

難治性がんに対する革新的代謝阻害薬の原薬製造

24-S2-02

株式会社アンチキャンサーテクノロジズ
最高科学責任者：中山 敬一
<https://anticancer.jp/>



ビジョン

- 小細胞肺癌（SCLC）を始めとする難治性がんに対して、優れた薬効を示し、かつ、低毒性の新規抗がん剤の開発を目指す。
- 標準治療での治癒が困難な難治がん、再発がんに対する既存の治療法としてシスプラチン等のプラチナ系抗がん剤を用いた薬物療法が選択されることが多いが、強い毒性や耐性の出現などの課題は未だに多い。申請者らが開発を進めているシーズ化合物（ACT-001）は、マウス動物モデルでの評価結果から、毒性が非常に軽微でありながら、現行の標準治療薬であるシスプラチンよりも強い腫瘍移行性と殺細胞効果を示し、シスプラチン抵抗性のがんに対しても強い薬効を発揮することが基礎データとして示された。
- ACT-001の抗がん剤としての開発により、難治・再発がんをはじめとする新たな抗悪性腫瘍に対する治療の展開が期待される。

市場性

- 基礎研究の成果より、全世界で毎年33万人以上が新規に発症する SCLC という予後不良の悪性腫瘍に対する治療薬として開発を始め、標準治療薬であるシスプラチン等のプラチナ系抗がん剤（2030年の全世界の市場規模予測は3,000億円超）を置き換える可能性を試みる。
- 基礎データからは、SCLCにとどまらず、消化管系のがんを除く様々ながんに対する有効性が見込まれる。対象がんの潜在的な新規患者数は毎年全世界で200万人以上であり、プラチナ系に限定しない薬物療法全体の市場規模は2030年には57兆円規模となることが予想される。
- ACT-001は既存薬・競合薬と比較して毒性が低い可能性が高く、優れた薬効がみられている。他の治療薬との併用療法の開発も期待される。

新規性・優位性

- われわれは、*de novo* プリン核酸合成経路の律速酵素であるホスホリボシルピロホスフェートアミドトランスフェラーゼ（PPAT）が小細胞肺癌の悪性進化に必須の因子であることを世界で初めて明らかにした（*Nat. Commun.*, 11: 1320, 2020）。
- SCLC由来細胞株移植マウスモデルによる評価の結果、顕著な毒性は観察されず、シスプラチンに比べ抗腫瘍効果を示した。
- 本シーズの開発により、細胞周期の全フェーズに網羅的に作用する新たな抗がん剤治療が実現され、併用・置換えにより標準治療薬を持つデメリット（強毒性・がん腫選択性等）の解決・低減が期待される。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

製薬企業・CMO/CDMO/CRO/ベンチャーキャピタル

【連携に期待する事】

知財戦略の立案、治験薬製造、非臨床試験の実施、臨床試験の実施、資金拠出

研究概要

Key Words: #低分子化合物、#代謝系

【背景】

- ① 代謝酵素の網羅的（～1,000種類）な発現量の絶対定量法を開発（iMPAQT システム）し、がん細胞と正常細胞間での発現量が最も異なる酵素としてPPATを同定した。
- ② 並行してがん患者（～12,000人）における代謝酵素発現量と予後の相関をメタアナリシス手法で解析し、最も相関が強い代謝酵素としてPPATを同定した。
- ③ さらに様々な代謝酵素をノックダウンし、最もがん細胞の増殖能に影響を与える遺伝子としてPPATを見出した。

※これら3つの独立したエビデンスで、がん治療の標的としてPPATを見いだした。
Matsumoto, et al. (2017) *Nat. Methods* 165: 2022-2028.
Kodama, et al. (2020) *Nat. Commun.* 165: 2022-2028.

【薬剤の開発】

ハイスループットスクリーニングにより PPAT の酵素活性を阻害する低分子化合物を約32万化合物から660個を選び、高次評価を経てリード化合物（ACT-001）を見出した。

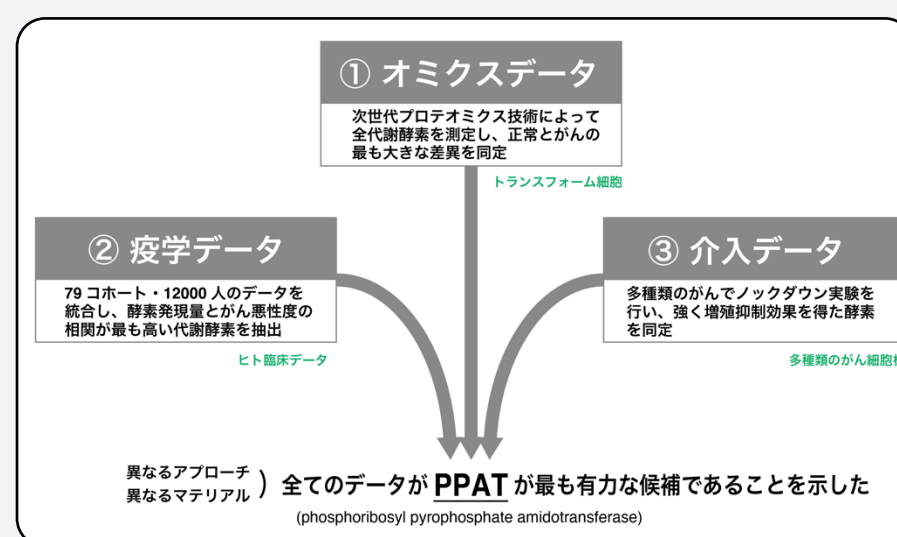
ACT-001は以下のような特徴がある。

1. 物性：標的タンパク質（PPAT）に共有結合するコバレント化合物である。
2. 毒性：マウスに高用量（50～100 mg/kg/day）で投与してもほぼ毒性がない。
3. 動態：経口投与も可能で、長い血中半減期を示し、腫瘍移行性が優れている。
4. 薬効：標準治療薬（シスプラチン）と比しても強い腫瘍抑制効果を示し、シスプラチン抵抗性のSCLC由来細胞株に対しても強い薬効を発揮する（右図）。

【本研究課題の目標】

PPAT 阻害薬の非臨床試験（GLP基準毒性試験：GLP-tox 等）および第I相臨床試験（Phase I：PI）に向けた原薬製造を行う。

（①製造プロセス開発、②非臨床試験用原薬製造、③PI用GMP製造、④製剤処方開発、⑤PI用GMP製剤化、の5項目）



マウスに移植した腫瘍病変への効果

対照群

ACT-001
(50mg/kg)

