

**研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム**  
**本格研究開発ステージ ハイリスク挑戦タイプ 事後評価報告書**

研究開発課題名	: Rho キナーゼ阻害剤を用いた角膜内皮治療薬の開発
プロジェクトリーダー	: 千寿製薬(株)
所属機関	: 千寿製薬(株)
研究責任者	: 木下茂(京都府立医科大学)

### 1. 研究開発の目的

本研究の目的は、角膜混濁による視覚障害の主要な原因疾患である水疱性角膜症を治療または水疱性角膜症の発症を未然に防ぐ新規の治療法を確立することである。我々が見出した「Rho キナーゼ (ROCK) 阻害剤がヒト角膜内皮細胞の増殖促進作用を有する」という知見をもとに、水疱性角膜症の治療薬、進行抑制薬として ROCK 阻害剤を含有した製品を点眼薬として開発を行う。本研究開発においては、水疱性角膜症患者を対象とした ROCK 阻害剤の点眼投与による医師主導型臨床研究、ROCK 阻害剤の作用機序の解明、動物モデルを用いた前臨床研究、角膜内皮疾患の市場調査を開発項目とする。

### 2. 研究開発の概要

#### ①成果

研究開発目標	達成度
① ROCK 阻害剤の臨床研究	① 水疱性角膜症患者に臨床試験を実施し、角膜中央部に浮腫が限局する患者において有用であることを見出した。さらに、本課題の成果を踏まえ本課題とは別に角膜内皮移植後の患者を対象に、前向き臨床研究を進めるに至った。 ② ROCK 阻害剤による角膜内皮細胞増殖促進効果の作用機序についての解明を行い、PI3 キナーゼ/Akt シグナルの活性化を介して細胞周期を促進することを明らかにし、目標を達成した。 ③ カニクイザルの膜内皮障害モデルを作成し、Y-27632 の点眼投与が角膜内皮密度を正常値まで回復させることを明らかにした。さらに眼局所、および全身的副作用が認められないことを確認した。 ④ 角膜内皮機能不全患者の発生状況、罹患率、ならびに対象患者数に関する調査を実施して、市場規模、ニーズを明らかにした。
② ROCK 阻害剤の作用機序の解明	
③ カニクイザルを用いた前臨床研究	
④ 角膜内皮疾患の市場調査	

#### ②今後の展開

今後、ROCK 阻害剤点眼を角膜内皮治療薬としての製品化に向けた開発を継続する。Fuchs 角膜内皮ジストロフィや眼科手術後などの進行性の角膜内皮疾患における治療効果が認められた場合には、収益性を確保でき、開発可能であると判断するに至った。現在、ROCK 阻害剤の進行予防効果を評価するためにラ

ンダム化された比較試験を開始しており、本臨床研究の結果と市場規模調査結果などを総合的に判断し、製品化の可否と開発方針を確定する予定である。

### 3. 総合所見

一定程度健常な角膜内皮が残存する患者において、ROCK 阻害剤が残存する角膜内皮の増殖を促進することで角膜内皮障害を治療可能であることを示唆する結果が得られたこと、臨床開発可能な化合物を選択できたことは高く評価でき、イノベーション創出が期待される。今後、早期に臨床試験を実施して、効果を実証していただきたい。