



領域3-3適応拡大等による革新的がん治療薬（医薬品）の開発・薬事承認を目指した医師主導治験 武田班 MET阻害剤に獲得耐性を示したMET遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌に対するカボザンチニブの第2相試験 研究開発代表者名 奈良県立医科大学 武田真幸（たけだまさゆき）

## 概要

基礎実験に於いて、承認済MET-TKIであるテポチニブ及びカプマチニブの耐性変異に対して、カボザンチニブは治療効果を認めること、実臨床に於いてタイプIのMET-TKI獲得耐性後にカボザンチニブの有効例も散見されていることから、テポチニブ及びカプマチニブ獲得耐性症例に対し、カボザンチニブは有望な治療として期待されるが、製薬企業は上記対象に対する治験薬の開発予定は無い。今回我々は、『テポチニブ、カプマチニブ、またはグマロンチニブに獲得耐性を示したMET遺伝子エクソン14変異陽性非小細胞肺癌患者に対するカボザンチニブを用いた非盲検第二相試験』を医師主導治験として計画した。研究の成果により、MET遺伝子エクソン14変異陽性非小細胞肺癌に対するカボザンチニブの適応拡大を目指す。



## キーワード

MET遺伝子変異、非小細胞肺癌、獲得耐性克服

facebook

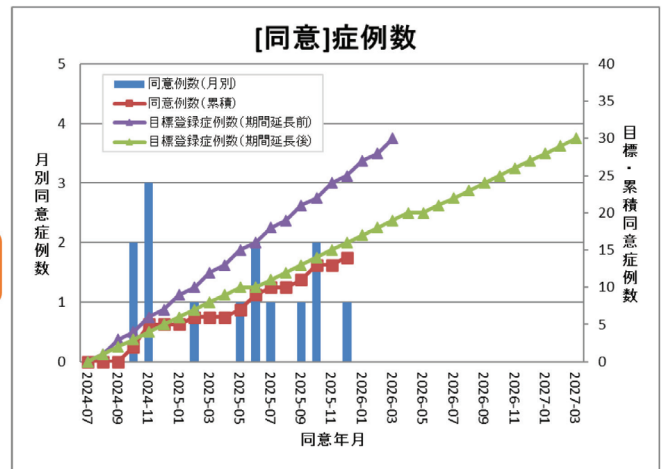
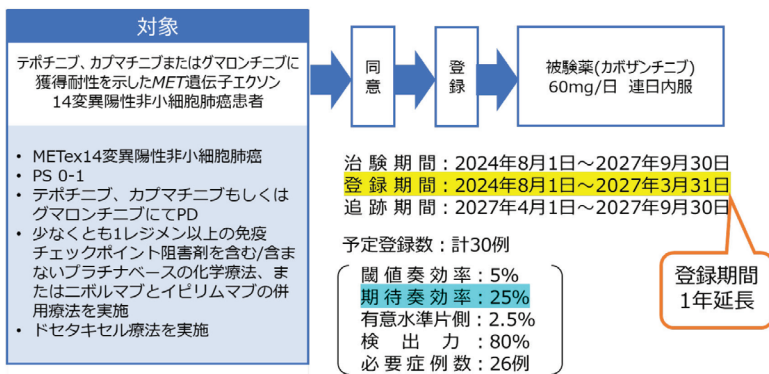
<https://www.facebook.com/cancergenomicsandmedicaloncology>

## 研究内容と成果

### 適格基準（抜粋）

- 1) 文書による同意が得られている者。
- 2) 同意取得時に年齢が18歳以上の患者。
- 3) 組織学的または細胞学的に確認された非小細胞肺癌患者。
- 4) 局所進行または転移が認められ、手術療法または根治的放射線療法が適応外である患者。
- 5) テポチニブ、カプマチニブまたはグマロンチニブ治療前に、医薬品の適応判定を目的として承認されたコンパニオン診断薬もしくは包括的ゲノムプロファイリング検査（CGP検査）で判定されたMET遺伝子エクソン14変異を有する患者。
- 6) スクリーニング期間に、CT検査またはMRI検査により正確に測定された、最長径が10 mm以上（リンパ節の場合は短径15 mm以上）の放射線の照射されていない測定可能病変を1つ以上有し、放射線画像診断によって、病勢進行が確認されている患者。
- 7) テポチニブ、カプマチニブまたはグマロンチニブ治療のうち、いずれか1つで最良効果CR, PR, SD（CR, PR, SDの期間は問わない）を示した後に放射線画像診断による増悪が確認されている患者。※最良効果がPDの症例は登録不可
- 8) 少なくとも1レジメン以上の免疫チェックポイント阻害剤を含む/含まないプラチナベースの化学療法、またはニボルマブとイピリムマブの併用療法を受けたことのある、もしくは不耐の患者。
- 9) ドセタキセル療法を受けたことがある、もしくは不耐の患者。

### 試験デザイン：第II相非盲検単群試験



評価項目  
主要評価項目：カボザンチニブの客観的奏効割合（画像中央判定）  
副次的評価項目：無増悪生存期間、病勢コントロール率、安全性、全生存期間  
探索的目的：カボザンチニブ治療開始前の遺伝子パネル結果における感受性因子の解析

## 研究の意義

進行非小細胞肺癌における分子標的治療耐性例は未だ予後不良であるが、分子標的治療獲得耐性例であるEGFR T790M変異陽性非小細胞肺癌に対してオシメルチニブが著効し予後を飛躍的に改善させた例もあり、MET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性非小細胞肺癌のMET-TKI獲得耐性例においても治療効果が高く、かつ、忍容性が良好でQOLを十分に保つことができる分子標的薬の開発が望まれる。本研究の成果により、カボザンチニブがMET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性非小細胞肺癌に対して適応拡大されれば、同疾患を有する患者に対する治療選択肢が増えると共に、生存期間の延長が期待でき、国民福祉への貢献となるプロジェクトになると考える。

## 領域3・Field3

## 開発課題名：周術期乳癌を対象とした新規薬剤開発に関する持続可能なプラットフォーム試験

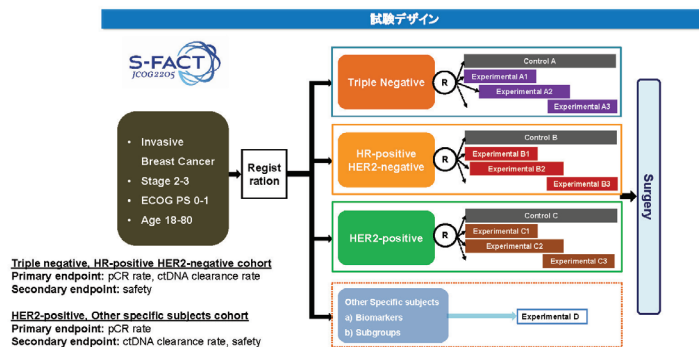
代表機関 名古屋市立大学

研究開発代表者名（ふりがな）：能澤一樹（のざわ かずき）

【COIの開示】  
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業：イーライ・リリー、中外製薬、第一三共、ファイザー

## 概要

- ・対象：術前化学療法（NAC）が適応となる臨床病期II-III期 早期乳癌（サブタイプ別コホート）
- ・デザイン：プラットフォーム型・ランダム化第II相 医師主導試験（adaptive design）
- ・比較：サブタイプ毎の標準治療（Control） vs 試験治療（新規薬剤を基盤としたレジメン）
- ・主要評価：TN/HR+HER2-では pCR割合 + ctDNAクリアランス割合（※HER2+は副次評価）
- ・解析：ベイズ推論（試験治療が標準を上回る確率 $\geq 85\%$ で次相開発へ）
- ・症例数：各治療アーム50例（募集期間 約2年/アーム）
- ・試験は手術まで。長期予後は観察研究（JCOG2205A1）として追跡（～5年）

能澤一樹  
kazuki.nozawa7@gmail.com

@kazuki\_nozawa



## キーワード

乳癌、プラットフォーム試験、術前化学療法

## 研究内容と成果

## 【試験の構成】

- ・対象：NAC適応 stage II-III 早期乳癌（サブタイプ別：TN/HR+HER2-/HER2+）
- ・割付：各コホートで 標準治療（Control） vs 試験治療（Experimental）に均等割付
- ・特徴：試験途中から新規薬剤アームの追加/終了が可能（継続的評価）

## 【評価と意思決定】

- ・TN/HR+HER2-：pCR割合 + ctDNAクリアランス（NAC終了時～手術時）
- ・有害事象：NAC期間中に安全性評価（Grade、頻度）
- ・ベイズ解析：試験治療が標準を上回る確率 $\geq 85\%$  → “有望”として次相へ

## 【試験フロー（概略）】

登録 → サブタイプ分類 → ランダム化 → NAC（約6か月） → 手術 → 病理（pCR）/血液（ctDNA） → 解析  
※試験は手術まで。以降は観察研究（JCOG2205A1）で再発・死亡を追跡（～5年）

## 【進捗】

- ・2024年6月より開始（jRCT2031240159）
- ・TNコホートで第1試験治療を開始、登録推進中（各アーム50例を目標）

## 今後の取り組みでみたいこと

## 【今後の展開】

- ・新規薬剤アームを順次追加し、周術期乳癌の開発を持続的に加速
- ・ctDNA（MRD）や多遺伝子アッセイ、全ゲノム/RNA解析によるバイオマーカー同定
- ・国内外の治験/第III相試験への橋渡し（適応拡大・承認申請資料の創出）

## 【求める仲間】

- ・新規薬剤候補の提供・共同開発（製薬/ベンチャー）
- ・検体解析（ctDNA、ゲノム、免疫）やデータサイエンス連携
- ・参加施設拡大（NAC症例の登録推進）

## 研究の意義（解決したい課題）

## 【解決したい課題】

- ・従来の“1試験=1薬剤”では、開発リソースが分散し評価が遅れる
- ・日本が全ての開発品を追従できず、患者が有望治療へアクセスしにくい

## 【本研究の意義】

- ・同一標準治療を共有しつつ複数薬剤を効率的に比較し、ドラッグ・ラグ/ロスを縮小
- ・短時間で評価できる術前治療（pCR）と分子マーカー（ctDNA）で次相開発判断を迅速化

Field3-3：既承認薬（再生医療等製品を除く）の適応拡大等によるがん治療薬の開発・薬事承認を目指した医師主導治験

【COIの開示】本誌に掲載の論文は、開示すべきCOI関係にある企業・学研機関に開示し、開示済みのCOI関係にある企業・学研機関に開示済みであることを示す。本誌に掲載の論文は、開示済みのCOI関係にある企業・学研機関に開示済みであることを示す。本誌に掲載の論文は、開示済みのCOI関係にある企業・学研機関に開示済みであることを示す。

## 国産既存薬の新効能による膵がんの間質初期化治療法の開発と第I/II相医師主導治験の実施

代表者 藤城 光弘（ふじしろ みつひろ）

代表機関



分担機関



### 概要

膵がんの治療抵抗性の主因である「間質」を、単純に除去するのではなく、既存薬AM80（タミバロテン）を用いて「がん促進性線維芽細胞（pCAF）」から「がん抑制性線維芽細胞（rCAF）」へ形質転換させる世界初を目指す間質初期化治療法の開発です。標準治療（ゲムシタピン+ナブパクリタキセル）にAM80を併用する第I/II相医師主導治験（MIKE-1試験）において、目標症例数の登録（計60例：第I相17例、第II相43例）を完了し、現在結果を集計中です。また、空間トランスクリプトーム解析により、実臨床検体において分子レベルでの間質初期化（pCAFからrCAFへの転換）が誘導されていることを実証しました。



藤城 光弘（ふじしろ みつひろ）  
mtfujish-kkr@umin.ac.jp  
0000-0002-4074-1140

<https://scholar.google.jp/citations?user=vOvlg5gAAA&hl=ja&oi=ao>  
<https://gastro.m.u-tokyo.ac.jp/>  
<https://organopathophysiology.m.u-tokyo.ac.jp/>

主な研究分野：内視鏡の深化  
好きな言葉：愚公移山  
モットー：自分らしく生きる

### キーワード

膵がん間質初期化療法、Meflin、AM80（タミバロテン）

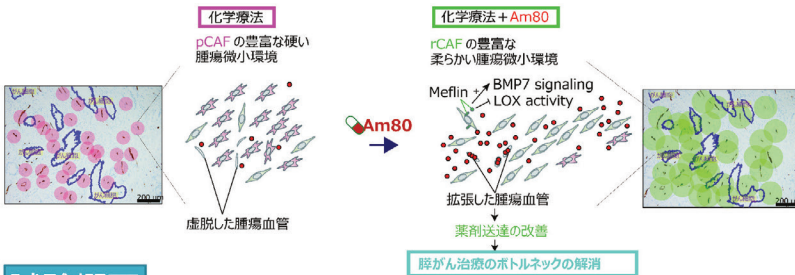
### 研究内容と成果

#### MIKE-1 治験

- 1st line：医師主導治験
- 主要評価項目  
I相：用量制限毒性  
II相：奏効率



Mizutani et al. BMC Cancer, 2022

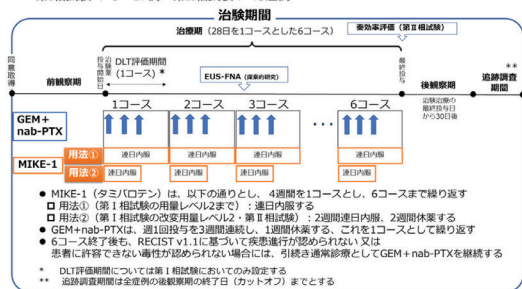


#### 試験概要

対象：未治療の切除不能膵がん患者（遠隔転移例・局所進行膵がん）

研究期間：4年

第I相試験：9~17例・第II相試験：43症例



【主要評価項目】  
第I相試験：DLT  
第II相試験：奏効率

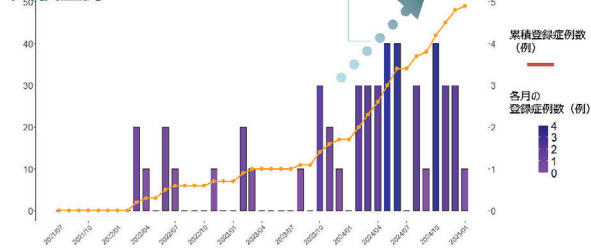
【副次評価項目】  
有害事象  
全生存期間（OS）  
無増悪生存期間（PFS）  
血中MIKE-1濃度  
奏効率（第I相）

バイタルサイン・臨床検査値

【探索的評価項目】  
線維芽細胞における形質転換の関連因子の探索  
→コンパニオン診断薬開発

#### 進捗状況

##### 試験登録



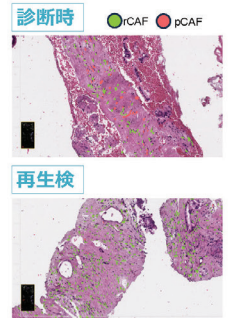
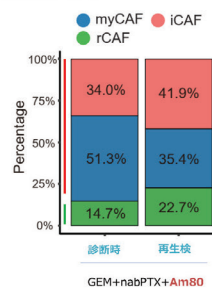
東京大学+名古屋大学

#### 研究の意義（解決したい課題）

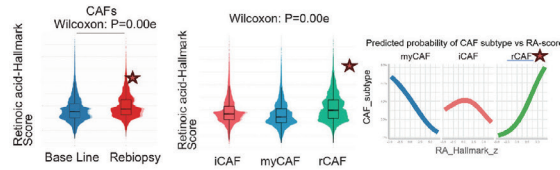
膵がん最大の障壁である薬剤輸送障害（Stromal roadblock）を、間質の除去ではなく「初期化」により解消することを目指しています。最難治がんの予後改善に寄与し、かつ間質豊富な他がん種への応用も期待される治療戦略です。

#### 患者さんの針生検検体を使用した空間トランスクリプトーム解析

空間トランスクリプトーム解析  
Xenium N=8

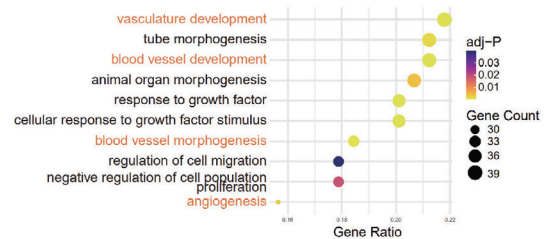


#### レチノイドシグナル伝達は、rCAFにおいて活性化されている

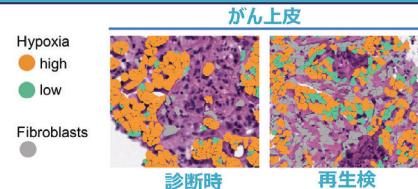


#### rCAFは血管の正常化および血管新生を促進する役割を担っている

##### Differential analysis ; rCAF vs pCAF



#### AM80は腫瘍内の低酸素状態を軽減する





領域番号：3-3（革新的がん医療実用化研究事業）

適応拡大等による革新的がん治療薬（医薬品）の開発・薬事承認を目指した医師主導治験

## 研開発課題名：卵巣扁平上皮癌に対するペムブロリズマブ療法の有効性及び安全性を評価する単群非盲検第II相試験

代表機関：国立大学法人新潟大学

研究開発代表者名（ふりがな）：吉原 弘祐（よしはら こうすけ）



本課題に関連する開示すべきCOI関係にある企業等：MSD



連絡先：  
新潟大学大学院医歯学総合研究科  
産婦人科学  
(<https://obs-niigata.jp>)

TEL: 025-227-2320  
E-mail: yoshikou.med@niigata-u.ac.jp

### 概要

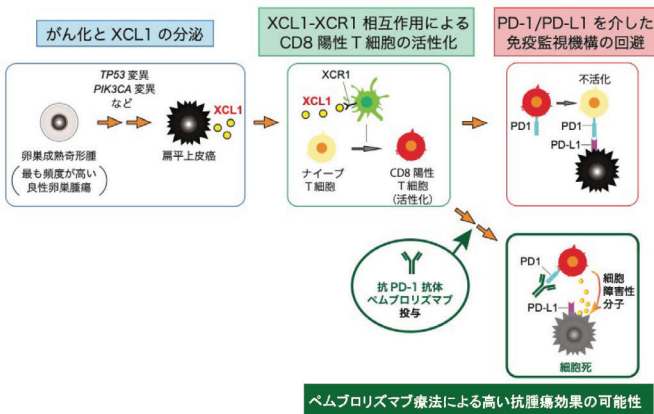
卵巣扁平上皮癌は、化学療法が無効なため、極めて予後不良な希少癌であり、標準治療の確立が喫緊の課題である。先行研究において卵巣扁平上皮癌がPD-1/PD-L1を介した免疫監視機構の回避状態にあることを明らかにしており、その有効性・安全性を臨床試験で検証する。

### キーワード

卵巣扁平上皮癌、免疫チェックポイント阻害薬、希少癌

### 研究内容と成果

### 背景



### 治験実施医療機関（JGOG加盟12施設）

- ・北海道大学病院
- ・東北大学病院
- ・自治医科大学付属病院
- ・東京大学医学部付属病院
- ・東京慈恵会医科大学付属病院
- ・新潟大学医歯学総合病院



- ・名古屋大学医学部付属病院
- ・大阪大学医学部付属病院
- ・近畿大学病院
- ・岡山大学病院
- ・四国がんセンター
- ・久留米大学医学部付属病院

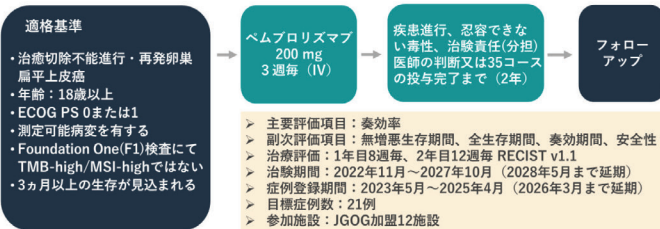


実施医療機関は全国を網羅

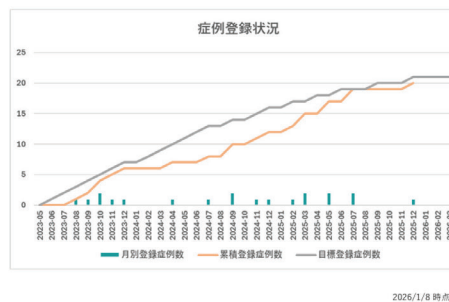
JGOG紹介システムを利用可能

### 試験デザイン

卵巣扁平上皮癌に対するペムブロリズマブ療法の有効性及び安全性を評価する単群非盲検第II相試験



### 症例登録状況



投与実績	
岡山大学病院	4例
新潟大学医歯学総合病院	3例
名古屋大学医学部附属病院	3例
北海道大学病院	2例
東京慈恵会医科大学附属病院	2例
東北大学病院	2例
東京大学医学部附属病院	1例
大阪大学医学部附属病院	1例
四国がんセンター	1例
自治医科大学附属病院	1例
近畿大学病院	0例
久留米大学医学部附属病院	0例
合計	20例

※本研究はMerck Sharp & Dohme Corp./MSD株式会社の研究者主導研究支援プログラムにおける研究助成金により一部援助を受け、さらに薬剤の提供を受けて実施している。

### 今後の取り組みでみたいこと

卵巣扁平上皮癌に対するペムブロリズマブの効果予測バイオマーカーの開発とペムブロリズマブ不応症例に対する新たな治療戦略の提案

### 研究の意義（解決したい課題）

- ・希少癌である卵巣扁平上皮癌の標準治療の確立
- ・卵巣扁平上皮癌の予後改善

## 【領域3-3】適応拡大等による革新的がん治療薬（医薬品）の開発・薬事承認を目指した医師主導治験 局所進行・再発外陰癌・腔癌・子宮頸癌に対するASP-1929を用いた 光免疫療法の安全性・有効性を評価する単群・非盲検第II相試験 北海道大学

研究開発代表者名：渡利 英道（わたり ひでみち）

【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：  
楽天メディカル

### 概要

有効な治療選択肢がない切除不能の再発性外陰癌・腔癌・子宮頸癌に対して、単群非盲検第II相医師主導治験によって、ASP-1929を用いた光免疫療法の安全性・有効性を評価する。

### キーワード

悪性腫瘍、光免疫療法、医師主導治験（HICARi study）

### 研究内容と成果

外陰癌・腔癌は希少がんであり、標準治療は外科的切除が中心だが、高齢患者や解剖学的制約により拡大手術が難しい場合が多い。放射線治療や同時化学放射線療法のエビデンスも十分でない。一方、子宮頸癌は年間約1万1千人の罹患があるものの、局所進行・再発例の治療法は限られており、QOL低下を伴う局所症状のコントロールは重要なアンメットメディカルニーズである。ASP-1929は抗EGFR抗体であるセツキシマブに光感受性物質IR700を結合した薬剤であり、690nmのレーザー照射と組み合わせることにより、結合した細胞の細胞膜を直接破壊し細胞死を誘導する。このASP-1929を用いた光免疫療法が頭頸部癌領域で保険承認されており、外陰癌・腔癌・子宮頸癌との共通点（扁平上皮癌が多い、体表あるいは比較的体表に近い腔内からレーザー照射が可能など）から、婦人科悪性腫瘍へ応用できるのではないかと考えた。有効性と安全性を医師主導治験によって評価し、婦人科領域への適応拡大を目指す。



渡利 英道  
北海道大学大学院  
医学研究院  
産婦人科学教室 教授

watarih@med.hokudai.ac.jp

<https://researchmap.jp/watarih>

HICARi試験開始後に子宮頸癌に対して保険適用となった薬剤について

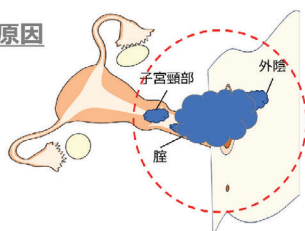
#### 現在の治療方法：有効な治療選択肢がない

- 手術療法：切除可能な場合は適応となるが侵襲が大きく適応となることが少ない。  
放射線治療：放射線未治療部位では推奨。既往照射部位では耐容線量を超え有害事象が増加。  
薬物療法における治療効果は限定的で、各がん種における奏効割合は14%に満たない。
- 外陰癌：3-weekly PTX療法の奏効割合 13.8%（Witteveen, et al. Ann Oncol. 2009.）
  - 腔癌：PLD+CBDCA療法の奏効割合 12%（du Bois, et al. Gynecol Oncol. 2007.）
  - 子宮頸癌：殺細胞性抗腫瘍薬の奏効割合 6.3%（Tewari, et al. N Engl J Med. 2022.）

	EMPOWER-Cervical 1 (Phase 3)	innovaTV 301 (Phase 3)
薬剤	Cemiplimab	Tisotumab Vedotin
Primary endpoint	Overall Survival	Overall Survival
ICI治療歴	0%	28.1%
Objective response rate	16.4% (CR 3.3%, PR 13.2%)	17.8% (CR 2.4%, PR 15.4%)

#### 臨床的問題点：QOLを低下させる原因

- がん性皮膚創傷・潰瘍
- 悪臭を伴う腫瘍分泌物の増多。
  - 性器出血の持続。
  - オピオイドでは制御困難な強い疼痛。



#### 試験全体のデザイン

**レジストリ研究**

- EGFR検査法の固定
- 治験スクリーニングのため、EGFRの発現強度を事前に評価

全国の医療機関に参加を呼びかけ、多施設共同研究として実施

**レジストリ+スクリーニングパート**

外陰癌 腔癌 局所再発子宮頸癌

EGFR 2+以上の発現がみられたのは 94.7% (36/38)

#### レーザー照射のシミュレーション



#### 今後の取り組んでみたいこと

EGFR発現強度と有効性・安全性との関連、レーザー照射を最適化する方法の検討。

#### 研究の意義（解決したい課題）

婦人科領域での実施は世界初。安全性・有効性を評価し、有効な治療選択肢がない患者に新たな光となる治療を提供する。

#### HICARi study（医師主導治験）

##### 局所進行・再発外陰癌・腔癌・子宮頸癌に対する ASP-1929を用いた光免疫療法の安全性・有効性を評価する 単群・非盲検第II相試験

- 目標症例数：16例（2025年末までに6例を登録、治療開始した）  
実施医療機関：北海道大学病院  
登録期間：2024年10月～2027年3月末（予定）  
主要評価項目：局所奏効割合（照射部位に限定した効果を評価）  
副次評価項目：  
有効性：局所の完全奏効割合、奏効割合、無増悪生存期間、全生存期間、患者QOLなど  
安全性：有害事象が認められた被験者の例数及び割合など  
探索的：腫瘍及び腫瘍周囲の正常組織EGFRの発現強度の違いと有効性・安全性の関連など

## 革新的がん医療実用化研究事業

# iPS細胞から作製したキラーT細胞による急性骨髄性白血病治療法の開発

京都大学 医生物学研究所 所長 再生免疫学分野 教授

河本 宏

【COIの開示】  
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業：大塚製薬、日立製作所、リバーセル株式会社

### 概要

急性骨髄性白血病を対象として、iPS細胞から作製したキラーT細胞を用いる細胞療法の実験に向けて準備を行います。WT1抗原に特異的なT細胞レセプター遺伝子をCiRA 由来HLAホモiPS細胞株に導入し、そのiPS細胞を材料にして、フィーダーフリー法でキラーT細胞を作製します。

### キーワード

キラーT細胞、iPS細胞、急性骨髄性白血病

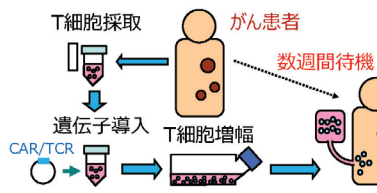
### 研究内容と成果

T細胞を用いたがん免疫療法は、自家の系で行われているため、高価、時間がかかる、品質が不安定、などの課題が残っています（下図上段）。これらの課題を解決するために、私達は多能性幹細胞（ES/iPS細胞）を用いる戦略を進めてきました（下図下段）。まずiPS細胞からがん抗原特異的なT細胞を作製する事に成功し（Cell Stem Cell, 2013）、引き続き高品質なキラーT細胞（細胞傷害性Tリンパ球：CTL）の作製に成功しました（Cancer Research, 2016）。さら

に特定のT細胞レセプター（TCR）遺伝子を導入したiPS細胞からキラーT細胞を作製する方法（TCR-iPS細胞法）を開発しました（iScience, 2020）。なお、上記のキラーT細胞の作製法（PCT/JP2017/015358）と、TCR-iPS細胞法（PCT/JP2015/070623）は、どちらも、日本、米国、欧州、豪州をはじめ、世界各地で特許が成立しており、特に前者は他家再生T細胞療法の基本特許になっていると考えています。

現在、TCR-iPS細胞法で作製したWT1抗原特異的なキラーT細胞を用いて、急性骨髄性白血病を対象にした医師主導治験に向けての準備を京大病院で進めており、病院内CPCでの細胞製造を始めています（下図）。

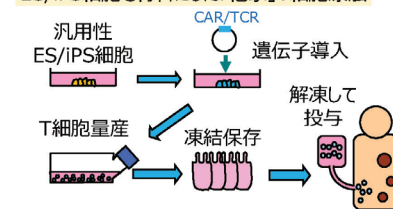
現在行われている「自家」T細胞療法



問題点：

- ・時間がかかる
- ・一回きり
- ・価格が高い
- ・品質がばらつく

ES/iPS細胞を材料にした「他家」T細胞療法



利点：

- ✓ 誰にでも使える
- ✓ すぐに使える
- ✓ 何度でも
- ✓ ローコスト
- ✓ 高品質・均質



研究室HP:

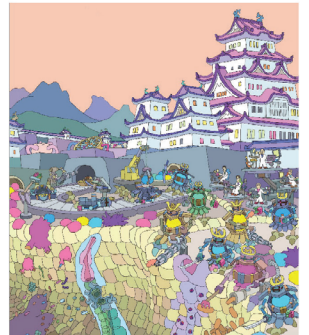


趣味：

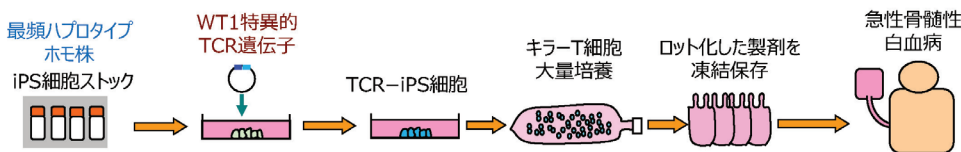
- ・自然探索（主に植物）
  - ・絵やマンガを描くこと
  - ・バンド演奏
- 最近好きなアニメ：
- ・葬送のフリーレン
- 好きなアニメ作家：
- ・庵野秀明
- 好きな映画：
- ・ゴッドファーザー
- 好きな音楽ジャンル：
- ・プログレッシブロック
- 好きなミュージシャン：
- ・フランク・ザッパ
- 今後やりたい事：
- ・ソロキャンプ



Negative Selection (研究者バンド)  
セカンドアルバム (2024年4月リリース)



2025年免疫学会ポスター用イラスト (自作)



### 今後の取り組んでみたいこと

今回紹介した戦略は、白血病で効果が認められれば、同じ細胞をそのままWT1抗原を発現する固形がんに使えようと考えています。また、ウイルス抗原特異的なT細胞レセプターを用いれば、ウイルス感染症の治療用T細胞製剤が作れると考えており、現在、新型コロナウイルス感染症を対象にした医師主導治験に向けて、藤田医科大学で開発を進めています。制御性T細胞を作る研究もしたいです。

### 研究の意義（解決したい課題）

再生T細胞製剤を世に出して、がんやウイルス感染で死ぬ人を減らしたいと思います。ウイルス感染症については、例えば鳥インフル用のT細胞製剤をあらかじめ作って備蓄しておく、という使い方もできるし、未知のウイルスによるアウトブレイクにも迅速に対応できると考えています。

領域・Field名・全ゲノム班名: 革新的がん医療実用化研究事業  
 研開発課題名: ゲノム編集iPS細胞由来神経幹細胞を用いた悪性神経膠腫に対する遺伝子幹細胞療法の実用化開発  
 代表機関: 学校法人慶應義塾  
 研究開発代表者名(ふりがな): 戸田正博 (とだまさひろ)

【COIの開示】  
 本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業: iXgene、住友アーマ

## 概要

悪性神経膠腫(グリオーマ)は、原発性脳腫瘍の15~20%を占め、平均生存期間は15ヶ月に満たない。我々はiPS細胞由来神経幹細胞(neural stem cell: NSC)が腫瘍細胞に対して非常に高い遊走・集積能を持つことを同定し、NSCを自殺遺伝子産物のcellular delivery vehicle (CDV)として用い、bystander効果により腫瘍細胞の細胞死を誘導する方法を考案するに至った。ヒトiPS細胞における自殺遺伝子yCD-UPRTの最適な挿入位置を同定し、ゲノム編集技術を用いる事で、自殺遺伝子の恒常的安定発現を実現した。本研究は治療用NSCの臨床応用・実用化に向けて実施されたものである。

## キーワード

- 悪性神経膠腫
- ゲノム編集
- iPS細胞
- 神経幹細胞

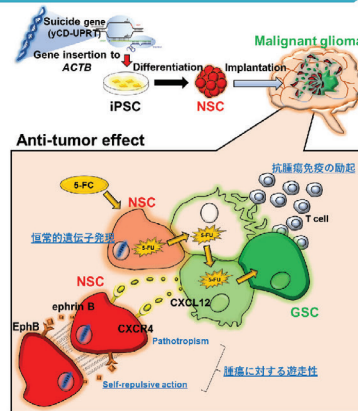


研究開発代表:  
 慶應義塾大学医学部  
 脳神経外科学教授 戸田 正博

発表者:  
 株式会社iXgene  
 代表取締役 水野 篤志  
 amizuno@ixgene.inc  
 Tel: 03-6822-4641  
 〒160-0004東京都新宿区四谷  
 1-14-1  
 www.ixgene.inc

## 研究内容と成果

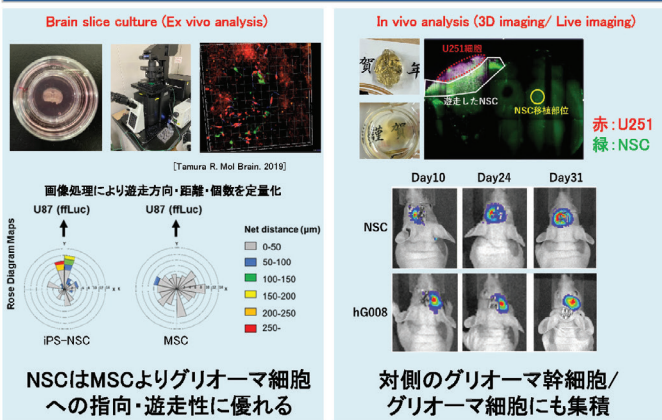
iXgene及び住友ファーマと協力関係の下、CRISPR/Cas3システムによるゲノム編集技術を用いて、臨床用iPS細胞株に自殺遺伝子を挿入した。樹立された治療用iPS細胞株より治療用NSCの製造及び非臨床予備試験を実施した。



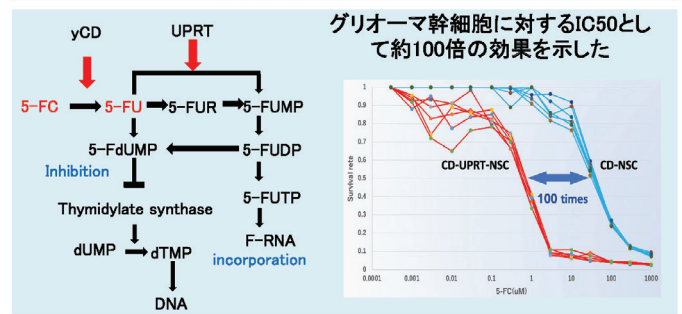
### 研究開発項目

- (1) 臨床用ゲノム編集iPS細胞の製造
- (2) 治療用NSC製造
- (3) 有効性評価(遊走性、抗腫瘍効果、POC)
- (4) 薬物動態試験、安全性試験

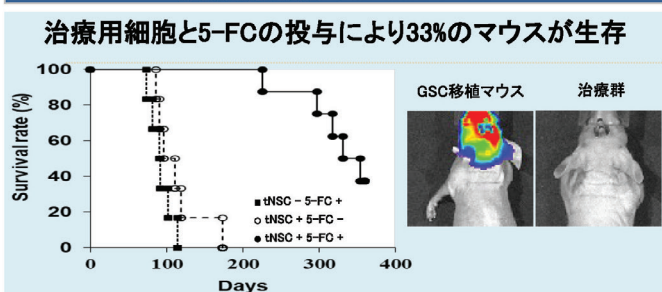
## 神経幹細胞の遊走性



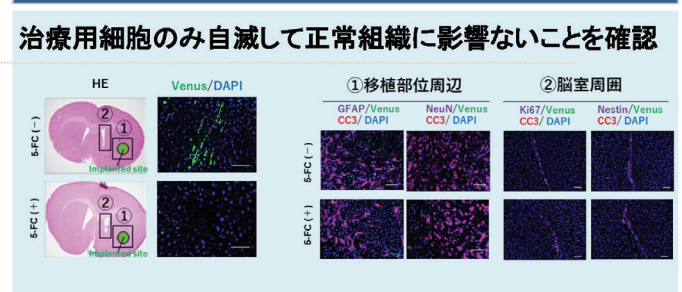
## CD-UPRT融合遺伝子とGSCに対する効果



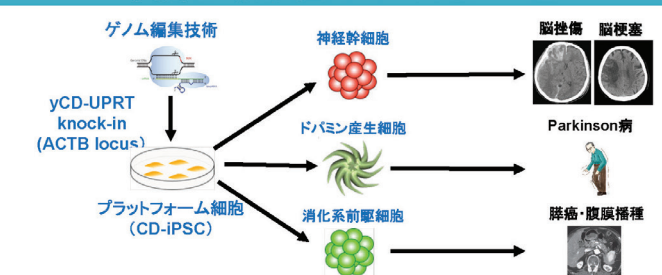
## 治療用細胞のin vivo POC



## 安全性評価



## 今後の取り組みでみたいこと



## 研究の意義(解決したい課題)

- 自殺遺伝子(安全スイッチ)を組み込んだiPS細胞による“制御可能な遺伝子幹細胞療法”の基盤の構築
- 腫瘍指向性をもつ細胞を治療薬デリバリーの“プラットフォーム”として展開する「細胞型DDS(Drug Delivery System)」の創出
- 日本発の技術によるオール国産プロジェクトの展開
- 外傷性脳損傷や脳梗塞などの脳神経障害/治療困難な神経疾患に対する新たな再生医療への応用

領域番号： 3-4 (革新的がん医療実用化研究事業)

【COIの開示】  
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業：タカラバイオ株式会社

## 肝芽腫患者を治癒に導いたTCRの遺伝子導入T細胞療法の非臨床試験

国立がん研究センター

研究開発代表者名 (ふりがな)： 中面哲也 (なかつら てつや)

### 概要

◎ glypican-3 (GPC3)  
- 肝細胞がんの70-80%に高発現  
- 小児肝芽腫や卵巣明細胞がん、肺扁平上皮がんなどでも発現  
- 正常組織ではほぼ発現しない**理想的ながん免疫療法標的抗原**  
- 細胞膜に発現しない、あるいは分泌される場合も多く、その場合はCAR-Tは無効、TCR-Tの優位性。

➢ GPC3由来ペプチドワクチンの臨床研究  
→ 難治性小児肝芽腫で長期無再発生存例  
GPC3ペプチドワクチン投与後10年間無再発で完治したHLA-A\*02:01陽性患者由来検体  
→ 高性能CTLクローンを樹立  
➢ TCR遺伝子導入T細胞の作製  
→ タカラバイオ社との共同研究によりTCR配列を取得  
→ 世界初となるHLA-A2患者用GPC3標的TCR-T細胞療法の有効性の非臨床PoCを取得 ⇒ PCT出願済

本事業では、  
• 1年半後の医師主導治験開始を目指し、  
→ GMP準拠のMCB・レトロウイルスベクター製造、  
→ 遺伝子導入細胞製造、  
→ 非臨床安全性・薬効試験、  
→ コンパニオン診断法の検討、  
→ PMDA相談の実施

難治がんに対する新規治療法開発を推進

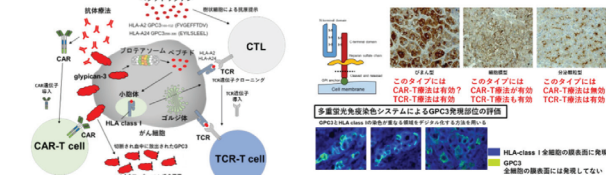
### キーワード

HLA-A2、GPC3、難治性肝芽腫・肝がん、TCR-T細胞療法

### 研究内容と成果

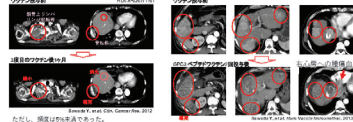
**CAR-TはGPC3が細胞膜に発現していないと効かないが、TCR-TはGPC3が発現していれば効く可能性がある**

GPC3を標的としたTCR-T細胞療法は、まだ世界中で実施例がなく、我々の独壇場である



10年生存率がわずかに15%の難治がんである肝細胞がんを始め、難治性の小児肝芽腫、抗癌剤の効きにくい卵巣明細胞がんや肺扁平上皮がんなどに有効な治療法の開発はアンメット・メディカルニーズであり、HLA-A2は日本人の40%が持つのみならず白人の多くが持つことから汎用性があり、国際展開も可能である。

GPC3由来ペプチドワクチンで治療した進行肝細胞癌の症例



小児難治性肝芽腫に対するペプチドワクチンの奏効とペプチド特異的CTLの獲得

GPC3由来ペプチドワクチンを投与後、無再発の小児がんサイバーのお子さんたち



◆ GPC3ペプチドワクチンで救われた症例-5歳女児 (HLA-A\*02:01) 肝芽腫

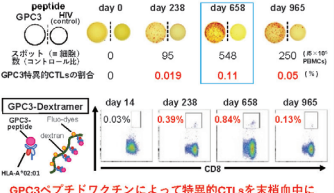


国立がん研究センター  
先端医療開発センター (EPOC)  
免疫療法開発分野 分野長  
連絡先：tnakatsu@east.ncc.go.jp →

昭和42年3月24日生まれ58歳・鹿児島県出身の藤原準人  
でかいことを成し遂げたいと思いながら生きてきた外科医として手術だけでは治らないがんが多いことを痛感して、基礎研究の世界へがん免疫療法研究に 28年従事  
日本がん免疫学会理事  
日本免疫治療学会理事長  
研究室HP:  
<https://www.ncc.go.jp/jp/epoc/division/immunotherapy/kashiwa/index.html> →

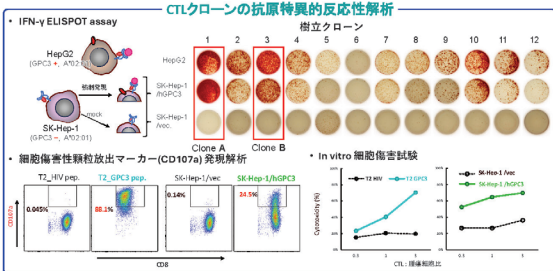
患者末梢血中のCTLクローンの樹立

末梢血中のGPC3ペプチド特異的CTLのモニタリング

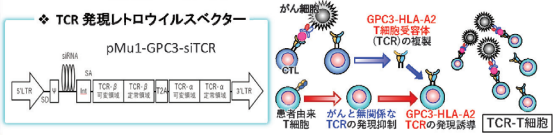


GPC3ペプチドワクチンによって特異的CTLsを末梢血中に誘導することができた

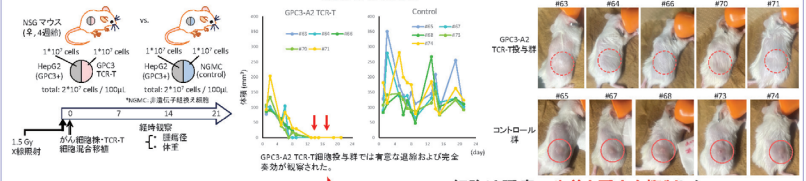
### 樹立CTLクローンのGPC3依存的細胞傷害能の確認



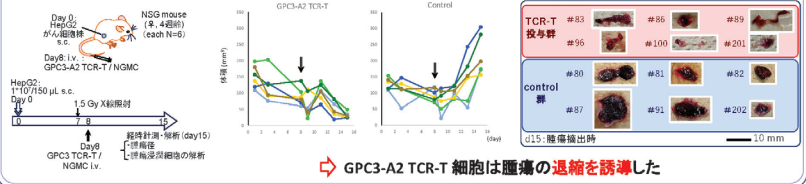
### TCR-T細胞の作製



### 体内細胞傷害解析



### 治療モデル (皮下腫瘍モデル)



### 今後の取り組みでみたいこと

- GPC3に対するCAR-T療法や抗体療法が苦戦している中、まずはこのTCR-T療法が安全で有効であることを1年半後に開始する医師主導治験で証明したい。
- 標的となるペプチドが患者のがん細胞表面のHLA-A2に提示されていることを、微量の生検組織で直接的に証明する**コンパニオン診断法**の開発を実施しており、それが可能になれば、有効性を格段に上げることができると期待している。
- せっかく小児肝芽腫の患者を救ったTCRなので、**希少がんである難治性小児肝がんの患者さんを最初の開発標的**にしたい。この事業の研究費だけでは、年間数例のPhase I試験しかできないので、最初の3例は用量レベル1で成人3例、次の3例は用量レベル1で小児3例、次の3例は用量レベル2で小児3例の最小9例の試験を組みたいと思っている。
- 早期承認を目指すとともに、患者の多い肝細胞がんや肺扁平上皮がんにも展開する。

### 研究の意義 (解決したい課題)

- 本研究で用いるGPC3特異的TCRは、GPC3ペプチドワクチン投与後10年間無再発で根治したHLA-A2陽性難治性肝芽腫患者のPBMCから取得したものであり、有効性の根拠を有するレアなケースである。
- そのTCRを利用した本TCR-T細胞は、GPC3由来ペプチドをHLA-A2に提示するがん細胞に対し高い細胞傷害活性を示し、**in vivo実験においても腫瘍縮小効果が確認**されている。
- 国立がん研究センターとタカラバイオ株式会社との共同で特許出願済みで、まもなく各国移行。PMDAとの事前相談も今年度中に実施予定。
- ◎ GPC3標的TCR-T細胞療法は世界初であり、CAR-Tが苦戦する固形がんに対する新規治療として、難治性小児肝がんや肝細胞がんなどへの応用が期待される。**開発パートナー企業募集中!**

## 領域3-4

# 同種造血幹細胞移植後再発急性骨髄性白血病患者に対する新規CAR-T細胞の開発

代表機関 大阪大学

研究開発代表者名 (ふりがな) : 保仙 直毅 (ほせん なおき)

【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

同種移植後再発急性骨髄性白血病(AML)患者の予後は極めて不良で、CAR-T細胞療法は極めて有望な治療と考えられますが、良い標的抗原がないのが現状です。我々は自作した14,000個の抗AML細胞抗体の中から、多様なHLA-DRB1(白血球の血液型のようなもので人によって型が異なる)のうち約半分の型を認識するKG2032抗体を見出しました。KG2032抗体を元にCAR T細胞を作製すれば、同種移植後に再発したAML患者の正常血液細胞は攻撃せずに、白血病細胞だけを攻撃することができます(下記研究内容4)。そこで、KG2032由来CAR T細胞を作製したところ著明な抗腫瘍効果を示しました。本研究課題ではその医師主導治験実施に向けた準備を進めています。



メールアドレス

[hnaoki@bldon.med.osaka-u.ac.jp](mailto:hnaoki@bldon.med.osaka-u.ac.jp)

研究室の紹介ウェブページ

<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/bldon/>

### キーワード

CAR-T細胞、急性骨髄性白血病、同種造血細胞移植

## 研究内容と成果

#### 1. AMLに対する治療およびCAR-T細胞療法の現状

急性骨髄性白血病(AML)

- 頻度の高い血液がんの一つ
- 多くの患者は化学療法のみでは治らないため、同種造血幹細胞移植を行うが再発による死亡は多い。
- 特に非寛解期の移植では4人に1人しか救えず、新たな治療法が必要

急性リンパ性白血病に対してはCD19 CAR-T細胞療法が有効

AMLに対するCAR-T細胞の開発が期待されている

- 大規模なトランスクリプトーム解析が行われたにもかかわらずAML特異的細胞表面分子は同定できていないため、世界にAMLに対するCAR T細胞は存在せず、開発に成功すれば世界初となる

R1-4 AMED次世代がん研究

- 大量の抗AMLモノクローナル抗体ライブラリーを作製し、それらの中からAML細胞特異的抗体を単離し、
- それらが認識する抗原の特性を詳細に解析することによりAMLに対する新規標的抗原を同定する

#### 2. AML細胞に結合するが正常血液細胞(B細胞以外)に結合しないKG2032の同定

AML細胞株に結合するモノクローナル抗体ライブラリーの作製 (~14,000 clones)

健康人末梢血 (T細胞 B細胞 単球 好中球)

1st screening: 健康人末梢血(B細胞以外)に結合するものを除外 (1078 clones)

2nd screening: 多くのAML症例において患者AML細胞に結合

KG2032

AML: 患者1 患者2 患者3

KG2032

17/32症例がKG2032+

#### 3. KG2032は特定のしかし多彩なHLA-DRB1に結合する

Lentiviral gRNA library

KG2032 Transduction

Cas9-expressing Daudi cells

KG2032の結合を失った細胞をFACSで濃縮

導入されているgRNAをシーケンシング

HLA-DRB1

K562細胞に各HLA-DRB1分子を発現

DRB1\*04:05 07:01 09:01

KG2032-reactive

DRB1\*04:03 13:02 15:02

KG2032-nonreactive

(既存の抗HLA-DRB1抗体)

#### 4. 同種造血幹細胞移植後再発急性骨髄性白血病に対する新規CAR-T細胞療法

同種造血幹細胞移植後の再発AML患者ではKG2032 CAR T細胞はAML細胞特異的に傷害可能

KG2032 CAR T細胞はAML細胞に対して著明な抗腫瘍効果を示す

患者由来 AML細胞 (KG2032反応性)

ドナー由来 (KG2032非反応性)

ドナー由来 AML細胞 (KG2032反応性)

ドナー由来 正常造血細胞 (KG2032非反応性)

傷害する

傷害しない

(Ikeda, S et al. Nat Cancer 6, 595-611, 2025)

#### 5. 研究計画

R1-4次世代がん医療創生研究事業

同種造血幹細胞移植後再発AMLに対する、非GMP POC取得

KG2032 CAR-T細胞療法

特許出願 (特願2022-188561)

R5-7革新的がん医療実用化研究

R5年度

- CARマスターセルバンク/レトロウイルスベクター製造 (外注)
- CAR-T細胞培養最適化(閉鎖系/バッグ培養(Prodigy))
- 規制対応: PMDA事前面談(開発ロードマップの妥当性の確認)

R6年度

- レトロウイルスベクター製造・非臨床試験
- CAR-T細胞の製造・非臨床試験
- 規制対応: PMDA事前面談(品質の規格及び非臨床安全性試験の項目概要)

R7年度

- 規制対応: PMDAの対面助言(品質・安全性および治験プロトコル)
- 医師主導治験の準備: 医師主導治験プロトコル作製。最終的に治験届提出まで。

R8 医師主導治験開始

#### 6. 実施体制

大阪大学 知財管理

大阪大学 共創機構 前川 和彦

大阪大学 研究開発代表者 血液・腫瘍内科学 保仙 直毅

研究全体の統括・非臨床試験 研究全体の統括・非臨床試験 医師主導治験準備 (エフォート 30%)

研究開発分担者 未来医療センター 岡崎 利彦

研究開発分担者 未来医療センター 山岸 義寛

CAR-T細胞製造 薬事戦略相談 医師主導治験準備

大阪大学未来医療センター CPCにてGMP製造

PMDA

### 今後の取り組んでみたいこと

### 研究の意義 (解決したい課題)

- KG2032 CAR T細胞の非移植AML患者/自家 settingへの適応拡大
- さい帯血由来KG2032 CAR NK細胞
- AMLに対するCART細胞療法はまだ世界に承認されたものがないので一番乗りを目指す

領域・Field・全ゲノム班名：Field3

## 研開発課題名：IL-12発現型がん治療用ウイルスを用いた悪性黒色腫に対する革新的ウイルス免疫療法開発

代表機関：国立大学法人信州大学

研究開発代表者名：奥山 隆平（おくやま りゅうへい）

【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

ウイルス免疫療法は、遺伝子改変によりがん細胞特異的に複製するがん治療用ウイルスを用いて腫瘍を破壊し、同時に腫瘍免疫を惹起する治療法です。T-hIL12は、悪性神経膠腫で承認されたG47Δの基本骨格にヒトIL-12遺伝子を組み込んだ第三世代遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型（HSV-1）であり、免疫活性化作用を強化した世界最先端の抗がんウイルスです。現在、悪性黒色腫を対象に医師主導の第I/II相試験を実施しています。第I相では安全性が確認されました。未治療患者を対象にした第II相では、標準治療に上乗せた4回の腫瘍内投与で高い治療効果が観察されており、中間解析で奏効率77.8%と有効性が確実となっています。また、重篤な有害事象も生じていません。本研究は、T-hIL12の製造販売承認を目指し、固形がんの治療成績の大幅な改善を図るものです。

### キーワード

ウイルス療法、遺伝子組換えウイルス、免疫刺激、IL-12

### 研究内容と成果

本研究（第I/II相試験）では、悪性黒色腫を対象としてがん治療用ウイルスT-hIL12（ヒトIL-12発現型第三世代遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型、図1）のFirst-in-human試験を実施し、悪性黒色腫を高い割合で根治可能にする治療法の開発を進めています。T-hIL12は悪性神経膠腫で承認されたG47Δ（一般名：テセルパツレブ）に続く国産の遺伝子組換え抗がんウイルス製品であり、本研究では様々な機能を付加した次世代の抗がんウイルス製品の第一弾として、可及的早期の製造販売承認を目指しています。これまでに第I相で安全性が確認され、第II相に移行し有効性の検討を行なっています。第II相は未治療の悪性黒色腫患者を対象に、標準治療（ニボルマブ）に上乗せしてT-hIL12を投与し、18例を予定します。実質的に治療効果の検証が可能な試験デザインです（図2）。最終投与24週後まで観察を終了した9症例で中間解析を実施したところ、奏効率は77.8%（7/9症例）であり、ニボルマブ単剤での奏効率34.8%（公開されているヒストリカルなデータ、Yamazaki N, et al. Cancer Sci 2017）を大きく上回る良好な結果でした（図3、4）。重篤な有害事象は生じておらず、製造販売承認に向けて開発を進めています。

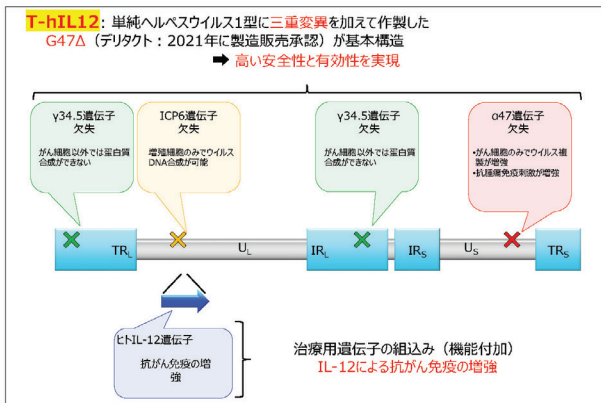


図1：T-hIL12の構造

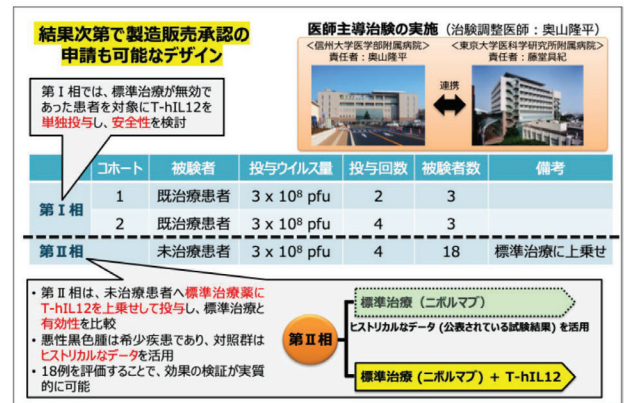


図2：T-hIL12の試験デザイン

Subject No.	Best overall response	Overall survival
T200-01	PR	死亡
T200-02	NE	死亡
T200-03	SD	死亡
T200-04	PR	生存
T200-05	PR	生存
T200-06	PR	生存
T200-07	PR	生存
T200-08	PR	生存
T200-09	PR	生存

図3：T-hIL12の有効性  
（中間解析結果）

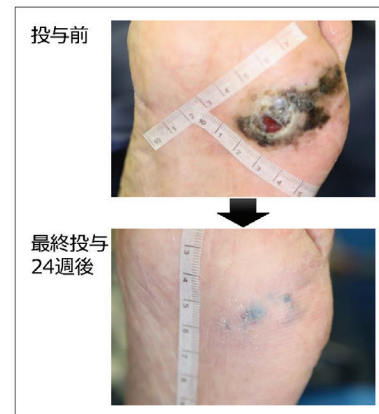


図4：投与例

### 今後の取り組みでみたいこと

T-hIL12の製造販売承認ならびに固形がん全般への適応拡大、更に新規の機能を有する次世代のがん治療用ウイルスの開発を目指しています。

### 研究の意義（解決したい課題）

T-hIL12は固形がんの治療成績の大幅な改善を図る再生医療等製品です。

# （領域3-5）革新的がん治療薬（再生医療等製品）の開発・薬事承認を目指した医師主導治験 成人T細胞性白血病/リンパ腫に対するTax特異的T細胞受容体遺伝子導入免疫細胞療法の医師主導治験

代表機関 学校法人 自治医科大学

研究開発代表者名（ふりがな）： 神田善伸（かんだよしのぶ）

## 概要

難治性造血器腫瘍である成人T細胞性白血病・リンパ腫(ATL)に対して、その原因ウイルスであるヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-I)に由来するTax分子を標的としたT細胞受容体遺伝子導入免疫細胞療法の医師主導治験を遂行する。

## キーワード

成人T細胞性白血病・リンパ腫、HTLV-I、遺伝子導入免疫細胞療法

## 研究内容と成果

ATLの腫瘍細胞は人体に存在しないウイルス抗原を発現しているため、抗原特異的免疫療法に適した腫瘍であると考えられる。これまでに我々はHTLV-Iに由来するTax分子を標的とする細胞傷害性T細胞(CTL)のT細胞受容体遺伝子全長を健常者末梢血単核球に遺伝子導入することによって、強力な抗腫瘍効果が得られることを見いだした。そして、革新的がん医療実用化研究事業において、このTax特異的T細胞受容体遺伝子導入CTL(特許第6692040号)を臨床応用するために、非臨床試験を自治医科大学、三重大学、京都大学との共同研究としてタカラバイオ株式会社の協力を得て実施してきた。今回の研究課題では、医師主導治験を実施する段階へと進めている。医薬品医療機器総合機構との事前面談、対面助言を重ね、2025年10月に自治医科大学治験審査委員会の承認を受けた後、2025年12月に治験届けを提出した。

2026年4月には治験を開始する見込みである。治験実施体制としては自治医科大学附属病院に加えて、人口の多い関東のATL多数診療施設である東京大学医科学研究所附属病院、ATL患者の多い西日本の施設として琉球大学医学部附属病院を加えた合計3施設での多施設共同試験とする。また、医師主導治験において早い段階で望ましい結果が得られた場合には早期の製薬会社等への導出を試みる。



## 今後の取り組みでみたいこと

将来的な奏効改善方法の開発のために、本治験においてTaxの発現と奏効の相関を評価するとともに、Taxの発現を改善する併用薬の開発についても検討する。

## 研究の意義（解決したい課題）

難治性造血器腫瘍であるATLに対して有効な治療法を診療現場に提供する。

## 領域3-5

### 膵臓癌と間質を標的とした次世代型p53遺伝子搭載武装化アデノウイルス製剤の安全性と薬物動態を検証するFirst-in-Human第I相臨床試験

岡山大学

黒田 新士（くろだ しんじ）

#### 概要

本試験では、難治性癌である膵臓癌に対して、我々が開発したp53遺伝子を搭載したがん治療用アデノウイルス製剤OBP-702を超音波内視鏡下に腫瘍内投与し、その安全性を検討します。OBP-702は癌細胞とともに癌微小環境に対しても強力に作用する製剤であり、その治療効果の評価と次フェーズにつながるバイオマーカー探索を併施します。

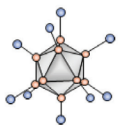
#### キーワード

がん治療用ウイルス、膵臓癌、p53

#### 研究内容と成果

膵臓癌は、近年の診断・治療技術の進展にもかかわらず、いまだ5年生存率が10%程度の難治性癌です。我々は、オンコリスバイオファーマ株式会社との共同で、テロメラーゼ依存的に増殖し治療効果を発揮する抗がんアデノウイルス製剤（テロメライシン）を基本骨格とし、p53遺伝子を搭載したp53搭載テロメライシン（OBP-702）の開発を進めてきました。OBP-702は下記に示すような特徴を持った製剤です。

#### p53搭載腫瘍溶解アデノウイルス製剤（OBP-702）

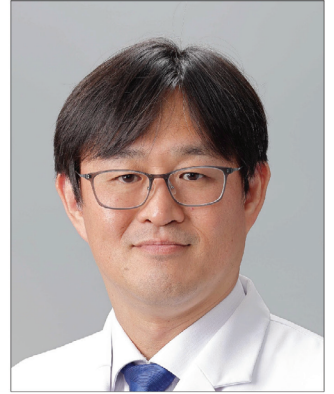


- ▶ 腫瘍選択的な抗腫瘍効果
- ▶ 全身的な抗腫瘍免疫の活性化
- ▶ CAF（間質）に対する治療効果

本試験では、下記に示すFirst-in-Humanの第I相臨床試験を実施します。岡山大学病院と愛媛大学医学部附属病院の2施設において患者への試験薬投与を行い、岡山大学病院とがん研究会がん研究所においてバイオマーカー探索などの探索的研究を行う予定です。2026年度中の試験開始を目指して、現在準備を進めています。

#### First-in-Human第I相臨床試験 3+3デザイン

- 対象：標準化学療法が不応となった膵臓癌
- 介入：OBP-702を超音波内視鏡下に腫瘍内投与
- 主要評価項目：用量制限毒性（DLT）
- 副次評価項目：腫瘍縮小効果、バイオマーカー、他



E-mail:  
shinkuro@okayama-u.ac.jp

岡山大学消化器外科学  
教室ホームページURL:  
<http://www.ges-okayama-u.com/>



#### 今後の取り組みでみたいこと

- ✓ 全身投与可能ながん治療用ウイルス製剤の開発
- ✓ がん治療用ウイルスを用いたがんワクチン療法への展開

#### 研究の意義（解決したい課題）

膵臓癌の予後向上  
膵臓癌を治るがんにする！

[COIの開示]  
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業：J-TEC、セルターゲット・メディカル

## 革新的がん医療実用化研究事業 領域3

### 再発・難治性悪性リンパ腫に対するpiggyBacトランスポゾン法によるCD19キメラ抗原受容体遺伝子改変自己T細胞の安全性及び有効性に関する第1/2相医師主導治験

代表機関：国立大学法人東海国立大学機構・名古屋大学大学院医学系研究科小児科学  
研究開発代表者名（ふりがな）：高橋義行（たかはしよしゆき）

## 概要

再発・化学療法抵抗性の急性リンパ性白血病（ALL）や悪性リンパ腫に対するCD19 CAR-T療法は国内外で承認されているが、ウイルスベクター使用による安全性や高コストが課題である。本事業では、piggyBacトランスポゾン法を用いたCAR-T細胞作製技術の特許を取得し、低コスト化や遺伝子挿入の安全性向上、CAR-T細胞の高い持続性が期待されている。本技術はJ-TECに導入され、CD19 CAR-T細胞（JPCAR019）の治験製品提供体制が確立された。再発・難治性CD19陽性B細胞性悪性リンパ腫を対象とした多施設共同第 I / II 相医師主導治験が開始され、2024年に第1例目が投与された。重篤な有害事象は認められず、部分奏効から完全代謝学的寛解に至り、CAR-T細胞の体内持続も確認されている。さらに、本体制を活用して再発・難治性ALLに対する治験準備が進められ、2025年に治験届が提出された。海外においてもタイ、ベトナム、インドの医療機関と連携し、本技術の海外導出が加速している。

## キーワード

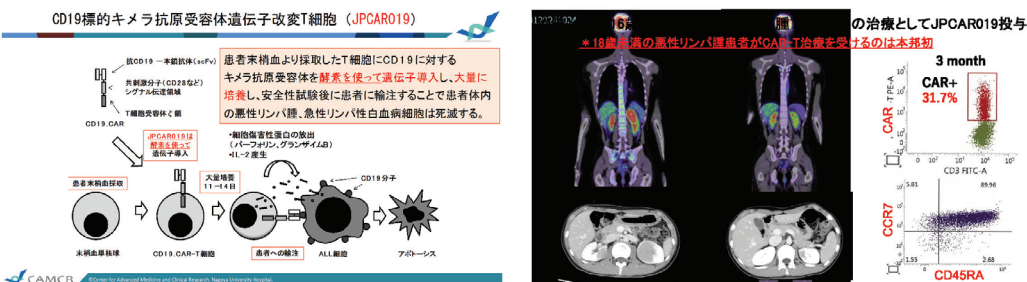
## CAR-T、piggyBac、悪性リンパ腫

## 研究内容と成果

【背景】悪性リンパ腫の再発／難治例に対する有効な治療法は限られている。近年、悪性リンパ腫に対するCD19 CAR-T療法の有効性が示されており、国内外で製剤が承認・販売されている。一方、多くはウイルスベクターを用いており、培養者への感染リスク、遺伝子挿入による発がん性、長期安全性への懸念や、専用設備を要することによる高コスト化が課題である。

一方、代表者らが開発したpiggyBac法CD19 CAR-T細胞は、非ウイルスベクターを用いた遺伝子導入方法を用いるため、ウイルスベクターを用いた場合の培養者への感染リスク、遺伝子挿入による発がん性、長期安全性への懸念や、専用設備を要することによる高コスト化の課題を克服できる可能性がある。また、疲弊マーカーが少なく長期残存に有利な表現型を示す（Barnett et al. Blood. 2016; Morita et al. Mol Ther Methods Clin Dev. 2018）。また、遺伝子挿入部位解析により、piggyBac法はレトロウイルスやレンチウイルスベクター法と比べ、転写開始部位やがん原遺伝子近傍への挿入が少なく、安全性に優れることが示されている（Hamada et al. EBioMedicine. 2018）。

【研究成果】本研究では株式会社ジャパン・ティッシュエンジニアリング（J-TEC）で製造するpiggyBac法CD19 CAR-T製剤であるJPCAR019を用い、悪性リンパ腫に対する第 I / II 相医師主導治験を行うことにより、その安全性と有効性を検証し、同療法のライセンス契約および承認を加速する狙いがある。本研究では、治験製品提供体制および治験実施体制を確立し、治験届を提出し患者組み入れを開始した。1例目の患者として既承認のCAR-T細胞の対象外となっている16歳の患者にCAR-T治療を行い、90日目のPET/CT検査にて部分奏効、180日時点でのPET/CT検査にてComplete Metabolic Response（CMR）が得られた。投与270日で末梢血CD3陽性T細胞の約10%がCAR-T細胞として存在していることも確認し無病生存中であり、この症例における安全性と有効性が示された。



### 【競合研究開発よりも優れているポイント】

- ・JPCAR019は非ウイルスベクターを用いた遺伝子導入方法を用いるため、ウイルスベクターを用いた場合の培養者への感染リスク、遺伝子挿入による発がん性、長期安全性への懸念や、専用設備を要することによる高コスト化の課題を克服できる可能性がある。
- ・JPCAR019は、疲弊マーカーが少なく長期残存に有利な表現型
- ・ウイルスベクター法と比べ、転写開始部位やがん原遺伝子近傍への挿入が少なく、安全性に優れることが示されている。

## 今後の取り組んでみたいこと

本研究開発における医師主導治験については、第 I 相パートを実施中であり、本研究開発期間中に本治験製品の忍容性の確認することを目標とする。

R8年度以降は、第 I 相パートの結果に基づき次相以降における治験継続について、研究開発担当者であるJ-TEC社との連携、あるいは研究開発代表者が既に設立済みの名古屋大学発スタートアップによる資金調達、あるいはAMED事業により、治験の継続あるいは本治験製品の導出について、引き続き薬事承認を目指した治験継続していく。

なお、本治験製品であるJPCAR019については、急性リンパ性白血病を対象とした医師主導治験も実施中であり、臨床的意義のある結果が得られた場合はJ-TEC社により薬事承認申請が行われる予定である。また、海外ではタイのチュラロンコン大学病院への技術供与により、piggyBac法CD19-CAR-T細胞が投与されており、ベトナム、ホーチミン市BTH病院ともMOU、MTAを締結して本治療の海外導出を進めている。

## 研究の意義（解決したい課題）

- ・非ウイルスベクターであるpiggyBac法CD19 CAR-T製剤であるJPCAR019の安全性と有効性を確認する。
- ・日本発の知財に基づき開発されたJPCAR019を国内企業により国内外に普及する



発表者のメールアドレス：  
[yoshiyuki.takahashi@nagoya-u.jp](mailto:yoshiyuki.takahashi@nagoya-u.jp)

名古屋大学小児科紹介Webページ：  
<https://nagoya-u-ped.jp/>

座右の銘：「ピンチはチャンス」  
スローガン：「小児医療の未来を、その笑顔のために」  
尊敬する人：大谷翔平  
好きな旅行先：猿田彦神社

【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A-SEEDS

## 領域3-5

### CD116 陽性急性骨髄性白血病および若年性骨髄単球性白血病を対象とする非ウイルス遺伝子改変GMR CAR-T 細胞のFIH 医師主導治験

代表機関 国立大学法人 信州大学

研究開発代表者名（ふりがな）：中沢 洋三（なかざわようぞう）



中沢洋三  
[yxnakaza@shinshu-u.ac.jp](mailto:yxnakaza@shinshu-u.ac.jp)  
 信州大学医学部小児医学教室  
<https://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/childair/i-shoni/>  
 (株) A-SEEDS:  
<https://www.a-seeds.co.jp/>

## 概要

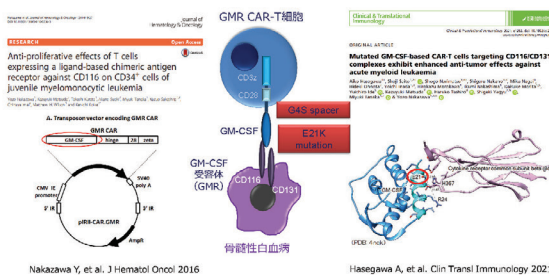
急性骨髄性白血病や若年性骨髄単球性白血病などの難治性骨髄系腫瘍に対して、キメラ抗原受容体T細胞（CAR-T）の臨床開発が期待されている。しかし、骨髄系腫瘍ではCAR-Tの標的抗原が正常骨髄系細胞と重複するため、治療効果が不十分であったり、高度な血液毒性が出現したりするなど、十分な臨床成果は得られていない。研究開発代表者は、独自の非ウイルス遺伝子改変技術（piggyBac法）を用い、世界で初めてGM-CSF受容体（GMR）を標的とした、効果と安全性に優れたリガンド型GMR CAR-Tを開発した。本事業では、再発・治療不応性の骨髄系腫瘍を対象に、GMR CAR-Tのfirst-in-human医師主導治験を信州大学病院で実施している。なお、治験製品であるGMR CAR-Tは、信州大学の細胞調製室（CPC）で製造されている。

## キーワード

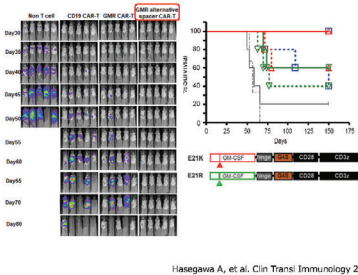
急性骨髄性白血病、GMR-CAR T細胞、非ウイルス遺伝子改変技術piggyBac法

## 研究内容と成果

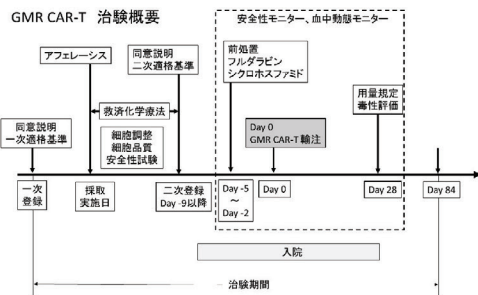
### 1. GMRを標的とする世界初のリガンド型CAR-T



### 2. AMLマウスモデルで150日間の無再発生存を達成



### 3. 第1相（first-in-human）医師主導治験の概要



### 4. 製造・品質試験から治験まで信州大学ワンストップのアカデミア創薬



治験デザイン：単施設非盲検漸増試験  
 目的：CD116陽性骨髄系腫瘍患者を対象として、非ウイルス遺伝子改変自家GMR CART細胞を単回静脈内投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討する  
 対象：CD116陽性AML及びJMML患者のうち、寛解導入不能例もしくは移植後再発例  
 主要評価項目：本治験製品投与後28日間間の安全性及び有害事象  
 副次的評価項目：CAR-T細胞の有効性、他

### 5. 成果

- コホート1（成人・低用量）において、安全性と有効性に関する有望なデータが蓄積されつつある。
- R8年度にコホート2（小児・低用量）とコホート3（高用量）を同時開始予定。

## 今後の取り組みでみたいこと

本事業で実施中の医師主導治験P1終了後、後継の企業治験P2に速やかに繋げる。

## 研究の意義（解決したい課題）

未だ世界で承認製品のないAMLにおいて、日本発のオリジナルCAR-Tの薬事承認を目指し、世界に展開する。

【COIの開示】  
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業：T Cell Nouveau社

## 新たながん治療薬（再生医療等製品）の開発・薬事承認を目指した医師主導治験・Field 3-5 小児・AYA世代のGD2陽性難治性固形がんに対する機能強化型CAR-T 第I相医師主導治験

代表機関 三重大学 研究開発代表者名（ふりがな）：藤原 弘（ふじわらひろし）

### 概要

固形がんに対するCAR-T療法開発を阻害している大きな要因である免疫抑制性腫瘍微小環境（TME）に起因する様々な機序を介したCAR-T機能抑制の解決を目指して、共刺激分子glucocorticoid-induced TNF receptor-related protein（GITR）- ligand（GITRL）シグナルに注目した。Disialoganglioside（GD2）特異的CAR遺伝子を新たに開発して、自家CAR-T細胞製剤（MU-G2GL01）を用いるGD2陽性難治性固形がんに対する多施設共同第I相医師主導治験を進めている。



### キーワード

GD2、CAR-T、小児・AYA、難治性固形がん

### 研究内容と成果

#### 研究の背景

幾つかの難治性血液がん治療に劇的な変革をもたらしたCAR-T療法だが、固形がんに対するCAR-T療法開発は総じて成功していない。その主な要因として以下が知られている。

- 1) 腫瘍特異性が高くCAR-Tに適した標的抗原が極めて少数である。
- 2) 固形がん特有の免疫抑制性腫瘍微小環境（TME）に起因する複数の要因によるCAR-T機能抑制；抗腫瘍活性およびその持続性（persistence）の抑制。

#### 研究の成果

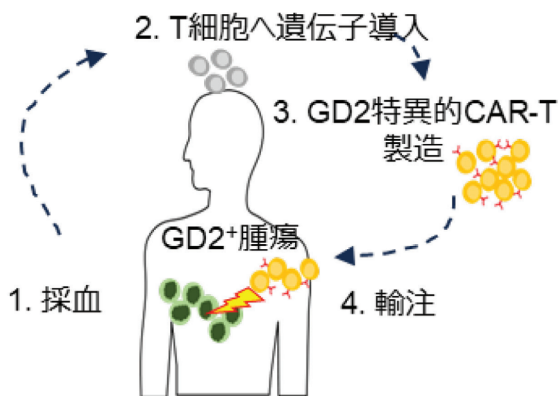
- 1) CAR-Tの細胞外ドメインに複数の固形がんを網羅する臨床的有用性が示された治療標的であるGD2を採用した。
- 2) 細胞内ドメインにGITRLを組み込んだCAR遺伝子を新たに開発した。結果、CAR-T細胞の抗腫瘍活性が向上した。  
【機序】① CAR-T由来GITRLにより複数の機序を介してCAR-T自身の活性化とpersistenceの向上が得られた。  
② 同時にCAR-T由来のGITRLは、TME中でホストの抗腫瘍免疫能を複数の機序を介して向上させた。
- 3) 同CAR-T細胞（MU-G2GL01）を用いた第I相医師主導治験を開始した。

● 代表研究者E-mail;  
[rieyunahiroshi@med.mie-u.ac.jp](mailto:rieyunahiroshi@med.mie-u.ac.jp)

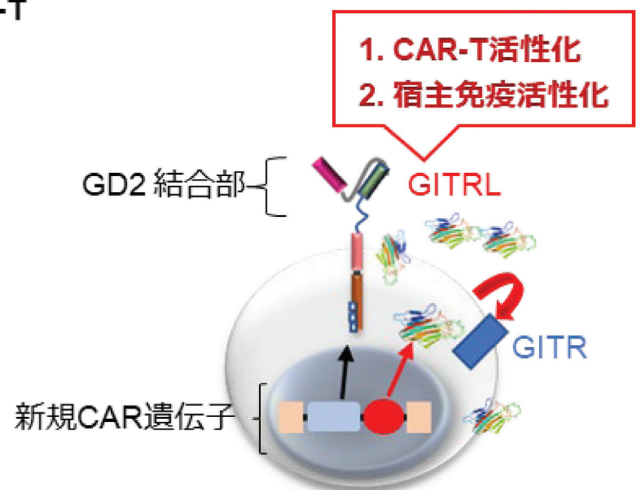
● 研究室URL;  
<http://www.shikuken.jp/>

#### 【1】コンセプト

#### GD2陽性難治性固形がんに対する機能強化型CAR-T 第I相医師主導治験



#### 【2】MU-G2GL01細胞のイメージ



#### 今後の取り組みでみたいこと

細胞外ドメインの種類や機能的レパートアを広げることに加えて、遺伝子改変免疫細胞レパートアも広げて、難治性固形がんに対する多彩なoff-the-shelf化CAR-Tを作製して、その汎用性を広げること。

#### 研究の意義（解決したい課題）

固形がんに対するCAR-T開発が抱える問題点、特に腫瘍微小環境に関連したCAR-T機能抑制という課題の解決に繋がる。

## 領域3-5

### EPHB4受容体高発現悪性固形腫瘍を対象とした非ウイルス遺伝子改変CAR-T細胞療法の第一相医師主導治験

代表機関 国立大学法人 信州大学

研究開発代表者名：柳生 茂希（やぎゅう しげき）

【COIの開示】  
本課題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業：(株) A-SEEDS



Contact information:

柳生茂希:  
shigeky@shinshu-u.ac.jp  
<https://researchmap.jp/shigekiyagyu>  
(株) A-SEEDS:  
<https://www.a-seeds.co.jp/>

## 概要

非ウイルス遺伝子改変EPHB4特異的CAR-T細胞（EPHB4 CAR-T; AP8901）は、患者末梢血単核球をピギーバックトランスポゾン法で遺伝子改変して製造され、EPHB4陽性腫瘍に対して強い抗腫瘍効果を示す上に、ステムセルメモリー型T細胞が豊富で免疫疲弊が少ないという特性を示す。また、EPHB4陽性腫瘍のみならずEPHA2陽性腫瘍にも交差反応性を示すよう設計されており、固形腫瘍における抗原不均一性の克服と持続的な抗腫瘍効果が期待される。

本事業では、AMED支援のもと、AP8901の構造および製造工程の最適化、非臨床安全性試験、品質評価を実施し、令和5年より、信州大学医学部附属病院先端細胞治療センターを治験製品製造施設、国立がん研究センター東病院を治験実施施設として、ユイング肉腫およびEPHB4陽性悪性固形腫瘍を対象とした第1相医師主導治験を開始した。現在、(株) A-SEEDSと連携し、固形腫瘍CAR-T療法の実用化と国際展開を目指している。

## キーワード

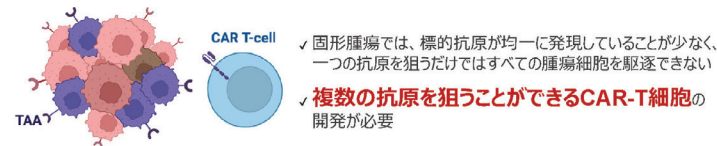
CAR-T細胞療法、ピギーバックトランスポゾン、EPHB4、固形腫瘍

## 研究内容と成果

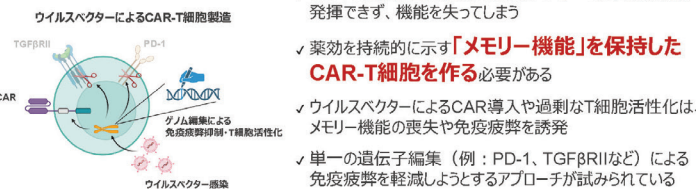
### ピギーバックトランスポゾン（PB）法によるメモリー型CAR-T細胞の開発

#### 1. 固形腫瘍に対するCAR-T細胞開発の課題

##### 1) 腫瘍組織での抗原発現の多様性

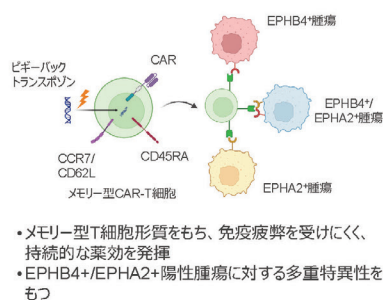


##### 2) 免疫疲弊による薬効低下

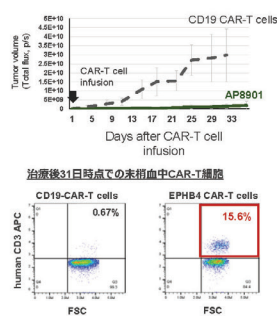


#### 3. EPHB4 CAR-T細胞は持続的な抗腫瘍効果を示す

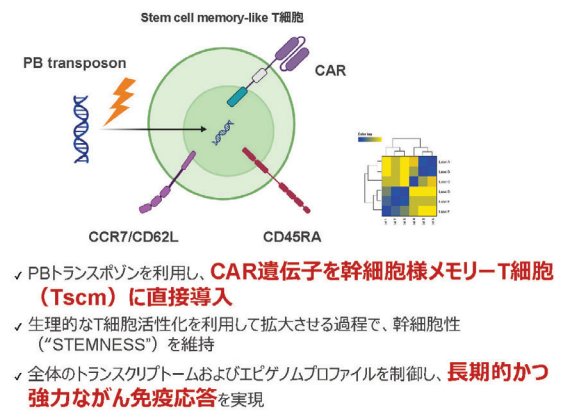
##### 1) PB EPHB4 CAR-T細胞（AP8901）の特徴



##### 2) in vivo薬効試験でも持続的な抗腫瘍効果と生存延長を示す



#### 2. PB法による幹細胞性を維持したCAR-T細胞



#### 4. 第1相医師主導治験の概要

##### EPHB4陽性悪性固形腫瘍に対する第1相医師主導治験 (CARTIEr試験)

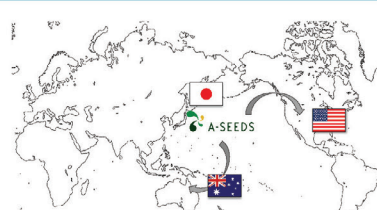
- ✓ 治験デザイン：単施設非盲検漸増試験
- ✓ 対象：EPHB4陽性悪性固形がん患者のうち標準治療に不応の患者
- 対象候補：がん細胞の腫瘍膜にEPHB4の発現が高率に発現していることを確認している悪性腫瘍（肝細胞がん、膵がん、肝内胆管がん、転移性肝がん（大腸がん）、中咽頭がん（HPV(-)）、下咽頭がん、口腔がん（舌以外）、肺小細胞がん、肺腺がん、肺扁平上皮がん、胃がん、大腸がん、食道がん、乳がん、卵巣がん、子宮がん、尿路上皮がん、ユイング肉腫で、EPHB4高発現を確認している）。
- ✓ 治験製品：AP8901
- ✓ 主要評価項目：投与後28日間の安全性及び有害事象
- ✓ 副次的評価項目：CAR-T細胞の有効性、他5項目
- ✓ 治験製品製造施設：信州大学 先端細胞治療センター
- ✓ 治験実施施設：国立がん研究センター東病院
- ✓ 製造施設・治験実施施設間のサプライチェーンを構築

## 今後の取り組み



### CARTIEr trial (~2027)

- AMED支援による非臨床試験とFIH試験
- 希少がんを対象とした早期臨床POC
- アカデミアCPCを用いた製造工程開発
- 大学発スタートアップとの協業と事業化



### 海外での技術実証と薬事承認に向けて

- 国際薬事規制対応の製造法構築
- 豪州での治験実施と有効性、安全性の評価
- 治験製品製造のためのサプライチェーン構築
- 製造方法の改良による量産体制構築

## 研究の意義（解決したい課題）

- 固形腫瘍に対するCAR-T細胞療法のブレークスルーを創出し、難治性腫瘍に新たな治療選択肢を提示する
- アカデミア発バイオテックと連携し、日本発・非ウイルスCAR-Tの開発から臨床実装までをつなぐ一貫型エコシステムを構築する
- 国内発の細胞療法を国際承認・事業化へと展開し、グローバルに通用する研究開発モデルを確立する

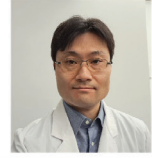
## Field 3

# T細胞性腫瘍に対するCAR-T細胞療法の医師主導治験

国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野  
渡邊 慶介 (わたなべ けいすけ)

### 概要

T細胞腫瘍を標的としたCAR-T細胞開発の大きな障壁である①T細胞同士討ち、②tonic signaling (CAR暴走)によるT細胞疲弊、③製品への腫瘍細胞混入と腫瘍化の3点を打破する高機能抗CCR4CAR-T細胞 (ARC0707)を樹立、T細胞腫瘍株ゼノグラフトモデルにて100%の根治を含む高い抗腫瘍効果を確認した。これまでの開発で、同CAR-T細胞のGMP製造準備、非臨床安全性試験、治験プロトコル策定を完了し、国立がん研究センター東病院での再発・難治CCR4陽性T細胞腫瘍を対象とした第I相医師主導治験を計画している。移植療法に次ぐT細胞腫瘍根治法として本CAR-T細胞の実用化を目指す。



研究代表者リサーチマップ  
([https://researchmap.jp/WATANABE\\_Keisuke](https://researchmap.jp/WATANABE_Keisuke))



国立がん研究センター 腫瘍免疫研究分野  
([https://www.ncc.go.jp/jp/ri/division/cancer\\_immunology/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/ri/division/cancer_immunology/index.html))



ARC Therapies株式会社:  
<https://arctherapies.inc/>

### キーワード

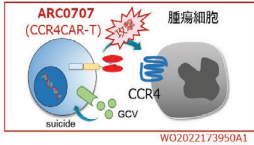
CAR-T細胞、T細胞腫瘍、医師主導治験

### 研究内容と成果

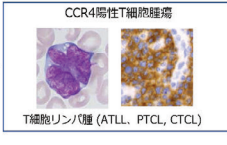
#### 【研究の背景】

- 標準治療に不応で予後不良である成人T細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) などT細胞腫瘍に高発現するCCR4を標的とした自殺遺伝子付加抗CCR4CAR-T細胞 (ARC0707)を開発した。

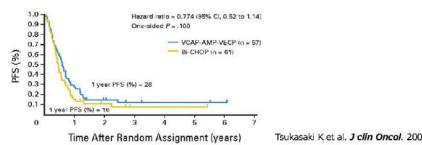
開発品: 自殺遺伝子付加抗CCR4CAR-T細胞



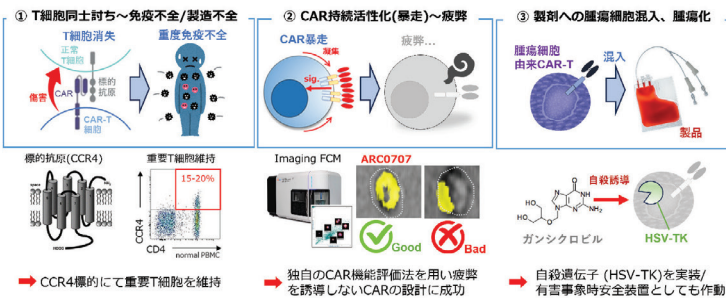
適応症: 再発/難治CCR4陽性T細胞腫瘍



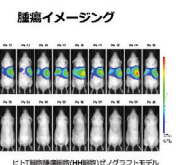
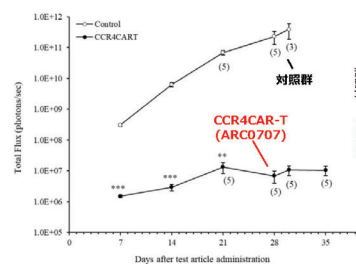
T細胞腫瘍 (ATLL)は化学療法での根治は困難



- 本CCR4CAR-T細胞製品は、T細胞腫瘍に対するCAR-T細胞開発の障壁となっていた①T細胞同士討ち、②CAR持続活性化(暴走)、③製剤への腫瘍細胞混入/腫瘍化等を独自の技術で克服し、T細胞腫瘍に治癒をもち得るfirst-in-class CAR-T細胞製品である。



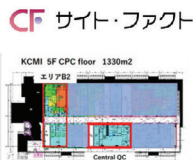
#### 薬効薬理試験・腫瘍量 (BLI)



#### 【研究計画】

- 神戸サイト・ファクト社にてGMP CAR-T細胞製造、国立がん研究センター東病院にて第I相医師主導治験を計画、2030年度承認目標。

治験品(CAR-T細胞)製造: サイト・ファクト社



治験実施施設: 国立がん研究センター東病院



国立がん研究センター  
東病院  
National Cancer Center Hospital

治験課題: CCR4陽性T細胞腫瘍を対象としたCCR4CAR-T細胞療法の安全性、忍容性および薬物動態を検討する第I相臨床試験  
対象疾患: 再発・難治 CCR4陽性T細胞腫瘍 (ATLL, CTCL, PTCL)  
主要評価項目: 安全性 (DLTを含む有害事象発生頻度)と薬物動態  
副次評価項目: 奏効率 (抗腫瘍効果・生存・無増悪生存率)  
治験期間: 2025年度Q4から1.5-2.5年間 (DLT発生状況による)

#### 【展開】

- 現在、国立がん研究センター発認定ベンチャー企業 (ARC Therapies社)と共同開発中、実施権許諾済み。本製品の承認、上市を実現し、本邦の再生医療等製品におけるベンチャー創薬成功の先駆けに。

### 今後の取り組みでみたいこと

- 本製品の海外治験の実施、グローバル展開
- 自施設CAR-T細胞製造拠点確立

### 研究の意義 (解決したい課題)

- 世界初のT細胞腫瘍に対するCAR-T細胞の実用化
- 造血幹細胞移植に次ぐ、ATLL根治法となり得る

COI開示 (代表者 渡邊 慶介): ARC Therapies 株式会社 (共同設立者、未公開株保有、関連特許)