

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：急性心筋梗塞治療薬に対する新規治療薬の開発
2. 研究開発代表者：南野哲男（大阪大学大学院医学系研究科 准教授）
3. 研究開発の成果

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。死亡率は低下する一方、梗塞後心不全患者が増加しており、患者の生活の質の低下とともに、医療費増大の大きな一因となっている。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。動物実験・探索的臨床試験において、ミトコンドリア Permeability Transition Pore 開口阻害薬であるシクロスポリン 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、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、ラット心筋梗塞モデルにおいて、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。そこで、本研究では、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。

平成 26 年度までに、薬効薬理試験、薬物動態試験、製剤最適化、安全性薬理試験・毒性試験を終了した。すなわち、(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シクロスポリン (Lipo-CsA)、またはシクロスポリン (CsA) の静脈内単回投与を行った。低用量の CsA 投与では心筋梗塞サイズ縮小効果を認めなかった。一方、低用量 Lipo-CsA で著明な心筋梗塞サイズ縮小効果を認めた。また、リポソーム製剤は、再灌流前に投与したときのみ有効であることが確認された。(2) 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を検証した。(3) 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（ラット、イヌ）ならびに拡張型単回投与毒性試験（ラット、サル）を実施した。(4) GMP リポソーム製剤の組成・製造：GMP リポソーム製剤の組成・製造については、PMDA 薬事戦略相談（対面助言）を反映し、市販リポソーム製剤ドキシルと類似した組成で、ロット間の均一性を担保しつつ製造可能である。(5) 第 I 相臨床試験：PMDA 薬事戦略相談対面助言を実施し、ファーストインヒューマン試験の内容について、合意を得た。平成 27 年度には、薬剤の長期安定性試験を検討し、その優れた安定性を確認した。臨床試験実施計画書・治験薬概要書などの書類を準備し、大阪大学医学部附属病院治験委員会で承認、ならびに PMDA で治験届けを受理された。また、平成 27 年度 10 月、大阪大学医学部附属病院薬剤部において、cGMP レベルで Lipo-CsA を作製に成功した。平成 27 年 12 月より、阪大病院フェーズ I ユニットにおいて健康男性を対象とした第 1 相臨床試験（医師主導型治験）を実施予定であった。しかし、平成 27 年 9 月、シクロスポリン 2.5 mg 単回静脈内投与による心筋梗塞患者の予後改善が認められない臨床研究の発表が行われた（Circus study; CYCLE Trial）。そのため、現在、臨床試験開始を延期し、薬物動態試験に取り組み、Lipo-CsA への梗塞部位への圧倒的な集積増加を認めることができた場合のみ、臨床試験を開始することとした。