

令和3年12月13日	発表者 塩原 彩音
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> , 2021 , in press.	
【Title】 Discovery and Preclinical Characterization of BIIB091, a Reversible, Selective BTK Inhibitor for the Treatment of Multiple Sclerosis	
【Affiliation & Authors】 Research & Development, Biogen Hopkins B. T., Bame E., Bajrami B., <i>et al.</i>	
【Abstract】 多発性硬化症 (MS) は、炎症、脱髄、軸索損傷を特徴とする中枢神経系の慢性自己免疫性神経変性疾患である。MS の初期段階では、炎症が病気の進行の主要因となっているため、安全性に優れた有効性の高い治療法の開発が求められている。本論文では、安全でより有効性が高い新規化合物の合成を検討した。先行研究より筆者らが見出した BIIB68 をリード化合物として、BTK および全血での pBTK に対する阻害活性が強力な化合物 23 を見出した。しかし、酸性条件で azetidine 部分が分解した。そこで、azetidine 部分を 5 員環の複素環構造に変換したところ、酸性条件で分解せずに活性が向上した。次に 7 員環部分にアミンの導入を検討したところ、強力な活性を示し、キノーム選択性のある化合物 51 を見出した。TI-2 (T-independent Type 2) 抗原の NP-Ficoll を免疫したマウスを用いて BTK 依存性 B 細胞活性化を評価したところ、濃度依存的な NP IgM 抗体価の低下が見られた。また、マウスに化合物 51 を 1 日 2 回 10 日間経口投与した結果、用量依存的に pBTK を阻害した。さらに、in vitro における毒性試験の結果、Ames 試験では低い遺伝毒性を示した。また、肝毒性は Hepregen assay で陰性であった。さらに、in vivo における毒性試験の結果、化合物 51 を rat に 1 日 1 回経口投与で 500 mg/kg の用量を投与しても、体重や臨床症状、肉眼的病理等の有害作用を示さなかった。cynomolgus monkey に対しても rat と同様な毒性試験の結果、250 mg/kg の用量で毒性を示さず、安全であると確認された。現在、BIIB091 は多発性硬化症の患者を対象とした第 I 相臨床試験が実施されている。	