

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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
2. 研究開発代表者：九州大学循環器病未来医療研究センター  
循環器病先端医療研究開発学 教授 江頭健輔
3. 研究開発の成果

### 【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・安心なピタバスタチン封入ナノ粒子製剤（ピタバNP）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、臨床Proof of Concept（POC）を取得することである。

### 【研究開発方法】

- PMDAと対面助言等を行い、これまでに得られた非臨床試験成績および先行する臨床試験成績を基盤に、第I相試験（反復投与試験）の用量・用法、投与期間など科学的妥当性に関する理論を構築し、PMDAと試験デザインについて合意を得る。
- 平成29年度までに肺高血圧症患者を対象とした第II相試験（医師主導治験）の総括を行い、臨床POCを取得し、承認申請のための資料を収集する。
- 肺高血圧モデル動物を用いて、ピタバNPを静脈内投与した際の、肺組織などにおける薬物動態と有効性の関係を明らかにし、肺高血圧症患者の安全性を担保できるかどうかを明らかにする。
- 研究開発代表者の江頭が全体の総括を行い、プロジェクトマネージャーの中野がガントチャート等を作成し、研究開発の進捗を管理し、推進する。

### 【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。最近、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（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（McLaughlin VV et al. Circulation. 2009）。
- 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。

### 【問題解決のためのアプローチ】

- 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。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、ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤（ピタバNP）の静脈内投与、あるいは気管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）。

### 【成果】

- PMDAとの薬事戦略相談による事前面談を行い、これまでに得られた非臨床試験成績および先行する臨床試験成績を基盤に、第I相試験（反復投与試験）の用量・用法、投与期間など科学的妥当性に関する理論を構築し、PMDAと試験デザインについて合意を得た。
- 第I相試験（反復投与試験）を完遂し、Last Patient Out達成、治験終了届が受理された。
- 肺高血圧症患者を対象とした第II相試験（医師主導治験）の治験実施計画書案を作成した。肺高血圧症外来の専門医（阿部）、生物統計家（岸本）、治験責任医師（的場）、プロジェクト責任者（江頭）、プロジェクトマネージャー（中野）を含むプロトコル策定ワーキンググループを設立し、複数回、協議を行なった。
- 第II相試験（医師主導治験）の試験デザインについてPMDAとの事前面談を実施し、対面助言で相談する際にPMDAに提示すべき情報について整理を行なった。
- 非臨床試験として、肺高血圧モデル動物を用いて、ピタバNPを静脈内投与した際の、肺組織などにおける薬物動態と有効性の関係を明らかにし、肺高血圧症患者の安全性を担保できるかどうかを一部明らかにした。
- 肺高血圧症患者を対象とした疾患レジストリシステムを構築した（PH-Registry）。