

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 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  
(英語) Medical Research and Development Programs Focused on Technology  
Transfer  
Acceleration Transformative Research for Medical Innovation

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

研究開発担当者 (日本語) 肝臓内科 部長 木村 公則  
所属 役職 氏名：(英語) Kiminori Kimura, Director, Department of Hepatology,  
Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

実施期間：平成 28 年 10 月 01 日 ～ 平成 29 年 03 月 31 日

分担研究 1

開発課題名：(日本語) PRI-724-1102 試験、HCV 遺伝子導入マウスを用いた投与最適化の検討、  
PMDA 相談  
(英語) Clinical trial (PRI-724-1102), Examination of optimized doses of  
PRI-724 using HCV transgenic mouse, PMDA consultation

研究開発分担者 (日本語) 東京都立駒込病院 肝臓内科 部長 木村 公則  
所属 役職 氏名：(英語) Kiminori Kimura, Director, Department of Hepatology,  
Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

分担研究 2 (日本語) PMDA 相談、ライセンス交渉

開発課題名：(英語) PMDA consultation, Negotiation relating to the license agreement

研究開発分担者 (日本語) 株式会社 PRISM Pharma 特別顧問 小路 弘行

所属 役職 氏名：(英語) Hiroyuki Kouji, Founder and Chief Scientific Advisor, PRISM Pharma  
Co., Ltd.

分担研究3 (日本語) PRI-724 の線維化メカニズム解明 (PRI-724 のコラーゲン線維合成系と分解系の両面からの作用解析)、HCV 遺伝子導入マウスを用いた投与最適化の検討

開発課題名: (英語) Elucidation of fibrosis mechanism of PRI-724 (Collagen fiber Synthesis system of PRI-724 and analysis of action from both sides of decomposition system), Examination of optimized doses of PRI-724 using HCV transgenic mouse.

研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人 東京都医学総合研究所 ゲノム医科学研究分野  
プロジェクトリーダー 小原 道法

所属 役職 氏名: (英語) Michinori Kohara, Senior Researcher, Department of Microbiology and Cell Biology, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

肝硬変の原因として HCV 感染が大多数を占め、この肝硬変を由来とする肝細胞癌は国内癌死因の第 4 位に位置している。現在、C 型慢性肝炎には経口抗ウイルス薬の開発もあり、近い将来 HCV を排除する事が可能になると思われる。しかし、日本で約 20 万人以上存在する C 型肝硬変、特に Child 分類 B 以降の非代償性肝硬変に対する治療薬は存在せず新たな治療薬開発は喫緊の課題である。本研究では、非代償性 C 型肝硬変に対する治療薬として抗線維化/脱線維化作用を有する Wnt シグナル阻害剤の PRI-724 の安全性、忍容性、有効性を医師主導 POC 治験により明らかにし、新薬申請に向けた次相試験段階へ進むことを研究目標とする。小原道法プロジェクトリーダー (東京都医学総合研究所)、小路弘行 (株式会社 Prism Pharma) らと、今年度は C 型肝硬変患者を対象とした PRI-724 の安全性・忍容性を検証する PRI-724-1101 試験終了後のフォローアップ観察をおこなう PRI-724-1102 試験を継続し、最終症例の観察を終了し、PRI-724 投与終了後の重篤な有害事象は認めていない。さらに、HCV-Tg モデルマウスの肝線維化モデルの非臨床試験から、PRI-724 の週 2 回投与でも連日投与と同等の治療効果を有することを確認した。

C 型肝硬変患者に対する PRI-724 の安全性・忍容性を検証する Phase I 試験 (PRI-724-1101 試験) が H28 年 8 月に最終症例の観察を終了し、現在フォローアップ試験 (PRI-724-1102 試験) に移行している。PRI-724-1101 試験では、PRI-724 投与後 Child 分類 B の患者の肝予備能に改善傾向が認められ、肝組織像所見から線維化の改善も認められた。現行の治療では不可逆とされている Child 分類 A への改善が約 30%の投与例で認められており、これらの症例は抗ウイルス薬治療を開始した。PRI-724-1101 試験終了後、12 ヶ月間の安全性を検証する PRI-724-1102 試験では、最終登録患者の観察が終了し、平成 29 年度での治験終了、データ固定、治験総括報告書の作成をおこなう予定である。実施期間中に追加観察を継続してきたが、平成 29 年 3 月に 8 例目の最終観察 (LPO) が終了した。本試験では、重篤な有害事象の発生は認められていない。また、Child B 症例の投与例では抗ウイルス治療を実施することが可能となり、肝予備能の改善傾向が認められた。現時点では肝がんの発生例も認められていない。PRI-724-1101 試験の結果を踏まえ、次相に向けた PMDA 薬事戦略相談 (事前面談) を平成 29 年 3 月に実施した。最後に、HCV-Tg モデルマウスを用いた薬効薬理試験で、15 mg/kg/day 週 2 回の 6 週間腹腔内投与 (計 12 回投与) でも同様の効果が達成できることが示唆された。今後投与量及び投与間隔の最適化検討を行う。今後本研究の成果により C 型肝硬変に有効な治療薬開発が実現すれば、肝硬変に伴う様々な合併症が改

善され、肝細胞癌の発症も予防出来、HCV 患者を救済するだけでなく医療経済的にも貢献する事が期待できる。

HCV infection accounts for the major cause of liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma derived from HCV liver cirrhosis is the fourth leading cause of death in domestic cancer. Today, chronic hepatitis C has the development of oral antiviral drugs, and it seems to be possible to eliminate HCV in near future. However, there are no therapeutic drugs for HCV cirrhosis, which has more than 200,000 people in Japan, especially decompensated cirrhosis with Child-Pugh classification B. Development of new therapeutic agents is an urgent task. In this study, we clarified the safety, tolerability and efficacy of PRI-724, a Wnt signal inhibitor having anti-fibrosis effect as a remedy for decompensated HCV cirrhosis by a doctor-led POC clinical trial. The research goal is to proceed to the next phase for new drug application. This year, to verify the safety and tolerability of PRI-724 for patients with HCV cirrhosis with Dr. Kohara (Tokyo Metropolitan Institute of Medical Research) and Dr. Kouji (Prism Pharma Co., Ltd.) we conducted PRI-724-1101 and PRI-724-1102 studies (follow-up observation after the end of the PRI-724-1101 study). In PRI-724-1102 study the observation of the final patient was completed and there were no serious adverse events after final PRI-724 administration. Furthermore, from pre-clinical studies of liver fibrosis model of HCV-Tg model mice, we confirmed that PRI-724 administered twice a week has the same therapeutic effect as daily administration.

The Phase I trial (PRI-724-1101 study) to verify the safety and tolerability of PRI-724 for patients with HCV cirrhosis completed the observation of the final patient in August 2016. It has shifted to follow-up study (PRI-724-1102). In the PRI-724-1101 study, improvement tendency was observed in liver reserve capacity of patients with Child-Pugh classification B after PRI-724 administration, and fibrosis was also improved from liver histology findings. Improvement to Child-Pugh classification A from B, which is considered irreversible in current treatments, has been approved in about 30% of treated patients, and these patients have started antiviral treatment. PRI-724-1102 study is examination of safety in 12 months after the PRI-724-1101 study, we are planning that the observation of the last registered patient is completed and the clinical trial completion, data fixation, clinical study report submission. The additional observation was continued during the implementation period, but the final observation (LPO) of the eighth patient was completed in March 2017. We found at present that no serious adverse events were observed in this study. In addition, in case of Child B patient, it became possible to carry out antiviral therapy, and improvement tendency of liver function was observed. At present no patient of hepatocellular carcinoma have occurred. Based on the results of the PRI-724-1101 study, we consulted with PMDA staff (pre-interview) regarding with next clinical trial plan and was conducted in March 2017. Finally, we found that the same anti-fibrotic effect can be achieved by intraperitoneal administration (total of 12 times) of 15 mg / kg / day twice weekly for 6 weeks in the pharmacological study using HCV-Tg model mice. We are prepared to perform optimization study of dosage and administration interval in the future. If the development of an effective therapeutic drug for HCV cirrhosis is realized in the future, various complications accompanying liver cirrhosis are improved, the onset of hepatocellular carcinoma can be prevented, not only to rescue HCV patients but also medical health economics It can be expected to contribute to it.

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 4 件）

1. Tokunaga Y, Osawa Y, Ohtsuki T, Hayashi Y, Yamaji K, Yamane D, Hara M, Munekata K, Tsukiyama-Kohara K, Hishima T, Kojima S, Kimura K, Kohara M.  
Selective inhibitor of Wnt/ $\beta$ -catenin/CBP signaling ameliorates hepatitis C virus-induced liver fibrosis in mouse model. *Sci Rep*. 2017 Mar 23;7(1):325.
2. Shoji M, Yoshio S, Mano Y, Doi H, Sugiyama M, Osawa Y, Kimura K, Arai T, Itokawa N, Atsukawa M, Aoki Y, Fukai M, Taketomi A, Mizokami M, Kanto T.  
Pro-angiogenic TIE-2-expressing monocytes / TEMs as a biomarker of the effect of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 2017 in press
3. Yuko Tokunaga, Yosuke Osawa, Takahiro Ohtsuki, Yukiko Hayashi, Kenzaburo Yamaji, Daisuke Kiminori Kimura, and \*Michinori Kohara.  
Selective inhibitor of Wnt/ $\beta$ -catenin/CBP signaling ameliorates hepatitis C virus-induced liver fibrosis in mouse model. *Scientific Reports* 2017 Mar 23;7(1):325. doi:10.1038/s41598-017-00282-w.
4. Takahashi S, Sato N, Kikuchi J, Kakinuma H, Okawa J, Masuyama Y, Iwasa S, Irokawa H, Hwang GW, Naganuma A, Kohara M, \*Kuge S.  
Immature Core protein of hepatitis C virus induces an unfolded protein response through inhibition of ERAD-L in a yeast model system. *Genes Cells*. 2017 Feb;22(2):160-173. doi: 10.1111/gtc.12464

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Single-Centre, dose escalation, open-label phase 1 trial of the experimental anti-fibrotic small molecule PRI-724 in patients with hepatitis C virus related cirrhosis, Oral, Kiminori Kimura, Kenichi Harada, Takuji Okusaka, Kazuaki Inoue, Shinji Shimoda, Tatsuya Kanto, Masashi Mizokami, アメリカ肝臓学会, 2016/11/13, Boston, USA
2. ワークショップ 2「臨床応用を見据えた肝再生医学・線維化研究の新展開」マウス肝線維化における Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルの関与. 口頭発表 大澤陽介 今村潤 木村公則 第 102 回日本消化器病学会総会、東京、2016 年 4 月 国内
3. ワークショップ 4「肝線維化の分子機構」マウス肝線維化における Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルの関与. 口頭発表 大澤陽介 今村潤 木村公則: 第 52 回日本肝臓学会総会、東京、2016 年 5 月 国内
4. ウイルス性肝炎の制御を目指して、口頭発表、小原道法、第 7 回中国ウイルス肝炎研究会 2016. 6. 4 ホテルグランヴィア広島、国内
5. 選択的 Wnt/ $\beta$ -catenin/CBP シグナル阻害剤による肝線維症改善機序、口頭発表、小原道法、第 12 回 広島肝臓プロジェクト研究センターシンポジウム 2016. 6. 25 ホテルグランヴィア広島、国内
6. Amelioration of HCV liver fibrosis by selective inhibitor of Wnt/ $\beta$ -catenin/CBP signaling. Poster, Tokunaga Y., Osawa Y., Ohtsuki K., Yamaji K., Yamane D., Munekata K., Hara M., Kojima S., Kimura K., Kohara M. :23<sup>rd</sup> International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses 10.11-15 2016 Kyoto, Japan

7. Selective inhibitor of Wnt/ $\beta$ -catenin/CBP signaling ameliorates hepatitis C virus-induced fibrosis、  
口頭発表、小原道法、第4回日経アジア感染症会議 2017 2017.3.4 ロワジールホテル那覇、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし

(4) 特許出願  
該当なし