

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業  
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名：

(日本語) 肉腫への革新的医薬実用化を目指した独自開発の増殖制御型アデノウイルスの医師主導治験  
(英語) The investigator-initiated GCP-clinical trial of the originally developed conditionally replicating adenovirus towards an approval as an innovative medicine for treating sarcoma

研究開発担当者所属 役職 氏名：

(日本語)

国立大学法人鹿児島大学 学術研究院医歯学域医学系 遺伝子治療・再生医学分野 教授 小賤 健一郎  
(英語)

Kagoshima University Research and Education Assembly Medical and Dental Sciences Area Research Field in Medicine and Health Sciences. Professor, Ken-ichiro Kosai

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

①分担研究開発課題名：

(日本語) 治験の実施

(英語) Practice of clinical trial

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語)

国立大学法人鹿児島大学 学術研究院医歯学域医学系 教授 小宮 節朗

国立大学法人鹿児島大学 学術研究院医歯学域医学系 准教授 永野 聡

国立大学法人鹿児島大学 学術研究院医歯学域医学系 助教 伊地知 暢広

(英語)

Kagoshima University Research and Education Assembly Medical and Dental Sciences Area Research Field in Medicine and Health Sciences. Professor, Setsuro Komiya.

Kagoshima University Research and Education Assembly Medical and Dental Sciences Area Research Field in

Medicine and Health Sciences. Associate Professor, Satoshi Nagano.

Kagoshima University Research and Education Assembly Medical and Dental Sciences Area Research Field in  
Medicine and Health Sciences. Assistant Professor, Nobuhiro Ijichi

② 分担研究開発課題名：

(日本語) 治験薬と CRC の管理

(英語) Management of GMP drug and CRC

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語)

鹿児島大学病院 教授 武田 泰生

鹿児島大学病院 治験薬管理主任 二川 俊隆

(英語)

Kagoshima University Hospital. Professor, Yasuo Takeda.

Kagoshima University Hospital. Assistant Manager, Toshitaka Futagawa

③ 分担研究開発課題名：

(日本語) 治験の患者検体の検査

(英語) Laboratory examination

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語)

国立大学法人鹿児島大学 学術研究院医歯学域医学系 教授 橋口 照人

国立大学法人鹿児島大学 学術研究院医歯学域医学系 准教授 山口 宗一

(英語)

Kagoshima University Research and Education Assembly Medical and Dental Sciences Area Research Field in  
Medicine and Health Sciences. Professor, Teruto Hashiguchi

Kagoshima University Research and Education Assembly Medical and Dental Sciences Area Research Field in  
Medicine and Health Sciences. Associate Professor, Munekazu Yamakuchi

④ 分担研究開発課題名：

(日本語) 治験体制整備・事務・実用化の支援

(英語) Support for organization of clinical trial, affairs and practical application

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語)

国立大学法人京都大学 医学部附属病院 臨床研究総合センター 副センター長 清水 章

国立大学法人京都大学 医学部附属病院・臨床研究総合センター 助教 角 栄里子

国立大学法人京都大学 医学部附属病院・臨床研究総合センター 特任教授 高谷宗男

(英語)

Institute for Advancement of Clinical and Translational Science Kyoto University Hospital. Vice-Director, Akira Shimizu.

Institute for Advancement of Clinical and Translational Science Kyoto University Hospital. Assistant Professor,

Eriko Sumi.

Institute for Advancement of Clinical and Translational Science Kyoto University Hospital. Professor, Muneo Takatani.

## II. 成果の概要（総括研究報告）

（和文）

### 1. 治験用製剤の試験と製造

- 当初の計画通り製剤の安定性試験を継続実施した。
- さらに製剤の追加製造と品質試験を行った。

### 2. カルタヘナ対応：

- 前年度までに終了しており、今年度対応事項はなかった。

### 3. 医師主導治験第一相

- 本年度前半に治験体制を慎重に整え、昨年度末に提出した治験届けに従い、標準治療が適応とならない悪性骨軟部腫瘍（原発性ならびに転移性）の患者さんへ、First in humanの医師主導治験を開始した。最初の患者さんは、治験開始後より半年以上にわたり慎重に安全性と治療効果を評価し、良好な結果が得られている。モニタリング・監査業務、データマネジメント業務や統計解析業務等も、受託専門業者(CRO)により適切に行っている。
- 当初のIRB承認と治験届出での対象患者は成人に限定していた。しかし治験対象の悪性骨軟部腫瘍は10代が好発であることから、一例目の結果も含めて慎重討議を行い、10才以上の患者も治験対象に含めることにした。学内のIRB承認を得て、2017年1月26日に治験変更届けをPMDAに提出し、10歳以上の患者さんに治験を行えるようにした。

### 4. 実用化対策

- 技術導出に関係する複数の企業と、実用化に関する交渉をしてきた。来年度も継続して企業連携の活動を行い、本事業終了後の第Ⅱ相試験の計画と将来の実用化も含めて、企業選定していく。

(英文)

1. Test and additional manufacture of GMP drug

- In accordance with the original plan, stability test of GMP drug was performed.
- An additional manufacture and the test of GMP drug were performed.

2. Cartagena Biosafety

- This was completed last year.

3. The investigator-initiated GCP phase I clinical trial

- In early period of this fiscal year, all the systems for the clinical trial were carefully checked and organized. In accordance with the IND that was submitted at the end of the last fiscal year, the investigator-initiated GCP first-in-human clinical trial for treating the primary or metastatic tumor consisting of intractable bone and soft tissue sarcoma was started. The safety and efficacy in the first patient were carefully estimated over six months and the good outcome was found. The monitoring and the audit, the data management and the statistical analysis were properly done by the contract research organization (CRO).
- The target on the initial IRB approval and the IND submission was only the adult patient. Because many of the patients with the bone and soft tissue sarcoma were adolescent teenagers, careful discussions, including analyses of the results in the first patient, were done. We finally decided to include the patients who are older than 9 years old. After the IRB approval, the application for the modified clinical protocol was submitted to PMDA on January 26, 2017.

4. Practical application

- The communications and the discussions were done with several companies relating to the practical application of this drug. We will continue to do this activity and determine to the best company by planning the phase II clinical trial and considering the future practical application.

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 3 件、国際誌 3 件）

##### （国内誌 3 件）

1. 三井 薫, 小賤健一郎 : 第 1 章 iPS 細胞作製・培養時における細胞のがん化メカニズムと検出・評価（第 5 節 ウイルスを用いたがん化細胞(腫瘍化原因細胞)の除去技術の開発)「iPS 細胞の安全・高品質な作製技術」(技術情報協会編) 38-45, 2016
2. 三井 薫, 小賤健一郎: 「多能性幹細胞の腫瘍化原因細胞をがん特異的制限増殖型アデノウイルスにより特異的に除去する新技術」 *BIOINDUSTRY*. 33(2),11-18,2016
3. 小賤健一郎: 「多因子増殖制御型アデノウイルスの開発と実用化の展望: 独自開発の技術を本邦発の革新医薬へ」 *実験医学*. 34 (1), 19-25, 2016

##### （国際誌 3 件）

1. Mitsui K, Ide K, Takahashi T, Kosai K; Viral Vector-Based Innovative Approaches to Directly Abolishing Tumorigenic Pluripotent Stem Cells for Safer Regenerative Medicine. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 5: 51-58, 2017
2. Miyazaki Y, Matsubara S, Qiang Ding, Tsukasa K, Yoshimitsu M, Kosai K, Takao S.: Efficient elimination of pancreatic cancer stem cells by Hedgehog/GLI inhibitor GANT61 in combination with mTOR inhibition. *Molecular Cancer*. 2016.
3. Saitoh Y, Setoguchi T, Nagata M, Tsuru A, Nakamura S, Nagano S, Ishidou Y, Nagao-Kitamoto H, Yokouchi M, Maeda S, Tanimoto A, Furukawa T, Komiya S. Combination of Hedgehog inhibitors and standard anticancer agents synergistically prevent osteosarcoma growth. *Int J Oncol*. 48(1):235-42, 2016

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Shiori Waki, Hisashi Sahara, Kaoru Mitsui, Mitsuhiro Sekijima, Takahiro Murokawa, Takehiro Iwanaga, Yurika Ichinari, Kenichiro Kosai, Kazuhiko Yamada : Efficacious combination of substrate and medium for feeder-free culture of naïve porcine iPS. (国際・ポスター) The 26th International Congress of The Transplantation Society, August 18-August 23 2016, (Hong Kong)
2. Ken-ichiro Kosai, Kanako Ide, Kaoru Mitsui : AN EFFICIENT CONSTRUCTION OF LENTIVIRAL VECTORS THAT IDENTIFY AND ELIMINATE TUMORIGENIC CELLS DERIVED FROM PLURIPOTENT STEM CELLS. (国際・ポスター) ISSCR 2016 ANNUAL MEETING, June 22-June 25,2016 (San Francisco,USA)
3. Kaoru Mitsui, Kanako Ide, Ken-ichiro Kosai : A NOVEL METHOD USING CONDITIONALLY REPLICATING ADENOVIRUS FOR SPECIFICALLY KILLING TUMORIGENIC CELLS DERIVED FROM PLURIPOTENT STEM CELLS. (国際・ポスター) ISSCR 2016 ANNUAL MEETING, June 22-June 25,2016 (San Francisco,USA)
4. Ide K, Mitsui K, Kosai K: An Efficient Construction of Lentiviral Vectors That Identify and Eliminate Tumorigenic Cells in Pluripotent Stem Cells. (国際・ポスター) The American Society of Gene Therapy's 19th Annual Meeting, May 4-May 7, 2016 (Washington DC, USA)
5. 三井 薫, 井手 佳菜子, 小賤 健一郎 : 独自開発の増殖制御型アデノウイルスベクターによる新たな多能性幹細胞の腫瘍化阻止技術の開発. (国内・口頭) 第 122 回日本解剖学会総会全国学術集会 2017 年 3 月 28-30 日 (長崎)
6. 小賤 健一郎, 三井 薫, 井手 佳菜子, 伊地知 暢広, 入江 理恵 : 遺伝子治療、再生医療の独自開発技術の臨床応用と発生学への展望. (国内・口頭) 第 122 回日本解剖学会総会全国学術集会 2017 年 3 月 28-30 日 (長崎)
7. 井手 佳菜子, 三井 薫, 小賤 健一郎 : 多能性幹細胞の腫瘍化阻止のための新規レンチウイルスベクター技術の開発. (国内・口頭) 第 122 回日本解剖学会総会全国学術集会 2017 年 3 月 28-30 日 (長崎)

8. 伊地知 暢広、田上 聖徳、小賤 健一郎. 独自開発の多因子制御によるがん特異的増殖型アデノウイルスの肝癌幹細胞への革新的治療作用 O-28-1. (国内・シンポジウム) 第 16 回日本再生医療学会、2017 年 3 月 7-9 日 (宮城)
9. 井手 佳菜子、三井 薫、小賤 健一郎. 多能性幹細胞の腫瘍化細胞を同定・殺傷する新規レンチウイルスベクターの効率的作製法の開発. (国内・シンポジウム) 第 16 回日本再生医療学会、2017 年 3 月 7-9 日 (宮城)
10. 三井 薫、井手 佳菜子、小賤 健一郎: 独自開発の多因子制御増殖型アデノウイルスによる多能性幹細胞の腫瘍化阻止の新技術～心筋分化系での検討. (国内・口頭) 第 16 回日本再生医療学会総会、2017 年 3 月 7-9 日 (宮城)
11. 小賤 健一郎. 多因子増殖制御型アデノウイルス (m-CRA) による腫瘍溶解・免疫/遺伝子ウイルス治療への開発. (国内・シンポジウム) 第 16 回日本再生医療学会、2017 年 3 月 7-9 日 (宮城)
12. 小賤 健一郎. 癌への多因子増殖制御型アデノウイルス (m-CRA) の医師主導治験と免疫遺伝子ウイルス治療への展望. (国内・シンポジウム) 第 14 回日本免疫治療学研究会学術集会、2017 年 2 月 11 日 (東京)
13. 三井 薫、井手 佳菜子、小賤 健一郎: 多能性幹細胞による再生医療の腫瘍化を根絶する新戦略: 腫瘍化原因細胞を直接標的治療する独自ウイルスベクター技術の開発. (国内・口頭) 第 1 回 日本遺伝子治療学会若手研究会セミナー、2016 年 12 月 9 日 (東京)
14. 小賤 健一郎、三井 薫、井手 佳菜子: 革新的がん治療と幹細胞再生医療の腫瘍化克服を実現する独自開発の遺伝子治療・ウイルスベクター技術と応用. (国内・ポスター) 第 39 回 日本分子生物学会年会、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日 (神奈川)
15. 井手 佳菜子、三井 薫、小賤 健一郎: 多能性幹細胞の腫瘍化細胞を同定・標的殺傷する新規レンチウイルスベクターの開発. (国内・ポスター) 第 39 回 日本分子生物学会年会、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日 (神奈川)
16. 三井 薫、井手 佳菜子、小賤 健一郎: 独自開発の増殖制御型アデノウイルスベクターによる新たな多能性幹細胞の腫瘍化阻止技術の開発. (国内・ポスター) 第 39 回 日本分子生物学会年会、2016 年 11 月 30 日-12 月 2 日 (神奈川)
17. 角栄里子、小賤健一郎、二川俊隆、永野聡、小宮節郎、伊地知暢広、武田泰生、清水章: 治験のための腫瘍溶解性ウイルスの準備. (国内・ポスター) ARO 協議会第 4 回学術集会、2016 年 8 月 29-31 日 (大阪)
18. Kanako Ide, Kaoru Mitsui, Ken-ichiro Kosai: A Novel System to Efficiently Construct Lentiviral Vectors that Identify and Eliminate Tumorigenic Cells in Pluripotent Stem Cells. (国内・口頭) 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会、2016 年 7 月 28-30 日 (東京)
19. Kaoru Mitsui, Kanako Ide, Ken-ichiro Kosai: Conditionally replicating adenovirus specifically eliminates pluripotent stem cell-derived tumorigenic cells without adverse effects to differentiated cardiomyocytes. (国内・口頭) 第 22 回日本遺伝子細胞治療学会、2016 年 7 月 28-30 日 (東京)
20. 永野 聡、瀬戸口啓夫、小賤健一郎、小宮節郎. 独自開発の遺伝子・ウイルス治療を骨軟部腫瘍で医師主導治験へ. (国内・シンポジウム) 第 89 回日本整形外科学会学術総会、2016 年 5 月 12-15 日 (横浜)

### (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 幹細胞と再生医学、三井薫、山梨県立韮崎高等学校 鹿児島科学研修、2017/02/03、国内
2. 幹細胞と再生医学、三井薫、鹿児島市立鹿児島玉龍高等学校 大学模擬授業、2016/09/15、国内

### (4) 特許出願

\*本シーズ自体はすでに特許化できているため、新たな出願なし