

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 急性呼吸促迫症候群に対する水素ガス吸入療法の開発研究
(英語) Clinical research and development of hydrogen gas inhalation therapy for acute respiratory distress syndrome

研究開発実施期間: 令和4年4月1日～令和5年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 青景 聡之
(英語) Toshiyuki Aokage

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立大学法人岡山大学・学術研究院医歯薬学域・助教
(英語) Assistant Professor, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences.

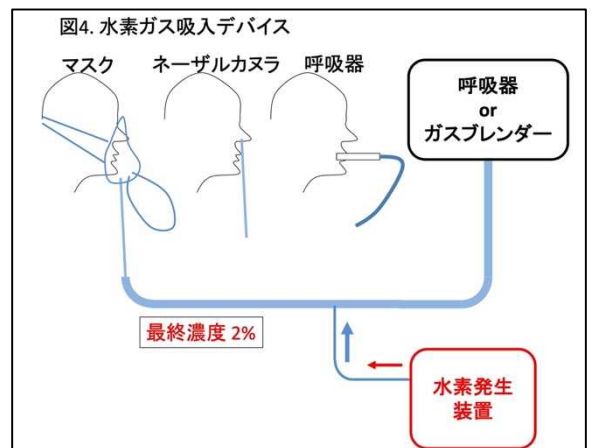
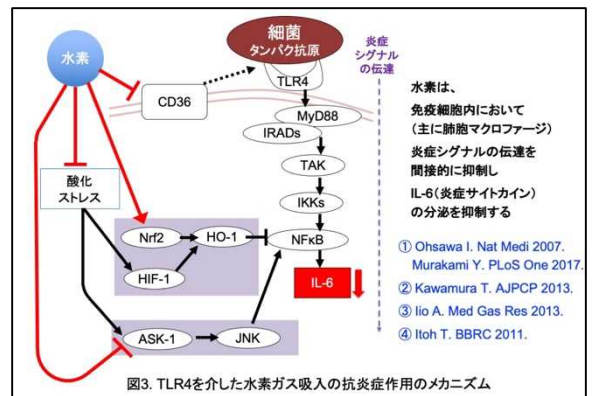
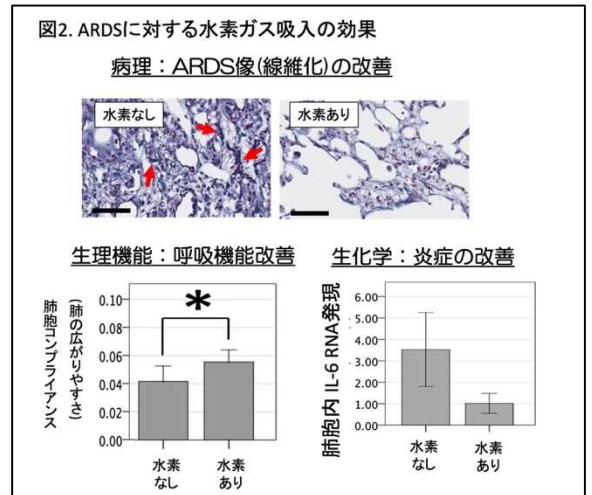
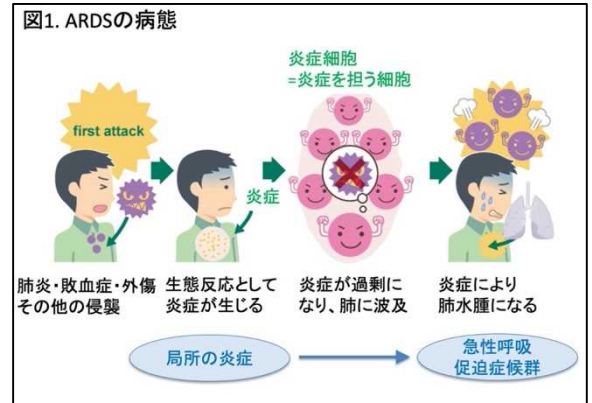
II 研究開発の概要

急性呼吸促迫症候群（ARDS）は、肺の炎症反応による急性肺障害で、その病態は肺炎、敗血症、外傷などによる炎症から始まる（図1）。ARDSの患者数は地域や年により異なるが、死亡率は20%以上と依然として高い。しかしながら、生存率を改善する確立された薬物治療は存在せず、現在の治療は呼吸療法により生存時間を稼ぐことしかできず、最終的な回復の可否は患者の生命力に依存している。また一方で、高齢化社会の進行に伴い肺炎や敗血症の患者数が増加し、その中にはARDSへ進行するケースも増えている。しかし、集中治療や人工呼吸のリソースは限られており、医療費も巨額である。医療費削減の観点からもARDSの重症化を抑制するための新規治療法開発のニーズは高まっている。

水素ガスの生態への効果に関する研究は、水素分子がヒドロキシラジカルの還元作用を有するという報告(Ohsawa I. Nature 2007)以降、進展を遂げてきた。特に「肺」への保護作用が注目されており、水素ガス吸入がARDSの重症化を抑制する可能性が示唆されている（図2, Aokage T. BMC Pulm Med 2021）。水素ガス吸入療法に関する臨床研究も行われており、その生体的安全性についての試験は実施され、副作用や有害事象は認めていない(Cole AR. Crit Care Explor 2021)。一方で、水素ガスの危険性としては可燃性が重視されている。4.1%以上の濃度になると可燃性をもつため、常に4.0%以下に調整しなければならない。

本研究は、ARDSの患者を対象とした水素ガス吸入療法の開発を最終目的としている。水素ガス吸入がマクロファージなどの免疫細胞に作用し、炎症を引き起こす物質であるサイトカインの分泌を抑制することは、様々な肺傷害モデルの動物実験で証明されている（図3）が、臨床研究の実施には至っていない。我々は、水素ガス発生装置を呼吸療法デバイスの装置と組み合わせ、独自に水素ガス発生装置を作成し、臨床研究によりその効果を評価し、最終的には医薬品・医療機器としての確立を目指している（図4）。

その最初のステップとして、水素ガス吸入療法の臨床研究・治験プロトコール作成に必要な、PMDA相談、



探索的臨床研究の実施、企業導出を本研

究課題の目標とした。PMDA 相談では、本開発品の承認区分やリスク分類についての助言を得ることができた。その結果、本開発に必要な企業の条件が明らかとなり、その後の企業導出を進めるための基盤が形成された。

次に、治験プロトコル策定の仮説探索的研究として、単群（ヒストリカルコントロール）、目標症例数 40 症例、予定期間 3 年間の特定臨床研究を開始した。倫理委員会の承認は 2022 年 2 月に得て、2022 年 9 月から実施を予定していたが、2022 年 4 月から 5 月にかけての上海のロックダウンの影響で、機器の整備に必要な部品の調達が大幅に遅れ、2023 年 1 月に臨床研究が開始となった。当初は COVID-19 の ARDS 患者の登録を予定していたが、ウイルスが弱毒化したため、予定よりも患者数の登録が進んでいない。これについては、多施設共同研究に発展させ、予定期間内に対象患者数を確保することとしている。本臨床研究の水素ガス発生装置を製造している会社は、医療機器開発の実績がないため、医薬品・医療機器販売の実績がある会社を探す必要があった。新たに実績のある会社と共同研究契約を結ぶことができ、今後の開発研究の継続の見通しが立った。また、本研究は日本救急医学会の学会主導研究として承認された。これにより、効果確認後に速やかに学会のステートメントやガイドラインに反映させることが可能となった。

以上のように、本研究は ARDS 患者への水素ガス治療の開発に向けた重要な一歩を踏み出した。ARDS の主因である炎症を軽減することで、さらなる呼吸状態の悪化を抑制し、人工呼吸器や集中治療管理など高度医療への進展を抑制できれば、患者の予後のみならず医療経済的に大きなメリットになる。安価で複雑な装置を要さない水素ガス吸入は、適応となる患者には ” どこでも ” ” どの患者にも ” 利用できる一般医療して普及させることができる。また水素ガス吸入療法の承認に向けた探索的臨床研究の実施や、水素ガス発生装置の開発などの進展は、ARDS だけでなく、水素の医療利用全体の未来を切り開く可能性を秘めている。

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is a disease that results in acute respiratory failure due to systemic inflammation extending to the lungs, triggered by conditions such as pneumonia or sepsis. Despite medical advancements, the mortality rate remains high at over 20%. The ultimate aim of this research is to pioneer a hydrogen gas inhalation therapy for ARDS patients. Animal studies using various lung injury models have demonstrated that hydrogen gas inhalation can inhibit the secretion of cytokines, substances inciting inflammation, by influencing immune cells such as macrophages. Nevertheless, these findings have yet to be transitioned into clinical research. We are striving to certify this treatment as a pharmaceutical or medical device by creating a novel hydrogen gas generator integrated with a nasal high-flow device, and assessing its effectiveness through clinical studies.

Initially, the research project aimed to consult with the PMDA, conduct exploratory clinical research, formulate a clinical trial protocol for hydrogen gas inhalation therapy, and foster corporate spin-outs. In our PMDA consultation, we gained insights on the regulatory classification and risk categorization of our developmental product. Consequently, the prerequisites for the corporations involved in this development were clarified, laying a foundation for ensuing corporate spin-outs. Subsequently, to facilitate the drafting of our clinical trial protocol, we launched a single-group (historical control) clinical trial, focusing on 40 cases over a scheduled three-year period. Although approval from the ethics committee was obtained in February 2022, with the intention to start in September 2022, the Shanghai lockdown from April to May 2022 substantially delayed the acquisition of equipment maintenance parts, thus pushing the commencement of the clinical trial to January 2023. Originally, we aimed to enlist patients with COVID-19 induced ARDS, but due to the virus becoming less virulent, patient registration has not progressed as anticipated. To remedy this, we are broadening the study to a multi-institutional collaborative endeavor to ensure the attainment of the targeted patient number within the planned timeframe. The company commissioned to manufacture the hydrogen gas generator for this clinical study lacked experience in medical device development, necessitating the search for a company with a proven record in pharmaceutical and medical device sales. We succeeded in securing a joint research contract with a company possessing such experience, paving the way for ongoing development research. Additionally, this research received approval as society-led research by the Japanese Society for Emergency Medicine, which enables the prompt incorporation of the results into society statements and guidelines upon verifying effectiveness.

In conclusion, this study has embarked on a crucial journey towards the development of hydrogen gas treatment for ARDS patients. Endeavors such as initiating exploratory clinical research for the approval of hydrogen gas inhalation therapy, and constructing a hydrogen gas generator, harbor the potential to shape the future of not just ARDS, but also the broader medical application of hydrogen.