



平成 27 年 7 月 7 日

各 位

東 京 都 千 代 田 区 麴 町 三 丁 目 2 番 4 号  
会 社 名 株 式 会 社 ス リ ー ・ デ ィ ー ・ マ ト リ ッ ク ス  
代 表 者 名 代 表 取 締 役 社 長 高 村 健 太 郎  
(コード番号：7777)  
問 合 せ 先 取 締 役 新 井 友 行  
電 話 番 号 03 (3511)3440

## 新規 siRNA 核酸製剤「TDM-812」を用いた国立がん研究センターによる 治療抵抗性の乳がんを対象とした医師主導治験開始のお知らせ

当社は国立研究開発法人国立がん研究センター（理事長：堀田知光）、同研究所（所長：中釜斉）と共同開発した新規 siRNA<sup>\*1</sup>核酸製剤「TDM-812（RPN2siRNA/A6K 複合体）」（以下、TDM-812）が、国立がん研究センター中央病院（病院長：荒井保明）による第 I 相医師主導治験において被験者へ投与され、本日合同記者会見を行いましたのでお知らせいたします。

本医師主導治験は、治療抵抗性の乳がんでは体表から触知できる局所腫瘍（かたまり）を有する患者さんを対象とした、世界で初めて人へ投与するファースト・イン・ヒューマン<sup>\*2</sup>の医師主導治験として国立がん研究センター中央病院、乳腺・腫瘍内科（診療科長：田村研治）で実施されるもので、TDM-812 を皮下の腫瘍に局所投与した際の安全性および忍容性の評価を行い、局所投与法における推奨用量を決定することを目的とした第 I 相試験<sup>\*3</sup>です。国内のアカデミアで開発されたシーズを核酸医薬として製剤化し、乳がんの臨床試験として行うことは、国内初となります。平成 27 年 6 月 30 日に、本医師主導治験の 1 人目として、鎖骨下リンパ節転移（局所腫瘍）を有するトリプルネガティブ乳がん<sup>\*4</sup>の患者さんの治療が開始されました。

治療抵抗性の局所進行・再発乳がんでは、乳房の原発巣および周囲のリンパ節などにおいて病巣が皮膚に進展すると巨大な腫瘍を形成したり、皮膚潰瘍（皮膚の一部欠損）が生じることがあります。それにより局所の疼痛・出血・悪臭・浸出液などを生じ、患者さんの生活の質（QOL）が損なわれることが少なくありません。既存治療で対応が困難な局所病変を制御することで、患者さんのQOLを改善できる新規治療の開発が求められています。

国立がん研究センター研究所分子細胞治療研究分野（主任分野長：落谷孝広）は、2008 年に乳がんの治療抵抗性にかかわる分子として RPN2 という遺伝子を発見し、Nature Medicine 誌に発表いたしました。さらに、RPN2 遺伝子はがん細胞を生み出す元となる細胞であり治療抵抗性に関わるとされる「がん幹細胞」の制御に関わっていることも見出しました。また、RNA 干渉<sup>\*5</sup>という技

術を用いて、RPN2 遺伝子の発現を減らす働きをする siRNA とよばれる核酸医薬をがん細胞に導入することで、乳がん細胞の抗がん剤耐性の性質や増殖が抑えられることがわかってきました。

ただ siRNA をはじめとした核酸医薬はそのままの状態では細胞内に取り込まれず、生体内で容易に分解され、作用が発揮されないという問題があります。siRNA を分解から守ってがん細胞内に効率よく導入するためには、適切な製剤化によってがん組織に到達させる方策が必要であり、当社は、2011 年度より厚生労働科学研究費補助金「国立がん研究センターPhase I センター早期開発研究」に採択され、RPN2 遺伝子に対する siRNA (RPN2siRNA) の製剤化に関して、国立がん研究センターと共同して開発を行ってまいりました。

TDM-812 は当社基盤技術の一つである界面活性剤ペプチド \*6A6K を用い、RPN2siRNA と複合体を形成するもので、薬剤送達の課題を解決に導く可能性を期待されております。既に、東京農工大学動物医療センター（教授：伊藤博）と共同で、大型動物の治療を目的として有効性を確認しており、また、RPN2 遺伝子は正常組織ではほとんど発現しないことから、がん細胞に選択性の高い治療となることが期待されています。核酸医薬は、異常な遺伝子の働きに対しそれを抑制するように作用するため副作用も少なく、病気の原因を根本的に治療することが期待できる新しい医薬品です。本医師主導治験により、世界初の核酸医薬による乳がん治療薬の承認を目指します。

当社は、本医師主導治験における TDM-812 に関して継続した研究開発を推進していく予定です。これらを通して、ペプチドの新しい用途可能性の探索、新規事業化に向け取り組んでまいります。

なお、現段階においては、本件による本年度以降の業績予想への影響はありません。

以 上

#### 【参考（語句説明）】

##### \*1： siRNA

21-23 塩基対からなる低分子二本鎖 RNA で、人工的に合成できます。細胞内に導入することで RNA 干渉を引き起こすことができますが、単独では導入効率が低く、体内で容易に分解されるため、適切な製剤化が必要となります。

##### \*2： ファースト・イン・ヒューマン（FIH）試験

新しい薬を全世界ではじめて人（患者さん）に投与する段階の試験。人における投与経験がないため、第 I 相試験のなかでも特に緻密さや経験が要求されます。これまで日本では FIH 試験を実施できる体制が整っていなかったため、海外で FIH 試験とその後の開発が進んでから日本での開発が行われることが多く、ドラッグラグを生む一因となっていました。

**\*3： 第I相試験（フェーズ1）**

新しい薬をはじめて人（患者さん）に投与する段階の試験。少数の患者さんで、投与量を段階的に増やしていき、薬の安全性と適切な投与量、投与方法を調べます。通常、標準的治療のないがん患者さんが対象となります。

**\*4： トリプルネガティブ乳がん**

乳がんのタイプのひとつで乳がん全体の約10～15%を占めます。女性ホルモン（エストロゲンとプロゲステロン）により増殖する性質をもたず、かつ、がん細胞の増殖に関わるHER2タンパクあるいはHER2遺伝子を過剰にもっていないという特徴をもちます。3つの陰性（エストロゲン受容体陰性、プロゲステロン受容体陰性、HER2陰性）を意味してトリプルネガティブといわれます。ホルモン療法や、HER2を標的とした分子標的薬は使わず、抗がん剤治療を行います。

**\*5： RNA干渉**

細胞内の標的とする遺伝子に対し、その塩基配列と同じ二本鎖RNAを導入することで、特定の遺伝子の発現が抑制される現象のこと。標的遺伝子から合成されたmRNAに二本鎖RNAが作用して、mRNAが特異的に分解されることにより、遺伝子の発現が抑制されます。

**\*6： 界面活性剤ペプチド**

6-10残基程度のアミノ酸から構成されるペプチドで、疎水性部分と電荷をもつ部分が存在することにより、界面活性剤としての性質を示します。水溶液中で自己組織化されることでナノチューブを形成し、siRNAをはじめとする各種の分子と複合体を形成します。

**【お問い合わせ】**

界面活性剤ペプチドA6Kに関するお問い合わせ

株式会社スリー・ディー・マトリックス

TEL：03-3511-3440、Email：infojp@3d-matrix.co.jp

医師主導治験に関するお問い合わせ

国立研究開発法人 国立がん研究センター

研究支援センター 研究企画部企画支援室

TEL：03-3542-2511（内線5661）、Email：RPN2-office@ml.res.ncc.go.jp