



広島大学発ベンチャー

PURMX THERAPEUTICS

NCC-VIP 中間評価会

PURMX THERAPEUTICS

パームエックスセラピューティックス

株式会社PURMX Therapeutics

代表取締役社長

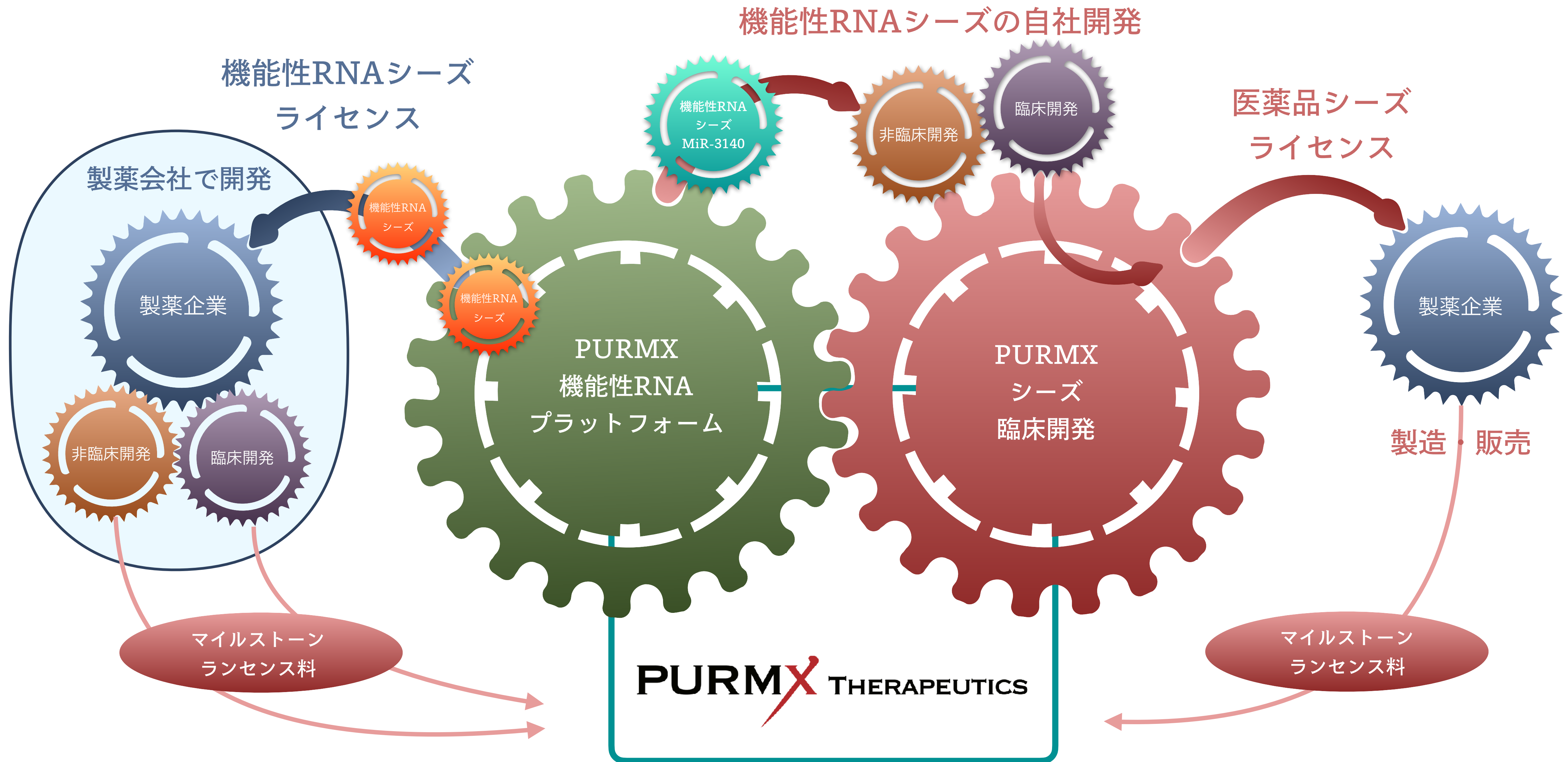
田原 栄俊

Confidential

## **Vision**

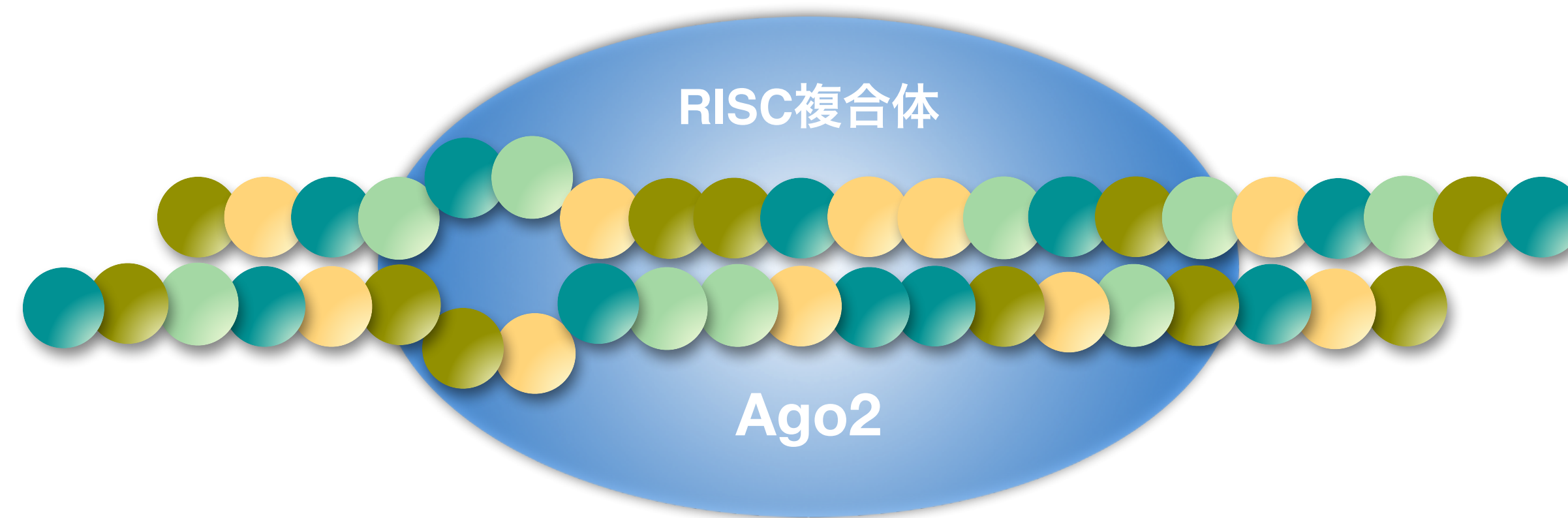
治療困難な疾患の患者を、最先端核酸医薬で救う

# プラットフォーム型・シーズ型のハイブリッド創薬ベンチャー



# 天然型のRNAである「マイクロRNA」は、核酸医薬創薬シーズの新規モダリティ

マイクロRNA = 薬効を示す本体



ヒトの細胞で作られる「天然型のRNA」

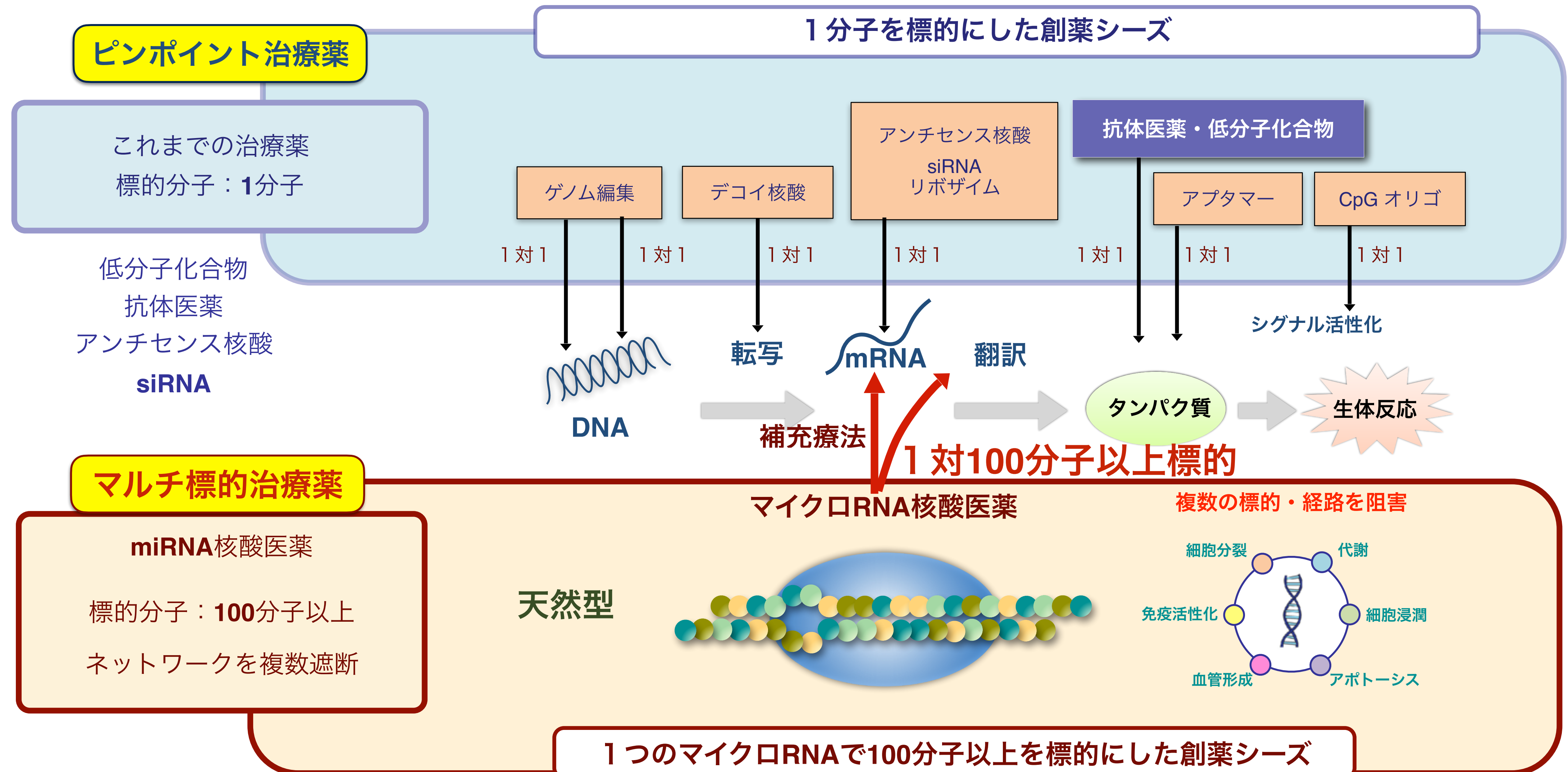
22塩基程度の小分子RNA

miR-3140-3p mimic (22 nucleotides)



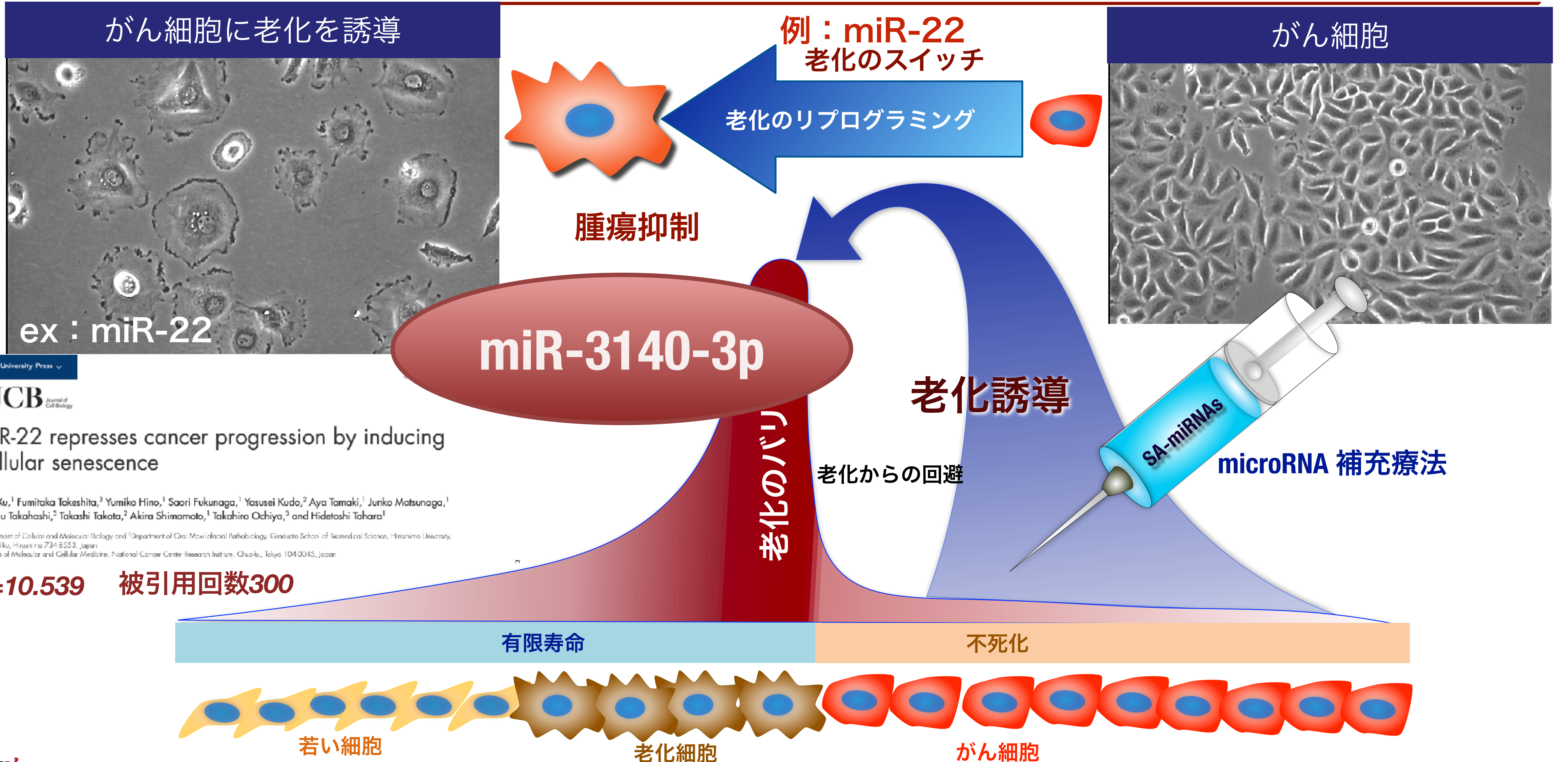


マイクロRNA核酸医薬はマルチ標的治療薬として機能し、  
アンメットメディカルニーズの高い疾患領域における創薬成功確率を上げる有望な治療選択肢となりうる





# がん細胞に「老化のスイッチ」を入れる世界で初めての抗腫瘍コンセプト



Rockefeller University Press



miR-22 represses cancer progression by inducing cellular senescence

Dan Xu,<sup>1</sup> Fumitaka Takeshita,<sup>3</sup> Yumiko Hino,<sup>1</sup> Saori Fukunaga,<sup>1</sup> Yasusei Kudo,<sup>2</sup> Aya Tamaki,<sup>1</sup> Junko Matsunaga,<sup>1</sup> Ryou-u Takahashi,<sup>2</sup> Takashi Takata,<sup>2</sup> Akira Shimamoto,<sup>1</sup> Takahiro Ochiya,<sup>3</sup> and Hidetoshi Tahara<sup>1</sup>

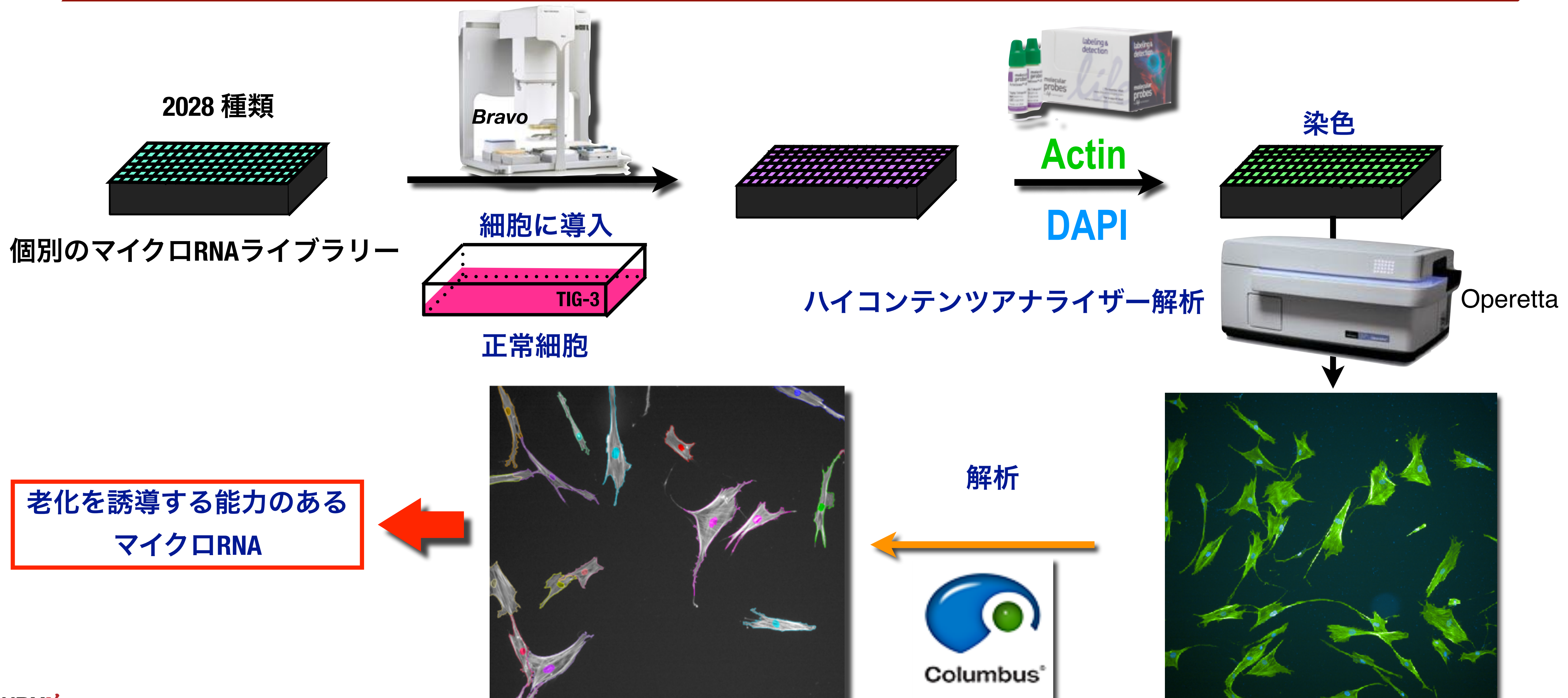
<sup>1</sup>Department of Cellular and Molecular Biology and <sup>2</sup>Department of Oral Maxillofacial Pathobiology, Graduate School of Biomedical Science, Hiroshima University, Minami-ku, Hiroshima 734-8553, Japan

<sup>3</sup>Division of Molecular and Cellular Medicine, National Cancer Center Research Institute, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

IF=10.539 被引用回数300

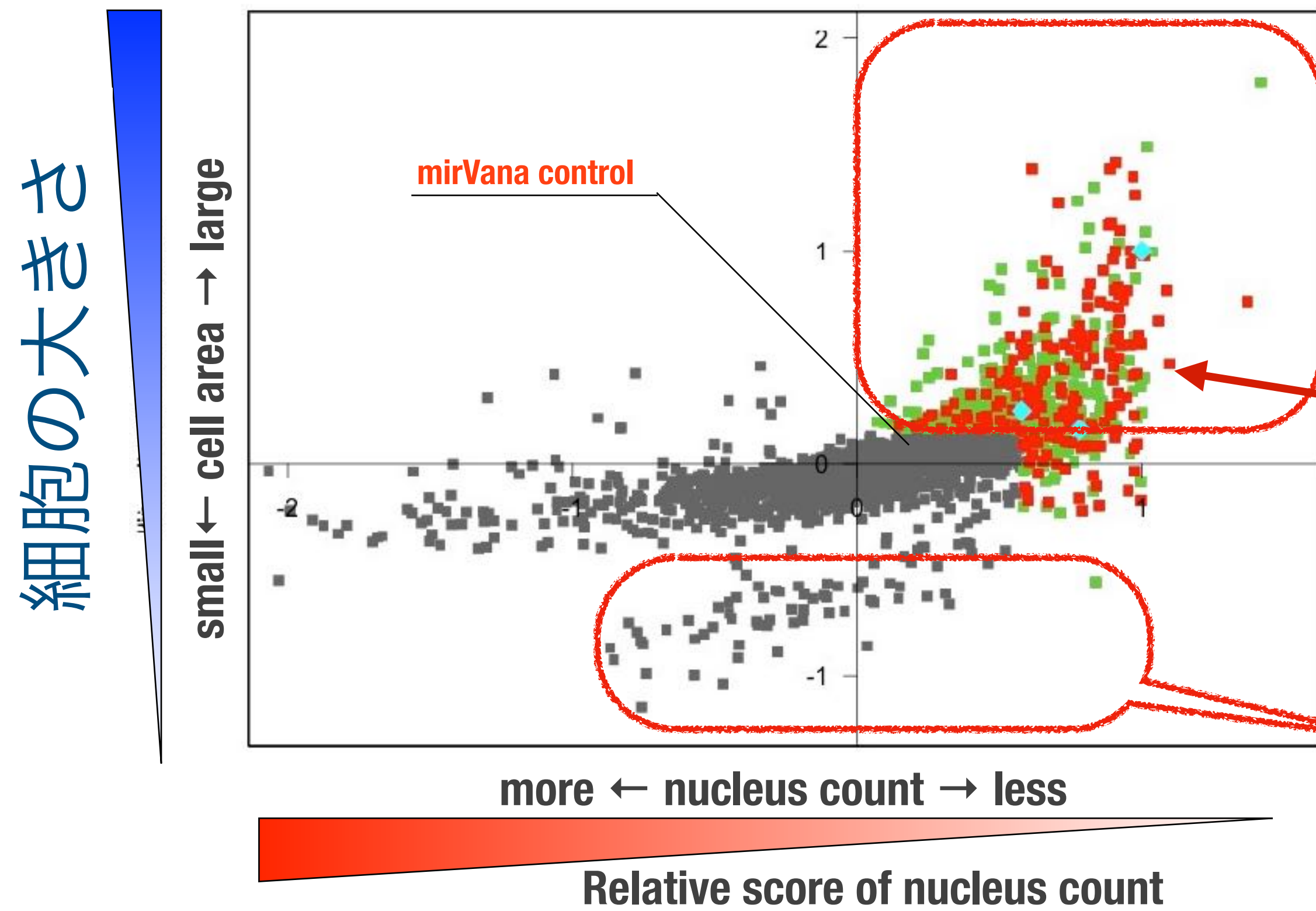


# 機能性RNAスクリーニングにより強力な抗がん剤を選別



# PURMX独自の機能性RNAスクリーニングにより強力な抗がん剤を選別

多機能な機能解析に対応したシーズ創出



抗がん剤・核酸医薬

抗腫瘍核酸シーズ

老化誘導誘導miRNA

miR-3140-3p

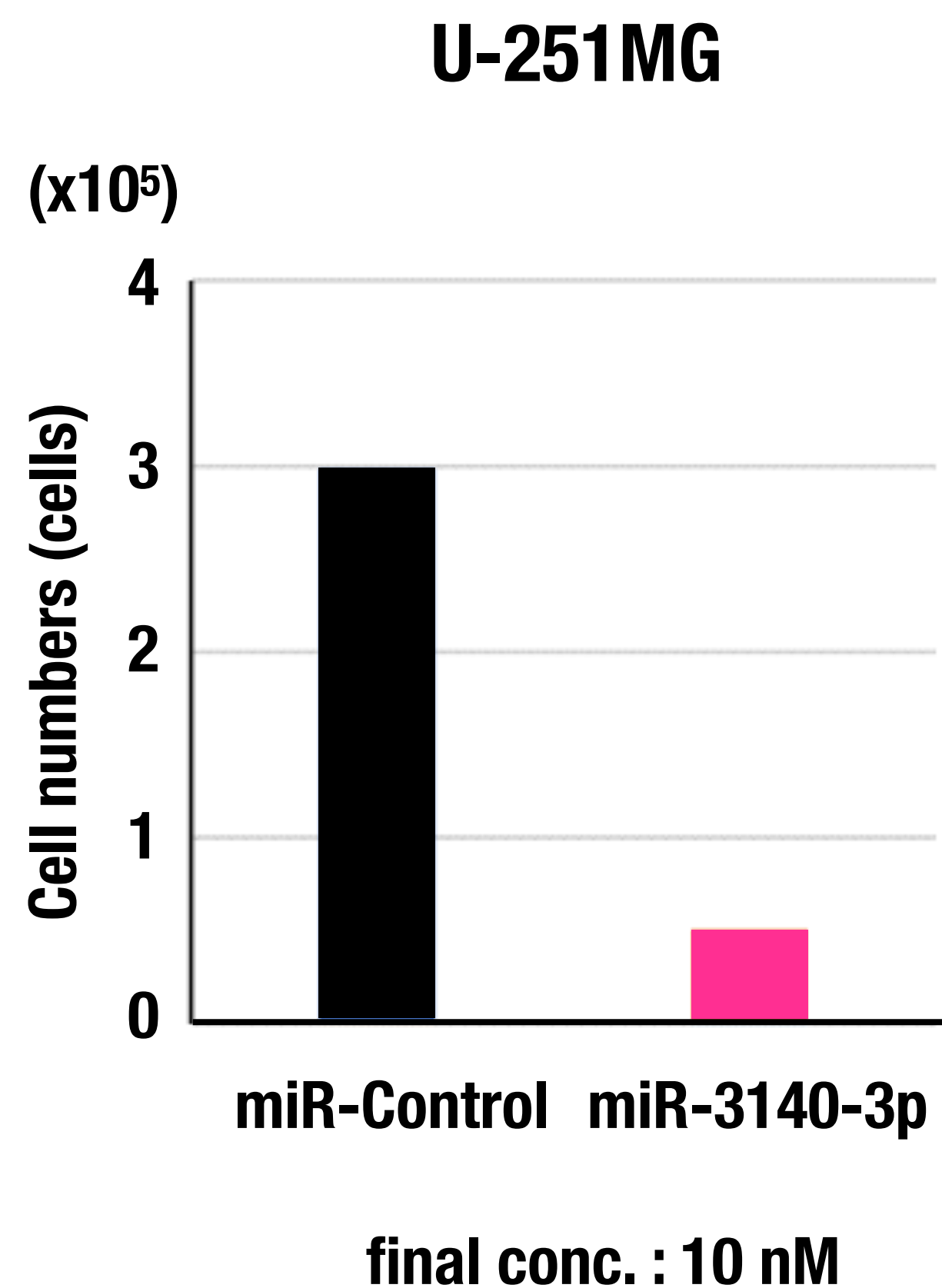
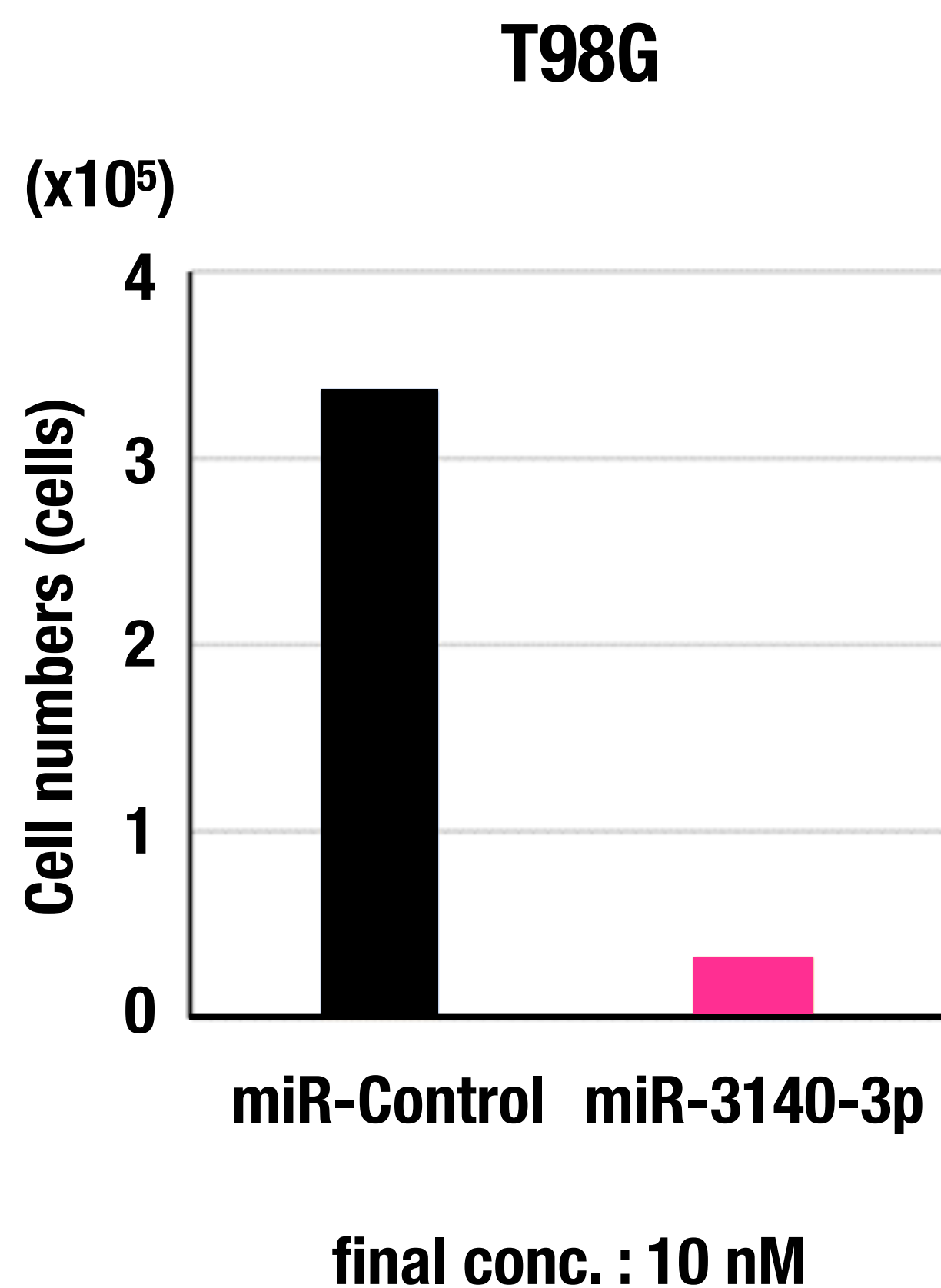
アポトーシス誘導miRNA

抗がん剤・核酸医薬

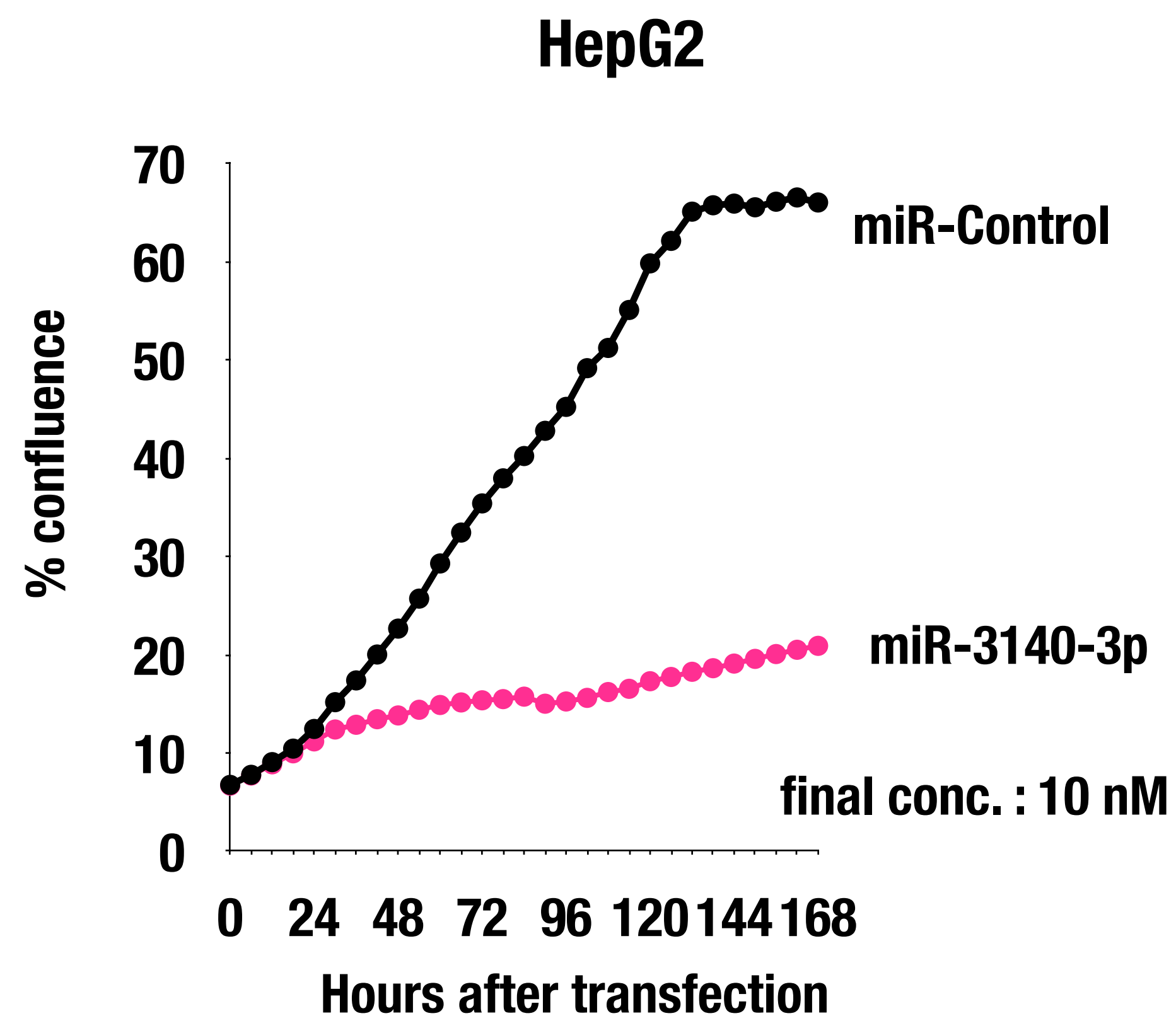


# 脳腫瘍・肝臓がんにも適応可能なin vitroエビデンス

## Glioblastoma



## Hepatocellular carcinoma





# マイクロ RNA核酸医薬の抗がん作用のスペクトラム

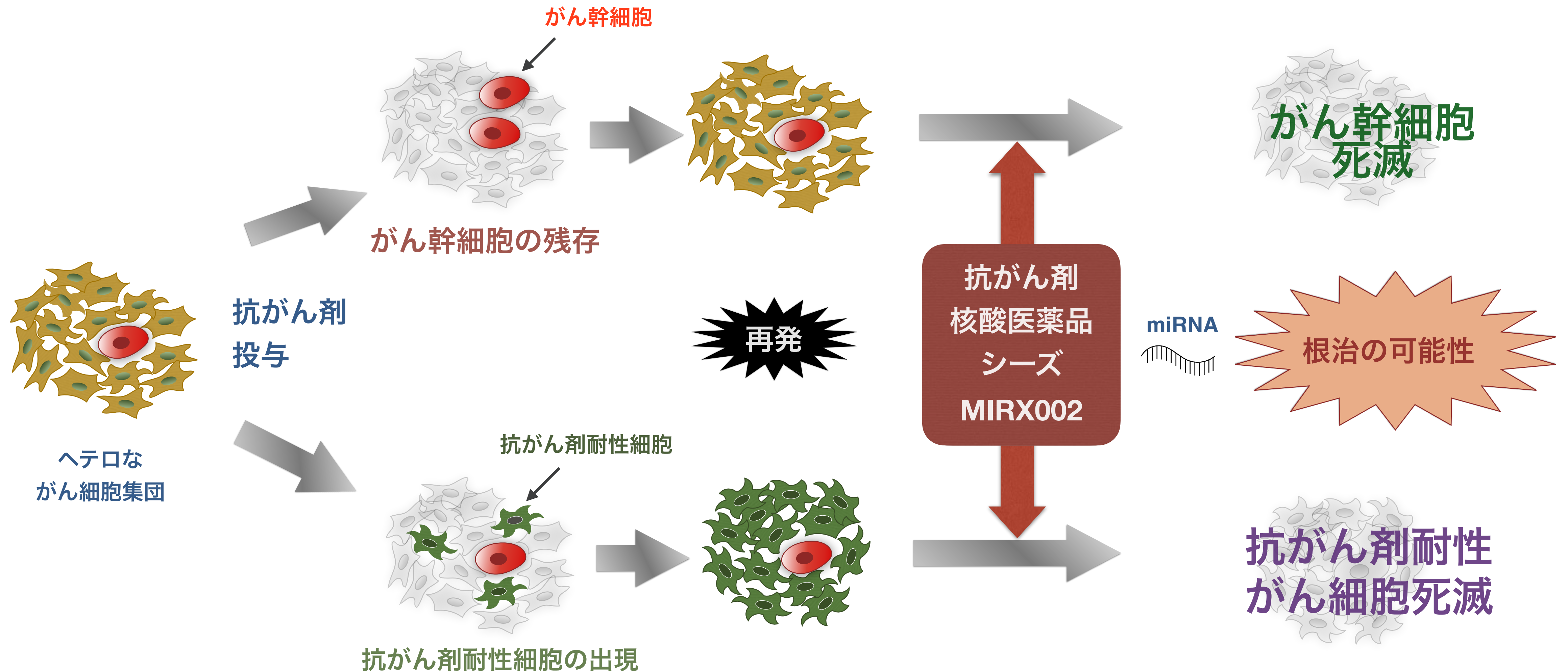
がんの種類 (がん細胞株)	miR-3140-3p 有効性	miR-3140-3pは、 MIRX002の薬効成分	
大腸がん (HCT116, SW620, SW480, HT29)	○		
膵がん (CFPAC-1, BxPC-3)	○		
舌がん (HSC-2*, HSC-4, HOC313, OSC19**, SAS)	○		
★ 悪性胸膜中皮腫 (MSTO-211H, EHMES-10, Meso-9)	○		
脳腫瘍 (U-251MG, T98G)	○		
乳がん (MDA-MB231-luc-D3H2LN*)	○		
肺がん (A549)	○		
肝臓がん (HepG2)	○		* : がん幹細胞様細胞
子宮肉腫 (MES-SA)	○		** : 抗がん剤耐性細胞
骨肉腫 (U2-OS)	○		

がん幹細胞および抗がん剤耐性のがん細胞にも効果を示す

広いがん種において抗がん作用を示す。これ以外の癌腫でも可能性がある

適応拡大できる革新的シーズ

# がん再発の原因であるがん幹細胞および抗癌剤耐性がん細胞を死滅させる核酸医薬の開発



- ◆ **がん幹細胞および抗癌剤耐性がん細胞を死滅させ癌の根治の可能性を秘めた革新的な医薬品の創出に繋がる。**
- ◆ **日本初のマイクロRNA (天然型) 核酸医薬の開発につながる革新性を持つ**
- ◆ **基礎、臨床、企業、拠点が連携して開発を進めるFirst in Classのシーズであり、global展開で世界のがん患者を救う**

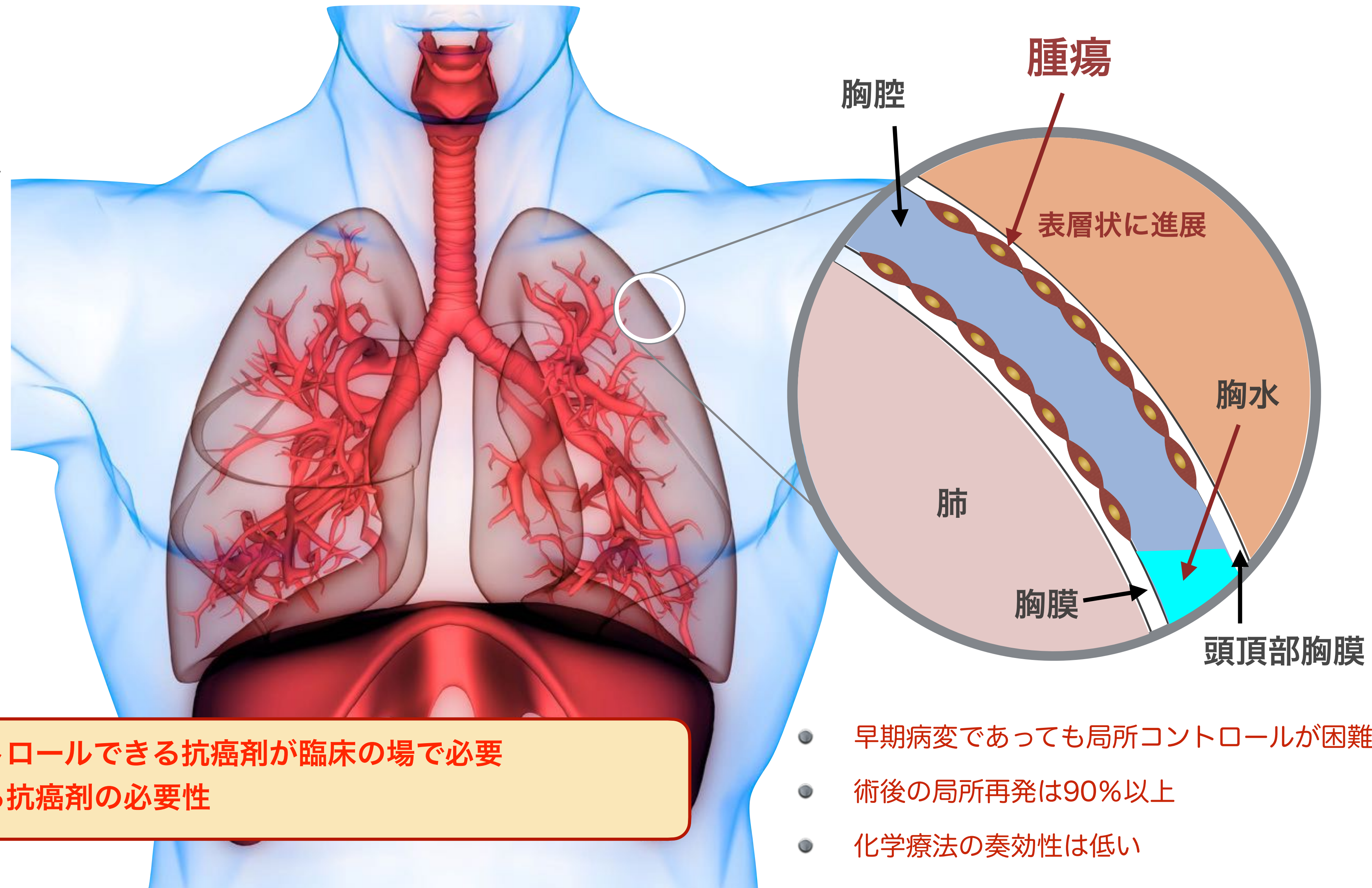


# 悪性胸膜中皮腫

- ＊ アスベストなどの吸入によりできる悪性中皮腫
- ＊ 肺の胸膜とよばれる部分にできる疾患
- ＊ 局所で進行していきますが、予後が悪く、これまでに良い治療法がない



アスベスト



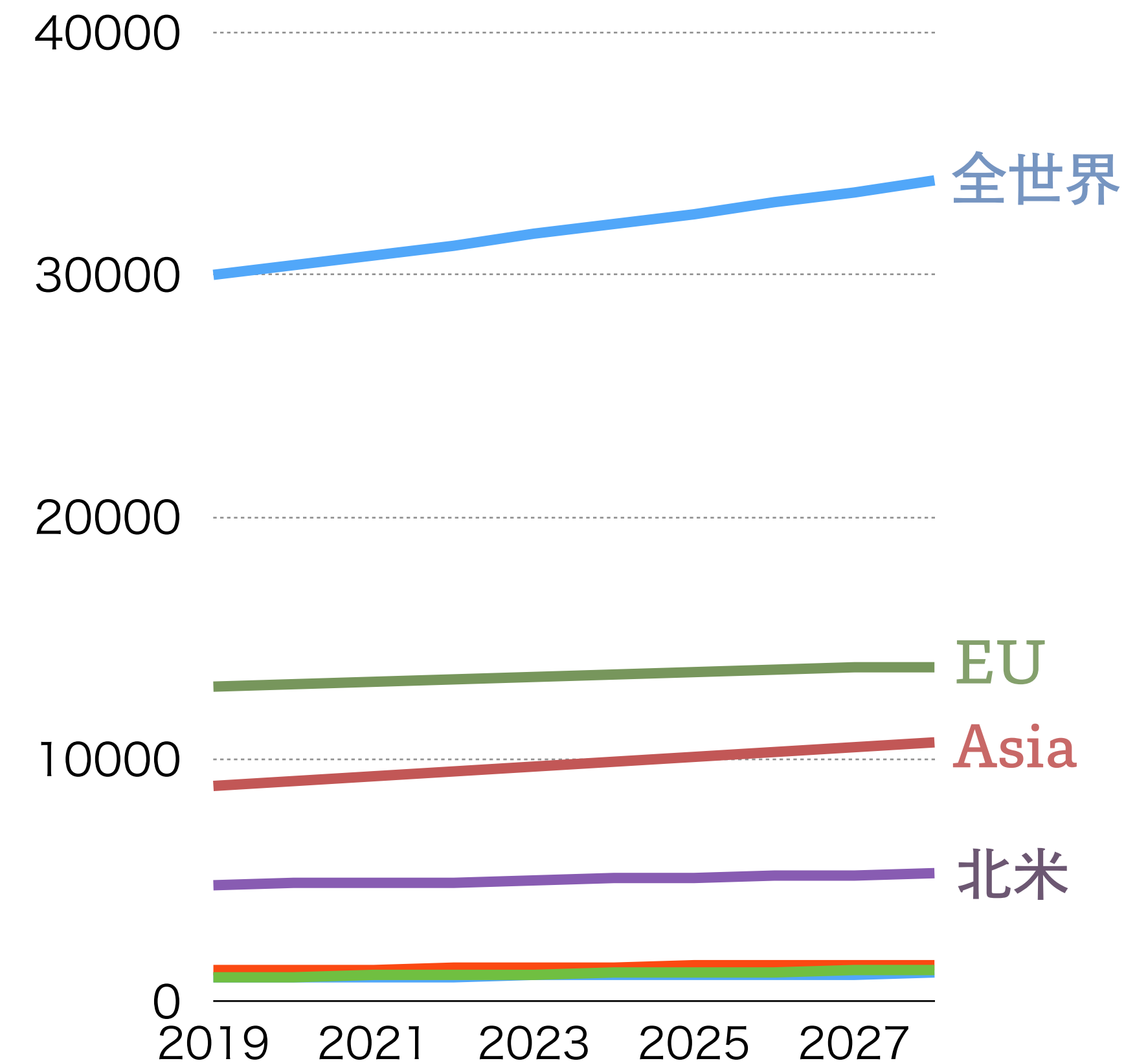
- 早期から局所をコントロールできる抗癌剤が臨床の場で必要
- 再発時にも適応できる抗癌剤の必要性

- 早期病変であっても局所コントロールが困難
- 術後の局所再発は90%以上
- 化学療法の奏効性は低い



# 中皮腫の罹患者数、2019-2028年

年	全世界	アフリカ	アジア	ヨーロッパ	ラテンアメリカとカリブ海	北アメリカ	オセアニア
2019	30,000	1,000	8,900	13,000	1,300	4,800	1,000
2020	30,400	1,000	9,100	13,100	1,300	4,900	1,000
2021	30,800	1,100	9,300	13,200	1,300	4,900	1,000
2022	31,200	1,100	9,500	13,300	1,400	4,900	1,000
2023	31,700	1,100	9,700	13,400	1,400	5,000	1,100
2024	32,100	1,200	9,900	13,500	1,400	5,100	1,100
2025	32,500	1,200	10,100	13,600	1,500	5,100	1,100
2026	33,000	1,200	10,300	13,700	1,500	5,200	1,100
2027	33,400	1,300	10,500	13,800	1,500	5,200	1,100
2028	33,900	1,300	10,700	13,800	1,500	5,300	1,200

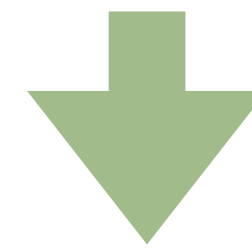


Note: totals may not sum due to rounding.

- Datamonitor Healthcare社は、2019年、世界の40歳以上の成人における中皮腫のインシデントケースは30,000件で、2028年には33,900件に増加すると予測しています。
- 2019年の発生件数は、欧州が最も多く（13,000件）、アフリカとオセアニア地域が最も少なく（各地域1,000件）なると推定されます。

# 悪性胸膜中皮腫の大多数の既存治療薬不応患者への新薬が望まれている

- 日本の悪性胸膜中皮腫の治療ガイドラインでは、既存治療薬の記載はあるが、いずれもエビデンスレベルは低く不応患者に対する確立された治療法は存在しない<sup>1)</sup>
- 承認薬はあるものの、ほとんどの患者が診断から1年以内に亡くなっていることから、既承認薬の治療だけでは短期間で効果がなくなり、大多数の患者が診断から1年以内に使用できる治療薬がない状況に陥っている



1) 悪性胸膜中皮腫診療ガイドライン2020年版

<https://www.haigan.gr.jp/guideline/2020/2/2/200202030100.html>

## 悪性胸膜中皮腫の既存治療薬不応患者が使用できる新薬の開発が切望されている

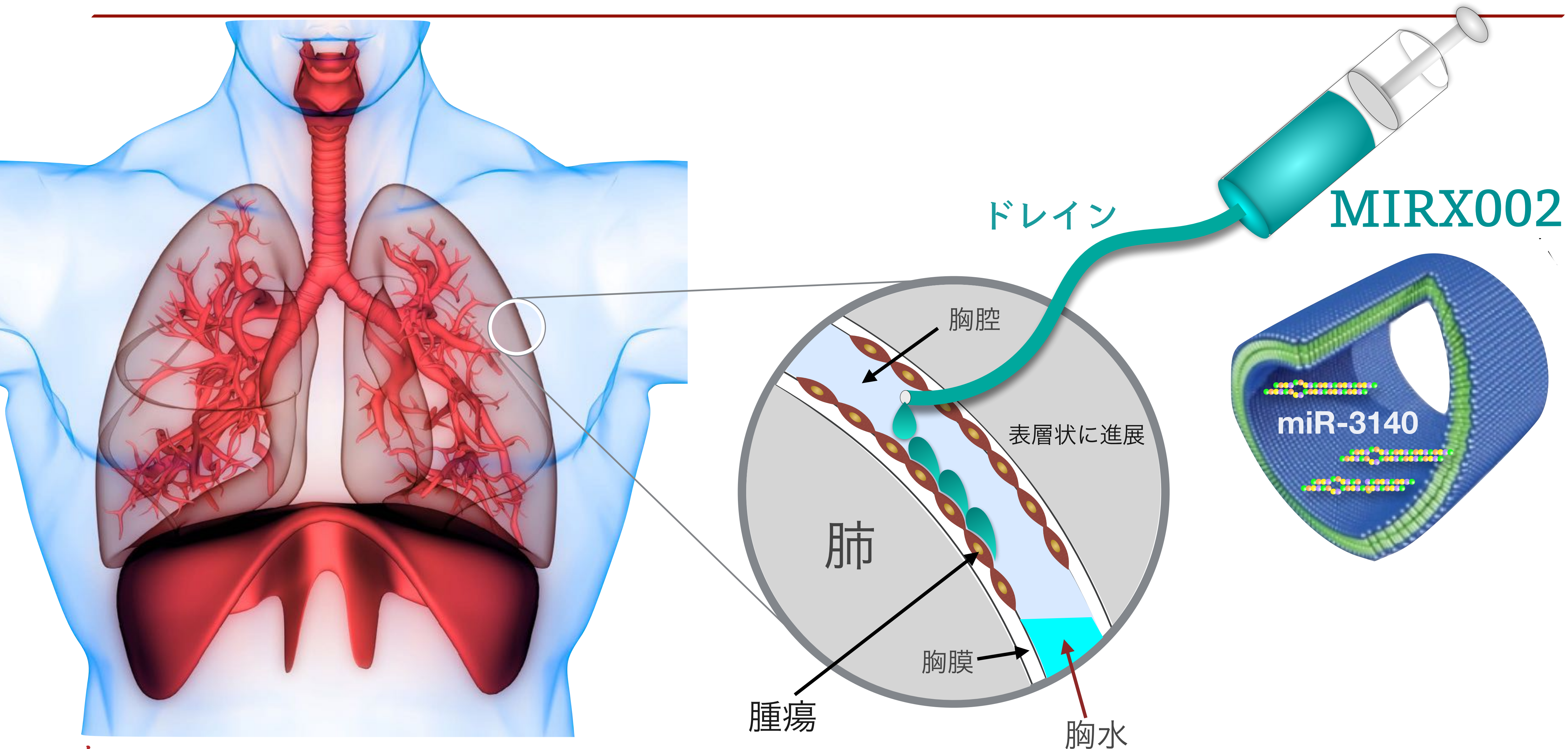
### 承認され上市されている悪性胸膜中皮腫の薬剤

薬剤名	一般名	開発	パートナー	標的	種類	投与方法	USでの承認
アリムタ (Alimta)	ペメトレキセド (pemetrexed)	イーライリリー社 (Eli Lilly)		チミジル酸合成酵素 (Thymidylate synthase)	小分子化合物	静脈注射	2004
オブジーボ (Opdivo)	ニボルマブ (nivolumab)	ブリストルマイヤーズ・スクイブ社 (Bristol Myers Squibb)	小野薬品工業 (Ono Pharmaceutical)	免疫系 PD-1受容体/PD-L1 および PD-L2	モノクローナル抗体	静脈注射	2020
PEMFEXY	注射用ペメトレキセド	イーグル社 (Pharmaceuticals)		ジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR; Dihydrofolate reductase) チミジル酸合成酵素 (Thymidylate synthase)	小分子化合物	静脈注射	2017
ヤーボイ (Yervoy)	イピリムマブ (Ipilimumab)	ブリストルマイヤーズ・スクイブ社 (Bristol Myers Squibb)	小野薬品工業 (Ono Pharmaceutical)	免疫系 細胞傷害性Tリンパ球抗原4 (CTLA4)	モノクローナル抗体	静脈注射	2020

中皮腫領域で承認されている薬剤は、チミジル酸合成酵素、免疫系、PD-1受容体/PD-L1およびPD-L2、ジヒドロ葉酸還元酵素、および細胞傷害性Tリンパ球抗原4を標的としている。承認された薬剤はすべて静脈注射で投与される。



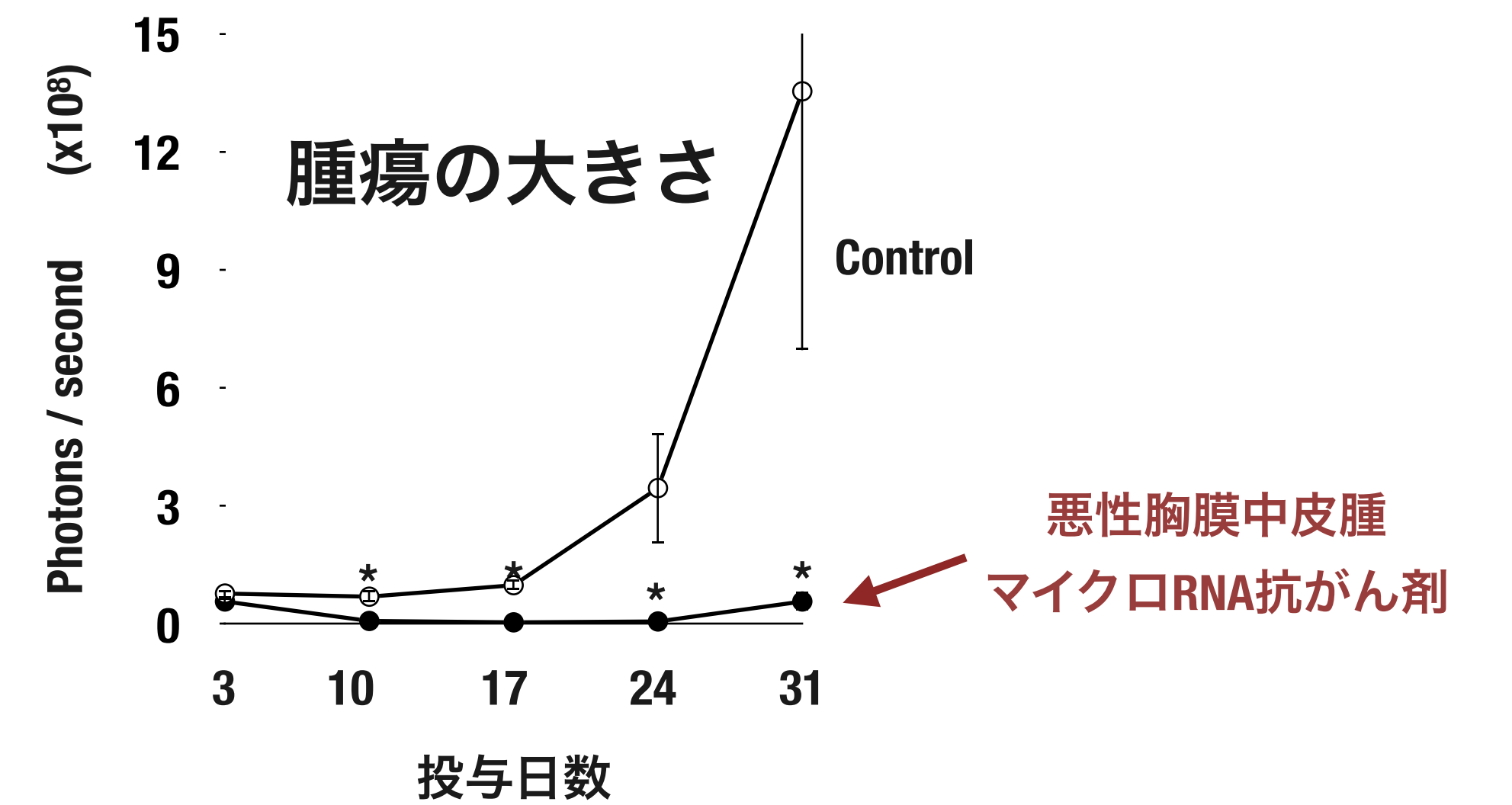
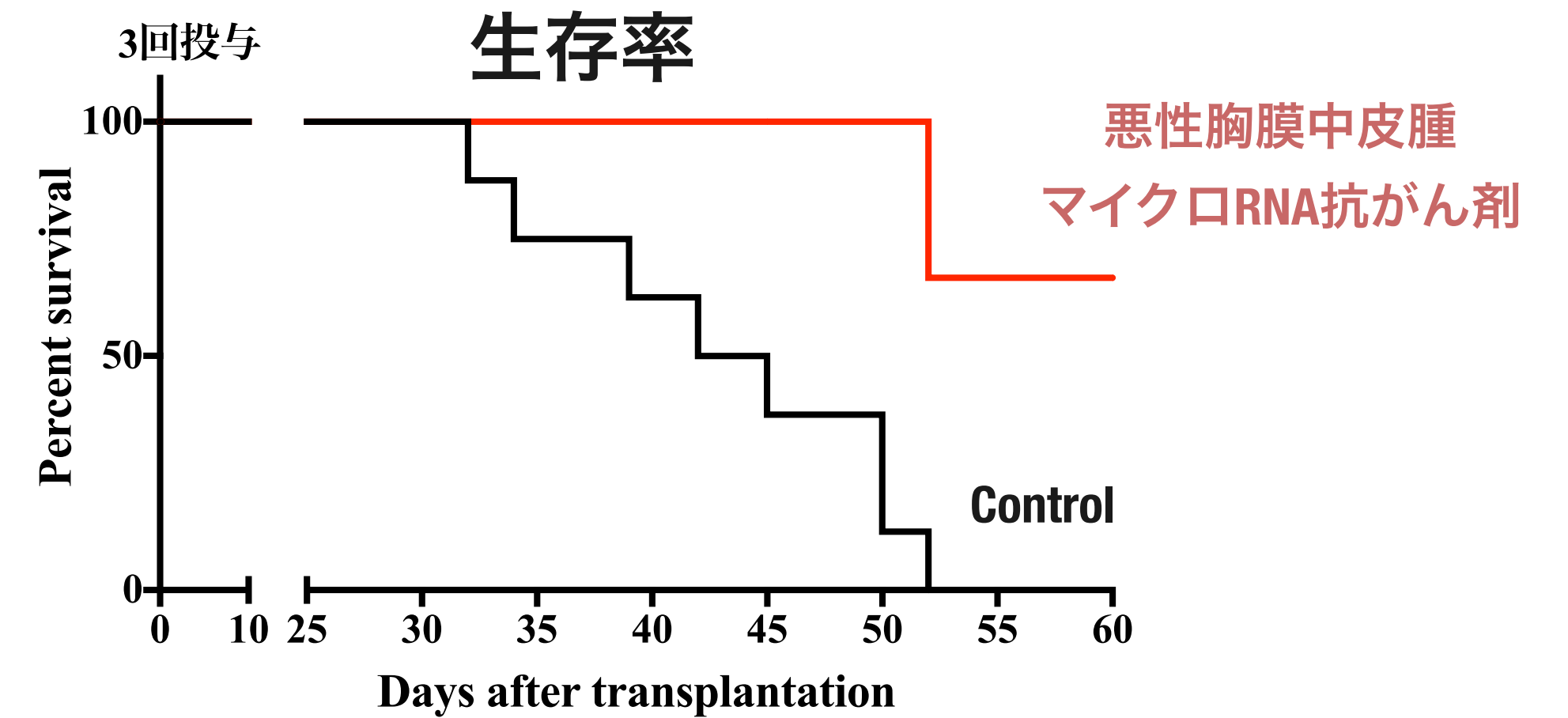
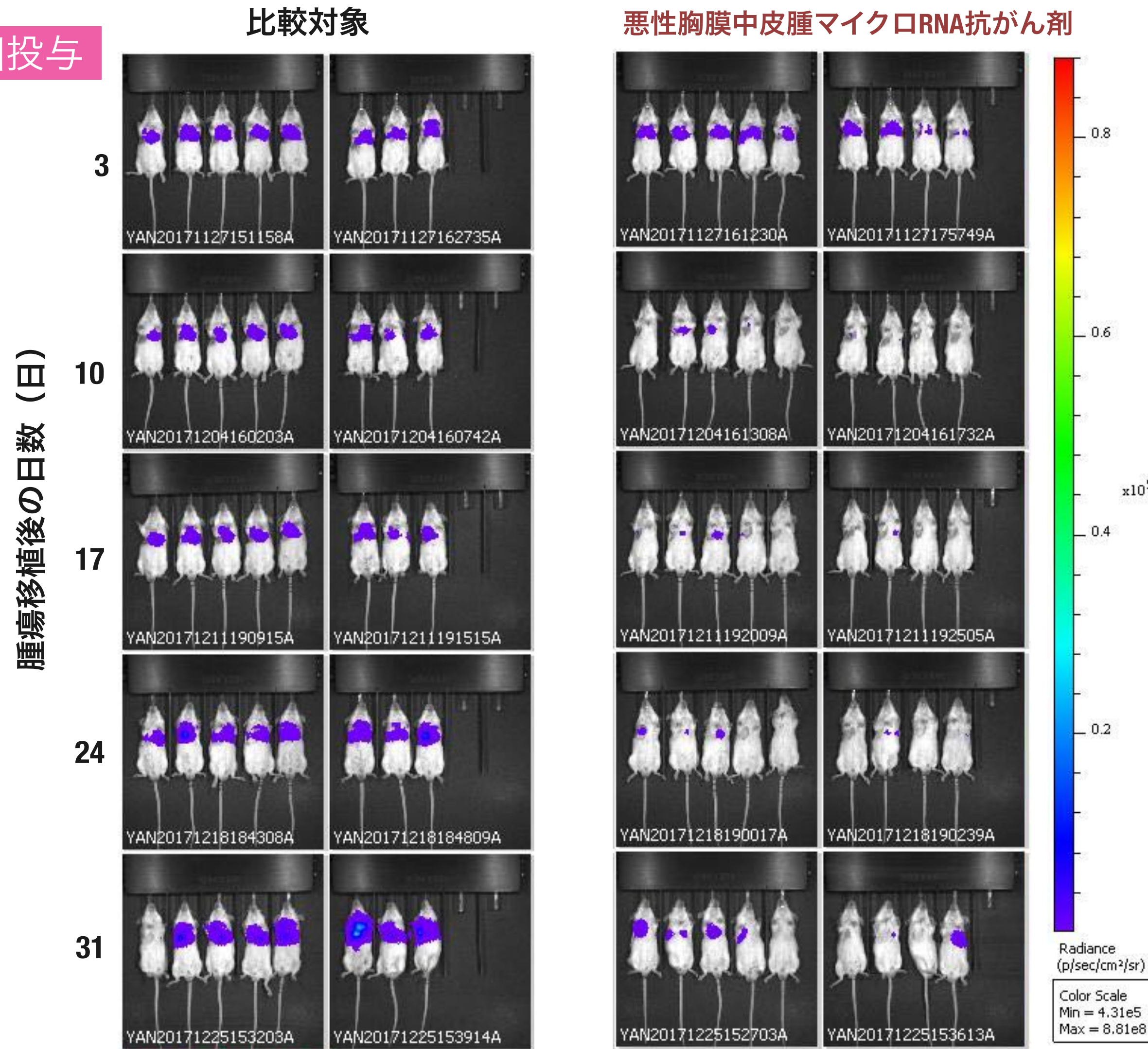
# MIRX002の胸腔鏡ドレインを用いた悪性胸膜中皮腫への投与





# 悪性胸膜中皮腫マイクロRNA抗がん剤を3回投与した場合の抗腫瘍効果

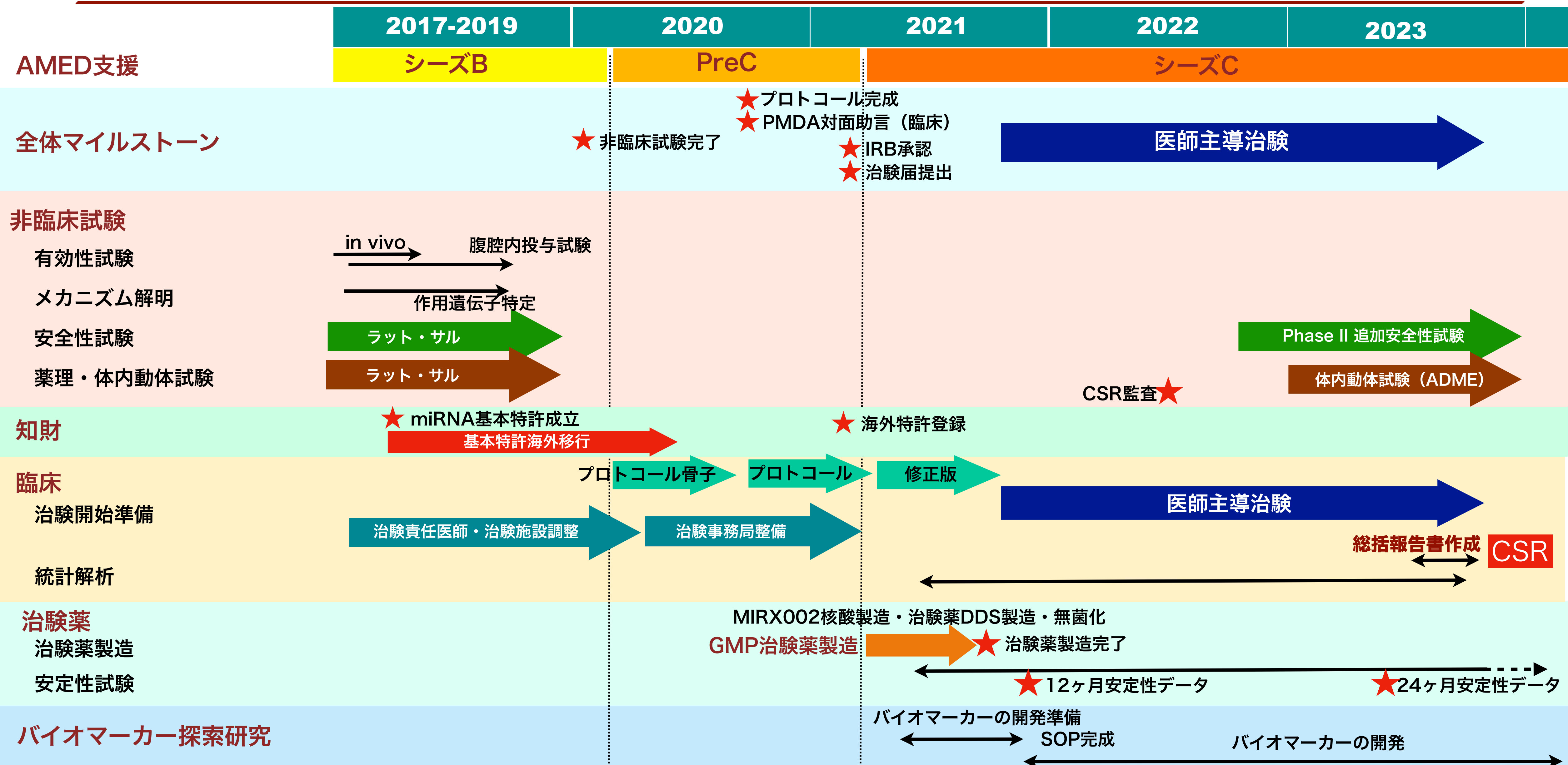
3回投与



MIRX002

最初の一週間での3回の投与で腫瘍が抑制され、3週間その効果が持続する効果を持つ抗がん剤

# AMEDシーズB・PreCおよびシーズC：悪性胸膜中皮腫を対象とした抗腫瘍核酸医薬、マイクロRNA核酸薬開発ロードマップ





# プロトコル骨子

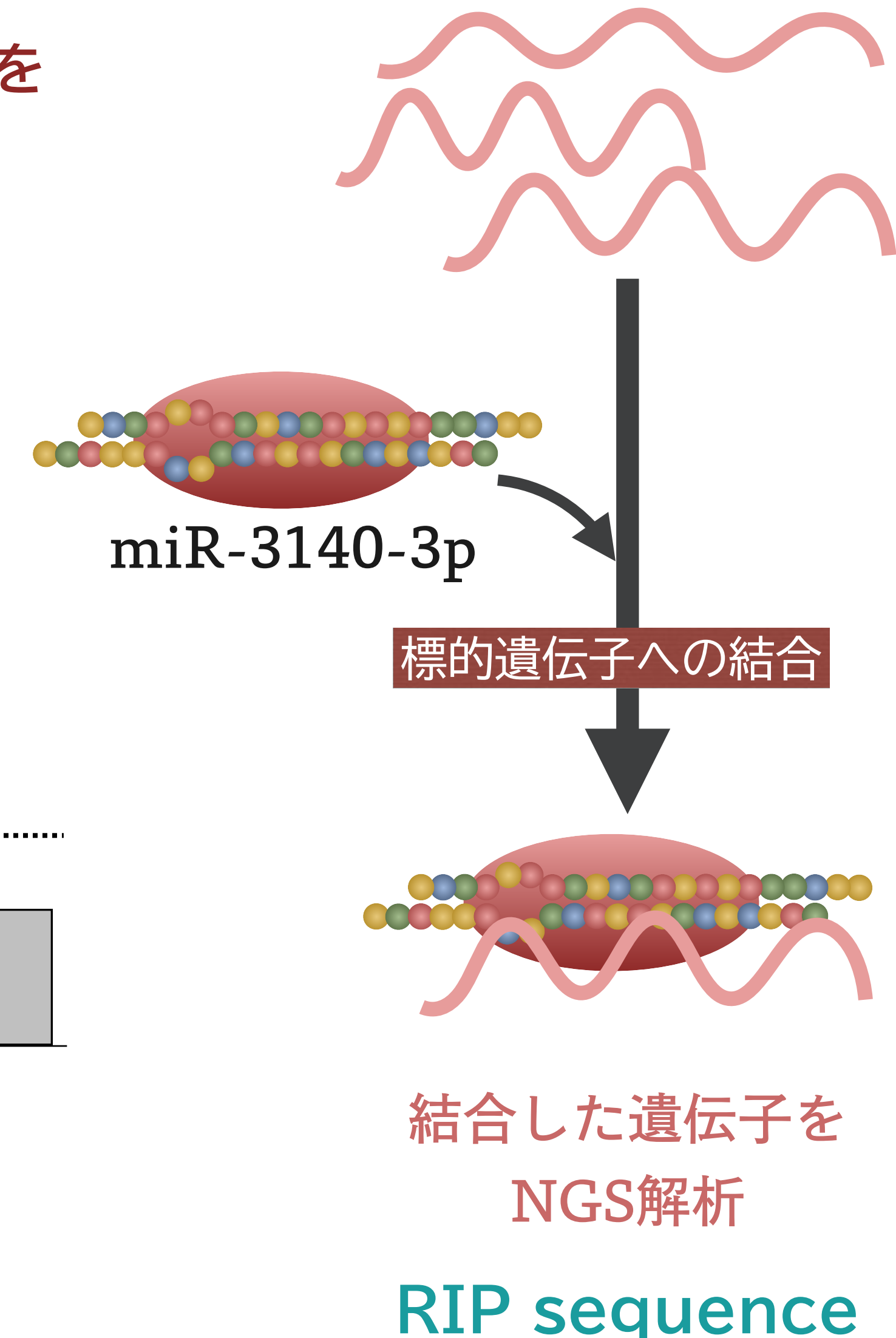
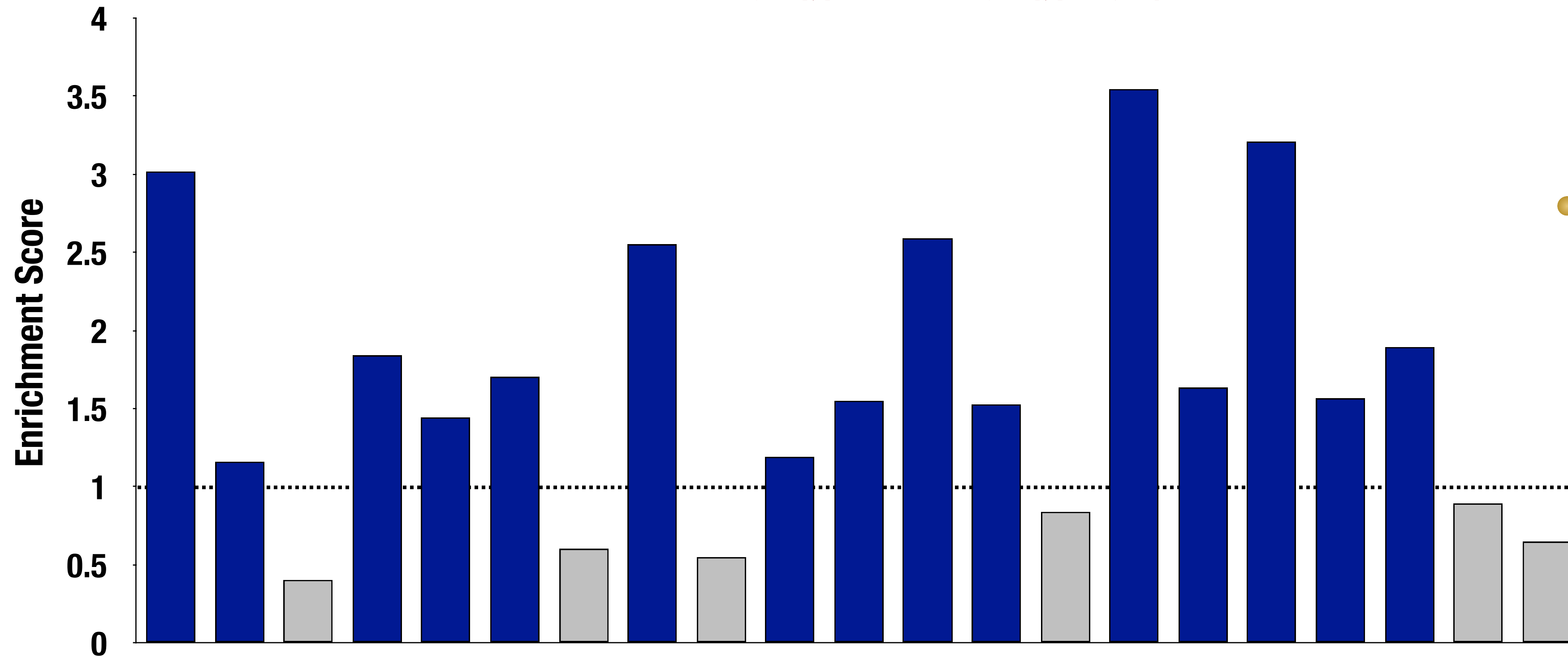
主評価項目 (忍容性)	治験薬の単回投与における以下の用量制限毒性（DLT）定義に基づく安全性および忍容性の評価（主観察期間28日間）
副次評価項目	① 治験薬の単回投与におけるDLT以外の有害事象の発現頻度 ② 腫瘍縮小の評価
症例数	最小9例、最大18症例
投与経路	局所麻酔を施行後、必要に応じてCTガイド下にて、胸腔内へカテーテルを挿入する。胸腔内に投与した治験薬が十分に循環できるように投与する。
投与回数	単回投与（1回）

## 用量制限毒性（DLT）

用量制限毒性（DLT）とは新規抗がん剤を患者さんに投与する際にこれ以上の増量ができない理由となる毒性（有害事象）のことをいいます。抗がん剤の治験では、NCIのCTCAEという基準で規定されていてグレード3以上の非血液学的毒性あるいはグレード4以上の血液学的毒性が出現した場合とされることが多いです。これらの毒性の出現頻度及びその程度によって、用いた投与量の毒性が許容範囲内かどうかを判断するために用いられます。

# RIP sequenceによるmiR-3140-3pの標的遺伝子の同定

マイクロRNAシーズの多様なMechanism of action (MOA) を  
ウェット解析とドライ解析で実証する



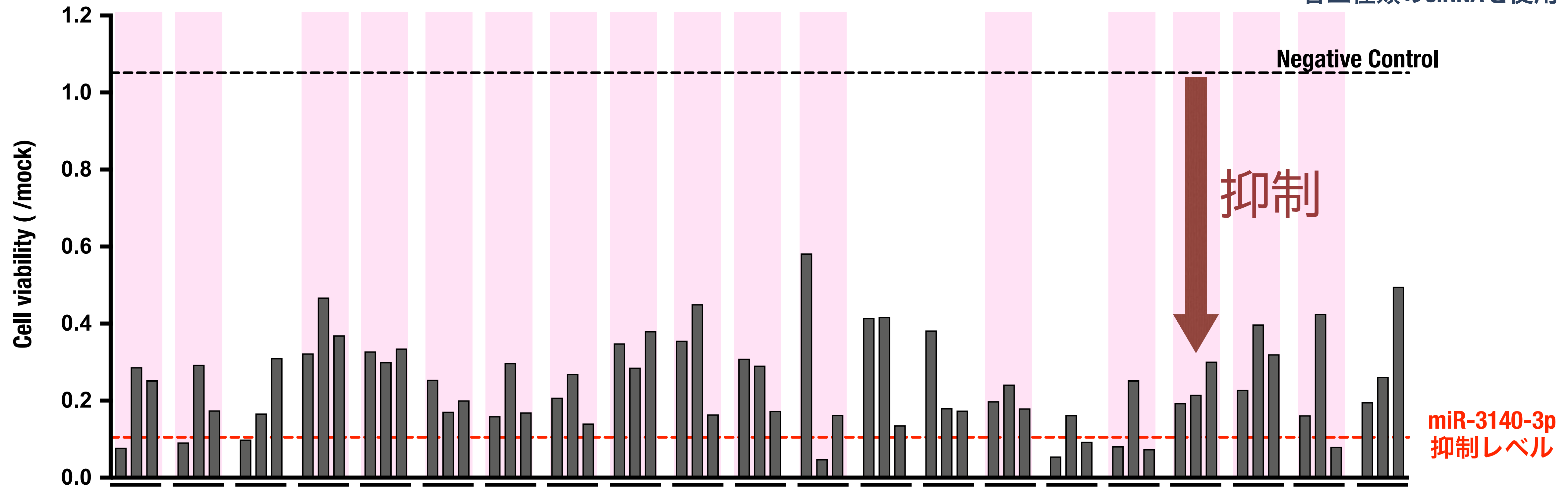


# RIP sequenceによるmiR-3140-3pの標的遺伝子のノックダウンは、悪性胸膜中皮腫の増殖を抑制

同定したMOAの標的遺伝子をウェット解析で機能解析で確認する

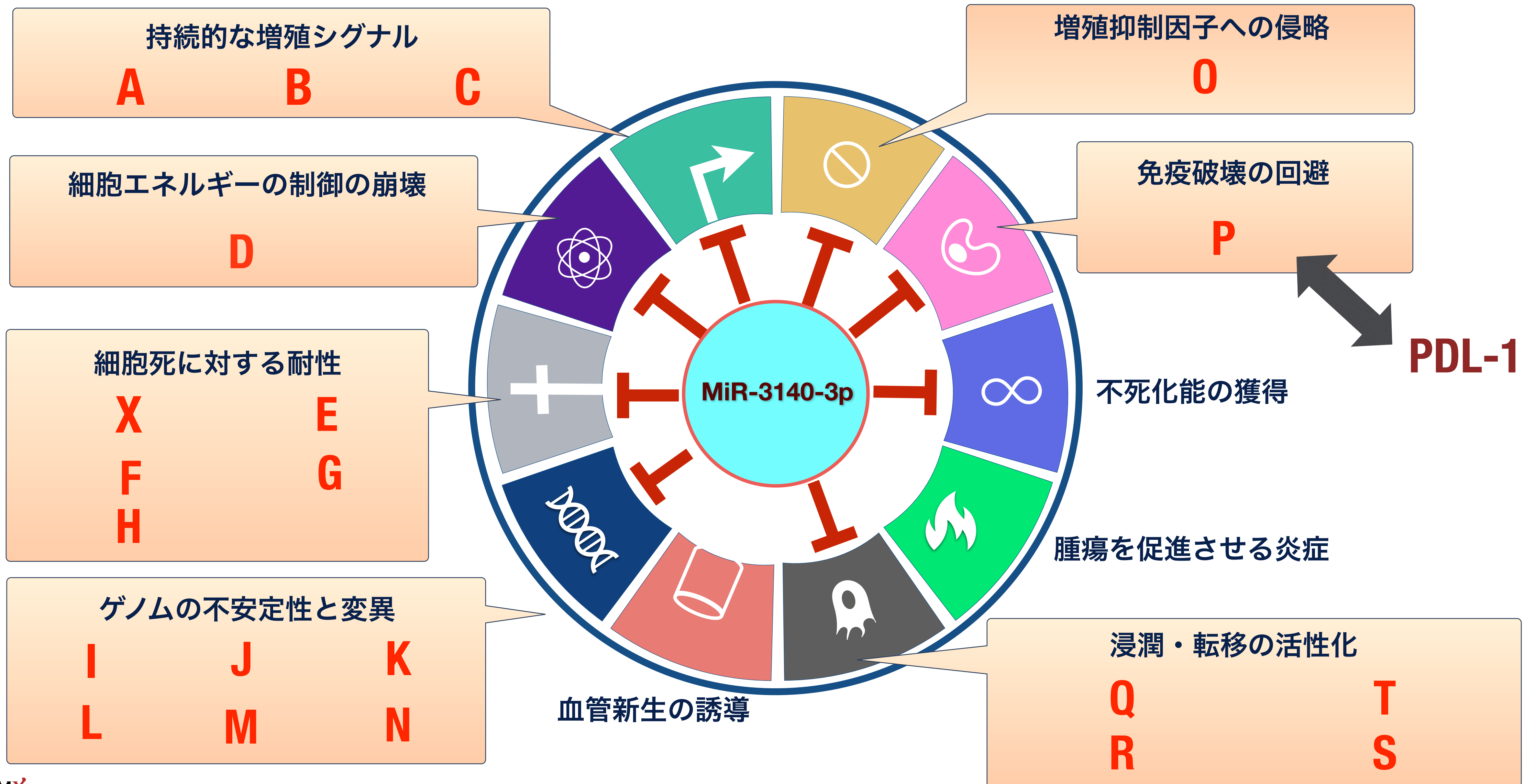
Cell : EHME-10

各三種類のsiRNAを使用



miR-3140-3pの標的遺伝子のノックダウンは、悪性胸膜中皮腫細胞の増殖を抑制する

# マイクロRNAは、多数の標的遺伝子を抑制できる新たな創薬分子

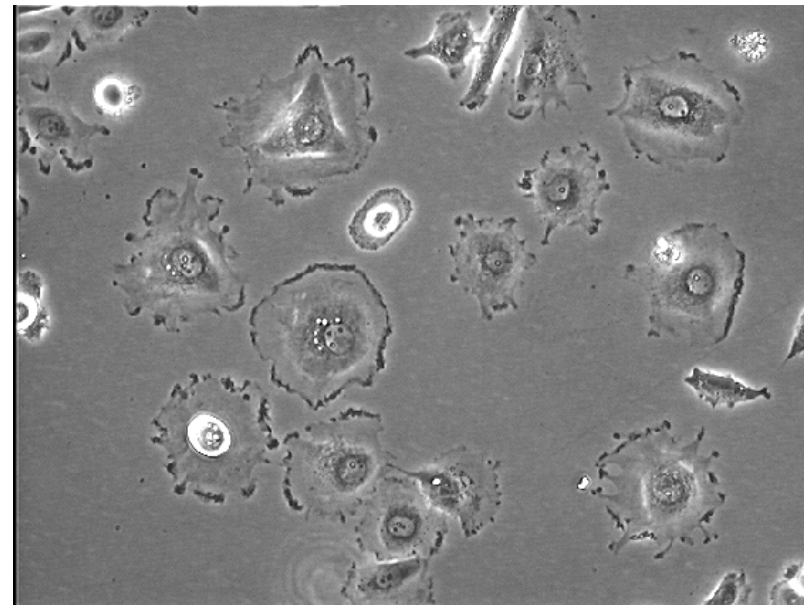




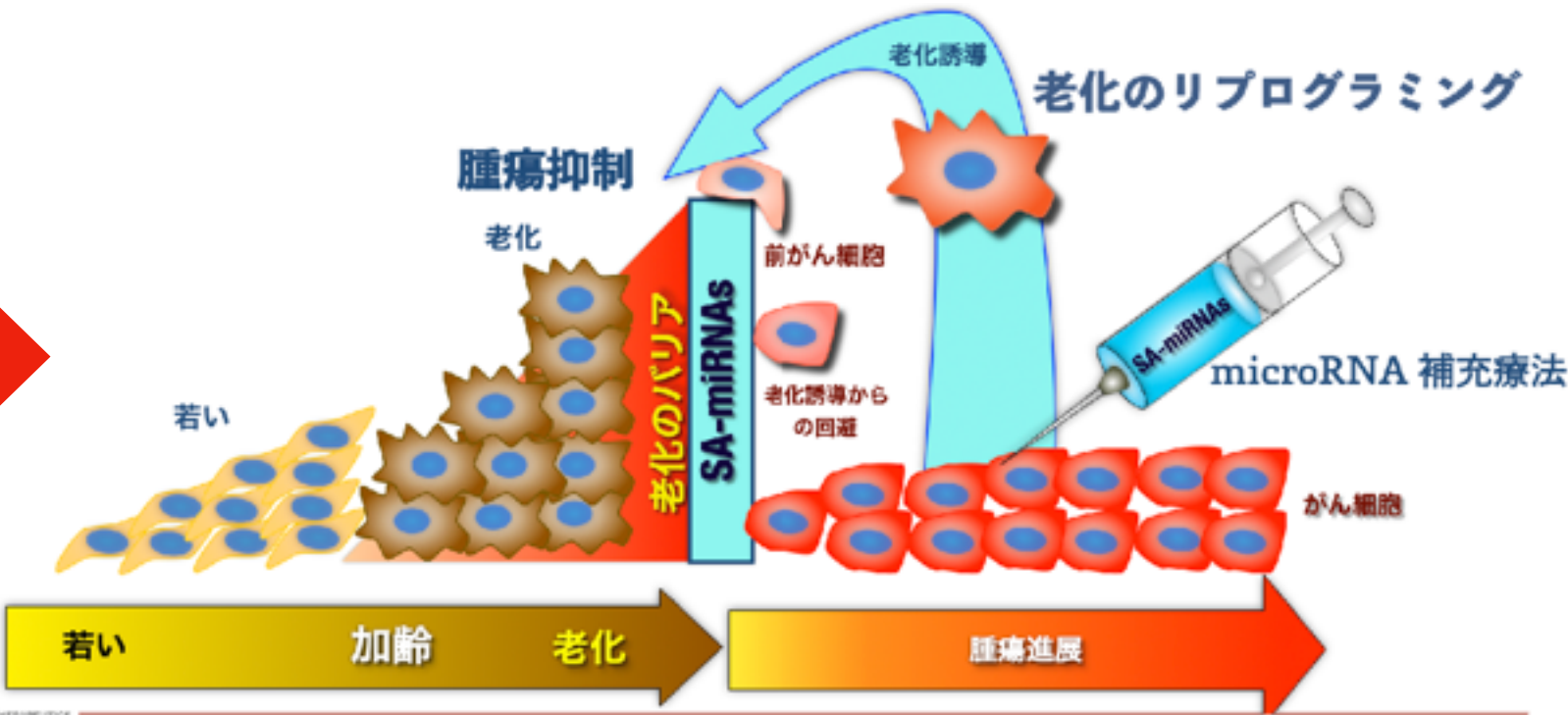
# 機能性RNAスクリーニングで、天然型マイクロRNA核酸医薬MIRX002の臨床応用に成功

老化誘導マイクロRNA

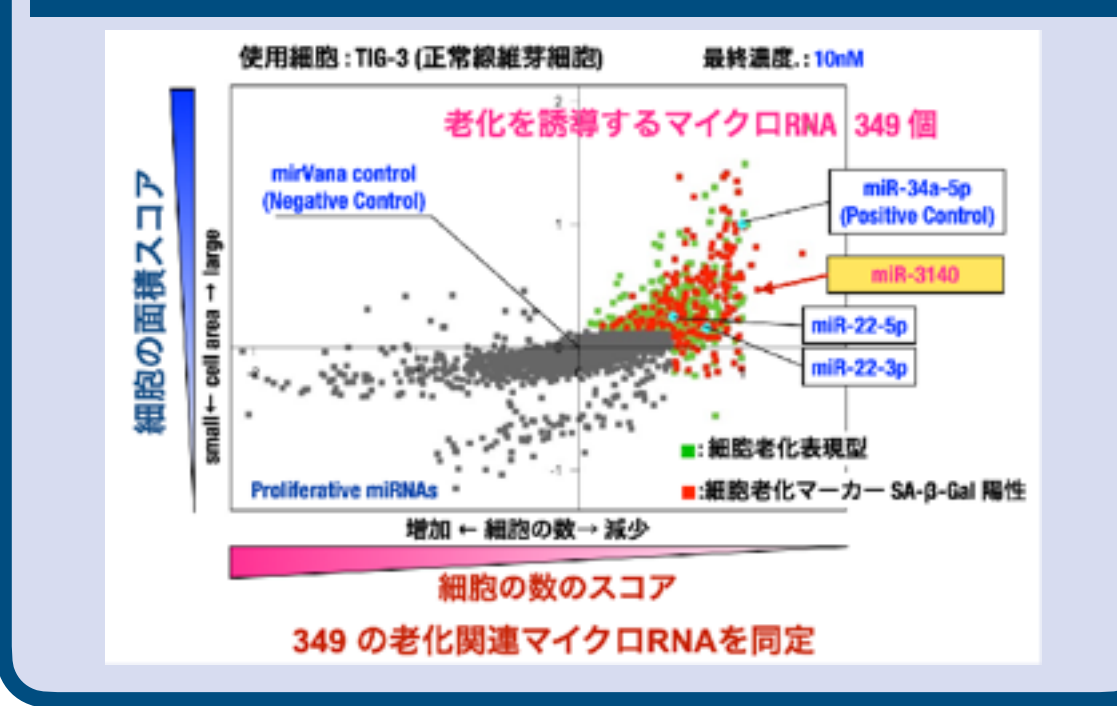
miR-22の発見



がん細胞に老化を誘導する新規抗がん剤コンセプト提唱

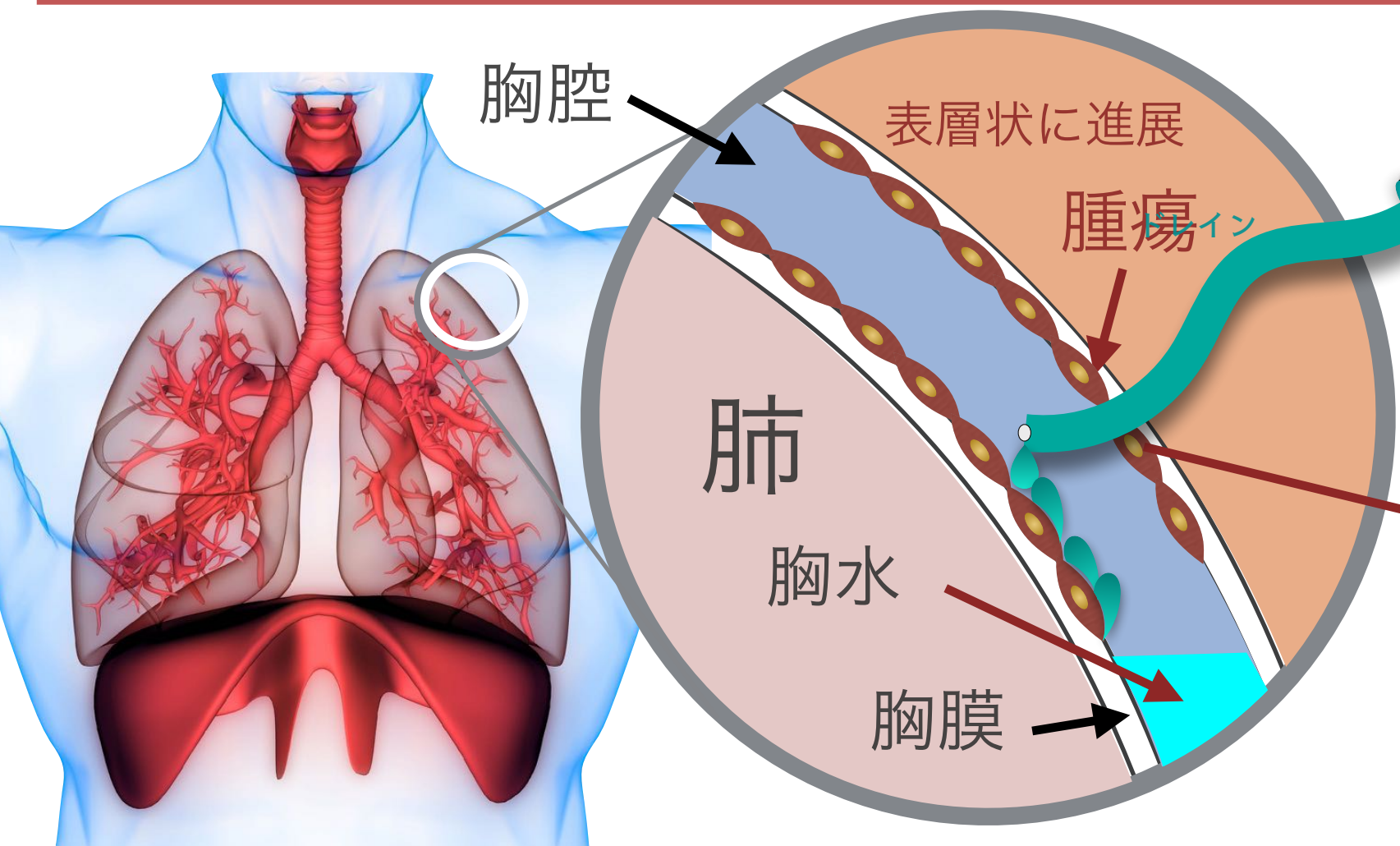


小分子RNAの標的遺伝子解析システム



多数の新規  
創薬シーズ創出

悪性胸膜中皮腫 MIRX002 局所投与  
ファーストインヒューマン(Phase1)開始



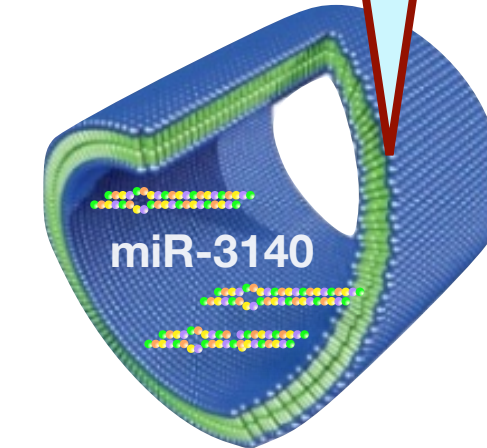
- 早期病変であっても局所コントロールが困難
- 術後の局所再発は90%以上、化学療法の奏効性は低い

強力な機能性RNAシーズ

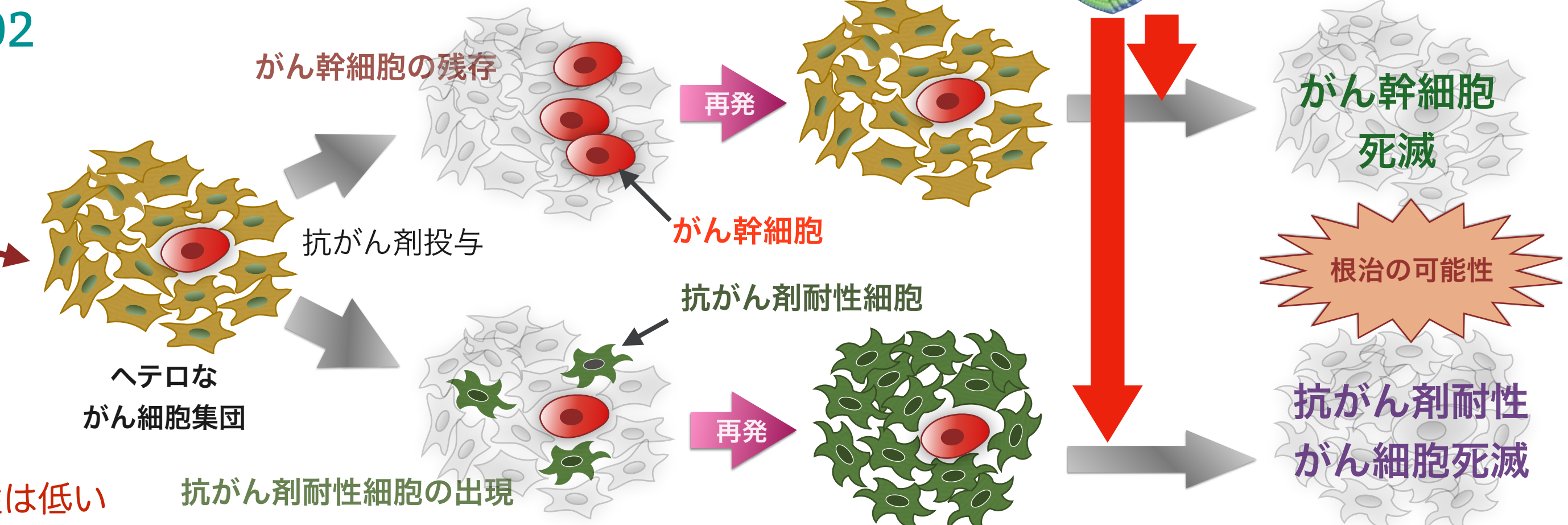
microRNA  
miR-3140-3p

癌幹細胞・抗がん剤耐性がん細胞にも強力に効果

抗がん剤  
核酸医薬品シーズ  
MIRX002



MIRX002







# NCC-VIPでの議論と今後の方向性

## グリオブラストーマ（神経膠芽腫）

- 患者によって癌がヘテロであり分子標的薬が効きにくく、新薬へのニーズが高い（確定診断からの平均余命：約14ヶ月）
- 全身曝露で有効性を得にくく、局所投与が有効な選択肢である
- 局所反復投与においては、定位装置でチューブを挿入しての投与、圧力をかけるConvection enhanced deliveryが有効
- 反復投与の間隔は2週間が妥当

## 腹膜播種、胸膜播種

- 放射線治療ができない
- パクリタキセル（標準療法）は軽度の患者のみ有効で、多くの患者には十分な治療法がない
- 卵巣がんの再発部位として腹膜播種は多く、大きな市場がある
- 腹腔内局所投与においては、吸収性が高く全身循環移行しやすいので、薬剤の全身での影響の詳細検証が必要

## 肝臓がん

- 肝動注化学療法でも奏効性が悪く、良い治療薬がない
- 核酸医薬の肝臓集積性を利用したターゲティングと、肝動注での局所投与について、有効性を検証していく
- 日本国内の年間死亡者数は9500人

## DDS

- 局所だけでなく全身投与可能となるDDSの改良・選択と、がんに対する特異性を上げる検討が必要
- 臨床実績のある他社DDSの導入も並行して検討
- 徐放性を持たせた局所投与（ゲル状、シート状）も有用
- 抗体付加DDS、アプタマー、リガンドのDDS応用についても、製剤化の実現性を検証の上進める

## 併用療法

- 免疫チェックポイント阻害剤との併用投与の検証が望まれるが、多数標的遺伝子を制御する本薬剤とシナジーが見込まれる

### <ヒアリング先>

NCC中央病院 成田先生  
東大脳外科 田中先生  
東大医学部 山田先生  
東大病院 消化器外科 山下先生  
東大病院長 瀬戸先生  
広島大学病院 山崎先生

### <ヒアリング先>

NCC東病院 原野先生  
広島大学病院 工藤美樹先生

### <ヒアリング先>

広島大学病院 茶山一彰先生

### <ヒアリング先>

NCC東病院 内藤先生  
NCC東病院 安永先生





[ホーム](#) [Our Goal](#) [Technology](#) [Team](#) [問合せ](#)

