

【COIの開示】  
「本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はございません。」

## 領域3-1

リンパ腫と白血病を標的としたHCK/BTK/FLT3阻害剤の非臨床試験  
代表機関 東京科学大学/理化学研究所  
研究開発代表者名 (ふりがな) : 石川文彦(いしかわ ふみひこ)

### 概要

私たちは、500を超えるhuman kinomeの中でも、正常造血幹細胞と白血病幹細胞の違いに着目し、FLT3とその下流に位置するHCK、両者を阻害する化合物を合成し、急性骨髄性白血病の治療として有効であることを報告した(Science Translational Medicine 2013)。さらに、米国にstart-up ventureを設立し、FLT3, HCKに加えて、LYN, BTKの阻害を持つ低分子化合物の合成に成功した。新規化合物の物質特許が、2024年4月に米国にて成立し、物質特許としての価値が確かであることを確認できた。さらに、HCKがMYD88変異の下流で、LYNがCD79b変異で、それぞれ悪性リンパ腫の重要な生存分子であることが分かり、同一分子で、急性骨髄性白血病、Non-Hodgkin's lymphomaの有効な治療になることをpatient-derived xenograftを用いた薬効評価で実証した。現在、非臨床試験を進行中であり、rat GLP, dog non-GLPまでを完了した段階にある。

### キーワード

悪性リンパ腫、白血病、低分子、PDX, Humanized Mouse

### 研究内容と成果

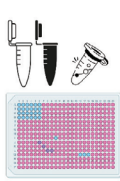
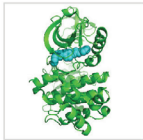
これまで、NOD/SCID/IL2rgKO NSGマウスの開発をジャクソン研究所と行い、正常・疾患のヒト造血・免疫を再現してきた。特に、急性骨髄性白血病については、抗がん剤への治療抵抗性を報告し (Nat Biotech 2007)、抵抗性を克服する手段、抵抗性を示す白血病幹細胞における遺伝子発現と治療標的 (Nat Biotech 2010, Science Transl Med 2010) を報告した。標的分子の中で、HCKと呼ばれる分子がFLT3の下流に位置することを国際連携にて見出し、FLT3, HCKのdual kinase inhibitorを見出した。さらに、ポストンにstart-upを作って、新規化合物を合成、悪性リンパ腫への治療効果を検証した。予後不良と知られるMyd88変異のあるdiffuse large B-cell lymphomaに著効したことから、本プログラムへ応募して、非臨床試験を進めている。ラットnon-GLP試験では、特に毒性を認めず、GLP試験までを完了した。さらに、dog non-GLP試験まで完了して、物性の確認なども行なっている。来年度を最終年度として、dog GLP試験を終えて、同時に、ポストンのstart-up活動を一部、東京に移転して、日本での創薬を本格化して、CAR-T細胞開発も含めて臨床応用をしたい (Nat Comm, 2026)。



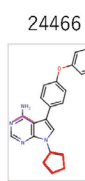
石川文彦

東京科学大学  
https://tmdu-comppath.jp  
理化学研究所  
https://www.riken.jp/en/research/abs/ims/hum\_dis\_model/  
fumihiko.ishikawa@tmd.ac.jp,  
fumihiko.ishikawa@riken.jp

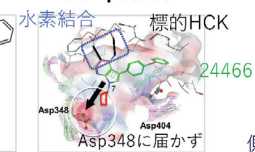
#### HCKの立体構造



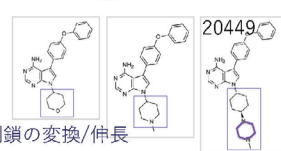
数万の化合物ライブラリ



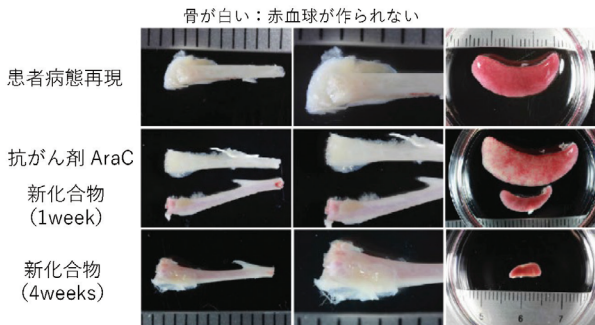
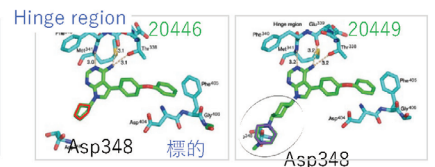
#### Computation



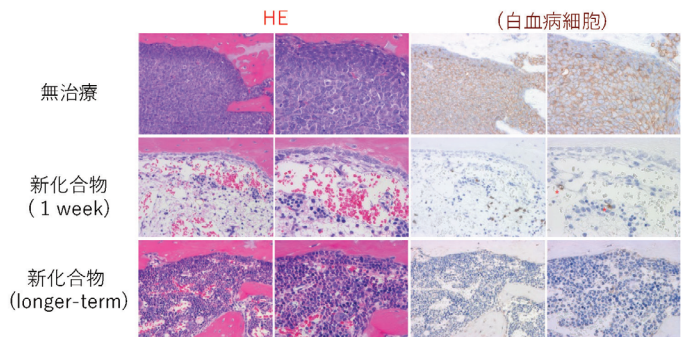
#### 薬のデザイン



#### 標的と薬の結合状態



骨での正常な血液が回復



### 今後の取り組みでみたいこと

ポストンのstart-upの経験を経て、その活動の一部を東京に持ち込むべく、2026年2月、start-upを設立しています。患者細胞に対して、in vivoでの薬効を確認できていること、どの遺伝子異常を持っている場合にその効果が最大であるかを理解したことを背景に、ハーバードと連携して、DFCIのphysician scientistsらと取り組んでいることが強みです。血液腫瘍を中心に臨床への還元を実行し、この国際的ネットワークを若い世代へと伝えることに取り組みます。

### 研究の意義 (解決したい課題)

現在の標準治療や分子標的療法で根治ができない患者さん(悪性リンパ腫、白血病)を助けられる治療の開発が本研究の意義です。低分子化合物の非臨床試験をAMEDにて採択いただけており、公表された結果を提示していますが、CAR-T細胞治療開発 (Nature Communications, 2026)についても特許取得できています。複合的に最善の治療を個別最適化したいと考えます。

## Field3

## Claudin18.2標的ペプチドを用いた胃がんに対する診断・治療セラノスティクスの開発研究

国立研究開発法人国立がん研究センター

研究開発代表者名（ふりがな）：稲木 杏吏（いなき あり）

【COIの開示】  
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業：ペプチドリーム株式会社

## 概要

CLDN18.2に特異的に結合するペプチドリガンドPD-29875の放射性核種（RI）標識薬剤について、標準的治療に不応性の胃がんに対する治療薬としての治験開始に必要な非臨床試験の実施、マイクロドーズ臨床試験の実施、治験薬製造準備を行い、治験実施の準備を完了することを目指す。

## キーワード

ラジオリガンド療法、CLDN18.2

## 研究内容と成果

## 1. 研究の背景

食道胃接合部がんを含む胃がんは、世界的に死亡数が多く、日本国内のステージIVにおける5年生存率も約6.0～6.7%に留まる難治性がんである。近年、胃がん等で高発現するClaudin-18 isoform 2 (CLDN18.2)を標的とした抗体薬 zolbetuximab が承認されたが、非臨床試験では予測し得なかった重度の悪心・嘔吐等の副作用が報告されており、既存の動物モデルによる毒性評価の限界が示唆されている。一方、放射性核種（RI）標識薬剤は、薬理作用を呈さない極低用量の投与でも生体内分布を詳細に評価できる特性を持つ。本研究は、この特性を活かし、CLDN18.2を標的としたRI標識薬剤による診断と治療を一体化させた「ラジオセラノスティクス」の迅速な臨床導出を目的としている。

## 2. 研究の方法と計画

本研究では、CLDN18.2に特異的に結合するペプチドリガンドを用い、以下の手法で研究を推進する。

## ・診断とヒト薬物動態の評価

PET核種である で標識した薬剤を用い、臨床研究法に基づく特定臨床研究（マイクロドーズ臨床試験）を前臨床段階で実施する。これにより、ヒトにおける精緻な薬物動態把握と、それに基づく毒性発現の予測を治験開始前に行い、開発のスループット向上と薬剤設計の最適化を図る。

## ・治療核種の選定

治療用薬剤には、従来のβ線放出核種よりも細胞傷害能力が高く、飛程が短いため副作用を抑えられる α線放出核種を採用する。外来治療を可能にし、医療従事者の被ばくリスク低減も期待される。

## 各年度の主要課題

令和6年度：マイクロドーズ試験（薬物動態評価）のための<sup>64</sup>Cuペプチドリガンド製剤の安全性試験の策定と、サイクロトロン製造の原薬登録に向けた製造基盤構築に着手する。

令和7年度：特定臨床研究を開始し、ヒトでの集積・動態を評価するとともに、標識体による治験に向けたGLP毒性試験等を実施する。

令和8年度：臨床研究を継続しつつ、GMP準拠の治験薬製造・分析法を確立し、医師主導治験の実施準備を完了させる。

## 3. 現在までの成果

マイクロドーズ試験（薬物動態評価）のための<sup>64</sup>Cuペプチドリガンド製剤の特定臨床研究を今年度開始した。

## 研究の意義（解決したい課題）

本研究の意義は、難治性の胃がんに対し、Claudin18.2を標的とした革新的なラジオセラノスティクスを開発することにある。既存の抗体薬では、非臨床試験で予測困難な重篤な副作用が課題となっているが、放射性薬剤を用いることで、薬理作用を伴わない極低用量でヒトにおける薬物動態を精緻に評価できる。特に、治験前の段階でマイクロドーズ臨床試験を実施する戦略は、開発の迅速化と成功率の向上をもたらす、ドラッグラグ・ドラッグロスの解消に直結する。治療面では、飛程が短く殺細胞効果の高いα線<sup>225</sup>Acを利用することで、副作用を抑えつつ高い治療効果を得るプレジジョンメディシンの実現が期待される。さらに、国内での核種製造基盤の構築を含む本取り組みは、日本発の放射性医薬品開発の国際競争力を高め、最終的に難治性がん患者の予後および生活の質の向上に大きく寄与するものである。



稲木 杏吏

国立研究開発法人国立がん研究センター 先端医療開発センター 機能診断開発分野 分野長

研究室

URL: [https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/functional\\_imaging/kashiwa/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/functional_imaging/kashiwa/index.html)

[COIの開示]  
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業：  
Chordia Therapeutics Inc.

## 領域3・Field3

### RNAスプライシング変異を有する難治性腫瘍に対する新規治療薬の非臨床試験

代表機関：京都大学

研究開発代表者名（ふりがな）：小川 誠司（おがわ せいし）

#### 概要

RNAスプライシング因子変異を有する難治性腫瘍の新規治療薬として有望な臨床開発候補化合物を見出しています。現在、GLP安全性試験の実施に向けて、化合物のプロファイリング、CDXやPDXにおける薬効評価、バイオマーカー探索等を実施しています。

#### キーワード

RNAスプライシング変異、難治性腫瘍、分子標的薬

#### 研究内容と成果

**研究の背景：**我々はこれまでに難治性腫瘍、特にAMLやMDSなどの造血器腫瘍におけるRNAスプライシング因子の遺伝子変異を同定しています<sup>1,2</sup>。これらの変異を有する腫瘍細胞においてはRNAスプライシング異常が生じ、腫瘍発生や病態の進展に繋がっていると考えられます。我々はこのような腫瘍細胞に対し、選択的かつ効果的な細胞死をもたらす薬剤標的に着目して研究を進めています。

現在までに、産学連携を通じて臨床開発に資する候補化合物創出に至っており、日本発の新規治療薬として期待されます。

#### 研究の成果：

臨床開発候補化合物の各種非臨床試験の実施を目的として、以下に挙げる研究を進めています。

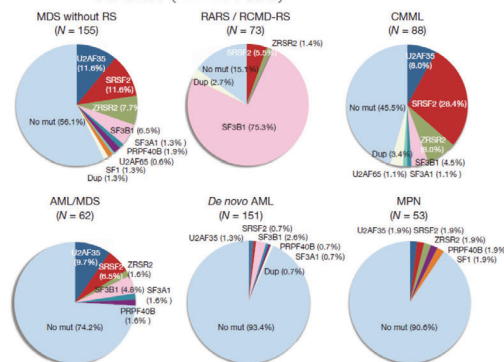
- ①創薬プロセスにおける各種非臨床評価：化合物プロファイリングや薬物動態試験を実施し、良好な経口吸収性を有すること、加えて標的分子に対して高い選択性を有することを確認しています。さらに、ヒトを含む各動物種の肝細胞を用いた代謝物パターン解析、光毒性試験、PK/TK試験、さらには毒性試験など、臨床試験開始前に必要とされる各種非臨床試験を進めています。今後、GLP試験の開始を目指しています。
- ②薬効評価：患者検体由来のプライマリー細胞を用いた評価や、*in vivo* CDXあるいはPDXモデル（スプライシング因子変異を有する患者検体由来PDXを含む）を用いた薬効評価を実施しており、これまでに複数のモデルにおいて候補化合物の有効性を確認しています。
- ③バイオマーカー探索：RNA-seqによる解析などを通じてバイオマーカーの検討を進めています。

**今後の展望：**本研究成果は、特にRNAスプライシング因子変異を有する難治性腫瘍に対する新規治療戦略の基盤となる可能性を秘めており、将来的な臨床応用・治療選択肢の拡大に貢献することを期待しています。

**競合研究開発よりも優れているポイント：**同じパスウェイやターゲットを対象とした薬剤の臨床試験の開始例はまだなく、日本発かつファーストインクラスの抗がん薬となる可能性が期待されます。

Ref 1. K. Yoshida et al., *Nature* **2011**, 478(7367), 64. Ref 2. Shiozawa et al., *Nat. Commun.* **2018**, 9(1), 3649.

Figure 1. 各種造血器腫瘍におけるRNAスプライシング因子の変異頻度 (Ref 1より引用)



代表者：小川誠司（上段）

発表者：依田成玄（下段、分担者）  
京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学講座、  
yoda.akinori.6x@kyoto-u.ac.jp、  
座右の銘：虚心坦懐、愛読書：『ロウソクの科学』  
マイケル・ファラデー、好きなもの：温泉旅行、スパイスカレー

#### 今後の取り組んでみたいこと

- ・がん種横断的な検討（適応がん種の確認）
- ・各種併用検討

#### 研究の意義（解決したい課題）

RNAスプライシング変異を有する難治性腫瘍に対し、新規のMOA（作用機序）かつ有効性を示す薬剤の開発、提供

## 革新がん医療実現化研究事業領域（3-1）

### 難治性乳がんを対象としたがん抑制因子活性化ペプチド創薬

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

片桐 豊雅（かたぎり とよまさ）

【COIの開示】  
本課題に関連する開示すべきCOI関係にある企業等：  
オンコセラビー・サイエンス株式会社

#### 概要

乳がんは欧米、本邦女性で最も罹患数の多い悪性腫瘍であり、ホルモン療法、抗HER2療法をはじめ、最近ではCDK4/6阻害薬、mTOR/AKT阻害薬、PARP阻害薬、ADC製剤など多様な分子標的治療が存在する一方、長期投与による副作用や耐性獲得、初期不応例など依然として治療上の課題が大きい。特に、再発・進行乳がんでは治療選択肢が限られ、新たな作用機序を有する治療法が強く求められている。

これらの課題の克服のために、申請者は既存の治療薬開発の概念とは全く異なる「がん抑制機能を利用したBIG3-PHB2相互作用阻害剤dstERAP」を開発した。dstERAPはがん抑制因子PHB2を活性化することで、治療耐性関連シグナルを含むがん化シグナルを一度に抑制し、内分泌療法耐性乳がんに対して顕著なin vivo抗腫瘍効果を認める。さらに、AMED「革新的がん医療実用化研究事業（領域3-1）（H31~R3）」の支援下でGLP準抛の毒性・安全性試験を完了し、ヒト投与開始に十分な安全性が確認されている。本研究期間にてGMP製剤化および治験薬製造も完了した。臨床試験開始の準備は整っている。今後は、治療耐性再発進行性乳がんを対象とした第一相臨床試験を進めていく予定である。



連絡先メールアドレス：  
t-katagiri@nibn.go.jp

#### 研究内容と成果

申請者は、乳がんの治療抵抗性を規定する新規メカニズムとして、がん特異的足場タンパク質BIG3に着目し、BIG3ががん抑制因子PHB2の機能を阻害することでERαシグナルの恒常的活性化を招き、乳がん進展を促進することを明らかにした（Nat Commun 2013, 2017）。この知見を基盤として、PHB2のがん抑制活性を回復させるためのBIG3-PHB2相互作用阻害ペプチドdstERAPを開発した。dstERAPは、BIG3から解放されたPHB2がERαをはじめとした複数のがん関連因子の活性を同時に抑制する。

非臨床試験では、dstERAPは複数の乳がんCDXモデルやオルガノイドモデルにおいて週1回の尾静脈投与で強力な抗腫瘍効果を示し、さらに内分泌療法（タモキシフェン）抗HER2薬（トラスツマブ）に対する治療抵抗性CDXモデルにおいても顕著ながん抑制を認めた（図2）。また、マウスPK解析/PET試験にて血中半減期が約10分と極めて短いにもかかわらず、薬効は1回の尾静脈投与で7週間以上の効果を認めた（図3）。一方、dstERAPは腎クリアランスを通じて速やかに尿排泄されることから、全身暴露時間が極めて短い、短期血中滞留性抑制因子活性化ペプチドと呼びることができる（図3）。さらに、腫瘍局所ではBIG3-PHB2相互作用阻害に十分な薬効を示すペプチド量が到達し、活性化されたPHB2が長時間にわたりがん関連シグナルを抑制し続けることが明らかとなった。また、ラットおよびカニクイザルを用いたGLP毒性試験において薬効量の30倍を連続投与しても毒性所見は認められず、安全性は極めて良好であった（図4）。

これらの知見は、dstERAPが「がん抑制因子の活性化による多経路制御」を実現する初めての治療薬であり、乳がんのサブタイプとステージを超えて適応可能な革新的創薬シーズであることを示している

#### キーワード

がん抑制因子、PPIペプチド、足場タンパク質

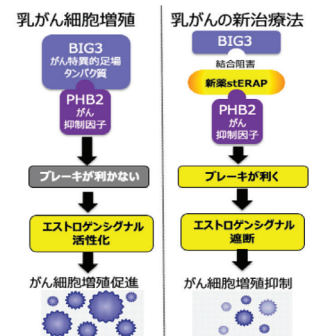


図1 がん抑制因子活性化創薬

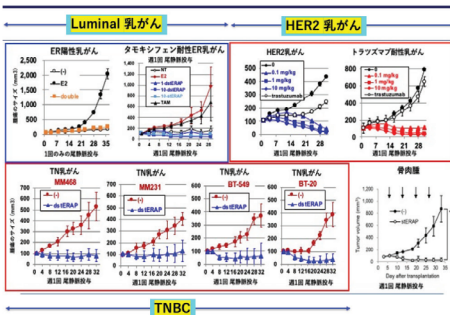


図2 dstERAPの抗腫瘍効果

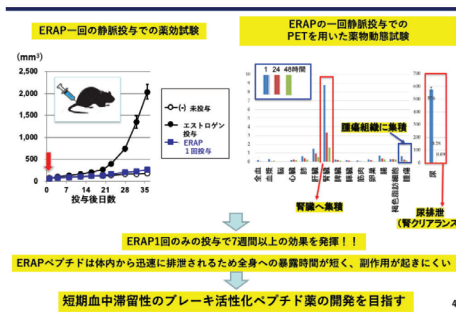


図3 短期血中滞留型ペプチドdstERAP

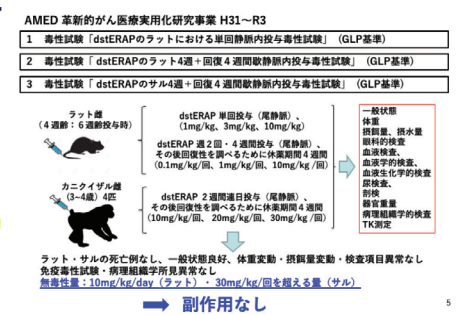


図4 非臨床試験（毒性・安全性）

#### 今後の取り組みでみたいこと

dstERAPの治験薬は製剤化が終了し、製造がすでに完了することから、dstERAPを用いて、標準治療抵抗性再発進行乳がん患者を対象とした医師主導型第I相臨床試験の実施を目指す。さらに、dstERAPのヒトにおける安全性と投与可能性を確立することで、製薬企業への導出（ライセンスアウト）を視野に入れた臨床開発基盤を構築すること最終的に目指す。

#### 研究の意義（解決したい課題）

dstERAPは、乳がん治療における最大の未充足医療ニーズである「治療抵抗性」の克服を可能とするものであり、その成果は社会的に非常に大きな意義を有する。dstERAPは、がん細胞に特異的なBIG3-PHB2複合体を標的とし、がん抑制因子PHB2の活性化による多経路同時抑制という新たな治療機序を有するため、既存治療の耐性克服が期待できる。本治験で安全性・忍容性および推奨用量が明らかになれば、再発進行乳がんに対する新たな治療オプションとして社会に大きく貢献する。

#### 支援

dstERAPによる標準治療抵抗性再発進行乳がん患者を対象とした医師主導型第I相臨床試験については、岡山大学および大阪大学の両AROの支援を受けている。

## Field3

【COIの開示】  
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業：株式会社セラバイオファーマ

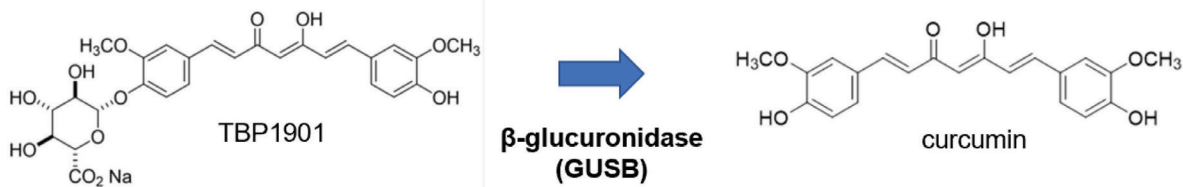
### 研開発課題名 薬剤耐性と副作用の克服を目指した多発性骨髄腫に対するプロドラッグ型抗がん薬TBP1901の前臨床研究



代表機関 関西医科大学附属病院 臨床腫瘍科  
 研究開発代表者名： 金井 雅史 (かない まさし)  
 分担機関 国立大学法人京都大学 大学院薬学研究科  
 分担研究者名： 掛谷 秀昭 (かけや ひであき)  
 分担機関 株式会社セラバイオファーマ  
 分担研究者名： 勝浦 保宏 (かつうら やすひろ)

#### 概要

天然化合物であるcurcuminが抗腫瘍活性を有することは多くの前臨床研究で証明されているが、バイオアベイラビリティが低いことが臨床応用に際し障壁となっていた<sup>1, 2</sup>。TBP1901はこの課題を克服したプロドラッグ型注射製剤である。



TBP1901は既存の抗がん薬と比して以下のような特徴を有することを明らかにしている。

1. TBP1901自身は抗腫瘍活性をほとんど有さないが、in vivoでβ-glucuronidase (GUSB) によって活性本体であるcurcuminに代謝され、**プロドラッグとして抗腫瘍効果を発揮する**<sup>3</sup> (上図. 国内・米国・欧州特許取得済)。
2. TBP1901からcurcuminへの代謝に関わるGUSB活性はがん組織と骨髄で高く、主要臓器では低く保たれているため標的以外でのcurcumin濃度上昇を抑えることが可能である<sup>3, 4</sup>。カニクイザルを用いたnon-GLPの安全性試験で得られた最大耐用量はマウスにおける薬効量の25倍高く、**安全域が広い**ことを確認している (自験データ. 未発表)。
3. TBP1901の活性本体であるcurcuminの作用機序は既報のレビューやCRISPR-Cas9スクリーニングを用いた自験データより、がんの進行に関与するNF-κB活性の抑制と活性酸素種 (ROS) 産生亢進の2つが中心であることを明らかにしている<sup>4</sup>。また複数の標的を介して作用するため、**長期投与にても薬剤耐性が生じにくい**という利点を有する (自験データ. 未発表)。

#### 参考文献

1. Kanai M, Yoshimura K, Asada M, et al. A phase I/II study of gemcitabine-based chemotherapy plus curcumin for patients with gemcitabine-resistant pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;68(1):157-164
2. Kanai M, Otsuka Y, Otsuka K, et al. A phase I study investigating the safety and pharmacokinetics of highly bioavailable curcumin (Theracurmin) in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71(6):1521-1530.
3. Ozawa-Umeta H, Kanai M, Imaizumi A, et al. Curcumin β-D-glucuronide exhibits anti-tumor effects on oxaliplatin-resistant colon cancer with less toxicity in vivo. *Cancer Sci.* 2020;111(5):1785-1793.
4. Abe T, Kanai M, Kikuchi O, et al. Pharmacologic characterization of TBP1901, a prodrug form of aglycone curcumin, and CRISPR-Cas9 screen for therapeutic targets of aglycone curcumin. *Eur J Pharmacol.* 2022;935:175321.

#### キーワード

プロドラッグ、抗がん薬、薬剤耐性

#### 今年度の研究内容と成果

- TBP1901は膵癌のxenograft modelに対し、膵癌の標準治療であるgemcitabine+nab-paclitaxel (GnP) 併用療法と同等の薬効を発揮した。GnP投与群では体重減少を認めたのに対し、TBP1901投与群では体重減少は認めなかった。
- カニクイザルを用いたnon-GLPの予備安全性試験では開発に支障となるような毒性は認めず、ラットとイヌを用いたGLP安全性試験を開始している。
- TBP1901のADME (Absorption, Distribution)、Metabolism、Excretion解析を目的として、TBP1901の標識化合物を用いた薬物動態解析を進めている。

#### 研究の意義 (解決したい課題)

既存の抗がん薬が抱える副作用と薬剤耐性の問題を克服することを目的として、TBP1901の開発を進めている。

## 研究領域 3 - 1

【COIの開示】  
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はございません。

研究課題名：がん免疫療法耐性患者に対する腫瘍浸潤制御性T細胞特異的ADCによる新規がん免疫療法の樹立

研究機関： 国立がん研究センター

研究代表者：杉山 栄里（すぎやま えり）

### 概要

がん免疫療法における耐性機序の一つとして、制御性T細胞（Treg）の関与が報告されている（Sugiyama E et al. *Sci Immunol* 2020, Kumagai S, Sugiyama E, Itahashi K et al. *Nat Immunol* 2020）。一方、全身性のTreg除去は重篤な免疫関連有害事象（irAE）を引き起こすことから、腫瘍局所Tregを選択的に標的とする治療戦略の確立が求められている。現在開発が進むTreg除去製剤の多くは、ADCC/ADCP活性を介した抗体製剤であるが、これらは周囲の免疫環境に薬効が依存する点に加え、毒性が高いという課題を有する。そこで本研究では、周囲の免疫環境への依存性を回避しつつ、毒性低減を図りながら活性化型フェノタイプを示す腫瘍局所Tregを選択的に除去することを目的として、抗CCR8-ADC製剤の非臨床試験を実施する。



[E-mail] esugiyam@east.ncc.go.jp

【東病院 呼吸器内科】  
[https://www.ncc.go.jp/jp/nccce/clinic/thoracic\\_oncology/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/nccce/clinic/thoracic_oncology/index.html)

【免疫TR分野】  
<https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/immunology/kashiwa/index.html>

【免疫ゲノム解析部門】  
[https://www.ncc.go.jp/jp/ri/department\\_of\\_immuno\\_genomic\\_medicine/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/ri/department_of_immuno_genomic_medicine/index.html)

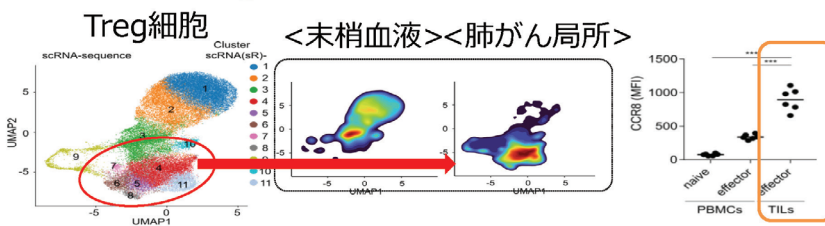
### キーワード

制御性T細胞、CCR8、ADC（Antibody-Drug Conjugate）

### 研究内容と成果

CCR8は腫瘍局所の活性化型Tregに高発現する分子であり、創薬標的としての妥当性が高い。

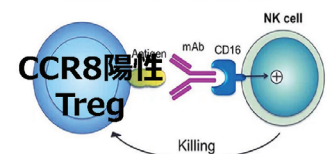
#### 腫瘍浸潤Treg細胞は、活性化型・CCR8高発現を示す



活性化型フェノタイプ Itahashi K et al. *Sci Immunol.* 2022

（既存法 = 抗CCR8抗体製剤）  
ADCC/ADCP活性による  
Treg細胞除去：

・NK細胞・単球依存性



（本研究 = 抗CCR8-ADC製剤）  
ADC型によるTreg細胞除去：

- ・ペイロード依存性
- ・周囲の免疫環境に依存しない
- ・活性化型細胞にのみ作用
- ・バイスタンダー効果を抑制するよう設計

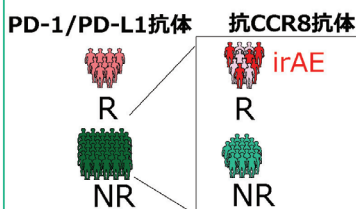


※ARC therapies株式会社  
（国立がん研究センター発ベンチャー企業）と提携

### 将来構想

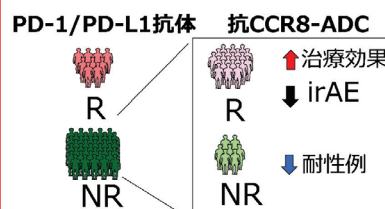
#### 既存治療の限界

- ・毒性が高い
- ・Cold tumor 耐性（NK細胞や単球が乏しい症例など）



#### 抗CCR8-ADCの開発

- ・高効果 + 低毒性
- ・Cold tumor への有効性
- ・耐性患者の減少
- ・適応患者層の拡大



CCR8を標的とするADC製剤の非臨床試験を実施し、臨床移行を目指す。

#### 今後の取り組んでみたいこと

将来の事業化を見据えた開発実施体制を検討中。

#### 研究の意義（解決したい課題）

本薬剤により、NK細胞や単球が乏しい、いわゆるCold tumor症例を含め、腫瘍局所の活性化型フェノタイプTregを選択的に除去することで、幅広い患者層を対象とした、低毒性かつ免疫環境に依存しない次世代がん免疫療法の確立を目指す。

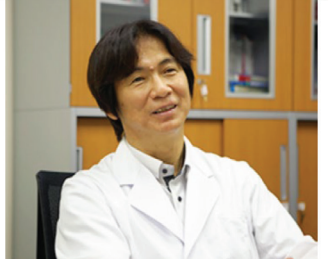
# 癌と間質を標的とした抗体薬物複合体による膵臓癌の革新的治療法の創出を目指した研究

学校法人岩手医科大学 研究開発代表者名：仲哲治(なかつじ)

### 概要

膵臓癌は依然として有効な薬物療法が乏しく、豊富な間質が薬剤到達を妨げるのが治療難渋の一因とされる。そのため、癌細胞に加えて間質を標的とする治療戦略が重要である。研究代表者は難治性固形癌で高発現する新規癌抗原 Glypican-1 (GPC1) を同定し、膵臓癌細胞だけでなく、腫瘍増殖に関与する癌関連線維芽細胞 (CAF) にも高発現することを明らかにした。一方、正常組織での発現は極めて限定的である。本研究では、細胞内侵入能の高いヒト抗GPC1抗体に、MMAEを搭載した抗体薬物複合体 (GPC1-ADC) を開発した。膵臓癌PDXマウスでは、GPC1-ADCが癌細胞への直接作用に加え、CAFに取り込まれた後にMMAEが放出され、バイスタンダー効果により間接的な抗腫瘍効果を発揮することを証明した。従来のADCが腫瘍細胞のみを標的としていたのに対し、GPC1-ADCは癌細胞への直接的な抗腫瘍効果に加え、CAFを介した間接的な抗腫瘍効果を有することで、膵臓癌に特徴的な間質バリアを克服し高い治療効果を示す点が特徴である。また、カニクイザルでの反復投与毒性試験 (non-GLP) において安全性も確認済みである。

以上より、GPC1-ADC は膵臓癌に対する癌・間質同時標的型の初のファーストインクラスADCとして期待される。



キーワード：Glypican-1、抗体薬物複合体、膵臓癌、癌関連線維芽細胞 | [tnaka@iwate-med.ac.jp](mailto:tnaka@iwate-med.ac.jp), <http://kougen-allergy.iwate-med.ac.jp/>

### 研究目的と背景

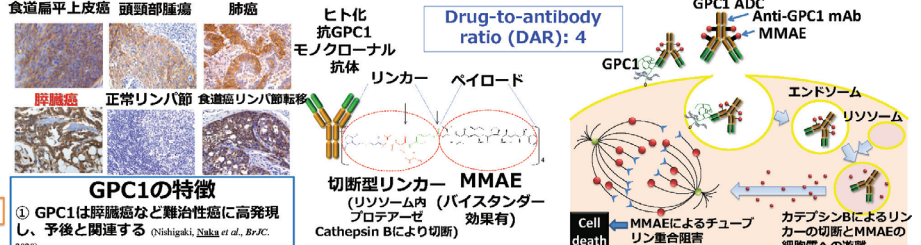
#### ①膵臓癌など難治性癌における治療法開発上の課題

- 膵臓癌は間質が腫瘍組織の9割近くを占めるため、抗癌剤が癌細胞に到達されにくい (微小環境の変化)
- 抗癌剤治療抵抗性の原因の1つ
- 膵臓癌: 癌関連線維芽細胞、活性化腫瘍細胞、免疫細胞、炎症性細胞細胞外マトリックスなど

#### ②抗体薬物複合体(antibody-drug conjugate: ADC)の課題

- 固形癌を標的としたADCはHER2など一部の抗原に限られている
- 乳癌など腫瘍内部の間質の含有量が比較的小さい癌に限られ、膵臓癌に対するADCはない

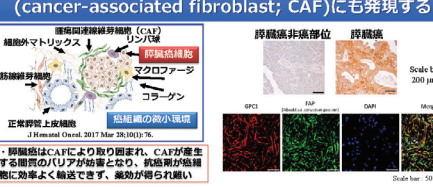
上記2つの課題を解決するため、間質のバリアを克服することが可能な新規癌抗原を標的としたADCを創出し、膵臓癌などの難治性癌に対する画期的治療法の開発を着想した



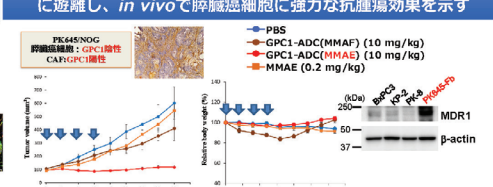
#### ヒト化GPC1-ADCの構造と特徴

- ① 細胞内侵入活性が高いヒト化GPC1抗体 clone T2を独自に開発し、ADCに活用 (Munekage, Naka, et al., Neoplasia 2021)
- ② ペイロードMMAE (monomethyl auristatin E) は増殖期の細胞に殺傷効果を発揮するが、静止期にある正常細胞には作用しない
- ③ MMAEは細胞膜透過性があり、ADCが取り込まれた細胞だけでなく、その周囲の癌細胞に対しても殺傷することが可能 (バイスタンダー効果)

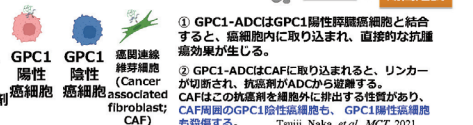
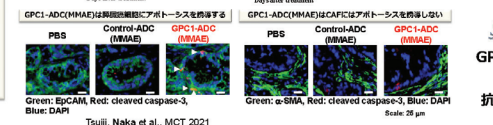
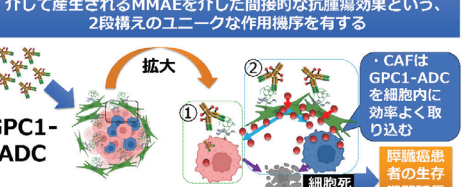
#### GPC1は膵臓癌細胞だけでなく、癌関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblast; CAF) にも発現する



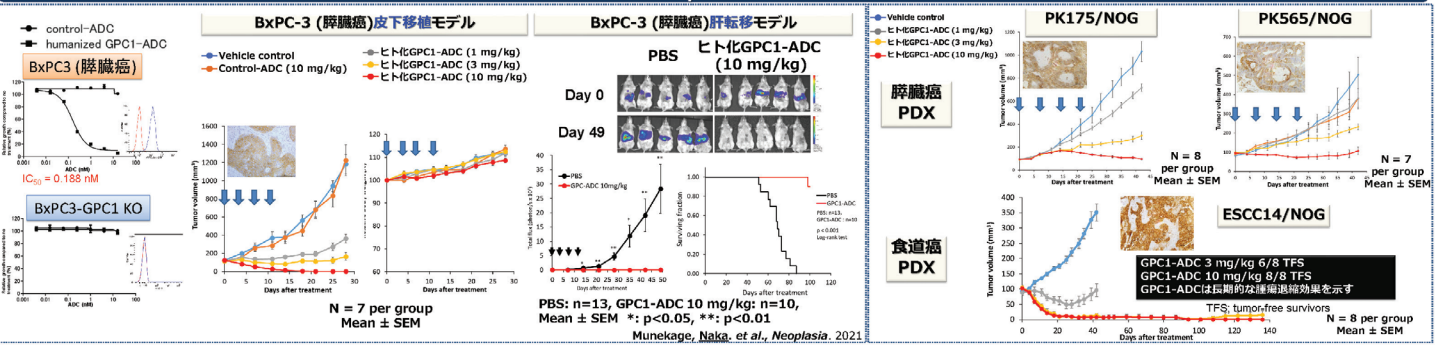
#### GPC1-ADC (MMAE) はCAFに取り込まれることでMMAEが細胞外に遊離し、in vivoで膵臓癌細胞に強力な抗腫瘍効果を示す



#### GPC1-ADCは癌細胞に直接的な抗腫瘍効果と、間質のCAFを介して産生されるMMAEを介した間接的な抗腫瘍効果という、2段階のエユークな作用機序を有する



### ヒト化GPC1-ADCはin vitro, in vivoで抗腫瘍効果を発揮する



#### ヒト化GPC1-ADCはカニクイザル予備安全性薬理試験 (non-GLP) にて安全性を示す



#### 総括：実用化に向けて

ヒト化GPC1-ADCによる膵臓癌に対する新規治療法を確立するために、ヒト化GPC1-ADCを非臨床研究用に製造し、非臨床試験 (GLP-Tox試験) を達成する。非臨床POCを取得後に膵臓癌や食道がんに対する第I相試験を実施し、企業に導出することで企業治験 (第II相試験、第III相試験) へ進行し、実用化へと結びつける。

本試験で認められた主な所見は白血球数及び好中球数の一過性の減少のみで、他血液、生化学データに異常は認めなかった。  
 ・体重、心電図、血圧、呼吸数、眼科学的検査、肉眼検査および器官重量については異常は認めなかった。  
 ・各投与において、肝機能・腎機能などの生化学データには異常を認めなかった。  
 ・皮膚の発疹、落屑、脱毛及び掻痒を示すような行動は認められなかった。  
 上記した主な変化は他の抗がん剤でも発現される所見であり、重篤な毒性を示唆するものではないと考えられた。

## 領域3 / Field 3

## 難治性悪性脳腫瘍の中性子捕捉療法薬剤の開発

代表機関：東京科学大学

研究開発代表者名（ふりがな）：中村浩之（なかむらひろゆき）

【COIの開示】  
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はございません。

## 概要

ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）は低侵襲ながん選択的治療として臨床導入されたが、現在使用可能な薬剤はBPAのみであり、BPA非感受性がんへの対応が大きな課題である。本研究では、新規ホウ素薬剤PBC-IPを開発し、対流強化薬剤送達（CED）法を組み合わせた脳腫瘍BNCTの実装を目指す。医薬品（PBC-IP）と医療機器（CEDカテーテル）を一体として、GLP下での毒性・遺伝毒性・品質評価およびGMP原薬製造を進め、第一相試験開始に必要な非臨床データと実施計画書の整備を行う。これにより、BNCTの適応疾患拡大と、安全性・経済性に優れた次世代がん治療の社会実装を実現する。



Email:  
hiro@cls.iir.isct.ac.jp  
研究室のウェブページ：  
<https://syn.res.titech.ac.jp/>  
座右の銘：  
凡人は時間で稼げ  
趣味：BBQ、釣り、ゴルフ  
好きな小説家：  
池井戸潤

## キーワード

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)、対流強化薬剤送達(CED)、脳腫瘍

## 研究内容と成果

【研究の背景】 BNCTは、腫瘍選択的に集積した $^{10}\text{B}$ と中性子の核反応により、がん病巣のみに高LET粒子線を付与できる世界的にも独自性の高い低侵襲治療法である。日本はBNCTの基礎研究から臨床応用、加速器開発、薬剤製造までを一貫して実現した世界唯一の国であり、2020年には頭頸部がんに対する加速器BNCTを世界に先駆けて承認・保険収載した。一方、臨床使用可能なホウ素薬剤はBPAのみであり、高用量投与が必要であること、ならびにBPA非感受性がんが存在することが、BNCTの国際的展開と適応拡大の大きな制約となっている。日本発の新規ホウ素薬剤開発は、BNCTの治療性能と適応範囲を根本から拡張し、我が国主導による次世代がん治療技術の国際展開を可能とする鍵となる。

【研究の成果】 研究項目（1）一般毒性試験 および（2）遺伝毒性試験については、委託先CROの都合により再選定に時間を要したが、新たな実施体制を確立し、2026年度より試験を開始する予定である。（3）CED用カテーテルの開発については、国内唯一の開発企業である富士システムズ株式会社の協力を得て、2025年4月10日にPMDAとのRS戦略相談を実施し、臨床試験に向けた非臨床試験項目を設定し、現在試験を実施中である。（4）GLP試験用原薬製造において、従来法では検出困難であった不純物を同定したことから製造工程を再検討し、純度97%のGLP試験用原薬を製造した。2026年度には原薬の規格化および品質管理方法を確立する予定である。（5）臨床試験実施計画書についてはたたき台を作成済みであり、2026年度中に製剤検討結果を反映させ、最終版を完成させる計画である。

## 今後の取り組みでみたいこと

PBC-IPを用いたBNCTについては、GMP製造、品質管理、CEDカテーテル開発、臨床試験に関する体制は既に構築されている。今後は、第一相臨床試験を起点とした導出や、本技術の中核とするスタートアップ創出に参画する事業パートナーとの連携を求めている。

## 研究の意義（解決したい課題）

医薬品（新規ホウ素薬剤）×医療機器（CED）×加速器を統合した日本発BNCT治療パッケージを確立し、次世代がん治療として世界展開・輸出を実現する。

## 領域1-5・Field3-1

# 難治性がんに対する新規代謝阻害薬の非臨床試験

東京科学大学

中山 敬一 (なかやまけいいち)

【COIの開示】  
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業：株式会社アンチがんセンターテクノロジス

### 概要

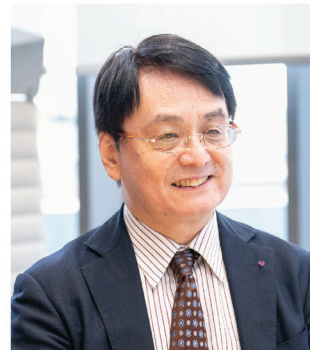
われわれはがん細胞において高度に増加している代謝酵素PPATに対して、その阻害剤を開発している。PPAT阻害剤はあらゆるがんに対して非常に強い薬効を示し、特に小細胞肺がんや膵がんといった**難治性がんに対して顕著な治療効果を発揮する**。

### キーワード

難治性がん、がん代謝、阻害剤

### 研究内容と成果

【研究の背景】代謝酵素PPATはプリンde novo合成経路の律速段階の酵素であり、プロテオミクス解析によって**正常とがんで最も大きな発現差がある酵素**の一つとして同定された。またPPATは約12,000人のメタ解析によって、発現量と予後の相関における**最も効果量の大きな分子**でもある。われわれは約32万化合物からPPAT阻害剤をスクリーニングし、有望なヒット化合物を得た。さらに構造展開によって、**リード化合物(HM1-002)**を取得し、現在非臨床試験を施行している。



#### メールアドレス

nakayama.keiichi@tmd.ac.jp

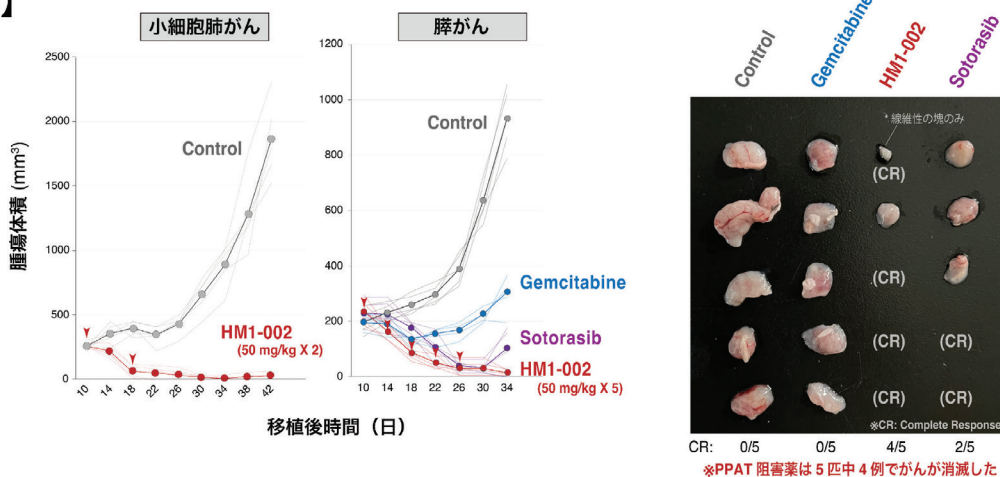
#### 研究室の紹介ウェブページ

<https://nakayama-lab.org/>

#### 座右の銘

為せば成る 為さねば成らぬ  
何事も 成らぬは人の 為さぬ  
なりけり (上杉鷹山)

### 【研究の成果】



PPAT阻害剤 (HM1-002) は標的に共有結合する**コバレントドラッグ**で、小細胞肺がんや膵がんといった難治性がん**に優れた薬効**を発揮し、**完全奏功 (CR)**も達成できる。一般毒性・血液毒性・腸管毒性は**ほとんど観察されない**。HM1-002は、他の抗がん剤には見られない**特殊な薬効メカニズム**を有し、免疫チェックポイント阻害剤との併用が期待される。

### 今後の取り組みでみたいこと

- ・人工知能を用いて、奏功率を予測するシステムを作成し、**コンパニオン診断**に繋げたい。
- ・**免疫チェックポイント阻害剤**との併用によって、さらなる薬効の強化を計りたい。

### 研究の意義 (解決したい課題)

- ・今までにないメカニズムの薬剤を開発し、小細胞肺がんや膵がん等の超難治性がんに対して根治が見込めるような薬剤を開発したい。

## 領域番号3-1 (革新的がん医療実用化研究事業)

本課題に関連する開示すべきCOI関係にある企業等：BTB Therapeutics, Inc.

### スプライスネオ抗原誘導剤による頭頸部のがん免疫増強療法開発研究

代表機関：京都大学

研究開発代表者：萩原 正敏 (はぎわら まさとし) / 発表者：田口 敦士 (たぐち あつし)

#### 概要

がん細胞のRNAスプライシング環境の変動により、がん種横断的・腫瘍内均一に生じるがん抗原(**スプライスネオ抗原**)が近年注目されている。我々は独自の**スプライシング制御化合物**を用いて、スプライスネオ抗原を**人為的に誘導**し、T細胞による抗腫瘍免疫を様々ながん種で増強する**次世代がん免疫療法**を開発している。

#### キーワード

スプライシング制御化合物、誘導性スプライスネオ抗原、次世代がん免疫療法

#### 研究内容と成果

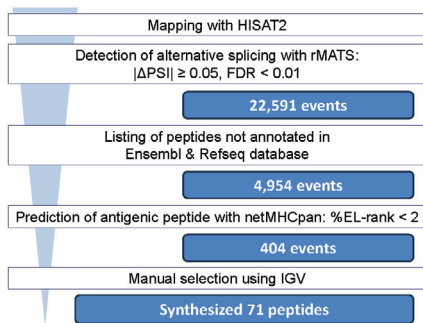
##### 研究の背景

\*1. Matsushima, *Sci Transl Med* 2022

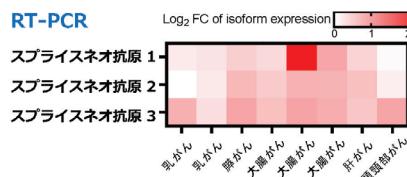
我々は以前より、遺伝性スプライシング病の治療として長期内服可能なスプライシング制御化合物を開発してきた。その化合物ライブラリから、がんを高発現するスプライシング因子SRSFsを更に活性化することによりスプライスネオ抗原を誘導する化合物RECTASを見出し、マウス直腸癌モデルにおいて免疫チェックポイント阻害剤と相乗的な抗腫瘍効果を確認した\*1。現在、**スプライスネオ抗原誘導療法を世界で初めて臨床応用**すべく、ヒトがんを用いた可能性実証を進めている。

##### 研究の成果

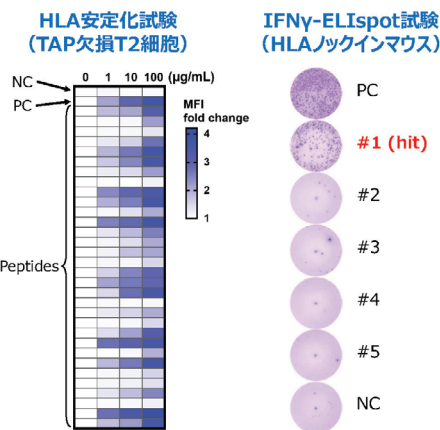
- 有効性・経口吸収性を改善し毒性が低い**独自の化合物RECTAS3.0**を開発
- 頭頸部癌を含む様々なヒトがん細胞株を用いて誘導性スプライスネオ抗原をRNA-seqでin silico予測



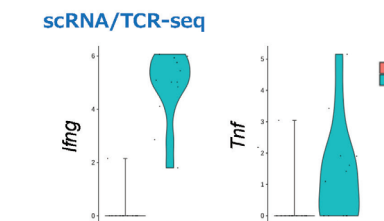
- がん種横断的なスプライシング変動を同定



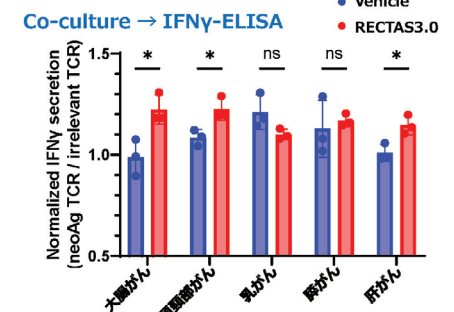
- 抗原候補ペプチドの抗原性を検証



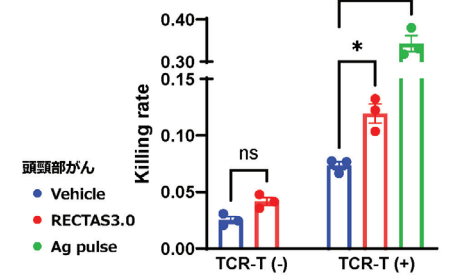
- 抗原特異的TCR配列をクローニング



- 抗原特異的TCR改変T細胞によるがん細胞認識・抗腫瘍効果はRECTAS3.0により増強



- Co-culture → Live cell imaging \*\*\*\*

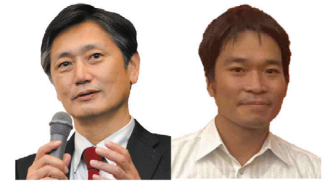


#### 今後の取り組みでみたいこと

- 患者検体 (がんオルガノイド) を用いた抗原誘導・抗腫瘍効果の腫瘍内均一性、効果予測バイオマーカー解析
- MHCクラスII拘束性の誘導性スプライスネオ抗原の解析
- スプライシング変異由来膜タンパク抗原の誘導解析
- 様々ながん種で共通する誘導性スプライスネオ抗原を標的とした汎用TCR-T細胞療法、がんワクチン療法の開発

#### 研究の意義 (解決したい課題)

- 現在、がん抗原の発現が低いことで免疫チェックポイント阻害剤を含むがん免疫療法が奏効しない患者に対し、**スプライスネオ抗原誘導療法によりがん免疫療法の奏効率を飛躍的に改善**することが可能となる。



研究開発代表者 (写真左) :  
医学研究科創薬医学講座  
特任教授  
趣味: 乗馬

発表者 (写真右) :  
耳鼻咽喉科・頭頸部外科医  
特定助教  
趣味: 謎解き・バレーボール

✉ Mail (研究開発代表者)  
hagiwara.masatoshi.8c@kyoto-u.ac.jp

✉ Mail (発表者)  
a\_taguchi@ent.kuhp.kyoto-u.ac.jp

🌐 研究室HP  
www.anat1dadb.med.kyoto-u.ac.jp



[COIの開示]  
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業：  
Mesenkia Therapeutics AB (株式の保有)

## 領域革新的がん医療実用化研究事業 領域3-1

# Mesenchymal型神経膠芽腫に対する新規抗体医薬の開発

代表機関：国立大学法人東京大学

研究開発代表者名 (ふりがな)：宮園 浩平 (みやぞの こうへい)

### 概要

Mesenchymal (MES) 型神経膠芽腫は化学療法などに抵抗性を示す悪性度の高い脳腫瘍である。MES型膠芽腫はProneural (PN)型からNF-κBシグナルの作用でMES型に移行すると考えられている。我々はMES型膠芽腫に特徴的に発現している遺伝子を探索し、HVEM (TNFRSF14)を同定、ヒトHVEMに対するアルパカ由来のVHH抗体を作製した。本研究ではヒト化した抗ヒトHVEM-VHH抗体にIgG Fc領域を付加したものを臨床開発抗体 (HV01) とし、HV01を効率よく産生するCHO株を取得、マスターセルバンク (MCB) の作製を完了した。すでに我々は神経膠芽腫におけるHVEMのリガンドを複数同定しており、リコンビナントHVEMと当該リガンドタンパクを用いたELISAアッセイ系を確立した。また、HV01のMES型膠芽腫に対する作用の検討を行い、HV01が膠芽腫細胞株の増殖やNF-κB活性を抑制することを確認した。現在は、HV01の実用化に向けて、非臨床試験の完了と臨床試験開始のための準備を進めている。

### キーワード

抗体療法、サイトカイン受容体、免疫抑制

### 研究内容と成果

**【研究の背景】** 我々はTNF受容体スーパーファミリーのタンパク質HVEM (herpes virus entry mediator; TNFRSF14)がヒトMES型神経膠芽腫において比較的特異的に高発現していることを見出した。ヒトHVEMに結合活性を持つアルパカ抗体 (以下VHH) を作製し、本研究課題開始までに、PK試験や単回毒性試験などの安全性試験を行い、その結果をもとに抗ヒトHVEM-VHH抗体にヒトIgG Fc領域を付加したものを臨床開発抗体 (HV01) とすることとし、研究を行った。

**【研究成果】**

Fig. 1 Mesenchymal型神経膠芽腫におけるHVEM/TNFRSF14の高発現

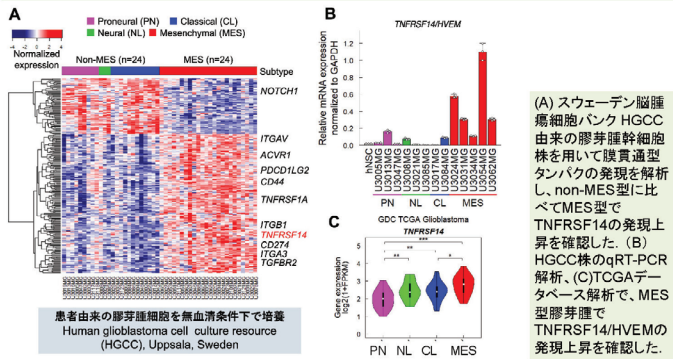


Fig. 2 HVEM/TNFRSF14のノックダウンの膠芽腫増殖への効果

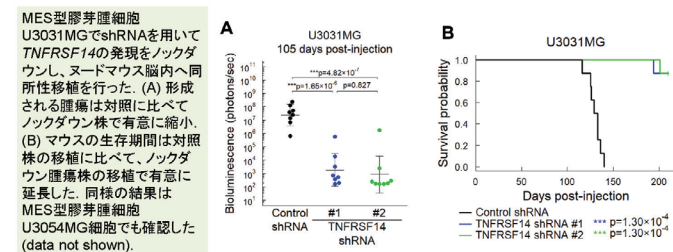


Fig. 3 HVEMのシグナル抑制による神経膠芽腫細胞の薬剤感受性亢進

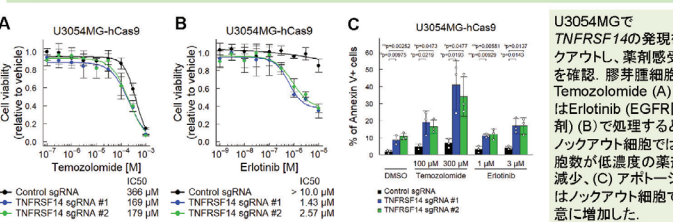


Fig. 4 アルパカVHHとヒトや他種の免疫グロブリンの比較

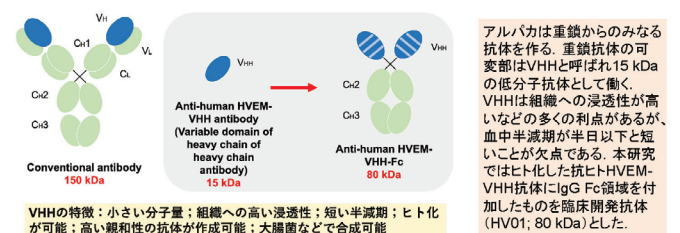


Fig. 5 抗ヒトHVEM-VHH抗体による膠芽腫細胞の腫瘍形成の抑制

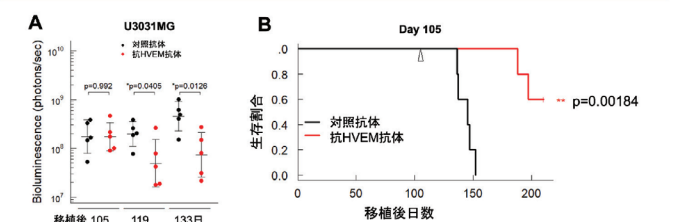
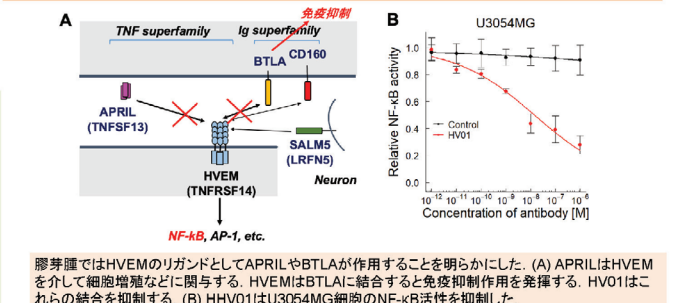


Fig. 6 抗ヒトHVEM-VHH抗体の作用



### 今後、取り組んでみたいこと

- ヒトHVEM-VHHの非臨床試験：これまでの経過
  - > HVEM-VHHとHVEM-VHH-Fcの非臨床試験を実施中 (AMED革新的がん医療実用化研究事業の支援)
  - > ヒトHVEM抗体はマウスやラットのHVEMには結合しない
  - > PK試験、単回投与毒性試験を終了
  - > ヒト化HVEM-VHH-Fcを臨床開発抗体 (HV01) としてCHO細胞株 (MCB) を作製 (高い効率での抗体医薬作製が可能に)
- ヒトHVEM-VHHの臨床応用：今後の予定
  - > HV01の精製法の検討
  - > GLPグレードの抗体生産開始と安全性薬理試験、反復投与毒性試験

2027年から臨床試験を開始をめざす

### 研究の意義 (解決したい課題)

MES型膠芽腫へのHV01の臨床試験を予定通り進めたい。膠芽腫は可塑性に富むことから複数の薬剤との併用を検討することとなる。アルパカ抗体のADC化、Bispecific抗体作製を早期に開始する。

研究参加者：田邊 諒 (東京大)、松本武久、白水美香子 (理化学研究所)、ほか、共同研究者：Carl-Henrik Heldin, Bengt Westermark (Uppsala Univ., Sweden)



メールアドレス：miyazono@m.u-tokyo.ac.jp  
現職：東京大学大学院医学系研究科 応用病理学 客員教授  
理化学研究所生命医学研究センター がん浸潤・転移研究チーム客員主管研究員  
況況：アルパカのVHH抗体の面白さにはまっています。

## Field 3 がんの新規薬剤・治療法の開発に関する研究

抗不溶性フィブリン抗体抗がん剤複合体による浸潤がん治療を目指した研究開発

代表機関：株式会社凜研究所

研究開発代表者・発表者：吉松賢太郎（よしまつ けんたろう）

【COIの開示】  
本課題に関連する開示すべきCOI関係にある企業等：株式会社凜研究所



yoshimatsu@rinmab.co.jp  
https://rinmab.co.jp/  
本研究シーズは、国立がん研究センターの元新薬開発分野長であった松村保広博士（現当社研究担当取締役）の創出による。

### 概要

本ヒト化抗不溶性フィブリン抗体-薬物複合体（ADC）は、浸潤性が強い悪性化した固形がんにより腫瘍血管が破壊されて生じる不溶性フィブリン（IF）に結合し、プラスミンにより遊離されたMMAEが殺細胞効果を発揮する。最初の適応がんとして、IFが確定診断の重要因子である脳腫瘍の悪性膠芽腫（GBM）、次にIFが間質に豊富な膵がん、胃がんなど。本課題では、DAR8のADCの製造法の確立、主薬効薬理、PK等を実施。

### キーワード

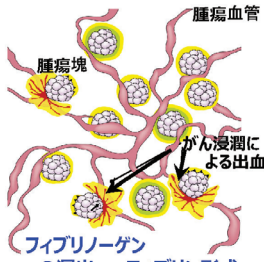
不溶性フィブリン、抗体薬物複合体、GBM、コンパニオン診断、がん間質

### 研究内容と成果

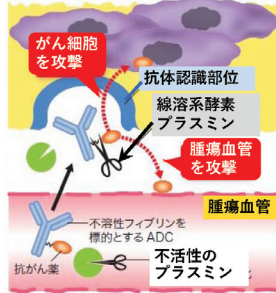
がん間質に存在するがん特異分子を標的とした新規コンセプトの治療法（Cancer Stromal Targeting (CAST) Therapy）のコンセプトに基づき創出された抗不溶性フィブリン抗体-薬物複合体



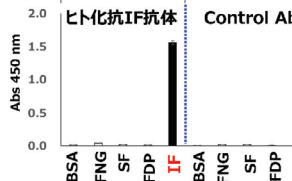
1-1. がんの浸潤により生じる血管の破壊と間質でのフィブリンの形成



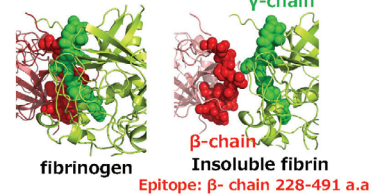
1-2. ADCは不溶性フィブリンに結合しプラスミンにより抗がん剤が遊離されがん細胞を攻撃



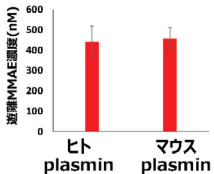
1-3. 抗体はIFのみに結合 fibrinogen, soluble fibrin, FDPには結合しない：高い特異性



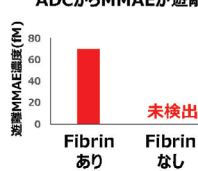
1-4. 高い特異性の理由：epitopeはIF形成時のみにタンパクの表面に露出、抗体はepitope peptideを免疫し作製



2-1. ヒトとマウスplasminは同レベルのVLKリナー切断活性を持つ。ヒト腫瘍においても同等のMMAE遊離が期待される

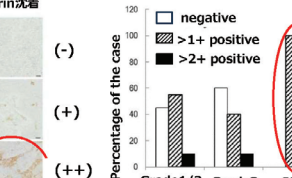
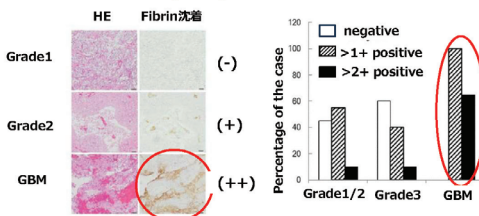


2-2. ヒト血漿中においても安定 Fibrinゲル存在下でのみADCからMMAEが遊離

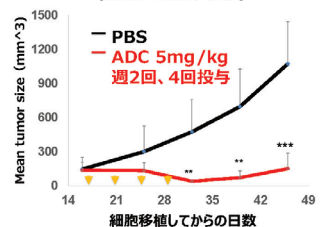


3-1. 脳腫瘍(グリオーマ)を狙うrationale グリオーマ60症例における悪性度と不溶性フィブリン沈着

グレード4のグリオーマ (GBM) は全症例で不溶性フィブリンが沈着

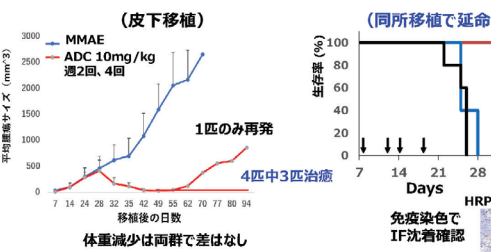


3-3. ADC 5mg/kgでも腫瘍縮小 (GSC-23皮下移植)

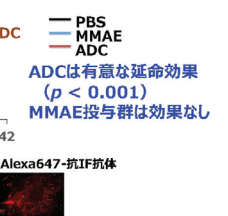


3-2. GBMの皮下腫瘍と同所移植腫瘍に対する抗腫瘍効果 (国立がん研究センター脳外科との共同研究)

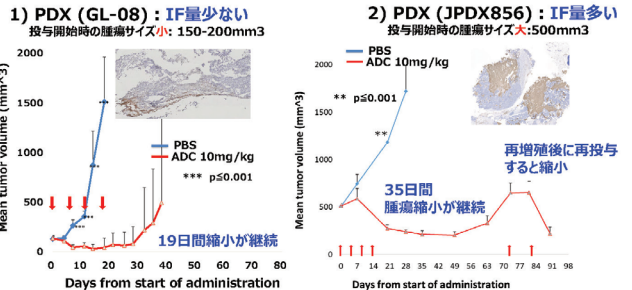
GSC-23は臨床のグリオーマ幹細胞の性質を保有



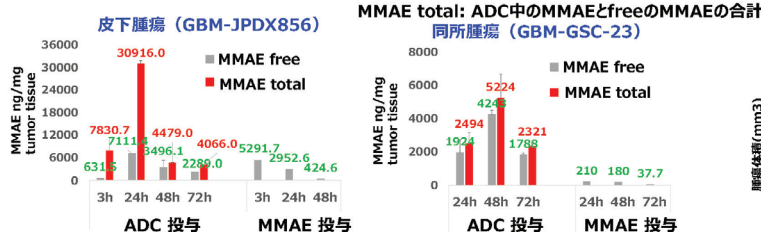
GBM: GSC-23, グリオーマ幹細胞 ADC iv : 10mg/kg, 週2回, 計4回投与 MMAE: ADCと同等量, 週2回, 計4回



3-4. IF沈着量の異なるGBM PDXに対する効果



4. 皮下および同所移植腫瘍内MMAE濃度推移



結果 1) 同所移植腫瘍内濃度はBBB (blood brain barrier) あるいはBBTB (blood brain tumor barrier)の影響により皮下腫瘍と比較して相対的に低かった。 2) 皮下腫瘍におけるMMAEのフリーとトータル濃度の最高値は投与24時間後に対し、同所移植腫瘍におけるフリーとトータル濃度の最高値は投与48時間後であった。 3) 両モデルともMMAEは抗腫瘍効果を発揮するのに十分な濃度・時間分布していた。

今後の取り組んでみたいこと

GLP安全性試験等の非臨床試験を実施出来る資金の獲得と試験の実施

### 研究の意義

抗IF抗体による間質ターゲティングのメリットは、1) 間質バリアの克服、2) がんヘテロの克服、3) 正常上皮細胞への毒性の克服、にある。

## Field3/領域3-2（医師主導治験）

### At-211 MABGの褐色細胞腫/パラガングリオマ患者における薬物動態、安全性および有効性に関する第I相試験

代表機関 福島県立医科大学

研究開発代表者名：小早川 雅男（こばやかわ まさお）

【COIの開示】  
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はございません。

#### 概要

福島県立医科大学では、院内の中型サイクロトロンを使用し $\alpha$ 線放出核種である $^{211}\text{At}$ を製造し、 $^{211}\text{At}$ を標識した低分子化合物であるmeta-astatobenzylguanidine (At-211 MABG) の合成に成功した。First in Human試験としてPh1医師主導治験を2022年7月から2025年5月まで実施した（jRCT2021220012）。



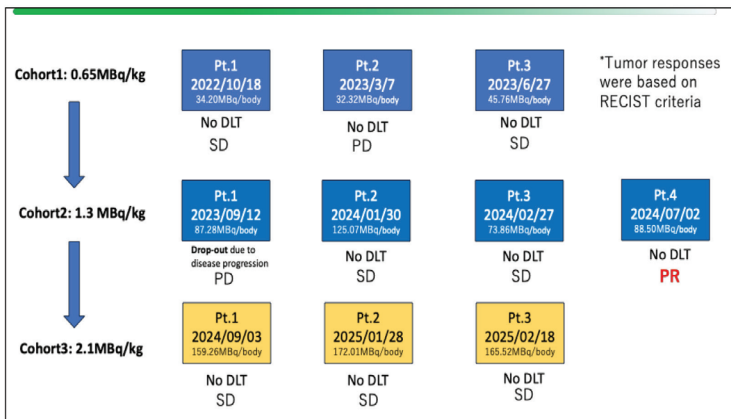
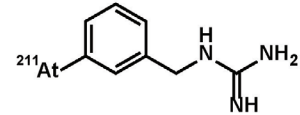
福島県立医科大学  
医療研究推進センター  
mkobaya@fmu.ac.jp

#### キーワード

meta-astatobenzylguanidine、褐色細胞種、Theranostics

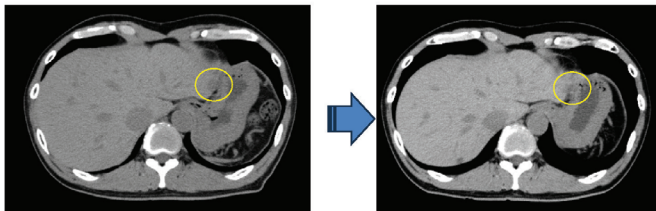
#### 研究内容と成果

At-211 MABG を単回静脈bolus投与する。0.65MBq/kg を開始用量として、1.3MBq/kg、2.1MBq/kgまで漸増。



	Cohort 1 (n=3)	Cohort 2 (n=4)	Cohort 3 (n=3)	Total (n=10)
Any adverse event	2	4	3	9
Gastrointestinal				
Nausea	2	4*	3	9
Vomiting	2	4	3	9
Decrease appetite	0	3*	3	6
Constipation	1	1	0	2
Diarrhea	0	1	1	2
Abdominal discomfort	0	1	0	1
Abdominal pain	0	1	0	1
Salivary gland pain	0	0	1	1
Salivary Swelling	0	0	1	1
Metabolism				
Dehydration	0	0	1	1
Hyponatremia	0	0	1	1
Nervous system				
Headache	1	1	0	2
Tong Paralysis	0	1	0	1
Cardiac				
Palpitations	0	1	0	1
Skin				
Alopecia	1	0	0	1
Musculoskeletal				
Osteonecrosis of jaw	0	0	1	1
Back pain	0	1	0	1
Investigations				
AST increase	1	0	1	2
ALT increase	1	0	0	1
Amylase increase	0	0	1	1
LDH increase	1	0	0	1
γ-GT increase	0	0	1	1
WBC decrease	0	1	0	1
Lymphocyte decrease	1	0	0	1
Neutrophil decrease	0	1	0	1
PLT decrease	0	1	0	1

PR症例：コホート2 Pt4



ベースライン  
CT: 13.9 mm

12週後  
CT: 9.7mm

- MTDは2.1MBq/kg以上であり、現時点におけるRDは2.1MBq/kgと判断された。
- コホート2の1例にRECISTでのPRを1例認めた。

#### 今後の取り組んでみたいこと

- 褐色細胞種に対するPh2試験（反復投与）の計画（本研究で作成）及び実施。
- 小児の神経芽腫でAt-211 MABGを用いたPh1試験の計画及び実施。

#### 研究の意義（解決したい課題）

$^{211}\text{At}$ 標識低分子放射性医薬品として世界で初めてヒトに投与し、一定の安全性と有効性を確認することができた。

## 領域3-2

# 新規核酸治療薬を用いた膠芽腫に対する臨床試験に関する研究

代表機関：名古屋大学 大学院医学系研究科・腫瘍生物学

研究開発代表者名（ふりがな）：近藤 豊（こんどう ゆたか）

【COIの開示】

本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業：NANO ホールディングス株式会社

連絡先

ykondo@med.nagoya-u.ac.jp



### 概要

長鎖非翻訳RNA TUG1 (Taurine up-regulated gene 1) に対するアンチセンスオリゴと、新規ドラッグデリバリーシステムYBC (Y-shaped Block Catiomer)を組み合わせた“antiTUG1製剤治験薬”の膠芽腫に対する医師主導治験 (Phase I) を実施。

標準的な術後治療としてテモゾロミド併用化学放射線療法を受けた後に再発した、18~75歳の患者を対象とした。主要評価項目は、TUG1ASOの安全性および忍容性、ならびに最大耐量 (MTD) とした。副次評価項目には、奏効率、奏効期間、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS)、および薬物動態を含めた。さらに治療前の腫瘍内TUG1発現量やトランスクリプトーム解析、がん解析を探索的評価項目とした。

### キーワード

膠芽腫、核酸医薬、医師主導治験、長鎖非翻訳RNA

### 研究内容と成果

#### 研究開発分担者

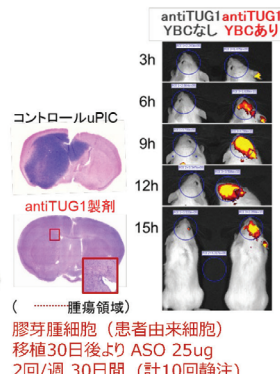
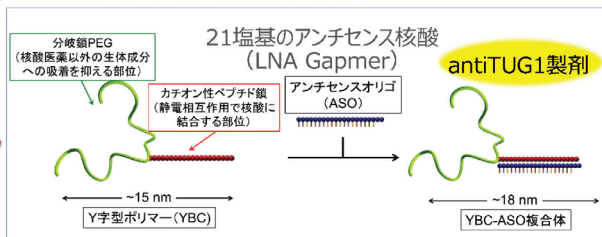
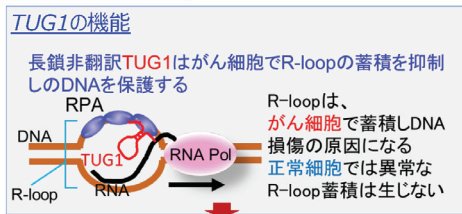
齋藤 竜太(名古屋大学大学院 医学系研究科脳神経外科)

秋永 士朗 (NANO ホールディングス株式会社)

#### 研究目的

- ① 治験薬製造  
医師主導治験の実施に必要な核酸原薬及びYBCポリマーのGMP合成及び製剤化
- ② 医師主導治験実施  
核酸医薬antiTUG1製剤の最大耐用量及び次相推奨用量の決定を主目的、抗腫瘍効果及び薬物動態を副次目的として単群非盲検第I相試験として実施
- ③ antiTUG1製剤の附随研究  
antiTUG1製剤の有効性と効果予測バイオマーカー候補因子の同定

#### 研究背景



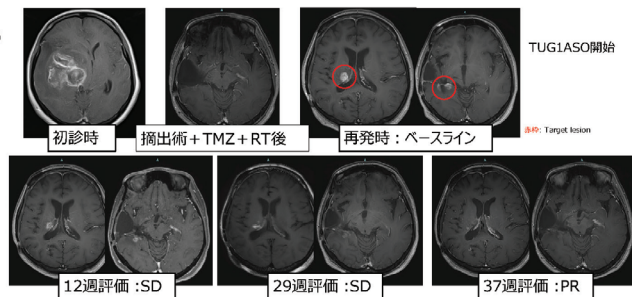
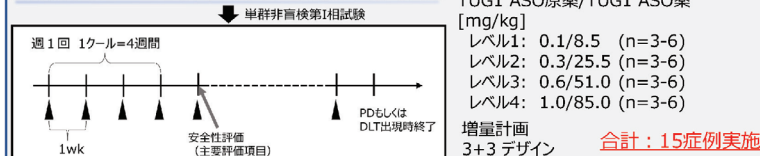
#### 医師主導治験 (Phase I)

治験期間 2024年1月~2029年3月 (2026年9月登録終了)

実施医療機関 名大医学部付属病院、国がん中央病院、京大医学部付属病院

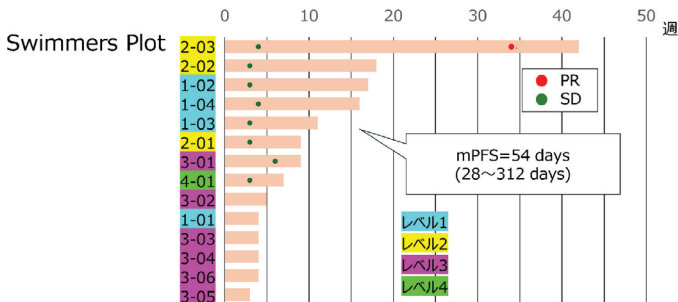
#### 治験デザイン 多施設共同用量漸増第一相試験

外科手術後少なくとも1レジメンの化学療法治療を受けた初回再発・進行膠芽腫患者



治験投与症例のうち、重篤な副作用として、投与量レベル2で1例1件 (白血球数減少、Grade 3, G3)、投与量レベル4で1例1件 (脳梗塞、G3) 及び1例1件 (アレルギー反応、G3) が認められた。DLTとして投与量レベル3で1例1件 (高尿酸血症、G3) が認められた。投与量レベル4で認められた2件の重篤な副作用はDLTと判断し、MTD (最大耐量) は1つ下のレベルである投与量レベル3と判断。特定された重要なリスクは「高尿酸血症」「脳梗塞」「アレルギー反応」「トリグリセリド値の増加」の4事象

- MTD=レベル3 0.6 mg/kg と確定
- uPR 1 例、SD 7例 を確認した
- 有効症例も認められ研究の進展が期待される
- 有効例のPFS=312 days (mPFS=54 days)



#### 「競合研究開発よりも優れているポイント」

FIH (First-in-Human)、非翻訳RNA標的の次世代がん治療薬

既存薬では届かなかった領域を直接攻略する新規プラットフォーム

“ASO × DDS” のがん治療として差別化できる独創性

競合が少なく、先行優位性を得やすい

従来の抗腫瘍薬と全く異なる作用機序→新しい治療カテゴリーの創出

既存の延長ではなく、「別軸の治療」としてのポジショニング

標準治療との相乗効果が期待できる

単剤だけでなく、併用で適応拡張・市場拡大を狙える設計

### 今後の取り組みでみたいこと

- ✓ 臨床実装に向けた検討
- ✓ 核酸医薬を特異的に送達可能なデリバリーシステムの開発
- ✓ 既存薬との併用効果の検証
- ✓ がん種ごとのTUG1抑制効果の差異に関する検討
- ✓ がん種との核酸医薬に対する反応性の差異に関する検討

### 研究の意義 (解決したい課題)

長鎖非翻訳RNAは、発生・進化・疾患を貫く「非コードゲノムによる制御層」を担い、生命現象の説明原理を刷新し得る。さらに、核酸医薬として病態を精密に制御する新たな臨床実装へと直結する可能性がある。

一方で臨床応用には送達と患者選択が鍵となるため、送達技術、バイオマーカー、併用戦略を統合し、lncRNA標的核酸医薬を「効く患者に確実に届ける」ことを目指したい。

## 領域3・Field 3

本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はございません。

研開発課題名 切除不能進行・再発大腸がんを対象としたタンキラーゼ阻害剤 RK-582 の医師主導第 I 相治験

代表機関 公益財団法人 がん研究会

研究開発代表者名 篠崎 英司 (しのざき えいじ)

### 概要

本研究開発では、進行性大腸がん患者を対象としたRK-582の医師主導第 I 相治験を実施し、本薬の安全性および忍容性を把握するとともに、薬物動態・薬力学 (PK/PD) レベルのproof-of-concept (POC) を確立し、単剤第 II 相試験での推奨用量 (recommended phase 2 dose: RP2D)、および、既存薬との併用第 I / II 相試験の開始用量を決定することを目的とする。

### キーワード

タンキラーゼ阻害剤、医師主導第 I 相治験、大腸がん

### 研究内容と成果

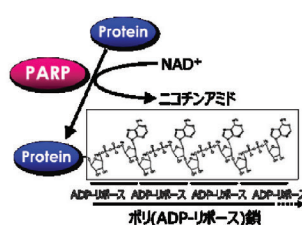
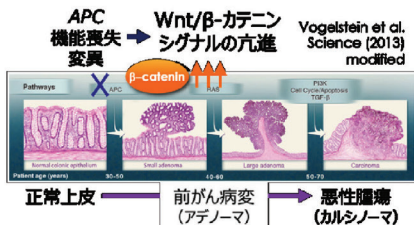
**背景:** 切除不能進行・再発大腸がんは依然として予後不良であり、標準治療は延命を目的とした薬物療法に限られている。予後の良いRAS野生型左側大腸がんにおいても生存期間中央値は約40か月、全体では30か月未満にとどまり、MSI-HやBRAF変異など分子標的治療の適応となる症例は全体の数%に過ぎない。後方治療としてレゴラフェニブやトリフルリジン/チピラシル (FTD/TPI) が使用可能であるが、奏効率は極めて低く、新規作用機序を有する治療薬の開発は依然として重要な未充足医療ニーズである。大腸がんの80%ではがん抑制遺伝子であるAPCが失活し、Wnt/ $\beta$ -カテニン経路が異常に活性化している。タンキラーゼはAxinを分解することでWnt/ $\beta$ -カテニンシグナルを制御するPARPファミリー酵素であり、これまでundruggableとされたWnt/ $\beta$ -カテニンシグナルを阻害し、大腸がんに対する革新的分子標的治療戦略として期待される。研究グループは、次世代がん研究開発事業 (P-DIRECT/P-CREATE、2011-2018年度: 清宮班) の支援を受け、選択的タンキラーゼ阻害剤RK-582を創製した。さらに、革新がん研究開発事業 (領域3-1、2019-2021年度: 清宮班) において非臨床試験を実施し、同事業 (領域3-2、2022-2024年度: 清宮班) では医師主導第I相治験を準備・実施した。RK-582は $\beta$ -カテニン依存性大腸がんに対して標的依存的な抗腫瘍効果を示し、効果予測バイオマーカーに基づく個別化医療や免疫療法との併用展開が期待される。



[ejii.shinozaki@jfcr.or.jp](mailto:ejii.shinozaki@jfcr.or.jp)

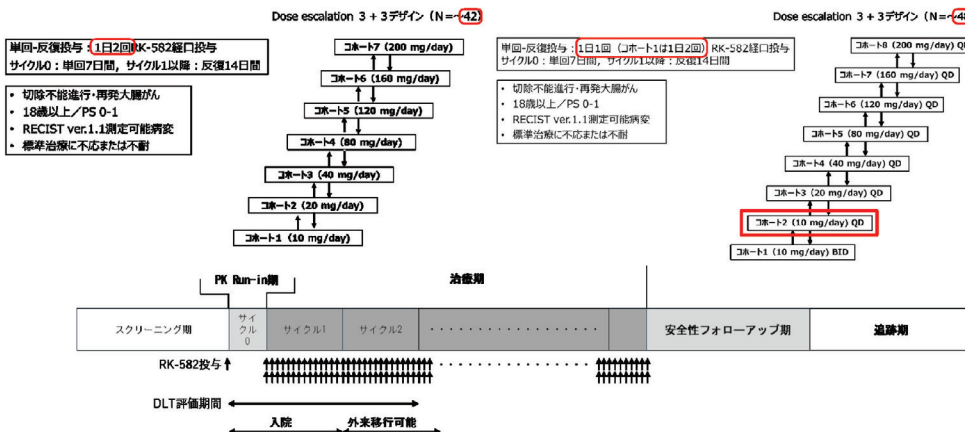
[https://researchmap.jp/ejii.shinozaki/research\\_areas](https://researchmap.jp/ejii.shinozaki/research_areas)

Research interest: 消化器がん、特に大腸がんの薬物療法の臨床から基礎研究まで



**医師主導第 I 相治験:** 切除不能進行再発大腸がん患者を対象としたRK-582の医師主導第 I 相治験 (first-in-human試験) を行う。本薬の単回および反復投与の臨床薬理学的試験として主要評価項目の安全性および忍容性を評価し、推奨用量 (recommended phase 2 dose: RP2D) を決定する。PK/PDレベルのPOCを確認する。令和7年度は3+3デザインによる用量漸増試験を計画通り進め、コホート1については置換 (replace) 1例を含む計4例の登録をもって完了した。用量制限毒性 (DLT) は認められなかったが、PK解析結果を受けて投与方法を1日2回投与から1日1回投与に変更した。現在、コホート2を実施中であり、すでに4例の登録を完了している。引き続き計画に従い、令和7年度中にコホート4までの症例登録完了を目標として治験を推進する。

**CMC:** 令和7年度はRK-582治療薬の品質確保を目的として、GMP原薬およびカプセル製剤に関する長期安定性試験を計画通り実施した。予備安定性試験として、3、6、9、12、18か月の計5時点における長期保存試験および、1、3、6か月の計3時点における加速試験を実施し、治験薬の安定性および有効期限延長の妥当性を確認した。また、治験薬安定性試験として6、9、および12か月時点の評価を完了しており、いずれも規格内であることを確認した。本試験は36か月まで継続する予定であるが、予定していた12か月までの評価を本年度内に完了した。



### 今後の取り組みでみたいこと

NCC-SAPの支援の下、本薬の事業化を見据えたベンチャー設立準備を並行して進めている。将来的な企業導出を見据え、競合するタンキラーゼ阻害剤との差別化を明確化するための非臨床データの収集や併用薬候補のin vitroおよびin vivo評価をしてゆく予定。

### 研究の意義 (解決したい課題)

本薬はこれまでに類のないWnt/ $\beta$ -カテニンシグナル遮断薬として、抗EGFR抗体治療薬不応例を含む進行性大腸がんに対する革新的治療薬となる可能性が期待される。

## Field3

### 研開発課題名

### 治療抵抗性転移再発HER2陰性乳癌に対する新規治療法の開発

代表機関 大阪大学

研究開発代表者名 (ふりがな) : 島津 研三 (しまづ けんぞう)

[COIの開示]  
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

### 概要

近年、標的治療薬の進歩により乳がんの予後は大きく改善している。一方で既存治療に抵抗性を示す症例も一定数存在し、とくにトリプルネガティブ乳がん (TNBC) を含む転移再発HER2陰性乳がんは依然として予後不良である。さらに本病型は40歳未満のAYA世代にも多く、社会的課題として重要性が高い。我々は、多がん種で薬剤抵抗性に関与する因子として細胞外マトリックス蛋白ペリオスチン (POSTN) に着目し、病態特異的に発現するスプライシングバリエーションを同定した。これを標的とするバリエーション特異的治療抗体を樹立し、安全性および腫瘍特異性の高い抗体候補を取得している。開発抗体は複数疾患への適応拡大が期待され、並行して診断薬開発も進めており、競争優位性を有すると考える。早期の導出・上市を目標に、日本 (令和7年3月開始) および米国 (令和8年度開始予定) での臨床試験に向け、有効性の検証を含む開発を継続している。本抗体の実用化により、TNBCを含む転移再発HER2陰性乳がんに対する新たな治療選択肢を提供し、世界のAYA世代女性の予後改善に貢献することが期待される。

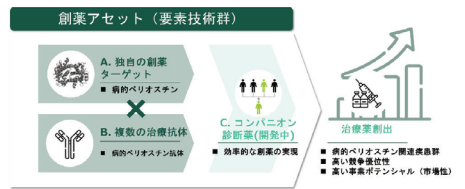
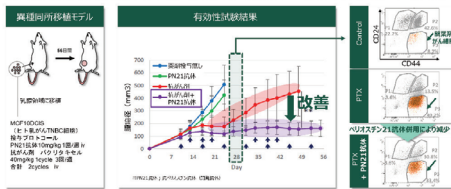
### キーワード

ペリオスチン、転移再発HER2陰性乳がん、抗がん剤治療抵抗性、上皮間葉転換、癌微小環境

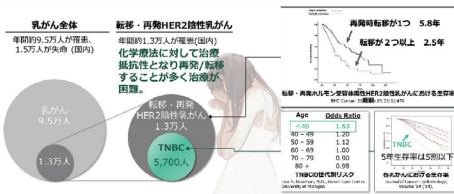
### 研究内容と成果

**研究の背景:** がんの転移・再発に伴う治療耐性は重要課題である。我々は上皮間葉転換 (EMT) に着目し、EMTに伴うがん微小環境変化を解析してきた。その結果、EMTマーカーと強く相関する因子として細胞外マトリックス蛋白ペリオスチン (POSTN) を同定し、とくに乳がん、なかでもTNBCでは発現と再発率が正の相関を示した。POSTNには生理的アイソフォーム (Ex17/21欠失) と、がん関連線維芽細胞 (CAF) で主に発現する病的アイソフォーム (Ex21含有) があり、病的POSTNは組織学的グレードと相関し、抗がん剤投与で誘導され治療抵抗性に関与する。病的POSTNはEMT促進に加え、CAF・免疫制御や血管新生を介して微小環境形成に寄与する (下左図)。我々のバリエーション特異的抗体で病的POSTNを阻害すると、乳がん移植モデルでEMT/がん微小環境が改善し、抗がん剤抵抗性が是正され、抗腫瘍・転移抑制効果を示した (下中央図)。血中の病的POSTNを検出する診断薬開発と併せて高い競争優位性を事業ポテンシャルを有する (下右図)。

「病期ペリオスチンはがん細胞によって産出される強い癌促進因子であり、がん再発の重要な要因となる」

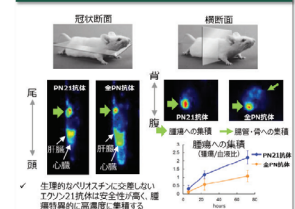


「転移・再発HER2陰性乳がんは深いアンチメタボリックを有しており、新薬の開発が切望されている」



TNBCは乳がんの約15%を占め、分子標的が乏しく治療選択肢が限られるため、早期に薬剤抵抗性を獲得しやすい予後不良な病型である。40歳以下にも多くの社会的損失も大きい。一方、HR陽性HER2陰性乳がん (65-75%) も再発後は予後不良で、約25%が受容体陰転化によりTNBC様へ移行する。そこで我々は、転移・再発HER2陰性乳がん (TNBC+HR陽性HER2陰性) を対象に、病的ペリオスチン標的抗体による新規治療の国内臨床試験を進めている (左図)。

### 抗体分布試験: PET



### 臨床試験計画

項目/年次	2023 R5年度	2024 R6年度	2025 R7年度	2026 R8年度	2027 R9年度	2028 R10年度	2029 R11年度	2030 R12年度
1. 国内臨床試験 (1) Phase 1: 安全性試験 (2) Phase 2a: 転移再発HER2陰性乳癌		国内Phase 1 創薬(1/2)	国内Phase 2 創薬(1/2)	国内Phase 2 創薬(1/2)	国内Phase 2 創薬(1/2)	国内Phase 2 創薬(1/2)	国内Phase 2 創薬(1/2)	国内Phase 2 創薬(1/2)
2. 米国臨床試験 (1) Phase 1/2a: 転移再発HER2陰性乳癌		米国Phase 1/2a 創薬(1/2)	米国Phase 1/2a 創薬(1/2)	米国Phase 1/2a 創薬(1/2)	米国Phase 1/2a 創薬(1/2)	米国Phase 1/2a 創薬(1/2)	米国Phase 1/2a 創薬(1/2)	米国Phase 1/2a 創薬(1/2)
3. 抗体薬物複合体開発 (1) 非臨床試験 (2) 非臨床試験 (3) 非臨床試験		抗体薬物複合体開発 (1) 非臨床試験 (2) 非臨床試験 (3) 非臨床試験	抗体薬物複合体開発 (1) 非臨床試験 (2) 非臨床試験 (3) 非臨床試験	抗体薬物複合体開発 (1) 非臨床試験 (2) 非臨床試験 (3) 非臨床試験	抗体薬物複合体開発 (1) 非臨床試験 (2) 非臨床試験 (3) 非臨床試験	抗体薬物複合体開発 (1) 非臨床試験 (2) 非臨床試験 (3) 非臨床試験	抗体薬物複合体開発 (1) 非臨床試験 (2) 非臨床試験 (3) 非臨床試験	抗体薬物複合体開発 (1) 非臨床試験 (2) 非臨床試験 (3) 非臨床試験

**研究の成果:** 革新的がん医療実用化研究事業【領域3】がんの新規薬剤・治療法の開発に関する研究に採択され以下の成果を得ている。

令和3年度「【領域3-1】革新的がん診断・治療薬の実用化に関する非臨床試験」

1. 開発抗体GMP製造、製剤安定性試験 (台湾Mycenax社)
2. サル・マウスでの非臨床GLP安全性試験 (LSIメディエンス)
3. ヒト組織交差性試験 (チャールズリバー)、抗体分布試験 (日本メディフィジックス: 右図)

令和6年度「【領域3-2】革新的がん治療薬 (医薬品) の開発・事業承認を目指した医師主導治験」

1. 治験届: 2024年12月
2. 国内臨床試験 2025年3月開始 (右図): 現在単剤での安全性確認進行中 (大阪大学、名古屋大学、がん研究会有明病院、大阪国際がんセンター)
3. 開発抗体GMP製造2回目、製剤安定性試験 (台湾Mycenax社)
4. 治験患者検体測定: PKマーカー、薬効マーカー、サロゲートマーカー (Mediford社)

### 今後の取り組んでみたいこと

今後の展開に向け、以下の領域で一緒にできる仲間を募集しています。

- がん間質、特に細胞外マトリックス研究に取り組む基礎研究者
- がん間質を標的とした創薬研究者
- 抗体薬物複合体 (ADC) 開発に精通する研究者
- 海外 (特に米国) での臨床研究・治験に精通する方

### 研究の意義 (解決したい課題)

がん間質を標的とした治療薬の開発を進めている。従来のがん実質 (がん細胞) を標的とする薬剤の治療効果を高めることを目的とし、既存治療と併用可能で安全性の高い新規薬剤の提供を目指している。これにより、より多くの患者と治療選択肢に貢献したい。

## 革新的がん医療実用化研究事業

# 慢性期慢性骨髄性白血病に対するチロシンキナーゼ阻害剤併用時のTM5614の有効性を検証する第Ⅲ相試験

東北大学

張替 秀郎 (はりがえ ひでお)

【COIの開示】  
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等はございません。

### 概要

本研究では、慢性骨髄性白血病（CML）患者を対象にチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)に PAI-1阻害薬 TM5614を併用するプラセボ対照多施設共同二重盲検群間比較試験を実施し、TKI単独よりも TM5614を併用することによって96週間 DMR 継続率が有意に上昇することを有効性の主要評価項目として検証する。



メールアドレス：  
hideo.harigae.e4@tohoku.ac.jp

### キーワード

慢性骨髄性白血病、チロシンキナーゼ阻害薬、PAI-1阻害薬TM5614

### 研究内容と成果

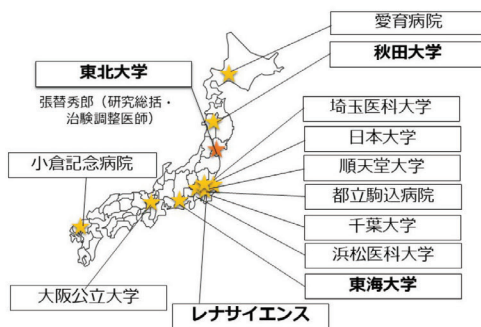
慢性骨髄性白血病（CML）は、造血幹細胞に生じたBCR-ABL1融合遺伝子によって発症し、国内の年発生率が人口10万人あたり1人の希少がんである。現在の治療目標は、TKI投与でMajor molecular response（MMR：BCR-ABL<sup>IS</sup>で0.1%以下）を維持することによるCML細胞の制御と病期進行の回避であるが、まずはDMR（BCR-ABL<sup>IS</sup>0.0032%以下）を達成し、それを2年以上継続することが条件とされている。

申請者らが開発中の PAI-1阻害薬 TM5614は、TKIを併用することでCML幹細胞をニッチから離脱させ、分化したCML細胞をTKIで除去する「CML根治法」、すなわちTFR誘導薬を目指して研究開発を進めてきた日本発アカデミア発の新規薬剤である。これまで、TM5614とTKIの併用がCMLモデルマウスの生存率を改善することを発見し、TM5614後期第Ⅱ相医師主導治験（TM5614-4試験）では、TM5614 とTKIとの48週間の併用投与の有効性及び安全性を確認した（POC取得）。

そこで本研究では、DMRの2年継続を主要評価項目とする承認申請に向けてのpivotalな第Ⅲ相医師主導試験を実施している。慢性期CML患者を対象にTKIにTM5614を併用するプラセボ対照多施設共同二重盲検群間比較試験であり、TKI単独よりもTM5614を併用することによって96週間DMR継続率が有意に上昇することを有効性の主要評価項目として検証する。本治験の参加施設は右の通りである。

本治験に必要な症例の組み入れは2023年12月に完了し（症例登録数57例）、治験が継続中である。本治験は2026年9月の終了(LPO)を予定している。

#### 治験実施体制および役割



外注機関 治験調整事務局：CTD（東北大学より委託）  
CRO：アクセライズ（レナサイエンスより委託）

## 領域3・Field 3 \_がんの新規薬剤・治療法の開発に関する研究 プラチナ併用療法に対して不応又は不耐となった進行期小腸腺癌に対する Enfortumab Vedotinの単群第II相試験

代表機関：国立がん研究センター中央病院

研究開発代表者名（ふりがな）： 加藤 健（かとう けん）

【COIの開示】  
本課題に関連する  
COIはありません

### 概要

小腸がんは希少がんであり、進行再発がんに対する治療選択肢は少ない  
【疫学】

- 年間発症率0.57~0.73名/10万名の希少がん [1]
- 全悪性腫瘍の0.5%以下、全消化管悪性腫瘍の3%以下を占める [1]
- 外科的切除不能症例の5年生存割合は3~5%程度と予後不良 [2]

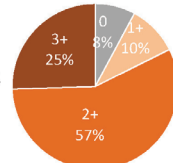
【再発/進行症例に対する治療】

- 世界的にも薬事承認された抗悪性腫瘍薬は**一次治療のFOLFOX療法のみ**
- FOLFOX療法不応不耐後の、**二次治療は確立されていない**

再発/進行の小腸腺癌に対する二次治療以降の化学療法に関する探索的報告 [3-7]

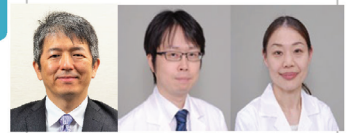
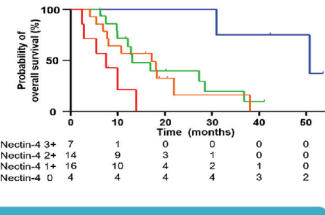
	化学療法	N	全奏効割合	無増悪生存期間	全生存期間
単群第II相試験	Nab-PTX	13	20%	3.2か月	-
単群第II相試験	Panitumumab	9	0%	2.4か月	5.7か月
単群第II相試験	CapeOX	40	8%	2.8か月	7.1か月
後ろ向き研究	FOLFIRI	28	20%	3.2か月	10.5か月
後ろ向き研究 (当院)	FOLFIRI	15	0%	2.6か月	6.0か月

### 小腸がんにおけるNectin-4の発現

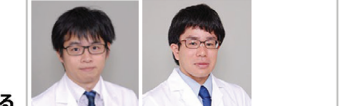


陽性率 82%

Nectin-4発現は不良な予後と相関する



加藤健 庄司広和 沖田南都子



平野秀和 藤井博之

治験調整委員会：

加藤 健（代表者）  
国立がん研究センター中央病院  
頭頸部・食道内科/消化管内科  
庄司 広和  
国立がん研究センター中央病院 消化管内科  
沖田 南都子  
国立がん研究センター中央病院  
臨床研究支援部門 研究企画推進部

治験調整事務局：

平野 秀和  
国立がん研究センター中央病院 消化管内科  
藤井 博之  
国立がん研究センター  
総務部薬地キャンパス総務課管理室計画係  
川崎 真実子  
国立がん研究センター中央病院  
臨床研究支援部門 研究企画推進部  
<https://www.ncc.go.jp/index.html>

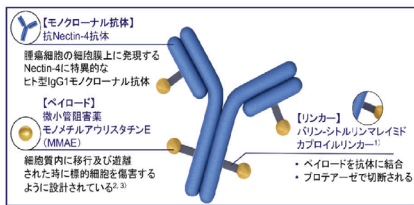
### キーワード

小腸がん, エンホルツマブ ベドチン, Nectin-4

### 研究内容と成果

#### プラチナ併用療法に対して不応または不耐となった局所進行性または転移性の 小腸腺癌患者を対象としたEnfortumab Vedotinを評価する 多施設共同単群第II相医師主導治験 (ENVELOPE・NCCH2412/MK015)

#### Enfortumab Vedotin (パドセブ®)

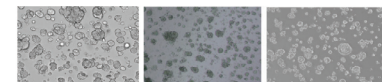


#### ●統計学的事項●

予定登録症例数：27名  
閾値奏効割合：5% 期待奏効割合：25%  
 $\alpha=0.05$   $\beta=0.90$

#### ●トランスレーショナル研究●

① 小腸腺癌オルガノイド樹立の試み  
② 組織・血液検体を用いたプロテオミクス解析  
③ 免疫組織化学染色を用いたNectin-4発現と奏効関連の解析 など



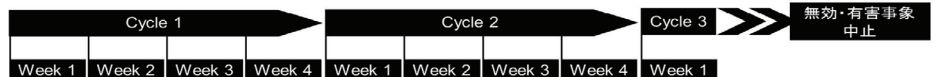
●治験薬提供● ●研究費● ●CRO●



対象：プラチナ併用療法に対して不応または不耐となった進行期小腸腺癌  
適格規程（一部抜粋）  
-18歳以上、パフォーマンスステータス 0-1、  
-測定可能病変を有する  
-がん種横断的に承認された薬剤の対象となる  
場合、当該薬剤に不応または不耐である

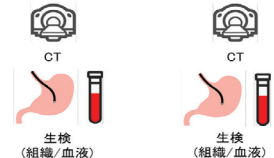
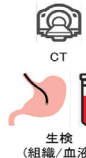
Enfortumab Vedotin  
1.25 mg/kg  
Day 1, 8, 15 / 1サイクル(4週)

主要評価項目：奏効割合（中央判定）  
副次的評価項目：  
奏効割合（施設判定）、無増悪生存期間、  
全生存期間、病勢制御割合、  
有害事象発現割合など



【有効性の評価】  
プロトコール治療開始後から24週までは8週毎、  
25週以降は12週毎にCT撮影を実施する。

【トランスレーショナル研究】  
-治療前  
-治療中  
-治療終了時 に組織/血液検体を採取し、マルチオミクス解析を予定



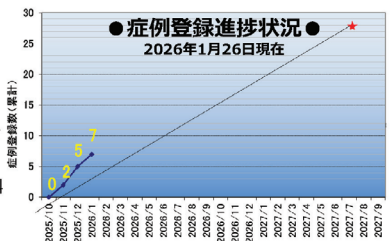
#### 自身の研究開発が競合研究開発よりも優れているポイント：

- 希少癌にもかかわらず集積スピードが速い。
- TRの体制が整っており、治療前後の変化をみたり、オルガノイドを用いてvitroでの検討も可能。
- 豊富な経験をもつ支援部門のサポートにより、試験実施までのスピードが速い。

#### ●実施医療機関●



大阪国際がんセンター 腫瘍内科 工藤啓啓  
国立がん研究センター中央病院 消化管内科 加藤 健  
九州大学 血液/腫瘍/心血管内科 土橋 賢司



### 今後の取り組んでみたいこと

現在、小腸癌に対して、第2弾、第3弾の医師主導治験の準備を進めています。今後もトランスレーショナル・リサーチをもとに、医師主導治験を継続的に行っていきます。

### 研究の意義（解決したい課題）

希少癌であるために、製薬企業主導の治療開発のFocusから外れている小腸腺癌患者に、もっと治療選択肢を届けて、予後を改善したい！

1) Ahmedin J, et al. CA Cancer J Clin. 2009 2) BIlmorla KY, et al. Ann Surg. 2009 3) M J Overman, et al. Ann Oncol. 2018 4) Pat Gulhati, et al. Oncologist. 2018 5) Katrina S. Pedersen, et al. Clin Cancer Res. 2021 6) Aziz Zaanani, et al. Cancer. 2011. 7) Shotaro Y et al. ASCO-GI 2025 presentation 8) Shitara K, et al. Lancet. 2023 9) Niklas K, et al. Clin Cancer Res. 2023 10) Hofmann M et al. Histopathology. 2006