

## 5. 研究計画・方法

### 【実用化を目指した研究開発体制】

江頭が総括する。再狭窄に対するピタバスタチン封入ナノ粒子製剤（ピタバ NP）の実用化のために以下の4課題を推進する：

- ピタバ NP の薬効薬理試験、脈波衝撃投与 DDS カテーテルの設計（九州大学が担当）
- ピタバ NP の最適化の研究開発と安全性試験（主に興和が担当）
- ピタバ NP 製剤の設計・開発（主に興和が担当）
- ピタバ NP を用いた探索的臨床試験（主に九州大学橋渡し拠点で実施する）

- 研究代表者の江頭は本研究開発の基盤技術を開発し、小動物の再狭窄モデルにおける有効性を明らかにした（特許出願・登録）。
- 本研究開発を遅滞なく進めるために適切な企業と連携した。興和(株)はピタバスタチン内服製剤（リバロ錠）の研究開発・販売の実績があり、ピタバスタチンに関する豊富な情報・経験を持つことから、ピタバ NP 製剤の設計・開発及び安全性試験を担当する。
- 臨床研究は文科省の橋渡し拠点機関である九州大学病院高度先端医療センターで行う。そのセンター長（中西）が分担研究者として、倫理審査・臨床試験計画立案・薬事・試験物製造や管理などの業務を支援する。
- 承認申請に用いるデータマネジメントなどは九州大学の高度先端医療センター内のレギュラトリーサイエンスの専門家が担当し実用化を支援する。医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と情報交換し迅速に承認が得られるようにする。

### 【研究開発項目ごとの全体計画と年次計画】

#### 1. ピタバ NP の最適化の研究開発・薬効薬理試験

##### 1) 薬効発現に最適なナノ粒子の作製（平成 23～25 年度：九州大学、興和）

ピタバ NP の粒子径や含有率を調整し、動脈硬化血管組織での薬効発現に最適なナノ粒子を作製する。

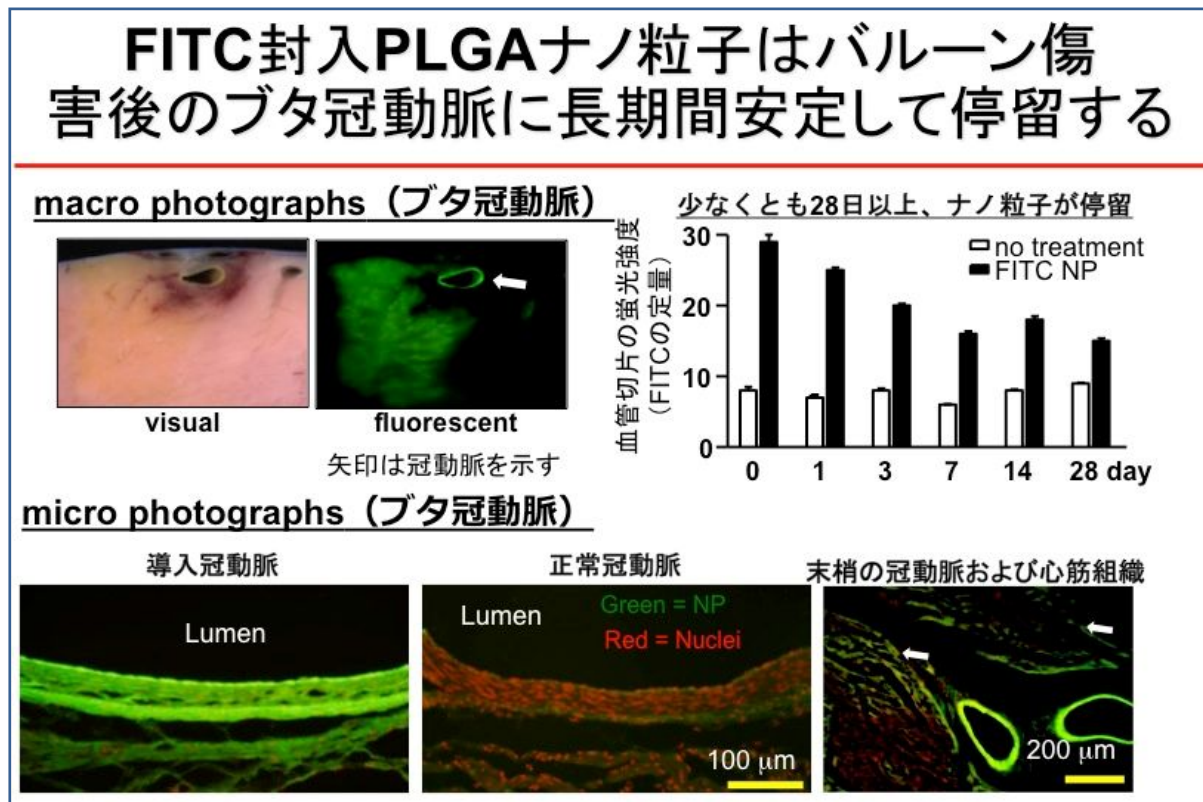
##### 2) ピタバ NP の脈波衝撃投与 DDS カテーテル投与による薬効薬理試験（平成 23～25 年度：九州大学）

主にブタ冠動脈バルーン傷害モデル、ならびにステント留置モデルに対して各種用量のピタバスタチン及びピタバ NP の血管内投与の有効性を検証する。また、DES 留置後の血管修復不全に対するピタバ NP の有効性を検証する。用法用量探索を行い、ピタバ NP の臨床の用法用量を推定する。

耐圧性に優れたパルス発生装置の開発は完了している。ブタ冠動脈モデルはヒトと類似していることから、臨床への橋渡し研究の POC study には適切なモデルである（*Nakano K et al. JACC:2009*）。

申請者らは予備的研究において、脈波衝撃投与 DDS カテーテルを用いて FITC 封入ナノ粒子をバルーン傷害後ブタ冠動脈に投与するとナノ粒子が血管壁および心筋組織に効率的に送達されることを明らかにしている（図 3）。

図3 複合型医療デバイス（脈波衝撃投与 DDS カテーテルとナノ DDS の融合）の効果



## 2. ピタバ NP の安全性試験（平成 23 年度：興和）

GLP 下にてピタバ NP の血管内投与による安全性試験（ラット、マウス、イヌ、サル）を実施する。

## 3. ピタバ NP 製剤の設計・開発

### 1) 処方検討（平成 23～24 年度：興和）

ピタバ NP と賦形剤との配合変化試験を行い、最も適切な賦形剤を選択する。

### 2) ピタバ NP 製剤の製造（平成 22～23 年度：興和）

探索的臨床研究用のピタバ NP 製剤の GMP 製造を行う。

## 4. 探索的臨床試験（平成 25-26 年度：九州大学橋渡し拠点）

### 1) First in man (FIM)臨床試験プロトコルの作成・承認（24 年度：九州大学）

ピタバ NP の基礎における優れた有効性と安全性を確認した後、橋渡し拠点（高度先端医療センター）の支援を得て臨床試験プロトコルを作成する。

### 2) 臨床試験の実施（25-26 年度：九州大学）

橋渡し拠点（高度先端医療センター）の支援の下に、倫理委員会などの審査機関の承認を得て、九州大学病院循環器内科において探索的橋渡し臨床試験（phase I/IIb 試験, 用量設定試験）を実施する。

九州大学臨床橋渡し拠点において、モニタリング・監査・データマネージメント等を含めた研究体制や、安全性及び倫理的妥当性を確保する体制は整備されている。

臨床試験の前に医薬品医療機器総合機構(PMDA)と情報交換し迅速に承認が得られるようにする。

図4 事業化ロードマップ

