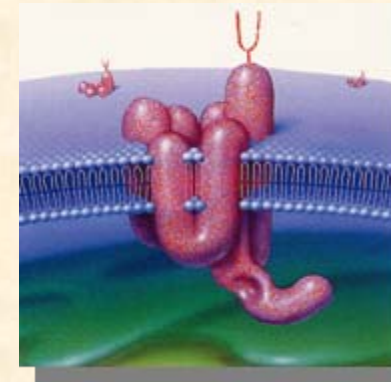
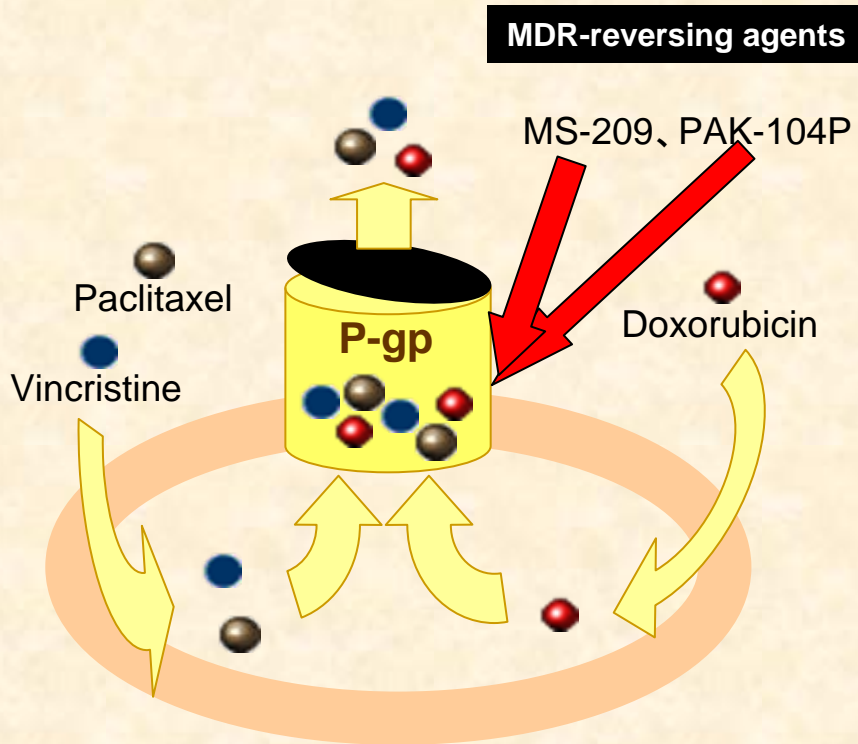
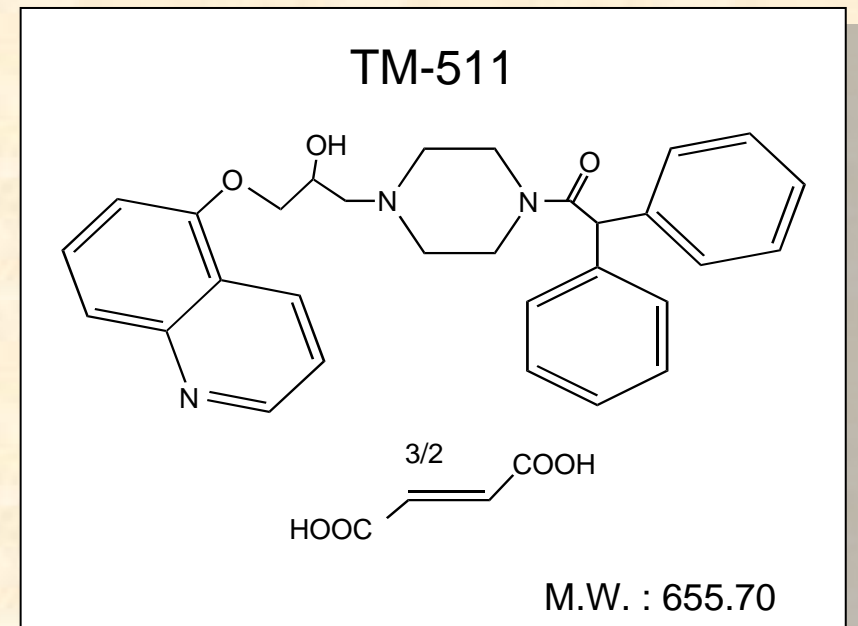


P-gp directly bind to anti-cancer drugs and eliminate them depending on the energy of ATP hydrolysis.

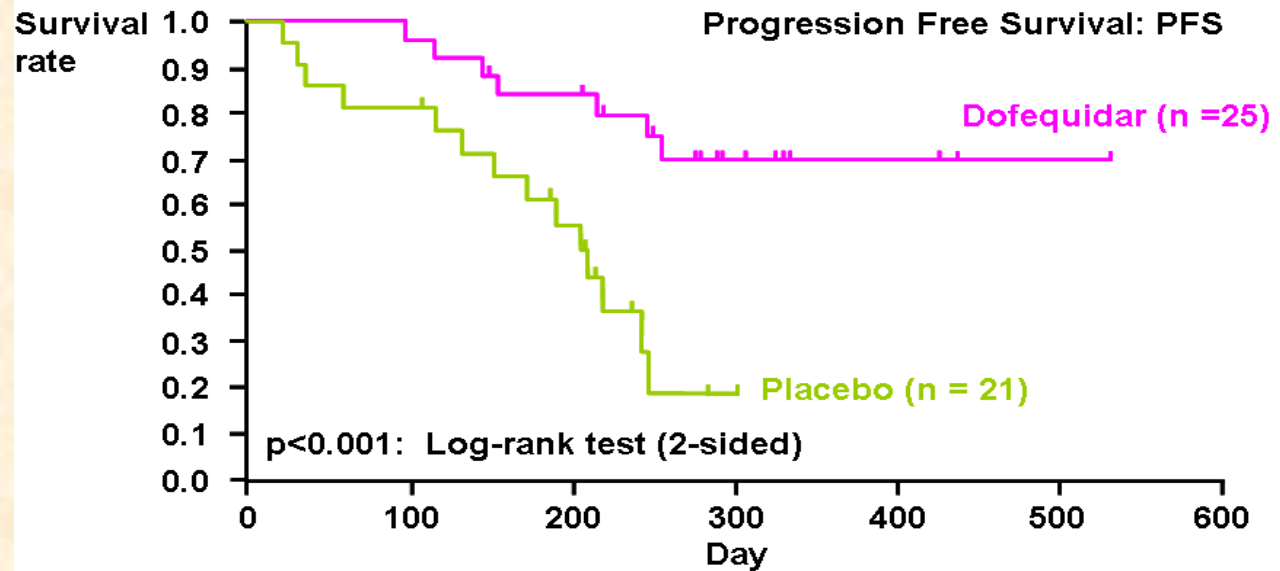
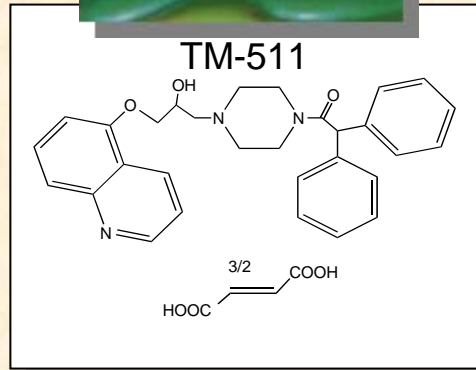
MDR-reversing agents block the drug efflux function of P-gp



MDR1  
P-glycoprotein



# TM-511の医薬品化に向けたトランスレーショナルリサーチ



Follow up period: 3 months; Dofequidar (18/25: 72.0%), placebo (11/21: 52.4%)

## トランスレーショナルリサーチの推進

TMRC

Phase 1

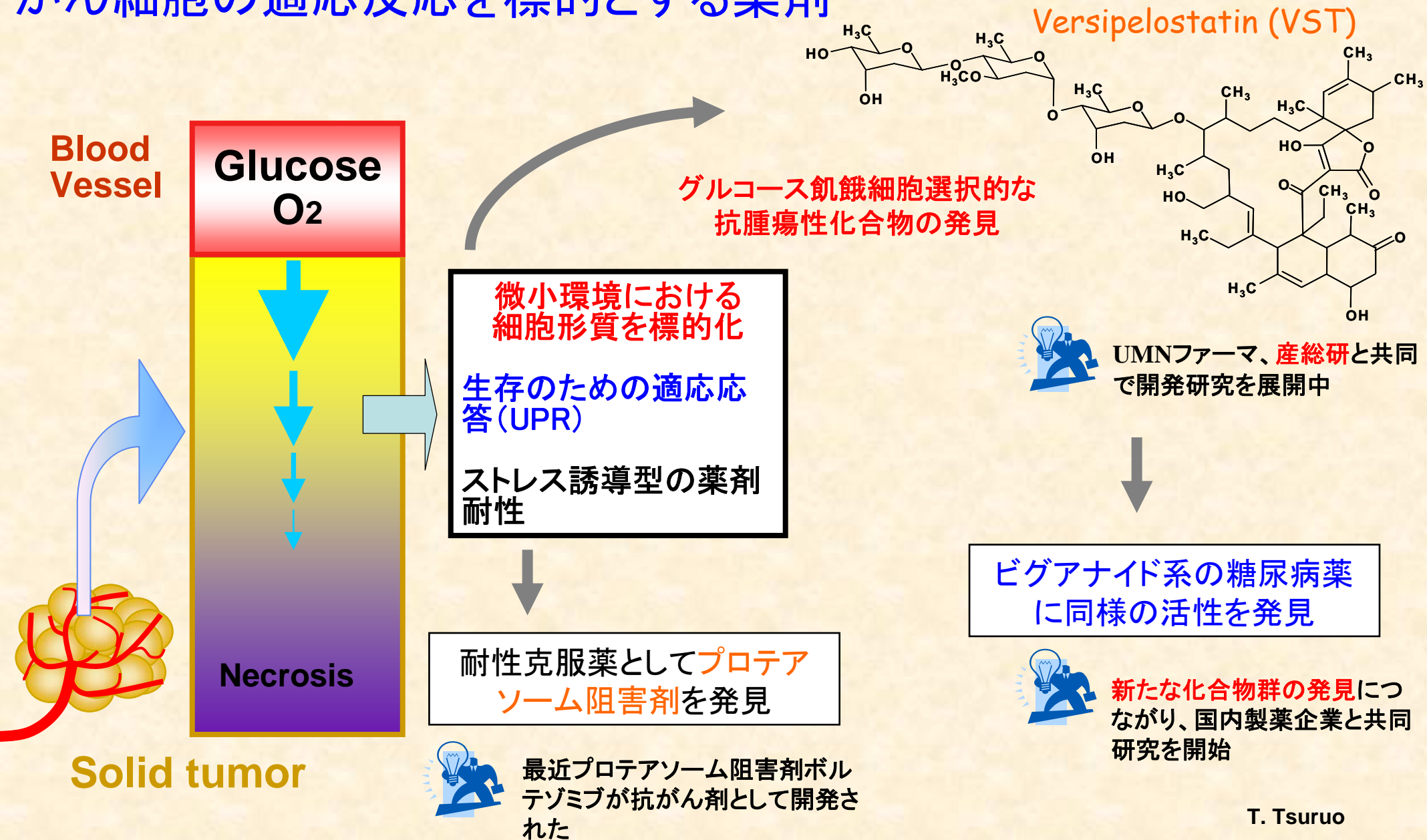


Phase 2, 3



医薬品化

# 固形腫瘍特異的な微小環境におけるがん細胞の適応反応を標的とする薬剤



# アポトーシス耐性因子GLO1を標的とする薬剤

**GLO1 (Glyoxalase 1) :**

アポトーシス耐性因子

アポトーシスを誘導するメチル

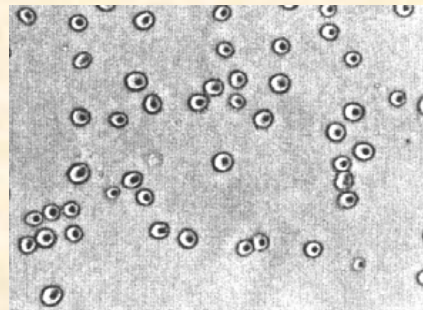
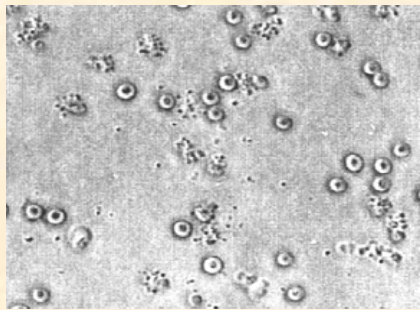
グリオキサールを消去する酵素

抗がん剤暴露



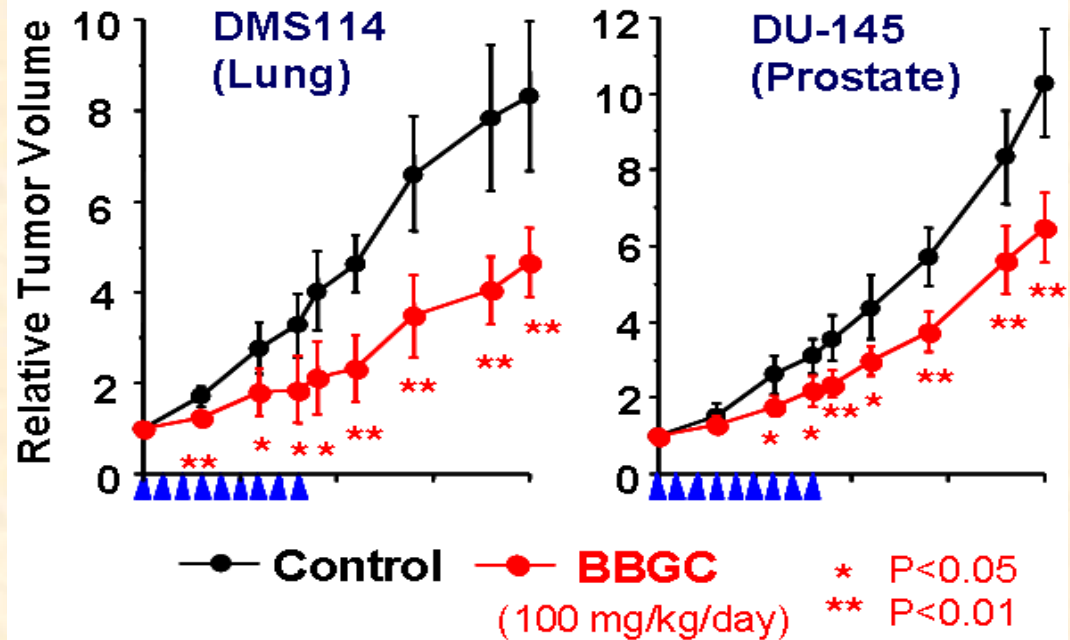
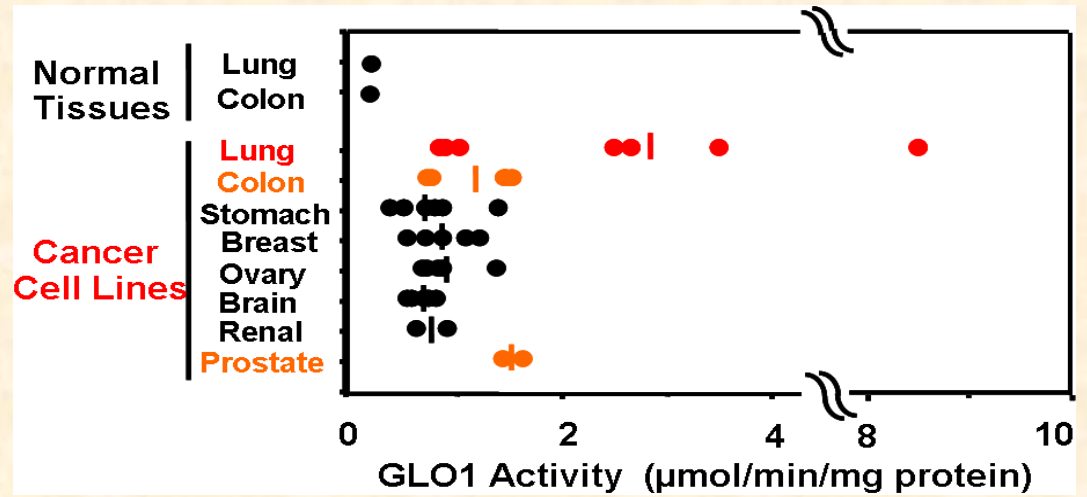
**GLO1(-)**

**GLO1(+)**



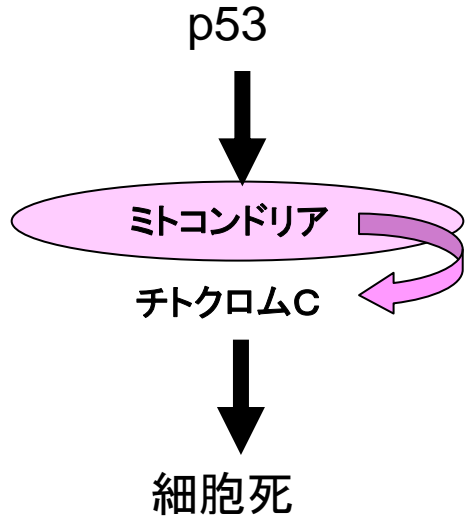
アポトーシス

生存  
(アポトーシス耐性)

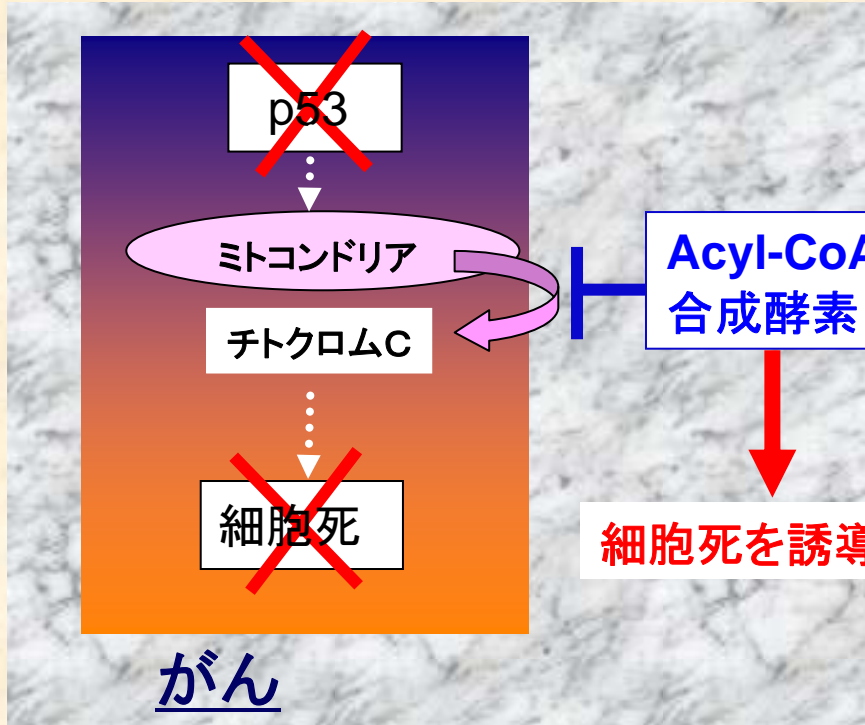


(BBGC: GLO1阻害剤)

# がんにおける細胞死誘導機構（アポトーシス）の異常を標的としたがん選択的薬剤



**正常細胞**



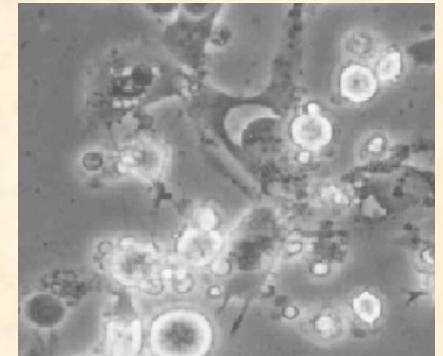
**がん**

細胞死を起こさなくなったがん細胞に再び細胞死を起こさせる

**Acyl-CoA合成酵素阻害剤の開発**  
(企業との連携)

**阻害剤**

**細胞死を誘導**





# 疾患遺伝子研究—文科省がん特定研究

治験（もしくは臨床試験）と並行して行う自主研究として遺伝子発現解析を実施し、薬剤反応性診断法を提供

## 背景

- ・抗がん剤は3割程度の奏功率で認可 ⇒ 反応性診断が必要
- ・反応性診断法開発をセットとした抗がん剤開発の基盤整備となる  
(将来的には、開発されるすべての抗がん剤にバイオマーカーが要求される)

## 有利な点

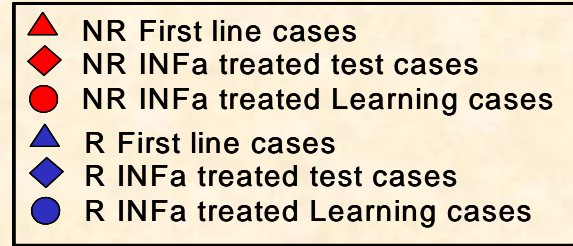
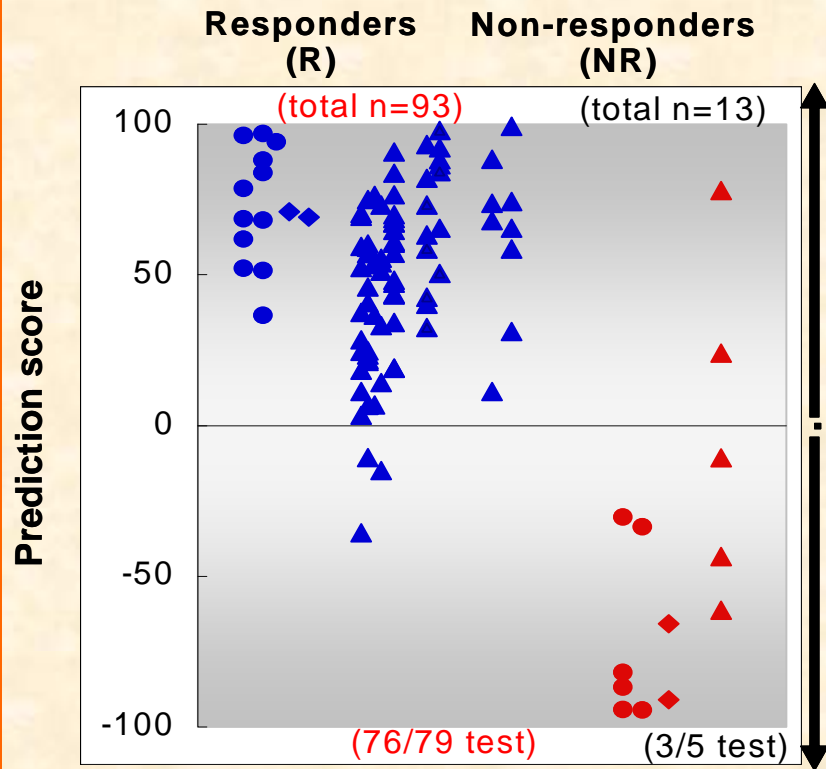
- ・薬剤と1:1対応での発現解析が可能
- ・質の高い臨床データが得られる

## 不利な点

- ・研究の進行が、治験の進行の影響を受ける
- ・企業の理解が得られないケースがある

# 慢性骨髄性白血病における グリベック感受性予測システムの検証

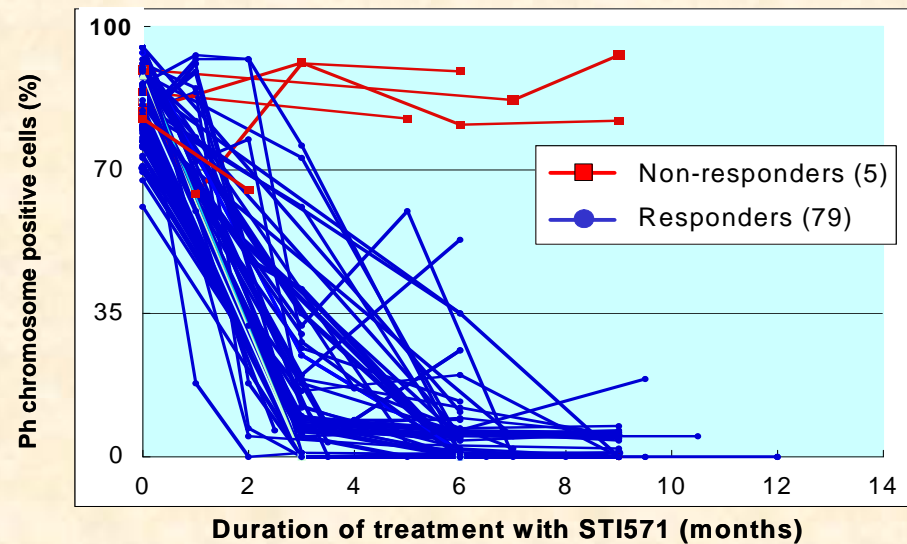
## Scoring System by the 15 genes



Positive score  
96.7% probability  
in all positive cases  
(90 / 93cases)

Negative score  
84.6% probability  
in all negative cases  
(11 / 13 cases)

## Prediction of 84 First Line Cases



- ✓ 15遺伝子を用いた診断キット(カスタムアレイ)の開発
- ✓ 研究レベルでの有用性の確認
- ✓ 診断キットのvalidation



# Real time RT-PCRによる非小細胞肺癌の ゲフィチニブ感受性予測システムの構築に関する研究

ゲフィチニブ治療前の腫瘍生検組織  
(OCT包埋後-80°Cで保存)

↓ Microdissection

Total RNA

↓ Reverse transcription

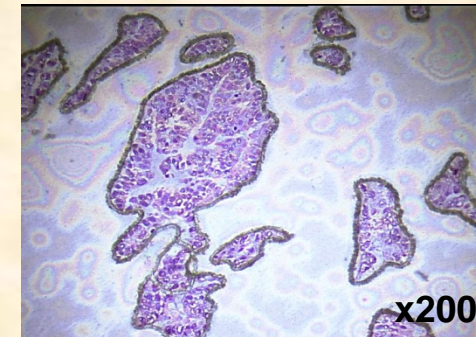
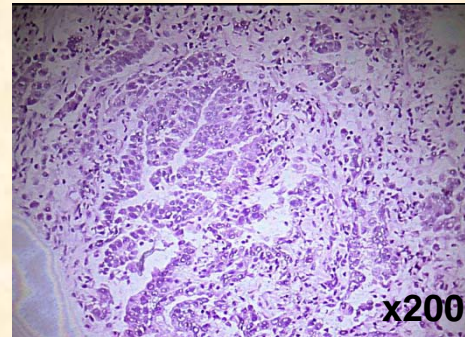
cDNA

↓ Real time PCR

ゲフィチニブ耐性関連12遺伝子の  
相対発現量の測定 (comparative Ct法)

↓ 統計解析

感受性予測スコアの算出

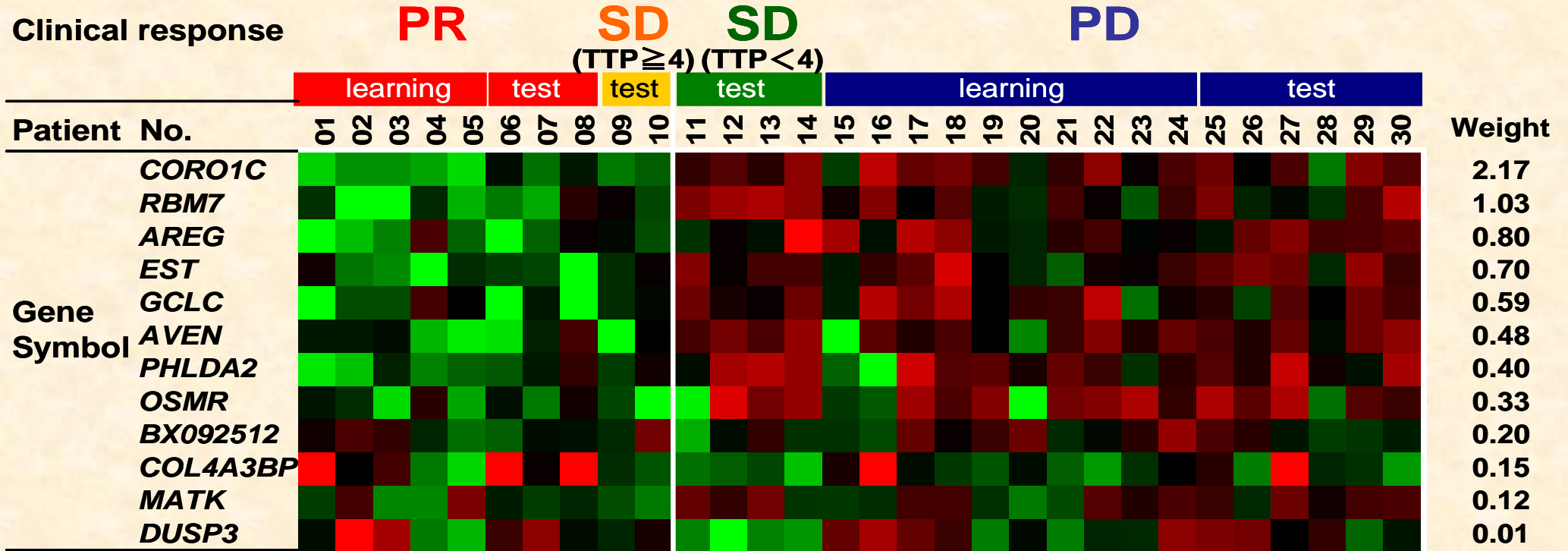


↓ PCR

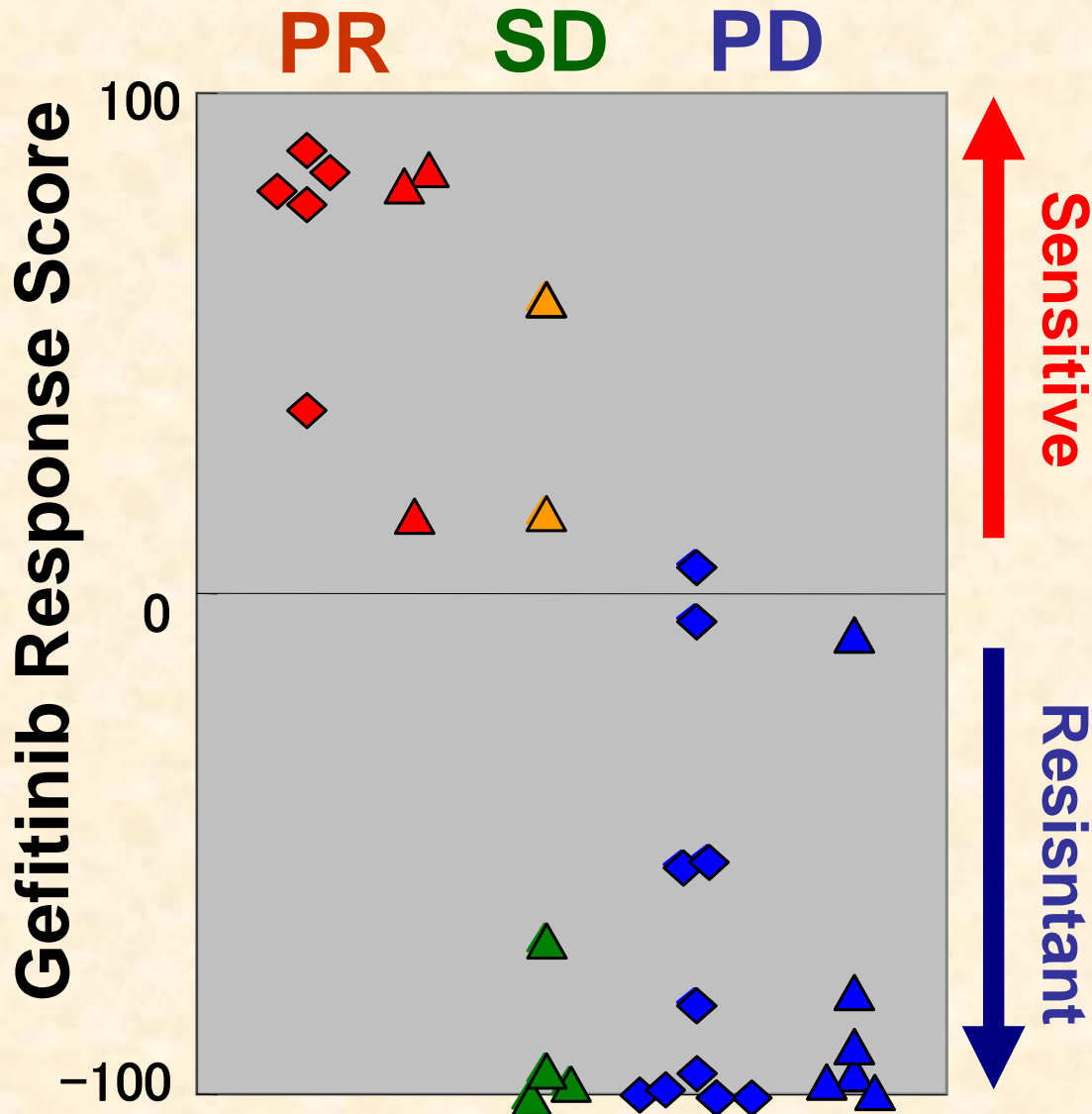
EGFR exon18-22の増幅

変異の有無判定

# ゲフィチニブ耐性関連遺伝子の発現プロファイル (NSCLC30症例)



# Real time RT-PCRによる感受性予測



PR 5例、PD 10例をlearning caseとしてシステムを構築

- ◆ Learning case (PR)
- ◆ Learning case (PD)
- ▲ Test case (PR)
- ▲ Test case (SD TTP >= 4)
- ▲ Test case (SD TTP <= 3)
- ▲ Test case (PD)

Learning caseの臨床効果を  
93.3%(14/15)のAccuracyで正しく予測  
(leave one out cross validation)

test case (PR3例、PD6例)の臨床効果を  
全例正しく判定

SD6例のtest caseについては  
TTP4ヶ月以上の症例を感受性と判定

## Future direction in cancer chemotherapy

### 1. Molecular targeting Drugs

- based on molecular biology of tumor cells
- interesting as science
- need to promote translational studies

### 2. Best personalized medicine

- depending on the gene and protein expression  
of the patients



日本での早期開発開始: 海外POC結果を待たずに開発チーム組織を結成

日本のプレゼンス向上: 症例登録の実績を上げ、費用を下げ、日本への信頼感向上

英語力向上

国際共同治験のノウハウ蓄積

医療機関のIT環境整備のサポート: ユーザーフレンドリーなシステム作り、Trainingの提供

Investigator Training の支援 (評価方法の統一)

治験に対する更なる啓蒙活動

### 医療機関への期待

治験のための医師の時間確保 (日常診療が多忙)

CRCの増員

院内手続きの迅速化 (IRBの迅速化)

POC試験の受入れ

英語書類の受入 (プロトコール, CRF等)

医師、CRCの英語力向上

IT環境整備

医療機関としての治験に対する認識、責務の遂行

治験薬の外観、包装に対する理解

### 規制当局への期待

ICH-GCPとJ-GCPの違いの解消

国際共同治験参加要件の緩和: 日本人データ軽減

PMDA 相談の更なる充実: 回数、待ち時間

FDA、EMA等で実施しているParallel Scientific Advice

(同時進行治験相談)によるプロトコールレビュー

日本国民の治験に対するイメージ向上

治験実施環境の整備: 国による治験の支援

# 将来に向けて

## 企業、医療機関、規制当局への期待

- ・ “できる“という姿勢
  - 試行錯誤で乗り越えていく必要性
  - 受け入れ可能な方法を模索していく必要性
  - フレキシブルな対応
  - 標準化、マニュアル化
  - 国際臨床試験のノウハウ蓄積
  - 情報の共有によるStandard Levelの構築
  
- ・ どこにぶつけていくべきか
  - 企業、医療機関、規制当局共通の話し合いの場
  - 厚労省、経産省、文科省
  - 内閣府、総合科学技術会議、日本学術会議  
(臨床研究、治験推進委員会)