

## 第3回革新的医薬品創出のための官民対話

# がんゲノム情報の利活用の最大化と薬剤送達技術(DDS): 薬剤開発における国際的な優位点と発展性

2019年 5月 20日

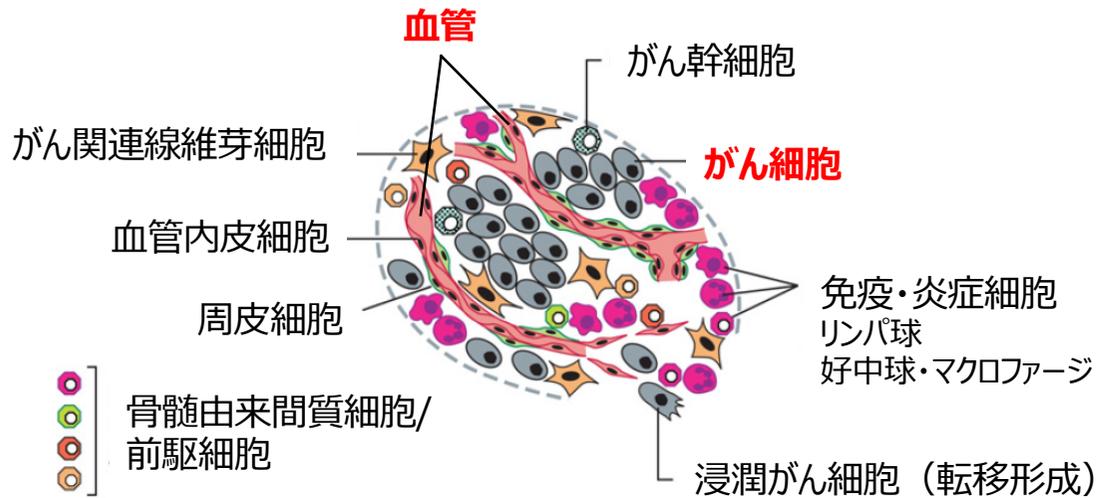
国立研究開発法人 国立がん研究センター  
理事長・総長 中釜 齊

# がんゲノム情報の利活用の最大化による、医薬品創出のイノベーションと国際的リーダーシップの実現

1. がんゲノム情報 (raw dataを含む) と臨床情報のAll Japan体制での集約と利活用の促進 (国民皆保険、C-CAT等)
2. 産官学が一体となったビッグデータ駆動型の革新的な医薬品創出体制
3. 治療抵抗性難治がんや小児・AYA世代がん、希少がん等のアンメットニーズな課題克服のための全ゲノム解析体制の整備によるイノベーションの実現

 国際的にもユニークな国家的ゲノム医療戦略により、知的財産を確保し、医薬品産業の強化、医療AI産業等の育成を加速する基盤を整備し、国際的リーダーシップを実現

## がん組織の特徴とDDSへの期待



がん組織は、免疫・炎症細胞、がん関連線維芽細胞、新生血管に加えて間質細胞が存在し、互いに制御している複雑な構造を示しており（上図）、薬物を効率良くがん細胞に届ける**薬剤送達技術(DDS)**の開発が重要

(Hanahan D. Cell 2011を改変)

### ○上市されたDDS製剤：

EPR効果をもとに、抗がん剤や遺伝子のDDS製剤が世界的に作製され、がん特異的な受容体を標的とする抗体医薬が臨床応用されている

- ・マイクロカプセル：リュープリン（武田）
- ・リポソーム：ドキシソルビシンリポソーム（ヤンセンファーマ）
- ・抗体医薬：リツキシマブ・トラスツズマブ（中外）

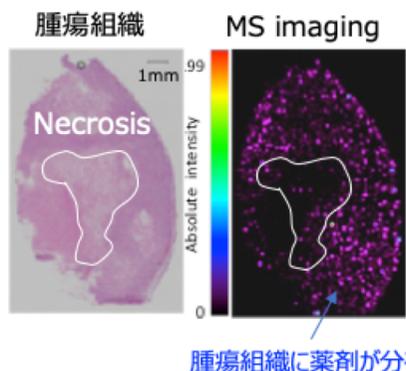
### ○今後の開発が期待されるDDS製剤：

がんは間質豊富であり、マウス実験で効いても臨床では効きにくく、新たな工夫が必要。**標的部位であるがん組織・細胞に特異的に薬物を運ぶターゲティング型DDS**の開発が期待される

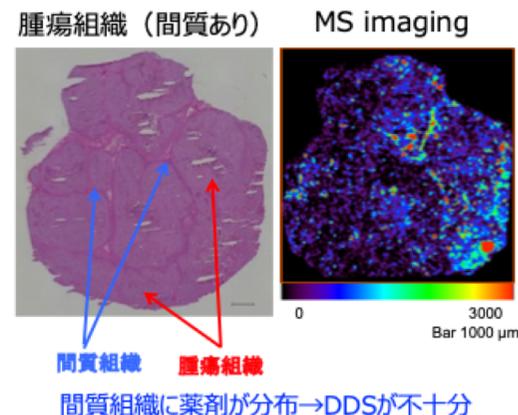
- ・抗体付加薬剤内包ナノ粒子
- ・抗体抗がん剤複合体（ADC）
- ・放射性同位元素付加抗体（RIT）など

# がん薬物療法を加速するDDS (Drug Delivery System) 研究

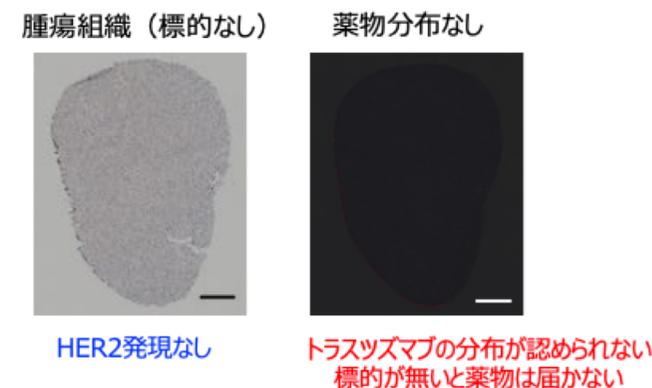
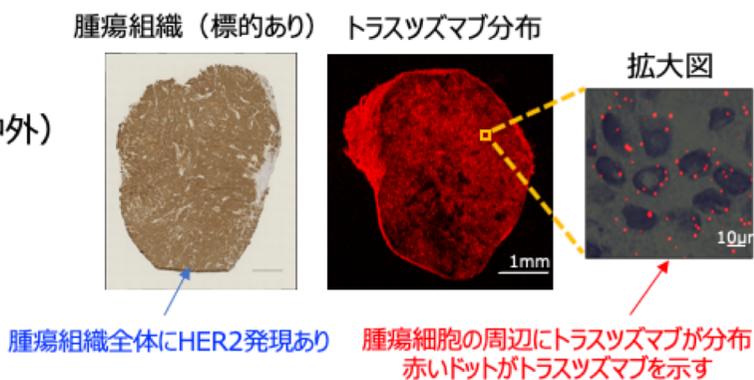
分子標的治療薬  
肺がん：エルロチニブ (中外)



治験薬A



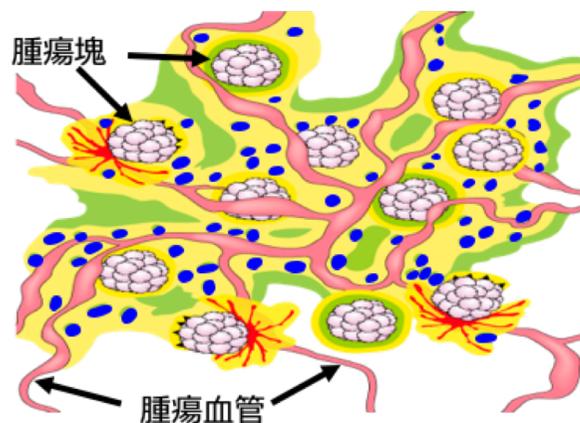
抗体医薬  
乳がん：トラスツズマブ (中外)  
標的：HER2  
細胞：HER2陽性 (左)  
HER2陰性 (右)



## イメージング技術によるDDS評価

# 腫瘍組織内のがん細胞へのデリバリーに関する臨床的妥当性と技術開発の必要性

がん組織における多彩な出血・凝固・間質形成

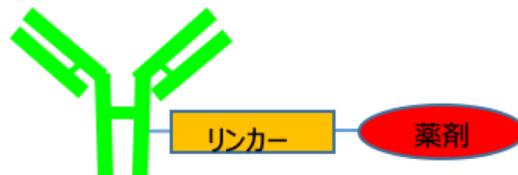


従来の化学療法剤

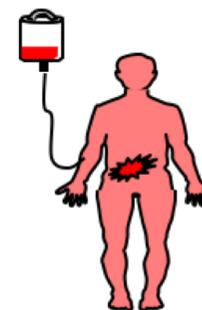
薬剤

CAST療法剤

がん間質標的抗体  
(ex. 抗フィブリン抗体)



従来の化学療法



腫瘍組織以外にも  
全身の性状組織に薬剤が到達

強い副作用

CAST療法



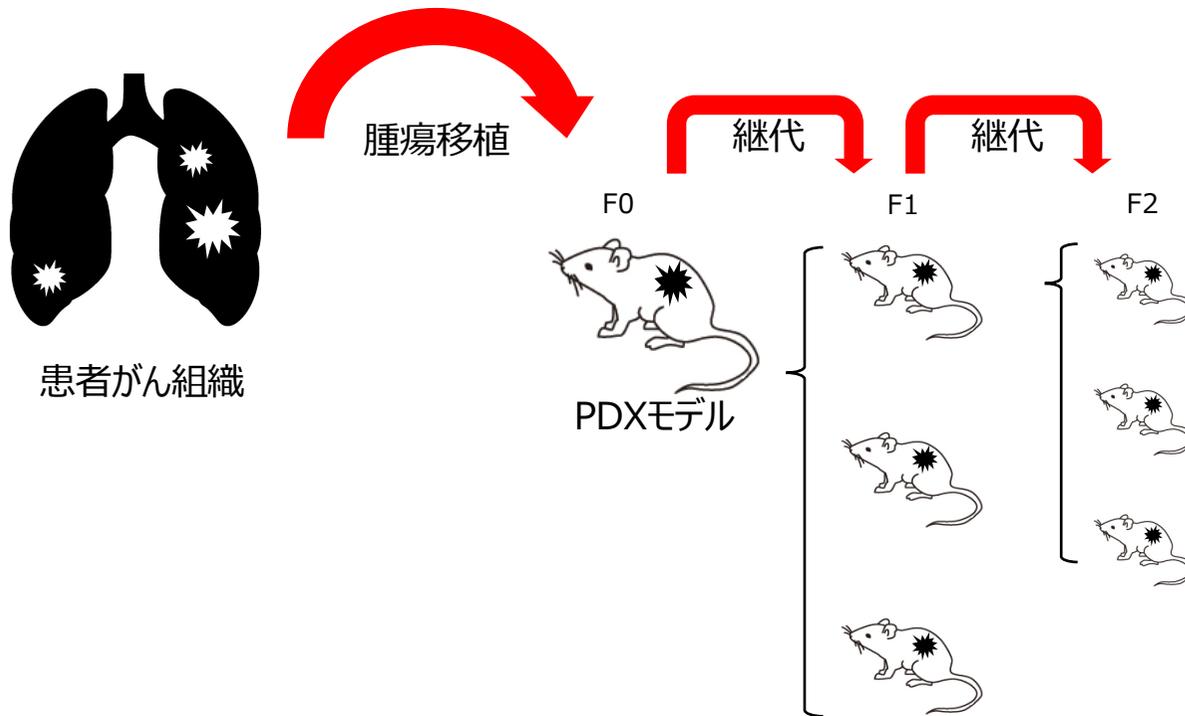
腫瘍組織の間質に選択的に集積  
間質で足場を作り、そこから抗がん剤  
をリリースする

薬の効果を高め  
副作用を無くす。

## CAST(Cancer stromal targeting)療法

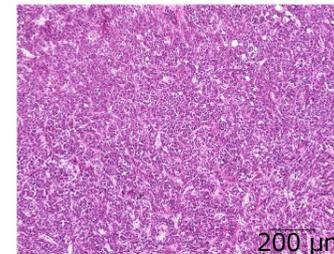
臨床のがんはフィブリン沈着を伴うが間質が豊富EPR効果が働きにくい間質豊富ながんでは抗不溶性フィブリン抗体ADCをがん間質に到達そこで足場を形成し、抗がん剤をリリースし、がん細胞と間質細胞にダメージを与える

# 患者腫瘍組織移植モデル(Patient-derived xenograft, PDX)のDDS開発への応用

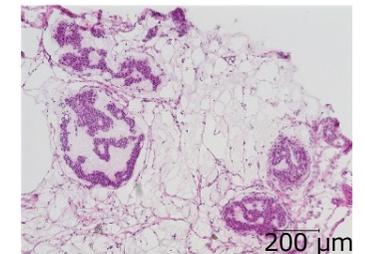


既存の樹立細胞株に比べて、PDXは組織構造が多彩

乳がん細胞株, MDA-MB-231



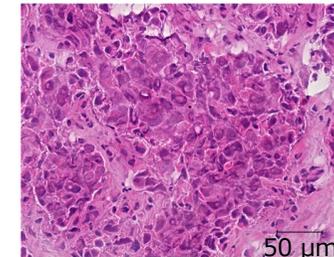
乳がんPDX, NCC-BCP4



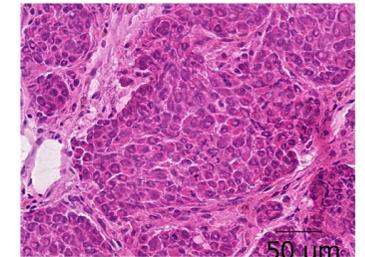
≠

PDXはドナー患者の腫瘍の組織構造を再現している

乳がんPDX, ドナー腫瘍



乳がんPDX, NCC-BCP2



≡

- がん創薬研究における薬効評価の多くは、樹立細胞株系を免疫不全マウスに移植したCell line-derived xenograft (CDX) モデルが利用されてきた。簡便性・コストに優れるが、細胞株の病理像は患者と異なるため、薬剤の治療効果予測精度は5-10%と低いと報告されている
- ヒトがん組織構造体の不均一性(間質構造を維持)を反映したモデルの構築が望まれる。がん患者腫瘍移植モデル(PDX)は、樹立・維持にコストがかかるが、多様性が高く、患者腫瘍の不均一性等の特性を維持しており、薬剤の治療効果予測精度が70-80%と高い