

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 (ACT-M)

平成 27 年度成果報告書 (公開)

課題リーダー (所属機関・氏名)	住友精化株式会社 三澤一朗
参加機関	学校法人 北里研究所 住友精化株式会社
研究開発課題	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革新的吸入ガス治療法の開発研究

1. 研究開発の目的

本課題では、経皮的冠動脈形成術 (PCI) 施行時の虚血再灌流障害を軽減するためのガス吸入治療の確立に向けて、混合ガス製剤の製剤設計とその製造に向けた検討を行う。安全かつ正確なガス濃度で供給できる供給システムを構築し、混合ガス製剤およびその供給システムの非臨床安全性試験を行うとともに、高用量として投与可能な最大用量 (MFD) を用いた混合ガス吸入で、齧歯哺乳類、非齧歯哺乳類を用いた安全性試験を行う。健康人における安全性と忍容性を確認し、心筋障害を疑う患者に混合ガスを吸入し、梗塞サイズが有意に減少するかどうかを調べる。混合ガスが医薬品として、供給システムが医療機器として承認され、虚血再灌流障害を対象に臨床応用される事を最終目標とする。

2. 研究開発の概要

急性心筋梗塞のカテーテル治療では、血流再開時に、フリーラジカルが産生し、好中球・血小板が活性化して炎症反応が起こり、心筋障害が惹起される。本研究開発課題では、虚血再灌流障害が抗炎症効果を持つガスを併用吸入する事で軽減できるというシーズ技術の実用化を目指す。

住友精化では、混合ガス製剤の製剤設計とその製造に向けた検討を行い、GMP の規制に合致した製造・品質管理の体制を整備している。北里大学では、混合ガス製剤の非臨床安全性試験を行うとともに、10% 以内の精度で混合ガスを供給できるシステムを確立させた。さらに非齧歯類 (ブタ) の心筋虚血再灌流モデルを用いた有効性薬理試験、ならびに齧歯類のラットを用いた毒性試験および細菌を用いた遺伝毒性試験を実施した。有効性薬理試験では、心筋梗塞 1 週間後に梗塞領域 (血液が流れない領域) が有意に低減していることを明らかにできた。引き続き、非臨床安全性試験を進め、さらに健常人で安全性と忍容性を確認し、初期臨床試験のフィージビリティ・スタディを行う。今後、ヒトに実用化できると、多くの救命的な治療に付随して発生する活性酸素や活性窒素を消去する事ができ、救命後の後遺症を著しく軽減し、健康寿命の確保に貢献できると期待される。

3. 研究開発の成果 (平成 27 年度)

(1) 医薬品としての混合ガス製剤の製剤設計とその製造に向けた検討【住友精化株式会社】

原薬相当の品質を有する原料ガスを用いて、単回毒性試験と遺伝毒性試験に用いる被験ガスを製造した。試験前後の被験ガスの各成分濃度は変化が±1%以内で、品質安定性には問題が無いことを確認した。

混合ガス製剤の原薬は、国産の高純度工業用ガスを使用することとし、製剤の品質や安定性に影響を与

えないような容器及び容器弁、規格及び試験方法、有効期間を検討した結果、高純度工業用ガスの基準を準用することを決定した。混合ガス製剤の充填圧力、容器および容器弁については、安定性試験の結果に基づき、通常の標準ガスで採用されている充填圧力、容器で問題ないことを確認した。容器サイズと容器弁の規格は臨床での使用状況を考慮し、投与装置への誤接続のリスクがない規格を採用する予定である。混合ガス製剤の規格及び試験方法はほぼ決定した。

実生産を想定した混合ガス製剤の製造工程を検討し、原薬を窒素で希釈混合した中間製品を用いて、安全性と操作性に問題がない製造方法が確立できた。今後、製造工程を工程管理するための管理項目、管理方法及びそのバリデーションの方法を確立させる。GMP に合致する製造・品質管理体制を構築するため、ガス製造設備が専門家の指導を受けた。

(2) 混合ガス供給システムの構築【北里大学】

供給システムの内部回路設計を行った。吸入濃度を各ガス種のポンペに接続された微量流量計にて調整する仕様とし、臨床使用を念頭に混合ガス製剤と酸素の吸入ルートを持つ供給システムの内部回路を設計した。システムの基本部分は臨床使用されている麻酔器の内部回路を基に設計・開発を行った。最低酸素濃度を維持するための安全装置、酸素供給圧が低下したときの混合ガスの遮断機構、酸素供給圧低下警報装置などの安全機構を組み込んだ装置を設計した。また、ガス流路内部品素材には耐腐食性が求められるので、機構部品、チューブ、継手については、それぞれ適切な材料を選定し、プロトタイプ装置を作成した。今後、ガス漏れ試験や腐食試験などを含む安全性試験を実施し、問題が発生した場合には、部品や材料の変更も考える。また患者側吸入回路および余剰ガス排除システムについては、必要と考えられる要件と懸念事項を抽出し、それらに基づいた設計を行った。患者側吸入回路では、患者口元直前で混合ガス製剤と酸素を混合する吸入回路を新たに設計した。室内へのガス漏れを防ぐため、顔にぴったりフィットしたマスクを作成することとしたが、酸素の供給が途絶した時に危険なので、ガス混合装置側の安全が十分に確保される必要があると考えた。そのため、本システムでは、ガス混合装置、患者側吸入回路およびマスクをそれぞれ専用のものとするを前提に設計した。

(3) 非臨床安全性試験【北里大学】

臨床試験（第Ⅰ相）の前に必要な安全性薬理試験を実施すること、全身暴露データを採取して「健康人における安全性と忍容性の検討」の際の用量設定に役立てること、および混合ガス製剤の作用機序を明らかにすることを目的としている。PMDAにて、臨床試験（第Ⅰ相）の前に必要な非臨床安全性試験の充足性について対面助言を受けた。具体的には、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、安全性薬理試験（呼吸系、循環器系、中枢神経系）、遺伝毒性試験（コメットアッセイ・小核コンビネーション試験および復帰突然変異試験）、トキシコキネティクス（毒性試験における全身的暴露の評価）に必要な試験項目とプロトコルの充足性について助言を受けた。また、有効性薬理試験としては、単独ガスと比較した混合ガスの有効性を示す必要があるという助言も受けた。PMDAの対面助言を踏まえて、被験ガスの細菌を用いる復帰突然変異試験とラット単回投与毒性試験を実施した。細菌を用いる復帰突然変異試験より、細菌に対する遺伝子突然変異誘発能を有さない（陰性）と判定された。また、単回投与毒性試験からは、混合ガスの致死量の概略が明らかとなり、また併用による毒性変化がないという結論を得た。

有効性薬理試験では、ブタを用いた実験により、心筋梗塞1週間後に、梗塞領域が有意に低減している

ことを明らかにできた。また、被験ガスがミトコンドリアの呼吸鎖複合体に対してどのような影響を及ぼすか検討した。ミトコンドリア懸濁液を虚血再灌流の状態を模擬した無酸素・再酸素化処理をし、無酸素時、再灌流時に被験ガスを共存させて、ミトコンドリアの呼吸鎖複合体の機能を測定した。無酸素・再酸素化処理により、ミトコンドリアの呼吸鎖複合体 II の機能が大きく低下したが、無酸素時に被験ガスが存在しているとミトコンドリア呼吸鎖複合体 II の機能低下が抑制されることを明らかにできた。被験ガスの作用機序としてミトコンドリアの呼吸鎖複合体に対する保護作用があることが考えられた。

(4) 健康人における安全性と忍容性の検討【北里大学】

本項目については、必要な非臨床安全性試験が終了してから実施する。本年度は、試験実施に必要な施設内の調整を行い、試験実施体制を構築し、健康成人を対象に安全性を検討する臨床試験（第 I 相）の概略を決定した。現在計画している非臨床安全性試験の内容から、臨床試験（第 I 相）では、健康人（男性のみ）を対象とし、安全性と忍容性を検討することとした。その際、吸入時間を用量と読み替えたプラセボ対照用量漸増試験を行う。用量は被験製剤の吸入時間とし、2 時間、4 時間、6 時間のステップを順次施行する。各ステップではプラセボ 2 例、被験製剤 6 例に吸入を行い、全身状態、バイタルサイン、臨床検査値、心エコー等を用いて安全性を確認する。ガス混合装置は、別途開発中の安全機構を備えたものを使用することとした。

(5) 初期臨床試験のフィージビリティ・スタディ【北里大学】

本項目は、臨床試験（第 I 相）終了後に実施する。本年度は、医学部附属臨床研究センタープロジェクト実施部門と連携して、試験実施に必要な施設内の調整を行い、試験実施体制を構築した。

以上