

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業
(早期探索的・国際水準臨床研究事業)

国立がん研究センターPhaseIセンター 早期開発研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大津 敦

平成27 (2015) 年 5月

目 次

I. 総括研究報告書	
国立がん研究センターPhase I センター早期開発研究	
研究事業全体の総括	----- 1
[大津敦]	
II. 分担研究報告	
1. 研究事業 1. 抗体 DDS 製剤開発	----- 5
[安永正浩、土井俊彦、佐藤暁洋、大津敦]	
2. 研究事業 2. TAS102 に関する研究	----- 7
[土井俊彦、安井博史、室圭、仁科智裕、土原一哉、山口研成、 高橋俊二、桑田健、朴成和、廣中秀一]	
3. 研究事業 3. RPN2 標的核酸医薬に関する研究	----- 10
[藤原康弘、落谷 孝広、竹下文隆、小野麻紀子、松田範昭、小林智]	
4. 研究事業 4. VEGF 阻害薬	----- 13
[藤原康弘、細田雅人、小松弘嗣、肥塚靖彦、松崎尹雄]	
5. 研究事業 5. PARP 阻害剤 医師主導治験	----- 26
[藤原康弘、田村研治、米盛勸]	
III. 研究成果の刊行に関する一覧票	----- 31

I . 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業）
総括 研究報告書

国立がん研究センターPhase Iセンター早期開発研究

研究代表者 大津 敦 国立がん研究センター 先端医療開発センター長

研究要旨

早期・探索的拠点整備事業で整備中の基盤を用いて、アカデミア・ベンチャー発シーズの臨床導入（研究事業 1, 3, 4）、製薬企業と共同で未承認薬を用いた早期臨床開発試験（研究事業 2, 5）を実施した。平成 26 年度は、医師主導治験の終了、非臨床段階からの First in human 医師主導治験の開始など概ね順調な進捗が認められ、恒常的に医師主導治験を実施可能な体制が構築された。次年度以降は、このプラットフォームを基盤に医療法上の臨床研究中核病院の取得を目指し、わが国のがん新薬開発拠点としての基盤整備をさらに進めたい

研究分担者氏名	所属研究機関名および職名
大津 敦	独) 国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター、センター長
安永 正浩	独) 国立がんセンター東病院 臨床開発センター、ユニット長
土井 俊彦	独) 国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター、科長
安井 博史	静岡県立静岡がんセンター、副院長兼部長
室 圭	愛知県がんセンター中央病院、部長
仁科 智裕	国立病院機構四国がんセンター、医長
高橋 俊二	公益財団法人がん研究会有明病院、部長
山口 研成	埼玉県立がんセンター、科長兼部長
朴 成和	聖マリアンナ医科大学、教授
廣中 秀一	千葉県がんセンター 部長
土原 一哉	独) 国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター、分野長
桑田 健	独) 国立がん研究センター東病院 臨床開発センター、研究員
佐藤 暁洋	独) 国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター、室長
藤原 康弘	独) 国立がん研究センター、局長
落谷 孝広	独) 国立がん研究センター研究所、分野長
竹下 文隆	独) 国立がん研究センター研究所、主任研究員

小野 麻紀子	独) 国立がん研究センター研究所、外来研究員
松田 範昭	(株)スリー・ディー・マトリックス、チーフエンジニア
小林 智	(株)スリー・ディー・マトリックス、チーフエンジニア
細田 雅人	インタープロテイン株式会社、代表取締役
小松 弘嗣	インタープロテイン株式会社、本部長
肥塚 靖彦	インタープロテイン株式会社、部長
松崎 尹雄	インタープロテイン株式会社、ラボヘッド
田村 研治	独) 国立がん研究センター中央病院、科長
米盛 勸	独) 国立がん研究センター中央病院、医長

A. 研究目的

高い基礎研究能力を有するわが国が、特にアカデミアでの医薬品開発において欧米の後塵を拝するに至っている原因は、前臨床～早期臨床開発に至る開発能力がアカデミアに決定的に欠如しているためであり、これが現在のドラッグラグの一因となっている。これを是正するために、早期・探索的拠点整備事業で整備を進める基盤を用いて、アカデミア・ベンチャー発シーズの臨床導入（研究事業 1, 3, 4）、製薬企業と共同で未承認薬を用いた早期臨床開発（研究事業2, 5）を実施し、各々の薬剤開発のみならず産官学連携の早期臨床開発のモデルを確立することが本研究の目的である。

○研究事業1（抗体付加抗がん剤内包ミセル製剤）
抗ヒト組織因子（TF）抗体の作成とそれを附加したDDS製剤の開発と前臨床を行い臨床導入することを目的とする。

平成26度は抗がん剤内包ミセル表面に付加する

抗体の最適化を行い、GMP製剤、GLP試験を行う。平成27年度よりFirst in human試験を企業主導で28年頃からPOCの医師主導試験を開始し、企業開発に橋渡す予定である。

○研究事業2 (TAS102)

未承認の新規抗がん剤を用いて企業のfirst indicationへの開発とは異なるsecond indicationへ研究者のアイディアを元に研究者主導医師主導試験で展開し、企業試験に引き継がせることによってアカデミア発の早期開発を行うことを目的とする。

平成26年度は、平成23年度に開始した進行性胃癌患者を対象に未承認薬であるTAS102を用いた非盲検single-armの第II相の医師主導試験について総括報告書の作成を行う。また、がん幹細胞理論に基づく切除不能進行胃癌に対するスルファサラジンのPOC臨床試験の結果を踏まえて、スルファサラジンとシスプラチンの併用での臨床試験を開始する。

○研究事業3 (RPN2核酸製剤)

乳癌の「がん幹細胞」に特異的に発現するRPN2に対し、その発現をノックダウンするRPN2siRNAと、合成ペプチドA6Kをキャリアとしたコンプレックス製剤について、安全性試験、イヌの自然発症乳癌に対する非臨床試験を実施し、Triple Negative乳癌に対するFirst in humanの医師主導試験の開始を目標とする。

平成26年度は、GLP安全性試験を完了し、RPN2siRNAおよびA6KのGMP製造を開始し、試験プロトコルを作成して医師主導試験を開始する。

○研究事業4 (経口VEGF阻害剤)

抗VEGF抗体製剤を、同じ作用メカニズムの低分子化合物に置き換える新規薬剤を開発することを目的とする。

平成26年度は、誘導体の合成・POC取得、X線構造解析等を通じてリード化合物の最適化を引き続き行い、GLP下での非臨床試験開始を目指す。

○研究事業5 (Olaparib)

予後不良の乳がんを対象とし、国内外未承認の新規薬剤の早期開発試験を、POC取得を目的とした医師主導試験として実施することで、新たな治療法を開発し後期大規模開発(国際共同試験)への橋渡し、医師主導試験で未承認薬の早期開発の経験をとおして、その手法・管理体制の国内確立を目指す。

平成26年度は登録を継続する。

B. 研究方法

国立がん研究センターを中心に産官学が連携し、アカデミア・ベンチャー発シーズの臨床導入(研究事業1, 3, 4)、製薬企業と共同で未承認薬を用いた早期臨床開発(研究事業2, 5)を医師主導試験・試験として実施する。前臨床・TR実施に当たっては、TR支援部門(早期・探索臨床研究センター、研究所、中央病院)、医師主導試験に当たってはPhase Iチーム(東・中央病院)が中心で、臨床試験支援部門(研究支援センター)が支援する。また、公開シンポジウムなどにて新薬開発に関する啓蒙活動を行う。

○研究事業1(抗体付加抗がん剤内包ミセル製剤)

平成26年度は、血液凝固のトリガー組織因子Tissue factor (TF)の抗マウスおよび抗ヒトTFモノクローナル抗体(mAb)作製とその特性評価(抗凝固作用、ELISA活性およびInternalization能などの評価)、抗TF抗体への抗がん剤(MMAE)の付加、エピルビシン内包ミセル表面への抗TF抗体の付加体の抗腫瘍効果の評価を行う。

○研究事業2 (TAS102)

前治療で増悪した進行性胃癌患者を対象にTAS102の非盲検single-armの早期第II相医師主導試験について、平成26年は探索コホートの結果も含めて総括報告書の作成を行う。がん幹細胞理論に基づく切除不能胃癌を対象としたスルファサラジンのPOC臨床試験の結果をまとめると共に、その結果を踏まえてスルファサラジンとシスプラチンの併用での臨床試験を開始する。

○研究事業3 (RPN2核酸製剤)

平成26年度は、First in humanのプロトコルの作成、並行して試験薬の安定性試験の継続を行い、First in humanとなる医師主導試験を開始する。

医師主導試験では、RPN2siRNA(最終濃度0.5mg/ml)およびA6K(最終濃度5.0mg/ml)からなる複合体製剤として、各用量群に定められた用量を腫瘍内投与する。各々の患者は最初に安全性評価期として、試験薬を単回投与する。次に28日間の休薬期間後、投与前の有害事象・血液検査値を確認後に、各被験者にDLTに相当する毒性が無い場合には、連続投与評価期として毎週投与のスケジュールにて3回の投与を実施する。

○研究事業4 (経口VEGF阻害剤)

平成26年度は、リード化合物誘導体の合成、その薬理学的・薬物動態学的評価、X線結晶構造解析、in silicoの独自分子設計法を用いたリード化合物の最適化を引き続き行う。

○研究事業5 (Olaparib)

平成24年度に開始した、アンスラサイクリン系薬剤・タキサン系薬剤の治療歴を有し、ホルモン受容体陰性・HER2過剰発現のない再発・転移性乳がんを対象とし、Olaparib(未承認薬:PARP阻害薬、アストラゼネカ社)とエリブリン(国内承認薬:抗悪性腫瘍薬剤、エーザイ社)併用の第I/II相医師主導試験の登録を進める。

(倫理面への配慮)

国立がん研究センターにて運用している受託研究審査委員会および倫理審査委員会を構成する。また、それらの委員会には施設外部からの委員も含む。これらの体制によってヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、GCPなどの臨床研究に関する各指針に従って臨床研究・試験を実施する。また、倫理審査委員会委員に対しては臨床試験の方法論や倫理に関する教育を行い委員の質の均一化を図る。院内の臨床研究に関わるスタッフに対しても同様の教育を行い人財の育成を図る。多施設臨床試験における参加施設においても上記と同様の体制を取る。患者の個人情報に関しては各施設の個人情報管理規定なども考慮しつつ最大限の保護を行う。

動物を用いる実験においては「動物愛護管理法」、「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛軽減に関する

る基準」、「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」、「厚生労働省の所轄する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」を踏まえ、各施設における動物取扱の取り決めを遵守して行う。また、遺伝子改変動物の取り扱いについては「カルタヘナ法」を順守し、各施設における動物倫理委員会および遺伝子組換え実験安全委員会の審査を受けて実施する。

C. 研究結果

未承認薬を用いた医師主導治験を支援する臨床試験支援室の整備・TRを支援するTR支援部門を整備すると共に、以下の各研究事業を推進した。平成24年9月に設立した早期・探索臨床研究センターが平成25年4月より正式なセグメントとして独立し、免疫療法開発分野を新設するなど体制整備をさらに進めた。また、支援部門については研究支援センターとして再編成された。

また、4年連続で産官学連携に関する合同シンポジウムの主催（参加者数 365名）を通じて、広く普及啓発活動を実施した。

○研究事業1 (抗体付加抗がん剤内包ミセル製剤)

抗ヒトTF抗体クローンを複数作成し、抗凝固作用、ELISA活性およびInternalization能力を評価し、1クローンについてキメラ化を開始した。このクローンに抗がん剤を付加し、ヒト膵がん皮下腫瘍モデルにて腫瘍縮小効果を確認した。また、同クローンを付加したエピルビシン内包ミセルは、ヒト胃がん・膵がん細胞株において、高いinternalization能力および殺細胞効果を確認した。また、同皮下腫瘍モデルにおいても抗腫瘍効果を確認した。これらの規格を決定してGMP製造のための最適化の最終段階まで到達。平成26年度には、企業への導出も決定し、GMP製造に向けたマスターセルバンクを構築した。

○研究事業2 (TAS102)

TAS102の医師主導治験に関しては、追加した探索コホートの結果も踏まえて総括報告書の作成を行った（現在、治験責任医師等による最終レビュー段階）。本試験結果により、企業側が本剤の胃がんへの適応拡大を目指した第Ⅲ相国際治験を実施することが決定した。本剤はすでに大腸がんでわが国が世界初の承認国となっており、欧米での承認前に胃がんへの適応拡大試験をわが国が中心となって構築できることは極めて深い。スファサラジン単剤での臨床研究は平成26年5月に登録を終了した。合計11名が登録されoptimal doseを8g/dayと決定した。CD44v陽性の8例のうち4例に発現低下を認め、mode of actionを確認した。その結果を受けて、スファサラジンとシスプラチンの併用試験を平成27年1月より登録を開始した。

○研究事業3 (RPN2核酸製剤)

RPN2siRNAおよびA6Kの治験薬のGMP製造を完了し、治験期間を担保する安定性試験、品質試験について実施し、治験開始に十分な安定性確認した。また、安全性および初回投与量などのFirst in humanの医師主導治験の開始について薬事戦略相談を実施した。さらにプロトコル作成を進め、平成27年3月より、Triple Negative乳癌を始めとする、標準治療に抵抗性の乳癌症例に対して、First-in-human試験として被験者の組み入れを開始した。

○研究事業4 (経口VEGF阻害剤)

最適化化合物を同定し、薬理的・薬物動態学的評価、Xenograftモデルを用いた薬効薬理試験、予備的な安全性の評価などを行い、最適化をほぼ終了した。

○研究事業5 (Olaparib)

平成25年1月より医師主導治験を開始しており、平成25年度は第I相部分において、レベル1～7まで24例の登録を行った。各レベルにおいて容量制限毒性を認めなかった。また、TRとして単核球を用いた生体内でのPARPの阻害活性の評価を行い、Olaparibの生体内でのPARP活性阻害を確認した。

平成26年6月より第II相部分の登録を開始し、平成26年12月に第II相部分（24例）の登録を終了し、追跡を行っている。

D. 考察

平成26年度は未承認薬を用いた医師主導治験2試験（研究事業2, 5）が順調に推移し、1試験は総括報告書の作成、1試験は登録を終了した。また、前臨床段階にあるシーズ（研究事業1, 3, 4）についても、アカデミア発のFirst in human試験を1試験開始するなど、研究事業4以外は大きな進捗を見せている。これらの支援部門についても国立がん研究センター内に先端医療開発センターが独立セグメントとして位置づけられ、臨床試験支援部門及びTR支援部門の整備も進んだことから、本研究事業研究も全体的に順調に進捗している。

さらに、これらのプラットフォーム・ノウハウを活用し、平成26年度は国立がん研究センター全体で医師主導治験を合計13試験実施した。この研究事業1～5で得られた早期開発の経験・ノウハウ・問題点が蓄積され、恒常的な運営体制が確立しつつある。本研究事業での経験を活かし、他のアカデミアおよび規制当局、製薬企業等とも連携を進め、世界トップレベルのがん新薬早期開発拠点を構築する。平成27年度より施行される、「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」にも対応すべく、他拠点と共に体制整備・政策提言などを進めると共に、医療法上の臨床研究中核病院の申請を予定している。

E. 結論

各研究事業ともに、整備事業による基盤構築と相まってほぼ順調に進捗した。より効率的な運営管理体制の確立、産官学連携体制の構築についても順調に進捗している。来年度は、医療法上の臨床研究中核病院への移行を目指す。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

別添の、研究成果に関する一覧表の通り

2. 学会発表

- Ohtsu A, The EPOC Personalized Phase I Clinical Trial Program in Japan The19th Annual Scientific Symposium 2014/11/21-22 HongKong
- 大津敦、抗がん剤の新薬開発の現状について

日本臨床腫瘍薬学会学術大会2014 特別講
演 2014/3/22 幕張

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
各分担研究報告書を参照。
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業）
分担 研究報告書

国立がん研究センターPhase Iセンター早期開発研究

研究事業1. 抗体DDS製剤開発に関する研究

研究分担者	安永 正浩	国立がん研究センター東病院	臨床開発センター	がん治療開発部	室長
	土井 俊彦	国立がん研究センター東病院	臨床開発センター	消化管内科	副科長
	佐藤 暁洋	国立がん研究センター東病院	臨床開発センター	臨床試験支援室	室長
	大津 敦	国立がん研究センター東病院	臨床開発センター	センター長	

研究要旨

抗がん剤内包ミセルの一部は phase 3 が開始されようとしている。一方でがん治療領域において抗体療法あるいは抗体抗がん剤複合体の有用性も証明されつつある。このような状況でがん関連抗体をいくつか樹立しその腫瘍学領域での意義を解析するとともにそれら抗体の内、抗 Tissue Factor (TF) 抗体をミセルに付加し第2世代の DDS を創製して、胃がん・膵臓がんモデルで有効性を確認した。さらに、抗 TF 抗体のキメラ化を行い、GMP 製剤作製のためのオプティマイゼーションの最終段階に移行した。

A. 研究目的

我々が提唱した腫瘍血管の血管透過性亢進を利用して選択的腫瘍集積性を計る抗がん剤内包ミセルの機能をさらに高めるためにがん細胞表面特異抗体あるいはがん間質特異抗体を作製し、それらを低分子化し、ミセル表面に付加した。これにより passive targeting および active targeting 能力の両方を持たせることでさらにパワーアップした DDS 製剤を創製する。また、抗 TF 抗体に強力な抗がん剤 MMAE を付加した、抗体抗がん剤複合体(ADC)を作製した。非臨床研究、GMP/GLP 対応試験を施行後 First in human 治験および引き続き POC 取得を目的とした医師主導治験を実施し、良好な結果が得られれば企業治験に引き渡すことを目標とする。

B. 研究方法

- 1) 血液凝固のトリガー組織因子 Tissue factor (TF) の抗マウスおよび抗ヒト TF モノクローナル抗体 (mAb) 作製とその特性評価
TF は外因系血液凝固のトリガー因子として知られている。また、多くのヒトがん細胞表面に発現し、腫瘍血管を含む異常血管および間質細胞においても強発現している。ラットにてヒトあるいはマウス TF 抗原で免疫しそれぞれの抗体を作製した。遺伝子配列、CDR およびエピトープの同定を行った。
- 2) 抗 TF 抗体の抗凝固作用、ELISA 活性および Internalization 能につき評価した。
- 3) 抗 TF 抗体 1849 へのチュブリン阻害剤 MMAE 付加
- 4) エピルビシン内包ミセル表面への抗 TF 抗体の付加体の in vitro、in vivo 抗腫瘍効果の評価

(倫理面への配慮)

動物を用いる実験においては「動物愛護管理法」、

「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛軽減に関する基準」、「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」、「厚生労働省の所轄する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」を踏まえ、各施設における動物取扱の取り決めを遵守して行う。また、遺伝子改変動物の取り扱いについては「カルタヘナ法」を順守し、各施設における動物倫理委員会および遺伝子組換え実験安全委員会の審査を受けて実施する。

C. 研究結果

- 1) 抗ヒト TF 抗体クローン 1849、600、1006、1084、1859、444 をえることができた。このうち抗凝固作用があり、ELISA 活性および Internalization 能力が高い 1849 につき可変部の H 鎖および L 鎖の遺伝子配列、CDR を決定した。この情報をもとに現在ヒトキメラ化を行なっている。
- 2) それぞれの抗体クローンの特性として、抗凝固作用をもつのが 1849、1084、444 であり、他は有意に弱かった。ELISA 活性はほぼ同等であった。Internalization 能は 1849 と 1084 と 1859 が高かった、1006 は認められなかった。
- 3) MMAE 付加 1849 の抗腫瘍効果をヒト膵がん BxPC3 皮下腫瘍において著しい抗腫瘍効果を発揮することが判明した。また抗マウス TF 抗体 1157 の MMAE-ADC においても抗腫瘍効果を発揮した。1849 抗体は腫瘍塊に集積しており、1157 抗体は腫瘍血管の周囲すなわち間質に特異的に分布していた。また 1157 抗体治療群の腫瘍内の血管は有意に減弱していた。
- 4) 抗 TF 抗体 1849 付加エピルビシン内包ミセルはヒト胃がん 44As3Luc およびヒト膵がん BxPC3 の in vitro 実験において、抗体付加体が有意に早

く有意に高濃度にinternalizationをおこし、
勝殺細胞効果も高かった。また同細胞の皮下腫
瘍モデルにおいて、抗体複合体ミセルのほうが
ミセル体のみに比べて有意な抗腫瘍効果を示

認めた。

- 5) 抗TF抗体の可変部H鎖、L鎖の遺伝子及びCDRの
決定を行った。さらに、抗体キメラ化を行った。
GMP製剤作製のためのオプティマイゼーション
を開始して、最終段階に到達した。

D. 考察

抗 TF に MMAE を付加した ADC においては抗マウス
TF 抗体 ADC はマウス xenograft 内のマウス由来腫
瘍血管にダメージを与え、抗ヒト TF 抗体 ADC は
xenograft そのものの抗腫瘍効果を確認したこ
とにより、臨床における抗 TF 抗体 ADC はがんと腫
瘍血管の両方をターゲットとする dual targeting
機能を有することが推察される。抗 TF 付加ミセル
は抗体付加無しミセルに比較して有意に
internalization 能力が高く、殺細胞効果も有意に
高いことが判明し、その機序により、マウスモデ
ルにおいても抗体付加ミセルの高い抗腫瘍効果が
しめされた。

E. 結論

TF をターゲットにした抗 TF の ADC も抗 TF 付加
抗がん剤内包ミセルも有意な抗腫瘍効果を示した。
作用機序についても明らかにしたことにより GMP
製剤作製のための POC が得られたと判断した。キ
メラ抗体も作製できて、GMP 製剤のためのオプティ
マイゼーション最終段階に移行した

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto Y, Hyodo I, Koga Y, Tsumura R, Sato
R, Obonai T, Fuchigami H, Furuya F, Yasunaga
M, Harada M, Kato Y, Ohtsu A, Matsumura Y.
Enhanced antitumor effect of anti-tissue
factor (TF) antibody-conjugated
epirubicin-incorporating micelles in
xenograft models. *Cancer Sci.* 2015.
2. Koga Y, Manabe S, Aihara Y, Sato R, Tsumura
R, Iwafuji H, Furuya F, Fuchigami H, Fujiwara
Y, Hisada Y, Yamamoto Y, Yasunaga M,
Matsumura Y. Antitumor effect of antitissue
factor antibody-MMAE conjugate in human
pancreatic tumor xenografts. *Int J Cancer.*
2015.
3. Ahn J, Miura Y, Yamada N, Chida T, Liu X,
Kim A, Sato R, Tsumura R, Koga Y, Yasunaga
M, Nishiyama N, Matsumura Y, Cabral H,
Kataoka K. Antibody fragment-conjugated
polymeric micelles incorporating platinum
drugs for targeted therapy of pancreatic
cancer. *Biomaterials.* 2014, 23-30.

すことを証明した。体重減少においては抗体付
加の有無に差がなかったが、フリーのエピルビ
シンは両ミセル体に比べて有意な体重減少を

4. Sato R, Obonai T, Tsumura R, Tsumoto K, Koga
Y, Yasunaga M, Matsumura Y. Preparation
and characterization of anti-tissue factor
single-chain variable fragment antibody for
cancer diagnosis. *Cancer Sci.* 2014. 105,
1631-7.

2. 学会発表

1. Yasunaga M, Manabe M, Tarin D, Matsumura Y.
Development of CAST (Cancer stromal
targeting) therapy. 4th International
Conference on Tumor Progression and
Therapeutic Resistance. 2014-3/9-3/10、
USA・Boston.
2. Yasunaga M, Manabe S, Tarin D, Matsumura Y.
Tailored antibody drug conjugate (ADC)
therapy depending on a quantity of tumor
stroma AACR Annual Meeting. 2014-4/7、
USA・San Diego.
3. Yasunaga M, Manabe S, Tarin D, Matsumura Y.
Development of CAST (Cancer stromal
targeting) therapy. 25th Antibody
Engineering & Therapeutics.
2014-12/8-12/10、USA・Huntington Beach.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

発明の名称：抗 Tissue Factor モノクローナル抗
体

発明人：松村保広、安永正浩、古賀宣勝、山本祥
之、佐藤隆太、津村遼、片岡一則、西山伸宏、三
浦裕、眞鍋史乃、加藤泰己 出願人：独立行政法
人国立がん研究センター 国立大学法人 東京大
学 独立業際法人理化学研究所 ナノキャリア株式
会社

特願 2014-18586 (出願日：2014 年 2 月 5 日)

2. 実用新案登録 なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業）
分担 研究報告書

国立がん研究センターPhase Iセンター早期開発研究

研究事業2. TAS102に関する研究

研究分担者	土井 俊彦	国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター	先端医療科長
研究分担者	安井 博史	静岡県立静岡がんセンター	消化管内科 副院長兼部長
研究分担者	室 圭	愛知県がんセンター中央病院	薬物療法部 部長
研究分担者	仁科 智裕	四国がんセンター	内科 医長
研究分担者	土原 一哉	国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター	TR分野長
研究分担者	山口 研成	埼玉県立がんセンター	消化器内科 科長兼部長
研究分担者	高橋 俊二	癌研究所有明病院	総合腫瘍科 部長
研究分担者	桑田 健	国立がん研究センター東病院	病理検査科 医員
研究分担者	朴 成和	聖マリアンナ医科大学病院	腫瘍内科 教授
研究分担者	廣中 秀一	千葉県がんセンター	臨床試験推進部 部長

研究要旨

進行性胃癌患者を対象に未承認薬である TAS102 を用いた非盲検 single-arm の第Ⅱ相の医師主導治験の登録（35 mg/m² bid:29 例, 40mg/m² bid:6 例）は終了（国立がん研究センター東病院、国立四国がんセンター、愛知県がんセンター中央病院、静岡県立静岡がんセンター、埼玉県立がんセンター、癌研究所有明病院で実施）し、Primary endpoint である 35 mg/m² bid コホートの PPS8W の disease control が 29 例中 19 例（65.5%）であった。さらに高用量の 40mg/m² bid での安全性についても 6 例で検証された。PK は用量依存性に増加したが安全性は同様の傾向であった。切除不能進行胃癌に対するスルファサラジンでも POC 取得を目的とした医師主導試験（第Ⅰ相試験）をおこない、POC および安全性を評価した。CDDP との併用試験について臨床試験を開始した

A. 研究目的

未承認薬である新規抗がん剤TAS102を用いた医師主導治験体制を確立し実施する。また、がん幹細胞理論に基づく切除不能進行胃癌に対するスルファサラジンのPOC臨床試験を実施する。

B. 研究方法

平成23年度に開始した進行性胃癌患者を対象に未承認薬であるTAS102を用いた非盲検single-armの第Ⅱ相の医師主導治験のプロトコル改訂を行い、高容量の40mg/m² bid doseでの安全性を検証した。

さらに切除不能進行胃癌に対するスルファサラジンでの医師主導試験（第Ⅰ相試験）でのPOCおよび安全性の評価に基づき、化学療法との併用試験について医師主導研究をおこなった。

（倫理面への配慮）

医師主導治験については、薬事法の下で行う。国立がん研究センターにて運用している受託研究審査委員会および倫理審査委員会の審査に基づきヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針、GCPなどの臨床研究に関する各指針に従って臨床研究・治験を実施する。

C. 研究結果

TAS102を用いた医師受動治験は大鵬薬品株式会社との共同研究契約締結後、国立がん研究センター東病院、国立四国がんセンター、愛知県がんセンター中央病院、静岡県立静岡がんセンター、埼玉県立がんセンター、癌研究所有明病

院にて実施してきた。試験の進捗においては、webでの定期的カンファを実施し、参加施設との情報共有を行うとともに、適格性および安全性などの確認も行うことで未承認薬での医師主導治験においても安全性に十分に配慮した。医師主導治験では35 mg/m² bid コホートとして全29例が登録され、DCRは65.5%（95%信頼区間、45.7-82.1%）が得られ、閾値DCRの30%は大きく超え、主要評価項目を満たした。その他、RRは3.4%、PFS中央値2.9ヶ月、OS中央値8.7ヶ月であった。Grade3/4の好中球減少69.0%、白血球減少41.4%、貧血20.7%、食欲不振10.3%に認めた。86.2%が増悪（PD）まで治療を行えた。また、高用量である40mg/m² bid doseに6名を投与したが、PKは用量依存性に増加するも許容できない毒性は認めなかった。スルファサラジンの医師主導研究においては、11例の登録を経て次相に進むためのoptimal doseを8g/dayと決定した。CD44v陽性の8例のうち4例に発現低下を認め、mode of actionを確認し、CDDPとスルファサラジンの併用を検討する試験に移行している。

D. 考察

進行性胃癌患者を対象に未承認薬であるTAS102を用いた非盲検single-armの第Ⅱ相の医師主導治験は、登録の進捗、安全性、試験の質的についても極めて良好であり、本試験の試験体制およびインフラ整備により継続して、未承認薬を用いた試験の体制が可能と考えられた。また、

がん幹細胞理論に基づくスルファサラジンの
医師主導研究は、POCを確立し、CDDPの併用試
験を開始可能であった。

E. 結論

未承認薬である新規抗がん剤TAS102を用いた
医師主導治験、スルファサラジンにを用いたが
ん幹細胞理論に基づくPOC試験により早期臨床
試験体制を確立し、登録症例の試験治療を完遂
した。試験全体の安全性、監査・モニタリング
実施による重大な逸脱も認めていない。今後、
論文文化、報告する予定である

F. 研究発表

1. 論文発表

朴 成和

1. Boku N, Muro K, Machida N, Hashigaki S, Kimura N, Suzuki M, Lechuga M, Miyata Y. Phase I study of sunitinib plus S-1 and cisplatin in Japanese patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Invest New Drugs*. 32(2). 261-70, 2014
2. Takahashi D, Boku N, Mizusawa J, Takashima A, Yamada Y, Yoshino T, Yamazaki K, Koizumi W, Fukase K, Yamaguchi K, Goto M, Nishina T, Tamura T, Tsuji A, Ohtsu A. Determination of Prognostic Factors in Japanese Patients With Advanced Gastric Cancer Using the Data From a Randomized Controlled Trial, Japan Clinical Oncology Group 9912. *Oncologist* 19(4). 358-66, 2014
3. Takashima A, Boku N, Kato K, Nakamura K, Mizusawa J, Fukuda H, Shirao K, Shimada Y, Ohtsu A. Survival prolongation after treatment failure of first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer: combined analysis of the Japan Clinical Oncology Group Trials JCOG9205 and JCOG9912. *Gastric Cancer*. 17(3). 522-8. 2014

安井 博史

1. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, Gotoh M, Fuse N, Sugimoto N, Nishina T, Amagai K, Chin K, Niwa Y, Tsuji A, Imamura H, Tsuda M, Yasui H, Fujii H, Yamaguchi K, Yasui H, Hironaka S, Shimada K, Miwa H, Hamada C, Hyodo I. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 2015 Jan;26(1):141-8. doi: 10.1093/annonc/mdl472. Epub 2014 Oct 14.
2. Yasui H, Muro K, Shimada Y, Tsuji A, Sameshima S, Baba H, Satoh T, Denda T, Ina K, Nishina T, Yamaguchi K, Esaki T, Tokunaga S, Kuwano H, Boku N, Komatsu Y, Watanabe M, Hyodo I, Morita S, Sugihara K. A phase 3 non-inferiority study of 5-FU/l-leucovorin/irinotecan (FOLFIRI) versus irinotecan/S-1 (IRIS) as

second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: updated results of the FIRIS study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Aug 9.

3. Funakoshi T, Yasui H, Boku N, Fukutomi A, Yamazaki K, Machida N, Todaka A, Tsushima T, Yokota T, Onozawa Y, Kenmotsu H, Endo M. Clinicopathological Features and Outcomes of Gastric Cancer Patients with Pulmonary Lymphangitis Carcinomatosa. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Jul 23. pii: hyu091.
4. Sasaki Y, Nishina T, Yasui H, Goto M, Muro K, Tsuji A, Koizumi W, Toh Y, Hara T, Miyata Y. Phase II trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel as second-line chemotherapy for unresectable or recurrent gastric cancer. *Cancer Sci*. 2014 Jul;105(7):812-7. doi: 10.1111/cas.12419. Epub 2014 Jul 7.

桑田 健

1. Sasaki T, Fuse N, Kuwata T, Nomura S, Kaneko K, Doi T, Yoshino T, Asano H, Ochiai A, Komatsu Y, Sakamoto N, Ohtsu A; Serum HER2 levels and HER2 status in tumor cells in advanced gastric cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 45(1):43-8. 2015
2. Abe A, Kuwata T, Yamauchi C, Higuchi Y, Ochiai A; High Mobility Group Box1(HMGB1) released from cancer cells induces the expression of pro-inflammatory cytokines in peritoneal fibroblasts. *Pathol Int*. 64(6):267-75, 2014
3. Nagatsuma AK, Aizawa M, Kuwata T, Doi T, Ohtsu A, Fujii H, Ochiai A: Expression profiles of HER2, EGFR, MET and FGFR2 in a large cohort of patients with gastric adenocarcinoma. *Gastric Cancer*. 18(2):227-38, 2015

高橋 俊二

1. Mukai, H; Takahashi, S; Nozawa, M; Onozawa, Y; Miyazaki, J; Ohno, K; Suzuki, K. Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study (TED 11576) of cabazitaxel in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;73(4):703-10.
2. Nishio M, Horiike A, Nokihara H, Horinou

chi H, Nakamichi S, Wakui H, Ohyanagi F, Kudo K, Yanagitani N, Takahashi S, Kuboki Y, Yamamoto N, Yamada Y, Abe M, Tahata T, Tamura T. Phase I study of the anti-MET antibody onartuzumab in patients with solid tumors and MET-positive lung cancer. Invest New Drugs. 2015 Mar 18.

山口 研成

1. Kadowaki S, Yamaguchi K, et al. Prognostic value of KRAS and BRAF mutations in curatively resected colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2015 Jan 28;21(4):1275-83
2. Ooki A, Yamaguchi K et al. Combined microsatellite instability and BRAF gene status as biomarkers for adjuvant chemotherapy in stage III colorectal cancer. J Surg Oncol. 2014 Dec;110(8):982-8.
3. Ooki A, Yamaguchi K et al. Inverse effect of mucinous component on survival in stage III colorectal cancer. J Surg Oncol. 2014 Dec;110(7):851-7.

土原 一哉

1. 土原一哉. 国内における臨床シークエンスの展開. 医学の歩み. 249:1133-1138, 2014.
2. 土原一哉. 生検材料の臨床シークエンスがもたらす新しいがん診療. 病理と臨床. 32:888-894, 2014

2. 学会発表

土井 俊彦

1. Shitara K, Takahashi S, Nakajima T, Hironaka S, Nagano O, Imamura C, Mushiroda T, Einaga Y, Fukunani M, Sato A, Ohtsu A, Saito H, Doi T. Sulfasalazine (SSZ) works cancer stem-like cells (CSCs) via inhibiting xCT signal pathway: Phase I study in patients with gastric cancer (EPOC 1205), AACR 2014
2. 土井俊彦. 分子標的治療薬の現状: 胃癌を中心に 第103回日本病理学会総会 広島市 2014

朴 成和

1. Izawa N, Boku N, et al. Predictive signature of response to EGFR tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer cells by tyrosine kinase activity profiling. AACR 2014
2. Nagase M, Boku N, et al. The impact of early tumor shrinkage on survival in WJOG4407G trial, a randomized phase III trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab in first-line treatment for metastatic colorectal cancer. ASCO-GI, 2015

安井 博史

1. 町田 望、安井博史ら。「消化管・肝胆膵原発の進行神経内分泌癌(NEC)を対象とした全

身化学療法の後方視的解析」第86回日本胃癌学会総会 2014年3月22日

2. 島田安博、山口研成、畝川芳彦、小室泰司、田村孝雄、土井俊彦、行澤齊悟、安井博史、長島文夫、後藤昌弘、江崎泰斗、前田開治郎、Chandrawansa Kumari、Wilke Hansjochen、大津敦「進行胃癌におけるRAM/PTX併用第三相試験(RAINBOW):日本人及び欧米人の部分集団解析」第52回日本癌治療学会学術集会 2014年8月29日

桑田 健

1. 分子標的治療のための病理スクリーニングシステム 第103回日本病理学会総会 2014年4月26日(広島)
2. 胃癌に対する新規薬剤開発を支援する研究基盤としてのPDXモデルならびに新規細胞株の確立 第87回日本胃癌学会総会 2014年3月6日(広島)

仁科 智裕

1. 町田望、土井俊彦、坂東英明、室圭、仁科智裕、山口研成、高橋俊二、設楽紘平、佐藤暁洋、大津敦. Multicenter Phase II Study of TAS-102 Monotherapy in Patients with Pretreated Advanced Gastric Cancer. 前治療で増悪した進行胃癌患者を対象としたTAS-102の第II相臨床試験. 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会 福岡市 2014.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業）
分担 研究報告書

国立がん研究センターPhase Iセンター早期開発研究

研究事業 3. RPN2 標的核酸医薬に関する研究

研究分担者	藤原 康弘	(独) 国立がん研究センター企画戦略局	局長
研究分担者	落谷 孝広	(独) 国立がん研究センター研究所、分子細胞治療研究分野	分野長
研究分担者	竹下 文隆	(独) 国立がん研究センター研究所、機能解析部門	部門長
研究分担者	小野 麻紀子	(独) 国立がん研究センター研究所、分子細胞治療研究分野	特別研究員
研究分担者	松田 範昭	(株) スリー・ディー・マトリックス、事業開発部	チーフエンジニア
研究分担者	小林 智	(株) スリー・ディー・マトリックス、事業開発部	チーフエンジニア

研究要旨

乳癌のがん幹細胞に特異的に発現する RPN2 遺伝子に対し、その発現をノックダウンする RPN2siRNA を導入することで、標準治療に抵抗性の乳癌の治療が期待できる。siRNA のキャリアとして合成ペプチド A6K を用い、RPN2siRNA との複合体製剤を作製、有効性試験および非臨床安全性試験を実施したところ、無毒性量を十分に下回る投与量において腫瘍縮小効果の有効性を見出した。このことから、本複合体製剤を臨床適用するベネフィットはリスクを十分に上回ると判断し、PMDA 薬事戦略相談対面助言に基づき、本被験薬の腫瘍内投与法についての First in human 医師主導治験プロトコールを作成した。PMDA に治験届を提出し、Triple Negative 乳癌を初めとする、標準治療に抵抗性の乳癌症例に対して、被験者の組み入れを開始した。

A. 研究目的

分担研究者らは、RPN2 遺伝子が乳癌の「がん幹細胞」に特異的に発現することを見出し、乳癌検体より RPN2 の発現量と腫瘍サイズおよび予後の悪さの相関を確認している。また、RPN2 遺伝子に対しその発現をノックダウンする RPN2siRNA の導入による、乳癌に対する抗腫瘍効果を検証している。本研究では、siRNA のキャリアとして、研究分担者らの開発した合成ペプチド A6K を用い、RPN2siRNA との複合体製剤を作製、有効性試験および非臨床安全性試験を実施し、投与量の設定と安全性を検証する。Triple Negative 乳癌を初めとする、標準治療に抵抗性の乳癌症例に対して、First in human の医師主導治験を行い、安全性および忍容性の検証と、探索的試験による POC の取得を目標とする。スリー・ディー・マトリックス社は、開発・試験を共同で行っており、治験薬の提供および本治験後の継続開発も担う予定である。日本発の核酸医薬の推進役として期待される。

B. 研究方法

抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン（ICH S9 ガイドライン）および、医薬品戦略相談対面助言に基づいて設定した GLP 安全性試験、GMP 核酸製剤の製造、安全性薬理試験を実施する。国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科にて、RPN2siRNA/A6K 複合体製剤の First in human 医師主導治験を実施すべく、プロトコールを作成する。対象は、標準的な薬物療法に抵抗性の乳癌で、RPN2siRNA/A6K 複合体の腫瘍内投与が可能と判断される体表から触知できる局所病変を有する患者とする。主要評価項目として、用量制限毒性を検証する。また、副次的評価項目として、最大耐用量、推奨用量、推奨スケジュールの推定、有害事象の発現割合、腫瘍縮小割合、各種抗がん剤との併用における安全性を検証し、さらに探索的試験として、局所の腫瘍縮小割合、投与後組織の RPN2 ノックダウンを検証して、POC の取得を目指す。

治験では、RPN2siRNA（最終濃度 0.5mg/ml）および A6K（最終濃度 5.0mg/ml）からなる複合体製剤として、各用量群に定められた用量を腫瘍内投与す

る。各々の患者は最初に安全性評価期として、試験薬を単回投与される。次に 28 日間の休薬期間後、投与前の有害事象・血液検査値を確認後に、各被験者に DLT に相当する毒性が無い場合には、連続投与と評価期として毎週投与のスケジュールにて 3 回の投与を実施する。

また、FIH 医師主導治験の開始に当たり、必須となる治験薬(RPN2siRNA および A6K)の安定性試験、品質試験は実施済みであるが、想定される治験期間を担保するために、治験薬の安定性試験を継続実施する。

以上に基づき、PMDA に治験届を提出し、医師主導治験を開始する。

(倫理面への配慮)

動物を用いる実験においては「動物愛護管理法」、「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛軽減に関する基準」、「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」、「厚生労働省の所轄する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」を踏まえ、各施設における動物取扱の取り決めを遵守して実施した。

C. 研究結果

非臨床における RPN2siRNA/A6K 複合体製剤の局所投与により、自然発症悪性乳腺腫瘍に対するアポトーシスの惹起および腫瘍縮小効果が得られた。また、非臨床安全性試験の結果、被験薬に起因する毒性は発現せず、全身への影響に対する無毒性量 (NOAEL) は RPN2siRNA 3.9 mg/kg・A6K 39 mg/kg、投与部局所に対する NOAEL は RPN2siRNA 0.13 mg/kg・A6K 1.3 mg/kg と考えられた。安全性試験項目および結果について、PMDA 薬事戦略相談の対面助言を受けたところ、First in human 治験開始に十分な安全性を確認しているとの評価を得た。RPN2siRNA/A6K 複合体の腫瘍内投与について、安全性および忍容性を評価、今後の臨床評価に用いる腫瘍内投与法における推奨用量と至適投与スケジュールを推定することを目的とした、最大 30 症例に対する First in human 医師主導治験プロトコルを作成した。プロトコル内容について、PMDA 薬事戦略相談の対面助言を受けた。国立がん研究センターの倫理審査委員会にて承認され、平成 27 年 2 月に PMDA に治験届を提出した。RPN2siRNA および A6K の治験薬の GMP 製造を完了した。また、治験期間を担保する安定性試験、品質試験について実施し、治験開始に十分な安定性を確認した。さらに、治験終了後に再度安定性を確認する予定である。平成 27 年 3 月より、Triple Negative 乳癌を初めとする、標準治療に抵抗性の乳癌症例に対して、被験者の組み入れを開始した。

D. 考察

治療抵抗性を示す乳癌においては、がん幹細胞画分が多く存在し、RPN2 遺伝子の発現が高いことが知られている。RPN2 遺伝子の発現量を RPN2siRNA によって抑制することで、がん幹細胞が有する足場非依存的な細胞増殖形成能を著しく低下させ、さらにがん細胞のアポトーシスを惹起する。本被験薬を治療抵抗性乳癌の腫瘍に局所注射することにより、腫瘍の縮小および増殖抑制効果が期待できる。また、RPN2 は胎盤以外の正常組織ではほとんど発現されていないことが知られている。従って、RPN2siRNA は、妊婦以外の対象におけるがん細胞以外の細胞には実質的に作用せず、副作用のない特異的ながん治療薬として有用であると期待される。

非臨床における RPN2siRNA/A6K 複合体製剤の腫瘍縮小効果に対する有効性と、想定投与量に対する NOAEL に鑑みて、RPN2siRNA/A6K 複合体製剤を臨床適用するベネフィットはリスクを十分に上回ると判断した。非臨床安全性試験の結果をふまえ、PMDA 薬事戦略相談対面助言を受けたところ、抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインに鑑みて、本被験薬は医師主導治験を実施するのに十分な安全性があると判断された。

RPN2siRNA/A6K 複合体製剤の臨床での使用は、本医師主導治験が初めてであり、現時点で利用可能な有害事象等の重要な臨床に関する情報は無い。本治験において、安全性、薬力学を全ての投与群の被験者で評価する。本被験薬により、体表付近の局所病変を有する乳癌患者に対して、副作用の面からの QOL を損なうことなく、局所制御を可能にして局所の症状による低下した QOL を改善できる可能性がある。

治験において、ヒトでの効果と安全性が明らかになることで、今後の臨床評価に用いる腫瘍内投与法における推奨用量を決定できる。これにより、次相の治験実施だけでなく、siRNA 医薬および核酸医薬全般のさらなる開発への橋渡しが可能となり、日本発の核酸医薬の推進役として期待される。

E. 結論

RPN2siRNA/A6K 複合体製剤の乳癌に対する有効性と安全性から、本被験薬を臨床適用するベネフィットはリスクを十分に上回ることを見出した。PMDA 薬事戦略相談対面助言に基づき、本被験薬の腫瘍内投与法についての First in human 医師主導治験プロトコルを作成した。平成 27 年 2 月に PMDA に治験届を提出し、平成 27 年 3 月より、Triple Negative 乳癌を初めとする、標準治療に抵抗性の乳癌症例に対して、被験者の組み入れを開始した。

州、中国、韓国に移行済み)

- 2) 国際出願 PCT/IB2012/002626, 発明者: 落谷孝広、藤原智洋: MicroRNA-Based Methods and

Assays for Osteosarcoma (PCT 出願済み)

2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

【落谷孝広】

- 1) Fujiwara T, Takahashi RU, Kosaka N, Nezu Y, Kawai A, Ozaki T, Ochiya T. RPN2 gene confers osteosarcoma cell malignant phenotypes and determines clinical prognosis. Mol Ther Nucleic Acids, 3:e189, 2014
- 2) Takahashi RU, Ochiya T. RPN2: a promising therapeutic target for breast cancer? J Stem Cells Res, Rev & Rep, 1:2, 2014
- 3) Tominaga N, Hagiwara K, Kosaka N, Honma K, Nakagama H, Ochiya T. RPN2-mediated glycosylation of tetraspanin CD63 regulates breast cancer cell malignancy. Mol Cancer, 13:134, 2014

【落谷孝広、竹下文隆、小野麻紀子】

- 4) Takahashi RU, Miyazaki H, Takeshita F, Yamamoto Y, Minoura K, Ono M, Kodaira M, Tamura K, Mori M and Ochiya T. Loss of microRNA-27b contributes to breast cancer stem cell generation by activating ectonucleotide pyrophosphatase 1. Nature Communications, in press

2. 学会発表

【落谷孝広】

- 1) マイクロ RNA 制御システムがもたらす先制医療の実現, ヘルシーパス講演会, 2014. 10. 27, 静岡
- 2) 我が国の革新的がん診断・治療技術の最前線, For the Better Forum 2014, 2014. 11. 12, 東京
- 3) がん制圧に向けて～予防、診断、治療, にいかわ政経懇話会 12 月例会, 2014. 12. 11, 富山
- 4) 【miRNA】の機能解明で実現する新たな医薬品・医療機器, Life Nanotechnology 特別シンポジウム, 2015. 1. 28, 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

【落谷孝広】

- 1) 国際出願 PCT/JP2011/064527, 発明者: 落谷孝広: がん幹細胞を含むまたはそれに由来するがんの治療、予防および診断のための方法および組成物 (PCT 出願済み、日本国、米国、欧

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業）

国立がん研究センターPhase Iセンター早期開発研究

研究事業4. VEGF阻害薬

研究分担者	藤原 康弘	国立がん研究センター中央病院	執行役員	企画戦略局長
研究分担者	細田 雅人	インタープロテイン株式会社	代表取締役	
研究分担者	小松 弘嗣	インタープロテイン株式会社	事業開発本部長	
研究分担者	肥塚 靖彦	インタープロテイン株式会社	研究開発部長	
研究分担者	松崎 尹雄	インタープロテイン株式会社	分子設計ラボヘッド	

研究要旨

高額抗体医薬アバスチン（ベバシズマブ）と同じメカニズムによる経口 VEGF阻害薬のFirst in humanを含む早期臨床試験を医師主導臨床開発により完遂し、アライアンス、グローバル臨床試験につなぎ、日本発、世界初のサイトカインと受容体の結合阻害、すなわち低分子蛋白質間相互作用（VEGFとVEGF受容体相互作用）制御薬のグローバル市場での価値創出を目論む。

A. 研究目的

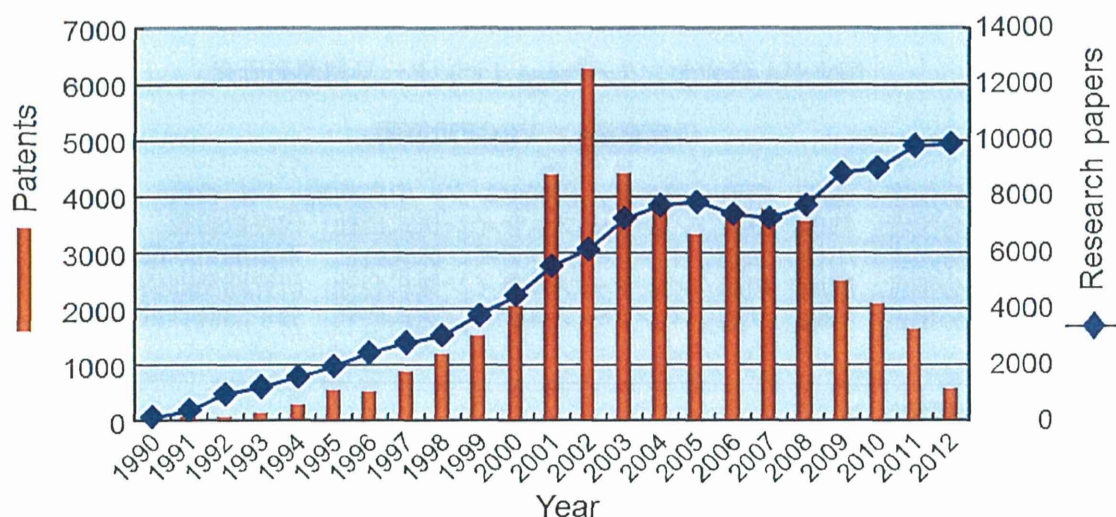
腫瘍の分子生物学的な研究の進展に伴い、がん治療に有用な標的分子が次々に明らかにされ、抗体やキナーゼ阻害剤などの様々な分子標的薬が開発され、従来の化学療法剤をはるかに凌ぐ臨床成績を実現したグリーベックなどの薬剤が開発された。このように、現在は、抗体医薬品やキナーゼ阻害剤などの分子標的薬が抗がん剤開発の主流であるが、それぞれに長所と短所があることから、新しい分子標的薬開発の標的として、蛋白質間相互作用（protein-protein interaction; PPI）を制御できる低分子化合物が注目され、その研究が着実に増加している（図1）。このような流れの中で、図2に示すように、いわゆるG蛋白質共役型の受容体とそのリガンドとの相互作用を制御するタイプの低分子PPI制御薬（広義のPPI制御薬に含まれる）については、既に上市にまで至っている。一方、G蛋白質共役型受容体とそのリガンドとの相互作用を除くPPI（狭義のPPI）を制御する低分子化合物についても、臨床試験が行われているプロジェクトならびに前臨床段階もしくはそれ以前のプロジェクトが多数存在する（表1）。

インタープロテインは、PPI制御薬の開発に際して、抗体医薬により標的の有用性と市場ポテンシャルがvalidateされた標的をターゲットとして、抗体医薬と同じプロファイルを有する低分子

化合物を創出することにより、医薬品創出の成功確度の向上を目指している。この目的に適合する標的としては、サイトカインとその受容体の相互作用の制御がそのメカニズムの面および有効性の面から有望であると考えている。そして、市場性の面からは、抗VEGF抗体、アバスチンが2018年には、世界最高の売上が期待され、その年間売上高は全世界で7556億円（1 USD = 100円）であることが、EvaluatePharma社により予測されている。

すなわち、本研究事業の目的は、VEGFを標的として、アバスチンと同じ作用機序を有する世界初の低分子PPI経口阻害剤を開発し、世界トップレベルの早期臨床開発拠点である国立がん研究センターにおいてphase 1臨床試験を実施することにより、‘真’のイノベーションの創出を実現することである（図3）。

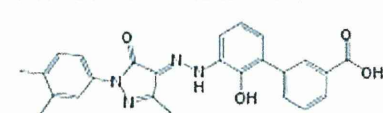
Changes in numbers of PPI-related papers and patents



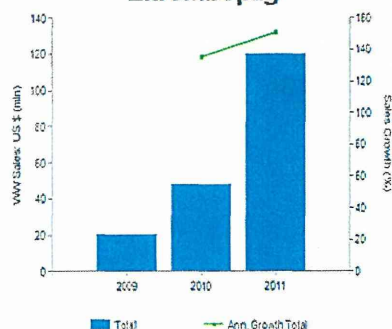
Note:

1. Research papers and patents were searched with a keyword "protein-protein-interaction (within title, abstract and keywords)" in a database "SCOPUS" provided by Elsevier and "FreePatentsOnline.com", respectively, on December 21, 2012.
2. An outstanding number of patent in 2002 seems to be relevant to increased application of patents of PPI-detecting methodologies mainly by US companies.
3. Numbers in 2012 are in a limited period of January 1 to December 21.

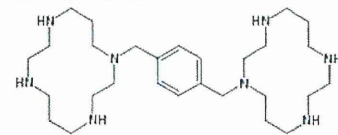
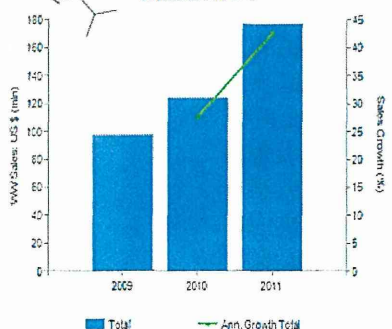
INN (M.W.; route)	Trade name	Company	Mechanism	Indication
Eltrombopag (443; p.o.)	Promacta Revolade	Ligand GSK	TPO-Ragonist (induction of TPO-R- mediated signal)	Chronic ITP
Maraviroc (514; p.o.)	Selzentry	Pfizer	CCR5 antagonist (inhibition of gp120/CCR5 binding)	HIV infection
Plerixafor (503; s.c.)	Mozobil	Genzyme	CXCR4 antagonist (inhibition of SDF/CXCR4 binding)	Malignant lymphoma Multiple myeloma



Eltrombopag



Maraviroc



Plerixafor

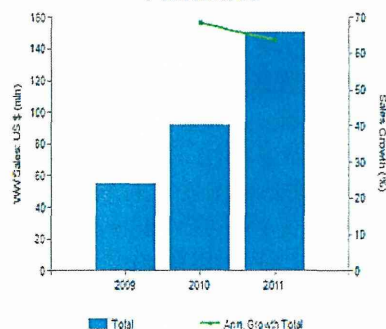


図 2 市販されている低分子 PPI 制御薬 (G 蛋白質共役型受容体とそのリガンドとの相互作用を制御する薬剤)

表1 低分子PPI阻害薬の開発状況（G蛋白質共役型受容体およびそのリガンド関連を除く）

In clinical development

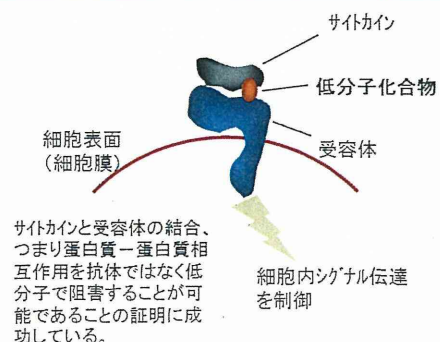
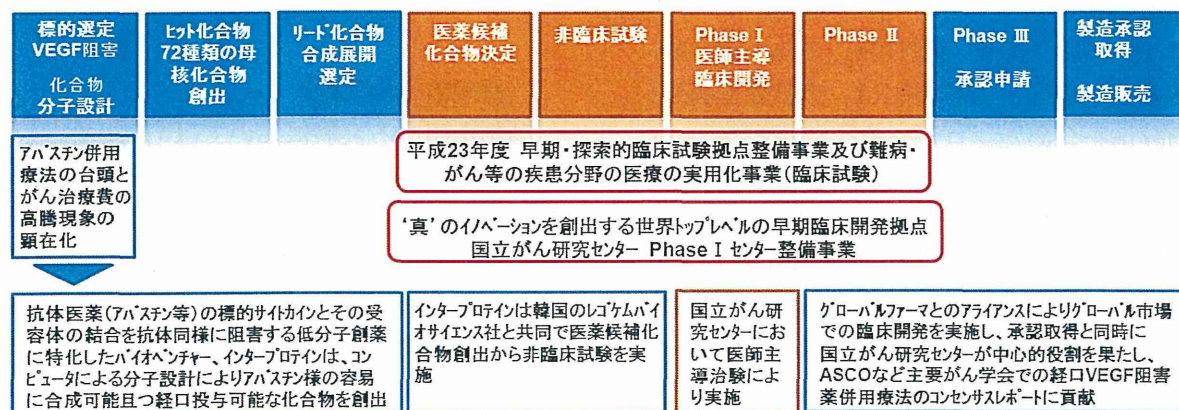
Comp.	Target	Indication	Stage	Route	M.W.	LogP	HBD	HBA	PSA
SAR1118	LFA1/ICAM1	Dry eye	P-3	Eye drop	637.5	4.23	1	7	131
17-AAG	Hsp90/HIF1α	Solid tumor	P-2/3	i.v.	569.7	2.86	4	8	157
Navitoclax	Bcl2/BAK	CLL	P-2	Oral	976.6	8.62	2	13	170
LCL161	SMAC/XIAP	Solid tumor	P-2	Oral	500.6	3.44	2	6	120
RG7112	P53/MDM2	Solid & hemato.	P-1	Oral	727.8	7.38	0	6	91
RG7388	P53/MDM2	Solid & hemato.	P-1	Oral	616.5	7.16	3	8	111

In pre-clinical development/discovery

Comp.	Target	M.W.	LogP	HBD	HBA	PSA	Remark
PKF115-584	TCF4/β-catenin	790.8	4.03	3	14	194	Binding inhi., IC50, 3.2 μM
UNC1215	L3MBTL3/BCLAF1	529.7	2.55	1	5	59	Kd, 120 nM
MM-102	WDR5/MLL1	669.8	3.69	7	9	178	Binding inhi., IC50, 2.4 nM
FOBISIN101	14-3-3/Raf-1	461.2	3.22	1	11	156	Binding inhi., IC50, 5.9 μM
JQ1	BRD4/histon H4	457.0	3.42	0	6	98	Kd, 50 nM; F value (p.o.), 49%

Red-colored letters: in violation of the Lipinski's rule of five

研究事業4. 抗サイトカイン抗体医薬 アバステン(抗VEGF抗体医薬)を置き換える経口VEGF阻害薬の研究開発計画



サイトカインを標的にした抗体医薬		
標的サイトカイン	抗体医薬	適応疾患 ()内は、将来の適応拡大
VEGF	アバステン	大腸がん、非小細胞肺がん等固形がん
IL-6	アクトテムラ	慢性関節リウマチ、キャスルマン病、(がん等の悪液質)
TNFα	レミケード、ヒューミラ	慢性関節リウマチ、(がん等の悪液質)
IL-1β	イリス	クワイビリン関連周期性症候群

抗サイトカイン抗体医薬は、遺伝子組み換えにより製造され、薬効に優れる。しかし、いずれも高額医療の対象であり、使用できる患者は、限定的であり、一日も早く安価に合成可能な経口薬の開発が世界で望まれている。インタープロテイン社は、抗サイトカイン抗体医薬をはじめとする抗体医薬の標的蛋白質をターゲットに経口可能な低分子医薬の創薬に注力している。

図3 低分子VEGF阻害剤の研究開発計画

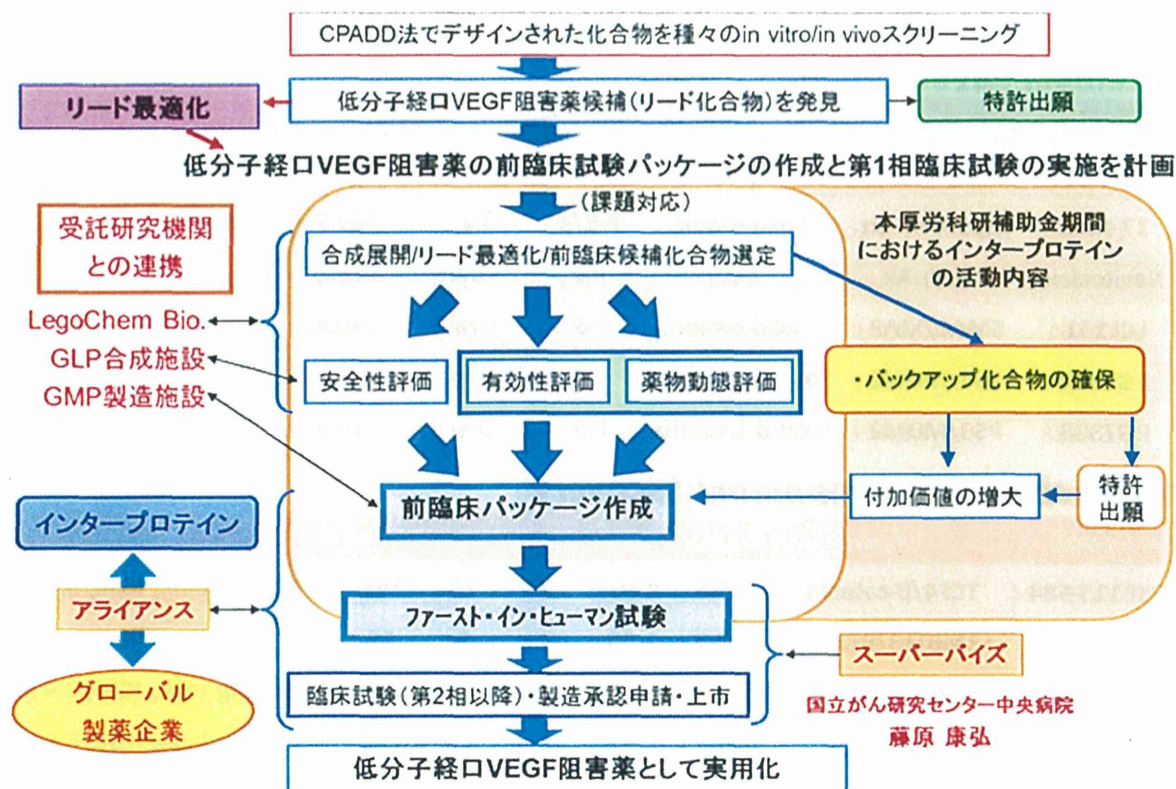


図4 研究方法

B. 研究方法

広くコラボレーションを活用し、Lead Optimizationの展開を図る。具体的には、京都産業大学での生物評価を含めたプロジェクトマネジメントを中心としてLegoChem Bioscience社（韓国デジョン）との合成展開、エヌビー健康研究所（北海道）および理研とのproof of mechanism of actionの展開、丸和栄養食品社（奈良）および宇宙航空研究開発機構(JAXA)とのX線結晶構造解析の展開などをパラレルに行い、医薬最適化をインタープロテインの独自分子設計法(INTENDD-SBSG法※)コンピュータ計算化学により確認しながらリード最適化を図る(図4)。

※Interprotein Engine for New Drug Design
- Structure Based Scaffold Generation

(倫理面への配慮)

動物を用いる実験においては「動物愛護管理法」、「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛軽減に関する基準」、「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」、「厚生労働省の所轄する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」を踏まえ、各施設における動物取扱の取り決めを遵守して行う。また、遺伝子改変動物の取り扱いについては「カルタヘナ法」を順守し、各施設における動物倫理委員会および遺伝子組換え実験安全委員会の審査を受けて実施する。