

日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業
産学連携医療イノベーション創出プログラム 基本スキーム (ACT-M)
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）虚血再灌流治療後の有害事象を軽減し健康寿命を延ばすための一酸化窒素・水素混合ガス吸入治療法の開発研究

（英 語）Development of innovative inhalation gas therapy for reducing adverse events and prolonging healthy life after treatment for ischemia-reperfusion injury

研究開発実施期間：2015 年 10 月 19 日～2018 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：（日本語）三澤 一郎

（英 語）Ichiro Misawa

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

（日本語）住友精化株式会社 ガス事業部開発部 開発部長

（英 語）General Manager, Development Department, Gases Division,
SUMITOMO SEIKA CHEMICALS CO., LTD.

II 研究開発の概要

本研究開発では、一酸化窒素（NO）と水素の混合製剤について、製剤設計および投与装置の開発を行い、非臨床試験で有効性および安全性を確認し、健常人に対する第Ⅰ相試験を行い、安全性及び忍容性を確認し、それを踏まえた初期臨床試験の実実施計画を策定することまでを目標に、さまざまな検討を行った。ブタを用いた有効性試験においては、虚血領域に対する心筋が壊死した梗塞領域の割合が単独ガス吸入群では、有意な低下がみられなかったものの、併用吸入群では有意な低下がみられ、併用による相乗効果があることが示された。また第Ⅰ相試験を実施するにあたり、必要な有効性薬理試験、安全性薬理試験、毒性試験をすべて完了することができた。ガス製剤、混合装置を新たに開発し、それらを用いて、第Ⅰ相試験を実施した。NO80ppm、水素 1.3%までの濃度の混合ガスに対して、4 時間連続吸入における忍容性は良好であり、安全性に問題はないことが明らかとなった。それを踏まえて、初期臨床試験の計画を立てることができた。具体的には以下の成果が得られた。

1) NO と水素の混合製剤の製剤設計とその製造に向けた検討については、混合ガス製剤の規格及び試験方法、充填圧力、容器仕様と容器弁が確立した。非臨床安全性試験に必要な被験製剤を製造し、品質を確認した。治験薬と治験原薬を GMP 省令に合致する製造・品質管理体制のもとで製造し、被験製剤と治験薬はそれぞれの試験期間中の品質安定性に問題がないことが確認できた。

2) 混合ガスの供給システムについては、安全性を確保し、十分な精度（5%以内）で混合ガスを供給できるシステムを構築できた。様々な検討の結果、当初予定していなかったマスク一体型のシステムとすることができ、これにより、確実かつ安全に混合ガスを供給できるシステムとなった。実際に作成したプロトタイプの装置を用いて、第Ⅰ相試験を実施し、新たな改良点も明らかにすることができた。

3) 非臨床試験については、第Ⅰ相試験を実施するにあたり、必要な有効性薬理試験、安全性薬理試験、毒性試験をすべて完了した。有効性薬理試験では、虚血再灌流後の梗塞領域を比較したところ、単独ガス

吸入では吸入なしのコントロール群と差がなかったのに対して、NO と水素の混合ガス吸入を吸入したブタでは、梗塞領域が統計学的に有意に低下する（吸入なしに比べて平均して梗塞領域が 17%低下）という結果が得られた。呼吸系、循環系、中枢神経系に対する安全性薬理試験および単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験を実施し、安全性を確認した。

4) 健常人に対する混合ガス吸入の安全性と忍容性については、用量逐次漸増方式を用いたステップ内無作為割付単盲検試験にて、First in Human としての第 I 相試験を実施した。その結果、NO80ppm、水素 1.3% までの濃度の混合ガスに対して、4 時間連続吸入における忍容性は良好であり、安全性に問題はないことが明らかとなった。また使用した被検製剤についても、出荷前と使用後に品質分析を行い、品質安定性を検証し、問題ないことを確認した。

5) 初期臨床試験については、第 I 相試験により、NO80 ppm 水素 1.3%の混合ガスの忍容性が確認されことを踏まえ、心筋梗塞患者に対して、NO 80 ppm 水素 1.3%を吸入させたときの安全性と有効性を評価する単盲検、プラセボ対照試験を計画した。

本研究開発に当たっては、PMDA において 3 回の対面助言を受け、得られた助言をフィードバックしながら研究開発を行った。以上のように、本開発研究においては、研究開発の当初目的を達成することができた。

In this research and development, we aimed to design the mixed gas drug, to develop the mixed gas supply system, to confirm the efficacy and safety of gas mixture of nitric oxide (NO) and hydrogen in nonclinical studies, to conduct phase I trial to confirm safety and tolerability on healthy humans, and to make a clinical study plan based on nonclinical studies and phase I trial. In the efficacy study using pigs, the infarcted area (necrosis area of myocardium) to area at risk (ischemic area) was not significantly reduced in the single gas inhalation, but was significantly decreased in the simultaneous inhalation of NO and hydrogen gas. Synergistic effects by the combination of NO and hydrogen gas was obtained. Before conducting phase I studies, we completed all necessary efficacy pharmacology tests, safety pharmacology test and toxicity tests, developed gas mixture as investigational new drugs stored in gas cylinder and mixing equipment, and carried out phase I trial using them. It was found that the tolerability in healthy human for the mixed gas of hydrogen concentration of 1.3% with NO concentrations up to 80 ppm for 4 hours of continuous inhalation was good, and there were no safety concerns was observed. Based on these results, we planned a feasibility study as phase II clinical trial. Concrete results were as follows;

1) Regarding formulation design for the mixed gas drug and examination for its manufacturing, standards and test methods was established for mixed gas formulations, filling pressure, container specifications and container valves. The test agents required for the nonclinical safety test were manufactured and the quality was confirmed. The manufacturing and quality control systems that meet the GMP ordinance have established and the quality and stability of the manufactured drug during phase I trial were confirmed.

2) Regarding development of the mixed gas supply system, we established a system that can ensure the safety and supply the mixed gas with sufficient accuracy (within 5%), and manufactured the prototype equipment to carry out the phase I trial. The system was integrated with a mask which enable a reliable and safe supply of mixed gas to the patients. Using the prototype equipment, Phase I tests were carried out and new improvements was clarified.

3) Regarding nonclinical studies, all necessary efficacy pharmacology tests, safety pharmacology tests, and toxicity tests were completed before conducting phase I trial. In the efficacy pharmacological test, comparison of infarct areas after ischemia-reperfusion showed that the ratio of the infarcted area to area at risk was not

significantly reduced in the single gas inhalation, whereas the infarct area was significantly decreased in gas mixture of NO and hydrogen (the infarct area decreased by 17% compared to the control), indicating that synergistic effects by the combination of NO and hydrogen gas was obtained. Safety pharmacological test on respiratory system, circulatory system, and central nervous system and single dose toxicity test, repeated dose toxicity test, genotoxicity test were carried out.

4) Regarding safety and tolerability of inhalation of mixed gas to healthy humans, phase I trial was conducted as First in Human test in a step-by-step, randomized, single-blind and dose sequentially accelerated titration design. It was revealed that tolerance for continuous inhalation for 4 hours was good with respect to the mixed gas of hydrogen concentration of 1.3% with NO concentration up to 80 ppm, and there were no safety concerns. The quality of the tested product used was also analyzed before and after use to verify the quality stability.

5) Regarding a feasibility study as phase II clinical trial, based on the nonclinical test and phase I trial, we planned a single-blind, placebo-controlled study to evaluate safety and efficacy of inhaled NO 80 ppm hydrogen 1.3% for the patients with acute myocardial infarction.

In this research and development, we received PMDA consultation 3 times and conducted this research and development while feeding back the obtained advice. The initial objectives of this research and development have been achieved.