

6. 平成24-26年度の成果

【特許】

1. 特許1（スタチン封入ナノ粒子含有医薬組成物）:

日本特許登録、中国特許登録、EU特許登録、韓国特許登録、米国登録予定

2. 特許2（肺疾患治療薬）:

日本特許登録、中国特許登録、香港特許登録、EU特許登録、韓国特許登録、米国登録予定

【研究開発項目ごとの全体計画と年次計画の進捗】

(1) 医師主導治験の実施

第Ⅰ相単回静脈内投与試験

ピタバ NP 注射製剤を用いた第Ⅰ相単回静脈内投与試験を早期に実施するため、以下の対応を行った。

1) PMDA との薬事戦略相談・対面助言

PMDA 薬事戦略相談室との薬事戦略相談を行い、現時点で得られている有効性試験および安全性試験（GLP）の成績で、第Ⅰ相医師主導治験を実施することの妥当性、静脈内投与での治験を実施する上で必要とされる有効性試験および安全性試験について相談を行った。

PMDA 新薬審査第二部および薬事戦略相談室と薬事戦略相談対面助言を行い、これまでに得られている非臨床試験データに基づき第Ⅰ相単回持続点滴静脈内投与試験を実施することの妥当性、第Ⅰ相単回持続点滴静脈内投与試験計画について相談を行った。

2) 臨床試験の実施

平成26年7月に治験計画届を提出した。平成26年9月に第Ⅰ相臨床試験（医師主導治験；単回静脈内投与）を開始し、12月に完了した。

第Ⅰ相反復静脈内投与試験

平成27年度に実施する治験薬製造関連業務ならびに治験支援業務（PMDA 相談、第Ⅰ相反復投与試験、第Ⅱ相試験）を平成26年度に前倒しで実施した。

この成果を基盤にして、平成27年度に第Ⅰ相反復持続点滴静脈内投与試験を開始する予定である。

(2) ピタバ NP の非臨床試験など

ピタバ NP 注射製剤治験薬製造

第Ⅰ相単回持続点滴静脈内投与試験の開始に合わせ、治験薬製造関連業務（治験薬製造、包装、製造設備の整備、など）を実施した。

薬効薬理試験、薬物動態試験

平成 24-25 年度に「進行し確立した肺高血圧病態をピタバスタチン封入ナノ粒子製剤が改善する」ことを明らかにした。平成 26 年度は、その主たるメカニズムが抗炎症作用（活性化単球動員抑制など）に起因することを明らかにした。

これらの成果から、（１）非臨床 POC 取得、（２）臨床での用量の推定、は可能となった。また、ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤によって現在治療法に限界のある肺高血圧症患者を治癒に導くことが出来る可能性を示唆している。

安全性試験

第 相単回持続点滴静脈内投与試験の実施のため、安全性試験を実施するために必要な各種非臨床試験、安全性試験および安全性薬理試験を行った。

1) 安全性試験を実施するために必要な各種非臨床試験

安全性試験を実施するために必要な、ピタバ NP 製剤の投与検体中のピタバスタチン濃度分析簡易バリデーション試験、ピタバ NP の原体の含量および安定性試験、ピタバ NP の投与調整液の安定性検討試験、ピタバ NP の投与検体の安定性および均一性試験を行った。

2) 安全性試験

i. ラットおよびイヌにおける 1 週間静脈内持続注入反復投与毒性予備試験

臨床処方製剤により臨床用法に準じた方法でラットおよびイヌにおける 1 週間の反復投与毒性予備試験を実施した。その結果、ピタバ NP は投与部位への局所的な障害を持つものの、全身への影響を及ぼさないと判断された。ピタバ NP の無毒性量が確認された。

ii. ピタバ NP のラットおよびイヌにおける 14 日間静脈内持続注入反復投与毒性試験および 14 日間回復試験

臨床処方製剤により臨床用法に準じた方法でラットにおける 14 日間静脈内持続注入反復投与毒性試験および 14 日間回復試験を実施した。その結果、これまでと同様、高用量投与群で投与部位への局所的な障害が認められたが、この障害も回復期間終了時には回復していることが確認された。ピタバ NP の無毒性量が確認された。また、イヌにおける 14 日間静脈内持続注入反復投与毒性試験および 14 日間回復試験の試験計画書の作成を行った。

iii. 安全性薬理試験

臨床処方製剤により臨床用法に準じた方法でラット呼吸器系および中枢神経系、イヌ心血管系の安全性薬理試験を実施した。その結果、投与したいずれの投与量においてもラット呼吸器系および中枢神経系、イヌ心血管系への影響は認められなかった。

(3) ピタバ NP 吸入製剤の開発と治験

ナノ粒子製剤の複合化(マイクロ粒子化)と吸入製剤に適合する吸入デバイスを探索した。