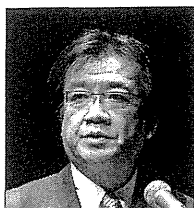


急性心筋梗塞症治療用ナノ粒子製剤の 実用化のための橋渡し研究

Nanomedicine-based translational research for Acute Myocardial Infarction



江頭 健輔^{1)*} 中野 覚²⁾

Kensuke Egashira Kaku Nakano

- 1) 九州大学大学院医学研究院循環器病先端医療研究開発学 教授
Professor, Department of Cardiovascular Research, Development, and Translational Medicine, Kyushu University
- 2) 九州大学大学院医学研究院循環器病先端医療研究開発学 准教授
Associate Professor, Department of Cardiovascular Research, Development, and Translational Medicine, Kyushu University

1. 開発の目的・作用メカニズム

試験物はピタバスタチン封入PLGAナノ粒子(ピタバNP)製剤, 対象疾患は急性心筋梗塞症(AMI: Acute Myocardial Infarction)です。

AMIは患者の生命予後を脅かす最も重篤な心臓疾患です。世界で年間700万人がAMIを含む冠動脈疾患で死亡し, 人類死因の第一位です。最近, 医療レベルの向上によって急性期の生命予後は改善しましたが, AMI患者の長期死亡率は依然として高いままです。

AMIの最も重要な予後規定因子は梗塞サイズであることから, 唯一の最適治療は早期再灌流療法による梗塞サイズの縮小です。一方, 再灌流療法による血流回復そのものが不可逆的な心筋細胞壊死を促進し, 再灌流療法の梗塞縮小効果を減少させる(再灌流傷害)ことが知られています。動物実験では, 再灌流傷害によって再灌流療法の梗塞縮小効果が50%程度キャンセルされます。この未解決の問題(unmet needs)を解決し, AMI患者の生活の質と生命予後を改善するには, 再灌流傷害に対する革新的治療法の開発と実用化が緊急の課題です(Fig. 1)。

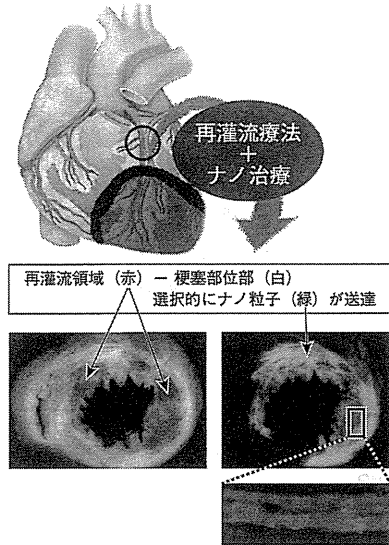
我々はナノ医療の開発と実用化を目指してきました。平成24(2012)年8月から慢性重症虚血肢患者を対象とした筋肉内投与によるピタバスタチン封入PLGAナノ粒子(ピタバNP)製剤の医師主導治験を実施しています。その研究開発の過程において, ナノ粒子製剤が臓器の虚血-再灌流部位に選択的に送達されることを発見しました。この虚血-再灌流部位選択的ナノDDS(Drug Delivery System)を活用して新しい心筋梗塞の治療, 虚血再灌流傷害の治療にしようと考えました(Fig. 2)。ラット心筋虚血-再灌流モデルにおいて, ピタバNPの再灌流時静脈内投与によって梗塞サイズが50%縮小することを明らかにしました(小動物での有効性を確認)。

2. 非臨床POCの取得

非臨床POC(Proof of Concept)取得のため, ミニブタ冠動脈60分虚血-再灌流モデルを作製しました(Fig. 3)。無麻酔-覚醒モデルの状態で心筋虚血-再灌流を行うと, 血行動態が安定しかつ致死性不整脈の発生が低い安定した疾患モデルが作製できます。コントロール群では梗塞サイズが約70%でした。一方, ピタバスタチンを4, 8,

* 研究代表者兼発表者(写真)。

Fig. 1 急性心筋梗塞症 (AMI) 治療の未解決課題 (unmet needs) と解決策



AMIの長期予後は依然として悪い

- AMI+CAD：世界の死亡数700万人（第一位）
- AMI後心不全の増加：600万人-USA, 200万人-日本
- AMI患者の長期予後は不変：
心不全の予後は極めて悪い（癌と同等）
- 梗塞サイズを縮小する革新的治療法の開発が必須

急性期治療の未解決の課題（再灌流傷害）

- 現行の再灌流療法だけでは梗塞サイズの縮小が不十分（再灌流傷害によって再灌流療法の梗塞縮小効果が半減）
- 再灌流傷害に対する有効な治療法が無い

解決策

再灌流部位選択的ナノDDS（左図）による再灌流傷害の予防，梗塞サイズの縮小

Fig. 2 急性心筋梗塞症治療用ナノ粒子製剤の実用化のための橋渡し研究

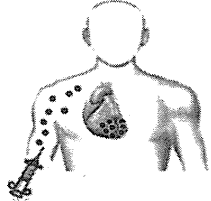
【これまでの実績】

- ピタバスタチン封入PLGAナノ粒子製剤の有効性，治験薬GMP製造完了，特許登録
- 医師主導治験開始（2012年8月，対象疾患：重症虚血肢）

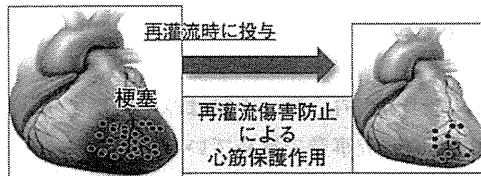
【問題解決のためのアプローチ】

再灌流部位選択的ナノDDS技術

- ナノ粒子製剤は静脈内投与後，心血管病巣（虚血，再灌流，炎症）に送達
- 再灌流傷害を抑制し梗塞サイズを縮小（小動物にて非臨床 POC 獲得）



虚血—再灌流部位選択的ナノDDSによる梗塞サイズの縮小とリモデリング抑制



波及効果

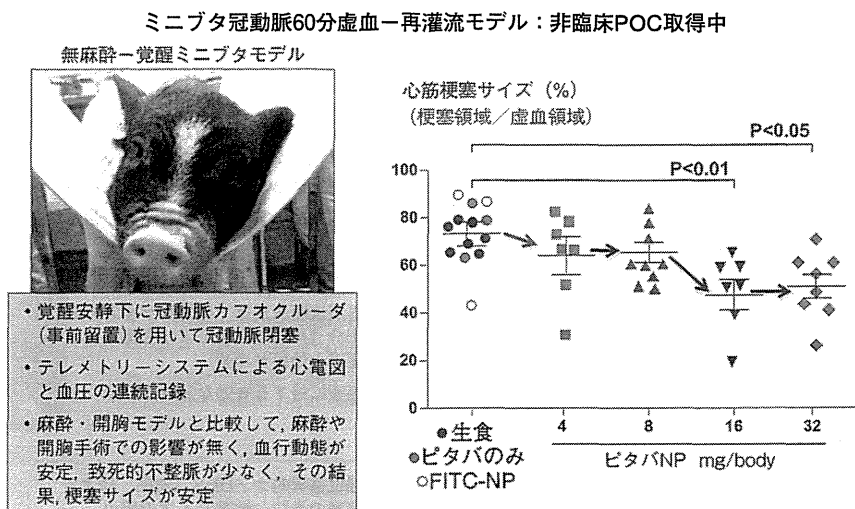
- 急性心筋梗塞症患者：梗塞サイズ縮小，心不全発症減少，致死性不整脈減少，生命予後延長
- 競合品は無い（ブロックバスターの可能性），他臓器の再灌流傷害治療にも応用可能
- 3,000億円市場獲得，ナノ医療産業の成長産業化，日本の経済再生・成長に貢献

16, 32 mg/body含有するピタバスタチン封入PLGAナノ粒子を再灌流10分前に静脈内投与すると，16 mg/bodyで有効性があることを見出すことが出来ました。

本シーズの今年度（2012年度）の研究の進捗です。まず，画期的な無麻酔—覚醒のミニブタ虚血—再灌流モデルの作製に成功しました。また，こ

の疾患モデルではテレメトリーシステムで心電図と血圧を連続記録することが可能であり，致死性不整脈の発生率が極めて少ないのが特徴です。さらに，ピタバスタチン封入PLGAナノ粒子によって梗塞サイズが小さくなることを確認出来ました。平成25（2013）年度には心機能の改善効果をMRIを用いて定量評価して，かつ，薬効薬理試

Fig. 3 ピタバNP 静脈内投与 (再灌流10分前) による梗塞サイズの縮小



験を信頼性保証下で実施し、非臨床POCを取得し、その後、PMDA (独立行政法人医薬品医療機器総合機構) と薬事戦略相談をしたいと思います。

3. 開発スキーム

開発スキームですが (Fig. 4), 上段は厚生労働省の難治性疾患克服研究事業で進めている肺高血圧症治療用ナノ粒子製剤実用化臨床試験で、平成25 (2013) 年度に第 I 相試験を実施する予定です。

その結果をもってPMDAに薬事戦略相談を行い、急性心筋梗塞に対する第 II 相試験を平成26 (2014) 年度に開始する予定です。特許は (Table 1), スタチン封入ナノ粒子製剤で国内登録、国外でも登録が済んでいます。製品化イメージですが、急性心筋梗塞症に対する革新的治療薬としてブロックバスターに発展する可能性があります。私たちのナノ治療の特徴は、急性心筋梗塞だけでなく他臓器 (腎、脳など) の虚血再灌流傷害療法にも応用出来るのではと考えています。

Fig. 4 ピタバNP 製剤点滴静注による急性心筋梗塞症治療薬の開発スキーム

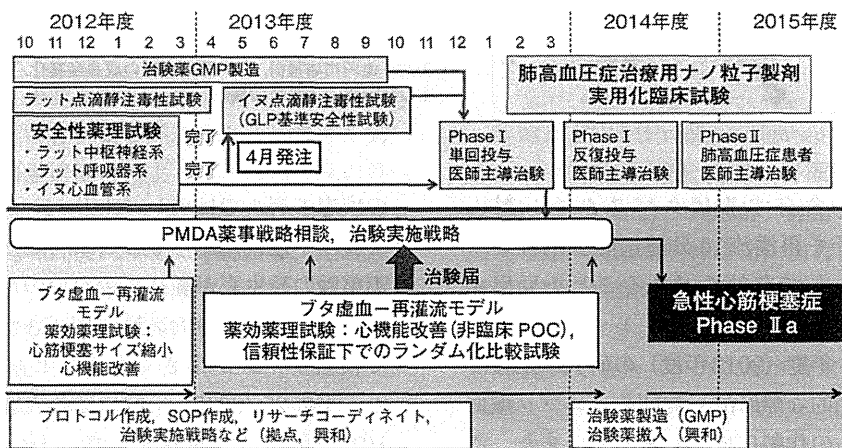


Table 1 知的財産権の確保, 導出状況, 製品化イメージ

	発 明 の 名 称	出願番号	公開番号	審査 状況	外国/対象国	審査 状況
ピタバスタチン封入PLGAナノ粒子関連						
1	スタチン封入ナノ粒子含有 医薬組成物	FCT/JP2007/ 066926	WO2008/ 026702 A1	登録	US, EP, CN, IN, KR	CN 登録
侵害特許は無い						

●特許の権利マネジメント

- －特許の権利：九州大学20%，興和(株)40%，(株)先端医療開発40%
- －九州大学の上記特許の権利を連携企業である興和(株)ならびに(株)先端医療開発に譲渡し、企業の本格的参入による実用化の加速を推進する

●製品化イメージ

- －競合品は無い。急性心筋梗塞症の革新的治療薬(ブロックバスター)の可能性。
- －他臓器の虚血再灌流傷害、心臓手術中心筋保護、心肺停止患者

* * *

虚血肢治療用低侵襲ナノ粒子製剤の実用化

Innovative less invasive nanomedicine for Critical Limb Ischemia



江頭 健輔^{1)*1} 中野 覚^{2)*2} 松本 拓也³⁾ 前原 喜彦⁴⁾
Kensuke Egashira Kaku Nakano Takuya Matsumoto Yoshihiko Maehara

- 1) 九州大学大学院医学研究院循環器病先端医療研究開発学 教授
Professor, Department of Cardiovascular Research, Development, and Translational Medicine, Kyushu University
- 2) 九州大学大学院医学研究院循環器病先端医療研究開発学 准教授
Associate Professor, Department of Cardiovascular Research, Development, and Translational Medicine, Kyushu University
- 3) 九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科 講師
Lecturer, Department of Surgery and Science, Graduate of Medical Sciences, Kyushu University
- 4) 九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科 教授
Professor, Department of Surgery and Science, Graduate of Medical Sciences, Kyushu University

1. 標的疾患と治療法開発の現状

虚血肢治療用低侵襲ナノ粒子製剤ですが、試験物はピタバスタチン封入PLGAナノ粒子製剤です。対象疾患は重症虚血肢です。重症虚血肢は下肢動脈の閉塞によって生ずる重症な虚血性疾患です。生活の質が著しく障害されるだけでなく、生命予後も悪い疾患です。外科的手術や血行再建術を実施しても、虚血が残存し症状が回復しない患者では下肢の切断や心筋梗塞や脳卒中などの合併症の頻度が高く、その結果、予後はさらに悪くなることが知られています。重症虚血肢患者に有効な内科的治療法は開発されていないのが現状です。

その解決策として治療的血管新生療法が登場しました (Fig. 1)。血管新生因子や細胞を局所に投与することによって虚血臓器に新しい血管を新生させ虚血を改善させる治療法です。しかし、2000年以降行われた治療的血管新生療法の臨床試験では有効性が示されていません。あるいは効果があっても、それが不十分なため、一般医療と

して普及していないのが現状です。

2. 治療戦略

私たちは、血管新生のプロセスにおいて血管内皮細胞が責任細胞、最も重要な細胞であることから、血管新生促進因子をナノDDS (Drug Delivery System) により血管内皮細胞に選択的に送達させることで、より効果的で副作用の少ない治療的血管新生療法を達成出来るのではないかと考えました (Fig. 2)。

3. 開発製品の概要

従来の治療的血管新生療法では血管新生因子を虚血臓器 (下肢) に投与しますが、側副血行路の発達が不十分であり、治療因子を増量すれば有効性が向上するというわけでもありません。私たちの血管内皮細胞選択的ナノDDS技術を用いてピタバスタチンを投与すると、虚血臓器においてターゲット細胞である内皮細胞に選択的に送達され、有効性が認められました。また、ピタバスタ

*1 研究代表者兼発表者 (写真)。

*2 プロジェクトマネージャー。

Fig. 1 治療的血管新生療法

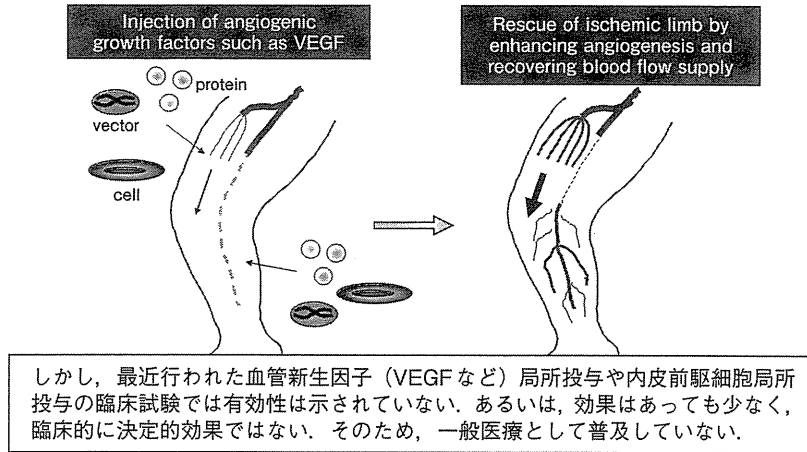


Fig. 2 血管内皮細胞選択的ナノ DDS 技術

より効果的かつ安全安心の治療的血管新生を達成

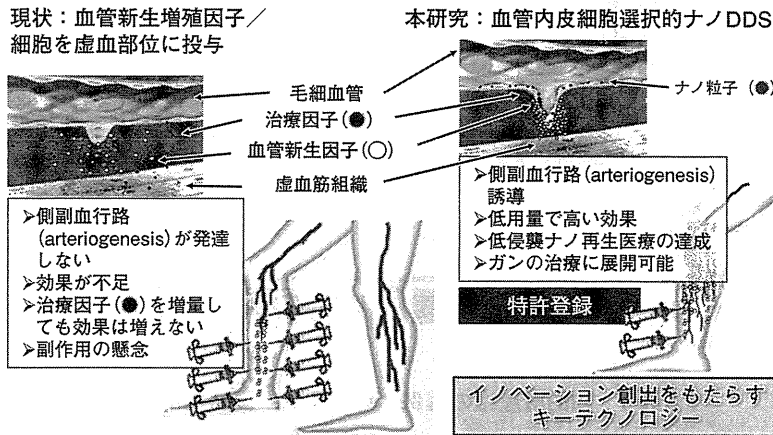


Fig. 3 ピタバスタチン封入生体吸収性ポリマー (PLGA) ナノ粒子製剤のGMP 製造完了

治験薬GMP製剤
NK-104-NP
Lot.No.10C09

ナノ粒子のモデル図

PLGA
ピタバスタチン (封入率11-13%)
PLGAナノ粒子 (平均粒径 200 nm)

特徴

- ◆生体吸収性ポリマー、粉体ナノ粒子製剤
- ◆知的財産確保(日米欧印中 etc), 治験薬 GMP 製造完了(2012年1月)
- ◆安定性試験: 冷凍 18ヶ月, 冷蔵 12ヶ月
- ◆スケールアップ: 中等量 3.6g まで成功

チン封入PLGAナノ粒子製剤の治験薬GMP製造が完了しました (Fig. 3)。本治験薬は粉体であり、生体吸収性のポリマーであるPLGAを用いています。

4. 開発の進捗状況

知的財産権は既に確保され、治験届を提出し、慢性重症虚血肢に対するナノ粒子製剤の5日間筋肉内反復投与の用量漸増による医師主導治験を昨年 (2012年) 8月から開始しました (Fig. 4)。現在、

第1症例の投与が終わり、今後、用量を漸増し、早い段階で次相に進めればと考えています。

特許は (Table 1)、スタチン封入ナノ粒子製剤で国内登録、国外でも登録が済んでいます。製品化イメージですが、重症虚血肢の革新的治療薬の可能性がります。競合品はFGF-2 (塩基性線維芽細胞増殖因子)、HGF (hepatocyte growth factor) の遺伝子治療です。私たちのナノ治療の特徴は、虚血肢だけでなく心臓等の他の臓器の血管新生の治療にも応用出来るのではと考えています。

Fig. 4 慢性重症虚血肢に対するNK-104-NPの5日間筋肉内反復投与の用量漸増による医師主導治験のデザイン

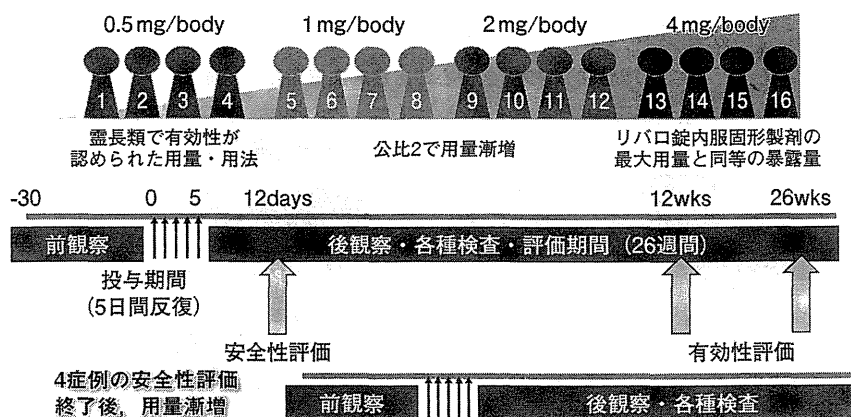


Table 1 知的財産権の確保, 導出状況, 製品化イメージ

発明の名称	出願番号	公開番号	審査状況	外国/対象国	審査状況
ピタバスタチン封入PLGAナノ粒子関連					
1 スタチン封入ナノ粒子含有医薬組成物	PCT/JP2007/066926	WO2008/026702 A1	登録	US, EP, CN, IN, KR	CN 登録
侵害特許は無い					

●特許の権利マネジメント

- 特許の権利：九州大学 20%，興和(株) 40%，(株)先端医療開発 40%
- 九州大学の上記特許の権利を連携企業である興和(株)ならびに(株)先端医療開発に譲渡し、企業の本格的参入による実用化の加速を推進する

●製品化イメージ

- 重症虚血肢の革新的治療薬の可能性。競合品：センダイ FGF-2 遺伝子治療, HGF 遺伝子治療, など。
- 心臓など他臓器の治療的血管新生療法に応用可能

