

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：ドラッグ・リポジショニングによる軟骨無形成症治療薬の開発研究
2. 研究開発代表者：鬼頭浩史(国立大学法人名古屋大学 大学院医学系研究科総合医学専攻運動形態外科学)
3. 研究開発の成果

本研究ではメクリジンのドラッグ・リポジショニングによる軟骨無形成症の低身長に対する根治的治療法の開発を進めている。メクリジンの経口投与による医師主導治験の実施により臨床 POC を取得することを目指す。

軟骨無形成症 (achondroplasia:ACH) は、著しい低身長を特徴とする最も頻度の高い骨系統疾患であり、軟骨細胞における骨伸長の抑制因子である線維芽細胞増殖因子受容体 3 (fibroblast growth factor receptor 3: FGFR3) の恒常的活性型遺伝子変異により発症する先天性難治性希少疾患である。現在、FGFR3 シグナルを抑制する根本的治療法はない。我々は既存薬のスクリーニングにより、一般用医薬品 (OTC 医薬品) の乗り物酔い防止薬の成分であるメクリジンが各種軟骨系細胞において異常に活性化した FGFR3 シグナルを抑制することを見出した。メクリジンの内服による ACH の治療は、FGFR3 シグナルの抑制により骨伸長障害を改善する根本的治療法であり、ACH に対する現状治療の注射や手術に比べて低侵襲で、医療費の低減や小児への長期投与におけるコンプライアンスも期待される治療である。

これまでに実施した基礎研究では、二つの胎生期マウス脛骨器官培養系 (FGF2 を付加して FGFR3 シグナルを活性化した条件、および胎生期の ACH モデルマウス (Fgfr3^{ach}) を用いた条件) において、メクリジンはいずれの系でも骨伸長作用を示した。さらに、成長期の ACH モデルマウスに OTC 医薬品のメクリジンで得られる血漿中濃度の範囲内に相当するメクリジンの経口投与により、モデルマウスの骨伸長障害がレスキューされ、メクリジンの骨伸長促進作用を確認した。これらの結果を基に医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の薬事戦略相談 (個別面談) において、古くから OTC 医薬品として使用実績のあるメクリジンを用いて ACH を対象とした医師主導治験の開始に必要な非臨床安全性試験の実施について相談した。そこで、メクリジンは非常に古くから OTC 医薬品として販売実績はあるが、販売当時の状況からすると申請に使用できる非臨床試験データは殆どなく、新規有効成分の治験開始に必要な非臨床試験の実施が求められるとの見解を得た。その見解を踏まえ、治験開始に必要な非臨床安全性試験 (ラット及びイヌの単回投与 TK 試験、ラット・イヌ・ヒトにおける蛋白結合率・肝代謝固有クリアランス・代謝物プロファイリング試験、イヌにおける 2 週間反復投与毒性試験 (GLP) 等) の実施し、種差があることが確認された。薬効薬理試験においては、至適用量及び血中濃度の検討等を行い、非臨床試験データを蓄積した。

医師主導治験のデザインについては、ACH に対する治療が小児を対象として 1 年間の身長の伸びを有効性の評価とするために長期反復投与が必要と考え、第 I/II 相非盲検用量探索試験 (案) の計画骨子を作成した。また非臨床試験において種差が確認されたことを考慮して今後の非臨床試験を 1 種で実施することについてもあわせて、PMDA の薬事戦略相談 (事前面談) において相談した。種差が代謝によるものか感受性の差によるものか不明であるため、2 種類の非臨床試験データは必要であり、非臨床データの更なる蓄積をした上で再度検討する必要があるとの指摘を受け、2 種での非臨床試験の実施を進めつつ医師主導治験の早期開始を目指すために、長期毒性試験実施の可否を含めて治験実施計画の見直しを行っている。次年度には治験開始に必要な非臨床安全性試験等を完了し、医師主導治験の開始に向けて準備を進めている。