

平成 20 年 2 月 18 日

各 位

会 社 名 株式会社 新日本科学
代表者名 代表取締役社長 永田 良一
(コード番号:2395 東証マザーズ)
問合せ先 代表取締役副社長 関 利彦
(TEL:03-5565-6216)

グラニセトロン経鼻製剤の臨床第 相試験成績に関するお知らせ(第一報)

当社 100%子会社の Translational Research 株式会社(略称:TRL)は、制吐効果を持つ薬剤グラニセトロンの経鼻製剤(開発記号:TRG)を米国において開発中ですが、その臨床第 相試験の成績が得られましたのでお知らせいたします。

【要約】

健康人に TRG(グラニセトロン 0.5 mg, 1.0 mg, 2.0 mg の 3 用量)及びグラニセトロン注射剤 10 µg/kg をそれぞれ単回投与し、その安全性及び薬物動態を検討し、以下の成績が得られました。

- 1 . TRG の各投与量において鼻粘膜からの薬物吸収が用量依存的に認められました。
- 2 . TRG 1.0 mg を投与して得られた血中濃度の推移は、グラニセトロン注射剤 10 µg/kg を投与して得られた推移とほぼ同様でした。
- 3 . TRG 1.0 mg での生物学的利用率は約 90 %であり、経口剤(約 60%)と比較して高い吸収率が示されました。
- 4 . 耳鼻咽喉科専門医による鼻粘膜の詳細な検査で粘膜刺激性を示唆する所見は観察されず、臨床的にも鼻粘膜の刺激性を示唆する症状や特記すべき症状は発現しませんでした。また、臨床検査においても異常な変化は認められず、TRG の高い安全性が確認されました。

昨年 11 月 27 日にお知らせしました通り、TRL は、米国 FDA(Food and Drug Administration、食品医薬品局)に提出した TRG の IND(Investigational New Drug ; 治験薬)申請が FDA の審査を通過したことを受けて、健康人による臨床第 相試験を実施しました。以下に、その試験成績の概要を説明いたします。

がん患者さんは、抗がん剤投与や放射線治療の際に強い悪心や嘔吐などの副作用が発現します。グラニセトロンは、これらの副作用を抑制する効果があり、臨床の場ではすでに経口剤あるいは静脈注射剤として使用されています。しかしながら、悪心・嘔吐などの症状が発現している状況の患者さん、あるいは嚥下困難な状態がある患者さんでは、経口剤の投与は困難であります。また、注射剤は、医師や看護師による静脈内への投与処置が必要で、患者さんには侵襲的な投与となるために、困難を伴う場合が多くあります。従いまして、グラニセトロンは、

経口と静脈注射による投与手法では、医療現場の要望に十分に応えているとは言い難く、より簡便かつ確実な投与方法の開発が切望されています。TRLが開発中のTRGは、嚥下困難な状況においても、患者さん自身で確実に、そして容易に投与できるため、その有用性が臨床的に大きく期待されています。

今回、TRLが実施したTRGの臨床第 Ⅰ 相試験では、図 1 および図 2 に示されるように、TRGの各投与量(グラニセトロン 0.5 mg, 1.0 mg, 2.0 mg)において、いずれの投与量においても、鼻粘膜からの安定した薬物吸収が用量依存的に確認されました。

グラニセトロンの注射剤の臨床常用量は 10 µg/kg (体重) ですが、TRG の 1.0 mg は、体重換算(被験者として協力していただいたアメリカ人の平均体重約 80 kg)すると、ほぼ注射剤の投与量と同程度の用量となります。この TRG 1.0 mg を投与して得られた血中濃度の推移は、注射剤 10 µg/kg を投与して得られた血中濃度推移とほぼ同様であることが分かりました(図 3)。

グラニセトロンの経口剤(カイトリル® 2mg錠剤)の薬物動態学的な特性は、 T_{max}^{*1} ; 2.05 ± 0.69 (hr)、 C_{max}^{*2} ; 9.05 ± 3.52 (ng/mL)、 $T_{1/2}^{*3}$; 5.29 ± 3.34 (hr)、 AUC^{*4} ; 79.61 ± 50.00 (ng · hr/mL)であると報告されています(文献 1)。また、その生物学的利用率(Bioavailability; BA^{*5})は、約 60%であると報告されています(文献 2)。一方、TRG 1.0 mg を経鼻投与したときの薬物動態学的特性は、 T_{max} ; 0.36 ± 0.34 (hr)、 C_{max} ; 13.37 ± 5.87 (ng/mL)、 $T_{1/2}$; 9.55 ± 0.80 (hr)、 AUC_{last} ; 104.88 ± 32.82 (ng · hr/mL)で、また、このときの生物学的利用率は約 90 %であり、経口剤と比較して非常に高い吸収率が得られました。さらに、TRG投与後 5 分には C_{max} の 45%程度にまで血液中のグラニセトロン濃度が上昇することから、その速やかで良好な吸収性が認められ、臨床的に注射剤に匹敵する即効性と有効性が期待できることが分かりました。

耳鼻咽喉科専門医による鼻粘膜の詳細な検査で粘膜刺激性を示唆する所見は観察されず、臨床的にも鼻粘膜の刺激性を示唆する症状や特記すべき症状は発現しませんでした。また、臨床検査においても異常な変化は認められず、TRG の高い安全性が確認されました。

TRG は、当社子会社の株式会社バイオアクティスによって開発された専用の医療用具(Fit-lizer®)を用いて、経鼻内に投与されましたが、この医療用具は、1 回の噴霧操作で充填した薬物の 95%以上を確実に噴射できる利便性に優れた高性能の医療用具であります。

現在、TRL は、今回の独自開発した経鼻製剤技術を用いて、グラニセトロン製剤のほか、モルヒネやフェンタニルなどの鎮痛薬、偏頭痛薬、インスリンなど複数の経鼻製剤を同時開発しておりますが、これらの薬剤にも同技術が応用できる可能性が高いと判断しております。

なお、本件が当社グループにおける今期の業績におよぼす影響は軽微であります。今後、今回の知見をもとに、製薬企業等への技術導出や共同開発を通じて、当社グループの企業価値向上に努めてまいります。

以上

【備考】

- * 1 T_{max} ; 最高血中濃度到達時間。薬物を投与した後、血中薬物濃度が最高濃度に到達するまでに要する時間。
- * 2 C_{max} ; 最高血中濃度。薬物投与後の血中濃度の極大値。
- * 3 $T_{1/2}$; 血中濃度半減期。血中の薬物濃度が、最高血中濃度から半分に減少するのに要する時間。
- * 4 AUC ; Area Under the blood concentration time Curve (血中濃度曲線下面積)。体内に取り込まれた薬の量を示す指標。
- * 5 BA ; Bioavailability (生物学的利用率)。投与された薬物の何パーセントが、血液中に入って体に作用するかを表す指標。

【文献】

1 ; 工藤忍, 他 : 薬理と治療, 24:1529, 1996

2 ; F. Hoffmann-La Roche Ltd., MoH Approved Prescribing Information of Kytril®

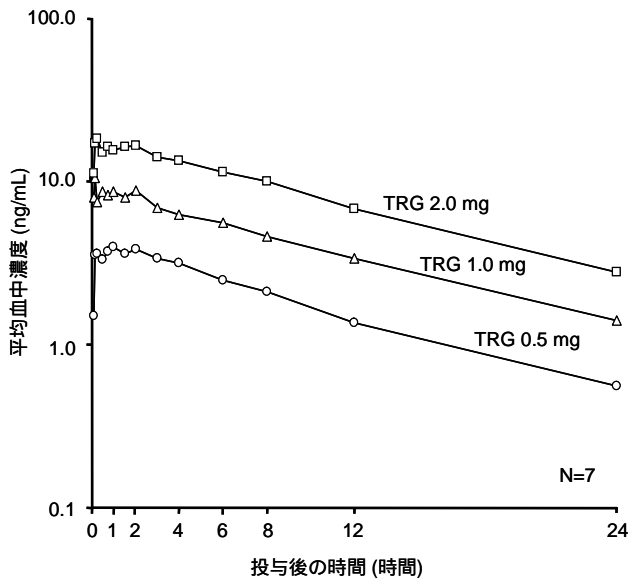


図1: TRG投与後のグラニセトロン血中濃度推移

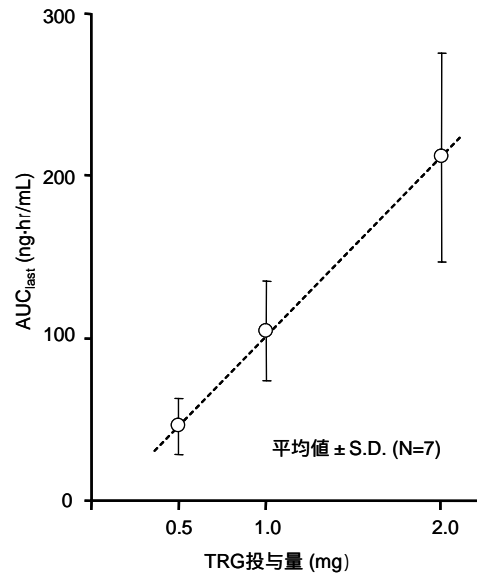


図2: TRG投与後のAUCとその投与量との関係

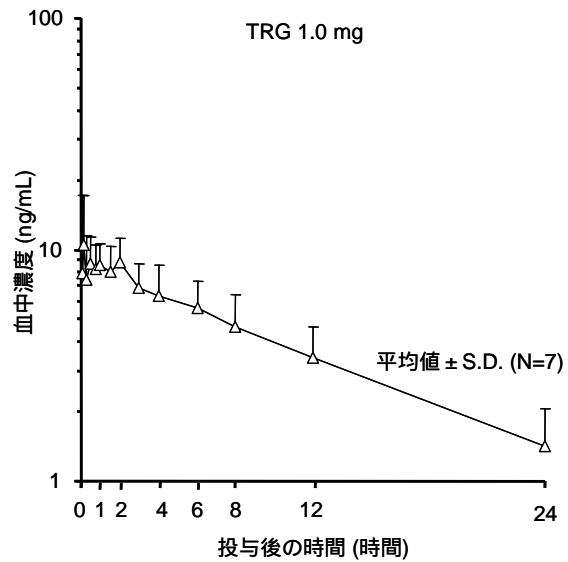
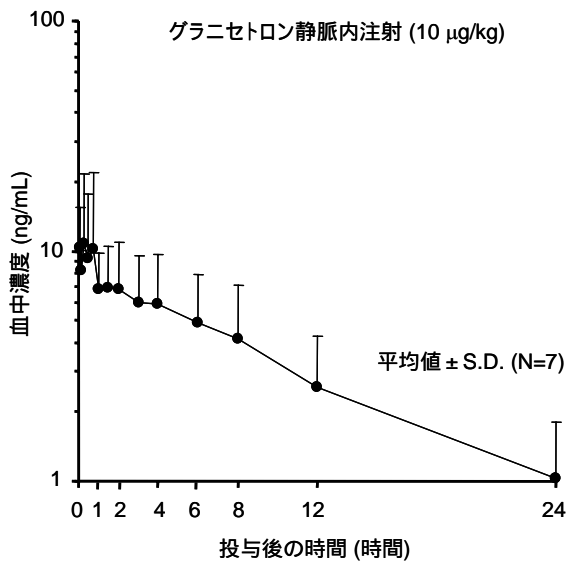


図3: グラニセトロン静脈内注射とTRG投与後のグラニセトロン血中濃度推移