

# 米国製薬業界週報

## がんの弱点を突き、がん治療に革新を起こす 精密医療の開発に挑むテセレート・バイオ

目次	
<b>インタビュー</b>	<b>P2</b>
合成致死アプローチを採用し、難治性がん精密医療の可能性を切り開く	
<b>行政関連ニュース</b>	<b>P4-5</b>
リキディアのユトレピア、完全承認を獲得	
HHS、モデルナへのmRNAワクチン開発支援を打ち切り	
FDA、イートンのキンディヴィを承認	
<b>製薬企業ニュース</b>	<b>P6-7</b>
独メルク、ピミコチニブの良好な試験結果を発表	
ジュリ、上海エピマブからT細胞エンゲージャー候補を獲得	
イーライリリー、サイトワンを買収	
<b>バイオテクニュース</b>	<b>P8</b>
バイオジェン、シティ・セラピューティクスと提携	
<b>研究ニュース</b>	<b>P8</b>
APOE遺伝子型の違いが脳内免疫細胞に与える影響を解明	

多くの遺伝子変異が関与するがん細胞は、独自の生存戦略によって並外れた生命力を保ち、生き延びている。近年、こうした遺伝子変異を「弱点」として突く新たな治療戦略として、「合成致死性 (Synthetic Lethality)」が注目されている。

オランダのバイオテク企業、テセレート・バイオ (Tessellate Bio、以下テセレート) は、この概念を応用し、これまで標的化が困難だった遺伝子異常に挑む精密医療の開発に取り組んでおり、難治性がんに対する新たな可能性を切り開いている。

### 合成致死とは

合成致死とは、どちらか一方の遺伝子機能が失われても細胞は生き延びられるが、2つの遺伝子に同時に機能喪失型の変異が起きると、細胞が死に至る現象を指す。がん細胞には何らかの遺伝子異常があることが多いため、その「合成致死の相手」となる遺伝子の働きを薬剤で阻害できれば、正常な細胞に影響を与えず、がん細胞だけを選択的に死滅させることができる。このアプローチは副作用が少なく、より精密ながん治療法として期待されている。

### PARP阻害剤と従来のアプローチ

合成致死の仕組みに基づく創薬の代表例が、BRCA変異を有するがんに対するポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ (PARP) 阻害剤だ。BRCA1/2遺伝子の変異によりDNA損傷の相同組み換え修復 (HRR) が正常に機能しない細胞では、別のDNA修復酵素であるPARPを阻害すると、DNA損傷を修復できなくなり、細胞死に至る。

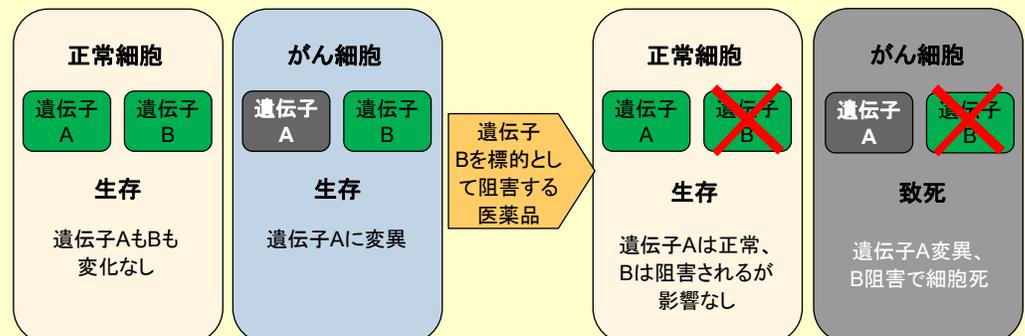
PARP阻害剤は、BRCA変異を有する乳がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がんなどの治療で効果を示し、合成致死の仕組みを活用したがん治療戦略の有効性を実証してきた。しかし、DNA損傷修復に重要なHRR経路が機能していないがんは、全体の約15%にとどまり、その適用範囲は限られている。

### 未開拓領域への挑戦

テセレートは、従来の合成致死戦略では対処が難しかった、残り85%のがんに着目している。従来のアプローチが、「がん細胞における特定の遺伝子機能の喪失 (例、BRCA変異によるDNA修復不全)」に基づき、合成致死を誘導するものであったのに対し、テセレートは「がん細胞が生存のために代替的に依存している仕組み」に注目することで、新たな標的を見出している。

### 正常細胞に影響を与えない合成致死アプローチ

出典: テセレート資料を基にMSA作成



本週報に関するご意見・特集記事へのリクエストなどをお寄せ下さい。

MSAパートナーズは、日米間のコミュニケーションを目指す日本の製薬業界を、市場調査・リサーチ・コンサルティングなどあらゆる面からサポートします。

**MSA**  
partners  
NEW YORK・TOKYO

具体的な標的としては、テロメアの代替的延長機構 (ALT) やユビキチン分解系などの経路が挙げられる。

ALTとは、テロメラーゼを用いずにテロメアの長さを維持する仕組みで、肉腫や膠芽腫などの一部のがんで認められる。これらのがんはいずれも予後が悪く、有効な治療選択肢が少ない。

テセレートは2020年の創業当初から、ALT陽性がんを識別するためのコンパニオン診断薬と、ALTに関与するファンconi貧血補完群M (FANCM) 複合体を標的とした低分子阻害剤の開発に取り組んでおり、現在は発見段階にある。FANCM複合体はALTにおける複製ストレスを抑制する働きを持ち、その阻害はDNA損傷や複製ストレスを誘導し、がん細胞死を引き起こすことが示唆されている。

テセレートは4月、このプログラムを高く評価したベーリンガーインゲルハイム (Boehringer Ingelheim) と提

携契約を結んだ。この取引はマイルストーン金やロイヤルティを含め、総額5億ユーロ (約5億7,000万ドル) 以上の規模になる可能性がある。

### LoFプログラムとその先へ

テセレートは、機能喪失 (Loss of Function, LoF) に着目した治療薬開発も進めており、その1つがユビキチン分解系への依存性を標的とするプログラムである。

このプログラムは、腫瘍抑制遺伝子のレチノブラストーマ1 (RB1) を欠損したがんに焦点を置いている。RB1は細胞増殖やDNA損傷応答、細胞周期、アポトーシスなど、がんに関わる複数の経路を制御しており、その欠損は小細胞肺癌やトリプルネガティブ乳がんなどの難治性固形がんを頻繁に認められる。

RB1が欠損したがん細胞では、E3ユビキチンリガーゼのSKP2が、がん細胞の生存にとって脆弱性となる合成

致死の標的となる。SKP2は本来、細胞周期を制御するタンパク質P27やP21を分解する働きを持ち、通常はRB1がその分解を抑制している。しかし、RB1が失われるとP27の分解が進み、細胞増殖が制御不能となる。

SKP2はこれまで創薬困難な標的とされてきたが、テセレートは分子動力学シミュレーションを活用し、動的な構造変化の中で一時的に現れる薬剤結合ポケットを特定。それに結合する低分子化合物を同定し、P27の分解を阻止することで細胞周期を停止させ、RB1欠損細胞を選択的にアポトーシスへ導くことに成功している。

合成致死に着目した創薬アプローチは、がん細胞が生存のために依存する代替経路にも焦点を当てることで、新たな治療の可能性を広げつつある。テセレートのような企業の挑戦が、これまで治療法が限られていた難治性がんに対する新たな突破口になるかもしれない。◆

## インタビュー

### 合成致死アプローチを採用し、難治性がん精密医療の可能性を切り開く

テセレート・バイオ CEO アンドレ・ブラウカット博士

オランダに本社を置き、英国のステイブニッジに研究開発拠点を持つテセレート・バイオ (Tessellate Bio、以下テセレート) は、がん細胞の合成致死性に着目した精密医療の開発に取り組むバイオテック企業である。同社は、検証済みの新しいがん治療標的に対する有効な低分子医薬品の創出と、コンパニオン診断薬の開発を並行して進めるという包括的な開発戦略を展開している。CEOのアンドレ・ブラウカット博士に、研究開発中のプログラムや提携戦略について聞いた。

——テセレート設立の背景を教えてください。

**ブラウカット** 当社は2020年、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のパンデミック初期に設立されました。オーストラリアのシドニーに拠点

を置くヒルダ・ピケット博士と、ポルトガルのリスボンを拠点とするクラウス・アザリン博士という、共同創業者2人の研究成果を基盤としています。彼らは、テロメア維持機構を (がん細胞の生存に) 利用する特定のがんにおいて、合成致死を引き起こす標的を発見しました。

テロメアは染色体の末端にあり、細胞分裂のたびに短くなります。一定の長さまで短縮すると、細胞は分裂を停止し、死または老化に至ります。がん細胞は、無限に増殖を続けるために、この限界を克服する必要があります。

がん細胞が (テロメアを維持するために) 利用する仕組みは2つあります。1つは、テロメアを延長する酵素であるテロメラーゼを再活性化する経路です。これを阻害する方法については、30年以上に渡り熱心に研究が行われてきたものの、承認された

テロメラーゼ阻害剤は1剤だけです。

当社は、がん細胞が利用するもう一方の経路である「テロメアの代替的延長機構 (ALT)」と呼ばれる制御機構に着目しました。この機構は相同組み換えに依存しており、ALTを使うがん細胞は、過剰な複製ストレスやDNA損傷応答を制御するという代償を払っています。

アザリン博士とピケット博士が特定した標的は、(Y字型構造を持つ)「テロメア複製フォーク」で発生する複製ストレスとDNA損傷応答シグナルを特異的に制御します。この標的を遺伝的手法により阻害すると、ALTを利用するがん細胞が特異的に死滅することを私たちは実証しました。最近では、自社開発の低分子化合物を使って同様の効果を確認しています。

現在当社は、バイオジェネレーション・ベンチャーズ (BioGeneration

Ventures) とフォルビオン (Forbion) というオランダのベンチャーキャピタル2社から支援を受けており、科学的根拠はあるものの創薬が困難な標的を対象に、実用化を目指した医薬品の開発を進めています。

### ——RB1機能喪失(LoF)腫瘍に対するSKP2を標的とする治療戦略について教えてください。

**ブラウカット** RB1は腫瘍抑制遺伝子であり、全てのがんの約7%でその機能が失われています。例えば、小細胞肺癌ではほぼすべての患者で、トリプルネガティブ乳がんでは約40%の患者でRB1喪失が認められます。

当社が提携している学術研究機関の1つが、SKP2とRB1喪失との合成致死関係を新たに明らかにしました。SKP2は、E3ユビキチンリガーゼファミリーに属するタンパク質で、ユビキチン残基をタンパク質に付加し、分解を促進します。SKP2は特に、細胞周期を制御する内因性阻害因子のP27やP21を分解する役割を担っています。

通常、P27のユビキチン化はRB1により抑えられていますが、RB1が失われるとこの制御が失われ、P27がSKP2によって分解されやすくなり、細胞増殖が制御不能になります。

SKP2は長年、創薬困難な標的とされてきましたが、当社では最先端の分子動力学シミュレーションを活用して、この課題に再挑戦しました。そして、従来の静的な結晶構造の解析では捉えられなかった、細胞内の動的環境の中で一時的に現れる「薬剤結合ポケット」を発見しました。

当社は、この隠れたポケットに結合可能な化合物をハイスループットスクリーニングで特定し、それがP27のユビキチン化と分解を阻止することを確認しました。その結果、細胞内にP27が蓄積し、細胞周期が停止、RB1欠損細胞においてアポトーシスが誘導されます。

このように、当社の経験豊富な創薬チームが最新技術を駆使すること

で、これまで不可能とされてきた標的を攻略することに成功したのです。



アンドレ・ブラウカット博士

### ——ALTプログラムの目標を教えてください。最近のベーリンガーインゲルハイム(Boehringer Ingelheim)との提携は、その目標達成にどのように貢献するのでしょうか？

**ブラウカット** 私たちの目標は、開発中の化合物をできるだけ早く臨床現場に届け、満たされない医療ニーズに応えることです。そのために、ベーリンガーインゲルハイムと提携しました。

ALTは、がん全体の約10~15%で使われている機構ですが、その使用頻度はがんの種類によって異なります。例えば、肉腫や一部の脳腫瘍では50%以上がALT機構を用いています。一方、大腸がん、肺がん、乳がんなどでは5~10%、あるいはそれ以下にとどまります。

特に肉腫や脳腫瘍の患者さんにおいては、非常に大きな満たされない医療ニーズがあります。私たちは、こうした患者さんのためにもALTプログラムの開発を加速させたいと考えています。がん領域で豊富な知見とリソースを有するベーリンガーインゲルハイムとの提携は、この目標の実現に向けた強力な推進力になるでしょう。

提携発表後、他の製薬企業からも当社のパイプラインへの関心が寄せられており、現在複数の企業と活発に協議を進めています。

一方、SKP2プロジェクトについて

は、自社資金による開発を継続し、より高い価値転換点まで自社で進める方針です。

### ——より包括的な提携戦略についてもお聞かせください。

**ブラウカット** 当社は、合成致死関係を持つ新しい標的や分子を発見する最先端の学術研究者との緊密な共同研究を重視しています。その後、当社の経験豊富な「ドラッグハンター」のチームが、創薬困難とされる標的に挑み、医薬品としての可能性を切り拓いていきます。

ヒット化合物やリード化合物の創出後は、各プログラムにとって最適な選択肢をコンパニオン診断の可能性を含めて検討します。患者さんへの届け方や、投資家の皆さんにとっての価値最大化といったことも考慮しています。

ALTプログラムでは、早期段階での提携が最適と判断しましたが、他のプログラムでは後期段階で提携するケースもあるでしょう。当社は、柔軟かつ戦略的に最適なパートナーシップを構築することで、開発のスピードを加速させ、1日でも早く患者さんに治療薬を届けることを目指しています。

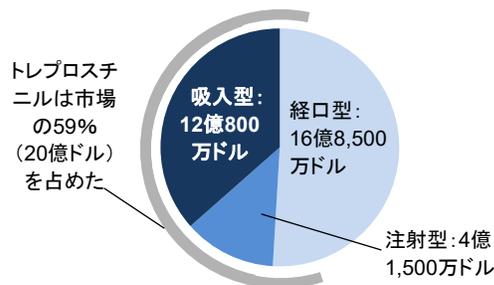
#### プロフィール

Andree Blaukat, Ph.D.

がん分野における創薬、開発および合成致死アプローチの治療応用において20年以上の経験を有し、優れた科学的知見、人材育成、精密医療の推進により、がん患者を「がん生存者」へと導くことに情熱を注ぐ。テセレート参画以前は独メルク(Merck KGaA)で上級副社長およびがん研究部門長を務め、グローバルながん免疫研究チームを率いて複数の新薬候補を創出。戦略的提携やライセンス契約の締結、精密腫瘍学、DNA損傷応答、抗体薬物複合体(ADC)などの研究分野の推進・構築に貢献した。ドイツのマインツ大学とダルムシュタット大学で生化学の博士号を取得。

## 今週の行政関連ニュース

成長の見込めるプロスタサイクリン市場：  
2023年の米国市場純売上33億ドルの内訳



出典:リキディア発表資料を基にMSA作成

型が前年同期比33%増の3億250万ドル、ネブライザーを用いる液体吸入型が同13%増の1億6,380万ドルだった。

ドライパウダー吸入型は2022年の販売開始以来、使用患者数が増加し続けており、販売量の増加が売上増を主にけん引したが、「インフレ抑制法 (Inflation Reduction Act of 2022, IRA)」によるメディケア・パートDの給付デザイン改革も使用患者数の増加に一部寄与していると、ユナイテッドは分析している。一方、液体吸入型の売上増は、需要のトレンドとは無関係の米国外での受注のタイミングによるもので、実際の需要傾向を正確に反映したものではないという。◆

## リキディアのユトレピア、完全承認を獲得

## 参照薬開発元ユナイテッドによる特許訴訟は継続中

リキディア (Liquidia) は5月23日、同社のユトレピア (Yutrepia) ドライパウダー吸入薬が、間質性肺疾患 (ILD) にともなう肺高血圧症 (PH-ILD) あるいは肺動脈高血圧症 (PAH) の成人患者の治療薬としてFDAから完全承認を受けたと発表した。

ユトレピアは、ユナイテッド・セラピューティクス (United Therapeutics、以下ユナイテッド) のティバソ (Tyvaso) を参照製品とする「改良版の後続医薬品」で、リキディアは505(b)(2)プロセスに基づく新薬承認申請 (NDA) を提出していた。ユトレピアは、PAHを適応症としては2021年に、PH-ILDを適応症としては2024年8月にFDAから暫定承認を受けており、ティバソの独占権失効にともない完全承認された。

リキディアによると、米国では10万5,000人以上がPAHまたはPH-ILDに罹患していると推定されている。

ユトレピアは、プロスタサイクリン (prostacyclin) アナログであるトレプ

ロスチニル (treprostinil) のドライパウダー剤型での吸入を可能にした初の製品で、リキディア独自のPRINT技術を用いて開発された。同技術は、少ない呼吸努力でも均一で流動性の高い粒子が患者の深部肺に送達されるよう設計されている。承認の根拠となったフェーズIII試験では、トレプロスチニルを初めて使用する患者、および既存の液体吸入型トレプロスチニルからユトレピアに切り替えた患者の両方で安全性と忍容性が確認された。

リキディアによると、ユナイテッドはティバソの特許をユトレピアが侵害しているとして、5月9日に連邦地裁に提訴した。ユナイテッドは、PAHとPH-ILDの両適応症でのユトレピア販売の仮差し止めを裁判所に求めており、5月20日の口頭弁論を経て、現在は裁判所による判断を待っている。

ユナイテッドが4月30日に発表した2025年第1四半期決算報告によると、当期のティバソの売上は、米国のみで販売されているドライパウダー吸入

HHS、モデルナへのmRNAワクチン開発支援を打ち切り  
フェーズI/II試験の中間データは良好も先行きは不透明に

モデルナ (Moderna) は5月28日、流行性インフルエンザのためのメッセンジャーRNA (mRNA) 基盤ワクチン候補の後期臨床開発に対する助成金支給と購入の計画を打ち切るとの通知を保健福祉省 (HHS) から受領したと発表した。

モデルナは2013年からmRNA基盤ワクチンの開発でHHSと協力関係にある。最近では2024年7月、H5型鳥インフルエンザウイルスを標的としたmRNAワクチンの後期開発を目的に1億7,600万ドルの助成金受領で契約を結び、その後第2期ドナルド・トランプ政権に移行する数日前の今年1月17日には、追加支援として最大5種類の流行性インフルエンザウイルスのサブタイプを対象としたmRNA基盤ワクチン開発用に5億9,000万ドルの助成

金を受けることが決定していた。

モデルナは、H5型鳥インフルエンザウイルスを標的としたmRNA基盤ワクチン候補、mRNA-1018のフェーズI/II試験の中間データが良好であったことも合わせて発表した。健康な成人約300名を対象に2回投与レジメンの安全性と免疫原性を検証した同試験では、迅速で強力、かつ持続的な免疫応答が示された。

モデルナは、HHSと共同でmRNA-1018の後期開発を進める計画の立ち消えは今後のワクチン開発に不確実性をもたらすとしたうえで、パンデミックへの備えにコミットする同社の戦略に沿ってmRNA-1018プログラムの進展に向けた資金源を模索すると述べた。

第1期トランプ政権は、世界的に新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)

のパンデミックに見舞われた2020年には「ワープ・スピード作戦 (Operation Warp Speed)」を主導し、mRNA基盤のCOVID-19ワクチンの開発加速をけん引したが、第2期には「政府効率化」を目指す取り組みの一環で、ワクチン開発も政府支出の削減の対象としている。5月27日には米国疾病対策予防センター (CDC) が2025年のCOVID-19ワクチンの定期予防接種の推奨人口を見直し、健康な子供と妊婦を対象外としたことが明らかになった。

モデルナは5月21日、季節性インフルエンザとCOVID-19の両方に有効なワクチン候補のmRNA-1083について、FDAとの協議の結果、提出していた生物製剤承認申請 (BLA) を自主的に取り下げると発表した。理由は公表していないが、この発表の数週間前には既存ワクチンを上回る有効性を示した良好なフェーズIII試験結果が学術誌に発表されていた。◆

## FDA、イートンのキンディヴィを承認 小児の副腎皮質機能不全に対する初の経口液剤

イートン・ファーマシューティカルズ (Eton Pharmaceuticals) は5月28日、キンディヴィ (Khindivi、一般名 hydrocortisone) の新薬承認申請 (NDA) が、5歳以上の副腎皮質機能不全患者に対する補充療法を適応としてFDAから承認されたと発表した。

小児の副腎皮質機能不全は、副腎で十分な量のコルチゾール (cortisol) が生成されないことが原因で起こる希少疾患。コルチゾールの欠乏は副腎クリーゼなどの致命的病態を引き起こす可能性があり、患者はコルチゾールを毎日補充する必要がある。小児患者における副腎機能不全の管理には、個々の患者の薬物動態のニーズに応じて投与量の微調整が可能な、正確かつ一貫したヒドロコルチゾン (hydrocortisone) の補充が必要となる。

キンディヴィはFDA承認を受けた初のヒドロコルチゾン経口液剤。冷

蔵保存や投与前に混合するなどの必要がなく、患者のニーズに合った簡易かつ正確な投与ができるよう1mg/mlの濃度で提供される。経口液の同剤は、錠剤を飲み込むのが困難な患者や、胃ろうなど特別な投与が必要な患者に対する新たな治療選択肢となる。

イートンは現在、活性成分が同一のアルキンディ・スプリングル (Alkindi Sprinkle、一般名 hydrocortisone) 経口顆粒を、17歳未満の副腎皮質機能不全患者に対する補充療法を適応として販売している。イートンによると、米国には5〜17歳の副腎皮質機能不全患者が5,000人以上存在しており、同社はキンディヴィとアルキンディ・スプリングルを合わせたピーク時年間売上は5,000万ドルを上回ると見積もっている。

イートンはキンディヴィの販売を6月第1週に開始する予定。◆

## FDA、アルコンのトリプターを承認 ファーストインクラスのドライアイ治療薬

アルコン (Alcon) は5月28日、同社が新薬承認申請 (NDA) を提出していたトリプター (Tryptyr、一般名 acoltremon点眼液、開発名 AR-15512) がドライアイ疾患 (DED) の治療薬としてFDAから承認されたと発表した。トリプターは、角膜の感覚神経を刺激して自然な涙の産生を急速に増加させる、ファーストインクラスのTRPM8受容体アゴニスト。

トリプターの承認は、DEDの既往がある合計930名以上の患者をトリプター投与群あるいは薬効成分を含まない溶液のみを投与する対照群に1対1で無作為に割り付けて行った、COMET-2およびCOMET-3と呼ばれる2件のフェーズIII臨床試験のデータに基づくもの。投与14日目において自然な涙液産生量が少なくとも10mm増加した被験者の割合は、COMET-2試験では対照群の8.2%に対しトリプター群で42.6%、COMET

-3試験では対照群の14.4%に対しトリプター群で53.2%と、いずれもトリプター群で優れていた。トリプター投与の有効性は投与90日目までの全時点において一貫して観察されたほか、自然な涙液産生量におけるビビクル群との統計的有意差は投与1日目から示された。

トリプターは、使いやすい単回使い切りバイアルで提供され、両眼に1滴ずつ、1日2回投与する。アルコンは、米国でのトリプター発売を2025年第3四半期に予定する。

アルコンは、買収元のノバルティス (Novartis) の子会社として8年間事業を行った後、2019年にスピンオフした。その後は企業買収や販売契約を通じて緑内障や高眼圧症の治療薬を積極的に獲得し、眼科専門企業として成長を続けている。トリプターは、同社が独立して初のFDA承認薬となった。◆

### その他の主なニュース

#### ■PBM大手2社がアーカンソー州を提訴

薬剤給付管理会社 (PBM) 大手のエクस्प्रेस・スクリプト (Express Scripts) とCVSヘルス (CVS Health) は5月29日、PBMの系列薬局が州内で調剤業務を行うことを禁じる4月16日成立のアーカンソー州法を違憲として、これを阻止する訴えを起こしたと発表した。

2024年に州内で約70万件の処方箋を処理したメールオーダー薬局事業や専門薬局事業を展開するエクस्प्रेस・スクリプトは、同州法は薬局間競争を阻害し、医薬品コスト増大を招くと警告した。

CVSヘルスは、同州法は消費者ではなく州内の独立系薬局の保護を目的としており、処方箋医薬品をより安価で提供するCVSヘルスを攻撃する内容だと批判。2026年1月の発効までに州内のCVS薬局 (CVS Pharmacy) 23店舗が閉店を余儀なくされると述べ、同州法は、州法で州際通商 (interstate commerce) を不当に制限・差別してはならないとする「休眠通商条項 (Dormant Commerce Clause)」の法理ならびに平等保護の権利を阻害するものだと主張している。

#### ■NIH、植物由来がん疼痛薬の初期臨床試験結果を報告

国立衛生研究所 (NIH) の研究班は、がん性疼痛を適応症に開発中の植物由来分子のフェーズI試験結果を報告した。腹部や下肢に難治性のがん性疼痛を有する患者19名に少量のレシニフェラトキシン (resiniferatoxin, RTX) を腰椎穿刺により脊髄液内に単回投与した結果、患者自身が評価する最大疼痛強度が38%軽減され、鎮痛用オピオイドの使用量が57%減少した。

末期がん患者の約15%では、多量のオピオイドを含む疼痛の標準ケアでは鎮痛効果が得られない。

RTXは、唐辛子の辛み成分カプサイシン (capsaicin) の効果を調整する受容体であるTRPV1のイオンチャネルを強力に活性化させ、熱や痛みを伝える特定の神経線維を不活性化し、脳へのシグナル到達を阻害する。依存性がなく、研究班はがん以外に起因する疼痛にも有効性があると期待している。

## 今週の製薬企業ニュース

独メルク、ピミコチニブの良好な試験結果を発表  
中国のアビスコが創製した腫瘍巨細胞腫治療薬候補

独メルク (Merck KGaA) は5月28日、腫瘍巨細胞腫 (TGCT) 治療を適応に開発中のコロニー刺激因子1受容体 (CSF-1R) 阻害剤ピミコチニブ (pimicotinib) について、MANEUVER と呼ばれるフェーズIII試験のパート1の結果を発表した。

独メルクは2023年12月、あらゆる適応症を対象とした中国本土、香港、マカオ、台湾でのピミコチニブの商業化について、同剤を開発した中国上海拠点のアビスコ・セラピューティクス (Abbisko Therapeutics) と独占的ライセンス契約を締結した。独メルクはその際に世界的な商業化についてオプション権を取得し、今年5月、それを行使した。

MANEUVER試験は、全身療法を必要とし、かつこれまで抗CSF-1/CSF-1R療法を受けたことがないTGCT患者におけるピミコチニブの有効性と安全性を評価する3部構成の無作為化二重盲検プラセボ対照試験で、中国、欧州、北米の患者が参加した。パート1では、94人の患者をピミコチニブ50mgを1日1回投与する群 (63人)、またはプラセボを24週間投与する群 (31人) に割り付けた。主要評価項目は、固形がんの治療効果判定基準である

RECIST v1.1に基づき、盲検下で独立中央判定委員会 (BIRC) が評価する、解析対象集団 (ITT) における25週目の客観的奏効率 (ORR) とした。二次評価項目には、腫瘍体積スコア (TVS)、能動的関節可動域、数値評価尺度 (NRS) に基づくこわばりの強度、簡易疼痛調査表 (BPI) による痛みの強さ、および患者報告アウトカム測定法情報システム (PROMIS) で評価する身体機能が含まれた。

その結果、25週目のORRは、プラセボ群で3.2%だったのに対しピミコチニブ群では54.0%と、ピミコチニブ群で統計学的に有意な改善が示された。ピミコチニブ群では、治療開始から13週後には患者の41.3% (63人中26人) が客観的奏効を示したほか、主要解析のデータカットオフ時点までに患者の92.1% (63人中58人) で、BIRCによるRECIST v1.1に基づく評価で腫瘍サイズの縮小が認められた。TVSの解析では、患者の約3分の2で腫瘍体積が少なくとも50%減少したほか、患者の日常生活に関連する全ての二次評価項目においても、ORR達成の有無にかかわらず、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が示された。

## MANEUVER試験の主な結果

- 治療開始25週目のORR: プラセボ群の3.2%に対しピミコチニブ群では54.0%
- 治療開始から13週後に患者の41.3%で客観的奏効を確認
- データカットオフ時点までにピミコチニブ群の92.1%の患者で腫瘍サイズが縮小
- ピミコチニブ群の患者の約3分の2が腫瘍体積を少なくとも50%減少

出典: 企業情報を基にMSA作成

なお、MANEUVER試験では、パート1終了後、適格な患者は非盲検で実施されるパート2に進んでおり、その結果は2025年半ばに発表される予定。

TGCTを適応症とする治療薬開発では、第一三共と小野薬品工業が先行する。第一三共は2019年8月、CSF-1Rを強力かつ選択的に阻害する新規経口低分子製剤であるツラリオ (Turalio、一般名pexidartinib) のFDA承認を獲得。同剤はTGCTを適応とする初の承認薬となった。また小野薬品工業は2025年2月、同社の完全子会社であるデサイフェラ・ファーマシューティカルズ (Deciphera Pharmaceuticals) のキナーゼ阻害剤、ロムビムザ (Romvimza、一般名vimseltinib) がFDA承認を獲得している。

一部報道によると、ピミコチニブの良好な試験結果を受けて、独メルクがTGCT治療薬市場で先行する2剤と競合する可能性が専門家間で指摘されている。◆

ジュリ、上海エピマブからT細胞エンゲージャー候補を獲得  
ベンチャーバイオテック・モデルで効率的な開発を支援

ベンチャーキャピタル (VC) のTCG ラブズ・ソレイユ (TCG Labs Soleil、以下ラブズ・ソレイユ) と、多重機能性抗体の発見と開発に特化した中国上海拠点のバイオテック企業、エピマブ・バイオセラピューティクス (EpimAb Biotherapeutics、以下エピマブ) は5月27日、ラブズ・ソレイユのポートフォリオ企業の一社であるジュリ・バイオサイエンス (Juri Biosciences、以下ジュリ) とエピマブが世界的なライセンス契約を締結したと発表した。

合意の下、エピマブはカリクレイン関連ペプチダーゼ2 (KLK2) およ

びCD3の2つを標的とする同社のT細胞エンゲージャーについて、転移性前立腺がんの治療を目的に世界的・独占的な権利をジュリに供与する。ジュリは契約一時金と開発・承認手続き・商業化面のマイルストーン達成に応じた支払いを含む合計最大2億1,000万ドルと、製品発売後は売上に応じたロイヤルティをエピマブに支払う。

ラブズ・ソレイユは、VC企業であるザ・コラム・グループ (The Column Group、以下TCG) が科学的知見を効率的に治療ソリューションへと展開させることを目的に開発した「ベンチャーバイオテック・モデル」を採用

したVC投資活動を行う。専用のベンチャーファンドであるTCGラブズ (TCG Labs) と、高度な専門性を備えた研究者を擁する研究開発用バイオテックハブのソレイユ (Soleil) の融合により、単一資産を開発プログラムとして有する独立したポートフォリオ企業を形成し、開発を支援・監督する強力なエコシステムを構築している。

ジュリの戦略的科学顧問として、メモリアル・スローン・ケタリングがんセンターおよびハーワード・ヒューズ医学研究所 (HHMI) の研究者で、前立腺がん治療薬イクスタンジ (Xtandi) の成分であるエンザルタミド (enzalutamide) の共同発見者としても知られるチャールズ・ソーヤーズ博士がTCGから参画し、KLK2標的治療の開発を指南する。◆

## イーライリリー、サイトワンを買収 非オピオイド系の次世代疼痛治療薬候補を獲得

イーライリリー (Eli Lilly) とサイトワン・セラピューティクス (SiteOne Therapeutics、以下サイトワン) は5月27日、イーライリリーがサイトワンを買収することで両社が合意したと発表した。

イーライリリーは買収により、サイトワンが次世代の慢性疼痛治療薬になると期待する非オピオイド系治療薬候補のSTC-004を獲得する。同剤は、主に末梢神経系に存在し、痛みの感覚に関与するイオンチャネルであるNaV1.8を遮断する経口のナトリウムチャネル阻害薬。

サイトワンが2月に発表したSTC-004のフェーズI臨床試験結果では、検証した全用量において優れた忍容性が示されたほか、統計的に有意な痛みの耐性閾値の上昇が確認され、鎮痛効果の高さが示唆されている。これらの試験結果を受けてサイトワンは、今年後半にSTC-004のフェーズII試験を開始する予定。

サイトワンはSTC-004以外にも、

NaV1.7などを標的とするイオンチャネルモジュレーターを開発している。

合意の下、イーライリリーはサイトワンに、契約一時金と特定の規制手続きおよび商業化のマイルストーン達成に応じた支払いとして合計で最大10億ドルを支払う可能性がある。

イーライリリーはこれまでも次世代の疼痛治療薬候補として、神経成長因子 (NGF) を選択的に阻害する新規クラスのヒト化モノクローナル抗体薬のタネズマブ (tanezumab) 皮下注射剤をファイザー (Pfizer) と共同開発していた。ファイザーは中等度から重度の変形性関節症の症状緩和を適応に同剤の生物製剤承認申請 (BLA) をFDAに提出したが、2021年、同剤のベネフィットがリスクを上回るかどうかについて審議したFDA諮問委員会は副作用リスクを問題視し、賛成1票、反対19票でこれを認めなかった。これを受けてタネズマブの開発は、最終的に中止されている。◆

## アステラス、中国のエボポイントとライセンス合意 CLDN18.2標的の抗体薬物複合体候補を獲得

アステラス製薬と中国のエボポイント・バイオサイエンシズ (Evopoint Biosciences、以下エボポイント) は5月29日、クラウディン (CLDN) 18.2を標的とするエボポイントの抗体薬物複合体 (ADC) 候補のXNW27011に関して独占的ライセンス契約を締結したと発表した。これによりアステラスは、XNW27011の中国本土、香港、マカオ、台湾を除く全世界における開発および商業化の権利を取得する。

XNW27011は現在、中国で胃がん、胃食道がん、膵臓がんなどの固形がんを適応症にフェーズI/II試験段階にある。

合意の下、エボポイントはアステラスから契約一時金として1億3,000万ドルを受領するほか、短期支払いとして最大7,000万ドル、さらに開発、規制手続き、商業化の進捗に応じた

マイルストーン金として最大13億4,000万ドルと、XNW27011が承認された場合はその純売上に応じたロイヤルティを受領する可能性がある。

CLDN18.2はタイトジャンクションタンパク質で、消化器系において上皮細胞同士を結合するタンパク質複合体の一部を構成する。正常組織では表面下に隠れているが、腫瘍細胞では表面に発現していることが多いため、治療標的として注目されている。

アステラスは特定の胃腺がんおよび食道胃接合部腺がん患者に対する一次治療として、米国初となるCLDN18.2標的薬、ヴィロイ (Vyloy) のFDA承認を2024年10月に受けている。XNW27011の獲得により、CLDN18.2標的プログラムやほかのADC候補を含むがん治療薬開発パイプラインの強化を図りたい考えだ。◆

### その他の主なニュース

#### ■GSKとスペロが抗生物質の良好なフェーズIIIデータを発表

GSKとスペロ・セラピューティクス (Spero Therapeutics、以下スペロ) は5月28日、腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症 (cUTI) を適応症とした経口の抗生物質テビペネム (tebipenem) HBrのPIVOT-POと呼ばれるフェーズIII試験に関し、有効性が確認されたため予定より早く終了すると発表した。この決定は1,690人が参加した同試験の中間解析を行った独立データ監視委員会 (IDMC) の勧告を受けて行われた。

PIVOT-POでは、入院中の成人患者における腎盂腎炎を含むcUTIを対象とした、全奏効率の評価において、テビペネムHBrが対照薬としたイミペネム-シラスタチン (imipenem-cilastatin) の静脈投与に対する非劣性を達成し、主要評価項目を達成した。

2022年、GSKはテビペネムHBrの独占的ライセンスを開発元のスペロから取得し、その後、PIVOT-PO試験を含む開発業務を実施する権利をスペロに供与していた。

GSKはテビペネムHBrの新薬承認申請 (NDA) を、今年後半に行う予定。

#### ■アッヴィ、サラ・キャンオン研究所と提携

地域ベースの臨床試験を実施するがん研究組織のサラ・キャンオン研究所 (Sarah Cannon Research Institute、以下SCRI) は5月28日、がんに対する革新的な治療法の開発加速を目的にアッヴィ (AbbVie) と戦略的提携契約を締結したと発表した。

SCRIの研究ネットワークには1,300人以上の医師が参加し、全米20州以上で200カ所超の施設で臨床試験を行っている。両者は、SCRIの医師と医薬品開発受託機関 (CRO) であるSCRIディベロップメント・イノベーションズ (SCRI Development Innovations) との連携を通じて臨床開発を推進する。

また、SCRIのアクセレロ (Accelero) モデルを利用して、治験施設の貢献度の最大化、試験施設の立ち上げスケジュールの最適化、エンドツーエンドの臨床研究管理の調整を行う。

## 今週のバイオテクニュース

## バイオジェン、シティ・セラピューティクスと提携 中枢神経系疾患を適応症としたRNA干渉治療薬開発で

バイオジェン (Biogen) とシティ・セラピューティクス (City Therapeutics、以下シティ) は5月27日、新規RNA干渉 (RNAi) 治療薬の開発を目的とした戦略的提携で合意したと発表した。

提携では、シティ独自の次世代RNAiエンジニアリング技術を活用して作製する、RNAiの「トリガー分子」と、バイオジェン独自の薬剤送達技術を組み合わせる。シティは、小型化したものや新規の切断メカニズムを持つもの、有効性や効率性、特異性を向

上させたものなど、さまざまなトリガー分子を設計している。

両社はまず、主要な中枢神経系 (CNS) 疾患を媒介する単一の標的に注力し、バイオジェンの持つ特定の組織への薬剤送達に特化した技術を利用してRNAi治療薬の全身投与を試みる。バイオジェンは、治験開始申請 (IND) に向けた研究、グローバルな臨床開発、ならびに規制当局への申請および商業化に関するすべての活動を担当する。

合意の下、シティは契約一時金1,600万ドルと、シティの転換社債と引き換えとなる3,000万ドルの投資を含む、総額4,600万ドルの支払いをバイオジェンから受け取る。提携による最初のプログラムについて、開発および商業化のマイルストーン金として最大約10億ドルと、上市された場合は純売上に応じたロイヤルティを受領する可能性がある。

バイオジェンは、追加の支払いとその標的の利用可能性を条件に、標的を1件追加するオプション権を取得する。◆

## 今週の研究関連ニュース

## APOE遺伝子型の違いが脳内免疫細胞に与える影響を解明 異種移植モデルを作製しヒトのミクログリアを観察

アポリポタンパクE (APOE) 遺伝子は、遅発性のアルツハイマー型認知症 (AD) における最大の遺伝的リスク因子として知られている。この遺伝子から産生されるタンパク質が、ヒトの脳内の免疫細胞にどのように作用するかを明らかにした研究結果が5月27日、オンライン学術誌のネイチャー・コミュニケーションズ (Nature Communications) で発表された。

APOE遺伝子には $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ の3つの対立遺伝子 (アレル) があり、そこから生成されるタンパク質としてそれぞれに対応するAPOE2、APOE3、APOE4の3つのアイソフォームが存在する。APOE遺伝子型として $\epsilon 4$ を保有するヒトでは、そうでないヒトに比べてADを発症する確率が高まる一方、 $\epsilon 2$ の保有者ではAD発症リスクが低下するとされているが、こうした違いがどのようにして生じるかはこれまで不明だった。

英キングス・カレッジ・ロンドン認知症研究所 (UK Dementia Research Institute at King's College London) のサラ・マージ博士とキティ・マーフィー博士率いる研究班は、AD患者の脳に異常に蓄積したアミロイド $\beta$ の除去や炎症応答に関与する脳内の免疫細胞で

あるミクログリアに着目し、APOEタンパク質の働きを調べた。AD患者のミクログリアでは、APOE遺伝子の発現量が増加していることがわかっている。

APOEタンパク質はいずれもヒト特有であるため、マウスの脳を用いて研究することは不可能である。そこで研究班はヒト幹細胞由来のミクログリアを用いて、異なるAPOE遺伝子を発現するよう改変したうえで、アミロイド斑を蓄積するよう改変されたマウス脳に移植した異種移植モデルを構築した。その後、マウス脳からミクログリアを単離した。

このモデルでトランスクリプトーム解析を行うとともに、遺伝子発現を制御するクロマチンの状態について調べた結果、APOEのアイソフォームごとに大きな差異が確認された。APOE4タンパク質を産生するミクログリアでは、免疫制御に関与するシグナリング分子であるサイトカイン産生が増加し、移動の能力や保護的状態への変化能力が低下していた。また、異物を食し除去するファゴサイトーシスと呼ばれる能力も低下していた。

一方、APOE2タンパク質を産生するミクログリアでは、増殖や移動に関

研究を主導した英キングス・カレッジ・ロンドン認知症研究所のサラ・マージ博士 (左) とキティ・マーフィー博士



写真: 英キングス・カレッジ・ロンドン認知症研究所

わる複数の遺伝子の発現が上昇し、炎症応答は抑制されていた。また、ビタミンD受容体のDNA結合活性が高まっていた。血中ビタミンD濃度の低さは、AD発症との関連が以前から指摘されている。

研究班は、これらの研究結果から、APOE4保有者では、ミクログリアの持つADに対する保護的機能である細胞移動やファゴサイトーシス、抗炎症性シグナリングといった能力が十分に発揮されず、それが後発性ADの発症リスク増大に寄与している可能性があるとして分析。一方で、APOE2保有者ではファゴサイトーシスとビタミンD受容体へのDNA結合能力の増強が、ADに対する保護的な役割に寄与している可能性があるとして述べた。◆