



事業概要書

8/5/2016

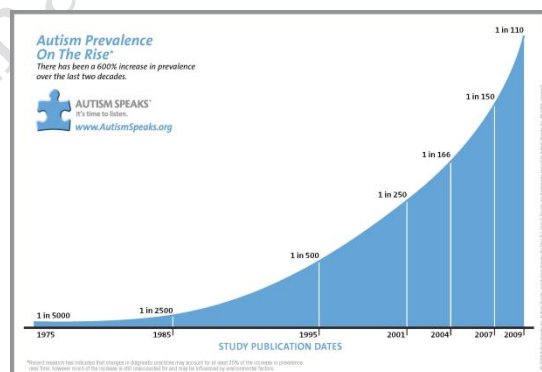
ASD series

背景

自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder; ASD) は 2013 年に改訂された精神疾患の診断・統計マニュアル (Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders-V; DSM-V) よりそれまでの DSM-IV に定義されていた自閉症だけでなく、小児自閉症やアスペルガー症候群などのサブカテゴリーを含む広汎性発達障害を含むものとして定義された。DSM-IV までは自閉症の特徴としていわゆる「ウィングの三つ組みの障害」 1. 対人関係の障害 (社会性の障害)、 2. コミュニケーションの障害 (言語機能の発達障害) 3. イマジネーションの障害 (こだわり行動と興味の偏り、固執性) とされてきたが、アスペルガー症候群の診断基準である早期の言語発達が正常であることの要求より、DSM-V ではこの診断基準が削除された。また、Disorder を「障害」と訳すか、「症」と訳すかは議論の分かれるところであるため、本計画書では以後自閉症スペクトラム障害を ASD と表記する。自閉症および ASD に関する論文は 1975 年から 2009 年の間に急速に拡大している。

[Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2008 Principal Investigators, 2008]

より ASD 患者が増加している原因として診断基準や社会的認知度の向上等の社会的要因に加えて、出生時の両親の高齢化等の生物学的要因の関与が指摘されているが[Weintraub, 2011]、十分な説明はなされていない。日本国内でも人口の約 1%にのぼる患者が存在すると考えられている。



今日、自閉症治療薬として用いられている医薬品は統合失調症のリスペリドン (商品名リスパダール)、アリピプラゾール (商品名エビリファイ)、ナルコレプシー治療薬のメチルフェニデート (商品名リタリン)、抗うつ薬の選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) などである。しかしながら、リスペリドンなどは自閉症患者の発作的過活動を抑制するなどの対処療法薬であるが、いわゆる「ウィングの三つ組みの障害」のうち、社会性の障害を根本的に改善する治療薬は見いだされていない。

株式会社スカイシーファーマの Mission

株式会社スカイシーファーマ (以後、SSP) は事業展開におけるパイプラインの一つとして ASD series (ASD 治療薬の開発・事業化) を進めている。



自閉症モデルマウス

自閉症を動物実験で再現し、その治療効果を予想することは非常に困難である。現在までにいくつかの試みが行われている。

疾患	概要	論文
CD38 ^{-/-}	CD38 ^{-/-} マウスは社会的コミュニケーション障害を起こすが、この障害は CD38 を介してオキシトシンの分泌作用が低下することに起因すると考えられる	Nature 446, 41, 2007
Human chromosome 15q11-13	ヒトの染色体（第 15 染色体長腕（15q11-13）、マウスでは第 7 染色体がこれに当たるがこの染色体の部分的重複が自閉症用作用を示した	Cell 137, 1235, 2009
Shank3B ^{-/-}	Shank3B ^{-/-} マウスが毛づくろいの反復行動を示す	Nature 472, 437, 2011
Cntnap2 ^{-/-}	Cntnap2 ^{-/-} マウスは常同行動やこだわり行動を示し、その行動はリスペリドンで rescue される	Cell 147, 235, 2011
Ext-1 ^{-/-}	Ext-1 はヘパラン硫酸の伸長作用を行う酵素であるが、この Ext-1 ^{-/-} マウスは自閉症様作用を示す	PNAS 109, 5052, 2012
Shank2 ^{-/-}	Shank2 ^{-/-} マウスは社会的コミュニケーション障害を起こすが、その作用は mGluR5 のモジュレーターである CDPPB で回復する	Nature 486, 261, 2012
Scn1a ^{+/-}	Homozygous Scn1a ^{-/-} マウスは致死であるが、Heterozygous Scn1a ^{+/-} マウスは生存可能で社会的交流に障害を持っており、GABA 神経系に障害を持っている	Nature 489, 385, 2012
Shank1, 2, 3	Shank1, 2, 3 といった Shank family protein の欠損はいずれも ASD や特定不能の広汎性発達障害 (PDD-NOS) を示す。NMDA、AMPA、mGlu 受容体といったグルタミン性シナプスが集中している部分で Shank family は直接的、間接的に関与している	Neuron 78, 8, 2013

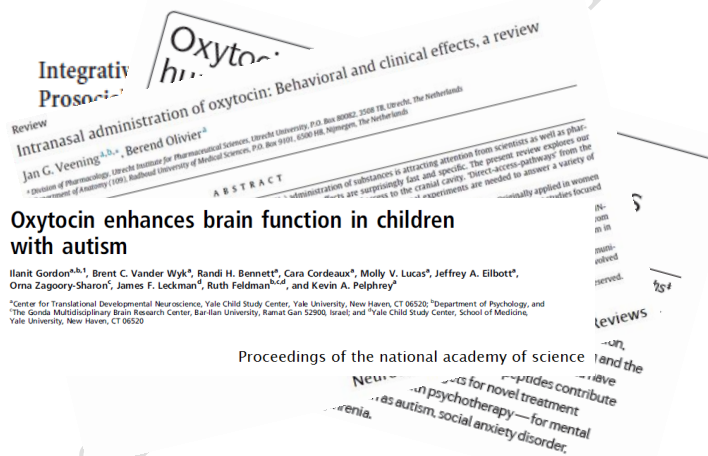
自閉症の創薬に関する総説は Trends in Pharmacological Science 33, 669, 2012 に詳しい。



これまでの知見から自閉症の根本原因は遺伝子変異による神経疾患という考え方が大勢を占めるようになってきた。特に、Shank family を争点とする GABA もしくは Glutamate といった神経興奮、抑制系をつかさどることによる疾患ととらえられつつある。

モデルマウスによる多くの知見があり GABA あるいは Glutamate のアゴニスト、アンタゴニストが臨床試験に供されており、最近 (2015 年 12 月 7 日) になって大塚製薬が統合失調症の治療薬であるエビリファイを「小児期の自閉症障害に伴う興奮性」の抑制を適応疾患として承認申請を行った。

また、オキシトシンが ASD 患者に効果を示したと言う臨床論文は多く見られる (Nature Review Neuroscience 12, 524, 2011, Journal Neuroscience 32, 14109, 2012, Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 23, 123, 2013, Neuroscience and Biobehavioral Reviews 37, 1445, 2013, Proceedings of the National Academy of Science 110, 20953, 2013)。



現在、多くのオキシトシンの経鼻スプレーでの臨床研究が盛んになってきているが、現時点では臨床第 1 相試験が行われている段階である。

ASD を適応疾患とする臨床開発状況

現時点 (2016 年 2 月 21 日) では、自閉症あるいは ASD で臨床試験が行われているのは 647 件、うち薬物を使用しての臨床研究は 231 件 (残りは心理療法など薬物が絡んでいない)、その中で企業が主体となって臨床開発を行っているのは 59 件である (clinicaltrial.gov 参照)。

59 件の内代表的な臨床開発状況を下記にまとめた。

臨床ステージ	臨床薬物	作用機序	開発企業
Ph IV	アリピペラゾール	ドーパミン系安定剤	BMS/大塚
	アトモキセチン	SNRI	イーライリリー
	リスペリドン	セロトニン/ドーパミン受容体アゴニスト	J & J
Ph III	アルバクロ	GABA-B 受容体アゴニ	シーサイド製薬



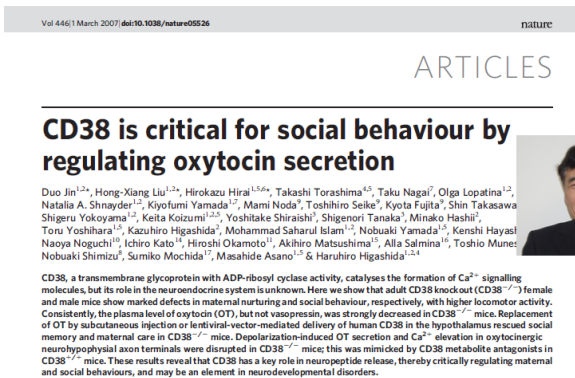
	フェン	スト	
	アリピペラ ゾール	ドーパミン系安定剤	大塚製薬
	CM-AT	キモトリプシン摂取	キュアマーク
	フルオキセ チン	SSRI	ニューロファーム
	ルラシドン	D2、5-HT2A、5-HT7 受 容体アンタゴニスト	スノビオン
	レトシバン	オキシトシン受容体アゴ ニスト	GSK
	RG1068	消化管ホルモン	レプリジェン
	リスペリド ン	セロトニン/ドーパミン 受容体アゴニスト	J & J
	メチルフェ ニデート	ドーパミン再取り込み阻 害	ファイザー
	サーカディ ン	メラトニン受容体アゴニ スト	ニューリムファーマ
Ph II	アルバクロ フェン	GABA-B 受容体アゴニ スト	シーサイド製薬
	アリピペラ ゾール	ドーパミン系安定剤	大塚製薬
	CX516	AMPA 受容体モジュレー ター	コルテックス製薬
	EPI-743	ミトコンドリア病治療薬	エジソン製薬
	メマンチン	NMDA 受容体アンタゴ ニスト	フォレスト
	NNZ-2566	トリペプチドアナログ	ノイレン製薬
	RAD001	mTOR 阻害剤	ノバルティス
	RG7314	V1a 受容体アンタゴニス ト	ホフマンロッシュ
	サプロプテ リン	フェニールアラニン水酸 化酵素活性化剤	バイオマーチン製薬
	Oralgam	ヒトイムノグロブリン	ペディアメド製薬
Ph III	オキシトシ ン	オキシトシン受容体アゴ ニスト	オプティノーズ



Ph I	オキシトシン	オキシトシン受容体アゴニスト	オプティノーズ
	サーカディン	メラトニン受容体アゴニスト	ニューレム製薬
	ルラシドン	D2、5-HT2A、5-HT7 受容体アンタゴニスト	スノビオン
	RO5028442	V1a 受容体アンタゴニスト	ホフマンロッシュ
	アルバクロフェン	GABA-B 受容体アゴニスト	シーサイド製薬

多くの薬物は既存の薬物の適応拡大であり、前述の自閉症モデルマウスの文献も多くはこれらの薬物開発のサポートと考えられる。

SSP の科学技術顧問である金沢大学の東田教授は 2007 年に自閉症モデルマウスを Nature に掲載した (Nature 446, 41, 2007)。膜タンパク質である CD38 はサイクリック ADP リボ



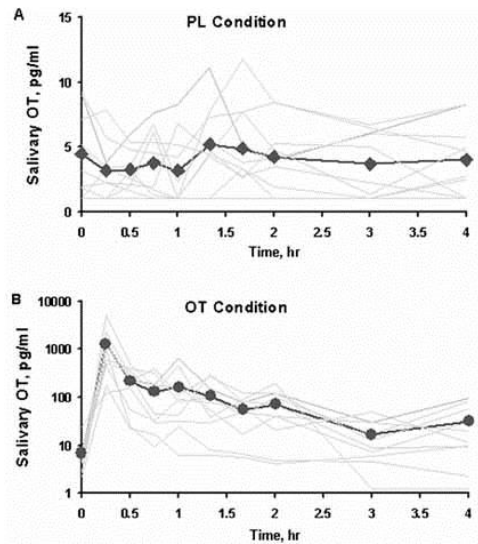
ースを細胞内で生成しリアノジン受容体の活性化を経て、オキシトシン分泌細胞の分泌を向上させるが、この CD38 のノックアウトマウスが仲間のマウスと交流する頻度が低下することを見出した。このマウスを用いてオキシトシンを腹腔内投与すると仲間のマウスに対して交流する頻度が向上した。このことはこれまでに知られていたオキシ

トシンが対人関係に関連していることを反映している自閉症モデルマウスと考えることができる。



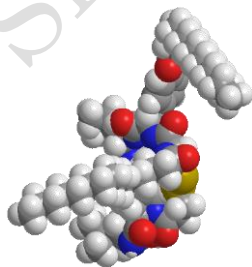
オキシトシンとは

オキシトシンは脳下垂体後葉抽出物の生理活性作用が1928年に子宮収縮作用を主とする成分（オキシトシン）と血圧上昇作用を主とする成分（バソプレッシン）に分離されたことで初めて認知された。その後、1949年に向流分配法により純品として分離され、1953年に9つのアミノ酸よりなるペプチドとして同定された。オキシトシンはオキシトシン遺伝子（OTX gene）より発現されオキシトシンキャリアータンパク質である neurophysin I を含む非活性なプレカーサータンパク質として分泌され、その後、peptidylglycine alpha-amidating monooxygenase (PAM)により加水分解を受けて、活性なオキシトシンとなる。オキシトシンは当初、その発見の経緯から乳腺や子宮といった末梢性の効果に科学的興味の重点が置かれていたが、2005年の社会実験で信頼性ゲームにより、対人関係において効果があることが示された(Kosfeld, Nature, 435, 673, 2005)。また、近年になってオキシトシンの中枢性の効果に対して特に自閉症患者において効果を示す可能性が指摘され始めている。



前述のようにオキシトシンは非常に古くに見いだされた生体内のホルモンであり、オキシトシンそのものを新薬として開発するのが一番簡便ではあるが、知的財産権の面からも非常に困難である。加えて、オキシトシンを静脈注射した場合は速やかにオキシトシナーゼにより代謝され排泄される。排泄率の半減期は6分程度であり20分で90%程度が尿中排泄される。

また、現在アメリカで用いられているオキシトシンの経鼻スプレーでは約1時間半～2時間（上図、唾液中のオキシトシン濃度、黒太線：平均、黒細線：個々）で定常状態へ戻ってしまう。現在の臨床試験の多くは、朝夕2回の投与であり、オキシトシン濃度は、日中のほとんどの時間帯が、定常状態であることを示唆している。



LOT-001

以上のようにオキシトシンそのものを治療薬として開発するにはいくつかの問題点がある。SSPの科学技術顧問である北大の周東教授はオキシトシンの欠点を改善した新規誘導体 LOT-001 を発明し、2014年7月に金沢大学と共同で特許出願を行った。LOT-001 は東田教授の動物実験モデルでオキシトシンと同様の効果が認めら



れるだけでなく、24 時間後においても効果が持続しオキシトシンの代謝・排泄の早い欠点を改善することが分かった。

最近になって、LOT-001 の純度、不純物プロファイルなどが明らかになり、化学的安定性についても担保されるようになってきたことから、臨床に向けた GMP 合成に取り掛かる準備が整った。

また、SSP はこの LOT-001 を臨床開発候補化合物として事業化を進める一方で、より効果の高い、バックアップ化合物の創製を目指している。これらのバックアップ化合物は SSP 独自の物であり知財権確保の面から有用であると考えられる。

診断キットの開発

オキシトシンは生体内ホルモンであるが簡易で迅速に定量的な評価を行うことは現在でも困難である。

また、オキシトシンの生体内濃度と ASD との関係はあると言う報告とないと言う報告があり判然としない。現在、東京大学、金沢大学、福井大学、名古屋大学の 4 大学でオキシトシンの自閉症に対する大規模臨床試験が行われているが、オキシトシンの生体内濃度およびその変化などは測定されておらず、投与したオキシトシンによって自閉症が改善したのかどうか定量的な結果を得ることは困難である。

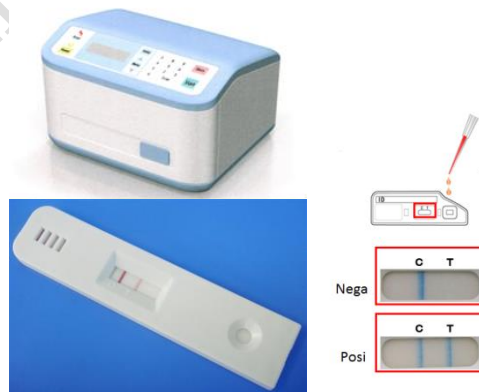
SSP では、ASD series の臨床開発を行う前に、オキシトシンの迅速・簡易測定を行う診断キットの作成を行い、ASD 患者の臨床リクルートの際にオキシトシンの濃度が低位な患者の選択を行い、治療薬の投与によってコミュニケーションの障害に対して有意に改善するかどうか定量的なデータを取得する。

現在オキシトシンの診断キットはすでにいくつか販売されているが、既存の EIA のキ

ットは競合法によって測定されていることから、生体サンプルの前処理や使用する抗体の質によってそれぞれの研究グループの測定濃度の結果が 10 倍～100 倍異なることもよく知られている。この事はそれぞれの研究グループで測定された相対値にはある程度の信頼度があるものの、臨床現場で使用するには信頼性に欠けると言える。加えて、上記の EIA 法は終夜の反応が必要となり、測定濃度を即治療に反映させることはできない。

このような問題点を克服するためにスカイシーファーマでは現在、オキシトシンに対するサンドイッチ抗体の作成を始めており、この抗体を用いて臨床現場で簡易迅速に測定できる信頼性の高い診断キットの開発を行う予定である。

サンドイッチ抗体作成の概要は以下のとおりである。

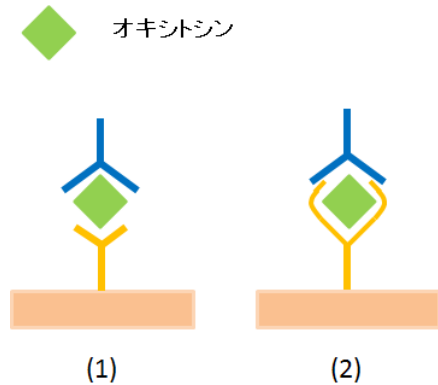




オキシトシンをハプテンとして KLH とのコンジュゲート作成を行い、免疫原として用いることで抗体を得る。得られた抗体からオキシトシンと BSA とのコンジュゲートを用いて KLH に反応しない抗体を選択する。抗体が認識しないオキシトシン部位を認識する抗体(1)あるいはオキシトシンと抗体のコンプレックスを認識する抗体(2)を取得することで、サンドイッチ抗体を得る。

得られたサンドイッチ抗体を基に診断キットの作成を行う。

診断キットは治療薬が臨床入りした場合の患者のリクルートとして用いるが臨床試験の結果より、自閉症とオキシトシン濃度との関連が強く示唆された場合にはコンパニオン診断としての利用を図る。



知的財産権の状況

基礎特許の用途に関するクレームは非常に限定されているため、今後、古典的な中枢性作用を測定する強制水泳モデル、高架式十字迷路モデルなどで用途特許出願を行う。

また、オキシトシン類似化合物の特許では基礎特許にクレームされていない化合物群を実施例とする新規物質特許の出願と同時に、用途特許、製剤特許の出願にも着手する。

事業計画

基礎特許に含まれる有効な化合物 LOT-001 の規格設定の一部を行った（純度、不純物プロファイル、化学的安定性試験）。今後パイロット合成を行い、残りの規格試験（加速度安定性試験、強熱残分、残留溶媒、溶解度試験）などに着手して、GMP 合成に移行する。

また、パイロット合成で得られた LOT-001 を強制水泳や高架式十字迷路といった古典的な薬効薬理試験に供し、基本特許でクレームされていない用途特許の拡大に努めパイプラインの充実を図る。

臨床試験の申請を行うまでの事業計画は以下の通りである。

ASD series	2016/10-12	2017/1-3	2017/4-6	2017/7-9	2017/10-12	2018/1-3
パイロット合成						
規格設定						
GMP 合成						
機構相談						
GLP 試験						
製剤設計						
申請						



動物実験 (強制水 泳、高架式 十字迷路 等)						
基礎特許 (用途特 許出願)						
誘導体合 成(周辺特 許-1)						
周辺特許 -1(物質特 許出願)						
誘導体合 成(周辺特 許-2)						
周辺特許 -2(物質特 許出願)						
誘導体合 成(周辺特 許-3)						
周辺特許 -3(物質特 許出願)						
抗体作成 (診断キ ット用)						
診断キッ ト作成						

臨床第1相試験および臨床前期第2相試験の事業計画は以下のとおりである。

ASD series	2018/4-9	2018/10-2019/3	2019/4-9	2019/10-2020/3	2020/4-9
臨床第1相試 験リクルー					



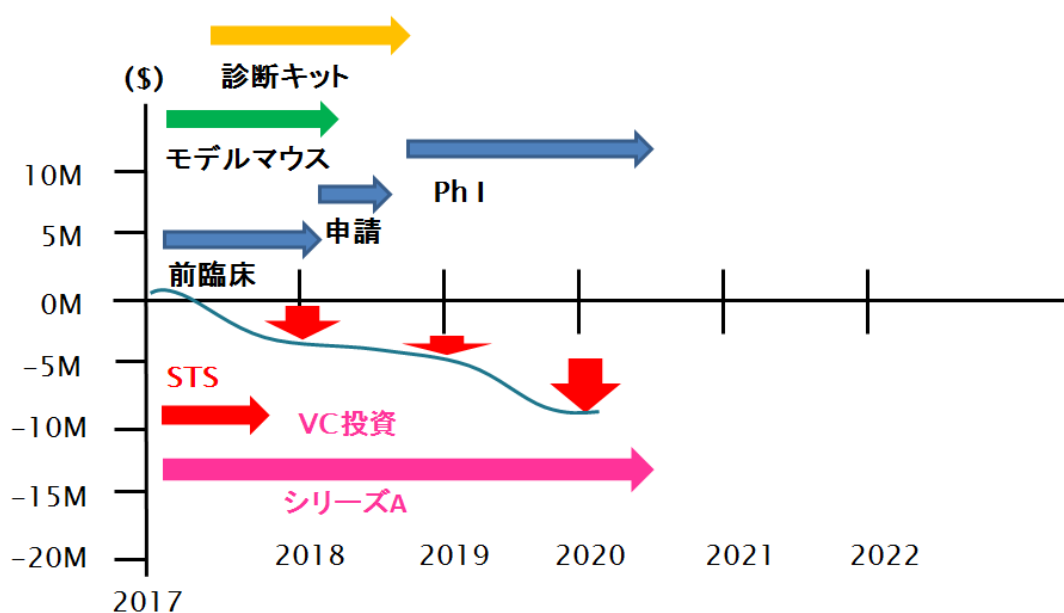
ト					
臨床第1相試験 (単回投与試験)					
臨床第1相試験 (反復投与試験)					
臨床前期第2相試験リクルート					
臨床前期第2相試験 (反復投与試験, POC取得)					

資金計画

上記の事業計画に沿ってスケジュールを組んだ場合、臨床第1相試験が終了する2019年までに必要な資金は約10億円である。

臨床第1相試験によってASD seriesの安全性についてのデータを整え、臨床前期第2相試験に進むべきかどうかの判断をする。

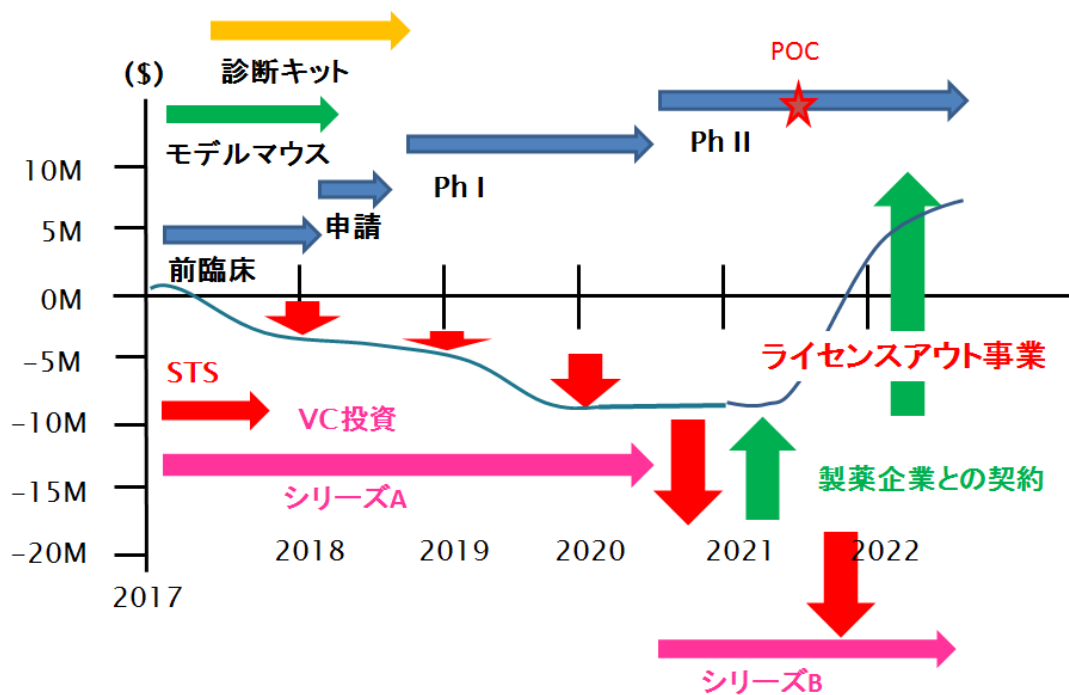
損益スケジュール(臨床第1相まで)





臨床前期第 2 相試験に進むことが判断できた場合、製薬企業との契約交渉に入る。製薬企業との交渉が成立した場合、契約内容は Upfront fee として 10 億円、臨床前期第 2 相試験に必要な資金 10 億円およびその後の Milestone、Royalty となる。これらの資金提供の対価として First refusal rights および全世界での独占的販売実施権許諾が想定される（製造権は SSP で保持）。製薬企業との交渉が難航し、単独で POC 取得まで必要となった場合必要な資金は約 20 億円と見込まれる。

損益スケジュール(臨床第2相まで)



エグジットプラン

ASD series の開発・事業化で契約が成立した場合、上記の Milestone、Royalty によるライセンスアウト事業が成立し株式上場が可能となる。臨床前期第 2 相試験での POC が得られないもしくは満足いく契約が締結できない場合、事業・会社の売却が考えられる。