

JT医薬事業における創薬研究紹介

新規アトピー性皮膚炎治療薬 delgocitinib の創製



企業レポート

角谷 真*, 野路 悟**

Introduction of Drug Discovery Research and Development
in Japan Tobacco Pharmaceutical Division
Discovery of Delgocitinib as a New Agent for the Treatment of Atopic Dermatitis

Key Words : Atopic Dermatitis, Delgocitinib, Janus kinase

はじめに

創薬は研究開発から新しい治療薬が生まれるまで、少なくとも10年以上かかり、さらに新薬を生み出す成功確率はおおよそ3万分の1と言われ、創薬研究開発の大きな課題となっている。しかし近年では、生物製剤と呼ばれる抗体医薬をはじめとする創薬の手法が多様化し、核酸医薬、遺伝子治療や再生医療などが登場している。また、分子動力学 (Molecular Dynamics) を利用したシミュレーションによる計算科学の進歩やAI創薬の開発など、革新的なアプローチが進展している。これらの技術革新で創薬の期間や成功確率の改善に向けた多くの挑戦が続いている。

JT 医薬事業の研究開発は、昨年30周年の節目を迎えた大阪府高槻市にある医薬総合研究所の設立をもって本格化した。事業部の Purpose は「Respecting science, technology and people, we will contribute to patient's lives. (科学、技術、人財を大

切にし、患者様の健康に貢献します)」で、継続的にオリジナル新薬を創出することにより病気で苦しむ世界中の患者様へ一日も早く画期的な新薬を届けたいと考え、研究開発主導型で創薬研究を行っている。また、JT は既存薬や他社開発品との比較において新薬に求められる優位点/差別化点が明確な「First in class」の低分子創薬に注力している。注力疾患は免疫・炎症、循環器・腎臓・代謝、中枢領域で、臨床試験を意識してプレシジョンメディシンを目指し、対象患者層最適化等のトランスレーショナルリサーチを強化しながらテーマを推進している。さらに病気の原因に迫るべく疾患と薬剤標的の因果がより明らかなアンメットメディカルニーズの高い希少疾患を対象とした研究開発にも取り組んでいる。そして、課題となっている創薬研究におけるプロセスの効率化においても、最新のハイスループットスクリーニング (HTS) システム技術やX線結晶構造解析/クライオ電顕による標的タンパクの構造情報に基づいたドラッグデザインを基盤技術として研究開発を行っている。中でもAI技術の活用は低分子創薬との相性がよく、効率化と確度の両面で非連続的な進化をもたらすと考えており、その技術開発を独自で行っている。すでに社内では創薬研究者でAIが活用できる人財の育成を続け、多くの化学、薬理、薬物動態、安全性の研究者がAI技術を習得し、それぞれの研究に必要なモジュール開発とその実装を進めている。

以上のようなユニークな創薬技術開発力を基盤として、約10年間で4つの自社創製化合物を製品として上市し、患者様に届けることができた。本稿ではその中で、国内にて20年ぶりにアトピー性皮膚炎治療薬として上市したコレクテム®軟膏の有効成分であるJanus kinase (JAK) 阻害薬 delgocitinib の創製について紹介する¹⁾。



* Makoto KAKUTANI

1965年7月生まれ
大阪大学大学院 薬学研究科 博士前期課程 (1991年)
現在、日本たばこ産業株式会社
執行役員 医薬総合研究所長
博士 (薬学)



** Satoru NOJI

1973年8月生まれ
大阪大学大学院 基礎工学研究科 化学系専攻博士後期課程 (2021年)
現在、日本たばこ産業株式会社
医薬総合研究所 化学研究所 副所長

アトピー性皮膚炎と Janus kinase

アトピー性皮膚炎 (AD) は、皮膚の状態悪化や搔痒による QOL の低下を招く慢性皮膚疾患である。本疾患には、ステロイド外用薬をはじめとした効果的な薬剤が存在するが、その一方で長期投与に懸念があることから依然としてアンメットメディカルニーズが高い疾患である²⁾。本疾患は、免疫系異常・皮膚バリア機能低下・搔痒が複雑に絡み合い症状が進行することが明らかとなっている³⁾。これらの要因には、IL-4、IL-13、IL-31 等の各種サイトカインの関与が知られており、こういったサイトカインの産生を抑え、免疫系異常・皮膚バリア機能低下・搔痒全てに効果が発揮される新規 AD 治療薬が求められている。

Janus kinase (JAK) ファミリーは、JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 の 4 種の細胞内非受容体型チロシンキナーゼにより構成され、炎症性サイトカインの産生に関わる各種細胞の分化・増殖を誘導することから、その阻害薬は新しい自己免疫疾患治療薬として注目されていた⁴⁾。JAK を標的とした低分子薬は、JAK3 阻害薬として見出された tofacitinib が世界初の例として知られ⁵⁾、それ以降多くの研究グループにより、JAK 阻害薬の創製が活発化し、我々もオリジナル JAK 阻害薬の開発プログラムを開始した。

Delgocitinib の創製

キナーゼ阻害薬の開発では、安全性の観点から標的であるキナーゼへの選択性の確保が重要であり、JAK への特異性の向上を目指すあたり、分子の三次元性を高める戦略を取った。起点となる化合物は当時開発が最も進んでいた tofacitinib のプロトタイプ化合物 **1** に設定し、Hinge binder、そしてそれに結合する Head motif の探索を行った (図 1)⁶⁾。

Hinge binder の変換では、多くの化合物で阻害活性の減弱が認められた。その中でも最も強い阻害活性が認められた **2** から更なる構造変換を実施した結果、約 100 倍の阻害活性の向上が認められた **3** を見出したが、選択性の指標に用いた LCK との阻害活性の乖離が不十分であり、さらに一連の化合物に強い細胞毒性が確認された。以上のことから本系統からの探索を断念した。

一方、Head motif の変換では、ピロリジン環を有する **4** に JAK3 阻害活性 ($IC_{50} = 0.20 \mu M$) が認められた。我々は JAK3 阻害活性が不十分なものの、高い ligand efficiency (LE = 0.64) 値を示す本化合物に着目した。LE はドラッグライクネスを表す指標として用いられており、その値が大きい化合物、すなわち分子量に比べて阻害活性が強い分子ほど、“薬らしい”性質をもつという考え方に基づいている⁷⁾。

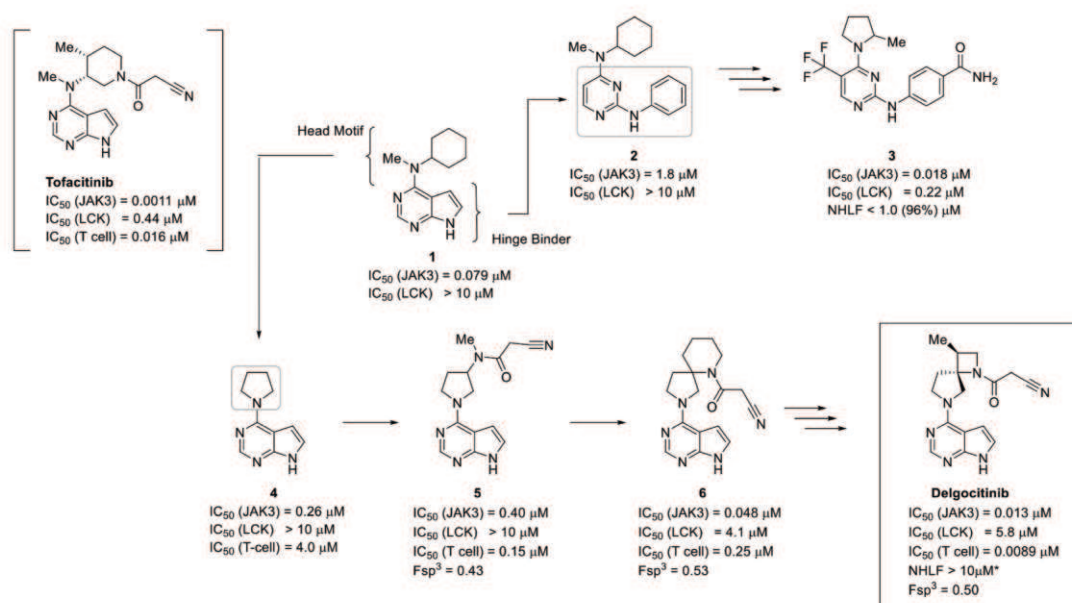


図 1 リード化合物からの delgocitinib の創製

そこで、本化合物 4 より、さらに Head motif 部の変換や置換基の導入を試みた。その結果、窒素の β 位にシアノアセトアミド基を導入した 5 において T 細胞増殖抑制作用 ($IC_{50} = 0.15 \mu M$) の向上が確認された。次に、5 のコンフォメーション規制を意識した構造変換では、T 細胞増殖抑制作用が向上しない一方、6 に優れた JAK3 選択性が認められた (LCK に対し約 100 倍)。Fraction of sp^3 hybridized carbons (F_{sp^3}) は分子を構成する全炭素数のうち sp^3 炭素が占める割合を表し、分子の三次元性を示す指標として用いられている⁸⁾。我々は、このような指標で表される三次元性の高さを意識し、更なる JAK 特異性、細胞評価系における活性の向上を目的に 6 の変換を実施した。ただし、化合物 6 が有するスピロジアミン構造はその合成難易度の高さから報告例が少なく、誘導体合成が難航した。しかしながら、その後の検討により効率的な合成法を見だし、短時間で種々の誘導体合成が可能となった。そして、化合物 6 の構造最適化を進め、最終的に高い三次元性 ($F_{sp^3} = 0.50$) を示すとともに、強力な JAK3 阻害活性及び T 細胞増殖抑制作用を有する delgocitinib の創製に成功した。

Delgocitinib は JAK キナーゼ全てを強力に阻害する一方、JAK ファミリー以外のキナーゼ約 50 種に対しては、 IC_{50} 値が $1 \mu M$ 以上と優れた JAK ファミリー選択性を示した。そして、優れた薬物動態プロファイルも併せ持つとともに、各種疾患動物モデルでの検討により、delgocitinib が AD の 3 つの病態、免疫系異常、皮膚バリア機能低下、掻痒の全てに対し有効性を示す結果が得られ、本化合物は臨床開発試験へと進んだ。

Delgocitinib 軟膏の臨床開発

中等症～重症成人 AD 患者 158 人を対象とする delgocitinib 軟膏を用いた第 III 相試験では、delgocitinib 投与群において、プラセボ投与群に対し主要評価項目の modified Eczema Area and Severity Index (mEASI) スコアが有意な改善が認められた。(図 2A)。さらに痒みの指標である NRS スコアにおいても、投与翌日から顕著な改善が認められ、QOL 低下に繋がる痒みに対する即効性が確認された (図 2B)。なお、副作用は適用部位にカボジ水痘様発疹を含む局所皮膚感染が数例確認されたのみであった⁹⁾。その後、コレクチム[®] 軟膏という製品名で、2020 年 6 月に外用 JAK 阻害薬として世界初、AD 外用薬としては国内 20 年ぶりの新薬として承認された。

おわりに

Delgocitinib は、スピロジアミン構造を特徴とした JAK 阻害薬であり、分子量が 310 というコンパクトさで強力な阻害活性を示す一方、全炭素数の 50% が sp^3 炭素という三次元性の高い化合物である。このような分子形状により優れた JAK 特異性を獲得し、そのドラッグライクネスの高さが優れた物理化学的性質、薬物動態プロファイルに結びついた。

国内での承認後、2021 年には国内の AD 治療薬ガイドライン改訂により、本薬剤が寛解導入療法として追加された²⁾。そして、2023 年には小児に続き生後 6 か月の乳幼児へ適応が拡大した。コレクチム[®] 軟膏は抗炎症作用・皮膚バリア機能改善・掻痒の鎮静化に効果がある新しいタイプの AD 治療薬であり、本疾患に苦しむ一人でも多くの患者様の助けになることを期待する。

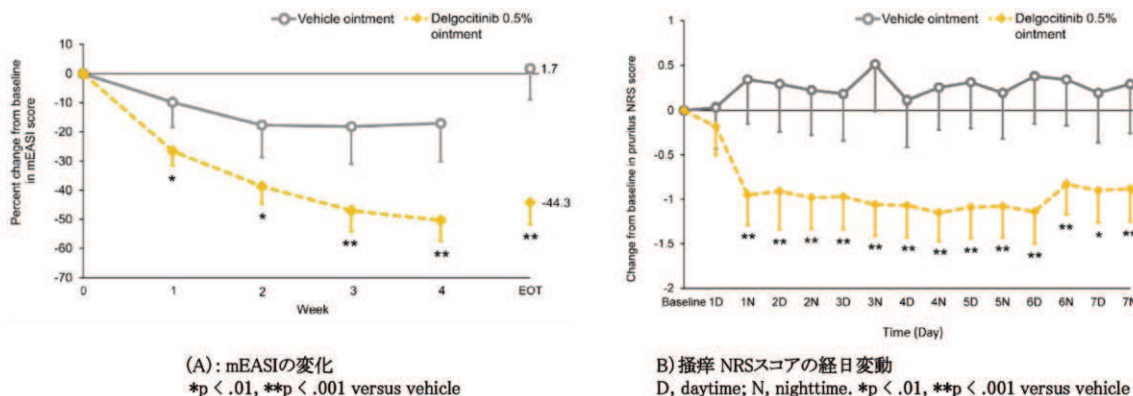


図 2 AD 患者を対象とした第 III 相試験

参考文献

- 1) Shiozaki M., *Med. Chem. Rev.*, **58**, 555–574 (2023).
- 2) 公益社団法人日本皮膚科学会・一般社団法人日本アレルギー学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会, *日皮会誌*, **131**, 2691–2777 (2021).
- 3) Kabashima K. *et al.*, *J. Dermatol. Sci.*, **70**, 3–11 (2013).
- 4) Schwartz D. *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **16**, 843–862 (2017).
- 5) Changelian P. S. *et al.*, *Science*, **302**, 875–878 (2003).
- 6) Noji S. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **63**, 7163–7185 (2020).
- 7) Leeson P. D. *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discovery*, **6**, 881–890 (2007).
- 8) Lovering F. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **52**, 6752–6756 (2009).
- 9) Nakagawa H. *et al.*, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **82**, 823–831 (2020).

