

# 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 国立がん研究センターPhase I センター早期開発研究
2. 研究開発代表者： 大津 敦（国立研究開発法人国立がん研究センター）
3. 研究開発の成果

下記の、アカデミア/ベンチャー発の新規シーズの開発（研究事業 1.3.4.）、製薬企業等との共同開発（研究事業 2.5.）を実施すると共に、創薬基盤の開発、新薬開発に関する普及啓発活動（シンポジウムの開催）などを行った。

## ■研究事業1 （抗体付加抗がん剤内包ミセル製剤）

抗Tissue Factor (TF)抗体をミセルに付加し第2世代のDDS製剤を創出した。薬理・薬効・毒性試験を行い、抗体付加なしのオリジナルミセルに比べ胃がん・膵臓がんモデルで抗腫瘍効果の増強を確認し、抗体GM製造、GLP対応試験用に抗体のキメラ化を行った。非臨床試験でPOCを取得すると共に、最終段階のマスター細胞作製へと進んだ。既に企業に導出しており、平成28年度末から平成29年度にかけて企業主導のFirst in human (FIH) 試験の開始を予定している。

## ■研究事業2 （TAS102及びスルファサラジン）

製造承認前段階でTAS102の進行性胃癌対象の医師主導第II相治験を実施し、推奨用量より高い80mg/m<sup>2</sup>でも有効性・安全性を検証した。本結果を持って現在、企業主導（大鵬薬品）国際共同第III相試験（TAGS試験）を実施中である。さらに、がん幹細胞におけるCD44v活性化シグナルで重要な働きを有するxCTトランスポーターの特異的阻害剤スルファサラジン（SAZ）の基礎検討に基づき切除不能進行胃癌に対するSAZのドラッグリポジショニングPOC試験を立案し、単剤およびCDDP併用試験での多施設共同試験を実施した。本結果で肺がんでの医師主導治験が実施されている。胃癌における薬剤開発を加速させるため、25種の継代移植可能ゼノグラフトを樹立し、病理形態、遺伝子変異/増幅をプロファイルし薬剤感受性・耐性に関わるバイオマーカー検索や分子機構の解明を行う基盤が確立した。

## ■研究事業3 （RPN2核酸製剤）

乳癌に発現するRPN2遺伝子に対し、その発現をノックダウンするRPN2siRNAを導入することで、標準治療に抵抗性の乳癌の治療が期待できる。RPN2siRNAのキャリアとしてA6Kペプチドを開発し、複合体製剤（TDM-812）を作製、有効性試験およびGLP非臨床安全性試験を実施した。Triple Negative乳癌等の難治療性乳がんに対する、治験薬のGMP製造検討、品質試験および安定性試験等を実施し、TDM-812の腫瘍内投与法についてFirst in human医師主導治験プロトコルを作成し、平成27年2月にPMDAに治験届を提出、平成27年6月には第1症例への投与を達成した。POCの取得と腫瘍内投与法における推奨用量を決定できる見込みとなった。

## ■研究事業4 （経口VEGF阻害剤）

血管内皮細胞増殖阻害活性を示すリード化合物を母核に経口投与可能な非臨床候補分子（LCB-477）を取得したが、当初想定していたVEGFAへの結合を確認できなかった。そこで、複数のアプローチにより標的分子を探索したもののその同定には至らなかった。

## ■研究事業5 （Olaparib）

国内外未承認薬であるPARP阻害薬（olaparib）と乳がんでの承認薬であるエリブリンを併用する多施設共同第I/II相試験を、乳がんの中でも化学療法しか治療選択肢がなく予後不良な約20%程度のTriple Negative Breast Cancerを対象に多施設共同の医師主導治験として国内6施設と企画した。平成25年1月に治験届を提出し登録開始した。第I相部分を平成26年4月に、平成26年12月に第II相部分24例の登録を予定の期間内に完了した。仮説設定を上回る有効性（奏効率）を認めたが、治験薬提供者は、試験成績・国内外の開発環境・研究資金面等を総合的に検討し国際共同第III相試験へ開発の相を移すことを現時点では断念するという方針であった。