

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: 放射線被曝後投与においても有効な放射線緩和剤
プロジェクトリーダー	: (株)レクメド
所属機関	
研究責任者	: 高田二郎(福岡大学)

1. 研究開発の目的

福島原発における安全な廃炉作業環境の確保及び今後の不慮の原子力災害における放射線被曝後も有効な「新規放射線緩和剤」の開発は、我が国の喫緊の課題の一つである。今回の課題研究では、既に提示した 4 つの開発候補物質から、薬物動態プロファイル等に優れた最終開発品を選定し、当該最終開発品の国内製造販売承認を目指した臨床試験用製剤設計とその新製剤における薬効と毒性を確認し、プロジェクトの GO/NOT GO を判断する。また、得られた新知見をベースとした、残された問題点を検討し、可能な限り研究期間内に、実用化に向けた道筋をつける。

2. 研究開発の概要

①成果

今後の臨床試験開始に向けた、実用的な製剤を設計し、その新製剤における薬理効果(放射線被曝後の放射線緩和効果)とラットにおける予備的単回毒性試験(非 GLP 試験)での安全性を確認した。

製剤設計において、 γ -TDMG の濃度 25 mg/mL 以上、pH 3.5~4.5 溶液の澄明性 24 時間維持の処方#108 の開発に成功し、本新製剤を用いて放射線緩和効果を確認し、同時に予備的単回毒性において、新製剤の安全性を確認した。

研究開発目標	達成度
①候補化合物の実験動物における体内動態を腹腔内投与、静脈内投与、筋肉内投与、経口投与において比較検討し、その結果を基に目標 2 の実用的な投与方法における放射線障害抑制効果評価に反映させる。実用化においては静脈内投与、筋肉内投与、経口投与が現実的であり、これらの投与方法と腹腔内投与の体内動態の相違を把握する。	①実際には、腹腔内投与と静脈内投与におけるマウス体内動態を比較評価した。③で見出した処方#108 の腹腔内投与のバイオアベイラビリティは非常に高く 80-90%であり、静脈内投与における体内レベルを容易に確保できることが明らかになった。マウスの X 線全身照射実験においては、注射が容易な腹腔内投与を用いて効果評価の予測が可能であることが示された。
②候補化合物の体内動態評価結果に基づいた投与方法における放射線障害抑制効果を X 線全身照射におけるマウス骨髄死に対する効果で評価する。実用的な投与方法で効果を明らかにする。	②新処方#108 の体内移行は、旧製剤よりも良好であったことより、投与量を 5~30 mg/kg に低下させて計 2 回評価を実施したところ、30mg/kg では効果がみられた。
③候補化合物の注射剤化を行う。アミフォスチンと候補化合物の行動実験を行いアミフォスチンの副作用であるスタミナ・判断力・機敏性の低下	③ γ -TDMG の濃度 25 mg/mL 以上、pH 3.5~4.5 溶液の澄明性 24 時間維持の新処方#108 の開発に成功した。

<p>との比較差別化を行う。実用化においては注射投与(静脈内投与、皮下投与 etc)が重要な投与形態であり注射製剤化が必要である。想定される競合技術γ-T3やEx-rad等の製剤と徹底した差別化研究を行う。従来技術アミフォスチンの副作用を克服できていることを明らかにする。</p> <p>④作用機構を in vitro と in vivo によって解明する。想定される競合技術γ-T3やEx-rad等の作用機構との比較により徹底した差別化研究を行う。</p> <p>⑤候補化合物の安全性を検討する。</p>	<p>また、処方#108 製剤 100mg/kg とアミフォスチンの最小有効投与量(200mg/kg)で行動実験を行い、アミフォスチンは自発運動と、協調運動の抑制が観察されたが、処方#108 によるγ-TDMG投与は、X線全身照射での防護作用を示す100mg/kgの投与において行動抑制効果を示さなかった。</p> <p>④X線によるヒト胚繊維芽細胞株(KMST-6)の増殖死に対してγ-TDMGの防護効果を調べた結果、照射前の添加は効果が無かったのに対して、照射15分後に添加した場合に有意な防護効果が得られることがわかった。一方、X線による胸腺細胞のアポトーシスに対する防護作用は見いだせなかった。</p> <p>⑤非GLPのラット単回毒性試験を実施し、新処方#108におけるγ-TDMGの安全性を125mg/kgの投与量まで確認した。</p>
---	--

②今後の展開

福島原発における安全な廃炉作業環境の確保、及び不慮の原子力災害における放射線被曝後でも有効な「新規放射線緩和剤」の開発は、今後の我が国の原子力行政における安全性の確保の観点から絶対的必須事項の一つであり、早急に取り組みが必要な喫緊の課題である。今回の課題研究を通して、将来予想される臨床現場での処方設計に成功し、その新処方#108における薬効の確認と予備的単回毒性試験で薬剤の安全性に一定の目途が得られたことより、今後は「新規放射線緩和剤」としての適応取得を目指した新薬開発を継続して実施していきたい。

一方、本剤の特徴として、想定される薬剤の使用状況として、①福島原発の廃炉作業現場における予期せぬ過剰被曝時の放射線作用の緩和、②予期せぬ原子力災害時の緊急使用等、いずれも原子力施設周辺への常備薬的性格を持っていることから、個々の製薬企業が開発する薬剤というより、国が原子力安全性の見地から開発を支援すべき薬剤で、今後は開発資金の提供が期待できる公的機関との連携を取りながら開発を進めたい。

その一つとして、A-STEPのシーズ育成タイプや実用化挑戦タイプ(中小・ベンチャー開発)等の公的資金を活用した臨床開発を進めていきたい。

3. 総合所見

シーズ化合物である γ -TDMGの投与剤形および評価投与ルートを開発し、in vivoで有意なX線全身照射の防護作用を確認し、また、単回毒性試験(nonGLP)における安全性の確認と既存薬(アミフォスチン)のもつ副作用に対する優位性を確認した。今後、作用機構の解明をさらに進める必要はあるものの、所期の目標は概ね達成しており、新規放射線緩和剤の創出の可能性があると評価できる。また、本課題は、福島事故後の時事性のある課題であり、将来を見据えた着実な進展を望みたい。