

腸管上皮再生作用を特長とする『インジゴ潰瘍性大腸炎カプセル』の治験開始に向けた開発研究

研究協力者 吉松裕介 慶應義塾大学医学部内科学（消化器） 助教

研究要旨：生薬『青黛』潰瘍性大腸炎(UC)に対する有効性が示された。青黛は食品として用いられており、肺動脈性肺高血圧症(PAH)をはじめとする有害事象も問題となっている。また、本邦規制上で医薬品としての承認は困難である。そこで、有害事象の軽減および創薬を目指し、青黛中の主成分インジゴを有効成分とし、大腸にデリバリーするように設計されたインジゴ UC カプセルを開発する。適応患者が多く、安価な本剤の早期上市は急務であり、FIH を目指して本研究を進めている。

共同研究者

金井隆典（慶應義塾大学医学部内科学（消化器））

長沼誠（慶應義塾大学医学部内科学（消化器））

筋野智久（慶應義塾大学医学部内科学（消化器））

三上洋平（慶應義塾大学医学部内科学（消化器））

寺谷俊昭（慶應義塾大学医学部内科学（消化器））

杉本真也（慶應義塾大学医学部内科学（消化器））

川上宏智（森下仁丹株式会社）

西村秀雄（神戸医療産業都市推進機構）

A. 研究目的

インジゴ UC カプセルの臨床開発研究において、その薬物動態を評価するとともに、安全性について確認する。また、品質を評価しながら治験薬を製造し、第Ⅰ相試験に向けた準備を進める。並行してインジゴのマウス・ラットモデルを用いた作用機序の解明を行う。

B. 研究方法（令和元年度）

マウス DSS 腸炎モデルを用いて、インジゴ UC カプセルの有効性及び安全性を評価する。

臨床試験に向けて、製剤改良と規格及び試験法の検討を進める。

（倫理面への配慮）

[計画している医師主導治験について]

本研究課題で計画している医師主導治験は、慶應義塾大学治験審査委員会へ申請、PMDA へ治験

届を提出し、厳重な審査を経た上で実施する。

[動物実験について]

本研究における動物実験に関しては、動物愛護・生命倫理の観点に十分配慮し、慶應義塾大学の動物実験施設の規約を遵守し、人畜共通感染症の発生・伝播を防止に努める。動物実験計画書は年次ごとに見直し、動物実験倫理委員会から承認を得た上で行う。

委託に際しては、慶應義塾大学の動物実験施設の規約に従って、委託先の実施体制を確認した上で行う。

C. 研究結果

インジゴ UC カプセルはインジゴ粉末よりも低用量で腸炎を抑制し、有効量において肝障害を引き起こさず、これを以て非臨床 POC の取得とした。

インジゴを含有したゼラチン、ペクチン、キトサン等から構成される皮膜を持つ 3 層構造の内部にインジゴを含有したカプセルを作成することで大腸へのドラッグデリバリーシステムを構築した。なお、臨床試験に向けて動物実験で用いたカプセルの構造は同じで、服用性等を考慮し、粒径を 4 mm に変更した。

D. 考察

製造については、懸念事項なく順調に開発が進んでいる。非臨床試験・品質評価についても、今年度行った PMDA 事前面談により第 相試験までの工程が明確になり、必要な非臨床試験を研究期間中に完了することが可能である。このように、3 年間で治験届提出までに必要な非臨床試験項目をクリアできる見通しで、順調に計画は進行していると言える。治験届提出をもって企業導出の交渉開始予定である。

E. 結論

潰瘍性大腸炎に対する青黛の有効の有効性に基づき、青黛中の主成分インジゴを有効成分とする大腸ドラッグデリバリーシステムを構築し、有害事象の少ない新規大腸炎治療法の開発が可能となった。現在、AMED の支援の下、令和 3 年度施行予定の第 相試験(FIH)に向けた準備を 3 ヶ年計画で順調に進行させている。

F. 健康危険情報

青黛内服中の患者に PAH を発症した症例の報告が複数あり、厚生労働省から青黛使用に対する注意喚起がなされた。本学を中心として行った有害事象調査において、PAH を発症したほとんどの症例で青黛の投与期間は半年以上であったことから、青黛の長期使用は実用的でないと考えられた。実際に、私たちもラット PAH モデルを用いて、高用量かつ長期の青黛が Aryl hydrocarbon receptor (AhR) パスウェイを介して PAH を引き起こすことを示した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yoshimatsu Y, Naganuma M, Sugimoto S, Tanemoto S, Umeda S, Fukuda T, Nomura E, Yoshida K, Ono K, Mutaguchi M, Nanki K, Mizuno S, Mikami Y, Fukuhara K, Sujino T, Takabayashi K, Ogata H, Iwao Y, Kanai T. Development of topical indigo naturalis for induction therapy in patients with

ulcerative colitis. Digestion.1-7.2019 Jun 25

2) Naganuma M, Sugimoto S, Mitsuyama K, Kobayashi T, Yoshimura N, Ohi H, Tanaka S, Andoh A, Ohmiya N, Saigusa K, Yamamoto T, Morohoshi Y, Ichikawa H, Matsuoka K, Hisamatsu T, Watanabe K, Mizuno S, Suda W, Hattori M, Fukuda S, Hirayama A, Abe T, Watanabe M, Hibi T, Suzuki Y, Kanai T, for the INDIGO Study Group. Efficacy of Indigo naturalis in a Multicenter Randomized Controlled Trial of Patients with Ulcerative Colitis. Gastroenterology 2018;154:935-947

2. 学会発表

1) Yoshimatsu Y, Teratani T, Sujino T, Mikami Y, Takada Y, Hagihara Y, Tanemoto S, Umeda S, Nomura E, Yoshida K, Ono K, Mutaguchi M, Sugimoto S, Nanki K, Mizuno S, Naganuma M, Kanai T. 'Indigo naturalis' ameliorates ulcerative colitis via modulating AhR signaling and microbe composition. Digestive Disease Week 2019

2) Yoshimatsu Y, Naganuma M, Sugimoto S, Nomura E, Yoshida K, Fukuda T, Ono K, Mutaguchi M, Nanki K, Mikami Y, Mizuno S, Fukuhara K, Sujino T, Takabayashi K, Ogata H, Iwao Y, Kanai T. Development of topical indigo naturalis for induction therapy in patients with ulcerative colitis. The 7th annual meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

出願番号：PCT/JP2019/001002

出願日：2019年1月16日(優先日 2018年1月16日)

出願人：学校法人慶應義塾、(公財)神戸医療

産業都市推進機構、森下仁丹株式会社

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし