

Target Molecule

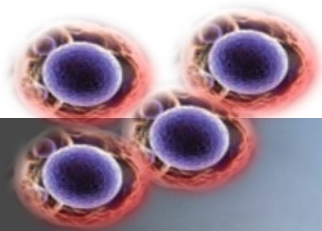
Breast cancer

Breast cancer malignant breast neoplasm from breast tissue, most lobules that supply the known as ductal carcinoma



治療抵抗性乳がんを対象としたRPN2siRNA/A6K複合体の腫瘍内投与法の医師主導治験 (TDM-812)

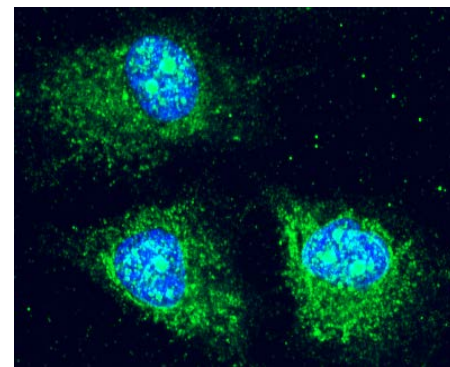
Cancer Stem



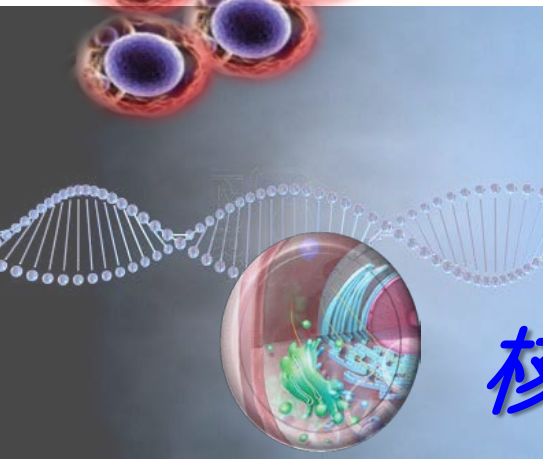
国立がん研究センター中央病院
乳腺・腫瘍内科

田村 研治

RPN2



核酸医薬

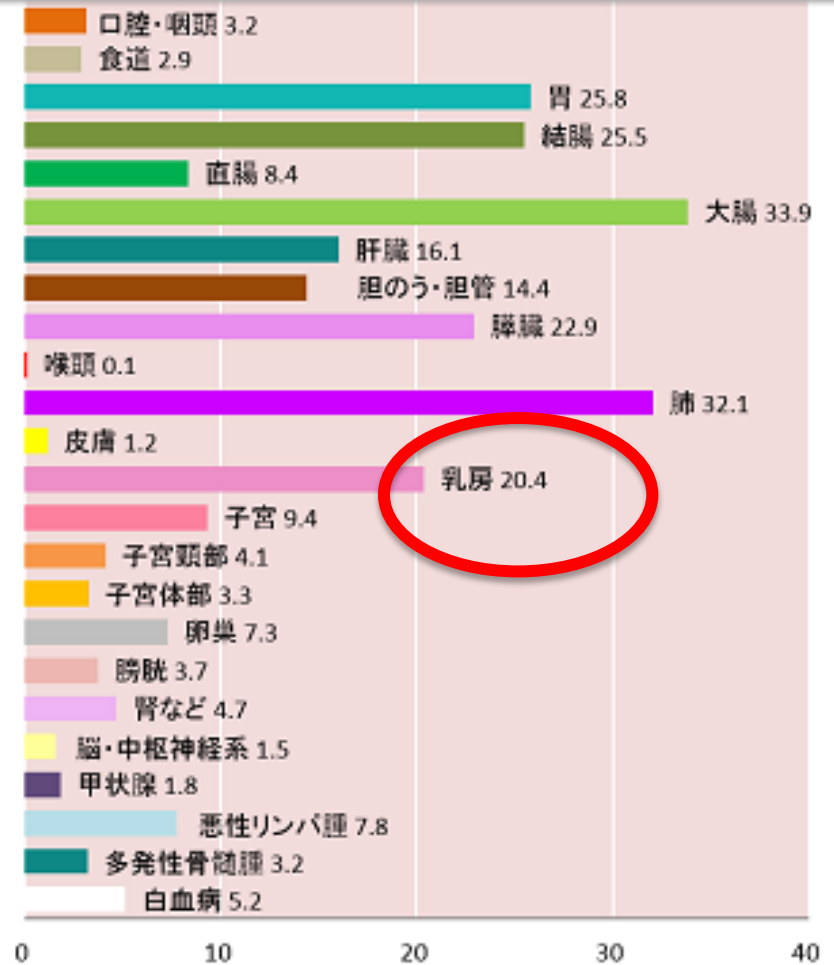


乳がんの疫学

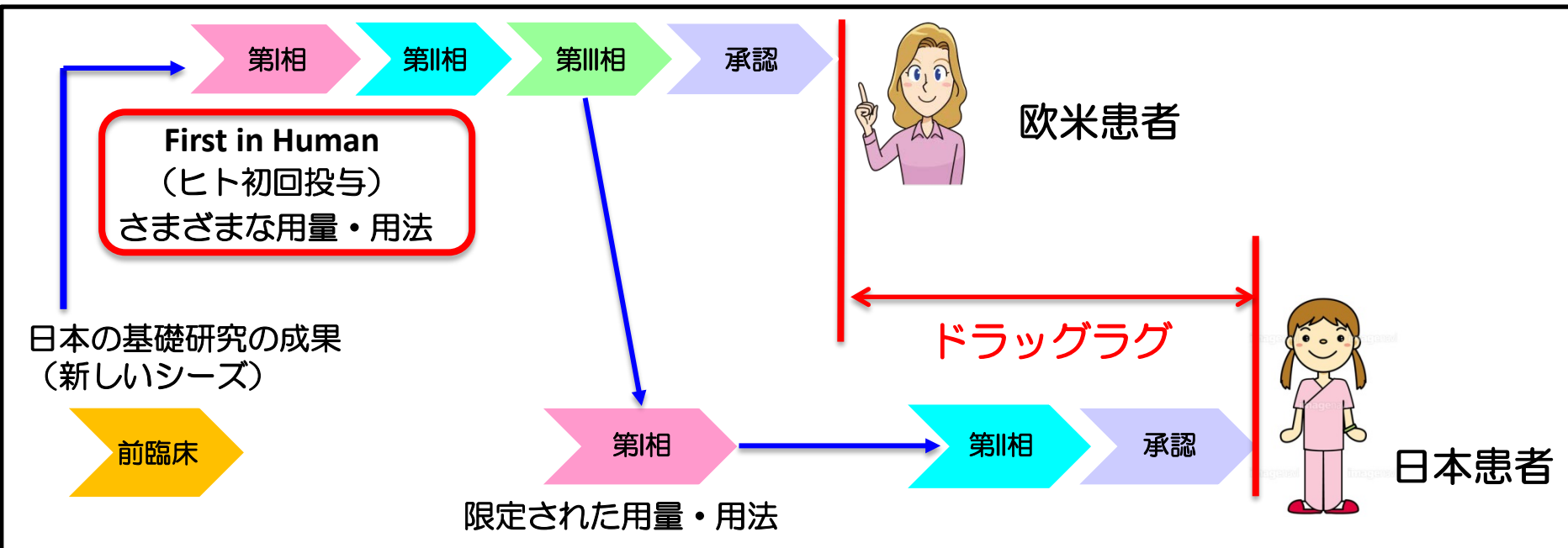
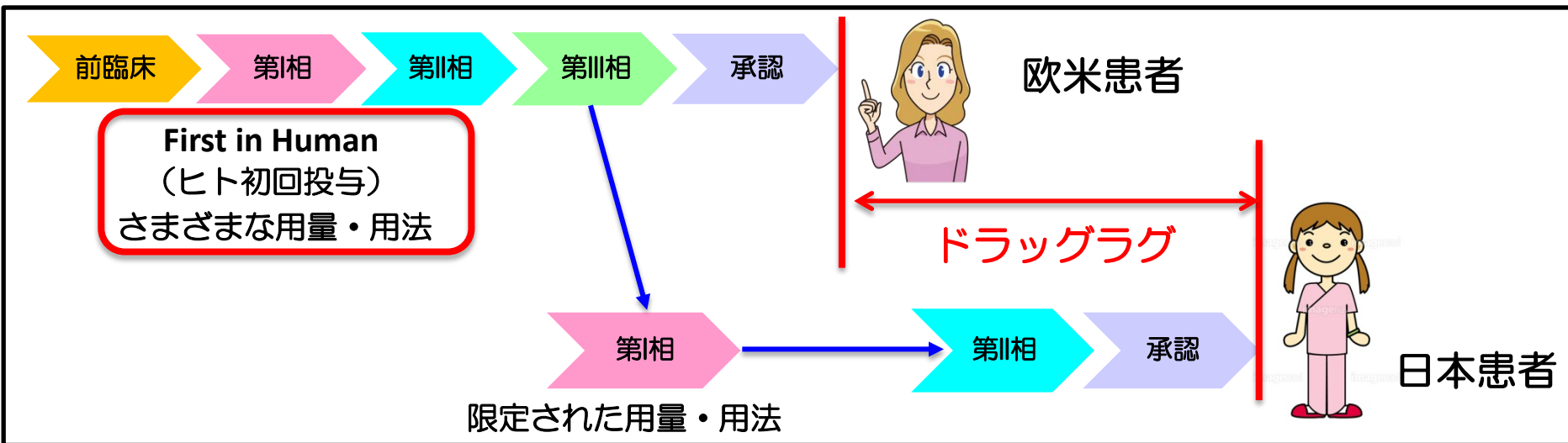
部位別がん罹患率（女性、2011年）
1位（10万人あたり110.5人/年）



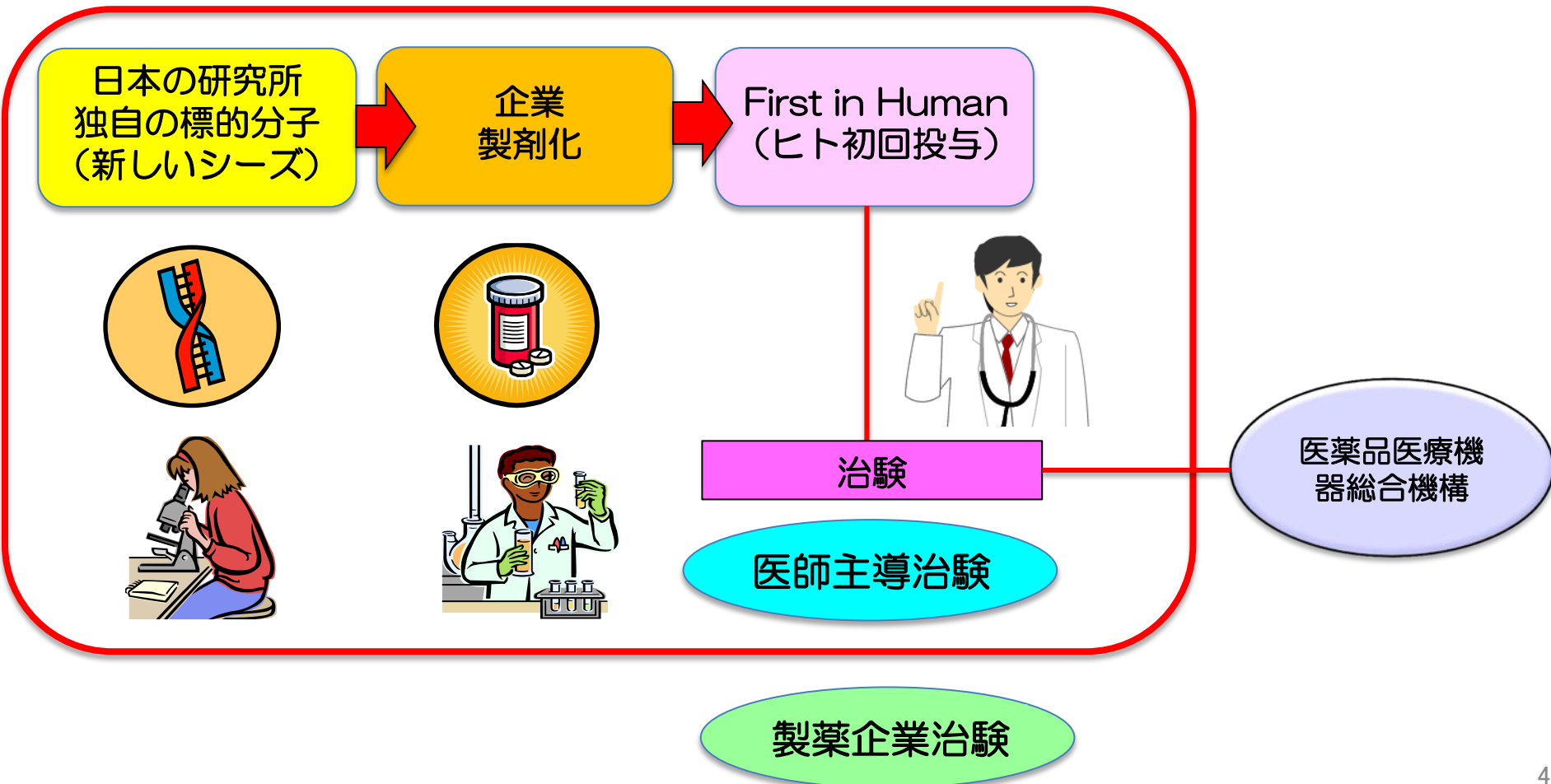
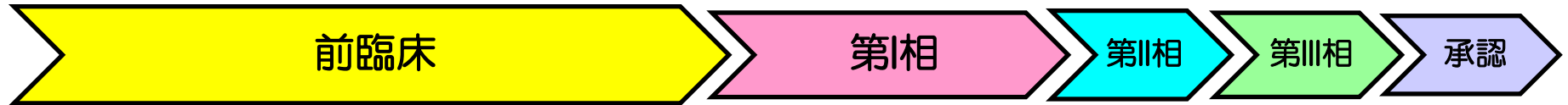
部位別がん死亡率（女性、2013年）
6位（10万人あたり20.4人/年）



国内における抗がん剤のドラッグラグ



産官学連携 / 日本発の創薬



早期・探索的臨床試験拠点整備事業

早期・探索的臨床試験拠点整備事業
「新薬のスタートをあずかる Phase I センターの創設」

国立がん研究センターは、平成 23 年 7 月 22 日、厚生労働省が公募した「早期・探索的臨床試験拠点整備事業」の拠点の 1 つとして選定されました。今後、国立がん研究センターでは、全世界で初めてヒトに新規抗がん剤を投与する「First in human 試験」をはじめとする第 I 相試験(Phase I 試験)を実施する体制を整え、新薬の臨床開発について、わが国からの「真」の医療イノベーション創出を目指す「国立がん研究センター Phase I センター」を創設いたします。



国内外製薬会社
世界トップレベル施設
とのコラボレーション

早期開発試験実施

* H20~22年度の新規数

- ・First in Human 治験の実績 (5件*)
- ・Phase I 治験 (102件*)、国際共同治験 (103件*) の豊富な実績
- ・高い症例集積力 (投与数 1,244 症例*)
- ・製薬企業と包括共同研究契約での未承認薬を用いた共同早期開発
- ・CRC/治験関連施設の強化

国内外トップクラスのアカデミア研究施設とのコラボレーション

慶應先端生命科学研究所
理化学研究所
放射線医学総合研究所
東大先端医学研究所
など

早期臨床試験支援
(セントラル機能)

- ・医師主導治験の実績 (当センターが 7 試験を主導)
- ・医師主導治験対応のデータセンター・モニタリング部門
- ・プロジェクトマネジメント・メディカルライティング支援機能
- ・PMDA 審査経験者 (医師 5 名、薬剤師 4 名、生物統計 1 名在籍)
- ・生物統計家 (3 名在籍)
- ・産学連携支援 (知財・契約) 機能

TR 実施・支援

- ・バイオマーカー探索/検証
- ・分子イメージング
- ・TR/前臨床コーディネート機能
- ・病院内の企業連携ラボの設置
- ・病棟に隣接した TR 実施設備
- ・PK 試験の実施・院内での解析
- ・DDS 製剤、核酸製剤などの開発

国立がん研究センター
Phase I センター

PMDA

人事交流

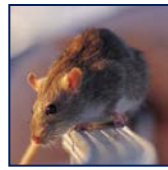
世界トップレベル早期臨床開発拠点

- ・アカデミア発シーズ開発 → 我が国発の医薬品の開発を促進
- ・グローバル製薬企業とコラボレーション → 新薬開発戦略のイニシアチブ
- ドラッグ・デバイスラッグ克服を超えて、「真」のイノベーションを創出！！

先端医療開発センター



シーズ探索



前臨床 / TR



早期臨床開発



後期開発

TR支援部門

- ・TR実施支援
- ・前臨床試験コーディネート

薬剤部

- ・治験薬品質管理
- ・治験薬調整など

臨床試験支援室

- ・医師主導治験セントラル（データセンターなど）機能
- ・開発戦略（薬事戦略など）コンサルティング機能

臨床試験支援室

- 治験管理室
- ・CRCによる支援

診断・治療薬開発グループ
コアファシリティ

中央病院11F/12F研究支援施設

がん治療開発部
臨床腫瘍病理部/病理・臨床検査

企業・ベンチャーなど

- ・創薬シーズの発見・導出
- ・バイオマーカー探索

Phase I チーム

- ・診療科横断的に早期臨床開発を実施

治験病棟

通院治療センター

- ・治験病棟での投薬管理
- ・外来・病棟でのローカルデータマネージメント

後期開発へ導出

学際的研究支援室

- ・バイオバンク調整事務局
- ・アライアンス活動

- ・共同研究契約
- ・特許出願の支援
- ・治験情報の提供 / 患者団体などとの連携
- ・治験患者リクルート・受診コーディネート（海外含む）

治験受診コーディネート部門

ライセンスアウト
などの支援

産学連携オフィス

連携

知的財産戦略室

早期開発プロセスの
包括的支援体制構築

世界トップレベル
早期開発拠点

- ・アカデミア発シーズの臨床導入
- ・製薬企業と共同での早期臨床開発
(医師主導治験でFirst in Human, POC試験)

日本発の‘真’の医療
イノベーションを創出

H23年度

H24年度

H25年度

H26年度

H27年度

H28年度

体制整備・試運用期間

本格運用・業務改善期間

恒常的な運営体制

先端医療開発センター 推進事業



First in humanの医師主導治験・企業治験



未承認薬使用の医師主導治験の実施



トランスレーショナルリサーチ

中央病院：医師主導治験支援体制

国立がん研究センター
研究所



治験管理室
(CRC)



11A病棟
治験薬投与・患者観察



臨床検査部：検体処理
ISO15189認定取得



薬剤部
治験薬管理・無菌調製



病棟内 (Bedside) 研究室



RPN2阻害剤による乳がん治療法の開発



抗がん剤治療抵抗性

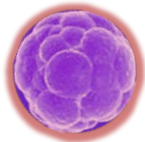
薬剤耐性を担うRPN2遺伝子の発見

2007年 特許出願、2012年特許査定（日本、米国）
2008年 *Nature Medicine*誌に発表（核酸医薬治療シーズの発見）
2011年 用途特許出願、国際特許審査中

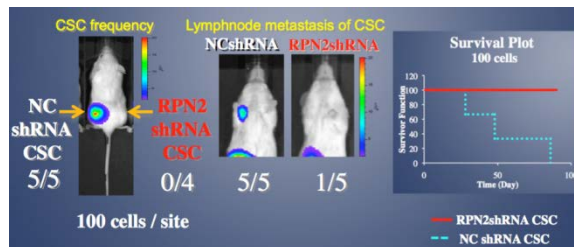
RPN2の分子
メカニズムの全容解明

核酸医薬による
RPN2の臨床研究

治療抵抗性を担う
Cancer Stem Cell
での発見



RPN2核酸医薬は、造腫瘍性、
転移を顕著に抑制



がん幹細胞標的治療

中央病院 乳腺・腫瘍内科の連携開始（2010年）



サルでの安全性試験（2009年）



東京農工大学
動物医療センター
伊藤博教授

イヌ乳腺腫瘍の前臨床試験(2011年)

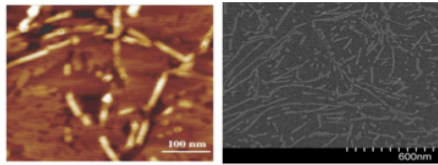
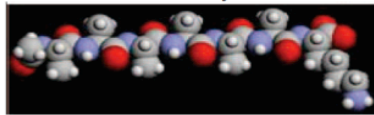
純国産核酸DDS技術

siRNAトランスフェクション担体： A6K（7残基の界面活性剤様ペプチド）

siRNA Delivery Material : A6K

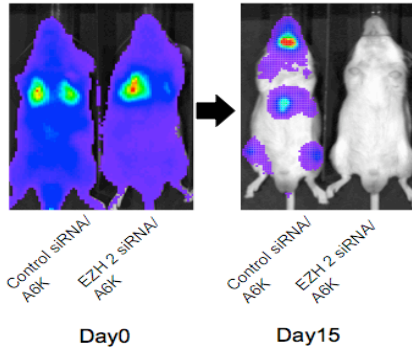
溶液中で自己組織化により凝集しナノミセルやナノチューブを形成する。C末端側のリジン残基側鎖は正電荷で親水性の頭部と疎水性の尾部から構成される。

配列： Ac-AAAAAAK-CONH₂
A: Alanine K: lysine

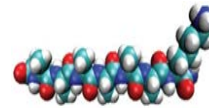


粒子径：約50nm 膜厚：約10nm

前立腺がん細胞の骨転移モデル



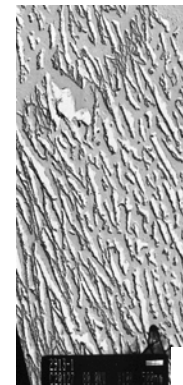
配列 Ac-AAAAAAK-CONH₂



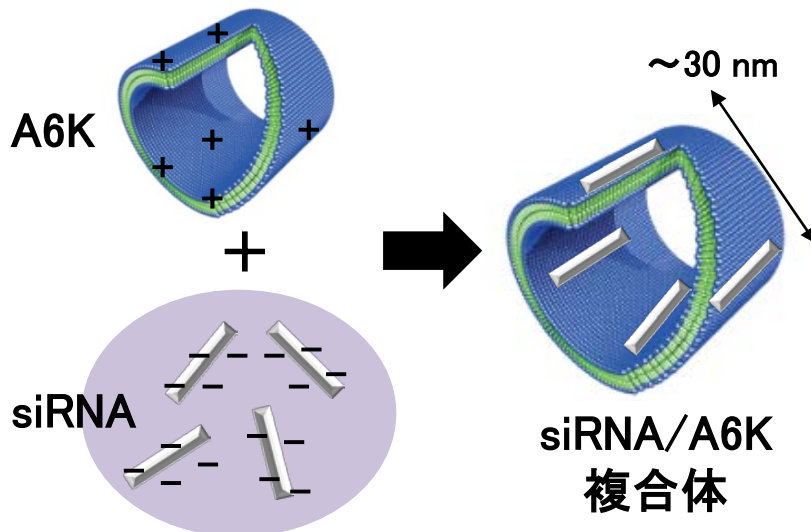
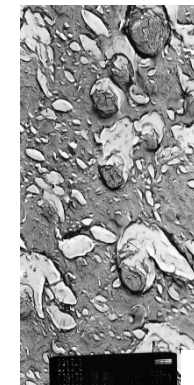
siRNAのトランスフェクション担体

- ・毒性が低い
- ・体内でのRNaseIによるsiRNAの分解耐性
- ・患部への到達効率
- ・標的遺伝子の抑制効率

siRNA/A6K複合体



siRNAと混合



水溶液中で分子同士が自発的に会合し、Lys残基を表面に向けた2重膜状のナノチューブ構造をとる

プラスチャージされたLys表面にマイナスチャージのsiRNAが静電的に吸着し、粒径500 nm程度の複合体を形成する

【書類名】 明細書

【発明の名称】 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

【技術分野】

【0001】

本発明は、RPN2遺伝子を標的とした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に関する。

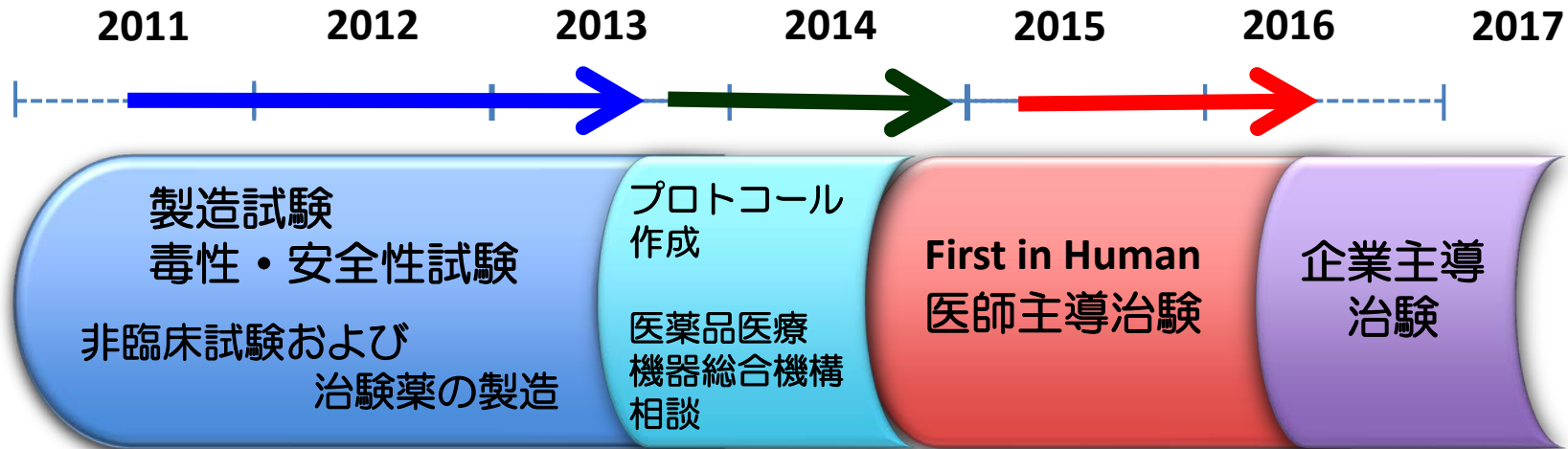
【背景技術】

【0002】

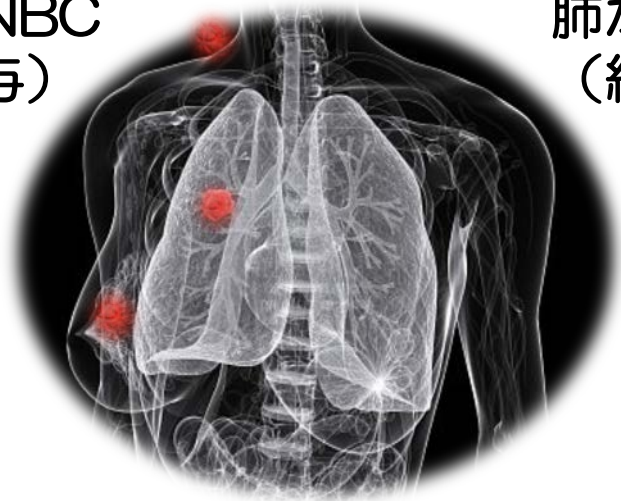
証拠の蓄積により、腫瘍は一樣ではなく、しばしば不均一な細胞型から構成されており、その中の細胞のサブセットが腫瘍の阻害、薬剤耐性および転移を担うことが示唆されている。そのような細胞はがん幹細胞（または腫瘍開始細胞）と呼ばれている。このがん幹細胞を標的とするならば、がんの発生、転移、再発を治療および予防できることが期待される。しかし、がん幹細胞表現型の分子的基盤の大部分は不明であるので、がん幹細胞を規定するマーカーは明らかではなく、また、がん幹細胞を標的とした治療または予防の方法は確立されていない。

2012年2月23日
用途特許
国際公開

臨床応用のロードマップ



乳がん TNBC
(局所投与)



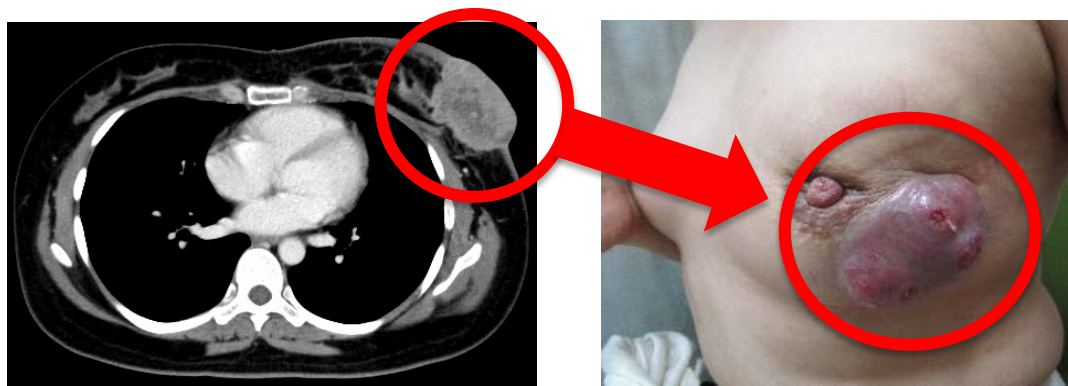
肺がん
(経気管支局所投与)



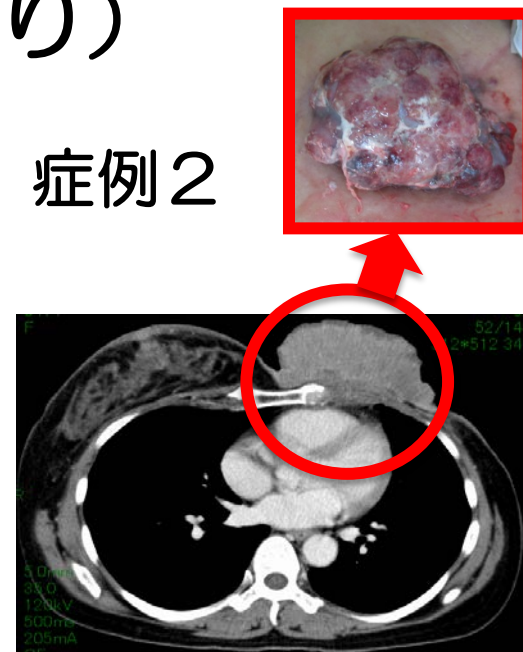
大腸がん
乳がん
(全身投与)

乳がんの 治療抵抗性局所腫瘍（かたまり）

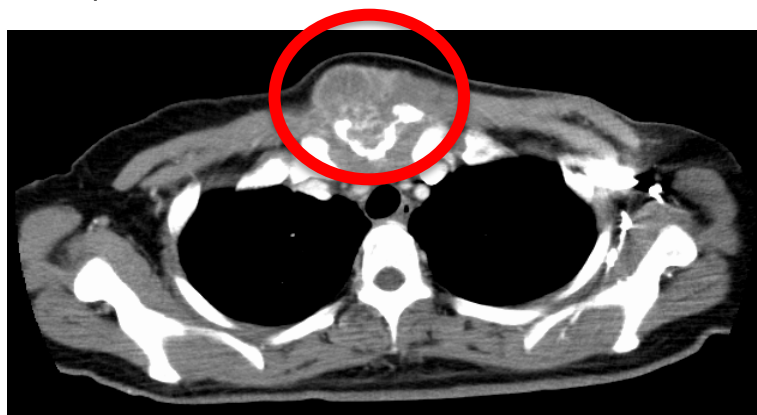
症例 1



症例 2



症例 3



皮膚潰瘍（皮膚の一部欠損）
疼痛・出血・悪臭・浸出液

生活の質(QOL)が損なわれる
既存治療で対応が困難

対象症例（主な適格規準）

- 1) 手術不能又は再発乳がん。
 - 2) 組織診で浸潤性乳がん(浸潤性乳管がん、特殊型)と診断された患者。
 - 3) 前治療歴にアンストラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤の投与歴がある。
 - 4) 切除不能・転移性乳がんの場合、アンストラサイクリン系薬剤・タキサン系薬剤を含む3レジメン以上の治療歴があること。再発乳癌で周術期の補助化学療法として、アンストラサイクリン系薬剤のみの治療歴のある場合には、再発後にタキサン系薬剤を含む2レジメン以上の治療歴があること。また、再発乳癌で周術期の補助化学療法としてアンストラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の治療歴がある場合には、再発後に1レジメン以上の治療歴があること。
- *化学療法歴とはトラスツツマブの併用の有無は問わない。ホルモン療法およびトラスツツマブ単剤は1レジメンとしては数えない。
- 5) 体表から触知できる病変を有し、画像診断により測定可能病変を有する。
 - 6) 上記4)に該当する病変の反復した生検が可能である。

医師主導治験の概要

アカデミア発のシーズを標的としたFirst in Human Trial
国内唯一の乳がんを対象とした核酸製剤を用いた治験
日本先行の医師主導治験

「治療抵抗性乳がんを対象としたRPN2siRNA/A6K複合体の腫瘍内投与法の臨床試験（第1相）」

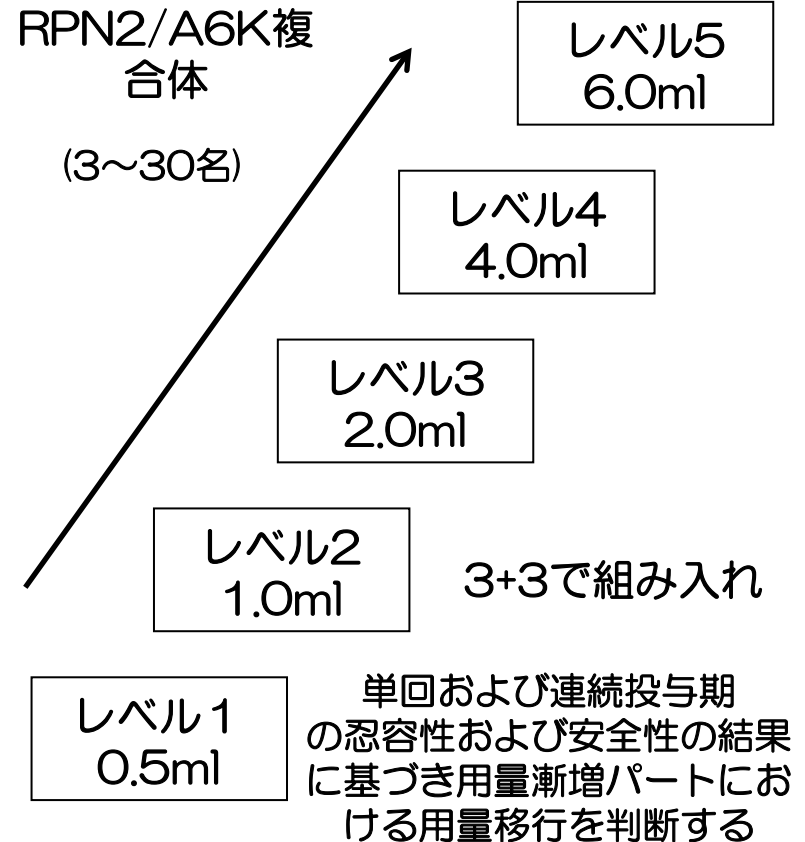
第I相試験のシエーマ

標準的な薬物療法に抵抗性の乳がん、
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

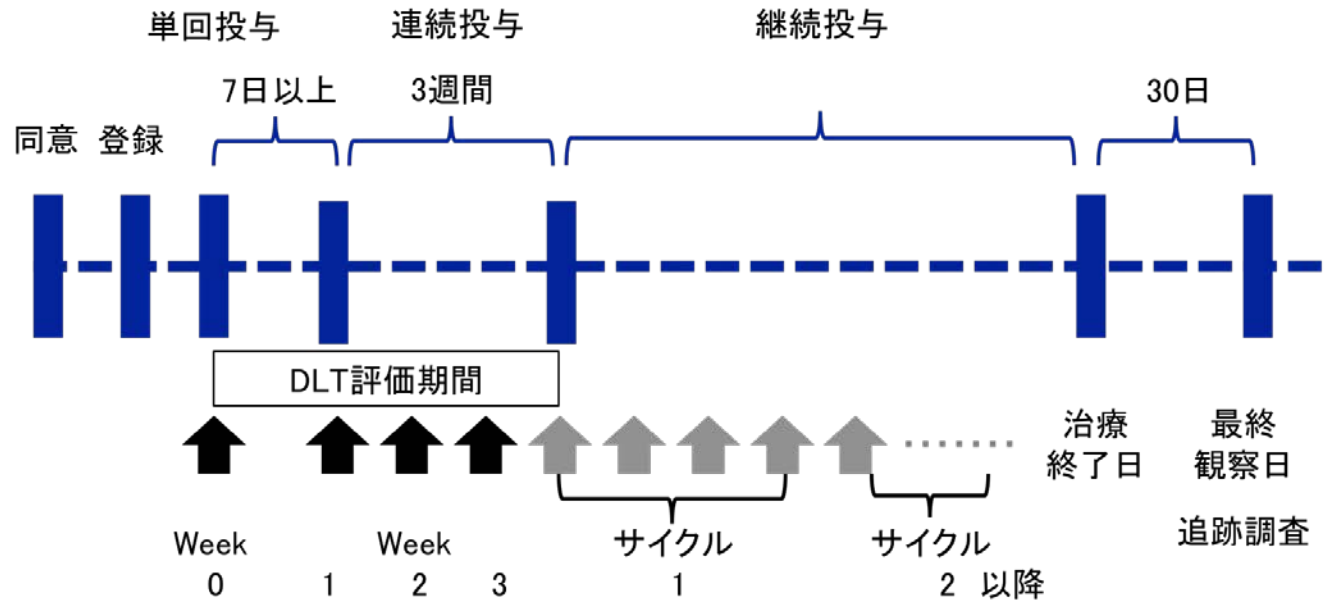
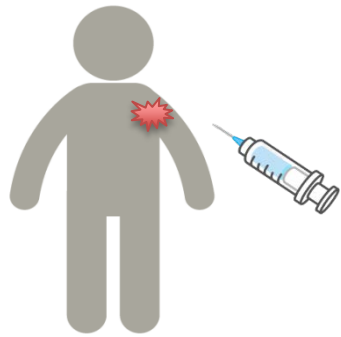
第I相試験（用量漸増試験）
RPN2siRNA/A6Kの腫瘍内投与

病状進行または治験薬の投与不能なサイズまで
治療継続可能
但し、被験者の希望があればいつでも治験は中止できる

推奨用量と至適投与スケジュールの推定



投与方法とスケジュール



治験薬の投与方法

体表より触知できる測定可能病変を選択して治験薬を腫瘍内投与する。

投与する病変	長径 (L)	短径 (W)	体積
TL-1	3cm	2cm	6 ml
TL-2	2cm	1cm	1 ml

各病変への投与量については、推定腫瘍体積に従って計算する。 短径(W), 長径(L) [cm]
 推定腫瘍体積 = $W^2 \times L \times 1/2$

各レベルの用量

用量レベル	合計量	RPN2 粉末	A6K 5mg/ml溶液
レベル1	0.5ml	0.25mg	0.5ml
レベル2	1.0ml	0.5mg	1.0ml
レベル3	2.0ml	1.0mg	2.0ml
レベル4	4.0ml	2.0mg	4.0ml
レベル5	6.0ml	3.0mg	6.0ml

症例数と試験期間

- 予定登録症例数：3~30例
- 登録期間：2年
- 追跡期間：最終症例登録終了後0.5年
- 総試験期間：2.5年

進捗状況

- | | |
|-------------|--|
| 2014. 1.29 | 医薬品医療機器総合機構
相談対面助言 |
| 2014. 2~7 | 治験実施計画書の固定
治験薬概要書の固定
非臨床毒性試験追加 |
| 2014. 7~12 | データモニタリング調整
臨床研究報告書など
付随研究に関する調整 |
| 2015. 1.28 | 国立がん研究センターIRB承認 |
| 2015. 2. 4 | 治験届提出, 30日調査 |
| 2015. 6. 30 | 1例目の患者への投与開始 |

実施体制

- 治験責任医師 : 乳腺・腫瘍内科 田村研治
- 基礎研究統括者 : 分子細胞治療研究分野 落谷孝広
- 核酸医薬技術 : (株)スリー・ディー・マトリックス
松田範昭
- 治験調整事務局 : 乳腺・腫瘍内科 公平誠
企画支援室 長坂律子
- モニター : 企画支援室 鋤柄多美恵
- データセンター : データ管理室 長井祐志/浅見千佳
- 監査 : 研究管理課 桑山栄
- 効果安全性評価委員会 :
愛知県がんセンター中央病院 安藤正志
関西医科大学付属枚方病院 倉田宝保
国立がん研究センター中央病院 山本昇

1例目の患者

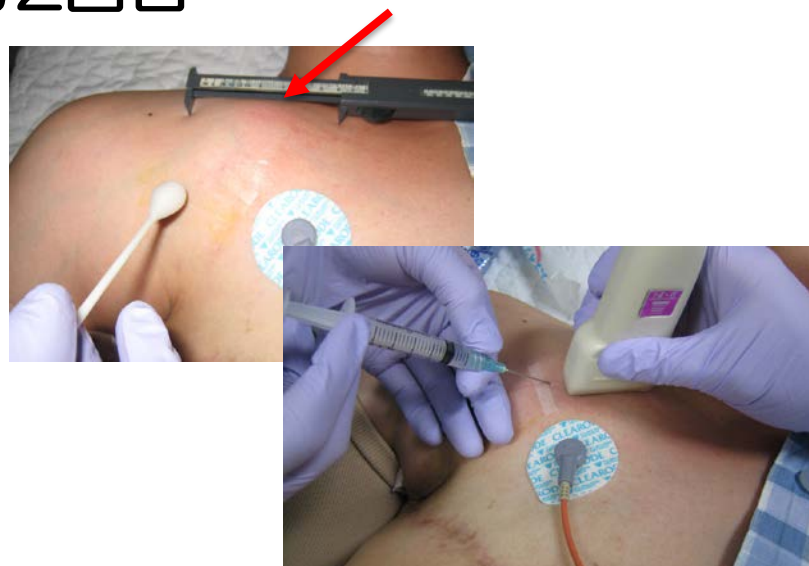
治療抵抗性トリプルネガティブ乳がん

44歳 女性、右乳がん術後 再発
前治療歴：6レジメン

経過

2015年6月30日 TDM-812 レベル1 初回投与終了

2015年7月6日 TDM-812 投与2回目



投与部位：右鎖骨下リンパ節転移病変

有難うございました。

国立がん研究センター中央病院
乳腺・腫瘍内科
田村研治

ketamura@ncc.go.jp