

医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム(AMED・A-STEP)

平成 27 年度成果報告書(公開)

研究開発担当者(企業)	日本ケミファ株式会社 取締役執行役員創薬研究所長 山川 富雄
研究代表者	国立大学法人九州大学 理事・副学長 井上 和秀
研究開発課題	P2X4 を標的とする神経障害性疼痛治療薬

1. 研究開発の目的

新規 P2X4 受容体アンタゴニストを神経障害性疼痛治療薬として上市することが目的である。

2. 研究開発の概要

平成 27 年度は、昨年度に引き続き開発化合物 NC-2600 の第 I 相試験開始に必要な非臨床試験(GLP 毒性試験、薬物動態試験、薬理試験)を実施し、試験が終了した。さらに、安全性確認のための追加の毒性試験を実施した。第 I 相試験の準備として GMP 原薬を製造、規格及び試験方法を設定し安定性試験を開始するとともに、治験製剤処方確立し治験製剤の予備安定性試験を開始した。また、適応症やバイオマーカー探索のため、再委託先大学との共同研究により新たな知見を得た。

3. 研究開発の成果(平成 27 年度)

1) 非臨床試験

(1) GLP 毒性試験

ラット及びサルの 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験を実施し、無毒性量を求め安全域を確認するとともに、遺伝毒性試験や安全性薬理試験(コアバッテリー)を実施し、NC-2600 の毒性プロファイルを明らかにした。また追加毒性試験の結果より、第 I 相試験に入るうえで問題となる点は認められなかった。

- ・ラット 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験(ホルモン測定含む)
- ・サル 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験(ホルモン測定含む)
- ・ラット 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験(実施中)
- ・ラット胚・胎児発生に関する試験
- ・代謝物及び類縁物質の毒性評価
- ・ラット中枢神経系に対する影響
- ・ラット呼吸系に対する影響
- ・サル心血管系に対する影響
- ・hERG 試験

(2) 薬物動態試験

下記の薬物動態試験を実施し、GLP 毒性試験をサポートする結果を得た。

- ・ラット、サル及びヒト血漿タンパク結合試験
- ・ラット、サル及びヒト肝細胞比較代謝試験
- ・ラットの吸収、分布、代謝及び排泄予備試験

・サルの吸収、代謝及び排泄予備試験

(3) 薬効試験及び適応症の探索

多発性硬化症モデルラット(Experimental Allergic Encephalomyelitis: EAE)を用いて、多発性硬化症に伴う痛みに対する薬効評価を行った。NC-2600 は経口投与により、EAE に伴って生じる神経障害性疼痛を有意に抑制し、予防的投与に加えて治療的投与によっても薬効を示した。

帯状疱疹モデルマウスを用いて、帯状疱疹で生じる痛みに対する薬効評価を行った。NC-2600 は経口投与により、帯状疱疹関連痛を用量依存的かつ有意に抑制した。

線維筋痛症モデルラット(寒冷ストレスモデル)を用いて、線維筋痛症で生じる痛みに対する脊髄ミクログリアの活性化とP2X4 受容体の役割を検討した。線維筋痛症モデルラットでは、痛みが生じたときに脊髄ミクログリアが活性化するものの、P2X4 受容体の過剰発現は確認されなかった。

(4) バイオマーカーの探索

P2X4 受容体アンタゴニストのスクリーニングに用いた神経障害性疼痛モデルである modified Chung model を用いて、神経障害性疼痛のバイオマーカーの探索を行い、本モデルで顕著に増加または減少する miRNA を複数見出した。今後、これらの miRNA と P2X4 受容体発現やミクログリア活性化との関連性について検討を進めていく予定である。

神経障害性疼痛時における脊髄 P2X4 受容体発現状況を PET imaging を用いて可視化し、NC-2600 が薬効を発揮できる患者の選定を可能とするために、P2X4 受容体分子プローブの探索を行った。P2X4 受容体への阻害活性、中枢移行性、水への溶解性などの条件をクリアできる化合物を選定し、¹⁸F を入れたラベル体を合成した。今後、P2X4 受容体を発現する神経障害性疼痛モデル動物を用いて、このラベル体を全身投与したときの imaging を行い、シグナルの局在を観察する予定である。

2) 第 I 相試験の準備

(1) GMP 原薬の製造

GMP 原薬を製造するとともに規格及び試験法を設定した。GMP 原薬は製品試験のすべての項目において規格適合であった。製造終了後、安定性試験を開始した。

(2) GMP 製剤の製造

中間製剤である NC-2600 の調剤末を製造し、並行して最終製剤の処方確立した。最終製剤の予備安定性試験を実施するとともに品質試験方法を開発した。