

ドラッグデリバリーシステムを用いた急性心筋梗塞治療薬の開発

研究分担者 南野 哲男 大阪大学大学院医学系研究科 講師
研究協力者 松崎 高志 大阪大学大学院医学系研究科 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。我々は、分担研究者が代表研究者を務めた、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することを世界に先駆けて見出した。本技術を用い、ラット心筋梗塞モデルにおいて、低用量リポソーム製剤による心筋梗塞サイズ縮小増強効果を確認した。そこで本研究では、リポソーム製剤を新規心筋梗塞治療薬としてアカデミア創薬することを目指し、本年度までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。現在、早期・探索的臨床試験拠点事業で整備した GMP リポソーム製造装置の稼働準備中である。さらに、リポソーム製剤を用いた安全性薬理試験・毒性試験を実施中である。

本研究の成果は、梗塞後心不全の発症・重症度の軽減につながり、患者 QOL の改善や心不全治療に関する医療費軽減が多いに期待できる。

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 20 年間に 2 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、繰り返し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。

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。研究分担者は、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(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、低用量リポソーム製剤の心筋梗塞サイズ縮小増強効果を確認した(PCT/JP2013/064384)。

そこで、本研究では、リポソーム製剤をアカデミア創薬として開発を進める。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、特許戦略にも基づいている。

B . 研究方法

1 . 薬効薬理試験（学内で信頼性基準）

ラット心筋梗塞モデルを用い、再灌流時にリポソーム製剤、または製剤の静脈内単回投与を行う。

2 . 薬物動態試験（信頼性基準）

3H標識製剤を封入したリポソーム製剤の体内分布を定量オートラジオグラフィ法で解析し、製剤体内分布を検討する。

3 . 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する。

C . 研究結果

基礎的検討

製剤では心筋梗塞サイズ縮小効果はないが、リポソーム製剤で著明な心筋梗塞サイズ縮小効果を認められた。さらに、投与タイミングによる心筋梗塞縮小効果の影響を検討した。

GMPリポソーム製剤の組成・製造 - PMDA相談

GMPリポソーム製剤の組成・製造については、PMDA相談を反映し、市販リポソーム製剤ドキシルと同様の組成で、ロット間の均一性を担保しつつ製造している。大阪大学医学部附属病院薬剤部での治験薬GMPに基づくリポソーム製造に準備中である。

C . 考察

基礎的検討では、リポソーム製剤の用量設定、濃度測定の実験系構築、薬理薬効試験、薬物動態試験をおこなった。また、リポソーム製剤の**GMP 院内製造**に向け、1) GMP 基準受け入れ態勢の構築と手順書の作成、2) 阪大病院薬剤部に GMP 基準対応リポソーム製造機を設置した。GMP 基準対応リポソーム製造機では、低分子化合物、ペプチド、核酸製剤も封入可能なため、アカデミアシーズの早期探索臨床試験へのトランスレショナルを著しく促進することが期待できる。

D . 結論

本年度は、リポソーム製剤の基礎的検討と、阪大病院薬剤部無菌製剤室に設置するGMP基準対応無菌リポソーム製造装置インフラ整備を中心に行った。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishii T, Asai T, Oyama D, Agato Y, Yasuda N, Fukuta T, Shimizu K, Minamino T, Oku N. Treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury with PEGylated liposomes encapsulating FK506. *FASEB Journal*. Vol.27:1362-1370,2013
- 2) 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, Kitakaz M, Minamino T. Liposomal Amiodarone Augments Anti-arrhythmic Effects and Reduces Hemodynamic Adverse Effects in an Ischemia/Reperfusion Rat Model. *Cardiovasc Drugs Ther*. Vol.27:125-132,2013
- 3) 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.

2. 学会発表

○南野哲男

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ショナルリサーチ＞

「Academic Drug Development for Treatment of Acute Myocardial Infarction Using Nano-sized Liposomes」

G . 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

国際出願番号：PCT/JP2013/064384

出願日：平成24年5月23日

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishii T, Asai T, Oyama D, Agato Y, Yasuda N, Fukuta T, Shimizu K, <u>Minamino T</u> , Oku N	Treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury with PEGylated liposomes encapsulating FK506.	The FASWB Journal	Vol.27	1362-1370	Apr.2013
Takahama H, Shigematsu H, Asai T, Matsuzaki T, Sanada S, Fu HY, Okuda K, Yamato M, Asanuma H, Asano Y, Asakura M, Oku N, <u>Komuro I</u> , Kitakaz M, <u>Minamino T</u>	Liposomal Amiodarone Augments Anti-arrhythmic Effects and Reduces Hemodynamic Adverse Effects in an Ischemia/Reperfusion Rat Model	Cardiovasc Drugs Ther.	Vol.27	125-132	2013
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, <u>Minamino T</u> , 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.	PNAS Proc Natl Acad Sci U S A.	Vol.111	273-278.	Jan.2014

