけて低分子化合物による生活習慣病薬に日本の薬業界がシフトしてしまい、欧米で始まった生物製剤の台頭に日本の業界が遅れを取ってしまったためと思われる。その付けが今になって現れているのだ。



* Kunio IWATANI

1942年3月生
大阪大学 薬学部 薬学科 (1965年)
現在、クリングルファーマ株式会社
(大阪大学発創薬バイオベンチャー)
取締役会長
TEL : 072-641-8739
FAX : 072-641-8730
E-mail : iwatani@kringle-pharma.com



それはさて置き GMP 基準の HGF たんぱく質を手にした我々は臨床試験の準備に取り掛かることになった。GMP 基準の HGF たんぱく質の製造に成功した事をニュースにしたところいろいろなところから引き合いが来た。その中でとりわけ熱心であったのは日本の会社ではなく、ひとつはアメリカの腎不全を治療している病院の研究所であり、もう一つは欧州で皮膚潰瘍の治療薬を創っているベンチャー企業であった。

その研究所の先生方との交流が始まり必然的にアメリカで急性腎不全を対象に臨床試験をする運びとなった。アメリカで臨床試験をするためのコンサルタントを雇い当社側の体制も整えて FDA 相談に入った。研究所の先生方の働きもあり無事通過。現地の CRO を使って安全性を見るフェーズ 1 試験が始まった。何しろ我々が製造した HGF たんぱく質を人に投与するのは初めてなので万全を期し、先生方や FDA の指導の下、慢性腎不全の患者さんを対象にフェーズ 1 は実施された。低用量、中用量、高用量と 3 種の濃度で各 3 例ずつ単回投与し安全性を確認、その後 5 日間の連日投与も実施、安全性が確認された。ここに至るまでに多くの時間と資金を使い、自力でフェーズ 2 に行くには体力不足でいくつかの製薬会社を訪ねてみたがいずれも興味を持ってくれたにも拘らずフェーズ 2 の結果待ちのような返事しかもらえずペンディングの状態となっている。

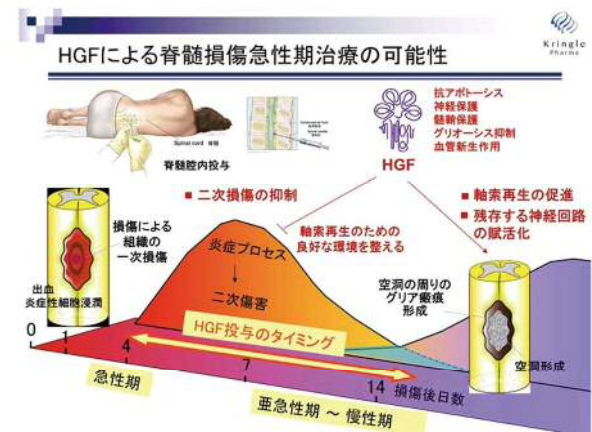
もうひとつの欧州のベンチャー企業との話もトントン拍子に進み共同開発契約を結んで当社が臨床試験に必要な HGF たんぱく質を供給、先方が自国で自

分の費用で製剤を作り開発する事となった。こちらでも事がどんどん運び有効性と安全性を同時に見る二重盲検のフェーズ 1/2 が始まった。ところが好事魔多し、で当該ベンチャーが資金不足で倒産に追い込まれる状態になった。当社としては HGF プロジェクトが管財人の管理下になるのを防ぐためプロジェクトのみを買い戻して当社が試験を遂行する事となった。現地に子会社を作り製剤を買い取って試験を遂行する、というベンチャーには相当厳しい事をやり遂げ試験を終了したが残念ながらこの試験では有意差が認められず更に追加試験が必要となった。すでに資金は使い果たしており欧州での試験継続はベンチャーには荷が重過ぎてこれもペンディングとなってしまった。

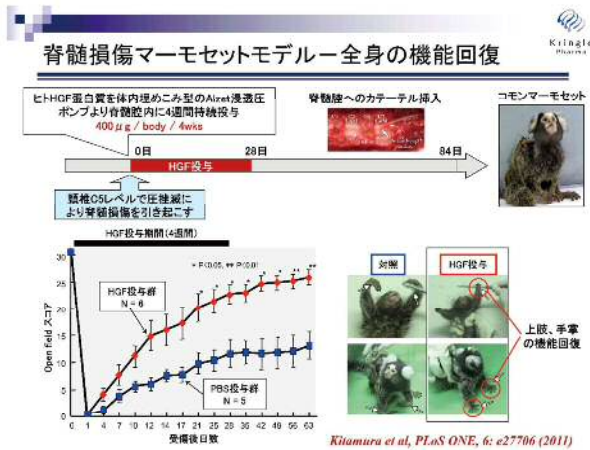
資金力のないベンチャー企業が海外で臨床試験を遂行する難しさをいやと言うほど知る事になった。

3. 慶應大学、東北大学との出会い。そして難病治療薬開発への取り組みの始まり。

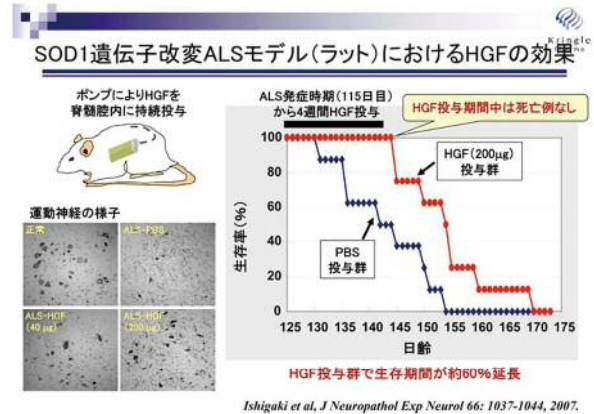
欧州での事業の見直しについて思い巡らせている頃、以前から HGF の脊髄損傷への応用について非臨床試験を続けていた慶應大学の岡野栄之教授のグループが国の COE プロジェクトに推薦される事になった。難病治療薬の開発と言う事で HGF たんぱく質を用いた脊髄損傷の治療と ALS の治療が優先順位 1 と 2 に挙げられた。ALS に関しては以前から東北大学神経内科の青木正志教授と非臨床試験で協力関係にあり、当社としては HGF たんぱく質を神経難病の治療薬として開発を促進する絶好の機会となった。



そのころ慶應大学が行った小型のサルのマローセットを用いた脊髄損傷の試験でHGFたんぱく質が劇的な効果を発揮した事もあり、臨床試験を遂行するためにJST（現在はAMED）から大型の補助金を受ける事になった。その後当社は当然ながら脊髄損傷とALS治療薬の開発にあらゆる資源を集中する事にした。



ら東北大学に加え大阪大学も参加したフェーズ2の臨床試験が始まった。治療効果を期待してフェーズ1臨床試験で安全性が確認された高用量を使用している。現在も順調に患者さんの組み入れが行われており2019年には終了の予定である。



ALSの臨床試験で得た安全性のデータでもってPMDAはHGFたんぱく質の脊髄損傷患者への同じルートでの投与を認め二重盲検臨床試験フェーズ1/2が始まった。

慶應大学医学部整形外科の中村雅也教授を治験調整委員会の委員長として日本全国で3箇所の脊損センターで臨床試験を実施しており2018年には終了の予定である。

試験結果の厳密性と公平性を保つために脊髄損傷患者の中でも最も治りにくい重度の患者さんのみに絞っているためリクルートに時間がかかっているが得られるデータはこれまでにない貴重なものになると確信している。

一方ALSについてはすでに多くの非臨床試験が終わっていた事もあり、患者さんによる安全性試験（フェーズ1試験）が始まった。PMDAとの相談ではすでに終了していたアメリカでの腎不全患者によるフェーズ1試験の結果が役に立った。それでも脊髄腔内投与であるため慎重を期して低用量から1例ずつ時間をかけて安全性を見ながら最終的に中用量、高用量で各3例ずつ終了し、安全性を確認した。その上で中用量、高用量を連続投与しその安全性も確認できた。得られた貴重なデータについてはPMDAや関係機関との検討の結果、2016年5月か

長い道のりをかけたが難病に苦しむ患者さんを救いたいという気持ちで始めたプロジェクトに多くの先生方のご支援を頂き、これこそ新薬開発の正攻法だと信じて実行している。

4. 創薬バイオベンチャーの目指すところ

昨今既存の製薬会社の新薬開発力が落ちてきている事は各種の数字が証明している。大手製薬会社は資金力に物を言わせて新薬のシーズを見つけ出し、買収する事に余念がない。

しかしながら会社の方針が短期的に変わることが多くシーズ探索に関わる担当者の変動も激しい。一方創薬バイオベンチャーはオリジナルなシーズをモノになるまで追いつける事が多いように思われる。資金力のある大企業と物を持っている創薬バイオベンチャーとの出会いが上手く行けばよいのだが中々そうは行かないのが現実のようである。

そんな中で我々クリングルファーマは幸い多くのベンチャーキャピタルや理解のある事業会社の支援を受け有効性を判定する臨床試験の実施までこぎつけた。

現在では多くの研究者や起業家がバイオベンチャーを手がけ自ら行動を起こすようになった。起業の理由は色々あるだろうが、創薬バイオベンチャーを志す者は治療薬がない分野で難病に苦しむ患者さんを助ける、と言う志でもって大企業に対抗してほしいと思っている。目指す理想が高ければ必ず支援者が現れると信じよう。この信念を糧にする限り必要な人も資金も集まってくるものと思う。

多くの研究者が理想を求めて起業することがこの国を発展に導くひとつの道につながると思う。

