

- ・性別：男性
 - ・年齢：20-40 歳
 - ・入院/外来区分：入院（1 泊）
- b. 除外基準：
- ・被検者は合併症がないこと
 - ・被検者は類似作用の薬剤の併用がないこと
 - ・被検者は基礎疾患がないこと
 - ・被検者はアレルギー反応がないこと
 - ・被検者は妊婦、授乳中、妊娠可能性がないこと
 - ・被検者は、特殊な患者層ではないこと

（倫理面への配慮）

本治験では、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則及びGCP省令を遵守し、以下のように人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除や説明と同意への徹底した対応を行う。

- ・治験を実施する前に被験者及び社会にとって期待される利益と予想される危険及び不利益とを比較考量し、期待される利益によって危険を冒すことが正当化される場合に限り本治験を開始・継続する。
- ・被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上に対する配慮を最も大事とし、科学と社会のための利益よりもこれを優先する。
- ・また、本治験では、実施にあたり十分な非臨床試験及び臨床試験に関する情報を得て、試験内容も科学的に妥当であることを確認する。また、治験審査委員会にて、本試験の倫理性、科学性、社会性の審査を行い、承認された治験実施計画書を遵守して本治験を実施する。
- ・すべての被験者から治験に参加する前に、本治験の詳細（期待される効果と副

作用等）、従来の治療法、同意撤回の自由などを十分説明し、自由意思によるインフォームド・コンセントを得る。被験者の身元を明らかにする可能性のある記録は被験者のプライバシーと秘密保全に配慮して保護を行う。

- ・治験に関連して被験者に健康被害が生じた場合には、過失によるものがあるか否かを問わず、被験者の損失を適切に補償し、その際、因果関係の証明等について被験者に負担を課すことがないようにする。

C. 研究結果

平成 25 年度は、3 年間計画の 1 年目として予定どおり進行しており、PMDA での薬事戦略相談（平成 26 年 3 月に予約、5 月実施）の段階である。試験の実施および薬事承認取得に必要な海外の本製剤製造企業および製造販売承認申請をする日本の企業とは交渉中であるが、本製剤の治験を行う共同研究の同意は得ている。

D. 考察

試験対象である本製剤は、海外ですでに 30 年以上臨床使用されているものであり、前述のとおり、一般社団法人日本歯科麻酔学会は、本製剤を昨年 12 月に医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」として、要望を提出している状況である。しかし、アーティカインは日本では全く新しい薬物であるため、日本人を対象とした薬物動態と安全性は確認しておく必要がある、というのが我々の見解である。そのため、本試験は第 I 相試験

として計画されている。日本での本製剤の承認申請に向けた臨床データパッケージを構築に向けてPMDAとの相談が必要である。日本での薬事承認取得を目的としているため、PMDAとの十分な相談が必要であり、慎重に行っていきたい。

E. 結論

現在、本医師主導治験（第I相試験）に向けて、試験方法のみならず、病院の治験実施体制、新医療研究開発センターによる支援体制、データ管理体制、モニタリング体制、文書管理体制を活用して実施する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金

(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(国際水準臨床研究分野))

分担研究報告書

分担研究5) 抗マラリア薬、抗C型肝炎薬の First in Man の実施と Phase III へ向けた 剤型改善に関する研究

研究分担者 土居 弘幸 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究要旨

これまでの抗マラリア薬の開発研究から見出した環状過酸化化合物N-251は低毒性で抗マラリア活性と抗HCV活性の両方が極めて強く、且つ安価に大量供給できることから新規抗マラリア薬(経口剤)、抗HCV薬として臨床開発中である(PMDA対面助言完了)。一方、本化合物は生体内半減期が短く、肝臓初回通過効果が大きいことから、抗マラリア薬としては剤型改善により更なる効果が期待できる。そこで、PMDA対面助言を参考に剤型改善を行うものである。具体的には、徐放性化が可能で肝臓初回通過効果を回避することができる経皮投与に着目し、N-251を経皮吸収型製剤として製剤学的工夫を行い、経口投与時より血中濃度が極めて低濃度でもマラリア感染マウスが完治する結果を得た。また、マウス及びヒトの肝ミクロソームを用いたN-251の代謝試験ではマウスよりヒトの分解能が弱く、活性本体であるN-251の残存量が多いことから臨床での薬剤量の軽減が期待できる結果を得た。

また、国内にマラリア患者がいない(輸入例を除く)ことから、Hasanuddin大学、Biofarma社と協議し、インドネシアでの治験実施について調整が進んだ。

A. 研究目的

本研究は新規抗マラリア化合物N-251を経皮吸収型製剤として最適化をはかり、マラリア流行地でPhase I からシームレスにPhase III を実施できるよう準備するとともに、難治性C型肝炎患者に対する医師主導治験を、平成28年度を目途に実施することを目的とする。

B. 研究方法

本研究では種々の基剤と溶媒、既存の素

材を用いてN-251製剤を作製し、マウスマラリアモデルにおいて抗マラリア効果を評価する。また、各種基剤を用いたN-251製剤を投与したマウスの薬物体内動態解析を行い、経皮吸収率並びに生物学的利用能BAを調べ、最適な投与スケジュールを計画する。以上の研究から治療効果の高い経皮吸収型製剤を見出し、抗マラリア治療効果、予防効果を調べる。

各種基剤及び溶媒を検討することでN-251の経皮吸収率を改善出来ると考える。有望なN-251製剤に関しては薬物放出調節

(制御)膜、薬物基剤を保持させる高分子マトリックスの検討を行い、薬物の皮膚移行性を調節可能な貼付剤もしくはテープ剤とし、ラットの皮膚を用いた皮膚透過性試験を実施してその有効性を検討する。上記の研究成果を、新規抗マラリア化合物N-251の経皮吸収型製剤に応用し、マラリア流行地(熱帯の発展途上国)で臨床使用できる貼付剤もしくはテープ剤の開発を目指す。

Hasanuddin大学(インドネシア)との協力により治験フィールドを確保するための協議を実施する。

(倫理面への配慮)

本研究ではネズミマラリア原虫 *Plasmodium berghei* に対する抗マラリア薬効試験、薬物体内動態試験には ICR マウスを、経皮吸収型製剤の皮膚透過性試験にはヘアレスマウスを使用する。感染性廃棄物処理や実験場所に関しては、関係法令・指針、及び研究施設の設けた基準を遵守して研究を行う。本研究で行うすべての動物実験は岡山大学の動物実験関係規則に基づき、動物実験委員会の承認を得て行う。

C. 研究結果

日本薬局方収載の種々の溶媒と基剤の検討の結果、白色ワセリンとオイル(4:1の配合比)が動物実験時に適していたので、この配合剤を用いて N-251 経皮吸収型製剤を作製した。

背部を剃毛したマウスマラリアモデル(ネズミマラリア原虫 *Plasmodium berghei* 感染 ICR マウス)の感染率が 1.5%になった時点で、N-251(150mg/kg)を一日2回、3日間連続塗布した。その結果、投与期間に

比例して血中感染率は減少し、マウス血中からマラリア原虫が再度出現すること無く完治した。以前の経口投与では投与回数が1日当たり3回で有ったが、今回の軟膏製剤では1日2回の塗布で完治することができた。

マウス肝ミクロソーム、及びヒトの肝ミクロソームを用いた N-251 の分解能について検討した。その結果、N-251 は肝臓の代謝酵素により1時間で80%程度分解し、時間依存的に分解することが判った。一方、ヒトの肝ミクロソームでは、マウスより分解能が弱く反応1時間後でも40%以上のN-251が残っていることが判った。抗マラリア薬効評価モデル系はマウスの動物実験をヒトのマラリア患者モデルとして用いているが、将来の臨床試験ではN-251の必要量を現在の必要量より低用量で同様の抗マラリア活性を発揮することが期待できる。

臨床試験のフィールド確保のためにインドネシアの Hasanuddin 大学と臨床試験のための研究協議を行った。

D. 考察

N-251の薬効を最大限に引き出し、臨床での応用を目指した投与設計を行った。今年度の成果として軟膏製剤でのN-251の優れた薬効とマラリア完治効果を得ることが出来た。今後、経皮製剤として臨床応用できる基剤の選抜をさらに行うと共に、経口での徐放化製剤の検討も製薬企業の専門家の知見を取り入れて行い、臨床応用できる抗マラリア薬の開発を行う。また、N-251は抗マラリア活性のみならずC型肝炎ウイルスにも阻害能を示すことが判っているため、次年度からはHCV

剤としての開発研究も併行して行う。

E. 結論

徐放性化が可能で肝臓初回通過効果を回避することができる経皮投与に着目し、N-251の軟膏製剤を作製し、抗マラリア薬効を検討した。その結果、N-251軟膏製剤は経口投与時より投与回数を軽減してもマラリア感染マウスが完治する結果を得た。また、マウス及びヒトの肝ミクロソームを用いたN-251の代謝試験ではマウスよりヒトの分解能が弱く、活性本体であるN-251の残存量が多いことから臨床での薬剤量の軽減が期待できる結果を得た。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ueda, Y., Takeda, M., Mori, K., Dansako, H., Wakita, T., **Kim, H.-S.**, Sato, A., Wataya, Y., Ikeda, M. and Kato, N. New preclinical antimalarial drugs potently inhibit hepatitis C virus genotype 1b RNA replication. *PLoSOne*, 8, 8, e72519, 2013.

2. 学会発表

New candidates as anti-malarial drugs. **Hye-Sook Kim**, Masayuki Morita, Akane Katamoto, Hiroki Watanabe, Akira Sato, Kazutaka Higaki, and Yusuke Wataya. *Forum Cheju 16:International Parasitologist's Seminar*, Seoul, Korea, August30- September 1, 2013

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	書籍名	出版社名	出版年	ページ
該当なし				

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	出版年	ページ
該当なし				

