

治療抵抗性乳がんを対象とした TDM-812 (RPN2siRNA/A6K複合体) の 腫瘍内投与法の臨床試験 (第I相)

～ DDS技術による核酸医薬の製剤化と、
医師主導治験開始まで ～

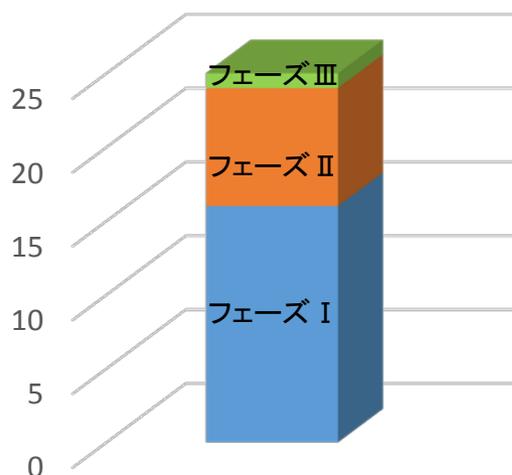
株式会社スリー・ディー・マトリックス

核酸医薬は、がんの根本的な治療薬として期待されているものの、承認に至った例は世界でも僅かである

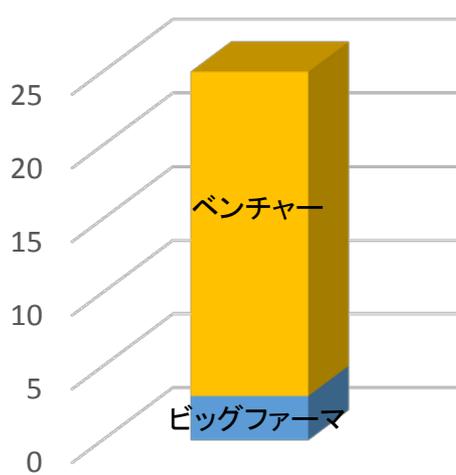
siRNA核酸医薬の開発現状

- 早期フェーズの開発品が多く、開発中止となったものも多い。
- siRNAの治験は、米国をはじめとする海外を中心に行われている。
- siRNAの臨床開発は、ベンチャー中心に行われており、ビッグファーマによる積極的な開発はこれからである。
- siRNAを有効に作用させるDDS(ドラッグデリバリーシステム)に決め手がない。

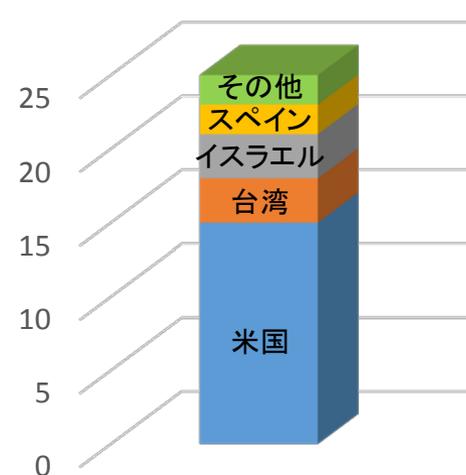
siRNA治験フェーズ別の治験数



治験中siRNAの開発主体



siRNA治験実施国



(いずれも2012年時点)

核酸医薬を有効に作用させるには、DDSが不可欠である



核酸医薬 (siRNA)

- 生体内で容易に分解されてしまう
- そのままでは細胞内に取り込まれず、作用しない
- ターゲットとするがん組織に届かない
- 作用する遺伝子に対して、高い特異性を持つ



核酸医薬 (siRNA) を分解から守り、がん細胞内に効率的に導入するための、DDS (ドラッグデリバリーシステム) が必要である。

各研究機関で開発中の主なDDS

- リポソーム
- カチオニックポリマー
- カチオニック脂質
- アテロコラーゲン
- ナノミセル
- **ペプチド**

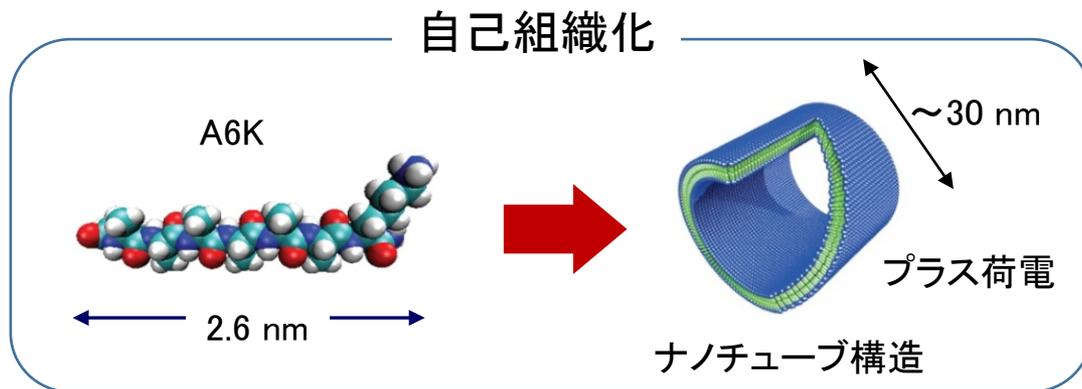


各種開発されているが、現時点で決め手に欠ける

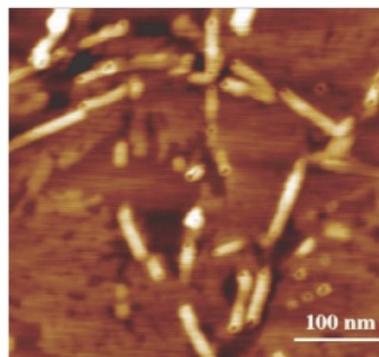
界面活性剤ペプチド・A6KのDDSへの適用

界面活性剤ペプチド・A6Kは、水溶液中で自己組織化することでナノチューブ状の構造をとり、表面がプラス荷電を持っていることから、核酸、タンパク質等のDDSに適用可能である。

A6KはMITにおいて開発され、(株)スリー・ディー・マトリックスが特許の独占的実施許諾を受け、全世界での事業化権をもっている。



siRNAと混合するだけで
使える水溶液として製剤化

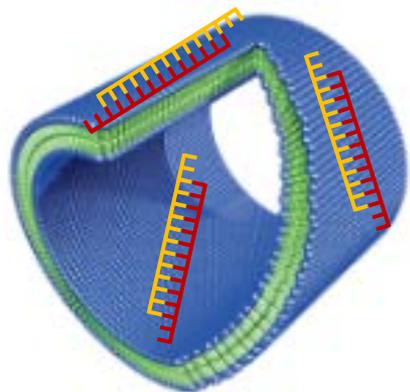


AFM像



株式会社スリー・ディー・マトリックス
特許 USP 7179784, USP 7871258,
PCT/JP2011/064527 ほか

siRNAとA6Kは複合体を形成し、体内に投与可能である



siRNA/A6K複合体
(TDM-812)

混合



siRNA

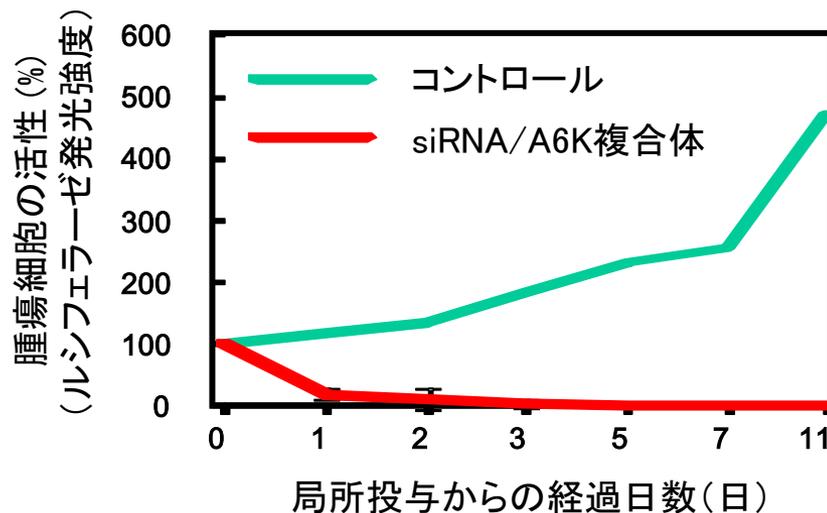


A6K

界面活性剤ペプチド・A6Kの特徴

- siRNAと混合することで複合体を形成
- 生体内でのsiRNAの分解抵抗性高める
- 細胞内へのsiRNAの取り込みを促進する
- 局所投与に適しており、正常組織への影響が少ない
- 動物由来成分を含まず、感染等のリスクがない
- 分解物はアミノ酸のみのため、安全性に懸念がない

siRNA/A6K複合体の効果持続に関する動物試験結果



自然発症乳がんに対する非臨床試験において、RPN2siRNA/A6K複合体の有効性を確認している



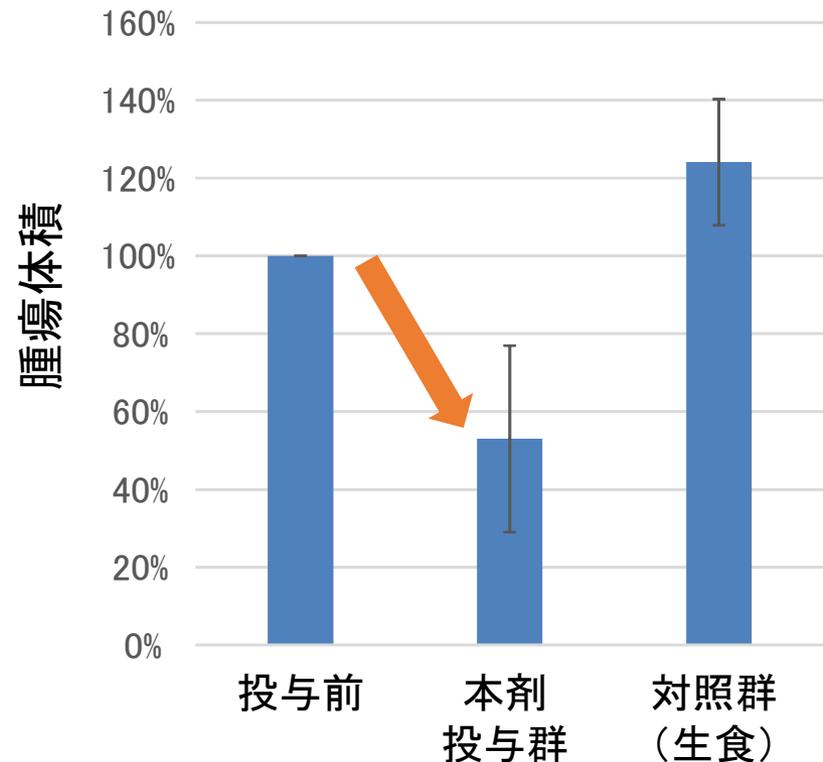
RPN2siRNA/A6K
(TDM-812)



自然発症乳がん
腫瘍への局所投与

- RPN2siRNA/A6K複合体の間歇的継続投与により、1年以上の延命効果を示した例もあった。
- RPN2のノックダウンによる、腫瘍細胞のアポトーシスの誘導と、治療抵抗性の解除によるものと考えられた。

イヌ自然発症乳がん(悪性腫瘍)
における腫瘍縮小効果



TDM-812製剤について、抗がん剤ガイドラインに基づいて非臨床安全性試験を実施し、検証している

試験の種類	動物種	結果 (臨床想定量を十分に超える 投与量まで検証)
安全性薬理試験 (心血管・呼吸機能)	サル	異常所見なし
単回全身投与試験	サル／ラット／マウス	毒性なし
単回皮下投与試験	ラット	毒性なし
反復皮下投与試験	サル／ラット	毒性なし* * 投与部に腫脹、結合組織の増生が みられたが、休薬により消失。
染色体異常試験	in vitro	異常なし
復帰突然変異試験	in vitro	異常なし
血中動態試験	サル	動態を確認



TDM-812

アカデミアと企業が密に連携し、日本発のシーズの製剤化と、日本国内での医師主導治験を実現

