

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験推進研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）悪性胸膜中皮腫を対象とした核酸医薬の反復投与の医師主導治験
（英 語）An Investigator-Initiated, Repeated-Dose Study of a Nucleic Acid Drug
for Malignant Pleural Mesothelioma

研究開発実施期間：令和 4 年 4 月 1 日～令和 8 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：（日本語）田原 栄俊
（英 語）Hidetoshi TAHARA

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語）国立大学法人広島大学・副学長（産学連携担当）、教授
（英 語）Ph.D, Professor, Vice President (Academia-Government-Industry Collaboration),
Hiroshima University

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

1. 背景

MIRX002 は、ヒトの体内で合成されるマイクロ RNA と同一配列・同一組成である miR-3140-3p に、RNase による分解抑制を目的とした単鎖ペプチド A6K を混合して用いる用時調製製剤である。

miR-3140-3p は、がん細胞の不死化を抑制する老化関連マイクロ RNA の研究から見出された天然型マイクロ RNA であり、広い抗腫瘍スペクトラムとピコモルオーダーの極めて強力な活性を示す抗がん核酸医薬候補である。がん再発の原因となるがん幹細胞株や抗がん剤耐性細胞株にも顕著な効果を示すことから、再発頻度の低減や無増悪生存期間の延長が期待される革新的かつ独創的なシーズと考えられる。マイクロ RNA 創薬の競合は世界的に数社存在するものの、がん治療薬として承認された例はまだない。

MIRX002 は既承認薬とは全く異なる作用機序を持ち、非臨床試験では悪性胸膜中皮腫に対する有効性が示唆されている。核酸製剤の特性から現時点では局所投与が第一選択であり、遠隔転移が少なく局所進展が主体となる悪性胸膜中皮腫に対して、胸腔内投与を最適な投与経路として選択した。

悪性胸膜中皮腫の治療は、外科的切除、化学療法、放射線治療を組み合わせた集学的治療が標準とされてきたが、切除可能症例は限られ、予後改善効果も限定的である。化学療法では長らく、プラチナ製剤（シスプラチンまたはカルボプラチン）とペメトレキセドの併用が第一選択であったが、奏効率・生存期間ともに十分とは言えなかった。2000 年代以降、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）の導入が進み、2018 年には世界で初めて悪性胸膜中皮腫の二次治療以降に対するニボルマブ単剤療法が日本で承認された。2021 年にはニボルマブ＋イピリムマブ併用療法が一次治療として欧米で承認され、日本でも 2023 年に使用が開始された。さらに、プラチナ製剤＋ペメトレキセドに ICI を追加する三者併用療法も導入されつつあり、薬物治療の進歩が悪性胸膜中皮腫治療のパラダイムを大きく変えつつある。

2. 研究の目的

本研究（MIRX002-02 試験）は、標準治療が無効、または適切な治療法のない悪性胸膜中皮腫患者を対象に、MIRX002 を胸腔内に反復投与する医師主導第 I 相試験である。PMDA との事前面談の結果を踏まえ、対象は MIRX002 胸腔内単回投与試験（MIRX002-01 試験）に参加した被験者に限定した。これにより、当該被験者に継続的な治療機会を提供するとともに、MIRX002 の反復投与における忍容性および安全性の評価を目的として試験を開始した。

3. 治験実施体制

本研究は令和 4 年 2 月に AMED「臨床研究・治験推進研究事業」に採択され、同年 4 月に治験計画届を提出した。しかし当初の想定より症例登録が進まなかったため、令和 4 年 12 月に近畿大学病院、令和 6 年 1 月に兵庫医科大学病院を治験実施施設として追加した。

治験責任医師、各治験実施施設、治験調整事務局である広島臨床研究開発支援センター、さらにデータマネジメント・統計業務を担当する北海道大学病院医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 プロモーションユニットとの間で、定期的な会議やメール連絡を通じて進捗状況を共有し、円滑な治験運営を実現した。

研究開発代表者を中心に、製薬企業との共同開発に向けた取り組みを継続するとともに、次世代シーケンスを活用したバイオマーカー候補の探索研究も進行中である。

治験薬である miR-3140-3p および A6K の GMP 製剤については安定性試験を継続しており、現時点で 48 ヶ月の安定性を確認している。またグローバル試験開始に向け、FDA を含む各国規制当局の要件に合致する原薬品質規格の再設定と、それに対応した分析試験方法の開発を進めている。

4. 医師主導治験の実施

MIRX002 の単回投与試験（MIRX002-01 試験）は、令和 3 年 7 月に AMED 橋渡し研究プログラム事業として開始された。事業終了時点では 4 名以上の追加登録が必要であったため、令和 6 年度以降は独自予算により治験を継続し、令和 7 年 6 月に最終被験者の最終観察を完了した。

MIRX002-02 試験には、MIRX002-01 試験に参加した被験者のうち、治験担当医師が適格と判断し、文書同意が得られた被験者が登録された。最初の被験者は令和 4 年 12 月に投与を開始し、最後の被験者は令和 7 年 9 月に最終観察を完了した。最終的に、レベル 1 に 1 例、レベル 2 に 1 例、レベル 3 に 2 例が登録され、全例に治験薬が投与された。

5. 研究成果およびその意義

MIRX002-02 試験では、28 日間隔で最大 3 回の胸腔内投与を行い、用量レベル 3 まで安全に投与可能であることが示された。腫瘍縮小効果については、4 例中 3 例（75%）が SD であり、奏効例は認められなかった。用量漸増や反復投与による抗腫瘍効果の増強がみられなかったことから、本試験で設定した用量では十分な抗腫瘍効果が得られなかった可能性があり、次相試験では miR-3140-3p の dose intensity を高めるための用法・用量の最適化が必要と考えられた。

これまで悪性胸膜中皮腫に対してマイクロ RNA を基盤とした治療法が臨床的に評価された例はなく、今回実施した MIRX002-01 および MIRX002-02 試験は、悪性胸膜中皮腫におけるマイクロ RNA 補充療法の実現可能性を示す初めての臨床的証拠となった。

MIRX002 is an investigational microRNA-based therapeutic composed of miR-3140-3p, a natural-type microRNA with potent antitumor activity, and the stabilizing peptide A6K. miR-3140-3p demonstrates picomolar-level cytotoxicity and activity against cancer stem cell lines and drug-resistant cell lines, suggesting potential to reduce recurrence and prolong progression-free survival. Nonclinical studies indicated efficacy in malignant pleural mesothelioma (MPM), and intrapleural administration was selected based on the characteristics of nucleic acid therapeutics and the locally progressive nature of MPM. Although recent advances such as immune checkpoint inhibitors have changed the treatment landscape, effective options remain limited.

The MIRX002-02 study was a physician-initiated Phase I trial evaluating repeated intrapleural dosing of MIRX002 in MPM patients lacking effective standard therapies. Enrollment was limited to participants from the preceding single-dose MIRX002-01 study, ensuring treatment continuity while assessing safety and tolerability. The study was supported by AMED, with additional sites added to improve enrollment, and was conducted through coordinated collaboration among investigators, clinical sites, and supporting research organizations. Parallel efforts included biomarker exploration and preparation for global development, including stability testing of GMP-grade materials and refinement of quality specifications.

In MIRX002-02 study, four patients received up to three intrapleural doses at 28-day intervals across three dose levels. Repeated administration was feasible and safe up to dose level 3. Three of four patients achieved stable disease, with no objective responses observed. The absence of enhanced antitumor activity with dose escalation or repeated dosing suggests that the dose intensity of miR-3140-3p may have been insufficient, indicating the need for optimized dosing strategies in future

studies.

Together, MIRX002-01 and MIRX002-02 represent the first clinical evaluation of microRNA replacement therapy for MPM. These studies demonstrate the feasibility of this therapeutic approach while highlighting the need for further optimization to maximize clinical benefit.

ここまでを総括報告として AMED のホームページに掲載

