

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： PRDM14 を標的とする革新的核酸治療による難治性がん克服のための実用化に関する臨床研究
2. 研究開発代表者： 谷口 博昭 (国立大学法人東京大学 医科学研究所)
3. 研究開発の成果

本研究開発において、分子標的治療が確立していない予後不良な複数の固形がん種において PRDM14 分子の過剰発現と腫瘍の悪性形質の関連性を証明していた。同分子は正常組織には発現が皆無であるため副作用の軽減に繋がり、また、本分子のがん幹細胞性に関連する POC が得られたため治療標的に最適と結論された。本分子が核内に局在するため、抗体、低分子化合物などによるアプローチは困難であり、本分子を標的とする核酸創薬を目指し研究を推進した。

昨年度までに、PRDM14 分子特異的な核酸配列を有する改変型 RNAi、及び核酸に特化した第 3 世代型 DDS 剤を剤型として決定し非臨床試験を推進した。開発研究の経過中、H26 年度(昨年度)末に第 3 世代型 DDS 剤より格段に血中滞留性、腫瘍組織分布が優れている第 4 世代型 DDS 剤が共同研究先で開発された。その結果、H27 年度(今年度)にかけて、第 4 世代型 DDS 剤を使用した物性試験、*in vivo* 試験を反復の上、第 4 世代型 DDS 剤を最終剤型として決定した。技術移転、大量合成系の樹立を共同研究者・合成企業と共に遂行し、昨年度末に GMP 準拠の改変型 RNAi、さらに、今年度に第二世代型 DDS 剤の合成系の確立、供給体制が構築された。以上を基礎に、今年度、CRO と協働して、GMP 準拠の改変型 RNAi、及び第二世代型 DDS 剤を使用した非臨床試験(複合体分析試験、静脈内投与毒性試験)を開始し、ほぼ完了している。さらに、*in vivo* 薬効試験(薬効の容量依存性の確認、毒性の確認)を完了した。今年度の結果として、製剤の有効性を確認し、(ミクロ的な病理評価は完了していないが)非臨床試験において有意な有害事象は認めていない。また、最新の核酸薬投与による *in vivo* モデル(同所移植、皮下移植、転移)を複数検証し、薬効について評価し良好な結果が得られている。

また、PRDM14 分子を標的とした改変型 RNAi、及び第二世代型 DDS 剤を用いた治療において不可欠となる対象患者層別化、治療効果判定に重要となるコンパニオンマーカーの樹立に向けた検証を進めており、患者由来の検体を用いた対象患者の層別化や治療効果判定に有効なコンパニオンマーカーに関して、患者サンプルを使用した統合的解析(病理診断、液性因子)によるスクリーニングを完了、開発中の核酸薬に必要な診断マーカー候補を得ており、患者検体を用いたバリデーションを進めている。PRDM14 分子は腫瘍の転移に関与していることから、対象患者の層別化や将来的に治療効果判定に有効なコンパニオンマーカーとしての検証を開始した。

臨床試験を視野に入れ、品質確認と最終製剤化(改変型 RNAi と第二世代型 DDS 剤の製剤化)を実施する企業 (CMC) を選定した。同社と共同で治験薬について、非臨床試験で判明した改変型 RNAi・第 4 世代型 DDS 剤の混合比率、非臨床試験を統括した結果を基盤に処方を確定した。試験的に GMP 準拠で合成された原料を用いて製剤バイアルを作成した。同企業で確立されている無菌化の技術を用いて、臨床試験用の製剤の無菌化のプロトコルを作成した。第二世代型 DDS 剤の製造には 1 年を要することから、すでに先行して今年度開始しているが、治験用製剤は次年度末となる予定である。

医師研究者である共同研究者を中心に会合を行い、治験プロトコルの原案を作成した。革新的な第 4 世代型 DDS 剤の開発により、非臨床試験の完了が今年度末となったため、その結果を受けて作成する治験プロトコルの作成は、H28 年度上半期に予定している PMDA の対面助言の後、適切に作成される。生物統計専門家の確保は完了している。今後、医師主導治験へ移行し、最終的に薬事申請へ繋げる。