

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：疾患特異的 iPS 細胞を用いて同定した FGFR3 異常症の治療薬候補スタチンの治療に必要な非臨床試験と病態解明

2. 研究開発代表者： 澤井英明（兵庫医科大学・医学部）

3. 研究開発の成果

（1）軟骨無形成症（ACH）

・ GMP 製造された製剤の確保：協力製薬会社と研究協力の契約を締結し、スタチン製剤の確保を行って本研究を開始した。

・ 非臨床有効性試験結果の入手：スタチンの既存非臨床試験データの提供を協力製薬会社から受けた。

・ 非臨床有効性試験：FGFR3 軟骨形成不全症疾患 iPS 細胞モデルに種々の濃度のスタチンを添加し、有効なスタチンの濃度範囲の探索を行った。マウスにスタチンを、経口、皮下、腹腔内投与し、血中濃度を測定することで薬物動態を解析する実験のデザインを行った。ACHモデルマウスにスタチンを腹腔内投与する実験を開始した。独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）の薬事戦略相談対面助言（対面助言）を受けた。必要な非臨床試験項目と、期待される治験デザインについて、助言を得た。スタチンすりつぶし製剤については、注射剤としてスタチンナノパーティクルの情報収集にとどまった。

・ 非臨床安全性試験結果の入手：スタチンの既存非臨床安全性試験データの提供を協力製薬会社から受けた。

・ 非臨床安全性試験の追加：既存の非臨床安全性試験のデータを解析し、追加試験の必要性と何を追加するかはPMDAの対面助言の結果を踏まえて実施することにした。

・ PMDAの対面助言：本研究の2015年度のすべての成果をもとに、2016年3月31日にPMDAにて対面助言を受けた。

・ 治験プロトコール：概要を検討した。非臨床安全性試験が完了していないため、検討段階である。スタチンの投与と現時点でACHの治療に用いられる成長ホルモン（GH）との併用効果も、治験に盛り込みたい。そのためには、スタチン単独投与とスタチン+GH併用群の両方を設定する。現在、北米で行われているACHに対するCNPアナログ（BMN-111）の企業治験（バイオマリン社）のプロトコールも参考にし、1群 8-10例くらいの被験者数とする。これらの点をPMDAと相談した（まだ、非臨床試験が終了しておらず、具体的な投与量も決定されていない段階なので、あくまでもアドバイスを受けている段階）。

（2）タナトフォリック骨異形成症（TD）

・ スタチンすりつぶし製剤の安定性試験：2015年度は実施していない。本研究開発の申請段階のAMEDのヒアリングで、TDよりもACHを優先するようという委員の意見があったので、本研究全体としてACHを優先している。

・ PMDAの対面助言：本研究の2015年度のすべての成果をもとに、2016年3月31日にPMDAにて対面助言を受けた。

・ 治験プロトコール作成：2015年度は実施していない。

（3）病態解明

・ スタチン作用機序解析

HMG-CoA還元酵素の軟骨における mRNA 発現レベルは、他の組織のそれらと比較して同程度であった。HMG-CoA還元酵素はリン酸化によって制御される。HMG-CoA還元酵素の活性を調節する経路および、HMG-CoA還元酵素の下流の物質を代謝する経路を調節する因子をリストアップした。それらをFGFR3軟骨形成不全症疾患 iPS 細胞モデルに投与して軟骨形成を評価し、軟骨形成の回復に関わる経路の探索を行った。

・ 新規治療薬候補探索

現在は上記のスタチン作用機序解析の段階である。

（4）投与製剤

・ 経口投与以外の検討

TDの患者への投与のために経口投与以外の方法を検討した。具体的には注射剤となる。

・ スタチン注射製剤の開発

2015年度は実施していない。