



## Press Release

報道関係者各位

2018年12月10日  
Poxel SA

### **Poxel社、NASH治療の候補化合物において 有望なデータを提示、PXL065のフェーズ1a試験パート2を開始**

- 非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）は、アンメットメディカルニーズの高い疾患原因不明の代謝性疾患
- 米国肝臓病学会にて、PXL770は食事性肥満・非アルコール性脂肪性肝炎モデル（DIO-NASH）で、AMPKの直接的活性化により脂肪組織および肝臓の両方に有益な効果を示す
- PXL065は過去のデータからNASH治療における良好なプロファイルを示唆

2型糖尿病および非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を含む代謝性疾患の革新的な治療薬の研究開発に取り組んでいるバイオ医薬品企業 POXEL SA（本社：フランスリヨン、CEO：Thomas Kuhn、以下「Poxel 社」）は、NASH 治療において有望なデータを示している独自かつ補完的作用機序を有する候補化合物である PXL770 および PXL065（旧称 DRX-065：DeuteRx LLC 社より取得）について、2018 年米国肝臓病学会（AASLD）にてポスター発表を致しましたのでお知らせします。さらに、PXL065（重水素安定化 R-ピオグリタゾン）のフェーズ 1a 試験のパート 2 を開始したことを発表します。このフェーズ 1a 試験の第 2 部では、各群に健常人被験者を 6 例登録し、主要目的として安全性及び忍容性を、また副次目的として用量反応性を評価します。

2018 年米国肝臓病学会（AASLD）の当社最初のポスター発表で、食事性肥満・非アルコール性脂肪性肝炎（DIO-NASH）モデルにおいて、アデノシナーゼ活性化プロテインキナーゼ（AMPK）を直接的に活性化することにより、PXL770 が非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）に關与する重要な 2 つの経路である脂肪組織中の脂肪分解および肝臓における脂質新生に有益な効果をもたらすことを示しました。

「AMPK は脂肪肝、肝炎および肝線維化に作用する重要なターゲットです」と、当社の研究開発薬理部門のシニアバイスプレジデントである Sophie Bozec PhD は述べています。さらに、「前臨床試験の DIO-NASH モデルにおける肯定的な作用機序および有効性の結果が支持するように、脂肪組織から、また肝臓の内因性合成から生じた遊離脂肪酸の肝臓内の蓄積から始まる、脂肪肝、肝炎および肝線維化など、潜在的な NASH の根本原因を治療するにあたり、PXL770 は独自の地位を築くと信じています」とも述べています。

Poxel 社は現在、PXL065 のフェーズ 1a 試験のパート 2 を開始しています。本試験のパート 1 については、既に 2018 年 AASLD 学会のポスターセッションで発表されました。このパート1試験では、22 例の健常人被験者に 22.5 mg の PXL065 または 45 mg のアクトス®\*を単回経口投与しました。PXL065 は有害事象もなく、安全で良好な忍容性を示しました。薬物動態（PK）の結果に基づくモデル解析により、用量 15 mg の PXL065 によって、親化合物であるピオグリタゾン（アクトス®）の 45 mg と同程度の R-ピオグリタゾンの曝露量が示されると予測されました。このことは、体重増加お



よび体液貯留の減少を含めて、安全性プロファイルは向上しながら、同様な有効性を示唆しています。

また、当社 CEO の Thomas Kuhn は、「NAFLD および NASH の発症および進行に寄与する潜在的な病態生理学的メカニズムは極めて複雑なため、異なるターゲットに作用する新たな治療薬の開発が必要とされています。PXL065 によるミトコンドリアピルビン酸輸送体 (MPC) の阻害や、PXL770 によるアデノシンーリン酸活性化プロテインキナーゼ (AMPK) の直接的活性化など、関連するさまざまな経路に対応することで、NASH 治療におけるより大きな成功が得られるのです」と述べています。さらに、「2019 年には、NASH 治療の両開発プログラムが概念実証試験にまで推し進められることを期待しています」とも述べています。

### 米国肝臓病学会ポスター発表について

ポスター発表による標題「PXL770, a New Direct AMP Kinase Activator, Acting on the Adipose Tissue and the Liver, Demonstrates Promising Effects for Treatment of Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH 治療における脂肪組織および肝臓に作用する新規 AMP キナーゼ直接的活性化剤 PXL770 の有望な効果)」および「Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of PXL065, the Stabilized, R-Stereoisomer of Pioglitazone: A Mitochondrial Function Modulator for Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) without the PPAR $\gamma$  Agonism and Related Side Effects (ピオグリタゾンの安定化 R-立体異性体である PXL065 の安全性、忍容性および薬物動態: PPAR $\gamma$  受容体活性化および関連副作用のない、NASH におけるミトコンドリア機能改善薬)」の内容は、当社ウェブサイトの“Posters”または以下のリンクから閲覧できます。[http://www.poxelpharma.com/en\\_us/product-pipeline/posters](http://www.poxelpharma.com/en_us/product-pipeline/posters)

### NASH について

非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は、疾患の原因が明らかでない代謝性疾患であり、世界中で急速に増加しています。NASH は、肝臓に脂肪が蓄積し、これにより肝臓に炎症や線維症が生じるという特徴があります。NASH は、長期間、無症状であることがありますが、重度の肝障害や肝線維症に進展し、最終的には肝不全および／または肝臓の発症に至る可能性があります。

NASH の典型的な危険因子は、肥満、血中脂質 (コレステロールや中性脂肪など) 濃度の上昇および糖尿病です。現在、NASH に対する治癒的治療法や特異的治療法はありません。

### PXL770 について

PXL770 は、アデノシンーリン酸活性化プロテインキナーゼ (AMPK) の革新的な直接的アクチベーターです。AMPK は、脂質代謝制御、グルコース恒常性維持および炎症抑制への複数の代謝経路の中心的な調整因子です。この中心的な調整因子の役割に基づき、AMPK を標的とすることによって、NASH などの肝臓に影響を及ぼす疾患を含む慢性代謝性疾患を対象として、幅広い適応症の取得を目指す機会が与えられます<sup>1</sup>。

### PXL065 について

PXL065 (旧 DRX-065) は、DeuteRx LLC 社が開発した重水素安定化 R-ピオグリタゾンです。ピオグリタゾンは NASH を対象として最も広範に研究されている薬剤であり、フェーズ 4 試験で「線維症悪化のない NASH 消失」が認められました<sup>2</sup>。ピオグリタゾンは、米国肝臓学会 (AASLD) および欧州肝臓学会 (EASL) の診療ガイドラインにおいて、生検により確定診断された NASH の患者さんに対する唯一の推奨薬です<sup>3</sup>。しかしながら、体重増加、骨折および体液貯留を含む、PPAR $\gamma$  の活性化に伴う副作用の発現のため、NASH に対するピオグリタゾンの使用は限定されたものとなっています。

ピオグリタゾンは、2 つの鏡像体 (立体異性体) が 1:1 の割合で混合された、生体内 (in vivo) で相互変換する化合物です。DeuteRx 社は、重水素を用いてそれぞれの立体異性体を安定化させ、それぞれの立体異性体について根本的に異なる薬理学的特性を明らかにしています。生体内 (in



vitro) 試験では、PXL065 は MPC を阻害することが示されています。前臨床モデルにおいて、PXL065 は、ピオグリタゾンに関連して抗炎症活性および NASH に対する有効性を示しており、S-立体異性体に関連した副作用である体重増加や体液貯留は、ほとんどあるいはまったく生じていません。これまでに得られた前臨床およびフェーズ 1 の結果に基づき、PXL065 は NASH に対して、ピオグリタゾンと比較してより優れた治療プロファイルを示すことが期待されています。

### Poxel SA について

Poxel SA (Poxel 社) は、2 型糖尿病および非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を含む代謝性疾患を対象とした医薬品の研究開発に注力し、開発パイプラインの拡大を進めています。ミトコンドリア機能障害をターゲットとした革新的主力製品である Imeglimin については、米国、欧州、および日本でフェーズ 2 試験を完了しています。さらに現在日本において、当社は提携する大日本住友製薬と共同で、2 型糖尿病の治療を対象としたフェーズ 3 の TIMES 試験 (Trials of IMeglimin for Efficacy and Safety) を実施中です。米国および欧州など、大日本住友製薬との提携地域である日本、アジア各国以外の国々では、当社と提携する Roivant Sciences 社が Imeglimin の開発・販売を担当することになっています。当社の第二の主力製品である PXL770 は、アデノシンリン酸活性化プロテインキナーゼ (AMPK) の革新的な直接的アクチベーターで、NASH 治療を対象として現在フェーズ 2a の PoC (Proof of Concept) プログラムに進んでいます。また PXL770 は他の代謝性疾患の治療にも対応できる可能性があります。ミトコンドリアピルビン酸担体 (MPC) である PXL065 (重水素安定化 R-ピオグリタゾン) は、現在フェーズ 1 試験実施中であり、NASH 治療に向け開発が進んでいます。Poxel には、その他にも代謝性疾患、特殊疾患および希少疾患の重水素化薬剤候補を含む、初期段階にある開発プログラムも有しています。当社は今後も戦略提携やパイプラインの開発により、さらなる成長を目指します。詳細については、[www.poxelpharma.com](http://www.poxelpharma.com) をご覧下さい。

\*アクトス®はピオグリタゾンの商品名であり、Takeda Chemical Industries, Ltd の登録商標です。

1. Source: Smith B. K et al., (2016) Am J Physiol Endocrinol Metab 311, E730 – E740
2. Cusi, et al., Ann Intern Med. 2016, 165(5), 305-315)
3. J Hepatol. 2016, 64(6),1388-402; Hepatology 2018, 67, 328-357

以上

本件に関するお問い合わせ先

Poxel SA (PR/IR)

担当: Jonae R. Barnes, IR・PRシニアバイスプレジデント

[jonae.barnes@poxelpharma.com](mailto:jonae.barnes@poxelpharma.com)

TEL: +1 617 818 2985 (米国)

日本における広報窓口

株式会社コスモ・ピーアール

担当: 藤崎

[poxel@cosmopr.co.jp](mailto:poxel@cosmopr.co.jp)

TEL: 03-5561-2915