

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 : グラクソ・スミスクライン株式会社
所属 役職 : 代表取締役社長
氏名 : ポール・リレット

(公印不要)

I 基本情報

補助事業課題名 (開発品目名)	全身性アミロイドーシスに対する GSK2315698 及び GSK2398852 の開発	
	Development of GSK2315698 and GSK2398852 for systemic amyloidosis	
代表機関名	グラクソ・スミスクライン株式会社	
事業代表者	所属・役職	開発本部 医薬品開発部門 感染症領域/フューチャーパイプライン開発室 マネージャー
	氏名	青柳 成美
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

グラクソ・スミスクライン社（以下 GSK）は、現在、全身性アミロイドーシスの免疫グロブリン性 L 鎖（以下、AL）アミロイドーシス及びトランスサイレチン型アミロイド心筋症（以下、ATTR-CM）を対象とした治療薬である GSK2315698 と GSK2398852 の併用療法の開発に着手している。両剤はいずれも、すべてのアミロイドに、その種類に依らず一様に存在する血漿構成蛋白である血清アミロイド P 成分（以下、SAP）を標的とするため、この新規併用療法には複数の全身性アミロイドーシスに対する治療効果が期待されている。

アミロイドーシスは、線維構造をもつ不溶性蛋白であるアミロイドが臓器に沈着することによって機能障害を引き起こす疾患の総称（疾患群）で、病因となっているアミロイドの種類によってその病型は異なり、現在までに 30 種類以上の病型が報告されている[アミロイドーシス診療ガイドライン, 2010; Sipe, 2016]。その中でも全身性アミロイドーシスは進行性で生命を脅かす重篤な疾患であり、本邦では特定疾患治療研究事業対象疾患（難病）に指定されている。全身性アミロイドーシスの中でも特に多く診断される疾患として AL アミロイドーシス及びトランスサイレチン型アミロイドーシス（ATTR）が知られており、いずれも患者の身体機能や生活の質に影響を及ぼす予後不良の疾患である。また、それぞれの生存期間は、文献は限られているものの ATTR-CM では診断から 2 年～5 年 [Castano, 2015; Dungu, 2012; Kristen, 2012; アミロイドーシス診療ガイドライン, 2010]、AL アミロイドーシスでは無治療による生存期間は約 12 ヶ月（中央値）と報告されている [Cohen, 2010]。

GSK2315698（carboxy pyrrolidine hexanoyl pyrrolidine carboxylate、CPHPC）は、血漿中の SAP に結合する低分子化合物である。GSK2315698 は、GSK2398852（抗 SAP モノクローナル抗体）の投与前に、まず血漿中の SAP を枯渇させるために投与される。抗 SAP モノクローナル抗体投与後は、血中の SAP を低濃度に維持するために GSK2315698 の投与は継続される。GSK2315698 に依存した血漿中の SAP 枯渇により、臨床的に有害となる可能性がある高濃度の血中抗 SAP モノクローナル抗体免疫複合体を生じることなく、抗 SAP モノクローナル抗体を、SAP を含有する臓器に沈着するアミロイド凝集体へ安全に分布させることが期待できる。

現在、本邦では、AL アミロイドーシス及び ATTR-CM の治療に対して承認された医薬品はなく、現在の治療法は病状の進行抑制に留まる。アミロイド沈着を除去し臓器機能を改善することを目標とする GSK2315698 と GSK2398852 の併用療法による治療は、AL アミロイドーシス患者及び ATTR-CM 患者に新たな治療の選択肢を供することが期待される。

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による補助事業の採択時（平成 28 年 2 月）には、海外では既に両剤の開発に着手しており、GSK2315698 単独投与による外国人健康成人及び外国人全身性アミロイドーシス患者を対

象とした第 I 相臨床試験が実施済みであった (CPH113776 試験及び CPH114527 試験、ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01323985 及び NCT01406314)。また、GSK2315698 及び GSK2398852 の併用投与による第 I 相臨床試験 (SAP115570 試験, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01777243) が開始されており、補助事業の期間中に完了した。SAP115570 試験では、全身性アミロイドーシス患者を対象として GSK2398852 の単回投与 (パート A) を、また、AL 及び ATTR の心アミロイドーシス患者を含む全身性アミロイドーシス患者を対象に 3 回までの投与 (パート B) を行い、GSK2315698 及び GSK2398852 の安全性、薬物動態及び薬力学を評価した。その結果、GSK2398852 の単回投与 (パート A) により、全身性アミロイドーシス患者において肝臓からアミロイドーシスを除去することにより肝機能の改善が確認された。また、腎臓においてもアミロイドの除去は確認され、アミロイドが沈着したリンパ節の縮小がみられた。GSK2315698 と GSK2398852 の併用投与時におおむね良好な忍容性が認められ、重篤な有害事象は認められなかった。200 mg 以上の GSK2398852 を投与した被験者の多くで、infusion reaction が見られた。GSK2398852 の 3 回までの反復投与 (パート B) では脾臓及び腎臓でのアミロイド除去が確認された。忍容性はおおむね良好であった。主な有害事象は、GSK2398852 の高用量投与時に報告された皮疹だった。また、3 件の重篤な有害事象が報告された。このうち 1 件はアミロイド心筋症の自然経過に起因する心房細動であった。他の 2 件は多形紅斑型皮疹及び infusion reaction に伴う血清クレアチニン上昇で、いずれも GSK2398852 に起因する事象だった。

なお、各パートの試験成績は、The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE (パート A、2015 年 7 月 15 日発行) 及び SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE (パート B、2018 年 1 月 3 日発行) に掲載済みである。

補助事業期間に、日本においても両剤の開発に着手し、主に、日本人健康成人を対象とした GSK2315698 の第 I 相臨床試験を実施した (205911 試験、ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02953808)。

205911 試験では、日本人健康成人を対象に GSK2315698 を単回静脈内投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討することを目的として、単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増、単回投与試験を実施した。205911 試験のコホート 1 では GSK2315698 を 10、20、40 mg 又はプラセボを 9 例の被験者に 1 時間静脈内投与し、コホート 2 では GSK2315698 の 20 mg/hr 又はプラセボを 9 例の被験者に 15 時間静脈内投与した。その結果、コホート 1 及びコホート 2 で GSK2315698 投与後、速やかな SAP 濃度低下を認めた。また、忍容性は良好であった。これらの結果は、外国人健康成人を対象とした GSK2315698 単回投与の第 I 相臨床試験 (CPH113776 試験) での結果と同様であることが示唆された (Poster Presentation No: PA063, the XVIth International Symposium on Amyloidosis 2018)。

以上のことから、205911 試験では、日本人健康成人で GSK2315698 投与による SAP の血中濃度の低下が確認され、外国人健康成人における GSK2315698 の第 I 相臨床試験との

比較をするデータ並びに日本人の GSK2315698 の用量をサポートするデータが得られた。

本開発品のように対象患者が極めて少ない疾患においては、日本独自の治験では有効性・安全性を適切に評価するために十分な例数を確保できないことから、国際共同治験に日本が参画することは重要である。また、日本が国際共同治験に参画すれば、海外とほぼ同時に開発できることになりドラッグラグの懸念もなくなる。日本が国際共同治験に参加するためには原則的には日本人における第 I 相試験の実施が必要とされており、今回の補助事業を受けて、日本人を対象とした GSK2315698 の第 I 相臨床試験（205911 試験）を実施できたことは海外との同時開発を進める上でも日本にとって非常に有益である。

さらに、本事業による成果は、GSK2315698 と GSK2398852 の併用療法による新しい治療法の実用化に向かう一助となり、将来、有効性及び安全性が確認されて実用化に至った際には高い医療価値が期待でき、AL アミロイドーシス患者並びに ATTR-CM 患者の負担を軽減するとともに機能改善に貢献できると確信している。

II. Summary of Research and Development Results

GlaxoSmithKline (GSK) is currently developing GSK2315698 in combination with GSK2398852 for use in the treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis (AL amyloidosis) and transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM). Both drugs are used in combination and have been developed to target Serum Amyloid P (SAP), a constitutive plasma protein which is invariantly present in all amyloid irrespective of type. Therefore, this novel drug combination has the potential to treat more than one type of systemic amyloidosis.

Amyloidosis is a collective term (disease group) of diseases causing functional disorder due to the deposition of amyloid, an insoluble protein with a fibrillar structure, in organs. The disease type of amyloidosis varies according to the type of amyloid causing amyloidosis. Over thirty types of amyloidosis have been reported so far [Japan Guidelines for Amyloidosis Management, 2010; Sipe, 2016]. Systemic amyloidosis is a progressive and life-threatening serious disease and designated as a disease subject to research projects for treating specified intractable diseases (intractable disease) in Japan. Among all types of systemic amyloidosis, AL amyloidosis and transthyretin amyloidosis (ATTR) are most common and have great impacts on patients' physical functions and QOL. These types are associated with poor prognosis. Survival time, though literature information is quite limited, has been reported to be 2 to 5 years from the time of diagnosis for ATTR-CM [Castano, 2015; Dunggu, 2012; Kristen, 2012; Japan Guidelines for Amyloidosis Management; 2010] and approximately 12 months for untreated AL amyloidosis [Cohen, 2010].

GSK2315698 (carboxy pyrrolidine hexanoyl pyrrolidine carboxylate, CPHPC) is a small molecule drug which binds plasma SAP and is administered before administration of GSK2398852 (anti-SAP mAb) in order to initially deplete plasma SAP levels, and is then subsequently continued after anti-SAP mAb administration to maintain low

circulating levels of SAP. GSK2315698 dependent depletion of plasma SAP enables the safe distribution of anti-SAP mAb to SAP-containing visceral amyloid deposits without the formation of potentially clinically detrimental high levels of circulating anti-SAP mAb-SAP immune complexes.

Currently, there is no drug approved for the treatment of AL amyloidosis or ATTR-CM in Japan; All available treatments are prescribed solely against disease progression. The combination of GSK2398852 and GSK2315698, which aims at amyloid deposit removal resulting in visceral function improvement, is therefore expected to offer a new treatment option to patients with AL amyloidosis or ATTR-CM.

In February 2016, when our program was selected by the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) as a Support Program for Orphan Drug Prior to the Designation, GSK had already started the development of the two drugs and completed the Phase 1 studies of GSK2315698 single agent therapy in non-Japanese healthy adult volunteers and non-Japanese systemic amyloidosis patients (CPH113776, CPH114527; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01323985 and NCT01406314). The Phase 1 study of the GSK2315698 and GSK2398852 combination (SAP115570; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01777243), which had already been started, was completed during the support program period. In Study SAP115570, subjects with systemic amyloidosis were given GSK2398852 as a single dose (Part A) and up to 3 doses in subjects with systemic amyloidosis including AL and ATTR cardiac amyloidosis (Part B) to evaluate the safety, pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of GSK2315698 and GSK2398852. The study demonstrated that GSK2398852 given as a single dose (Part A) was associated with removal of amyloid deposits from the liver resulting in liver function improvement in subjects with systemic amyloidosis. The study also demonstrated removal of amyloid deposits from the kidney, and a reduction in size of an amyloid-involved lymph node in a separate subject. GSK2315698 and GSK2398852, when given in combination, were generally well-tolerated, with no serious adverse events (SAEs). GSK2398852, when given at dose levels of ≥ 200 mg, was associated with infusion reactions. GSK2398852 given as up to three doses (Part B) was associated with removal of amyloid deposits from the spleen and kidneys. The treatment was generally well-tolerated. The most common adverse event (AE) was skin rash which was reported in subjects given GSK2398852 at higher dose levels. There were also three SAEs: one SAE attributable to the natural history of amyloid cardiomyopathy - atrial fibrillation, and two SAEs attributable to GSK2398852 – an erythema multiforme skin rash, and an elevated serum creatinine secondary to an infusion-related reaction.

The results of each part have already published: Part A on the New England Journal of Medicine (July 15, 2015) and Part B on Science Translational Medicine (January 3, 2018).

GSK started the development of the two drugs in Japan during the support program period and conducted a Phase 1 study of GSK2315698 in Japanese healthy adult volunteers (205911; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02953808).

Study 205911 was a single-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ascending study to investigate the safety, tolerability, PK and PD of GSK2315698 given as a single IV dose in Japanese healthy adult volunteers. Nine Cohort 1 subjects were given GSK2315698 as a one-hour IV infusion at dose levels of 10, 20, 40 mg or placebo, and nine Cohort 2 subjects were given GSK2315698 as a 15-hour IV infusion at the rate of 20 mg/hr. For both cohorts, GSK2315698 was well-tolerated and associated with rapid blood SAP reductions, in consistent with the results obtained from the non-Japanese Phase 1 single dose study (CPH113776; Poster Presentation No PA063 at the XVIth International Symposium on Amyloidosis 2018).

Study 205911 demonstrated reductions of circulating SAP by GSK2315698 in Japanese healthy adult volunteers and produced Japanese data for comparison with the completed non-Japanese Phase 1 study as well as data supporting selected doses for Japanese subjects.

As in the case of the GSK2315698 and GSK2398852 combination, the target patient population of which is extremely small, participating of Japan in a global study is crucial as it often is difficult to ensure a sufficient number of patients only by a Japan stand-alone study to evaluate the efficacy and safety in an appropriate manner. Participating in a global study allows Japan to develop a drug in a practically simultaneous manner with the global development, which is likely to result in dissolution of drug lag related concerns. To participate in a global study, however, conducting a Japanese Phase 1 study is usually required. We could conduct the Japanese Phase 1 study of GSK2315698 (Study 205911) within the framework of the AMED support program, which is extremely beneficial in progressing the global simultaneous development of the GSK2315698 and GSK2398852 combination.

We believe that the results of this program will help accelerate the practical application of the novel treatment using the GSK2315698 and GSK2398852 combination. We also believe that the therapy, once proven safe and effective and practically applied, could be of high medical value for ATTR-CM or AL amyloidosis patients as it is expected to reduce the disease burden and improve function.

文献

アミロイドーシスに関する調査研究班. アミロイドーシス診療ガイドライン 2010. Available at URL (2018.6): http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/Amyloidosis//CPG2010_amyloidosis.pdf.

Castano A, Drachman B, Judge D, et al. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev.* 2015;20: 163-78.

Cohen AD, Comenzo RL. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis, and therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;287-94

Duncan BR, Louise MC, Alienor CB, et, al. Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to

Serum Amyloid P Component. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1106-14.

Duncan BR, Louise MC, Sharon VB, et.al. Repeat doses of antibody to serum amyloid P component clear amyloid deposits in patients with systemic amyloidosis. *Sci Transl Med.* 2018; 10: eaan3128.

Dungu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, et al. Cardiac transthyretin amyloidosis. *Heart.* 2012;98(21): 1546-54.

Kristen AV, Lehrke S, Buss S, et al. Green tea halts progression of cardiac transthyretin amyloidosis: an observational report. *Clin Res Cardiol.* 2012;101(10): 805-13.

Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S-i, Giampaolo M, Saraiva MJ, Westermark P. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines, *Amyloid.* 2016;23(4):209-13