

【報告様式A】

課題管理番号: 17nk0101202j0003 作成/更新日: 2018 年 06 月 04 日

日本医療研究開発機構
創薬支援推進事業
－希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業－
事後評価報告書

公開

機関名 : SBI バイオテック株式会社
所属 役職 : 代表取締役
氏名 : 入江 健

(公印不要)

I 基本情報

| | | |
|--------------------|---|----------|
| 補助事業課題名 (開発品目名) | 膿疱性乾癬の治療薬 | |
| | Drug Development for pustular psoriasis | |
| 代表機関名 | SBI バイオテック株式会社 | |
| 事業代表者 | 所属・役職 | 研究開発部・部長 |
| | 氏名 | 江指永二 |
| 研究実施期間 | 平成 27 年 4 月 1 日 ～ 平成 30 年 3 月 31 日 | |

II 研究開発の成果概要

膿疱性乾癬は全身の皮膚上に無菌性膿疱を多発し、重症例では浮腫を伴い、膿海を形成する。さらに、関節や眼・肺・心臓などの皮膚外臓器へも障害を起こし、時として死に至る全身性炎症疾患である。膿疱性乾癬の罹患者は顔や手足も含めた全身の皮膚に膿疱・浮腫ができるために、外出や人との接触を避ける等の精神的な苦しみも伴い、QOL が著しく低下する。膿疱性乾癬の直接死因としては心・循環不全が多く、全身管理と薬物療法が必須である。その病因は、未知の遺伝的要因やその他の要因が複雑に絡んで発症するものと考えられている。膿疱性乾癬ならび乾癬全体の治療については当該疾患罹患者の「治療に対する満足度」及び「治療に対する薬剤の貢献度」が 50%にも達していない状況であったが、最近になり抗 IL-12/IL-23 抗体や抗 IL-17 抗体などの生物学的製剤(抗体医薬)が乾癬治療薬として認可されたことで、治療に対する患者の満足度や薬剤の貢献度が上昇している。しかしながら、これらの薬剤の使用でも、頻回使用の代償として、感染症や肺炎の副作用が報告されている。特に、膿疱性乾癬の罹患者は老人や子供が多く、副作用の低い薬剤が望まれる。また、近年承認されている生物学的製剤(抗体医薬)は、病態の基礎研究から導かれた科学的根拠に基づいた薬剤ではあるが、その薬価は未だ高額であり、患者への経済負担が大きく、保健医療の観点からも新薬の創出が望まれる。

このような中で、本開発候補品は、乾癬の病態発症の科学的根拠に基づき、皮膚細胞の過剰増殖を促進させ、病態の慢性化の中心的役割を担う Th17 細胞分化を亢進させるような各種炎症性サイトカイン群の産生を 1 剤で抑制できることが期待され、疾患の革新的治療薬となりうるものである。具体的には、膿疱性乾癬患者において病態発症の中心的役割を担う形質細胞様樹状細胞(pDC)と骨髄球系樹状細胞(mDC)の活性化を抑制することで、病態発症にかかわる炎症性サイトカイン群の産生を止める。

本開発候補品は病態の発症機序の科学的根拠に基づいた医薬品シーズであり、当該疾患に対して、同作用機序の医薬品はまだ存在せず、将来的に非常にニーズが高い医薬品となることが予想される。また、本開発候補品は核酸医薬であることから生物学的製剤(抗体医薬)と比べて製造が容易に実施できること、生物学的製剤である抗 IL-12/23 抗体や抗 IL-17 抗体が標的とする各種炎症性サイトカイン群を 1 剤ですべて標的とできることから、安価で高薬効の医薬品となる可能性を秘めている。したがって、本開発候補物質の開発を進め、上市することで、治療に対する薬剤の貢献度がさらに向上し、さらなる患者の QOL 向上が期待されるとともに、本疾患に関わる医療コストも軽減され、保健医療への貢献度も高いと思われる。

膿疱性乾癬患者では、皮膚組織が産生する抗菌ペプチド群と自己核酸の複合体が樹状細胞に発現している Toll 様受容体(TLR) や細胞内核酸センサーを活性化することで IFN α 、IL-12/23、IL-17 などの炎症性サイトカインの過剰産生を誘発する。患者では形質細胞様樹状細胞(pDC)の活性化による IFN α の産生亢進や骨髄球系樹状細胞(mDC)の活性化による IL-12/23 の産生亢進が起こっていると報告されており、膿疱性乾癬の治療薬としては

これら樹状細胞群の機能を抑制することが重要である。

本課題では、まず本開発候補物質が pDC に発現している TLR7/9 を効果的に阻害し、IFN α などの炎症性サイトカイン産生を抑制できること、それと同時に mDC に発現している TLR8 も阻害することで IL-12/23 などの炎症性サイトカイン産生も抑制できることを明らかとした。さらに、膿疱性乾癬患者における疾患症状の発症メカニズムを模倣した *in vitro* 試験系を構築して、薬効評価を進めた。この時、乾癬治療薬として海外にて臨床試験を実施した競合開発品との薬効比較も実施した。具体的には患者の皮膚にて発現の亢進している抗菌ペプチドによりヒト末梢血を活性化させ、炎症性サイトカインの産生を誘導できる *in vitro* 試験系を構築し、開発候補物質の薬効を評価した。その結果、開発候補物質は膿疱性乾癬の発症・増悪化に関わる各種サイトカインの産生を競合開発品よりも優位に抑えることが確認できた。また、ヒト膿疱性乾癬の発症機序を模倣した疾患モデルマウスの構築を行い、そのモデルにて薬効検討を進めた。この疾患モデルを用いて開発候補物質の薬理効果を検討したところ、開発候補物質の投与による皮膚炎症のほぼ完全な改善を確認することができた。この薬理効果は抗 IL-17 抗体や海外にて治験中の競合開発品よりも極めて優れていることを確認した。

これと並行し、今後の開発に必要な体内動態データの取得のための開発候補物質の体内検出方法の検討を進め、LC/MS/MS による開発候補物質の検出測定方法と核酸相補結合を応用した方法の二つの検出方法の構築を行った。その後、構築した検出法を用いて PK 試験を実施した。静脈投与・皮下投与・皮内投与・経皮投与の各投与経路における開発候補物質の血中滞留性の検討を進め、*in vivo* 疾患モデルでの薬効との相関分析をすることで、開発候補物質の薬理効果発現に必要な PK プロファイル情報を得た。

開発候補物質の膿疱性乾癬治療薬としての開発可能性を検討する上では、開発候補物質原薬の各種安全性・毒性に関するデータの取得も重要であり、これらの試験を進めた。変異原性を評価する Ames 試験、ヒト染色体異常試験/遺伝毒性試験、心疾患リスクを評価するための hERG 試験などを実施するとともに、種差による安全性・毒性の違いを検討するための薬物代謝評価を進め、安全性に関する基礎データを取得した。その結果、各種安全性試験において非常に高い濃度域以外では異常が見られないことを確認できた。さらに、開発候補物質の毒性用量探索試験、その後の一般毒性試験も実施した。毒性試験時の評価項目としては、一般状態（尿の色の観察も含む）、体重変化、摂餌量、血液検査、血液生化学検査、剖検(器官重量測定)及び病理組織学的検査を実施し、開発候補物質の無毒性用量(NOEL)を決定した。TK 試験結果と無毒性量 (NOEL)、薬効投与用量時の PK データから開発候補物質の安全域を算出したところ、安全域は数百倍と推量された。各種毒性試験の結果から、開発候補物質の安全性と忍容性が高いことがわかり、本開発候補物質が膿疱性乾癬治療薬として適していることを明らかとした。

Pustular psoriasis is systemic skin inflammatory disease and an uncommon form of psoriasis consisting of widespread pustules on an erythematous, which caused by non-infectious fashion. In some patients, systemic inflammation in the joints, eyes, lung and heart were observed. Over-production of inflammatory cytokines such as IFN α , IL-12/23 and IL-17 was observed in the patients. It was reported that these cytokines were induced by the activation of Toll like receptors with anti-microbial peptide such as LL-37, produced by damaged skin. IFN α over-production by plasmacytoid DCs (pDCs) and IL-12/23 over-production by myeloid DCs (mDCs) was suggested to be key disease inducing factors in the pustular psoriasis patients. Thus, the regulation of pDC and mDC activation is important for treatment of the disease.

We have demonstrated that our drug candidate can efficiently block TLR7/8/9 activation induced by synthetic agonists in pDCs and mDCs. We further confirmed that our drug candidate could block IFN α as well as IL-12 production, which induced by the natural TLR ligands in the patients; anti-microbial peptide and nucleic acid (DNA/RNA) complex. Further, the efficacy of our drug candidate was clearly better than that of competitor's drug in clinical phase, suggesting that our drug candidate has good potential for future development. We also evaluated our drug candidate in anti-microbial peptide induced psoriasis mouse model. Injection of Anti-microbial peptide to the ear root of healthy mice induced skin inflammation and lymphocytes infiltration. By the administration of our drug candidate, the inflammation and infiltration was almost completely blocked. Furthermore, the therapeutic efficacy of our drug candidate in this model was much stronger than that of competitor's drug including anti-IL-17 Ab, suggesting that our drug candidate will be able to show the efficacy in the patients. For PK/PD study, we established the detection method of our drug candidate. We measured the concentration of our drug candidate in the serum of intravenous, subcutaneous, intradermal as well as transdermal administrated mice. We acquired basic PK data in each administration route and further performed pharmacodynamics study. Acquisition of data on safety and toxicity of our drug candidate is also important in considering the possibility of it as a therapeutic agent for pustular psoriasis. Ames test to evaluate mutagenicity, human chromosomal aberration test / genotoxicity test, hERG test to evaluate cardiac disease risk, and drug metabolism evaluation for examining differences in safety and toxicity due to species difference, were performed. As a result, it was confirmed that no abnormality was observed except in very high concentration range in all conducted safety tests. Furthermore, maximum toxic dose finding tests, subsequent general toxicity tests and toxicokinetics studies were also conducted. NOAEL (no observed adverse effect level) was decided and safety margin of our drug candidate was estimated. From the results of various toxicity tests, it was confirmed that the safety and tolerability of the drug candidate was high, and it was revealed that this candidate is suitable as a therapeutic agent for pustular psoriasis.