

**研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム**  
**FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書**

研究開発課題名	: 高額ベバシズマブを置き換える、低額合成 VEGF 阻害ペプチド医薬(マイクロ抗体)の開発
プロジェクトリーダー	: インタープロテイン(株)
所属機関	: インタープロテイン(株)
研究責任者	: 藤井郁雄(大阪府立大学)

### 1. 研究開発の目的

既承認薬のベバシズマブ(アバスタ)は、動物細胞により製造される遺伝子組み換え型の抗体医薬であり、投与量も多く、遺伝子組換え生産コスト高が大きな医療課題である。一方、申請者が目指すペプチド医薬は、① 安価な有機合成(製造)、② 皮下投与製剤化(在宅での自己注射可能なプレフィルドシリンジ製剤化)、③ 血中で長期に高値を持続などの特性を有する。そこで、高親和性に VEGF に結合する M49K ペプチドの誘導体を合成し、非臨床試験候補分子の VEGF 阻害ペプチドを選定するとともに、新規ペプチドの探索も進め、当面、競合優位性の高い特許の出願を目指す。

### 2. 研究開発の概要

#### ①成果

【目標】 VEGF に強力に結合する M49K ペプチドを基に M49K の改良により医薬候補化合物を創出する。さらに、M49K と異なる VEGF と受容体との結合を阻害する新規ペプチドを探索する。

【実施内容】 M49K と thioredoxin の融合蛋白質(Trx-49)および M49K に細胞毒性物質を結合した M49K-Cem を合成し、各化合物の理化学的、生物学的評価を行った。また、新規ペプチドの探索も実施した。

【達成度】 Trx-49 は、in vivo においてベバシズマブと同等の腫瘍増殖抑制作用を示すことから有望な非臨床試験候補分子であることが判明した(100%達成)。また、M49-Cem については in vitro で細胞増殖阻害活性を確認した。NMR 解析の結果等も踏まえると、ペプチドが結合する部位及び結合する分子のサイズが重要であり、今後の研究の方向性を示唆していると考えられた。これらも考慮した上で新規ペプチドを探索した結果、2 種類の有望なペプチドを見出した(100%達成)。このような成果を基に、今後、ハイリスク挑戦タイプの中で VEGF 阻害ペプチドの最適化を目指す。

研究開発目標	達成度
① 非臨床試験候補分子の VEGF 阻害ペプチドを選定	① Trx-49 が有望であることを見出した(100%)。
② 新規ペプチドの探索	② 2 種類の新規ペプチド取得(100%)。

#### ②今後の展開

1) 独自技術である helix-loop-helix 立体構造規制ペプチド(マイクロ抗体)技術を用いて、VEGF-A に結合し、VEGF と VEGFR2 との結合を阻害するマイクロ抗体 NME(New Molecular Entity)を創出し、ベバシズマブより安価に製造することにより薬価を引き下げることが可能な新薬の開発を進める。

2) 本技術の他の標的への応用拡大を推し進め、本技術の波及を図る。

### 3. 総合所見

部分的な目標達成、あるいは十分な成果ではないが、今後の取り組み次第でイノベーション創出の可能性はある。

計画された実験はほぼ実施されたが、期待された結果が得られたとは言い難い。得られたペプチドは、VEGF に強い親和性を有するが、残念ながら、受容体との結合を阻害できなかった。一方で、このペプチドと thioredoxin との融合タンパクは受容体との結合を阻害し、HuVEC の増殖を抑制した。マウスで抗腫瘍作用も示した。しかしながら、非特異的細胞毒性、一過性の体重減少等、副作用出現の可能性が示唆されており、非臨床試験候補物質が得られたとする報告者の自己評価は適切でないと考えられる。投与量変動などによる結果の再現性について、詳細な研究が必要と考えられる。

更に、in vivo 実験系で制がん効果が得られるような、分子設計ストラテジーの構築が必須であり、独創的な作用強化策と分子修飾・改良への注力が強く望まれる。