

CRIETOが支援する 研究シーズ

28



(右) 開発責任者

東北大学大学院薬学系研究科 臨床薬学分野
高橋 信行 (たかはし・のぶゆき) 教授

1989年東北大学医学系研究科医学部卒業。同大学院修了。米国ノースカロライナ大学チャペルヒル校ポストドクトラルフェロー、助教授、准教授を経て、2010年より、東北大学大学院医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野 准教授、東北大学大学院薬学系研究科 臨床薬学分野 准教授。2019年より現職。

(左) 臨床研究統括医師

東北大学大学院医学系研究科 母児医学分野
東北大学東北メディカル・メガバンク機構 地域医療支援部門
菅原 準一 (すがわら・じゅんいち) 教授

1989年東北大学医学系研究科医学部卒業。米国スタンフォード大学産婦人科ポストドクトラルフェロー、東北大学病院産婦人科講師、ベルギールーヴェンカトリック大学胎児治療部門研究員を経て、2012年より東北大学東北メディカル・メガバンク機構教授に就任。2020年より現職。

ニコチンアミドによる妊娠高血圧腎症の 新規治療法の開発

ビタミンの一種、ニコチンアミドにより
母体の血圧上昇も胎児の発育不全も改善

近年の晩婚化・妊娠の高年齢化に伴い、妊娠高血圧腎症(旧名称:妊娠中毒症)の患者は増加し、妊娠の5~8%、日本国内で年間約1~3万人が発症しています。妊娠高血圧腎症とは、妊娠20週以降、新規に高血圧及び蛋白尿が認められる原因不明の疾患で、放置すると脳内出血等による妊婦死亡や胎児死亡、胎児の発育不全を招く危険があります。何らかの原因で胎盤が正常に形成されず、胎盤に起因する液性因子等によって、2次的に母体の血管内皮障害が起こることで母体の高血圧、腎機能障害などが引き起こされると考えられています。現在、根治的な薬物治療はなく、降圧薬による母体降圧も妊婦に使用可能な薬が少ない上、降圧薬で母体の血圧を下げることで胎児胎盤系への血流が減少し、子宮内環境が悪化することが多く、また、胎児発育不全や胎児死亡、未熟児出産の改善には至りません。発症後、早期の分娩による介入が唯一の治療法ということで、医療現場からは、長年にわたって妊娠高血圧腎症に伴う胎児発育不全・流産を改善できる新規薬物治療法の開発を渴望する声が寄せられていました。

薬学研究科臨床薬学分野の高橋信行教授は、アメリカ在住時代にニコチンアミドが妊娠高血圧腎症の改善に有効なのではないかという発想を得て研究を続けています。高血圧腎症の病態にはエンドテリン系の亢進が関与していることを明らかにした上で、奇形をもたらす危険があるため妊婦への投与が禁忌となっているエンドテリン受容体阻害薬の代替としてニコチンアミドに着目したのです。ニコチンアミドは、副作用がほとんどない水溶性ビタミンB3で、皮膚や粘膜を正常に保ち、血行をよくする働きがあります。ニコチンアミド不足による皮膚炎や湿疹、口内炎、妊婦・授乳婦における血行障害・酸素不足などに効果的として処方されるほか、ドリンク剤等にも配合されています。さらに、ニコチンアミドを摂取すると脳内でセロトニンとなり、精神状態を安定させることでアルツハイマー病やうつ、統合失調症にも効果が見られるともされています。催奇性や発癌性もなく、経口摂取の不十分な妊婦のための安全な医薬品としても利用されているにもかかわらず、ニコチンアミドが血管内皮障害や妊娠高血圧腎症の改善に有効という報告はこれまでなされていませんでした。高橋教授らは、ニコチンアミドは妊娠高血圧腎症・流産早産・胎児発育不全の全てを改善する初めての薬と位置づけ、ニコチン酸欠乏症の予防および治療薬としての既存薬「ニコチン酸アミド」を妊娠高血圧腎症への適用拡大を目的とする非臨床試験を行ってきました。

有効性・安全性を検証する探索的臨床試験
母児医学分野の旧友に託されたバトン

高橋教授らは妊娠高血圧腎症のモデルマウスを用いて、ニコチンアミド(500mg/kg/day)を投与することで高血圧、蛋白尿、血管内皮障害、死亡率を改善すること、妊娠の維持(流産・早産の予防)および子宮内胎児発育不全の治療・予防に有効であることを明らかにしました(Proc Natl Acad Sci USA 2016)。マウスの実験で用いたニコチンアミドの最大投与量を体表面積をもとにヒト用量に換算すると2,000mg/50kg/dayですが、マウスではその3分の1量でも有意な効果が認められたことから300~600mg以上のニコチンアミドで妊娠高血圧腎症の改善効果が認められると期待されています。従来からニコチンアミドは栄養不足や経口摂取の不十分な患者に広く投与されている薬剤であり、通常25~200mg、適宜増減して用いられており、類天疱瘡には600~1500mg投与されていることから考えれば、300~600mgの服用による危険性は認められないと考えられます。米国で行われている妊娠高血圧腎症患者を対象とした臨床試験でも1日1回1000mgの内服では母児への安全性は検証され、さらに用量を2500mgに増加した臨床試験が継続されています。とはいえ、これで妊婦、産婦、授乳婦、小児等への投与に対する安全性が確立しているわけではないとして、日本人でも安全性を検証する試験が必要と考えられています。PMDAの助言に従い生殖発生毒性試験ICH-II(出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験)を行なった上で「ニコチンアミドによる妊娠高血圧腎症の新規治療法開発を目的とした探索的臨床試験」を実施する運びとなっています。ニコチンアミドの適応拡大を目指す臨床研究として、有効性を最もよく表す指標を同定し、安全性を検証する探索的臨床試験であり、今後の大規模な臨床試験への重要な基礎となるものです。高橋教授により本試験は医学部時代の同級生であり、母児医学分野で活躍されている東北大学大学院医学系研究科の菅原準一教授に託されました。

菅原教授は、東北大学病院に入院する20~45歳の妊娠高血圧腎症患者(妊娠20週以降に初めて高血圧を発症し、蛋白尿を伴う妊婦)6名を対象に一例一例丁寧に経過を辿り安全性や効果を確認し、適切な治験デザインの構築につなげたいとしています。日本における妊娠高血圧腎症の患者数は年間1~3万人と市場規模としては決して大きいものではありません。それでも母体と胎児の両方を救うことのできる新規治療法開発の意義は大きいと興味を示した製薬会社から協力を得られることが決まり、CRIETOも全面的にサポート。本試験によって適切な有効性の指標が明らかになることで効果的なI-III相試験の実施が可能となり、従来にない「ニコチンアミドによる妊娠高血圧腎症の新規治療法」の開発が実現することになります。