

・ 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治験を企業主導で28年頃からPOCの医師主導治験を開始し、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へ研究者のアイデアを元に研究者主導医師主導治験で展開し、企業治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 相の医師主導治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の医師主導治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、治験プロトコルを作成して医師主導治験を開始する。

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治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、医師主導治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)を医師主導治験・治験として実施する。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)、医師主導治験に当たっては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、エピルピ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 相医師主導治験について、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、並行して治験薬の安定性試験の継続を行い、First in humanとなる医師主導治験を開始する。

医師主導治験では、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、アンスト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相医師主導治験の登録を進める。

(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・治験を実施する。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、ヒト膀胱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ピシン内包ミセルは、ヒト胃がん・膀胱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意義深い。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、スル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を確認した。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
 1. Ohtsu A, The EPOC Personalized Phase I Clinical Trial Program in Japan The19th Annual Scientific Symposium 2014/11/21-22 HongKong
 2. 大津敦、抗がん剤の新薬開発の現状について

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

