

## 厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

重症肺高血圧症の予後と生活の質を改善するための安心安全のナノ  
医療製剤（希少疾病用医薬品）の実用化臨床試験  
（H24 - 難治等（難） - 一般 - 009）

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 江頭 健輔

平成 26（2014）年 5 月

## 【目 次】

I .	研究組織	1
II .	総括・分担研究報告書	2
1.	研究の要約(概要)	2
2.	研究の必要性ならびに目的	4
3.	期待される効果：新産業創出と我が国産業の競争力強化	6
4.	独創的な点と特色	7
5.	研究計画・方法	8
6.	平成25年度の成果	10
7.	考察と今後の展開	11
8.	健康危険情報	12
9.	研究発表	13
10.	知的財産権の出願・登録状況	14
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	15

**【研究組織】**

## 主任研究者：

江頭 健輔 九州大学大学院医学研究院 循環器病先端医療研究開発学・教授

## 分担研究者：

砂川 賢二 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学・教授

中野 覚 九州大学大学院医学研究院 循環器病先端医療研究開発学・准教授

的場 哲哉 九州大学病院 循環器内科・講師

中西 洋一 九州大学大学院医学研究院 呼吸器内科学・教授

九州大学病院 ARO 次世代医療センター(橋渡し拠点)・センター長

戸高 浩司 九州大学病院 ARO 次世代医療センター(橋渡し拠点) 准教授

桑原 良宇 興和株式会社 医薬事業部 製品戦略センター・センター長

白源 正成 医療法人相生会 臨床薬理センター 博多クリニック・院長

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業))

## 【総括・分担研究報告書】

「重症肺高血圧症の予後と生活の質を改善するための安心安全のナノ医療製剤(希少疾病用医薬品)の実用化臨床試験」(H24 - 難治等(難) - 一般 - 009)

主任研究者 江頭 健輔  
(九州大学大学院医学研究院 循環器病先端医療研究開発学 教授)

### 1. 研究の要約(概要)

#### 【研究の必要性、背景】

重症肺高血圧症は QOL の悪化をもたらす予後不良の希少難治性疾患である。現行の治療薬の有効性は限定的であり、より低侵襲かつ効果的で安全安心な医薬品の実用化が強く求められている。

また、ナノ Drug Delivery System (DDS) を活用した日本発の革新的な医薬品・医療機器開発は「新成長戦略 2009」のライフイノベーションによる健康大国戦略の優先施策である。

申請者らは、ナノ医工薬学融合技術に基づいて重症肺高血圧症の治療に有効なナノ DDS を開発した。HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)の血管保護作用に注目して研究し、ピタバスタチン封入ナノ粒子(ピタバ NP)製剤の気管内投与、あるいは静脈内投与によって肺高血圧症モデルや急性肺傷害モデル、慢性閉塞性肺疾患モデルの病態が著明に改善することを明らかにした(Egashira K et al. Hypertension 2011 など)。

その成果を基盤にピタバ NP の GLP 基準での安全性試験を実施し、治験薬 GMP 製造を確立した。

#### 【目的】

本研究の目的は重症肺高血圧症の予後と Quality of Life (QOL) を改善する低侵襲かつ安全・安心なピタバ NP 製剤を希少疾病用医薬品として実用化(国内での薬事承認を最終目標)するための臨床試験を行い、Proof of Concept (POC) を取得することである。

#### 【研究計画・方法】

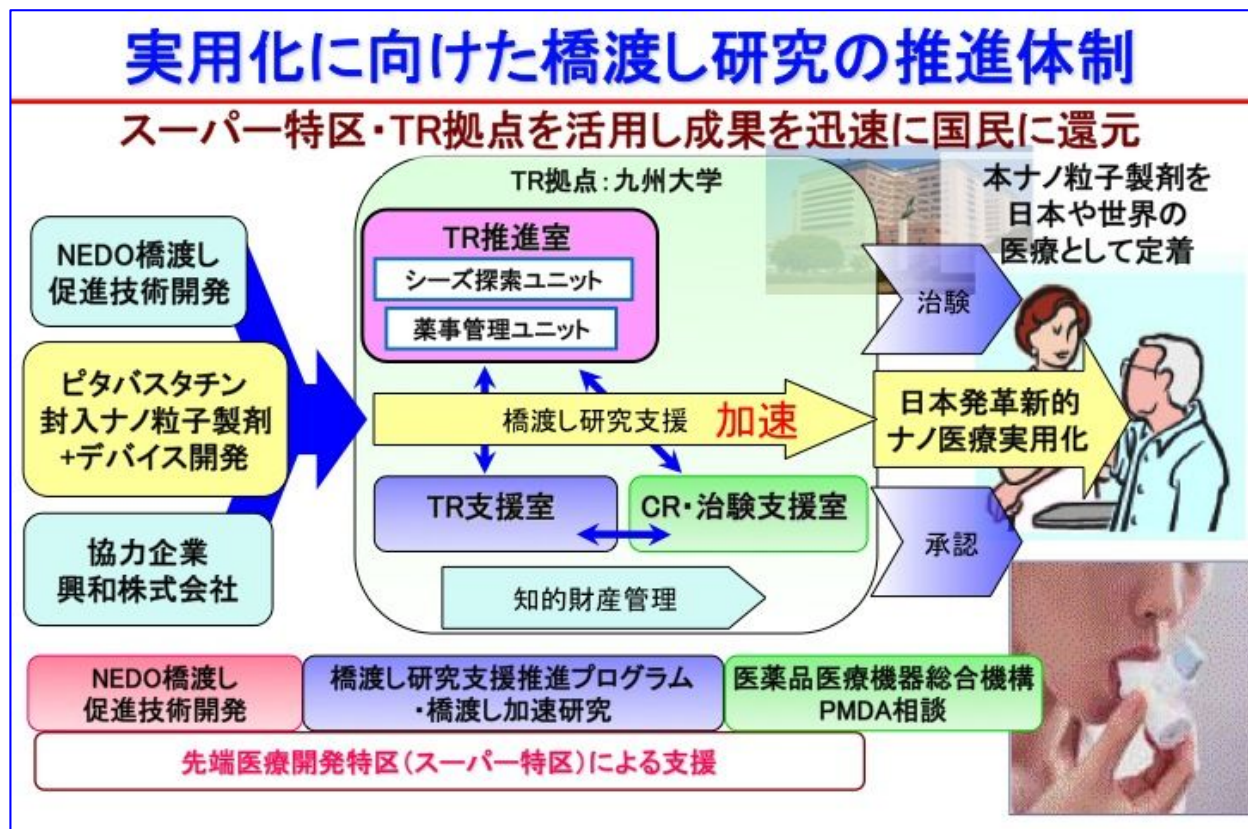
- (1) ピタバ NP 注射製剤を用いた第 I 相試験(治験)(単回静脈内投与試験、反復投与試験)
- (2) POC 取得のための探索的第 II 相試験の準備
- (3) ピタバ NP 吸入投与の治験を実施するための非臨床試験(製剤の最適化と安全性試験)

【独創性、特色など】

ピタバ NP が示す格段に優れた治療効果と低副作用の医薬品はこれまでに全く無いことから、独創性が極めて高い。ピタバ NP の国内外特許は各国で登録されつつある（国内特許登録、欧州特許登録、米国特許審査中、中国特許登録、その他は審査中）。

本研究は、先端医療開発スーパー特区の研究課題であり、九州大学に設備された分子イメージングシステムを活用することから、分子細胞病態の解析とナノ治療の効果を評価できるので、格段に優れた成果が期待できる。

図 1 実用化に向けた橋渡し研究の推進体制



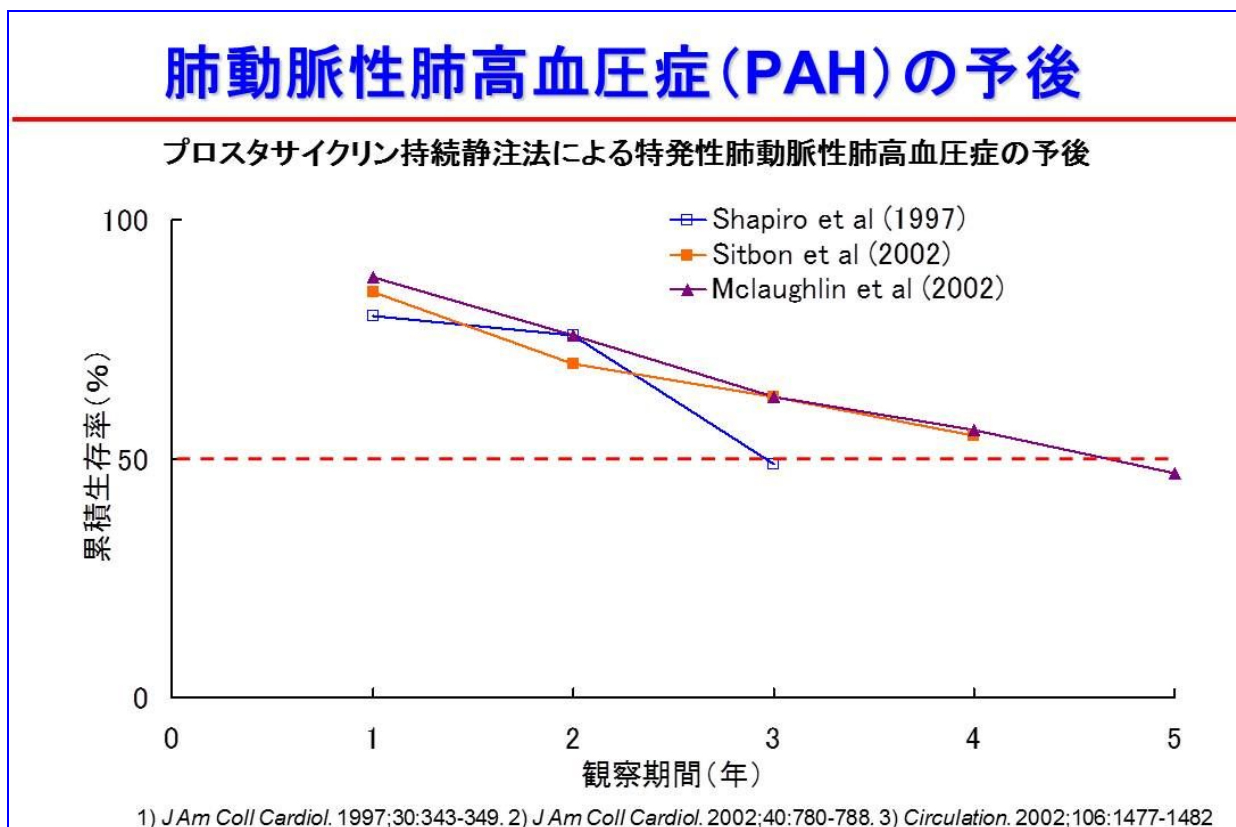
## 2. 研究の必要性ならびに目的

### 【必要性、背景】

重症肺高血圧症は QOL の悪化をもたらす予後不良の希少難治性疾患である。近年、プロスタサイクリン持続静注法や、ホスホジエステラーゼ V 阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬などの新しい治療法が導入されているが、その有効性は限定的で 5 年生存率は 50% 以下であり、長期的生命予後改善効果は未確立である（図 2）。

既存薬はいずれも血管拡張作用を主作用とする姑息的治療薬であり、臨床現場では根本的に肺細動脈病変の進行を阻止し、さらには、治癒に導くことの出来る、より低侵襲かつ効果的で安全安心な医薬品の実用化が強く求められている。

図 2 肺動脈性肺高血圧症（PAH）の予後



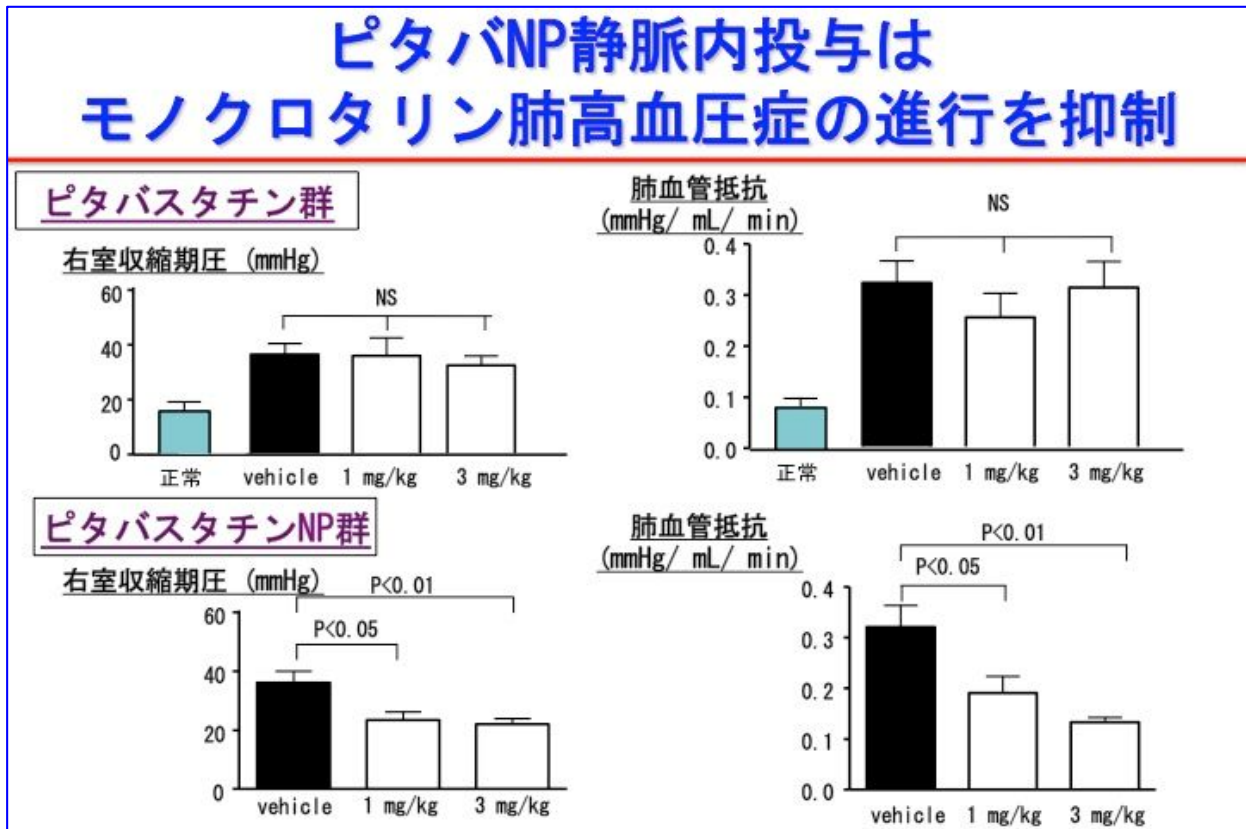
### 【問題解決のためのアプローチ】

ナノ DDS を活用した日本発の革新的な医薬品・医療機器開発は「新成長戦略 2009」のライフイノベーションによる健康大国戦略の優先施策であり、日本発世界標準医療につながる可能性がある。

申請者らは、難治性疾患克服事業（平成 21-23 年度、重点研究分野、スーパー特区研究）において、スタチン（HMG-CoA 還元酵素阻害薬）の血管保護作用に注目して研究し、（1）ピタバスタチンがもっとも強力な血管保護作用を有すること、（2）培養ヒト肺動脈細胞においてピタバスタチン封入ナノ粒子製剤（ピタバ NP）はピタバスタチン単独と比較して、より優れた増殖抑制作用を示すこと、（3）ピタバ NP 気管内投与によ

って肺高血圧症モデル（次ページの図：生命予後の改善に伴って右心室圧の低下が認められた）や急性肺傷害モデル、慢性閉塞性肺疾患モデルの病態が著明に改善すること、を明らかにした（*Egashira K et al. Hypertension. 2011*）。

図3 ピタバ NP 静脈内投与による肺高血圧症進行抑制作用



【目的】

本研究の目的は重症肺高血圧症の予後と QOL を改善する低侵襲かつ安全・安心なピタバ NP 製剤を希少疾病用医薬品として実用化（国内での薬事承認を最終目標）するための臨床試験を行い、Proof of Concept（POC）を取得することである。具体的には、以下の臨床試験と非臨床試験を実施する。

- (1) ピタバ NP 注射製剤を用いた第 I 相試験（治験）（単回静脈内投与試験、反復投与試験）
- (2) POC 取得のための探索的第 II 相試験の準備
- (3) ピタバ NP 吸入投与の治験を実施するための非臨床試験（製剤の最適化と安全性試験）

### 3. 期待される効果：新産業創出と我が国産業の競争力強化

#### 【期待される成果】

#### 安心安全の革新的低侵襲ナノ医療の実現：

ピタバ NP 注射製剤あるいは吸入製剤の実用化によるピタバスタチンの病巣選択的送達が可能になれば、重症肺高血圧症に対する革新的低侵襲治療法となり、患者の QOL・生命予後の改善や早期社会復帰を可能とする高効果・低副作用の低侵襲医療が達成できる。日本発の革新的低侵襲ナノ治療が創出される点で臨床的意義は大きい。

本ナノ DDS 技術は肺高血圧症以外の難治性疾患（特発性間質性肺炎・肺線維症、びまん性汎細気管支炎）や閉塞性肺疾患、肺ガンの治療にも応用できることから（適応拡大）臨床的ならびに市場的重要性が高い。

ピタバスタチン以外のコンセプトの異なる新薬とナノ DDS 技術の融合によって、全く新しいナノ粒子製剤の実用化も可能であり、将来性も高い。

#### 国民・社会への貢献：

生活の質や予後を改善する高効果・低副作用の希少疾病用医薬品が実用化できる。

また、国際競争力を有する「世界標準」ナノ医療の誕生によって、新しい医療産業がもたらされ雇用が創出できることから、我が国の医療産業の競争力強化への貢献も極めて大きい。

#### 【行政への貢献】

本研究は日本発の独創的なナノ医療を創出することに焦点を絞ったナノ医工薬学融合研究であるだけでなく、適切な日本企業の参加によって推進される産官学連携による実用化を目指した研究開発である。

新成長戦略 2010 のライフイノベーションによる健康大国戦略に沿った研究開発であり重要性は極めて高い。新産業の創出がもたらされることから、厚生労働科学に対する貢献は充分大きい。



#### 4. 独創的な点と特色

ピタバ NP は気管内投与、あるいは静脈内投与によって、肺の責任病変に送達され、肺細動脈病変の進行を抑制するだけでなく、治癒に導くことが出来る効果を有している。このように格段に優れた治療効果と低副作用の医薬品はこれまでに全く無いことから、独創性が極めて高い。

ピタバ NP の国内外特許は各国で登録されつつある（国内特許登録、欧州特許登録、米国特許審査中、中国特許登録、その他は審査中）。

本研究は、先端医療開発スーパー特区の研究課題であり、九州大学に設備された分子イメージングシステム（256列 Brilliance™ iCT、超音波診断装置 VEVO2100、血管造影装置、分子標的造影剤 nanotracker）を活用して、分子細胞病態の解析とナノ治療の効果を評価できるので、格段に優れた成果が期待できる。

## 5. 研究計画・方法

### 【実用化を目指した研究開発体制】

本研究開発は研究代表者の江頭が統括し、以下の課題を推進する：

- (1) ピタバ NP 注射製剤を用いた第Ⅰ相試験（治験）（単回静脈内投与試験、反復投与試験）
- (2) POC 取得のための探索的第Ⅱ相試験の準備
- (3) ピタバ NP 吸入投与の治験を実施するための非臨床試験（製剤の最適化と安全性試験）

- 分担研究者の中西は、橋渡し拠点である ARO 次世代医療センターのセンター長として、医師主導治験のための倫理審査・臨床試験計画立案・薬事・試験物製造や管理などの業務支援を行う。
- 興和株式会社はピタバスタチン内服製剤（リバロ錠）の研究開発・販売の実績があり、ピタバスタチンに関する豊富な情報・経験を有することから、本研究開発について提携し、ピタバ NP 注射製剤の製造、吸入製剤の設計・開発および安全性試験などを担当する。
- 治験は文科省の橋渡し拠点である九州大学病院の ARO 次世代医療センターで行う。
- 承認申請資料のデータマネージメントなどは医薬品医療機器総合機構（PMDA）審査官の経験を持ち、レギュラトリーサイエンスの専門家である戸高が担当する。
- 承認に支障が生じないよう、医師主導治験の実施に際しては規制当局である PMDA と適宜情報交換する。

### 【研究計画】

治験デザインや非臨床試験パッケージについては、PMDA の薬事戦略相談を行い、必要に応じて修正する。また、治験実施に当たっては、希少疾病用医薬品申請を行い、早期実用化を目指す。

#### (1) 医師主導治験の実施

第Ⅰ相単回静脈内投与試験：平成 24 年度

第Ⅰ相単回静脈内投与試験を実施する。

第Ⅰ相反復静脈内投与試験：平成 25 年度

第Ⅰ相単回静脈内投与試験終了後、第Ⅰ相反復静脈内投与試験を実施する。

探索的第Ⅱ相試験：平成 25～26 年度

第Ⅰ相反復静脈内投与試験終了後、探索的第Ⅱ相試験を実施する。

#### (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：平成 24 年度

医師主導治験のための治験薬製造を行う。

薬効薬理試験：平成 24～26 年度

薬効発現に最適な臨床における用法用量設定のための薬効薬理試験をマウス、ラット、ウサギ、サルなどで実施する。

安全性試験：平成 24～25 年度

探索的Ⅱ相試験を実施する前に、GLP 基準下でマウス、ラット、イヌにおける 12 週間反復投与毒性試験を実施する。

### (3) NK-104-NP 吸入製剤の開発と治験

吸入製剤処方検討：平成 24 年度

ピタバ NP をマイクロサイズに複合化するために最適な賦形剤と製造条件の検討を行って、吸入投与に最適な粒子径分布の吸入製剤を作製し、吸入製剤の再分散性の評価を行う。

ピタバ NP 吸入製剤の試作：平成 25 年度

最適な処方を選択した NK-104-NP 吸入製剤の試作を行う。

ピタバ NP 吸入製剤の吸入デバイスの評価：平成 25～26 年度

選択した吸入製剤に適合する吸入デバイスを検討し、肺深部への送達の評価を行う。

ピタバ NP 吸入製剤の GMP 製造：平成 26 年度

ピタバ NP 吸入製剤の GMP 製造の検討を行う。

静脈内投与による治験を先行実施し、静脈内投与による治療の早期実用化を目指す。同時に、より低侵襲で安全安心な吸入製剤を早期実用化するため、更なる製剤改良を継続検討する。

## 6. 平成25年度の成果

### 【当初の研究計画との比較】

- 薬理薬効試験（モノクロタリン誘導誘導肺高血圧症ラットモデル）において、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が明らかにした。このことは、本治療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。
- 昨年度（平成24年度）の対面助言で合意して今年度（平成25年度）に実施した非臨床データ及び毒性試験の結果を基にして、平成25年11月11日にPMDAと薬事戦略相談を再度実施した。さらに、平成25年12月25日に「対面助言」を実施し、治験実施体制とデザインについて合意を得た。実施体制の再確認のために平成26年3月に再度相談を行い、最終合意に達した。平成26年7月に治験計画届を提出し、平成26年9月に第一相試験（医師主導治験）を開始する予定である。
- 当初の予定では、平成26年3月に治験届け提出、5月に第一相試験開始の見込みであったが、PMDAとの合意に時間を要したため治験開始が4か月遅くなった。

### 【実用化を目指した研究開発体制の進捗】

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、米国、EU、インドなど順次登録予定

2. 特許2（肺疾患治療薬）:

日本特許登録、中国、香港、EU特許登録、米国、など順次登録予定

3. 医薬品医療機器総合機構（PMDA）との情報交換:

PMDAと薬事戦略相談ならびに対面助言を実施し治験実施体制とデザインについて合意を得た。即ち、第一相試験は、九州大学病院と医療法人相生会臨床薬理センター 博多クリニックの多施設体制で実施する。

### 【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：平成24～26年度

平成12月25日の「対面助言」において、第一相試験（単回投与）の実施体制とデザインについて合意を得た。

2. ピタバNPの非臨床試験等：平成24～26年度

GLP基準下でラットおよびイヌにおける2週間反復持続静脈内投与毒性試験、薬物動態試験などを実施した。この追加試験によって初回投与量を「より高用量」にすることができた。

3. ピタバNP吸入製剤の開発と臨床治験：平成24～26年度

選択した吸入製剤に適合する吸入デバイスを検討した。

## 7. 考察と今後の展開

### (1) 医師主導治験の実施

#### 第Ⅰ相単回静脈内投与試験

平成 25 年度に PMDA との薬事戦略相談ならびに対面助言を完了した。平成 26 年度に、ピタバ NP 注射剤を用いた持続点滴静脈内持続投与での第Ⅰ相単回投与試験を実施する。

その成果を受けて、平成 27 年度以降に PMDA と協議を行い、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、平成 25 年度に治験薬の準備を行った。

#### 薬効薬理試験

ラットモノクロタリン誘発性肺高血圧症モデルにおいて、ピタバ NP の静脈内投与の有効性が明らかになった

さらに、ピタバ NP の優位性を明らかにするために、既存の市販薬（PGI<sub>2</sub> アナログ、PDE 阻害薬、cGMP 刺激薬など）との比較研究を実施する。

#### 安全性試験

医師主導治験として行う第Ⅰ相単回持続点滴静脈内投与試験の実施に必要な安全性試験が終了した。

また、第Ⅰ相反復持続点滴静脈内投与試験の実施のためのピタバ NP のイヌにおける 14 日間静脈内持続注入反復投与毒性試験および 14 日間回復試験を終了した。

### (3) ピタバ NP 吸入剤の開発と治験

継続して吸入性剤の製剤化技術を検討する。気管内投与の非臨床試験はほぼ完了しているので、製剤化に成功すれば、臨床試験開始の為に PMDA との情報交換を実施できる。

## 8. 健康危険情報

なし

## 9. 研究発表

- 1) 国内 口頭発表： 5件  
原著論文による発表： 0件  
それ以外（レビュー等）の発表： 7件
- 2) 国外 口頭発表： 2件  
原著論文による発表： 1件  
それ以外（レビュー等）の発表： 1件

## 10. 知的財産権の出願・登録状況

出願 0件：

国内公開 0件

国際公開 0件

登録 0件：



## 【研究成果の刊行に関する一覧表】

### (1) 学会誌など発表

< 英文原著 >

1. Katsuki S, Matoba T, Nakashiro S, Sato K, Koga JI, Nakano K, Nakano Y, Egusa S, Sunagawa K, Egashira K: Nanoparticle-Mediated Delivery of Pitavastatin Inhibits Atherosclerotic Plaque Destabilization/Rupture in Mice by Regulating the Recruitment of Inflammatory Monocytes. ***Circulation***. 2014; 129(8): 896-906.

< Review >

1. Matoba T, Sato K, Egashira K: Mouse models of plaque rupture. ***Curr Opin Lipidol***. 2013; 24: 419-425.

### (2) 口頭発表

< 国内学会 >

1. 先端医療研究セミナー（平成 25 年 4 月 9 日、東京）江頭健輔：難治性心血管病に対する革新的ナノ医療の実用化と臨床試験（特別講演）
2. 第 113 回日本外科学会定期学術集会（平成 25 年 4 月 11 日、福岡）江頭健輔：血管選択的 DDS ナノ粒子製剤の開発による重症虚血肢に対する治療的血管新生の実用化（ランチョンセミナー）
3. 第 4 回「新しい医療」講演会（平成 25 年 6 月 3 日、福岡）江頭健輔：難治性心血管病に対する革新的ナノ医療の実用化と臨床試験（特別講演）
4. 榊原記念病院定例講演会（平成 25 年 10 月 21 日、東京）江頭健輔：難治性心血管病に対する革新的ナノ医療の実用化と臨床試験（特別講演）
5. 第 8 回医療機器産業研究会 新たな医療機器開発の方向性と産業戦略（平成 26 年 3 月 31 日、東京）江頭健輔：臨床ニーズに基づく低侵襲医療機器開発と産学連携

< 国際学会 >

1. The Annual Scientific Meeting of Taiwan Society of Lipids & Atherosclerosis 2013 (September 14-15, 2013, Taipei) Egashira K: Nanoparticle-mediated targeting of pitavastatin for developing innovative therapeutic strategies in refractory cardiovascular diseases. (Invited lecture)

2. Scientific Sessions 2013 of the American Heart Association (November 16-20 2013, Dallas) Ichimura K, Nakano K, Nagaoka K, Matoba T, Egusa S, Sunagawa K, Egashira K: Nanoparticle-Mediated Targeting of Pitavastatin into Reperfused Myocardium Reduces Ischemia-Reperfusion Injury in a Preclinical Pig Model

### (3) 出版物

#### < 総説 >

1. 江頭健輔、中野覚：シーズ成果報告 医薬品 急性心筋梗塞症治療用ナノ粒子製剤の実用化のための橋渡し研究．臨床評価 臨床評価刊行会 2013；41(1)：68-71
2. 江頭健輔、中野覚、松本拓也、前原喜彦：シーズ成果報告 医薬品 虚血肢治療用低侵襲ナノ粒子製剤の実用化．臨床評価 臨床評価刊行会 2013；41(1)：72-74
3. 江頭健輔、中野覚：特集「九大病院の先端医療について」 重症肺高血圧症用ナノ粒子製剤の実用化と臨床試験．九大医学部同窓会誌 学士鍋 九州大学医学部同窓会 2014；170：10-11

#### < 新聞報道 >

1. 平成 25 年 5 月 19 日掲載、msn 産経ニュース「『私自身も難病に苦しんだ』首相が先端医療の現場視察」
2. 平成 25 年 5 月 19 日掲載、朝日新聞「安倍首相、先端医療の輸出強調 九州視察で成長戦略説く」
3. 平成 25 年 5 月 20 日掲載、産経新聞「難病治療『私の天命』首相、九大病院を視察」
4. 平成 25 年 5 月 21 日掲載、九州大学ホームページ「安倍晋三内閣総理大臣が九州大学を視察」