

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

急性心筋梗塞治療薬に対する新規治療薬の開発

平成 26 年度 総括・分担究報告書

主任研究者 南野 哲男

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

. 総括研究報告

急性心筋梗塞治療薬に対する新規治療薬の開発

大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学准教授 南野哲男-----7

. 分担研究報告

1. 急性心筋梗塞治療薬に対する新規治療薬の開発

岩出卓 -----13

2. 急性心筋梗塞治療薬に対する新規治療薬の開発

佐藤 雄一郎-----15

3. 急性心筋梗塞治療薬に対する新規治療薬の開発

清水 佳隆 -----17

4. 急性心筋梗塞治療薬に対する新規治療薬の開発

安達 昌城 -----19

5. 急性心筋梗塞治療薬に対する新規治療薬の開発

中村 歩 -----21

. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----23

. 研究成果の刊行物・別刷-----25

・ 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)

総括研究報告書 急性心筋梗塞治療薬に対する新規治療薬の開発

(H25-医療技術-一般-002)

主任研究者 南野 哲男 大阪大学医学系研究科循環器内科学講師

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。心筋梗塞による細胞死はミトコンドリアPermeability Transition Pore (mPTP) が開口し、チトクロムCの遊離により誘導される。動物実験・探索的臨床試験において、mPTP 開口阻害薬であるサイクロスポリンA (CsA) による心筋梗塞サイズ縮小効果が報告されたが、CsA は免疫抑制などの副作用を誘発するため、その臨床投与量に制限がある。申請者は代表研究者として、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>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を世界に先駆けて見出した。本技術を用い、既にラット心筋梗塞モデルにおいて、低用量リポソーム化CsA (Lipo-CsA) による心筋梗塞サイズ縮小増強効果を確認した。さらに、平成25年度末までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。平成26年度には 阪大病院薬剤部で試験薬GMPリポソーム製造装置を稼働し、平成27年度には、早期探索的臨床試験を医師主導型治験として実施する。Lipo-CsA を新規心筋梗塞治療薬としてアカデミア創薬を目指す。

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 30 年間に3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、繰り返す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。近年、動物実験において、サイクロスポリンA(CsA)が虚血再灌流障害を抑制する

ことが報告され、探索的臨床試験においても心筋梗塞サイズの縮小効果が報告された (Piot C et al. N Engl J Med 2008)。しかしながら、CsA の副作用により、臨床投与量に大きな制約がある。

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。申請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-

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(上図)(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、低用量リポソーム化 CsA の心筋梗塞サイズ縮小増強効果を確認した(特願 2012-117077)。そこで、本研究では、リポソーム化 CsA をアカデミア創薬として開発を進める。

B. 研究成果

(1) 薬効薬理試験

ラット心筋梗塞モデルを用い、再灌流時にリポソーム化サイクロスポリン(Lipo-CsA)、またはサイクロスポリン(CsA)の静脈内単回投与を行った。低用量・高用量いずれのCsAでも心筋梗塞サイズ縮小効果を認めなかったが、低用量Lipo-CsAで著明な心筋梗塞サイズ縮小効果を認めた。投与タイミングについての検討も実施した。

(2) 薬物動態試験

3H 標識 CsA を封入した Lipo-CsA の体内分布を定量オートラジオグラフィ法で解析し、既知の CsA 体内分布と比較する。リポソーム化による心筋梗塞部位への CsA の集積効果も検討した。

(3) 分析法・製造法のバリデーションおよびベリフィケーションの実施

Lipo-CsAの製造工程に関し、ベリフィケーションを実施し、PMDA対面助言により策定した製剤規格に適合するLipo-CsA製剤を安定して製造可能であること科学的に検証した。

(4) 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した。

(5) PMDA 相談 前臨床試験ならびに製剤の品質について、薬事 戦略相談(対面助言)を実施した(平成25年11月、平成26年2月、平成27年3月19日)

C. まとめ

本事業では、心筋梗塞部位を標的とした新規リポソーム製剤の開発により、世界に類をみない独創的な心筋梗塞治療薬の創出が期待され、日本での知的財産蓄積・産業創出に貢献する。さらに、急性心筋梗塞や心不全患者の死亡率低下、また、<生活の質の低下>の改善、繰り返す入院の減少により医療費増大抑制に寄与し、アンメットニーズに応えるアカデミア創薬として期待できる。欧米のみならず、経済発展が著しい新興国でも心筋梗塞は激増することが予測される。薬物補充療法による梗塞後心不全抑制療法開発のニーズは極めて大きく、マーケットもグローバルである。

平成26年度末までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。平成27年度に、阪大病院薬剤部でGMPリポソーム製造し、平成27年7月から医師主導型治験を実施する。本事業は、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、PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を活用し、特許戦略にも基づいている。

D. 健康危険情報

特記事項なし

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Yan Y, Tsukamoto O, Nakano A, Kato H, Kioka H, Ito N, Higo S, Yamazaki S, Shintani Y, Matsuoka K, Liao Y, Asanuma H, Asakura M, Takafuji K, Minamino T, Asano Y, Kitakaze M, Takashima S. Augmented AMPK activity inhibits cell migration by phosphorylating the novel substrate Pdlim5. *Nat Commun.* 2015 (in press)
2. Hayashi T, Asano Y, Shintani Y, Aoyama H, Kioka H, Tsukamoto O, Hikita M, Shinzawa-Itoh K, Takafuji K, Higo S, Kato H, Yamazaki S, Matsuoka K, Nakano A, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Goto YI, Ogura T, Kitakaze M, Komuro I, Sakata Y, Tsukihara T, Yoshikawa S, Takashima S. Higd1a is a positive regulator of cytochrome c oxidase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 (in press)
3. Asanuma H, Sanada S, Asakura M, Asano Y, Kim J, Shinozaki Y, Mori H, Minamino T, Takashima S, Kitakaze M. Carperitide induces coronary vasodilation and limits infarct size in canine ischemic hearts: role of NO. *Hypertens Res.* 2014 Aug;37(8):716-23. *FASEB J.* 2015 28:1870-1879.
4. Matsuoka K, Asano Y, Higo S, Tsukamoto O, Yan Y, Yamazaki S, Matsuzaki T, Kioka H, Kato H, Uno Y, Asakura M, Asanuma H, Minamino T, Aburatani H, Kitakaze M, Komuro I, Takashima S. Noninvasive and quantitative live imaging reveals a potential stress-responsive enhancer in the failing heart. *FASEB J.* 2014 Apr;28(4):1870-9.

2. 学会発表

- 1) 南野哲男. 教育講演1「梗塞後心不全の TR 研究(EPO-AMI-II 試験)」, 第 18 回日本心不全学会学術集会(2014 年 10 月:大阪)
- 2) 南野哲男. シンポジウム3「DDS 製剤の臨床応用」- アカデミア創薬:院内 GMP リポソームを用いた急性心筋梗塞に対する新しい治療薬の開発, 第 30 回日本 DDS 学会学術集会(2014 年 7 月:東京)

F. 知的財産権の出願・登録状況

発明の名称:透析装置、リポソーム製造装置、被透析液の濃度制御装置、及び被透析液の濃度制御方法. 出願番号:特願2014-163828;平成26年8月11日

発明者:松崎高志、南野哲男、荒木亮

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
総括研究報告書 急性心筋梗塞治療薬に対する新規治療薬の開発
(H25-医療技術-一般-002)

分担研究者 岩出 卓 東レエンジニアリング株式会社

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。心筋梗塞による細胞死はミトコンドリアPermeability Transition Pore (mPTP) が開口し、チトクロムCの遊離により誘導される。動物実験・探索的臨床試験において、mPTP 開口阻害薬であるサイクロスポリン A (CsA) による心筋梗塞サイズ縮小効果が報告されたが、CsA は免疫抑制などの副作用を誘発するため、その臨床投与量に制限がある。申請者は代表研究者として、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>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を世界に先駆けて見出した。本技術を用い、既にラット心筋梗塞モデルにおいて、低用量リポソーム化CsA (Lipo-CsA) による心筋梗塞サイズ縮小増強効果を確認した。さらに、平成25年度末までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。平成26年度には 阪大病院薬剤部で試験薬GMPリポソーム製造装置を稼働し、平成27年度には、早期探索的臨床試験を医師主導型治験として実施する。Lipo-CsA を新規心筋梗塞治療薬としてアカデミア創薬を目指す。

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 30 年間に3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、繰り返す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。近年、動物実験において、サイクロスポリンA(CsA)が虚血再灌流障害を抑制する

ことが報告され、探索的臨床試験においても心筋梗塞サイズの縮小効果が報告された (Piot C et al. N Engl J Med 2008)。しかしながら、CsA の副作用により、臨床投与量に大きな制約がある。

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りリポソーム製剤の高い有効性が期待できる。申請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

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(上図)(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、低用量リポソーム化 CsA の心筋梗塞サイズ縮小増強効果を 確認した(特願 2012-117077)。そこで、本研究では、リポソーム化 CsA をアカデミア創薬として開発を進める。

B. 研究成果

(1) 薬効薬理試験

ラット心筋梗塞モデルを用い、再灌流時にリポソーム化サイクロスポリン(Lipo-CsA)、またはサイクロスポリン(CsA)の静脈内単回投与を行った。低用量・高用量いずれの CsA でも心筋梗塞サイズ縮小効果を認めなかったが、低用量 Lipo-CsA で著明な心筋梗塞サイズ縮小効果を認めた。投与タイミングについての検討も実施した。

(2) 薬物動態試験

3H 標識 CsA を封入した Lipo-CsA の体内分布を定量オートラジオグラフィ法で解析し、既知の CsA 体内分布と比較する。リポソーム化による心筋梗塞部位への CsA の集積効果も検討した。

(3) 分析法・製造法のバリデーションおよびベリフィケーションの実施

Lipo-CsA の製造工程に関し、ベリフィケーションを実施し、PMDA 対面助言により策定した製剤規格に適合する Lipo-CsA 製剤を安定して製造可能であること科学的に検証した。

(4) 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した。

(5) PMDA 相談 前臨床試験ならびに製剤の品質について、薬事 戦略相談(対面助言)を実施した(平成 25 年 11 月、平成 26 年 2 月、平成 27 年 3 月 19 日)

C. まとめ

本事業では、心筋梗塞部位を標的とした新規 リポソーム製剤の開発により、世界に類をみない独創的な心筋梗塞治療薬の創出が期待され、日本での知的財産蓄積・産業創出に貢献する。さらに、急性心筋梗塞や心不全患者の死亡率低下、また、<生活の質の低下>の改善、繰り返す入院の減少により医療費増大抑制に寄与し、アンメットニーズに応えるアカデミア創薬として期待できる。欧米のみならず、経済発展が著しい新興国でも心筋梗塞は激増することが予測される。薬物補充療法による梗塞後心不全 抑制療法開発のニーズは極めて大きく、マーケットもグローバルである。

平成 26 年度末までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。平成 27 年度に、阪大病院薬剤部で GMP リポソーム製造し、平成 27 年 7 月から医師主導型治験を実施する。本事業は、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、PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を活用し、特許戦略にも基づいている。

D. 健康危険情報

特記事項なし

E. 研究発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

発明の名称:透析装置、リポソーム製造装置、被透析液の濃度制御装置、及び被透析液の濃度制御方法。出願番号:特願2014-163828;平成26年8月11日
発明者;松崎高志、南野哲男、荒木亮

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
総括研究報告書 急性心筋梗塞治療薬に対する新規治療薬の開発
(H25-医療技術-一般-002)
分担研究者 佐藤 雄一郎 株式会社バイオメッドコア

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。心筋梗塞による細胞死はミトコンドリアPermeability Transition Pore (mPTP) が開口し、チトクロムCの遊離により誘導される。動物実験・探索的臨床試験において、mPTP開口阻害薬であるサイクロスポリンA (CsA) による心筋梗塞サイズ縮小効果が報告されたが、CsAは免疫抑制などの副作用を誘発するため、その臨床投与量に制限がある。申請者は代表研究者として、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>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を世界に先駆けて見出した。本技術を用い、既にラット心筋梗塞モデルにおいて、低用量リポソーム化CsA (Lipo-CsA) による心筋梗塞サイズ縮小増強効果を確認した。さらに、平成25年度末までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。平成26年度には 阪大病院薬剤部で試験薬GMPリポソーム製造装置を稼働し、平成27年度には、早期探索的臨床試験を医師主導型治験として実施する。Lipo-CsAを新規心筋梗塞治療薬としてアカデミア創薬を目指す。

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30年間に3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、繰り返す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。近年、動物実験において、サイクロスポリンA(CsA)が虚血再灌流障害を抑制する

ことが報告され、探索的臨床試験においても心筋梗塞サイズの縮小効果が報告された(Piot C et al. N Engl J Med 2008)。しかしながら、CsAの副作用により、臨床投与量に大きな制約がある。

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。申請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>

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(上図)(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、低用量リポソーム化 CsA の心筋梗塞サイズ縮小増強効果を 確認した(特願 2012-117077)。そこで、本研究では、リポソーム化 CsA をアカデミア創薬として開発を進める。

B. 研究成果

(1) 薬効薬理試験

ラット心筋梗塞モデルを用い、再灌流時にリポソーム化サイクロスポリン(Lipo-CsA)、またはサイクロスポリン(CsA)の静脈内単回投与を行った。低用量・高用量いずれの CsA でも心筋梗塞サイズ縮小効果を認めなかったが、低用量 Lipo-CsA で著明な心筋梗塞サイズ縮小効果を認めた。投与タイミングについての検討も実施した。

(2) 薬物動態試験

3H 標識 CsA を封入した Lipo-CsA の体内分布を定量オートラジオグラフィ法で解析し、既知の CsA 体内分布と比較する。リポソーム化による心筋梗塞部位への CsA の集積効果も検討した。

(3) 分析法・製造法のバリデーションおよびベリフィケーションの実施

Lipo-CsA の製造工程に関し、ベリフィケーションを実施し、PMDA 対面助言により策定した製剤規格に適合する Lipo-CsA 製剤を安定して製造可能であること科学的に検証した。

(4) 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した。

(5) PMDA 相談 前臨床試験ならびに製剤の品質について、薬事 戦略相談(対面助言)を実施した(平成 25 年 11 月、平成 26 年 2 月、平成 27 年 3 月 19 日)

C. まとめ

本事業では、心筋梗塞部位を標的とした新規 リポソーム製剤の開発により、世界に類をみない独創的な心筋梗塞治療薬の創出が期待され、日本での知的財産蓄積・産業創出に貢献する。さらに、急性心筋梗塞や心不全患者の死亡率低下、また、<生活の質の低下>の改善、繰り返す入院の減少により医療費増大抑制に寄与し、アンメットニーズに応えるアカデミア創薬として期待できる。欧米のみならず、経済発展が著しい新興国でも心筋梗塞は激増することが予測される。薬物補充療法による梗塞後心不全 抑制療法開発のニーズは極めて大きく、マーケットもグローバルである。

平成 26 年度末までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。平成 27 年度に、阪大病院薬剤部で GMP リポソーム製造し、平成 27 年 7 月から医師主導型治験を実施する。本事業は、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、PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を活用し、特許戦略にも基づいている。

D. 健康危険情報

特記事項なし

E. 研究発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

発明の名称:透析装置、リポソーム製造装置、被透析液の濃度制御装置、及び被透析液の濃度制御方法。出願番号:特願2014-163828;平成26年8月11日
発明者;松崎高志、南野哲男、荒木亮

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
総括研究報告書 急性心筋梗塞治療薬に対する新規治療薬の開発
(H25-医療技術-一般-002)
分担研究者 清水 佳隆 株式会社バイオメッドコア

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。心筋梗塞による細胞死はミトコンドリアPermeability Transition Pore (mPTP) が開口し、チトクロムCの遊離により誘導される。動物実験・探索的臨床試験において、mPTP 開口阻害薬であるサイクロスポリンA (CsA) による心筋梗塞サイズ縮小効果が報告されたが、CsA は免疫抑制などの副作用を誘発するため、その臨床投与量に制限がある。申請者は代表研究者として、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>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を世界に先駆けて見出した。本技術を用い、既にラット心筋梗塞モデルにおいて、低用量リポソーム化CsA (Lipo-CsA) による心筋梗塞サイズ縮小増強効果を確認した。さらに、平成25年度末までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。平成26年度には 阪大病院薬剤部で試験薬GMPリポソーム製造装置を稼働し、平成27年度には、早期探索的臨床試験を医師主導型治験として実施する。Lipo-CsA を新規心筋梗塞治療薬としてアカデミア創薬を目指す。

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 30 年間に3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、繰り返す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。近年、動物実験において、サイクロスポリンA(CsA)が虚血再灌流障害を抑制する

ことが報告され、探索的臨床試験においても心筋梗塞サイズの縮小効果が報告された (Piot C et al. N Engl J Med 2008)。しかしながら、CsA の副作用により、臨床投与量に大きな制約がある。

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。申請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-

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(上図)(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、低用量リポソーム化
CsA の心筋梗塞サイズ縮小増強効果を 確認し
た(特願 2012-117077)。そこで、本研究では、リ
ポソーム化 CsA をアカデミア創薬として開発を進
める。

B. 研究成果

(1) 薬効薬理試験

ラット心筋梗塞モデルを用い、再灌流時にリポ
ソーム化サイクロスポリン(Lipo-CsA)、またはサ
イクロスポリン(CsA)の静脈内単回投与を行った。
低用量・高用量いずれの CsA でも心筋梗塞サイ
ズ縮小効果を認めなかったが、低用量 Lipo-
CsA で著明な心筋梗塞サイズ縮小効果を認めた。
投与タイミングについての検討も実施した。

(2) 薬物動態試験

3H 標識 CsA を封入した Lipo-CsA の体内分
布を定量オートラジオグラフィ法で解析し、既
知の CsA 体内分布と比較する。リポソーム化によ
る心筋梗塞部位への CsA の集積効果も検討し
た。

(3) 分析法・製造法のバリデーションおよびベリフィ ケーションの実施

Lipo-CsA の製造工程に関し、ベリフィケーシ
ョンを実施し、PMDA 対面助言により策定した製
剤規格に適合する Lipo-CsA 製剤を安定して製
造可能であること科学的に検証した。

(4) 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
施した。

(5) PMDA 相談 前臨床試験ならびに製剤の
品質について、薬事 戦略相談(対面助言)を
実施した(平成 25 年 11 月、平成 26 年 2 月、
平成 27 年 3 月 19 日)

C. まとめ

本事業では、心筋梗塞部位を標的とした新
規 リポソーム製剤の開発により、世界に類をみ
ない独創的な心筋梗塞治療薬の創出が期待
され、日本での知的財産蓄積・産業創出に貢
献する。さらに、急性心筋梗塞や心不全患者
の死亡率低下、また、<生活の質の低下>の
改善、繰り返す入院の減少により医療費増大
抑制に寄与し、アンメットニーズに応えるア
カデミア創薬として期待できる。欧米のみならず、
経済発展が著しい新興国でも心筋梗塞は激
増することが予測される。薬物補充療法による
梗塞後心不全 抑制療法開発のニーズは極めて
大きく、マーケットもグローバルである。

平成 26 年度末までに、薬効薬理試験、薬
物動態試験、製剤最適化を終了した。平成 27
年度に、阪大病院薬剤部で GMP リポソーム製
造し、平成 27 年 7 月から医師主導型治験を
実施する。本事業は、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、
PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を活用し、特
許戦略にも基づいている。

D. 健康危険情報

特記事項なし

E. 研究発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

発明の名称:透析装置、リポソーム製造装置、
被透析液の濃度制御装置、及び被透析液の
濃度制御方法。出願番号:特願2014-163828;
平成26年 8月11日
発明者;松崎高志、南野哲男、荒木亮

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
総括研究報告書 急性心筋梗塞治療薬に対する新規治療薬の開発
(H25-医療技術-一般-002)

分担研究者 安達 昌城 片山化学工業株式会社

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。心筋梗塞による細胞死はミトコンドリアPermeability Transition Pore (mPTP) が開口し、チトクロムCの遊離により誘導される。動物実験・探索的臨床試験において、mPTP 開口阻害薬であるサイクロスポリン A (CsA) による心筋梗塞サイズ縮小効果が報告されたが、CsA は免疫抑制などの副作用を誘発するため、その臨床投与量に制限がある。申請者は代表研究者として、厚生労働科 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を世界に先駆けて見出した。本技術を用い、既にラット心筋梗塞モデルにおいて、低用量リポソーム化CsA (Lipo-CsA) による心筋梗塞サイズ縮小増強効果を確認した。さらに、平成25年度末までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。平成26年度には 阪大病院薬剤部で試験薬GMPリポソーム製造装置を稼働し、平成27年度には、早期探索的臨床試験を医師主導型治験として実施する。Lipo-CsA を新規心筋梗塞治療薬としてアカデミア創薬を目指す。

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 30 年間に3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、繰り返す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。近年、動物実験において、サイクロスポリン A (CsA) が虚血再灌流障害を抑制する

ことが報告され、探索的臨床試験においても心筋梗塞サイズの縮小効果が報告された (Piot C et al. N Engl J Med 2008)。しかしながら、CsA の副作用により、臨床投与量に大きな制約がある。

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。申請者は研究代表者として、厚生労働科 医療機器開発推進研究事業<ナノサイズリポソーム

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(上図)(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、低用量リポソーム化 CsA の心筋梗塞サイズ縮小増強効果を 確認した(特願 2012-117077)。そこで、本研究では、リポソーム化 CsA をアカデミア創薬として開発を進める。

B. 研究成果

(1) 薬効薬理試験

ラット心筋梗塞モデルを用い、再灌流時にリポソーム化サイクロスポリン(Lipo-CsA)、またはサイクロスポリン(CsA)の静脈内単回投与を行った。低用量・高用量いずれの CsA でも心筋梗塞サイズ縮小効果を認めなかったが、低用量 Lipo-CsA で著明な心筋梗塞サイズ縮小効果を認めた。投与タイミングについての検討も実施した。

(2) 薬物動態試験

3H 標識 CsA を封入した Lipo-CsA の体内分布を定量オートラジオグラフィ法で解析し、既知の CsA 体内分布と比較する。リポソーム化による心筋梗塞部位への CsA の集積効果も検討した。

(3) 分析法・製造法のバリデーションおよびベリフィケーションの実施

Lipo-CsA の製造工程に関し、ベリフィケーションを実施し、PMDA 対面助言により策定した製剤規格に適合する Lipo-CsA 製剤を安定して製造可能であること科学的に検証した。

(4) 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した。

(5) PMDA 相談 前臨床試験ならびに製剤の品質について、薬事 戦略相談(対面助言)を実施した(平成 25 年 11 月、平成 26 年 2 月、平成 27 年 3 月 19 日)

C. まとめ

本事業では、心筋梗塞部位を標的とした新規 リポソーム製剤の開発により、世界に類をみない独創的な心筋梗塞治療薬の創出が期待され、日本での知的財産蓄積・産業創出に貢献する。さらに、急性心筋梗塞や心不全患者の死亡率低下、また、<生活の質の低下>の改善、繰り返す入院の減少により医療費増大抑制に寄与し、アンメットニーズに応えるアカデミア創薬として期待できる。欧米のみならず、経済発展が著しい新興国でも心筋梗塞は激増することが予測される。薬物補充療法による梗塞後心不全 抑制療法開発のニーズは極めて大きく、マーケットもグローバルである。

平成 26 年度末までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。平成 27 年度に、阪大病院薬剤部で GMP リポソーム製造し、平成 27 年 7 月から医師主導型治験を実施する。本事業は、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、PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を活用し、特許戦略にも基づいている。

D. 健康危険情報

特記事項なし

E. 研究発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

発明の名称:透析装置、リポソーム製造装置、被透析液の濃度制御装置、及び被透析液の濃度制御方法。出願番号:特願2014-163828;平成26年8月11日
発明者;松崎高志、南野哲男、荒木亮

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)
総括研究報告書 急性心筋梗塞治療薬に対する新規治療薬の開発
(H25-医療技術-一般-002)

分担研究者 中村 歩 大阪大学附属病院薬剤部薬剤主任

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。心筋梗塞による細胞死はミトコンドリアPermeability Transition Pore (mPTP) が開口し、チトクロムCの遊離により誘導される。動物実験・探索的臨床試験において、mPTP 開口阻害薬であるサイクロスポリンA (CsA) による心筋梗塞サイズ縮小効果が報告されたが、CsA は免疫抑制などの副作用を誘発するため、その臨床投与量に制限がある。申請者は代表研究者として、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>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を世界に先駆けて見出した。本技術を用い、既にラット心筋梗塞モデルにおいて、低用量リポソーム化CsA (Lipo-CsA) による心筋梗塞サイズ縮小増強効果を確認した。さらに、平成25年度末までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。平成26年度には 阪大病院薬剤部で試験薬GMPリポソーム製造装置を稼働し、平成27年度には、早期探索的臨床試験を医師主導型治験として実施する。Lipo-CsA を新規心筋梗塞治療薬としてアカデミア創薬を目指す。

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 30 年間に3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、繰り返す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。近年、動物実験において、サイクロスポリンA(CsA)が虚血再灌流障害を抑制する

ことが報告され、探索的臨床試験においても心筋梗塞サイズの縮小効果が報告された (Piot C et al. N Engl J Med 2008)。しかしながら、CsA の副作用により、臨床投与量に大きな制約がある。

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。申請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-

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(上図)(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、低用量リポソーム化 CsA の心筋梗塞サイズ縮小増強効果を 確認した(特願 2012-117077)。そこで、本研究では、リポソーム化 CsA をアカデミア創薬として開発を進める。

B. 研究成果

(1) 薬効薬理試験

ラット心筋梗塞モデルを用い、再灌流時にリポソーム化サイクロスポリン(Lipo-CsA)、またはサイクロスポリン(CsA)の静脈内単回投与を行った。低用量・高用量いずれの CsA でも心筋梗塞サイズ縮小効果を認めなかったが、低用量 Lipo-CsA で著明な心筋梗塞サイズ縮小効果を認めた。投与タイミングについての検討も実施した。

(2) 薬物動態試験

3H 標識 CsA を封入した Lipo-CsA の体内分布を定量オートラジオグラフィー法で解析し、既知の CsA 体内分布と比較する。リポソーム化による心筋梗塞部位への CsA の集積効果も検討した。

(3) 分析法・製造法のバリデーションおよびベリフィケーションの実施

Lipo-CsA の製造工程に関し、ベリフィケーションを実施し、PMDA 対面助言により策定した製剤規格に適合する Lipo-CsA 製剤を安定して製造可能であること科学的に検証した。

(4) 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した。

(5) PMDA 相談 前臨床試験ならびに製剤の品質について、薬事 戦略相談(対面助言)を実施した(平成 25 年 11 月、平成 26 年 2 月、平成 27 年 3 月 19 日)

C. まとめ

本事業では、心筋梗塞部位を標的とした新規 リポソーム製剤の開発により、世界に類をみない独創的な心筋梗塞治療薬の創出が期待され、日本での知的財産蓄積・産業創出に貢献する。さらに、急性心筋梗塞や心不全患者の死亡率低下、また、<生活の質の低下>の改善、繰り返す入院の減少により医療費増大抑制に寄与し、アンメットニーズに応えるアカデミア創薬として期待できる。欧米のみならず、経済発展が著しい新興国でも心筋梗塞は激増することが予測される。薬物補充療法による梗塞後心不全 抑制療法開発のニーズは極めて大きく、マーケットもグローバルである。

平成 26 年度末までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化を終了した。平成 27 年度に、阪大病院薬剤部で GMP リポソーム製造し、平成 27 年 7 月から医師主導型治験を実施する。本事業は、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、PMDA 薬事戦略相談(対面助言)を活用し、特許戦略にも基づいている。

D. 健康危険情報

特記事項なし

E. 研究発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

発明の名称:透析装置、リポソーム製造装置、被透析液の濃度制御装置、及び被透析液の濃度制御方法。出願番号:特願2014-163828;平成26年 8月11日
発明者;松崎高志、南野哲男、荒木亮

III. 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	発表誌名	巻号	ページ	出版日
Yan Y, Tsukamoto O, Nakano A, Kato, Kioka H, Ito N, Higo S, Yamazaki S, Shintani Y, Matsuoka K, Liao Y, H Asanuma H, Asakura M, Takafuji K, Minamino T, Asano Y, Kitakaze M, Takashima S.	Augmented AMPK activity inhibits cell migration by phosphorylating the novel substrate Pdlim5.	<i>Nat Commun.</i>		(in press)	2015
Hayashi T, Asano Y, Shintani Y, Aoyama H, Kioka H, Tsukamoto O, Hikita M, Shinzawa-Itoh K, Takafuji K, <u>Higo S</u> , Kato H, Yamazaki S, Matsuoka K, Nakano A, Asanuma H, Asakura M, <u>Minamino T</u> , Goto YI, Ogura T, Kitakaze M, <u>Komuro I</u> , <u>Sakata Y</u> , Tsukihara T, Yoshikawa S, Takashima S.	Higd1a is a positive regulator of cytochrome c oxidase.	<i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i>		(in press)	2015
Asanuma H, Sanada S, Asakura M, Asano Y, Kim J, Shinozaki Y, Mori H, Minamino T, Takashima S, Kitakaze M.	Carperitide induces coronary vasodilation and limits infarct size in canine ischemic hearts: role of NO.	<i>FASEB J.</i>	28	1870-1879	2014
Matsuoka K, Asano Y, <u>Higo S</u> , Tsukamoto O, Yan Y, Yamazaki S, Matsuzaki T, Kioka H, Kato H, Uno Y, Asakura M, Asanuma H, <u>Minamino T</u> , Aburatani H, Kitakaze M, <u>Komuro I</u> , Takashima S.	Noninvasive and quantitative live imaging reveals a potential stress-responsive enhancer in the failing heart.	<i>FASEB J.</i>	28(4)	1870-9.	2014