

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：難治性固形がんにも有効な新規抗がん剤の実用化研究
2. 研究開発代表者： 益谷 美都子 （当該年度3月31日時点の所属）国立研究開発法人 国立がん研究センター 研究所（国立大学法人 長崎大学）
3. 研究開発の成果

(1) 新規抗がん剤の構造最適化による臨床開発化合物の取得

臨床開発化合物の取得 臨床開発化合物の絞り込みを行い、物性、がん細胞に対する増殖抑制活性、細胞内阻害評価から臨床開発化合物として MO2455 を決定した。Bioavailability の改善のため、合成ルートと剤形の検討による溶解性の改善を外部 CRO を活用して行った。原薬スケールアップ製造 (CMC) 研究と非臨床試験のために MO2455 製剤の委託合成を行った。結晶形のコントロールを含め、CMC 研究を進め、GMP による原薬合成に向けて改善を得た。

バックアップ化合物の合成展開と生物活性の評価

リード化合物 MO2282 の誘導体として、物性の改善と活性の向上を両立させるために構造最適化を行い、標的分子に対する阻害活性、細胞内阻害効果を評価した。

非臨床 POC と安全性評価試験 臨床開発化合物 MO2455 について溶解性を改善した製剤系でマウス xenograft モデルでの抗腫瘍効果を確認した。また、ラットでの non-GLP レベルでの毒性プロファイル評価のため、溶解型及び乳化型の 2 製剤について尾静注での単回及び一週間反復投与試験を委託して施行し毒性プロファイルの data を取得した。

(2) 薬力学的マーカー・薬物動態マーカー測定系の最適化、コンパニオン診断薬の開発に向けた薬効予測マーカー遺伝子の同定と評価

新規効果予測バイオマーカー候補を包括的検索系で単離し評価を進めた。標的分子阻害に対する一つの合成致死候補分子について作用機構、xenograft モデルでの抗腫瘍効果の確認を行った。また、アポトーシス誘導に関与し、がんで発現異常が報告されている遺伝子を薬効予測マーカー候補分子として見出した。また、臨床開発化合物に対する高感受性株について、作用機作の研究を進めた。

薬力学的マーカー・薬物動態マーカー測定系の最適化

標的酵素分子が関与する代謝物の測定が薬力学的作用の測定に有効であることが示唆された。また、外部 CRO に委託して、薬物動態のモニタリングのために MO2455 の未代謝体を LC/MS で評価する系を検証した。