

日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業
産学連携医療イノベーション創出プログラム
基本スキーム (ACT-M)
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名： (日本語) C型肝硬変に対する革新的抗線維化治療薬の開発
(英語) Development of an innovative anti-fibrotic agent for cirrhosis of type C

研究開発実施期間：2016年10月1日～2018年3月31日

研究開発代表者 氏名：(日本語) 木村 公則
(英語) Kiminori Kimura

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
(日本語) 東京都立駒込病院 肝臓内科 部長
(英語) Director, Department of Hepatology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

II 研究開発の概要

【研究概要】

C型肝硬変は、予後不良な肝がんの主要な要因であり治療薬の開発が急務の疾患である。目覚しい抗ウイルス治療薬の開発により肝硬変の原因となるC型肝炎ウイルス(HCV)は治癒可能となったが、HCV排除後にもかかわらず肝硬変の進展や肝がんが発症することが新たな課題となっており、解決するには肝硬変の病態である線維化を改善する抗線維化治療薬が必須である。本研究では、線維化に関与するシグナルの一つであるWnt-β-カテニン経路に着目し、PRI-724注射剤(以下、本剤)の検討を行ってきた。

【成果】

HCV肝線維化マウスを用いて線維化メカニズムの作用解析した結果、本剤の脱線維化作用は星細胞の活性化を抑制しコラーゲン産生を抑制すること(図1)、及びマクロファージから産生されるMMP-8, 9などの分解酵素の発現を亢進していた。ヒトHCV肝硬変に対するPh1臨床試験では、本剤投与後の肝線維化面積の減少や肝硬変病態の改善が見られ(図2)、投与前後の臨床検体を用いた解析では血清MMP-8, 9の上昇を認め、これらの線維溶解系の亢進が重要であることが示唆された。さらにモデルマウスを用いた薬効薬理試験の結果から、本剤の投与量及び投与間隔を週2回に最適化させた次相Ph1/2a臨床試験を開始した。

1. PRI-724 は、国内のベンチャー企業PRISM Pharma により開発
2. Wnt 経路における、CREB Binding Protein (CBP) に結合し、Catenin との結合を阻害する→増殖抑制+分化誘導
3. HCV発現肝線維化マウスモデルで抗線維化効果を確認
4. 肝星細胞の活性化を抑制

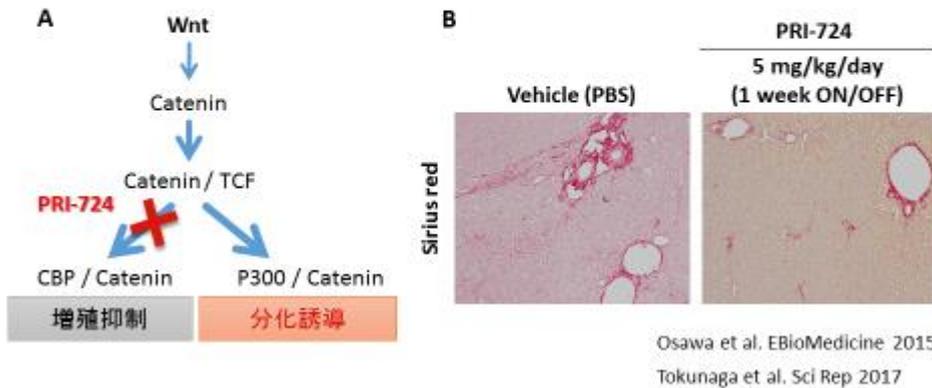


図1 PRI-724の概要

赤：コラーゲン線維

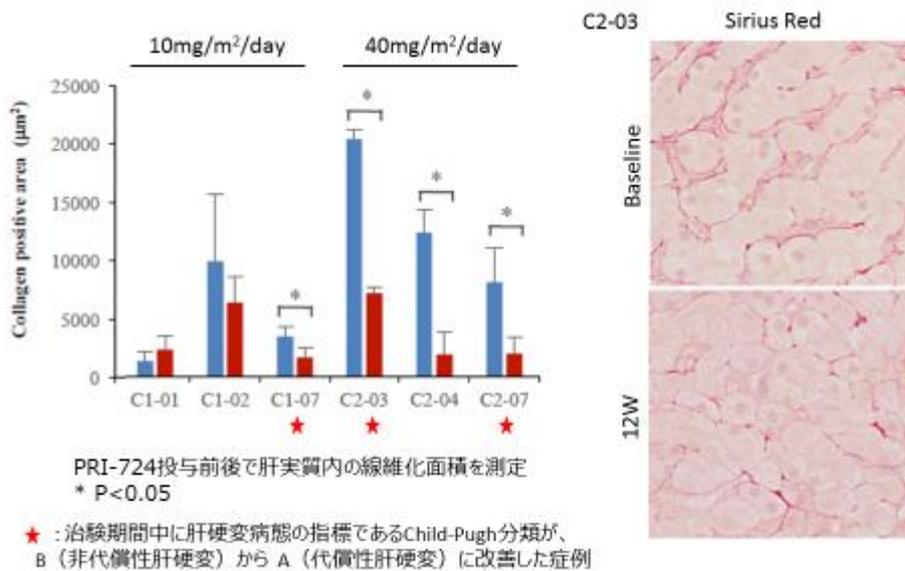


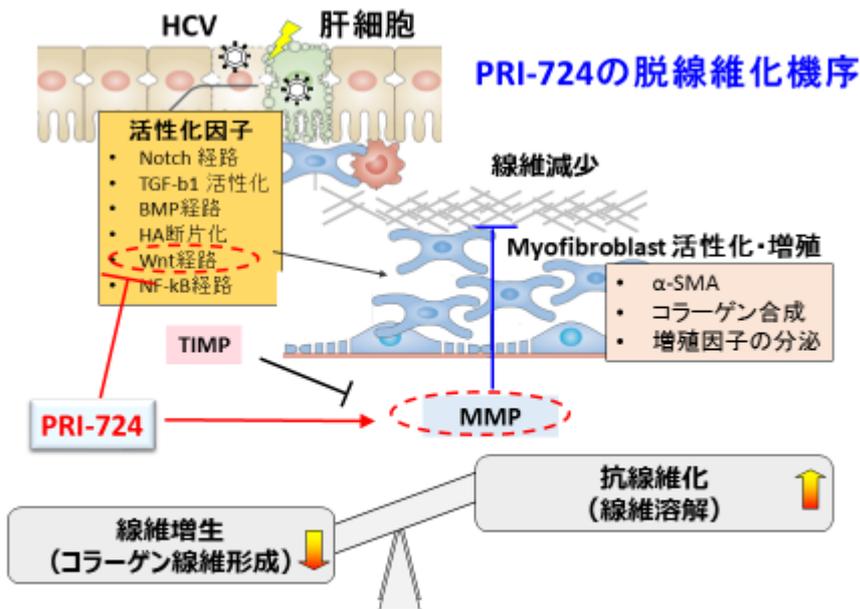
図2 肝線維化面積の変化

【用途・適応症】

本剤はC型及びB型非代償性肝硬変での適応を目指している。現時点では実用化されている抗線維化治療薬は存在しない。そのため、本剤によって肝硬変の本質である線維化を改善することで肝機能及び肝硬変の生命予後の改善を目指し、治療によって難治性の非代償性病態から代償性病態への改善を、高い水準の患者で達成できることをより確かなものにする。

【開発技術の特徴・優位性】

国内外で開発中の抗線維化薬がコラーゲン産生抑制に作用を求めているのに対し、本剤は組織線維化に関わるCBP/ β -cateninの蛋白相互作用を選択的に阻害することでコラーゲン産生抑制のみならず、線維分解系を亢進させる新規作用メカニズム（図3）に特徴がある。本剤はPh1医師主導治験でも肝線維像の有意な改善及び肝硬変病状の軽快を認めたことから、肝硬変に伴う合併症、患者予後改善などの肝硬変治療に大きく貢献できる可能性がある。



PRI-724の脱線維化作用:コラーゲンの産生抑制及び分解酵素の産生亢進

図3 PRI-724作用機序

【現在の研究開発ステージ、今後の展開】

・現在のステージ:

1. 多施設での Ph1/2a 医師主導治験を開始。新用法・用量での安全性と PK を評価し、推奨用量を検討。
2. 線維化メカニズム解明に向けた基礎研究の継続。

・今後のステージ:

1. 治験の実施と産学連携下での Reverse Translational Research (rTR)による臨床研究および基礎研究の同時推進。
 - ・ Ph2b 治験の実施 (開始目標時期: 2021 年 6 月)。
 - ・ 非侵襲的な肝線維化マーカーの選択と実用化および抗線維化作用による肝硬変治療コンセプトの確立。
2. 製造承認申請。

【ステータス、他機関との連携】

肝硬変等の線維性疾患を対象とした本剤を日本国内で独占的に開発/製造/販売する権利ならびにアジア地域における優先交渉権は、PRISM Pharma から大原薬品工業に導出され、大原薬品工業が引き継いで実用化を計る。他機関との連携に関しては、今後も非侵襲性肝線維化バイオマーカー研究や線維化メカニズムの解明に向けて、引き続き東京都医学総合研究所や九州大学、国立国際医療研究センター、金沢大学と密接に連携する。

【英文研究概要】

Liver cirrhosis is the most commonly observed fibrotic disease, with 60% of the cases caused by hepatitis C virus (HCV) infection. Although oral antiviral drugs (DAAs) can eliminate the HCV from liver cirrhosis, clinical studies have reported that it takes at least more than 5 years to alleviate fibrosis even after the elimination of HCV. Further, complications such as cancer during this period significantly compromise patients' QOL. Many disease conditions are irreversible with the currently available treatments. Drugs that inhibit fibrosis progression and lead to liver function recovery and those that will dissolve fibrosis are strongly hoped for. PRI-724 is a low-molecule chemical compound discovered by PRISM Pharma, exhibiting a distinctive anti-fibrotic activity from the novel action mechanism (the inhibition of CBP/ β -catenin interaction). A preclinical study on a mouse model of liver fibrosis demonstrated that PRI-724 inhibited fibrotic synthesis, accelerated degradation of fiber, and significantly improved liver histology. In an investigator-initiated Phase 1 clinical trial conducted on 14 patients with HCV liver cirrhosis, the safety of PRI-724 was confirmed (1101 study). The safety and conditions of liver cirrhosis were observed and evaluated for 12 months after completion of Ph1 study. The results included decrease in Child-Pugh Score, improvement in Child-Pugh classification. The above results, had been noted in Ph1 study as well, confirming improvement in the condition of liver cirrhosis continuing for 1 year (1102 study).