

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Intravenous Infusion of Pitavastatin-Incorporated PLGA Nanoparticles for Treatment of Patients with Severe Pulmonary Arterial Hypertension
- 研究開発担当者 (日本語) 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
- 所属 役職 氏名： (英語) Department of Cardiovascular Research, Development, and Translational Medicine, Disruptive Innovation Center, Professor, Kensuke Egashira
- 実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 (日本語) 臨床試験の全体の総括、非臨床試験
開発課題名： (英語) General Management of Clinical Trial and Preclinical Study
- 研究開発分担者
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
Department of Cardiovascular Research, Development, and Translational Medicine, Disruptive Innovation Center, Kyushu University, Professor, Kensuke Egashira
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・准教授・中野 覚
Department of Cardiovascular Research, Development, and Translational Medicine, Disruptive Innovation Center, Kyushu University, Associate Professor, Kaku Nakano
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・特任助教・古賀純一郎
Department of Cardiovascular Research, Development, and Translational Medicine, Disruptive Innovation Center, Kyushu University, Assistant Professor, Jun-ichiro Koga
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・講師・船本大起
Department of Cardiovascular Research, Development, and Translational Medicine, Disruptive Innovation Center, Kyushu University, Lecturer, Daiki Funamoto

分担研究 (日本語) 臨床試験の実施
開発課題名: (英語) Clinical Trial Conduct

研究開発分担者

九州大学病院循環器内科・講師・的場哲哉

Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University, lecturer, Tetsuya Matoba

九州大学病院循環器内科・助教・阿部弘太郎

Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University, Assistant Professor, Kohtaro Abe

九州大学病院循環器内科・講師・向井靖

Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University, Lecture, Yasushi Mukai

九州大学病院循環器内科・講師・肥後太基

Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University, Lecture, Taiki Higo

九州大学病院循環器内科・講師・井手友美

Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University, Lecture, Tomomi Ide

分担研究 (日本語) 臨床試験の支援
開発課題名: (英語) Support for Clinical Trials

研究開発分担者

所属 役職 氏名:

九州大学 ARO 次世代医療センター・センター長・中西 洋一

Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University, Director, Yoichi Nakanishi

九州大学 ARO 次世代医療センター・副センター長・中西 洋一

Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University, Associate Professor, Koji Todaka

分担研究 (日本語) 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の
実用化臨床試験の支援

開発課題名: (英語) Support for Intravenous Infusion of Pitavastatin-Incorporated PLGA
Nanoparticles for Treatment of Patients with Severe Pulmonary
Arterial Hypertension

研究開発分担者 (日本語) 興和株式会社・医薬事業部・製品戦略センター・センター長・桑原 良宇
所属 役職 氏名: (英語) Chief Global Strategic Product Planning Center Officer, Pharmaceutical
Division, Kowa Company, Ltd., Yoshitaka Kuwabara

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合
- ・ 和文

江頭健輔教授（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）、桑原良宇センター長（興和株式会社）らのグループとともに、以下の研究開発を行った。

【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。
- 研究開発代表者が全体の総括を行い、プロジェクトマネージャー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。ピタバNPを健康成人日本人男性に静脈内単回および7日間反復投与したときの安全性と忍容性が確認された。薬物動態パラメーターは用量に依存して増加し、蓄積性も認められなかった。
- 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、生物統計家、治験責任医師、プロジェクト責任者、プロジェクトマネージャー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）。

英文

Unmet Medical Needs

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an intractable disease of the small pulmonary arteries, resulting in progressive increase of pulmonary vascular resistance and ultimately leads to right ventricular failure and premature death. Even after introduction of several vasodilator therapies such as prostacyclin etc, the mortality from PAH remains high. Therefore, there is an unmet medical need to develop innovative modalities to further improve clinical outcome of patients with severe PAH.

Intravenous treatment with pitavastatin (Pitava-NP) as a Novel and Innovative Nanotechnology-based Anti-Inflammatory and Anti-Proliferative Compound:

- To overcome the unmet need, we focused anti-inflammatory and anti-proliferative effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) that are used worldwide as cholesterol-lowering drugs, engineered bioabsorbable poly(lactic acid/glycolic acid) (PLGA) nanoparticles that incorporate pitavastatin (Pitava-NP).
- We demonstrated that (1) Pitava-NP was selectively delivered to small pulmonary arteries and inflammatory cells in the lung after intravenous administration in a rat model of monocrotaline-induced PAH, (2) Pitava-NP attenuated the progression of established PAH and improved the survival, (3) the beneficial effects of Pitava-NP were associated with anti-inflammatory and anti-proliferative effects, which were distinct mechanisms from currently approved vasodilator drugs.

- To translate our preclinical studies to clinically feasible therapy, we completed the Investigational New Drug application to the Japanese regulatory agency (PMDA), performed two phase I clinical studies of intravenous administration of Pitava-NP (UMIN000014940, UMIN000019189), and confirmed the safety and tolerability in healthy subjects.
- To obtain clinical proof of concept, we are now consulting design and dosing of phase II clinical research protocols in patients with PAH with PMDA and planning to submit a clinical trial notification to PMDA by the end of fiscal year.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 5 件）

1. Ichimura K, Matoba T, Nakano K, Tokutome M, Honda K, Koga J, Egashira K. A Translational Study of a New Therapeutic Approach for Acute Myocardial Infarction: Nanoparticle-Mediated Delivery of Pitavastatin into Reperfused Myocardium Reduces Ischemia-Reperfusion Injury in a Preclinical Porcine Model. *PLoS One*. 2016 Sep 7;11(9):e0162425.
2. Ishikita A, Matoba T, Ikeda G, Koga J, Mao Y, Nakano K, Takeuchi O, Sadoshima J, Egashira K. Nanoparticle-Mediated Delivery of Mitochondrial Division Inhibitor 1 to the Myocardium Protects the Heart From Ischemia-Reperfusion Injury Through Inhibition of Mitochondria Outer Membrane Permeabilization: A New Therapeutic Modality for Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jul 22;5(7). e003872.
3. Nakano Y, Matoba T, Tokutome M, Funamoto D, Katsuki S, Ikeda G, Nagaoka K, Ishikita A, Nakano K, Koga J, Sunagawa K, Egashira K. Nanoparticle-Mediated Delivery of Irbesartan Induces Cardioprotection from Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Antagonizing Monocyte-Mediated Inflammation. *Sci Rep*. 2016 Jul 11;6:29601.
4. Ikeda G, Matoba T, Nakano Y, Nagaoka K, Ishikita A, Nakano K, Funamoto D, Sunagawa K, Egashira K. Nanoparticle-Mediated Targeting of Cyclosporine A Enhances Cardioprotection Against Ischemia-Reperfusion Injury Through Inhibition of Mitochondrial Permeability Transition Pore Opening. *Sci Rep*. 2016 Feb 10;6:20467.
5. Nagaoka K, Matoba T, Mao Y, Nakano Y, Ikeda G, Egusa S, Tokutome M, Nagahama R, Nakano K, Sunagawa K, Egashira K. A New Therapeutic Modality for Acute Myocardial Infarction: Nanoparticle-Mediated Delivery of Pitavastatin Induces Cardioprotection from Ischemia-Reperfusion Injury via Activation of PI3K/Akt Pathway and Anti-Inflammation in a Rat Model. *PLoS One*. 2015 Jul 13;10(7):e0132451.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 本事業の成果報告について、ポスター発表、中野 覚、的場哲哉、市村研三、深江真登、柏原祐志、家入一郎、中西洋一、戸高浩司、江頭健輔：難治性疾患実用化研究事業、免疫アレルギー疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患実用化研究分野）2016年度合同成果報告会—革新への挑戦—～疾患克服を目指して～「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」平成 29 年 2 月 9 日、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 患者様や一般の方に向けた九州大学病院の橋渡し研究に関する紹介、江頭健輔、九大病院ニュース、重症虚血性疾患治療用ナノ粒子製剤によるナノ標的治療の実用化、Vol.31 2117/1/ (国内)

(4) 特許出願

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Intravenous Infusion of Pitavastatin-Incorporated PLGA Nanoparticles for Treatment of Patients with Severe Pulmonary Arterial Hypertension
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名： (日本語) 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
(英語) Department of Cardiovascular Research, Development, and Translational Medicine, Disruptive Innovation Center, Professor, Kensuke Egashira
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 開発課題名： (日本語) 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の実用化臨床試験の支援
(英語) Support for Intravenous Infusion of Pitavastatin-Incorporated PLGA Nanoparticles for Treatment of Patients with Severe Pulmonary Arterial Hypertension
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 興和株式会社 医薬事業部 製品戦略センター長 桑原 良宇
(英語) Chief Global Strategic Product Planning Center Officer, Pharmaceutical Division, Kowa Company, Ltd., Yoshitaka Kuwabara

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

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・江頭健輔 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願