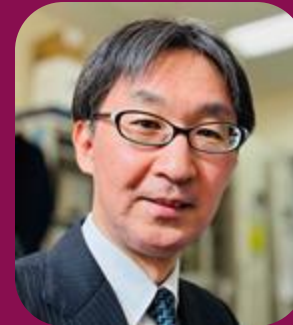


抗悪性腫瘍薬RK-582の実用化を目指すスタートアップの設立

S1-225102

がん研究会がん化学療法センター
部長：清宮 啓之



ビジョン

- 切除不能進行・再発大腸がんに対する治療薬の開発を目指す。
- 現行の後方ライン治療薬の奏効割合は僅か1~4%程度である。独自に開発したタンキラーゼ阻害剤RK-582は、大腸がんの重要な標的分子でありながらも難攻不落であったβ-カテニンを分解に導くことで、これらに替わる治療薬となる。
- β-カテニンは免疫逃避にも寄与するため、本シーズは免疫チェックポイント阻害剤の効果増強・耐性克服にも有効であると期待される。この場合、対象がん種は副腎・膀胱・食道・腎・結腸・胃がん、悪性黒色腫、肉腫等にまで拡大される。

市場性

- 大腸がんの薬物療法は選択肢が比較的多いものの、いずれも効果は限定的で、主要ドライバーであるβ-カテニンを抑えるものはない。
- 本シーズの効果期待される「短鎖型APC変異」タイプは大腸がんの約23%で、国内では新規患者が1万人/年、売上は180~200億円/年の規模を推定。グローバルには日欧米に中国を加えると年間12万人前後と想定される。併用療法ではさらに市場規模が拡大。
- 競合開発品としては最近、韓国ST Pharm社がbasroparib/STP1002のFIH治験を完了している。

新規性・優位性

- Undruggableであったβ-カテニンを分解に導く。
- 効果予測バイオマーカーとして短鎖型APC変異・β-カテニンの蓄積、除外基準としてPIK3CA/CTNNB1変異。抗EGFR抗体不応のKRAS/BRAF変異大腸がんの増殖も抑制。
- CBP/β-カテニン阻害剤と比較すると、β-カテニンを分解させるのみならず、YAP経路なども阻害して制がん効果を発揮することが期待される。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

製薬企業・CMO/CDMO/CRO/SMO・ベンチャーキャピタル

【連携に期待する事】

スタートアップ支援、単剤第II相・併用第Ib/II相治験のデザイン・実施、併用薬の供給、治験薬の追加製造、薬事・規制当局対応

研究概要

Key Words: #低分子化合物, #バイオマーカー, #免疫応答, #遺伝子変異, #プロジェクトマネジメント

【研究計画】

- 併用治療薬としての非臨床POC：我々はマウスモデルにおいて、RK-582と免疫チェックポイント阻害剤の相乗的制がん効果を確認している。本研究では非臨床レベルで併用療法のプロトコルを最適化し、作用機序の解明を目指す。
- 単剤第II相・併用第Ib/II相治験の立案（将来計画を含む）：進行中のFIH治験の結果から効果予測バイオマーカーの妥当性を別途検証し、単剤第II相の治験計画を立案する。免疫チェックポイント阻害剤や小分子薬剤との併用も想定し、大腸がん以外のがん種についても検討する。

【事業計画】

- スタートアップを設立して独占実施許諾契約を締結、製薬企業とのアライアンスに向けた活動を開始する。
- ベンチャーキャピタルから資金調達し、第II相治験へと展開する。単剤としての有効性が必ずしも高くないと判断された場合においても、非臨床の知見をもとに併用療法の第Ib/II相試験をデザインする。

Primary concept

アキシンのポリ(ADP-リボシル)化・分解 → β-カテニンの蓄積

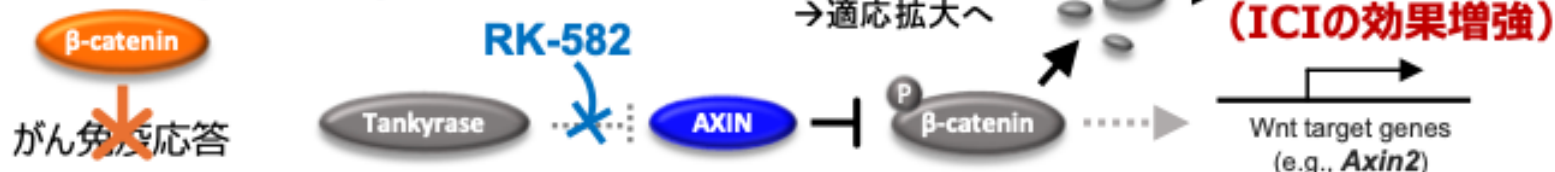


タンキラーゼ阻害剤 アキシンの蓄積 → β-カテニンの分解

Wntシグナルの遮断による大腸がんの治療

Secondary concept

ICI併用療法の最適化・機序解明 → 適応拡大へ



【関連文献】Chen, Mashima et al. (2024) Brit J Cancer 130: 151-162; Shirai et al. (2020) J Med Chem 63: 4183-4204; Seimiya et al. (2005) Cancer Cell 7: 25-37

【知財情報】JP6923138B2, US11414429, EP3480198B1, AU2017288755B2, CN110023315, KR10-2373624, IN406335, CA3029305, NZ749946

Drug

Primary conceptに基づき
単剤FIH治験を開始。

#17 True-hit
#7107 Lead
#7268 Advanced leads
#7340

RK-582 開発化合物

In vitro IC50 (nM)
Tankyrase 1: 36.1 PARP 1: 18,200
Tankyrase 2: 39.2 PARP 2: 1,240
PARP 10: 8,100