

平成 28 年度 医療研究開発推進事業費補助金  
成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 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  
(英語) Project Promoting Support for Drug Discovery “Support Program for  
Orphan drug prior to the Designation”

補助事業課題名： (日本語) 膿疱性乾癬の治療薬  
(英語) Drug Development for pustular psoriasis

補助事業担当者 (日本語) SBI バイオテック株式会社 取締役 研究開発部長 江指 永二

所属 役職 氏名： (英語) Eiji Esashi, Director and Executive General Manager, R&D Department,  
SBI Biotech Co., Ltd

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

## II. 成果の概要（総括研究報告）

### 和文

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。膿疱性乾癬患者では IFN $\alpha$ 、IL-12/23、IL-17 などの炎症性サイトカインの過剰産生が起こっており、これ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)を活性化することに起因すると考えられている。ヒト膿疱性乾癬では樹状細胞の中でも特に形質細胞様樹状細胞(pDC)の活性化による IFN $\alpha$ の産生亢進が起こっているとの報告もあり、膿疱性乾癬の治療薬としては pDC の機能を抑制することが重要であると考えている。昨年までの研究により、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、各種炎症性サイトカイン産生を抑制できることを明らかにしてきた。

本年度は、まず、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、乾癬治療薬として臨床試験を行っている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 IFN $\alpha$ や IL-12 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。

次に、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。患者の皮膚で発現の亢進している抗菌ペプチドをマウスの耳介に投与することで炎症を誘発させ、皮膚の肥厚化とリンパ球の浸潤を確認できた。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。

薬効試験と並行して、体内動態データの取得に必要な開発候補物質の体内検出方法の検討を進め、マウスでの PK 試験を実施した。静脈投与・皮下投与時の血中半減期や組織蓄積量を測定し、体内動態基礎データを取得した。膿疱性乾癬患者では皮膚バリアが破壊されていることから開発候補物質を皮膚塗布剤とすることが好ましい。そのため、開発候補物質の経皮投与時の体内動態データを取得した。これらをもとに薬効必要投与量・投与経路・投与スケジュールなどを今後決定していく予定である。

開発候補物質の開発可能性を検討するため、各種安全性・毒性に関する基礎データの取得も進めた。変異原性を評価する Ames 試験や心疾患リスクを評価するための hERG 試験なども進め、現時点において開発上で安全性や毒性の懸念がないことを確認した。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試験も実施した。これらのデータをもとに今後の開発に必要なさらなる毒性試験を進めていく予定である。

## 英文

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 $\alpha$ , 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 $\alpha$  over-production by plasmacytoid DCs (pDCs) was suggested to be one of key disease inducing factor in the pustular psoriasis patients. Thus, regulation of pDC activation is important for treatment of the disease.

We have demonstrated that our drug candidate can efficiently block TLR7/9 activation induced by synthetic agonists in pDCs. Here, we confirmed that our drug candidate could block IFN $\alpha$  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, 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 I.V., S.C. as well as T.D. administrated mice. Now, we are accumulating basic PK data and will design further PK/PD and efficacy study based on these basic PK data.

For toxicity and safety evaluation of our drug candidate, we performed Ames, hERG as well as general tox study to determine MTD. So far, no signs of safety concerns of our drug candidate were observed from these studies.

### 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      0 件、国際誌      0 件）  
該当なし。
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表  
該当なし。
- (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。