

・ 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
総括研究報告書 急性心筋梗塞治療薬に対する新規治療薬の
開発

(H25-医療技術-一般-002)

分担研究者 松崎高志 大阪大学医学系研究科循環器内科学特任助教

研究要旨 急性心筋梗塞発症数は過去 20 年間に 2 倍に増加している。繰り返して入院加療が必要な 梗塞後心不全患者が増加しており、国民医療費増大の一因となっている。そのため、梗塞後心不全進展を抑制する治療法の開発は重要なアンメットニーズである。心筋梗塞による細胞死はミトコンドリア Permeability Transition Pore (mPTP) が開口し、チトクロム C の遊離により誘導される。動物実験・探索的臨床試験において、mPTP 開口阻害薬であるサイクロスポリン A (CsA) による心筋梗塞サイズ縮小効果が報告されたが、CsA は免疫抑制などの副作用を誘発するため、その臨床投与量に制限がある。申請者は代表研究者として、厚生労働科研医療機器開発推進研究事業<ナノサイズリポソームを用いた急性心筋梗塞治療法の開発>で、ナノサイズリポソームが障害心筋へ特異的に集積し、リポソームに封入された心保護薬の薬効増強と副作用軽減を世界に先駆けて見出した。本技術を用い、既に、ラット心筋梗塞モデルにおいて、低用量リポソーム化 CsA (Lipo-CsA) による心筋梗塞サイズ縮小増強効果を確認した。さらに、平成 25 年度末までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。平成 26 年度には阪大病院薬剤部で試験薬 GMP リポソーム製造装置を稼働し、平成 27 年度には、早期探索的臨床試験を医師主導型治験として実施する。Lipo-CsA を新規心筋梗塞治療薬としてアカデミア創薬を目指す。

A. 研究目的

高齢化や糖尿病・脂質代謝異常患者の増加により、急性心筋梗塞発症数は過去 30 年間に 3 倍に増加している(Takii T, et al. Circ J 2010)。再灌流療法の普及により、急性期死亡率は低下する一方、繰り返す入院が必要な梗塞後心不全患者が著明に増加しており、医療費増大の一因になっている。そのため、慢性期心不全発症を抑制する治療法の開発は重要なアンメットニーズである。梗塞後心不全発症を抑制する方法として、心筋梗塞急性期における薬物補充療法による心筋虚血再灌流障害抑制が期待されるが、未だ確立された治療法はない。近年、動物実験において、サイクロスポリン A (CsA) が虚血再灌流障害を抑制することが報告され、探索的臨床試験においても心筋梗塞サ

イズの縮小効果が報告された(Piot C et al. N Engl J Med 2008)。しかしながら、CsA の副作用により、臨床投与量に大きな制約がある。

B. 一方、がんや炎症部位では血管透過性が亢進し、ナノサイズの粒子が血管より流出し、集積する。薬剤をナノリポソームに内包し、炎症部位特異的に薬剤を特異的に送達することにより、薬効の増強と副作用の軽減が期待できる。心筋梗塞部位では激しい炎症が生じるため、同部位での血管透過性亢進を利用したリポソーム製剤の高い有効性が期待できる。申請者は研究代表者として、厚生労働科研医療機器開発推進研究事業<ナノサイズリポソームを用いた急性心筋梗塞治療法の開発>を実施し、ナノリポソームの心筋梗塞部位へ高い集積

による、心保護薬の作用増強と副作用軽減を示した(上図)(Takahama H, et al. J Am Coll Cardiol. 2009; 特願 : PCT/JP2008/00652)。本技術を用い、既にラット心筋梗塞モデルにおいて、低用量リポソーム化 CsA の心筋梗塞サイズ縮小増強効果を確認した(特願 2012-117077)。そこで、本研究では、リポソーム化 CsA をアカデミア創薬として開発を進める。研究成果

(1) 薬効薬理試験 ラット心筋梗塞モデルを用い、再灌流時にリポソ

ーム化サイクロスポリン(Lipo-CsA)、またはサイクロスポリン(CsA)の静脈内単回投与を行った。低用量・高用量いずれのCsAでも心筋梗塞サイズ縮小効果を認めなかったが、低用量Lipo-CsAで著明な心筋梗塞サイズ縮小効果を認めた。

(2) 薬物動態試験

3H 標識 CsA を封入した Lipo-CsA の体内分布を定量オートラジオグラフィ法で解析し、既知のCsA体内分布と比較する。リポソーム化による心筋梗塞部位へのCsAの集積効果も検討した。

(3) 製剤最適化

GMP リポソーム製剤の組成・製造については、PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を反映し、ロット間の均一性を担保しつつ製造する。

(4) 安全性薬理試験・一般毒性試験

PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を反映し、Lipo-CsA を用いた安全性薬理コアバッテリー試験ならびに拡張型単回投与毒性試験を実施中である。

C. まとめ

本事業では、心筋梗塞部位を標的とした新規リポソーム製剤の開発により、世界に類をみない独創的な心筋梗塞治療薬の創出が期待され、日本での知的財産蓄積・産業創出に貢献する。さらに、急性心筋梗塞や心不全患者の死亡率低

下、また、<生活の質の低下>の改善、繰り返す入院の減少により医療費増大抑制に寄与し、アンメットニーズに応えるアカデミア創薬として期待できる。欧米のみならず、経済発展が著しい新興国でも心筋梗塞は激増することが予測される。薬物補充療法による梗塞後心不全抑制療法開発のニーズは極めて大きく、マーケットもグローバルである。

D. 健康危険情報

特記事項なし

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsuoka K, Asano Y, Higo S, Tsukamoto O, Yan Y, Yamazaki S, Matsuzaki T, Kioka H, Kato H, Uno Y, Asakura M, Asanuma H, Minamino T, Aburatani H, Kitakaze M, Komuro I, Takashima S. Noninvasive and quantitative live imaging reveals a potential stress-responsive enhancer in the failing heart. FASEB J. 2014 Jan 3. [Epub ahead of print]
2. Kioka H, Kato H, Fujikawa M, Tsukamoto O, Suzuki T, Imamura H, Nakano A, Higo S, Yamazaki S, Matsuzaki T, Takafuji K, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Shintani Y, Yoshida M, Noji H, Kitakaze M, Komuro I, Asano Y, Takashima S. Evaluation of intramitochondrial atp levels identifies g0/g1 switch gene 2 as a positive regulator of oxidative phosphorylation. Proc Natl Acad Sci USA. 2014 Jan 7;111(1):273-8.
3. Takahama H, Shigematsu H, Asai T, Matsuzaki T, Sanada S, Fu HY, Okuda K, Yamato M, Asanuma H, Asano Y,

Asakura M, Oku N, Komuro I, Kitakaze M, Minamino T. Liposomal amiodarone augments anti-arrhythmic effects and reduces hemodynamic adverse effects in an ischemia/reperfusion rat model. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013

Apr;27(2):125-32

F. 知的財産権の出願・登録状況 発明の名称: 炎症性疾患治療用医薬組成物 出願番号: 国際出願番号: PCT/JP2013/64384 出願日: 平成 25 年(2013 年)5 月 23 日

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
総括研究報告書 急性心筋梗塞治療薬に対する新規治療薬の
開発

(H25-医療技術-一般-002)

分担研究者 真田昌爾 大阪大学医学系研究科循環器内科学

研究要旨 急性心筋梗塞発症数は過去 20 年間に 2 倍に増加している。繰り返して入院加療が必要な 梗塞後心不全患者が増加しており、国民医療費増大の一因となっている。そのため、梗塞後心不全進展を抑制する治療法の開発は重要なアンメットニーズである。心筋梗塞による細胞死はミトコンドリア Permeability Transition Pore (mPTP) が開口し、チトクロム C の遊離により誘導される。動物実験・探索的臨床試験において、mPTP 開口阻害薬であるサイクロスポリン A (CsA) による心筋梗塞サイズ縮小効果が報告されたが、CsA は免疫抑制などの副作用を誘発するため、その臨床投与量に制限がある。申請者は代表研究者と協力して、ナノサイズリポソームが障害心筋へ特異的に集積し、係るリポソームに封入された心保護薬の薬効増強と副作用軽減をもたらすことを世界に先駆けて見出した。本技術をドラッグデリバリーシステムに応用し、我々はラット心筋梗塞モデルにおいて、低用量リポソーム化 CsA (Lipo-CsA) による心筋梗塞サイズ縮小増強効果を初めて確認した。また平成 25 年度末までに、前臨床に係る薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。よって、医薬品承認取得に至る次のステップとして、平成 26 年度には阪大病院薬剤部で試験薬 GMP リポソーム製造装置を稼働し、平成 27 年度には、早期探索的臨床試験を医師主導型試験として実施する。Lipo-CsA を新規心筋梗塞治療薬とし、大学発の基礎研究成果から臨床医薬としての上市まで、国内で前例を見ないアカデミアによる一気通貫型の創薬を目指す。

A. 研究目的

高齢化や糖尿病・脂質代謝異常患者の増加により、急性心筋梗塞発症数は過去 30 年間に 3 倍に増加している(Takii T, et al. Circ J 2010)。再灌流療法の普及により、急性期死亡率は低下する一方、繰り返す入院が必要な梗塞後心不全患者が著明に増加しており、医療費増大の一因になっている。そのため、慢性期心不全発症を抑制する治療法の開発は重要なアンメットニーズである。梗塞後心不全発症を抑制する方法として、心筋梗塞急性期における薬物補充療法による心筋虚血再灌流障害抑制が期待されるが、未だ確立された治療法はない。近年、動物実験において、サイクロ

スポリン A (CsA) が虚血再灌流障害を抑制することが報告され、探索的臨床試験においても心筋梗塞サイズの縮小効果が報告された (Piot C et al. N Engl J Med 2008)。しかしながら、CsA の副作用により、臨床投与量に大きな制約がある。

一方、がんや炎症部位では血管透過性が亢進し、ナノサイズの粒子が血管より流出し、集積する。薬剤をナノリポソームに内包し、炎症部位特異的に薬剤を特異的に送達することにより、薬効の増強と副作用の軽減が期待できる。心筋梗塞部位では激しい炎症が生じるため、同部位での血管透過性亢進を利用したリポソーム製剤の高い有効性が期待できる。申

請者は研究代表者と協力して、厚生労働科研医療機器開発推進研究事業<ナノサイズリポソームを用いた急性心筋梗塞治療法の開発>を実施し、ナノリポソームの心筋梗塞部位へ高い集積による、心保護薬の作用増強と副作用軽減を示した(Takahama H, et al. J Am Coll Cardiol. 2009; 特願 : PCT/JP2008/00652)。本技術を用い、既にラット心筋梗塞モデルにおいて、低用量リポソーム化 CsA の心筋梗塞サイズ縮小増強効果を確認した(特願 2012-117077)。そこで、本研究では、リポソーム化 CsA をアカデミア創薬として開発を進める。

D. 研究成果

- (1) 薬効薬理試験 ラット心筋梗塞モデルを用い、再灌流時にリポソーム化サイクロスポリン(Lipo-CsA)、またはサイクロスポリン(CsA)の静脈内単回投与を行った。低用量・高用量いずれの CsA でも心筋梗塞サイズ縮小効果を認めなかったが、低用量 Lipo-CsA で著明な心筋梗塞サイズ縮小効果を認めた。
- (2) 薬物動態試験
3H 標識 CsA を封入した Lipo-CsA の体内分布を定量オートラジオグラフィ法で解析し、既知の CsA 体内分布と比較する。リポソーム化による心筋梗塞部位への CsA の集積効果も検討した。
- (3) 製剤最適化
GMP リポソーム製剤の組成・製造については、PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を反映し、ロット間の均一性を担保しつつ製造する。
- (4) 安全性薬理試験・一般毒性試験
PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を反映し、Lipo-CsA を用いた安全性薬理コアバッテリー

試験ならびに拡張型単回投与毒性試験を実施中である。

(5) PMDA 相談 前臨床試験ならびに製剤の品質について、薬事 戦略相談(対面助言)を実施した(平成 25 年 11 月、平成 26 年 2 月)。前臨床試験の評価では FIH 試験申請に先駆けたデータの集積状況はほぼ妥当との見解を得た。

E. まとめ

本事業では、心筋梗塞部位を標的とした新規リポソーム製剤の開発により、世界に類をみない独創的な心筋梗塞治療薬の創出が期待され、日本での知的財産蓄積・産業創出及び日本発の医薬品及びその基礎技術のシェア拡大に貢献する。さらに、急性心筋梗塞や心不全患者の死亡率低下、また、<生活の質の低下>の改善、繰り返す入院の減少により医療費増大抑制に寄与し、アンメットニーズに応えるアカデミア創薬として期待できる。欧米のみならず、経済発展が著しい新興国でも心筋梗塞は激増することが予測される。薬物補充療法による梗塞後心不全抑制療法開発のニーズは極めて大きく、マーケットもグローバルである。

平成 25 年度末までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。平成 26 年度に、阪大病院薬剤部で GMP リポソーム製造装置を稼働する。平成 25 年以降、安全性薬理試験、毒性試験が開始可能であり、GMP リポソームを用いた再評価後には PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を経て速やかに医師主導型治験に移行する。心筋梗塞部位での血管透過性亢進に着目し、ナノサイズリポソームを治療に応用するアイデアは非常に画期的といえる。平成 26 年度以降は、医師主導治験による臨床データの蓄積をめざし、大阪大学医学部付属病院未来医療開発部と連携しながら、プロトコール作成、データベース構築等につき準備を進めている。

D. 健康危険情報
特記事項なし

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Takahama H, Shigematsu H, Asai T, Matsuzaki T, Sanada S, Hai-Ying Fu, Okuda K, Yamato M, Asanuma H, Asano Y, Asakura M, Oku N, Komuro I, Kitakaze M, Minamino T. Liposomal Amiodarone Augments Anti-arrhythmic Effects and Reduces Hemodynamic Adverse Effects in an Ischemia/Reperfusion Rat Model. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013;27:125-32.
2. Takahashi A, Asakura M, Ito S, Min KD, Shindo K, Yan Y, Liao Y, Yamazaki S, Sanada S, Asano Y, Ishibashi-Ueda H, Takashima S, Minamino T, Asanuma H, Mochizuki N, Kitakaze M. Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibition Improves Pathophysiology of Heart Failure and Increases Survival Rate in Pressure-Overloaded Mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;304:H1361-9.
3. Asanuma H, Sanada S, Asakura M, Asano Y, Kim J, Shinozaki Y, Mori H, Minamino T, Takashima S, Kitakaze M. Carperitide induces coronary vasodilation and limits infarct size in canine ischemic hearts: role of NO. *Hypertens Res.* (In press)
4. Sanada S, Asanuma H, Minamino T, Tsukamoto O, Okada K, Kitakaze M, Komuro I. Repetitive transient phosphodiesterase-3 inhibition eliminates non-ischemic cardiac

remodeling and failure. *Immunol Endocr Metab Agents Med Chem.* (In press)

2. 学会発表

- 1) 南野哲男、松崎高志、真田昌爾、姚 香景、澤 芳樹. 日本循環器学会学術集会総会 (2014年3月、東京) プレナリーセッション<循環器病学のトランスレーショナルリサーチ> 「Academic Drug Development for Treatment of Acute Myocardial Infarction Using Nano-sized Liposomes」

F. 知的財産権の出願・登録状況

無し

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)

総括研究報告書 急性心筋梗塞治療薬に対する新

規治療薬の開発

(H25-医療技術-一般-002)

分担研究者 姚 香景 大阪大学医学部附属病院・早期探索的臨床試験

研究要旨 急性心筋梗塞発症数は過去 20 年間に 2 倍に増加している。繰り返して入院加療が必要な 梗塞後心不全患者が増加しており、国民医療費増大の一因となっている。そのため、梗塞後心不全進展を抑制する治療法の開発は重要なアンメットニーズである。心筋梗塞による細胞死はミトコンドリア Permeability Transition Pore (mPTP) が開口し、チトクロム C の遊離により誘導される。動物実験・探索的臨床試験において、mPTP 開口阻害薬であるサイクロスポリン A (CsA) による心筋梗塞サイズ縮小効果が報告されたが、CsA は免疫抑制などの副作用を有するため、その臨床投与量に制限がある。申請者は代表研究者として、厚生労働科研医療機器開発推進研究事業<ナノサイズリポソームを用いた急性心筋梗塞治療法の開発>で、ナノサイズリポソームが障害心筋へ特異的に集積し、リポソームに封入された心保護薬の薬効増強と副作用軽減を世界に先駆けて見出した。本技術を用い、既に、ラット心筋梗塞モデルにおいて、低用量リポソーム化 CsA (Lipo-CsA) による心筋梗塞サイズ縮小増強効果を確認した。さらに、平成 25 年度末までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。平成 26 年度には阪大病院薬剤部で試験薬 GMP リポソーム製造装置を稼働し、平成 27 年度には、早期探索的臨床試験を医師主導型治験として実施する。Lipo-CsA を新規心筋梗塞治療薬としてアカデミア創薬を目指す。

A. 研究目的

高齢化や糖尿病・脂質代謝異常患者の増加により、急性心筋梗塞発症数は過去 30 年間に 3 倍に増加している(Takii T, et al. Circ J 2010)。再灌流療法の普及により、急性期死亡率は低下する一方、繰り返す入院が必要な梗塞後心不全患者が著明に増加しており、医療費増大の一因になっている。そのため、慢性期心不全発症を抑制する治療法の開発は重要なアンメットニーズである。梗塞後心不全発症を抑制する方法として、心筋梗塞急性期における薬物補充療法による心筋虚血再灌流障害抑制が期待されるが、未だ確立された治療法はない。近年、動物実験において、サイクロスポリン A (CsA) が虚血再灌流障害を抑制することが

報告され、探索的臨床試験においても心筋梗塞サイズの縮小効果が報告された (Piot C et al. N Engl J Med 2008)。しかしながら、CsA の副作用により、臨床投与量に大きな制約がある。

一方、がんや炎症部位では血管透過性が亢進し、ナノサイズの粒子が血管より流出し、集積する。薬剤をナノリポソームに内包し、炎症部位特異的に薬剤を特異的に送達することにより、薬効の増強と副作用の軽減が期待できる。心筋梗塞部位では激しい炎症が生じるため、同部位での血管透過性亢進を利用したリポソーム製剤の高い有効性が期待できる。申請者は研究代表者として、厚生労働科研医療機器開発推進研究事業<ナノサイズリポソームを用いた急性心筋梗塞治療法の開発>

を実施し、ナノリポソームの心筋梗塞部位へ高い集積による、心保護薬の作用増強と副作用軽減を示した(上図)(Takahama H, et al. J Am Coll Cardiol. 2009; 特願:PCT/JP2008/00652)。本技術を用い、既にラット心筋梗塞モデルにおいて、

B. 研究成果

(1) 薬効薬理試験 ラット心筋梗塞モデルを用い、再灌流時にリポソーム化サイクロスポリン(Lipo-CsA)、またはサイクロスポリン(CsA)の静脈内単回投与を行った。低用量・高用量いずれのCsAでも心筋梗塞サイズ縮小効果を認めなかったが、低用量Lipo-CsAで著明な心筋梗塞サイズ縮小効果を認めた。

(2) 薬物動態試験
3H 標識 CsA を封入した Lipo-CsA の体内分布を定量オートラジオグラフィ法で解析し、既知の CsA 体内分布と比較する。リポソーム化による心筋梗塞部位への CsA の集積効果も検討した。

(3) 製剤最適化

GMP リポソーム製剤の組成・製造については、PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を反映し、ロット間の均一性を担保しつつ製造する。

(4) 安全性薬理試験・一般毒性試験

PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を反映し、Lipo-CsA を用いた安全性薬理コアバッテリー試験ならびに拡張型単回投与毒性試験を実施中である。

C. まとめ

本事業では、心筋梗塞部位を標的とした新規リポソーム製剤の開発により、世界に類をみない独創的な心筋梗塞治療薬の創出が期待され、

日本での知的財産蓄積・産業創出に貢献する。さらに、急性心筋梗塞や心不全患者の死亡率低下、また、<生活の質の低下>の改善、繰り返す入院の減少により医療費増大抑制に寄与し、アンメットニーズに応えるアカデミア創薬として期待できる。欧米のみならず、経済発展が著しい新興国でも心筋梗塞は激増することが予測される。薬物補充療法による梗塞後心不全抑制療法開発のニーズは極めて大きく、マーケットもグローバルである。

D. 平成 25 年度末までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。平成 26 年度に、阪大病院薬剤部で GMP リポソーム製造装置を稼働する。平成 25 年以降、安全性薬理試験、毒性試験を開始しており、速やかに医師主導型治験に移行する。心筋梗塞部位での血管透過性亢進に着目し、ナノサイズリポソームを治療に応用するアイディアは画期的であり、特許取得に関しても産学連携先企業の獲得のための活動をしている。開発にあたり PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を活用している。

D. 健康危険情報

特記事項なし

E. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

無し

F. 知的財産権の出願・登録状況

無し

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
総括研究報告書 急性心筋梗塞治療薬に対する新規治療薬の
開発

(H25-医療技術-一般-002)

分担研究者 岩出 卓 東レエンジニアリング株式会社

研究要旨 急性心筋梗塞発症数は過去 20 年間に 2 倍に増加している。繰り返して入院加療が必要な 梗塞後心不全患者が増加しており、国民医療費増大の一因となっている。そのため、梗塞後心不全進展を抑制する治療法の開発は重要なアンメットニーズである。心筋梗塞による細胞死はミトコンドリア Permeability Transition Pore (mPTP) が開口し、チトクロム C の遊離により誘導される。動物実験・探索的臨床試験において、mPTP 開口阻害薬であるサイクロスポリン A (CsA) による心筋梗塞サイズ縮小効果が報告されたが、CsA は免疫抑制などの副作用を誘発するため、その臨床投与量に制限がある。申請者は代表研究者として、厚生労働科研医療機器開発推進研究事業<ナノサイズリポソームを用いた急性心筋梗塞治療法の開発>で、ナノサイズリポソームが障害心筋へ特異的に集積し、リポソームに封入された心保護薬の薬効増強と副作用軽減を世界に先駆けて見出した。本技術を用い、既に、ラット心筋梗塞モデルにおいて、低用量リポソーム化 CsA (Lipo-CsA) による心筋梗塞サイズ縮小増強効果を確認した。さらに、平成 25 年度末までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。平成 26 年度には阪大病院薬剤部で試験薬 GMP リポソーム製造装置を稼働し、平成 27 年度には、早期探索的臨床試験を医師主導型治験として実施する。Lipo-CsA を新規心筋梗塞治療薬としてアカデミア創薬を目指す。

A. 研究目的

高齢化や糖尿病・脂質代謝異常患者の増加により、急性心筋梗塞発症数は過去 30 年間に 3 倍に増加している(Takii T, et al. Circ J 2010)。再灌流療法の普及により、急性期死亡率は低下する一方、繰り返す入院が必要な梗塞後心不全患者が著明に増加しており、医療費増大の一因になっている。そのため、慢性期心不全発症を抑制する治療法の開発は重要なアンメットニーズである。梗塞後心不全発症を抑制する方法として、心筋梗塞急性期における薬物補充療法による心筋虚血再灌流障害抑制が期待されるが、未だ確立された治療法はない。近年、動物実験において、サイクロスポリン A(CsA)が虚血再灌流障害を抑制する

ことが報告され、探索的臨床試験においても心筋梗塞サイズの縮小効果が報告された(Piot C et al. N Engl J Med 2008)。しかしながら、CsA の副作用により、臨床投与量に大きな制約がある。

一方、がんや炎症部位では血管透過性が亢進し、ナノサイズの粒子が血管より流出し、集積する。薬剤をナノリポソームに内包し、炎症部位特異的に薬剤を特異的に送達することにより、薬効の増強と副作用の軽減が期待できる。心筋梗塞部位では激しい炎症が生じるため、同部位での血管透過性亢進を利用したリポソーム製剤の高い有効性が期待できる。申請者は研究代表者として、厚生労働科研医療機器開発推進研究事業<ナノサイズリポソ-

ムを用いた急性心筋梗塞治療法の開発>を実施し、ナノリポソームの心筋梗塞部位へ高い集積による、心保護薬の作用増強と副作用軽減を示した(上図)(Takahama H, et al. J Am Coll Cardiol. 2009; 特願:PCT/JP2008/00652)。本技術を用い、既にラット心筋梗塞モデルにおいて、低用量リポソーム化 CsA の心筋梗塞サイズ縮小増強効果を確認した(特願 2012-117077)。そこで、本研究では、リポソーム化 CsA をアカデミア創薬として開発を進める。

B. 研究成果

(1) 薬効薬理試験 ラット心筋梗塞モデルを用い、再灌流時にリ

ポソーム化サイクロスポリン(Lipo-CsA)、またはサイクロスポリン(CsA)の静脈内単回投与を行った。低用量・高用量いずれの CsA でも心筋梗塞サイズ縮小効果を認めなかったが、低用量 Lipo-CsA で著明な心筋梗塞サイズ縮小効果を認めた。

(2) 薬物動態試験

3H 標識 CsA を封入した Lipo-CsA の体内分布を定量オートラジオグラフィ法で解析し、既知の CsA 体内分布と比較する。リポソーム化による心筋梗塞部位への CsA の集積効果も検討した。

(3) 製剤最適化

GMP リポソーム製剤の組成・製造については、PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を反映し、ロット間の均一性を担保しつつ製造する。本 GMP リポソーム製造装置は、同じ構成の装置を複数台並列することで量産に対応でき、スケールアップのための技術的な課題がないことが特徴である。

(4) 安全性薬理試験・一般毒性試験

PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を反映し、Lipo-CsA を用いた安全性薬理コアバッテリー試験ならびに拡張型単回投与毒性試験を実施中である。

(5) PMDA 相談 前臨床試験ならびに製剤の品質について、薬事 戦略相談(対面助言)を実施した(平成 25 年 11 月、平成 26 年 2 月)

F. まとめ

本事業では、心筋梗塞部位を標的とした新規リポソーム製剤の開発により、世界に類をみない独創的な心筋梗塞治療薬の創出が期待され、日本での知的財産蓄積・産業創出に貢献する。さらに、急性心筋梗塞や心不全患者の死亡率低下、また、<生活の質の低下>の改善、繰り返す入院の減少により医療費増大抑制に寄与し、アンメットニーズに応えるアカデミア創薬として期待できる。欧米のみならず、経済発展が著しい新興国でも心筋梗塞は激増することが予測される。薬物補充療法による梗塞後心不全抑制療法開発のニーズは極めて大きく、マーケットもグローバルである。

平成 25 年度末までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。平成 26 年度に、阪大病院薬剤部で GMP リポソーム製造装置を稼働する。平成 25 年以降、安全性薬理試験、毒性試験が開始可能であり、本事業終了時には速やかに医師主導型治験に移行する。心筋梗塞部位での血管透過性亢進に着目し、ナノサイズリポソームを治療に応用するアイデアは画期的であり、PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を活用し、特許戦略にも基づいている。

D. 健康危険情報

特記事項なし

E. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

無し

F. 知的財産権の出願・登録状況

無し

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)

総括研究報告書 急性心筋梗塞治療薬に対する新

規治療薬の開発

(H25-医療技術-一般-002)

分担研究者 佐藤雄一郎 株式会社バイオメッドコア

研究要旨 急性心筋梗塞発症数は過去 20 年間に 2 倍に増加している。繰り返して入院加療が必要な 梗塞後心不全患者が増加しており、国民医療費増大の一因となっている。そのため、梗塞後心不全進展を抑制する治療法の開発は重要なアンメットニーズである。心筋梗塞による細胞死はミトコンドリア Permeability Transition Pore (mPTP) が開口し、チトクロム C の遊離により誘導される。動物実験・探索的臨床試験において、mPTP 開口阻害薬であるサイクロスポリン A (CsA) による心筋梗塞サイズ縮小効果が報告されたが、CsA は免疫抑制などの副作用を誘発するため、その臨床投与量に制限がある。申請者は代表研究者として、厚生労働科研医療機器開発推進研究事業<ナノサイズリポソームを用いた急性心筋梗塞治療法の開発>で、ナノサイズリポソームが障害心筋へ特異的に集積し、リポソームに封入された心保護薬の薬効増強と副作用軽減を世界に先駆けて見出した。本技術を用い、既に、ラット心筋梗塞モデルにおいて、低用量リポソーム化 CsA (Lipo-CsA) による心筋梗塞サイズ縮小増強効果を確認した。さらに、平成 25 年度末までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。平成 26 年度には阪大病院薬剤部で試験薬 GMP リポソーム製造装置を稼働し、平成 27 年度には、早期探索的臨床試験を医師主導型治験として実施する。Lipo-CsA を新規心筋梗塞治療薬としてアカデミア創薬を目指す。

A. 研究目的

高齢化や糖尿病・脂質代謝異常患者の増加により、急性心筋梗塞発症数は過去 30 年間に3倍に増加している(Takii T, et al. Circ J 2010)。再灌流療法の普及により、急性期死亡率は低下する一方、繰り返す入院が必要な梗塞後心不全患者が著明に増加しており、医療費増大の一因になっている。そのため、慢性期心不全発症を抑制する治療法の開発は重要なアンメットニーズである。梗塞後心不全発症を抑制する方法として、心筋梗塞急性期における薬物補充療法による心筋虚血再灌流障害抑制が期待されるが、未だ確立された治療法はない。近年、動物実験において、サイクロ

スポリン A (CsA) が虚血再灌流障害を抑制することが報告され、探索的臨床試験においても心筋梗塞サイズの縮小効果が報告された (Piot C et al. N Engl J Med 2008)。しかしながら、CsA の副作用により、臨床投与量に大きな制約がある。

一方、がんや炎症部位では血管透過性が亢進し、ナノサイズの粒子が血管より流出し、集積する。薬剤をナノリポソームに内包し、炎症部位特異的に薬剤を特異的に送達することにより、薬効の増強と副作用の軽減が期待できる。心筋梗塞部位では激しい炎症が生じるため、同部位での血管透過性亢進を利用したリポソーム製剤の高い有効性が期待できる。申

請者は研究代表者として、厚生労働科研医療機器開発推進研究事業〈ナノサイズリポソームを用いた急性心筋梗塞治療法の開発〉を実施し、ナノリポソームの心筋梗塞部位へ高い集積による、心保護薬の作用増強と副作用軽減を示した(上図)(Takahama H, et al. J Am Coll Cardiol. 2009; 特願: PCT/JP2008/00652)。本技術を用い、既にラット心筋梗塞モデルにおいて、低用量リポソーム化 CsA の心筋梗塞サイズ縮小増強効果を確認した(特願 2012-117077)。そこで、本研究では、リポソーム化 CsA をアカデミア創薬として開発を進める。

B. 研究成果

- (1) 薬効薬理試験 ラット心筋梗塞モデルを用い、再灌流時にリポソーム化サイクロスポリン(Lipo-CsA)、またはサイクロスポリン(CsA)の静脈内単回投与を行った。低用量・高用量いずれの CsA でも心筋梗塞サイズ縮小効果を認めなかったが、低用量 Lipo-CsA で著明な心筋梗塞サイズ縮小効果を認めた。
- (2) 薬物動態試験
3H 標識 CsA を封入した Lipo-CsA の体内分布を定量オートラジオグラフィ法で解析し、既知の CsA 体内分布と比較する。リポソーム化による心筋梗塞部位への CsA の集積効果も検討した。
- (3) 製剤最適化
GMP リポソーム製剤の組成・製造については、PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を反映し、ロット間の均一性を担保しつつ製造する。
また、将来的なコマーシャルベースでの製造を視野に入れた製造装置の最適化検討も行った。

(4) 安全性薬理試験・一般毒性試験

PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を反映し、Lipo-CsA を用いた安全性薬理コアバッテリー試験ならびに拡張型単回投与毒性試験を実施中である。

(5) PMDA 相談 前臨床試験ならびに製剤の品質について、薬事 戦略相談(対面助言)を実施した(平成 25 年 11 月、平成 26 年 2 月)

C. まとめ

本事業では、心筋梗塞部位を標的とした新規リポソーム製剤の開発により、世界に類をみない独創的な心筋梗塞治療薬の創出が期待され、日本での知的財産蓄積・産業創出に貢献する。さらに、急性心筋梗塞や心不全患者の死亡率低下、また、〈生活の質の低下〉の改善、繰り返す入院の減少により医療費増大抑制に寄与し、アンメットニーズに応えるアカデミア創薬として期待できる。欧米のみならず、経済発展が著しい新興国でも心筋梗塞は激増することが予測される。薬物補充療法による梗塞後心不全抑制療法開発のニーズは極めて大きく、マーケットもグローバルである。

平成 25 年度末までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。平成 26 年度に、阪大病院薬剤部で GMP リポソーム製造装置を稼働する。平成 25 年以降、安全性薬理試験、毒性試験が開始可能であり、本事業終了時には速やかに医師主導型治験に移行する。心筋梗塞部位での血管透過性亢進に着目し、ナノサイズリポソームを治療に応用するアイディアは画期的であり、PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を活用し、特許戦略にも基づいている。

D. 健康危険情報

特記事項なし

E. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

無し

F. 知的財産権の出願・登録状況

無し

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)

総括研究報告書 急性心筋梗塞治療薬に対する新

規治療薬の開発

(H25-医療技術-一般-002)

分担研究者 清水 佳隆 株式会社バイオメッドコア

研究要旨 急性心筋梗塞発症数は過去 20 年間に 2 倍に増加している。繰り返して入院加療が必要な 梗塞後心不全患者が増加しており、国民医療費増大の一因となっている。そのため、梗塞後心不全進展を抑制する治療法の開発は重要なアンメットニーズである。心筋梗塞による細胞死はミトコンドリア Permeability Transition Pore (mPTP) が開口し、チトクロム C の遊離により誘導される。動物実験・探索的臨床試験において、mPTP 開口阻害薬であるサイクロスポリン A (CsA) による心筋梗塞サイズ縮小効果が報告されたが、CsA は免疫抑制などの副作用を誘発するため、その臨床投与量に制限がある。申請者は代表研究者として、厚生労働科研医療機器開発推進研究事業<ナノサイズリポソームを用いた急性心筋梗塞治療法の開発>で、ナノサイズリポソームが障害心筋へ特異的に集積し、リポソームに封入された心保護薬の薬効増強と副作用軽減を世界に先駆けて見出した。本技術を用い、既に、ラット心筋梗塞モデルにおいて、低用量リポソーム化 CsA (Lipo-CsA) による心筋梗塞サイズ縮小増強効果を確認した。さらに、平成 25 年度末までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。平成 26 年度には阪大病院薬剤部で試験薬 GMP リポソーム製造装置を稼働し、平成 27 年度には、早期探索的臨床試験を医師主導型治験として実施する。Lipo-CsA を新規心筋梗塞治療薬としてアカデミア創薬を目指す。

A. 研究目的

高齢化や糖尿病・脂質代謝異常患者の増加により、急性心筋梗塞発症数は過去 30 年間に3倍に増加している(Takii T, et al. Circ J 2010)。再灌流療法の普及により、急性期死亡率は低下する一方、繰り返す入院が必要な梗塞後心不全患者が著明に増加しており、医療費増大の一因になっている。そのため、慢性期心不全発症を抑制する治療法の開発は重要なアンメットニーズである。梗塞後心不全発症を抑制する方法として、心筋梗塞急性期における薬物補充療法による心筋虚血再灌流障害抑制が期待されるが、未だ確立された治療法はない。近年、動物実験において、サイクロ

スポリン A (CsA) が虚血再灌流障害を抑制することが報告され、探索的臨床試験においても心筋梗塞サイズの縮小効果が報告された (Piot C et al. N Engl J Med 2008)。しかしながら、CsA の副作用により、臨床投与量に大きな制約がある。

一方、がんや炎症部位では血管透過性が亢進し、ナノサイズの粒子が血管より流出し、集積する。薬剤をナノリポソームに内包し、炎症部位特異的に薬剤を特異的に送達することにより、薬効の増強と副作用の軽減が期待できる。心筋梗塞部位では激しい炎症が生じるため、同部位での血管透過性亢進を利用したリポソーム製剤の高い有効性が期待できる。申

請者は研究代表者として、厚生労働科研医療機器開発推進研究事業<ナノサイズリポソームを用いた急性心筋梗塞治療法の開発>を実施し、ナノリポソームの心筋梗塞部位へ高い集積による、心保護薬の作用増強と副作用軽減を示した(上図)(Takahama H, et al. J Am Coll Cardiol. 2009; 特願:PCT/JP2008/00652)。本技術を用い、既にラット心筋梗塞モデルにおいて、低用量リポソーム化 CsA の心筋梗塞サイズ縮小増強効果を確認した(特願 2012-117077)。そこで、本研究では、リポソーム化 CsA をアカデミア創薬として開発を進める。

B. 研究成果

- (1) 薬効薬理試験 ラット心筋梗塞モデルを用い、再灌流時にリ

ポソーム化サイクロスポリン(Lipo-CsA)、またはサイクロスポリン(CsA)の静脈内単回投与を行った。低用量・高用量いずれのCsAでも心筋梗塞サイズ縮小効果を認めなかったが、低用量Lipo-CsAで著明な心筋梗塞サイズ縮小効果を認めた。

- (2) 薬物動態試験

3H 標識 CsA を封入した Lipo-CsA の体内分布を定量オートラジオグラフィ法で解析し、既知の CsA 体内分布と比較する。リポソーム化による心筋梗塞部位への CsA の集積効果も検討した。

- (3) 製剤最適化

GMP リポソーム製剤の組成・製造については、PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を反映し、ロット間の均一性を担保しつつ製造する。

また、将来的なコマーシャルベースでの製造を視野に入れた製造装置の最適化検討も行った。

- (4) 安全性薬理試験・一般毒性試験

PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を反映し、Lipo-CsA を用いた安全性薬理コアバッテリー試験ならびに拡張型単回投与毒性試験を実施中である。

- (5) PMDA 相談 前臨床試験ならびに製剤の品質について、薬事 戦略相談(対面助言)を実施した(平成 25 年 11 月、平成 26 年 2 月)

C. まとめ

本事業では、心筋梗塞部位を標的とした新規リポソーム製剤の開発により、世界に類をみない独創的な心筋梗塞治療薬の創出が期待され、日本での知的財産蓄積・産業創出に貢献する。さらに、急性心筋梗塞や心不全患者の死亡率低下、また、<生活の質の低下>の改善、繰り返す入院の減少により医療費増大抑制に寄与し、アンメットニーズに応えるアカデミア創薬として期待できる。欧米のみならず、経済発展が著しい新興国でも心筋梗塞は激増することが予測される。薬物補充療法による梗塞後心不全抑制療法開発のニーズは極めて大きく、マーケットもグローバルである。

平成 25 年度末までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。平成 26 年度に、阪大病院薬剤部で GMP リポソーム製造装置を稼働する。平成 25 年以降、安全性薬理試験、毒性試験が開始可能であり、本事業終了時には速やかに医師主導型治験に移行する。心筋梗塞部位での血管透過性亢進に着目し、ナノサイズリポソームを治療に応用するアイディアは画期的であり、PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を活用し、特許戦略にも基づいている。

D. 健康危険情報

特記事項なし

E. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

無し

F. 知的財産権の出願・登録状況

無し

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
総括研究報告書 急性心筋梗塞治療薬に対する新規治療薬の
開発

(H25-医療技術-一般-002)

分担研究者 中村 歩 大阪大学医学部附属病院薬剤部

研究要旨 急性心筋梗塞発症数は過去 20 年間に 2 倍に増加している。繰り返して入院加療が必要な 梗塞後心不全患者が増加しており、国民医療費増大の一因となっている。そのため、梗塞後心不全進展を抑制する治療法の開発は重要なアンメットニーズである。心筋梗塞による細胞死はミトコンドリア Permeability Transition Pore (mPTP) が開口し、チトクロム C の遊離により誘導される。動物実験・探索的臨床試験において、mPTP 開口阻害薬であるサイクロスポリン A (CsA) による心筋梗塞サイズ縮小効果が報告されたが、CsA は免疫抑制などの副作用を誘発するため、その臨床投与量に制限がある。申請者は代表研究者として、厚生労働科研医療機器開発推進研究事業<ナノサイズリポソームを用いた急性心筋梗塞治療法の開発>で、ナノサイズリポソームが障害心筋へ特異的に集積し、リポソームに封入された心保護薬の薬効増強と副作用軽減を世界に先駆けて見出した。本技術を用い、既に、ラット心筋梗塞モデルにおいて、低用量リポソーム化 CsA (Lipo-CsA) による心筋梗塞サイズ縮小増強効果を確認した。さらに、平成 25 年度末までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。平成 26 年度には阪大病院薬剤部で試験薬 GMP リポソーム製造装置を稼働し、平成 27 年度には、早期探索的臨床試験を医師主導型治験として実施する。Lipo-CsA を新規心筋梗塞治療薬としてアカデミア創薬を目指す。

A. 研究目的

高齢化や糖尿病・脂質代謝異常患者の増加により、急性心筋梗塞発症数は過去 30 年間に 3 倍に増加している(Takii T, et al. Circ J 2010)。再灌流療法の普及により、急性期死亡率は低下する一方、繰り返す入院が必要な梗塞後心不全患者が著明に増加しており、医療費増大の一因になっている。そのため、慢性期心不全発症を抑制する治療法の開発は重要なアンメットニーズである。梗塞後心不全発症を抑制する方法として、心筋梗塞急性期における薬物補充療法による心筋虚血再灌流障害抑制が期待されるが、未だ確立された治療法はない。近年、動物実験において、サイクロスポリン A(CsA)が虚血再灌流障害を抑制する

ことが報告され、探索的臨床試験においても心筋梗塞サイズの縮小効果が報告された(Piot C et al. N Engl J Med 2008)。しかしながら、CsA の副作用により、臨床投与量に大きな制約がある。

一方、がんや炎症部位では血管透過性が亢進し、ナノサイズの粒子が血管より流出し、集積する。薬剤をナノリポソームに内包し、炎症部位特異的に薬剤を特異的に送達することにより、薬効の増強と副作用の軽減が期待できる。心筋梗塞部位では激しい炎症が生じるため、同部位での血管透過性亢進を利用したリポソーム製剤の高い有効性が期待できる。申請者は研究代表者として、厚生労働科研医療機器開発推進研究事業<ナノサイズリポソ-

ムを用いた急性心筋梗塞治療法の開発>を実施し、ナノリポソームの心筋梗塞部位へ高い集積による、心保護薬の作用増強と副作用軽減を示した(上図)(Takahama H, et al. J Am Coll Cardiol. 2009; 特願:PCT/JP2008/00652)。本技術を用い、既にラット心筋梗塞モデルにおいて、低用量リポソーム化 CsA の心筋梗塞サイズ縮小増強効果を確認した(特願 2012-117077)。そこで、本研究では、リポソーム化 CsA をアカデミア創薬として開発を進める。

B. 研究成果

- (1) 薬効薬理試験 ラット心筋梗塞モデルを用い、再灌流時にリポソーム化サイクロスポリン(Lipo-CsA)、またはサイクロスポリン(CsA)の静脈内単回投与を行った。低用量・高用量いずれの CsA でも心筋梗塞サイズ縮小効果を認めなかったが、低用量 Lipo-CsA で著明な心筋梗塞サイズ縮小効果を認めた。
- (2) 薬物動態試験
3H 標識 CsA を封入した Lipo-CsA の体内分布を定量オートラジオグラフィ法で解析し、既知の CsA 体内分布と比較する。リポソーム化による心筋梗塞部位への CsA の集積効果も検討した。
- (3) 製剤最適化
GMP リポソーム製剤の組成・製造については、PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を反映し、ロット間の均一性を担保しつつ製造する。
- (4) 安全性薬理試験・一般毒性試験
PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を反映し、Lipo-CsA を用いた安全性薬理コアバッテリー試験ならびに拡張型単回投与毒性試験を実施中である。

(5) PMDA 相談 前臨床試験ならびに製剤の品質について、薬事 戦略相談(対面助言)を実施した(平成 25 年 11 月、平成 26 年 2 月)

C. まとめ

本事業では、心筋梗塞部位を標的とした新規リポソーム製剤の開発により、世界に類をみない独創的な心筋梗塞治療薬の創出が期待され、日本での知的財産蓄積・産業創出に貢献する。さらに、急性心筋梗塞や心不全患者の死亡率低下、また、<生活の質の低下>の改善、繰り返す入院の減少により医療費増大抑制に寄与し、アンメットニーズに応えるアカデミア創薬として期待できる。欧米のみならず、経済発展が著しい新興国でも心筋梗塞は激増することが予測される。薬物補充療法による梗塞後心不全抑制療法開発のニーズは極めて大きく、マーケットもグローバルである。

平成 25 年度末までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。平成 26 年度に、阪大病院薬剤部で GMP リポソーム製造装置を稼働する。平成 25 年以降、安全性薬理試験、毒性試験が開始可能であり、本事業終了時には速やかに医師主導型治験に移行する。心筋梗塞部位での血管透過性亢進に着目し、ナノサイズリポソームを治療に応用するアイディアは画期的であり、PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を活用し、特許戦略にも基づいている。

D. 健康危険情報

特記事項なし

E. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

無し

F. 知的財産権の出願・登録状況

無し

