

2025年10月10日

臨床研究・治験従事者等に対する研修プログラム@順天堂大学

研究成果を社会に届けるために： 日本発CAR-T細胞の臨床実装経験から学ぶ研究戦略

柳生 茂希

京都府立医科大学大学院医学研究科 小児科学

信州大学 学術研究・産学官連携推進機構

(株) A-SEEDS



CAR-T細胞療法との出会い



2011年8月 京都府立医科大学附属病院 こども6号病棟にて

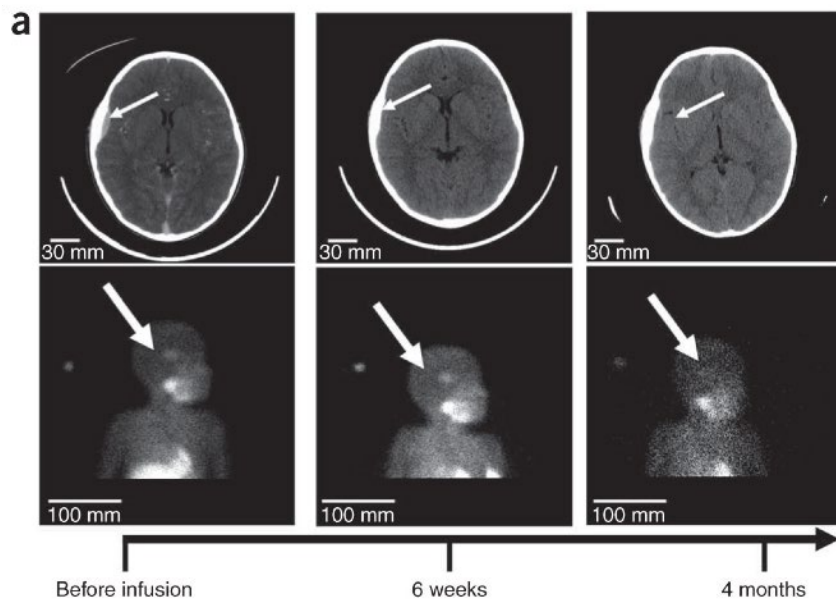
CAR-T細胞療法との出会い



2011 118: 6050-6056
doi:10.1182/blood-2011-05-354449 originally published
online October 7, 2011

Antitumor activity and long-term fate of chimeric antigen receptor–positive T cells in patients with neuroblastoma

Chrystal U. Louis, Barbara Savoldo, Gianpietro Dotti, Martin Pule, Eric Yvon, G. Doug Myers, Claudia Rossig, Heidi V. Russell, Oumar Diouf, Enli Liu, Hao Liu, Meng-Fen Wu, Adrian P. Gee, Zhuyong Mei, Cliona M. Rooney, Helen E. Heslop and Malcolm K. Brenner

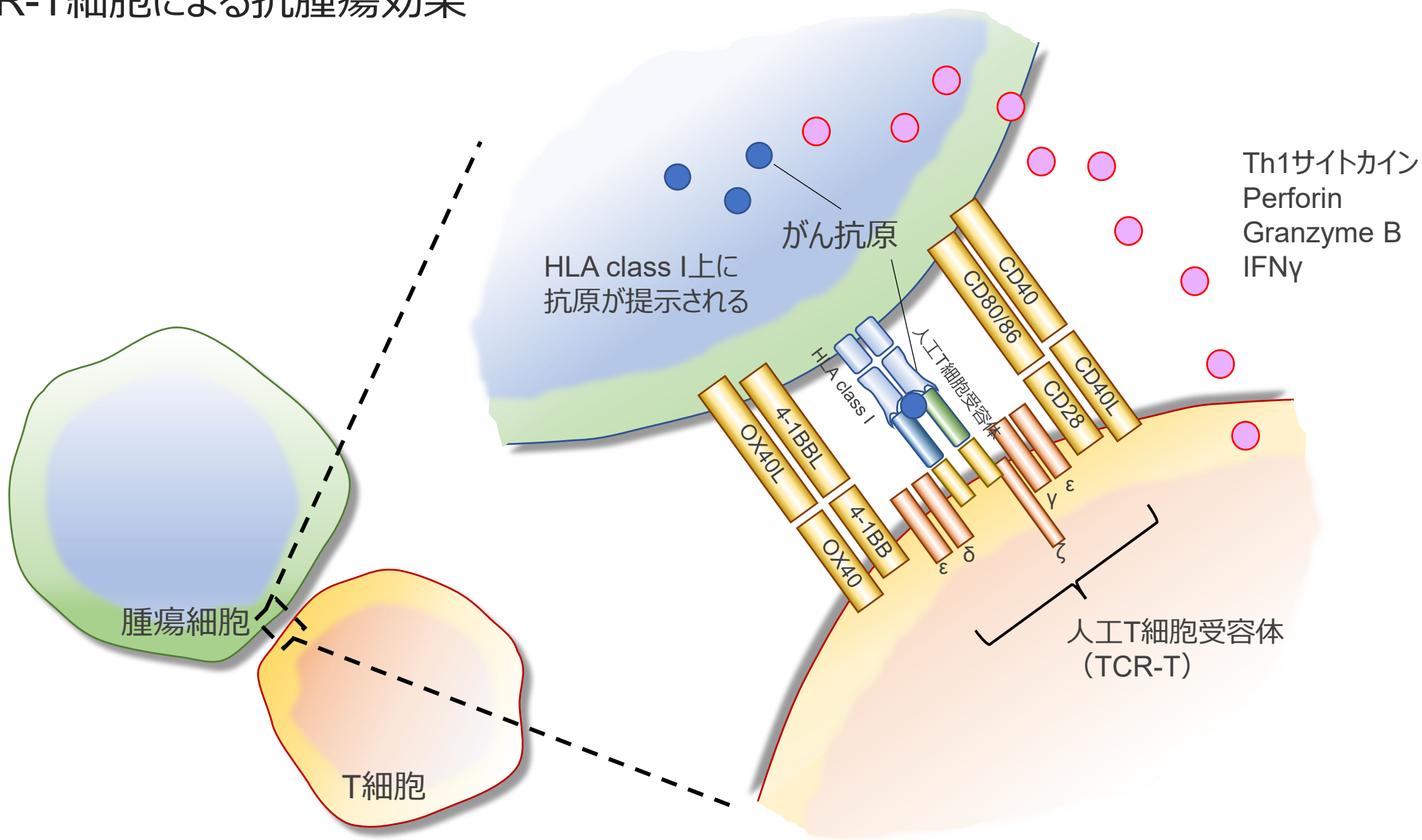


of Medicine and The Methodist Hospital and Texas Children's Hospital, 6621
Medicine, ⁴Biostatistics Core of the Dan L Duncan Cancer Center, ⁵Department
A. Correspondence should be addressed to M.K.B. (mbrenner@bcm.edu).

CAR-T療法なら、治せるかもしれない
日本でCAR-T療法ができるようにしたい

(Louis CU et al. Blood. 2011)

TCR-T細胞による抗腫瘍効果



CAR-T細胞：B細胞とT細胞の機能を組み合わせる

B細胞受容体（抗体）とT細胞受容体を組み合わせて、HLA非依存的にT細胞の標的を変える

Vol. 149, No. 3, 1987

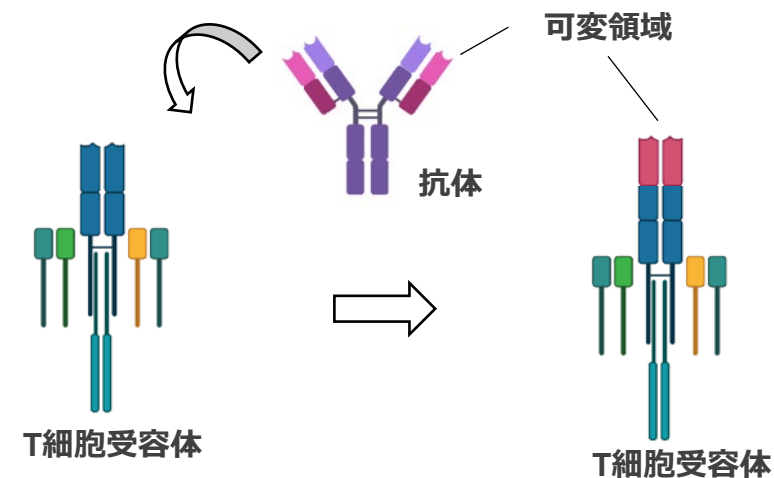
BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS

December 31, 1987

Pages 960-968

EXPRESSION OF CHIMERIC RECEPTOR COMPOSED OF IMMUNOGLOBULIN-DERIVED
V REGIONS AND T-CELL RECEPTOR-DERIVED C REGIONS

Yoshihisa Kuwana¹, Yoshihiro Asakura¹, Naoko Utsunomiya²,
Mamoru Nakanishi², Yohji Arata², Seiga Itoh³,
Fumihiko Nagase⁴ and Yoshikazu Kurosawa^{1*}



一本鎖抗体とCD3ζ鎖をつなぎ、抗体の抗原認識作用とT細胞活性化能を組み合わせる（T-body）

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 90, pp. 720-724, January 1993
Immunology

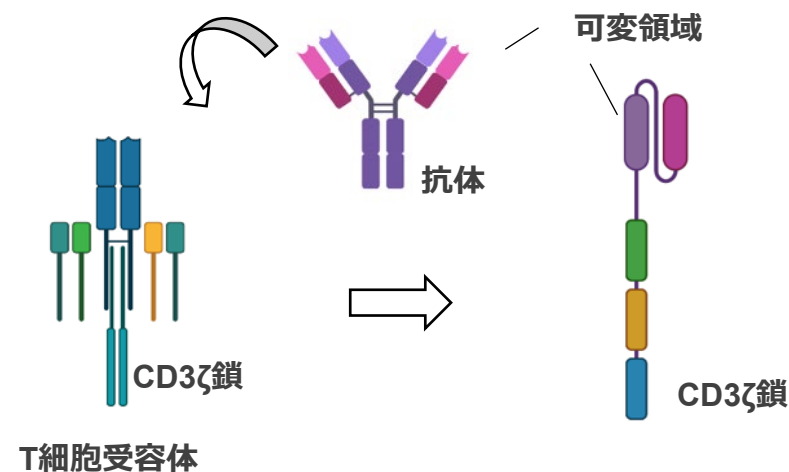
**Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through
chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and
the γ or ζ subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors**

(single-chain Fv domain/chimeric receptors/immunotargeting/T cell)

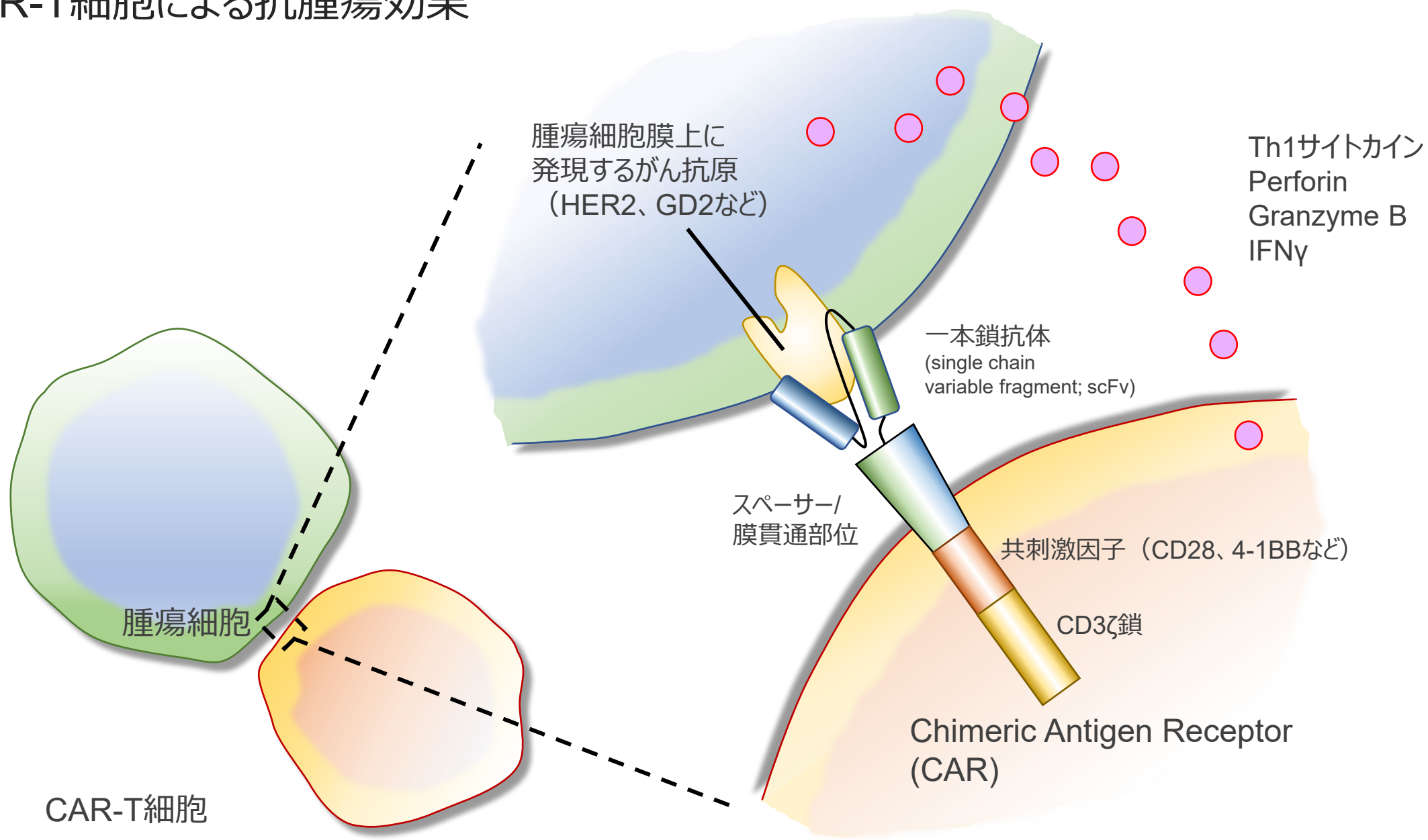
ZELIG ESHHAR*, TOVA WAKS, GIDEON GROSS†, AND DANIEL G. SCHINDLER

Department of Chemical Immunology, The Weizmann Institute of Science, Rehovot 76100, Israel

Communicated by Michael Sela, September 9, 1992 (received for review July 8, 1992)

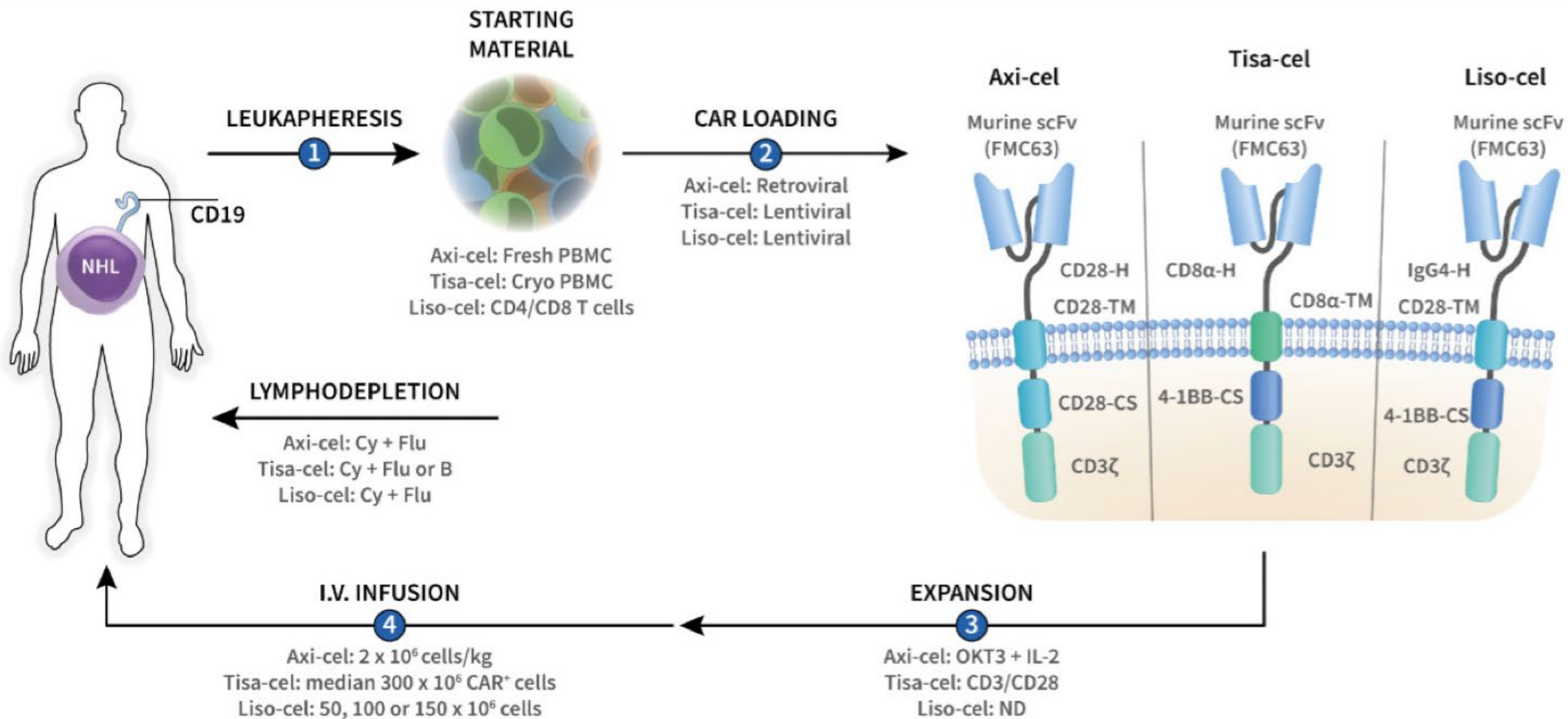


CAR-T細胞による抗腫瘍効果



B細胞性腫瘍に対するCAR-T細胞療法

例：臨床応用されたCD19CAR-T細胞の詳細



固形腫瘍に対するCAR-T細胞製剤の開発

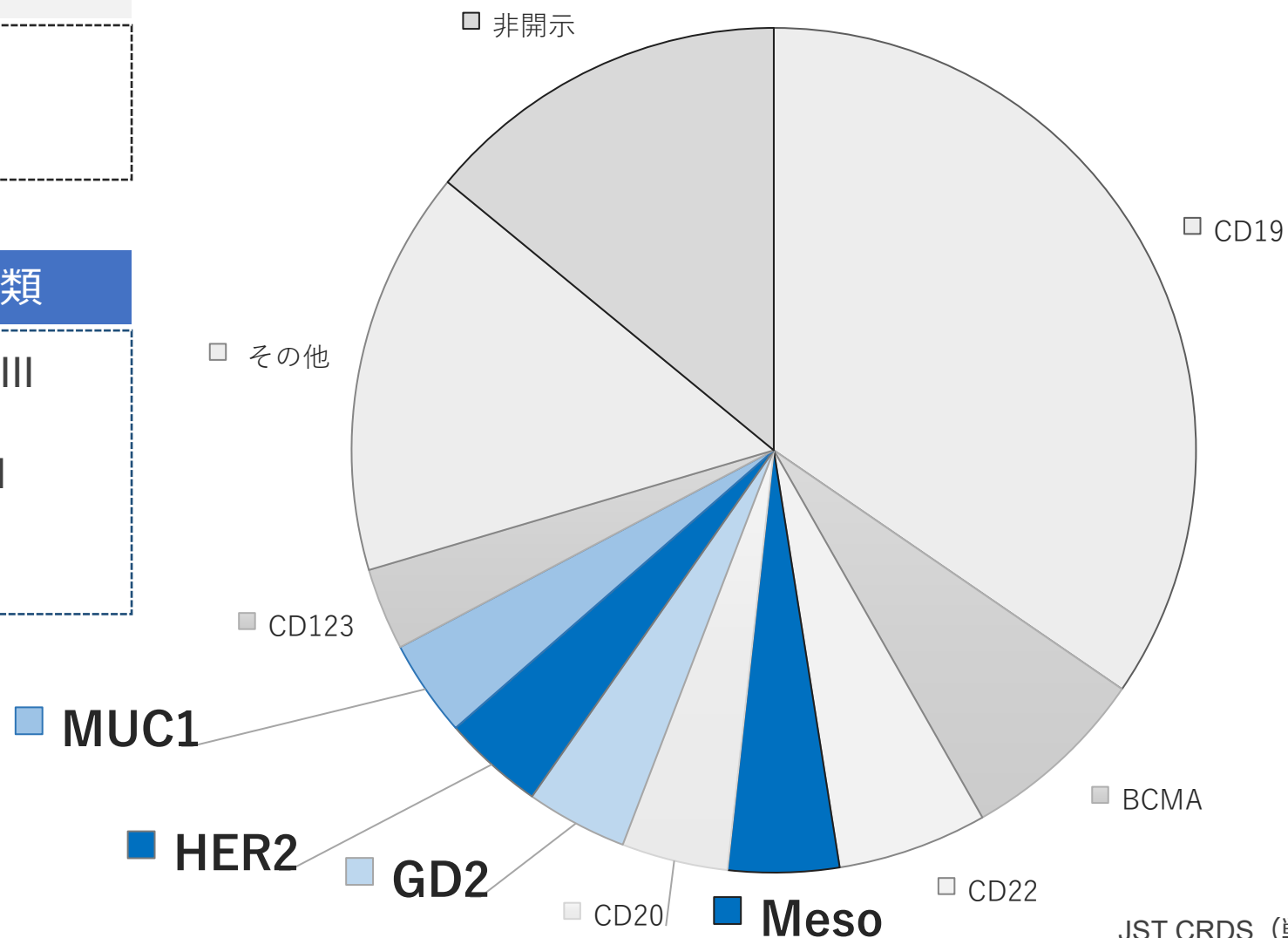
血液腫瘍: 34 種類

CD38	CD33
CD138	CLL1

固形腫瘍: 49 種類

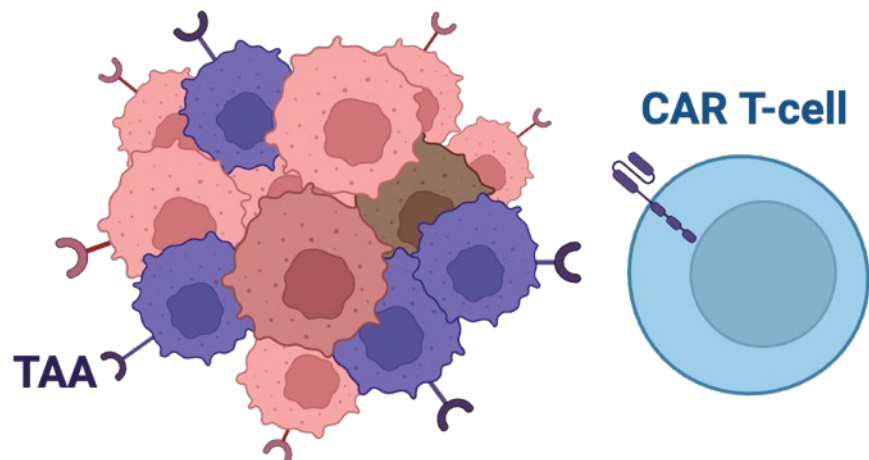
PMSA	EGFRvIII
EPFG	GPC
PD-L1	EpCAM
PSCA	CEA
IL13Ra2	

CAR-T細胞の標的抗原（2020年現在）



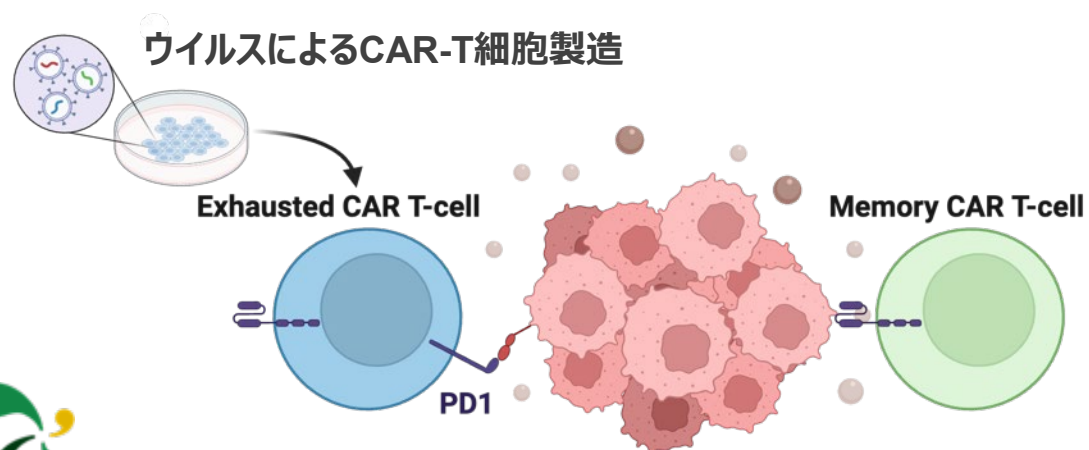
固形腫瘍に対するCAR-T細胞療法の問題点

腫瘍組織での抗原発現の多様性



- ✓ 固形腫瘍では、標的抗原が均一に発現していることが少なく、**一つの抗原を狙うだけではすべての腫瘍細胞を駆逐できない**
- ✓ **複数の抗原を狙う**ことができるCAR-T細胞の開発が必要

腫瘍組織内でCAR-T細胞が薬効を失ってしまう



- ✓ CAR-T細胞は固形腫瘍の組織の中で**一時的な薬効しか発揮できず、機能を失ってしまう**
- ✓ 薬効を持続的に示すことができる「**メモリー機能**」を**保持したCAR-T細胞**を作る必要がある
- ✓ ウイルスを用いた従来の製造方法では、メモリー機能を保持したCAR-T細胞がうまく製造できない

CAR-T細胞療法開発における問題点

現状の問題点

薬効

- ✓ 製造工程中に**CAR-T細胞の質が低下**
- ✓ CAR-T細胞の「分化」と「疲弊」による**薬効の低下**が問題

対象疾患

- ✓ **B細胞性腫瘍を中心**とした開発
- ✓ その他の血液疾患、固形がんCAR-T細胞製剤開発は著しく遅れている

製造/CMC

- ✓ **安全性・品質**を担保する評価系
- ✓ 細胞医薬品開発における**CMCの考え方や規制への対応**

非臨床試験以降の道筋

- ✓ **莫大な開発費用と専門人材の確保**

解決に向けたミッション

“Better”
免疫疲弊による薬効低下を起こしにくい
CAR-T細胞の開発

“Broader”
広い適応疾患・患者
同様の製法で多数の製造が可能

“Safe”
GMP準拠の製造工程、量産・品質管理体制、
品質・安全性評価系の構築

“Sustainable”
社会実装への戦略（資金調達、人材確保、事業計画）



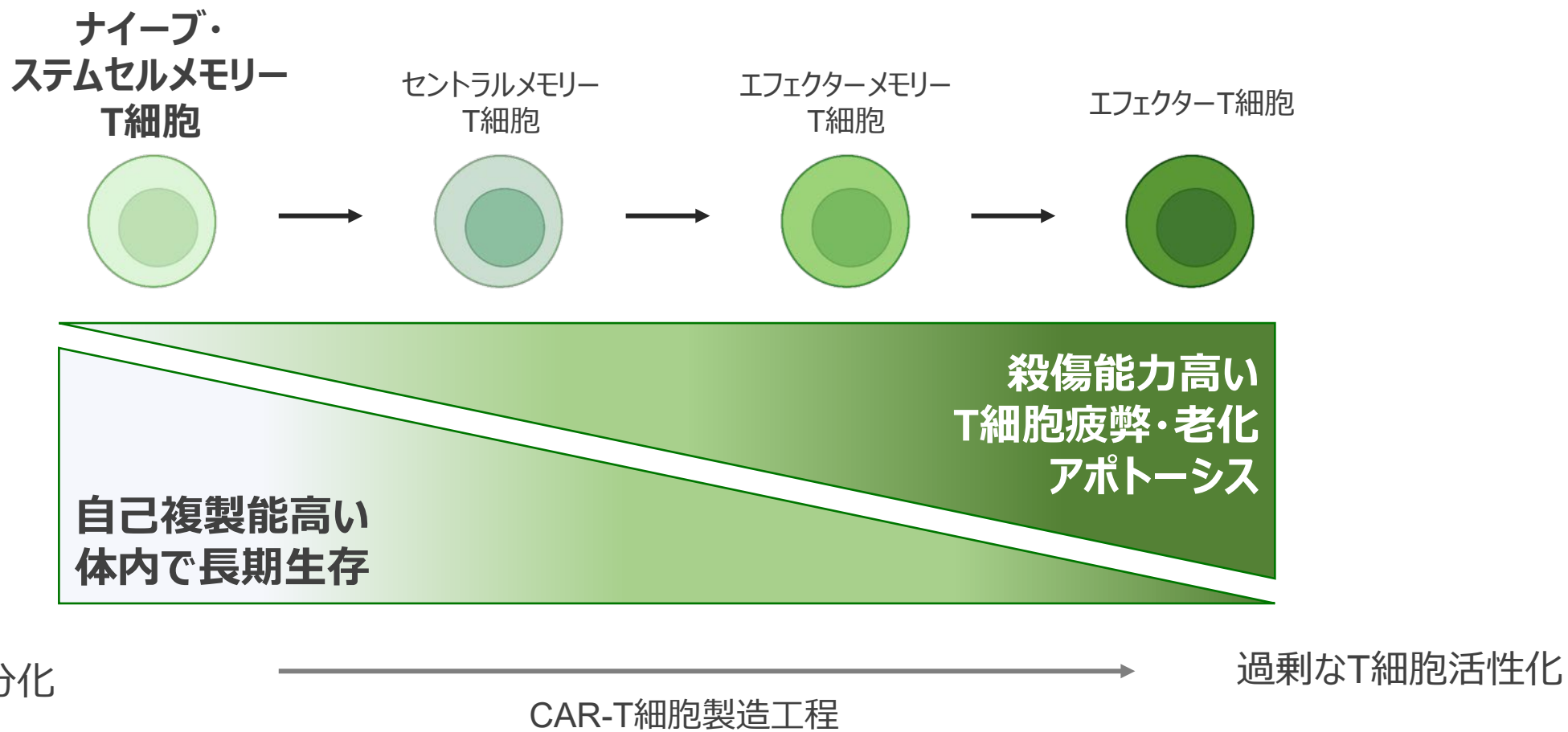
“Better”

- ✓ 免疫疲弊による薬効低下を起こしにくいCAR-T細胞の開発

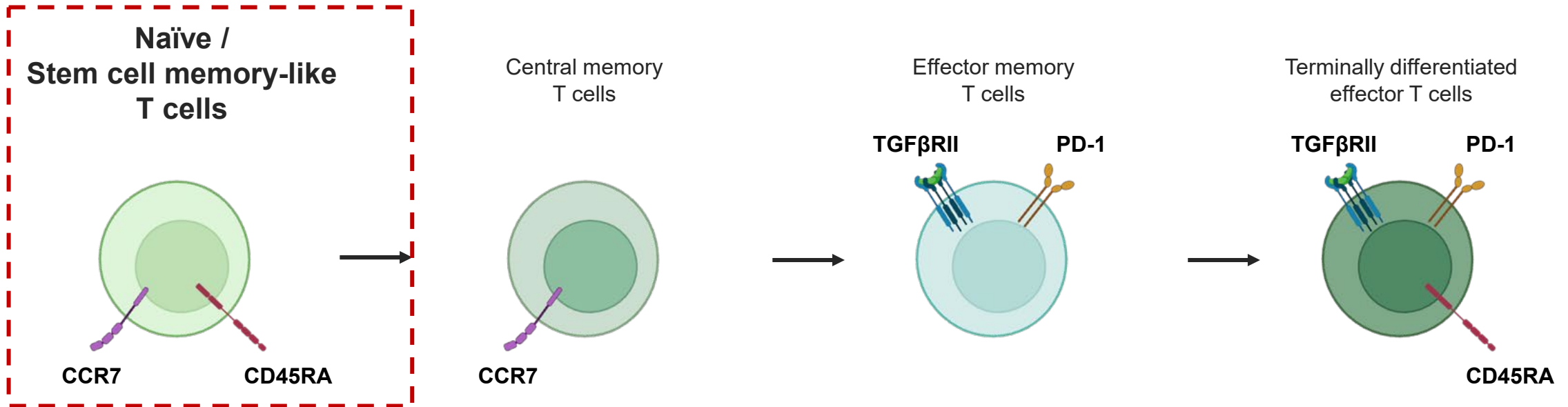
CAR-T細胞の質が臨床効果を規定する

ステムセルメモリーT細胞割合がCAR-T細胞の臨床効果と密接にかかわる

T細胞の活性化と分化



メモリー様CAR-T細胞が薬効を規定する



ステムセルメモリー型T細胞

- **幹細胞性を維持:**
 - 持続的な抗腫瘍効果
- T細胞の幹細胞性は、単一経路ではなく、genomic, epigenomicに複雑に制御される
- **ステムセルメモリー型のCAR-T細胞は薬効が高い**

エフェクター型T cells

- 強く、迅速な抗腫瘍効果
- しかし、効果は一時的
 - 免疫疲弊
 - アポトーシス
- サイトカイン放出症候群と関連

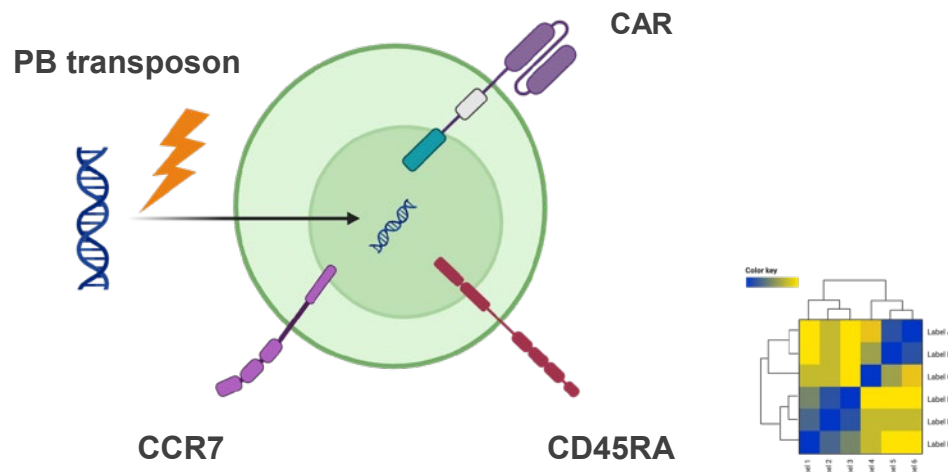
CAR-T細胞製造における遺伝子改変法の特徴

	レトロウイルス レンチウイルス	PBトランスポゾン	mRNA
遺伝子発現	安定かつ持続的	安定かつ持続的	一過性
導入効率	高効率	中～低	高効率
T細胞の活性化	必須	必要なし	必要なし
GMP製造	極めて高価	中～低	中
T細胞分化・疲弊	エフェクター 割合が多い 疲弊による機能低下	ステムセルメモリー 割合が多い 疲弊が少なく機能が持続	データが少ない
製造コスト	ウイルスベクターの GMP製造費用が高額	プラスミドベクターのみ	mRNAのGMP製造コスト



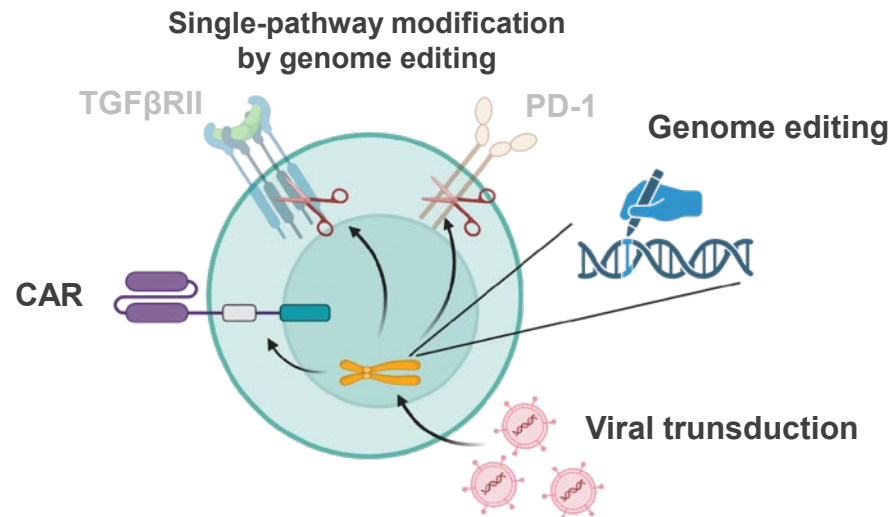
メモリー様CAR-T細胞が薬効を規定する

PB CAR-T technology - 幹細胞性を維持したCAR-T細胞



- ✓ PBトランスポゾンを利用し、**CAR遺伝子を幹細胞様メモリーT細胞 (Tscm) に直接導入**
- ✓ 生理的なT細胞活性化を利用して拡大させる過程で、幹細胞性 (“STEMNESS”) を維持
- ✓ 全体のトランスクリプトームおよびエピゲノムプロファイルを制御し、**長期的かつ強力ながん免疫応答**を実現

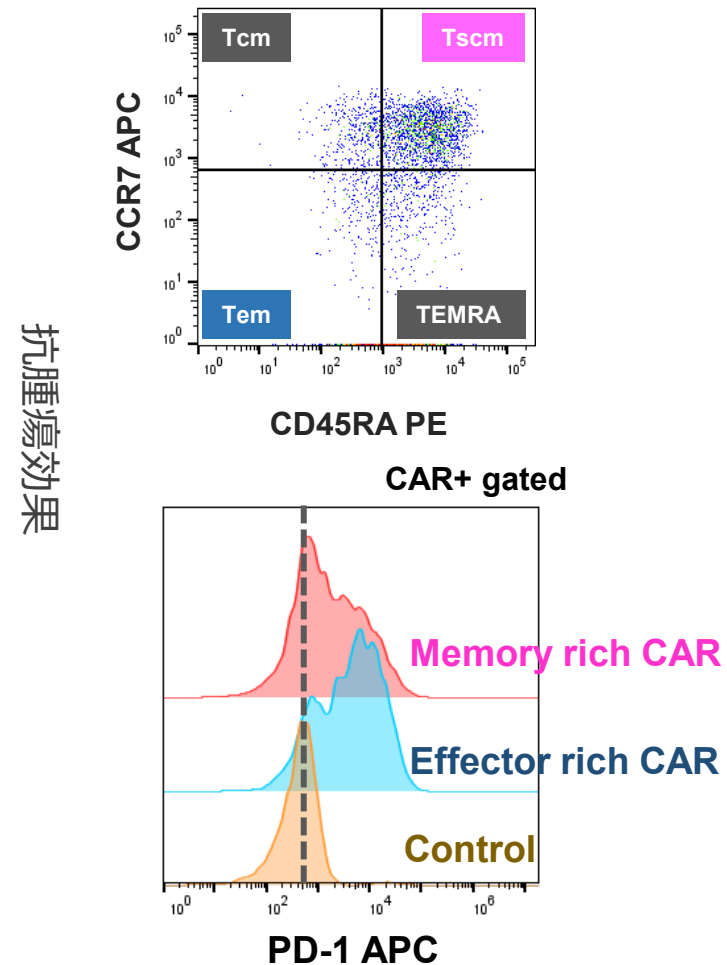
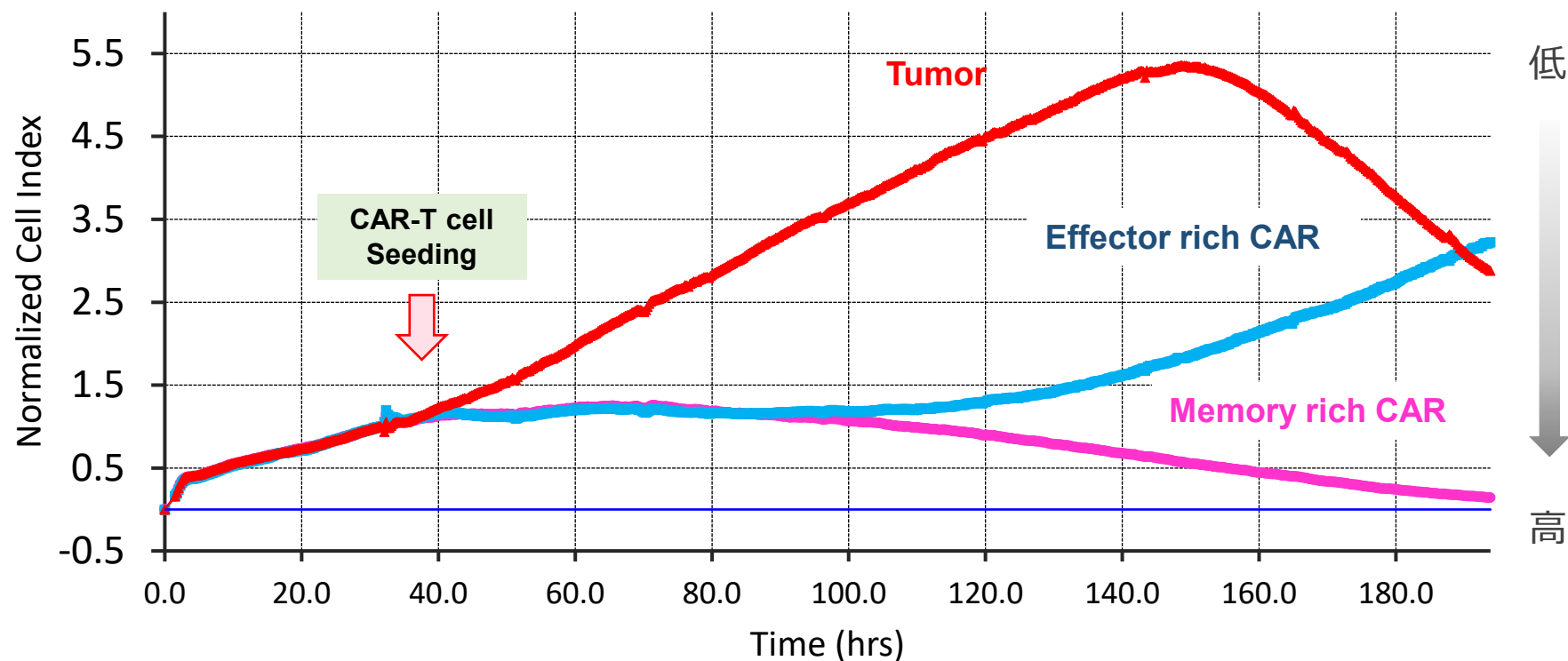
Existing CAR-T technology - 遺伝子改変による疲弊の抑制



- ✓ ウイルスベクターによるCAR導入や過剰なT細胞活性化は、メモリー機能の喪失や免疫疲弊を誘発
- ✓ 単一経路の遺伝子編集（例：PD-1、TGFβRIIなど）に依存してT細胞活性を調整し、疲弊を軽減しようとするアプローチ

フェノタイプの違いによるCAR-T細胞のin vitro抗腫瘍効果

メモリー型・エフェクター型EPHB4 CAR-T細胞とEPHB4陽性横紋筋肉腫細胞株との共培養試験

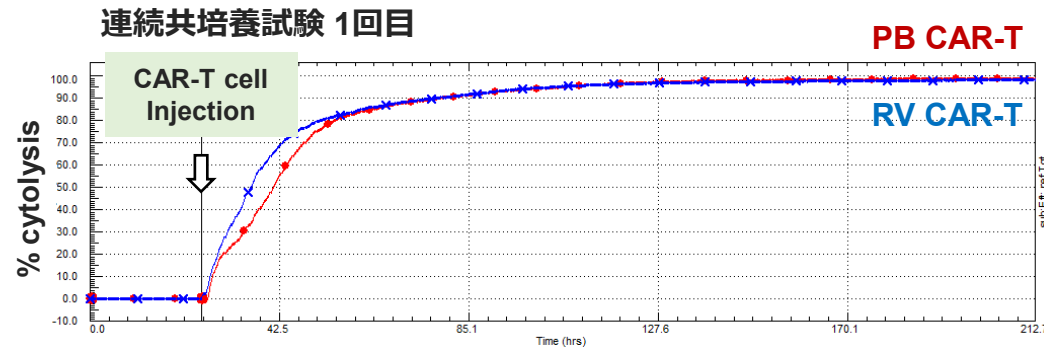
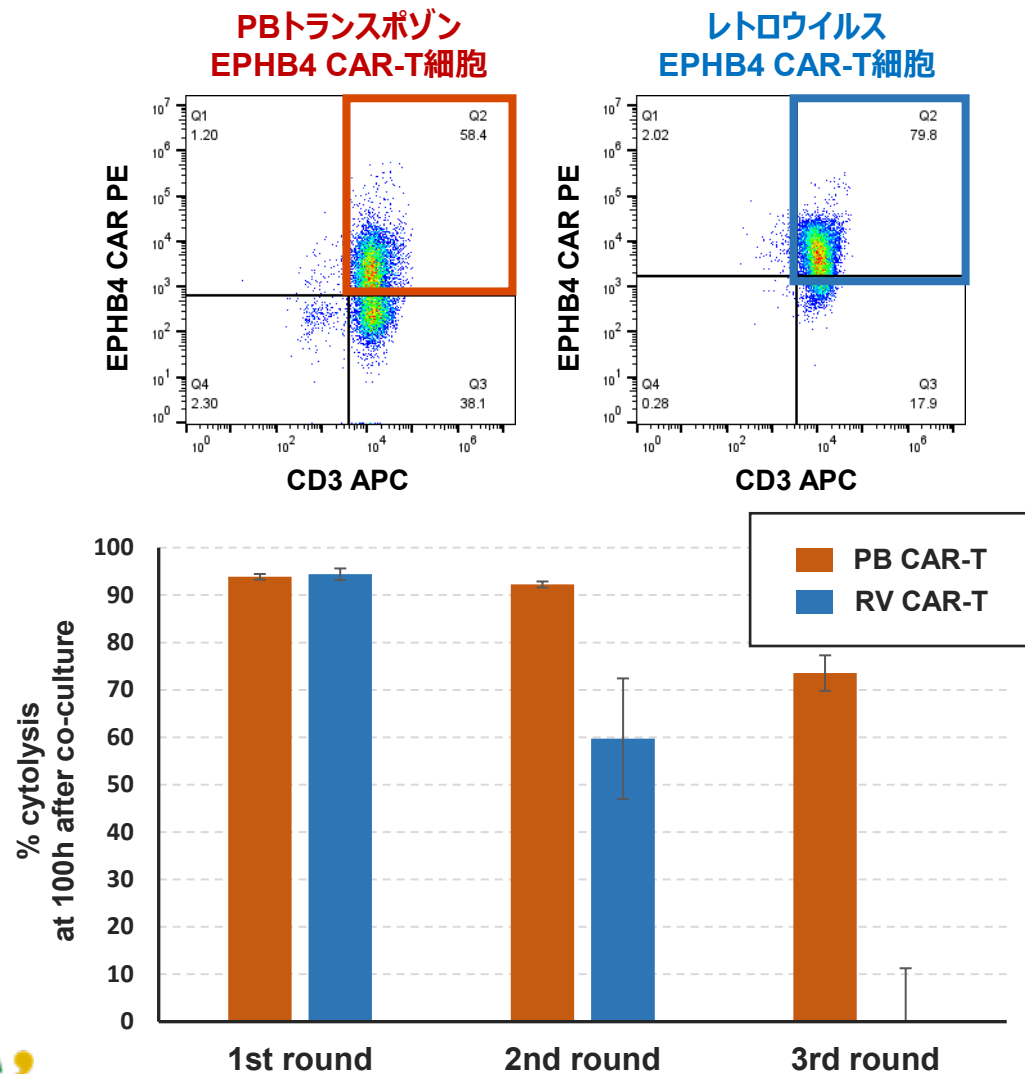


Memory rich CAR-Tでは免疫疲弊を受けにくく、持続的な抗腫瘍効果を示す

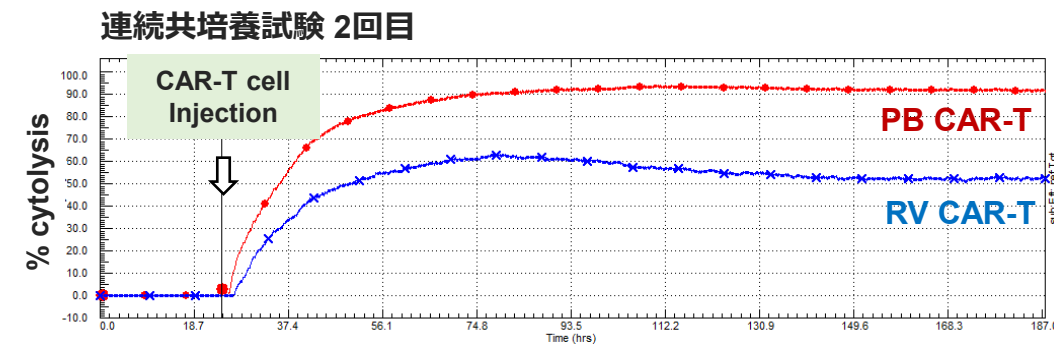


PBトランスポゾン メモリーCAR-T細胞は持続的な抗腫瘍効果を示す

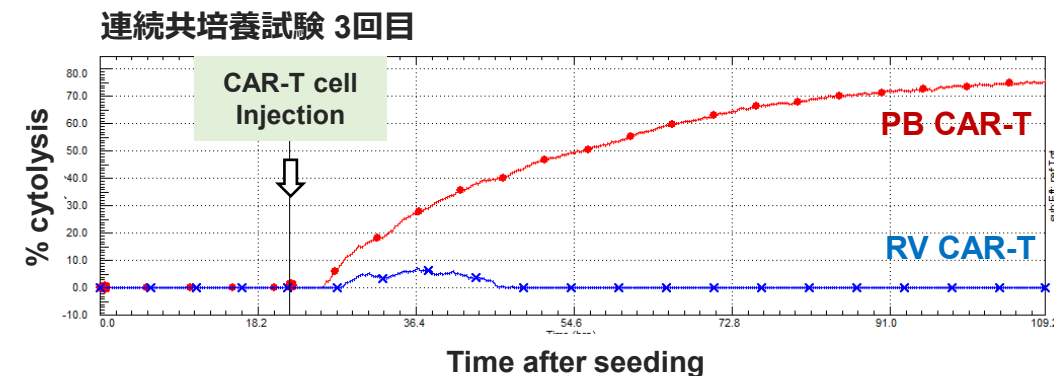
レトロウイルスベクター、PBトランスポゾンで製造したEPHB4 CAR-T細胞の薬効比較試験



抗腫瘍効果



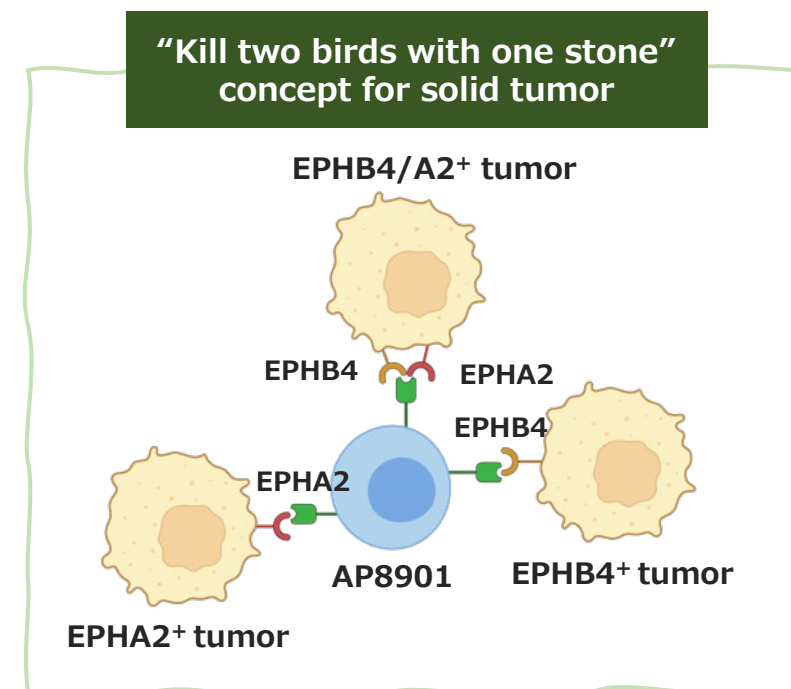
抗腫瘍効果



抗腫瘍効果

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陽性固形がん患者のうち標準治療に応の患者
 - 対象候補： **がん細胞の細胞膜に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、ユーイング肉腫で、適格基準を満たすEPHB4高発現を確認している。
- ✓ 治験製品：AP8901
- ✓ 主要評価項目：本治験製品投与後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
- ✓ CAR-T細胞療法の抗腫瘍効果（全奏効率 CR+PR）、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
- ✓ AMED革新的がん医療実用化研究事業によりサポート（AMED 柳生班）



“Broader”

- ✓ 広い適応疾患・患者
- ✓ 同様の製法で多数の製造が可能

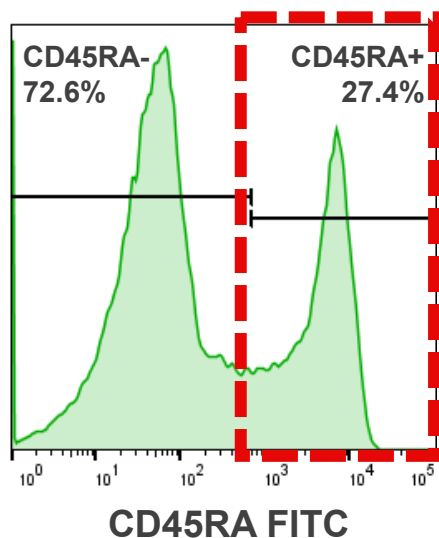
PBトランスポゾンを用いたCAR-T細胞製品の開発

CAR-T	Target disease	Comment	Publication
GMR CAR-T cells	AML, JMML	• P1 trial ongoing (Japan)	• Nakazawa Y et al. J Hamatol Oncol 2016 • Hasegawa A et al. Clin Transl Immunol 2021 • Morokawa H. et al. Clin Transl Immunol 2020
EPHB4 CAR-T cells	Ewing Sarcoma, Colorectal, Hepatocellular, Head and Neck cancer, GI cancers	• P1 trial ongoing (Japan) • P1/2 trial upcoming (Australia)	• Kubo H et al. Mol Ther Oncol 2021 • Yagyu S et al. Clin Transl Immunol 2021
EGFR CAR-T cells	Gynecological cancer, Non-small cell lung cancer	• Pre-clinical study ongoing	• Chinsuwan T et al. Mol Ther Oncol 2023 • Shinagawa M et al. Cancer Sci 2024
HER2 CAR-T cells	Gynecological cancer, Soft tissue sarcoma	• P1 trial ongoing (Japan)	• Nakamura K et al. Mol Ther Methods Clin Dev 2021
CD19 CAR-T cells	B-ALL	• P1 trial ongoing (Japan)	• Morita D et al. Mol Ther Methods Clin Dev 2018 • Suematsu M et al. Front Immunol 2022 • Mitsuno K et al. Cancer Immunol Immunother 2024
GD2 CAR-T cells	Neuroblastoma, Lung cancer		• Tomida A et al. Cancer Sci 2021
FLT3 CAR-T cells	AML		• Suematsu M et al. Cancer Immunol Immunother 2022



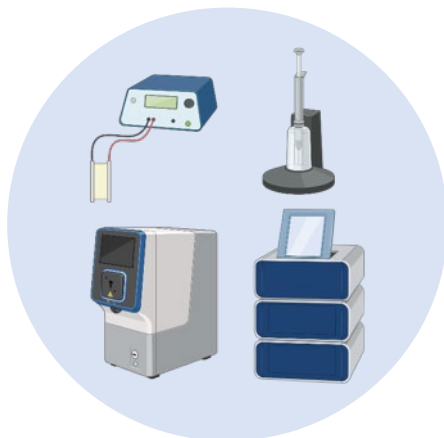
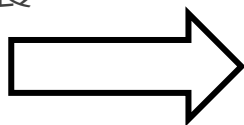
PB法により製造されたCAR-T細胞はメモリー形質が保持される

Resting T cells
CAR遺伝子導入前

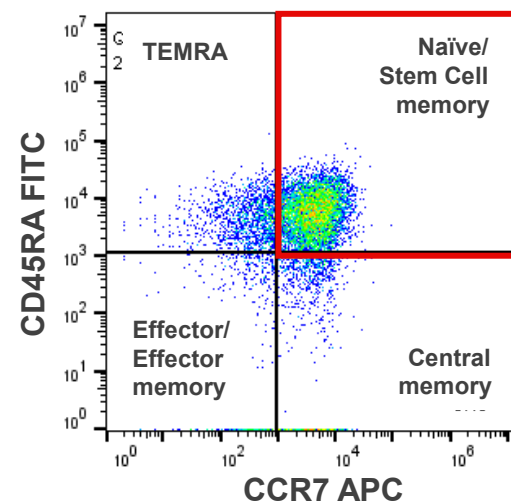


CAR-T製造

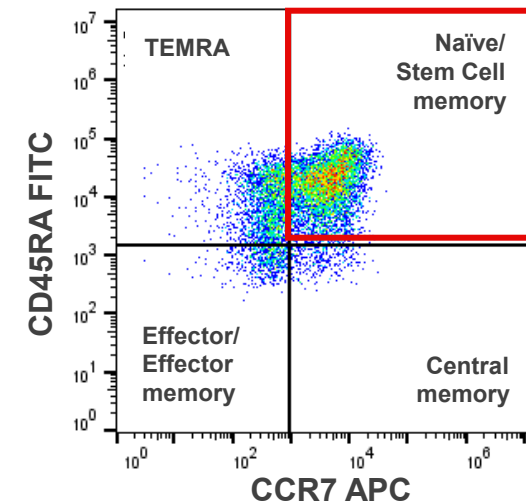
- エレクトロポレーション
- 培養



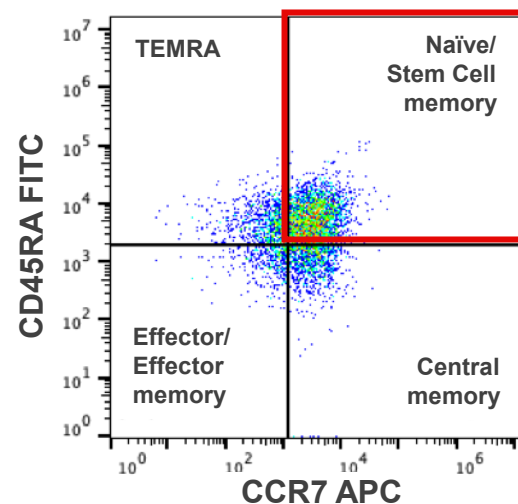
CD19 CAR-T cells



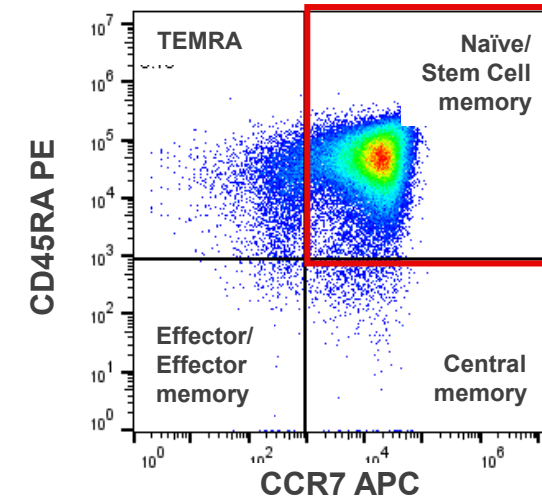
GD2 CAR-T cells



EPHB4 CAR-T cells



FLT3 CAR-T cells

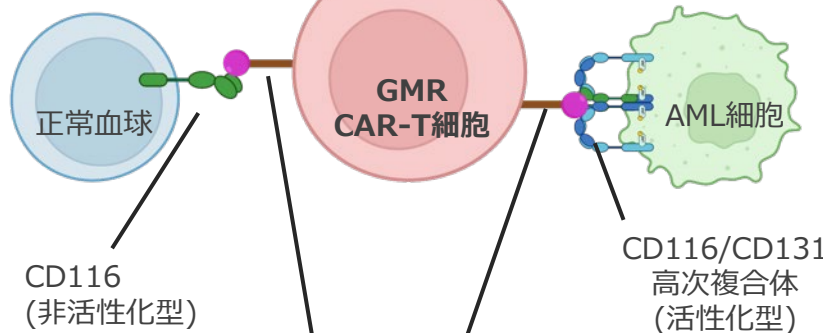


AMLに対するGMR CAR-T細胞の抗腫瘍効果

GMR CAR-T細胞は活性化GMRに
強い結合力を持つ

CD116単量体陽性
正常血球

CD116/131複合体陽性
骨髓性白血病



Optimized GMR CARたんぱく

GMR CAR-T細胞はAMLに対して持続的な抗腫瘍効果を示す

AML担がんマウス

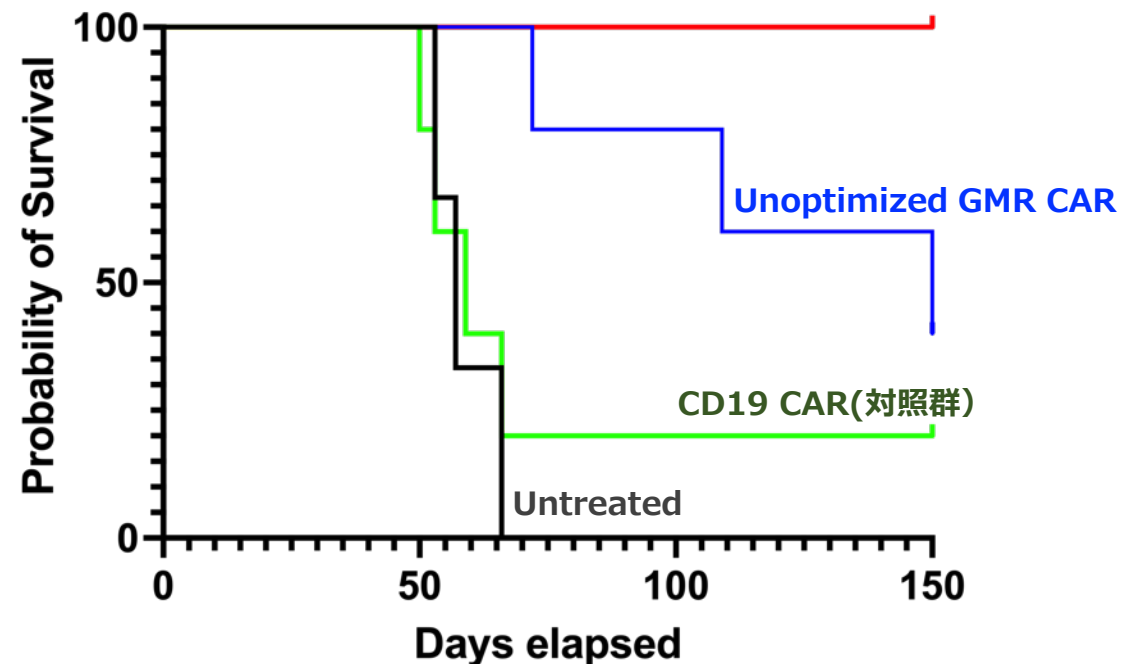


Day 0
1.2M GMR CAR-T細胞投与

150日間経過観察

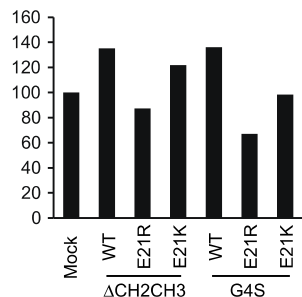
Optimized GMR CAR
(治験製品)

CD19 CAR(対照群)

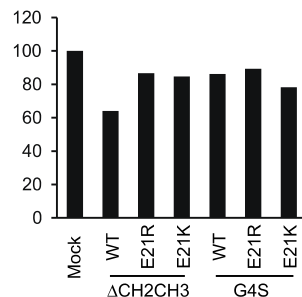


GMR CAR-T細胞はCD116陽性好中球に毒性を示さない

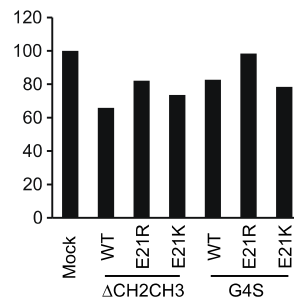
好中球



B細胞

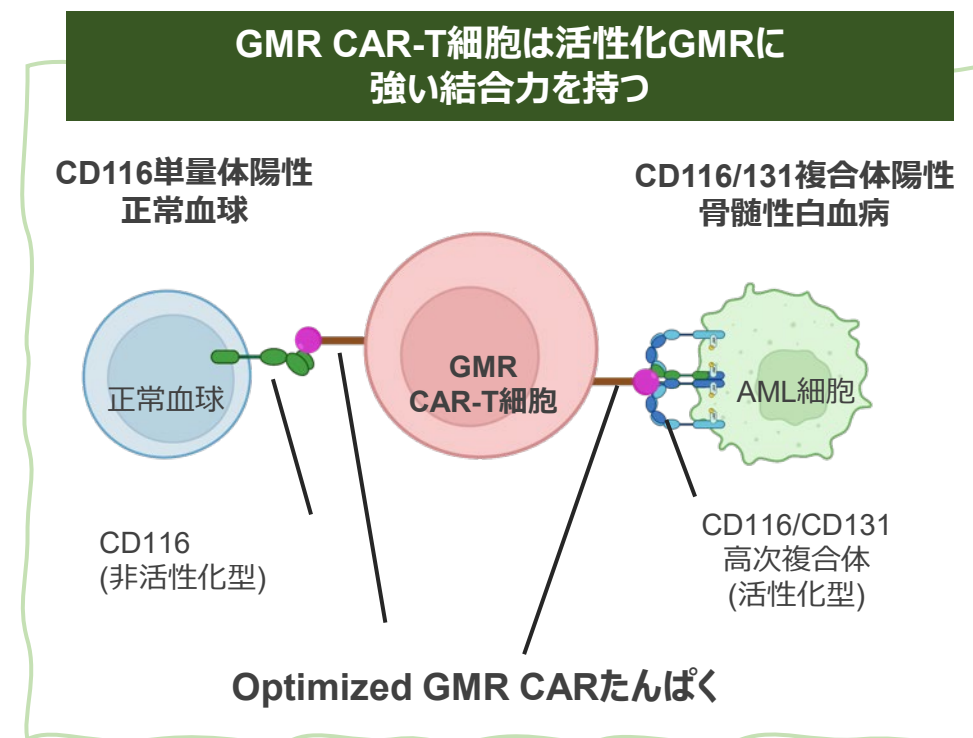


NK細胞



GMR陽性骨髄性腫瘍に対する第1相医師主導治験(GMR試験)

- ✓ 治験デザイン：単施設非盲検漸増試験
- ✓ 対象：GMR陽性骨髄性腫瘍患者のうち標準治療に不応の患者
 - 対象候補：腫瘍細胞の細胞膜にGMRの発現が高率に発現していることを確認している急性骨髄性白血病、若年性骨髄単球性白血病
- ✓ 治験製品：GMR
- ✓ 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細胞の有効性ほか
- ✓ 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：信州大学医学部附属病院
- ✓ AMED 革新的がん医療実用間研究事業によりサポート (AMED 中沢班)



“Safe”

- ✓ GMP準拠の製造工程、量産・品質管理体制、品質・安全性評価系の構築

GMP facility in Cell and Gene Therapy @BCM

Clinical grade cell processing in GMP facility @BCM

Hematologic malignancies

- ✓ CD19 CAR-T cells
- ✓ CD19 CAR-multi viral-specific T cells (CARMA)
- ✓ Igk CAR-T cells
- ✓ Trispecific CD19/CD20/CD22 CAR-T cells
- ✓ CD30 CAR-T cells
- ✓ EBV-specific CD30 CAR-T cells
- ✓ CD5 CAR-T cells
- ✓ CD7 CAR-T cells
- ✓ CLL-1 CAR-T cells

Solid malignancies

- ✓ GD2-CAR-NKT cells
- ✓ GD2-CAR-T cells with constitutive IL-7
- ✓ GD2-CAR-T cells with inducible Caspase-9
- ✓ IL-15 armed GPC3-Car-T cells
- ✓ CMV-specific HER2 CAR-T cells
- ✓ Multi-tumor antigen-specific T cells
- ✓ HPV-specific T cells

Virus Infection

- ✓ EBV-specific T cells
- ✓ Multi viral-specific T cells from 3rd party donor
- ✓ Donor-derived T cells with inducible Caspase-9

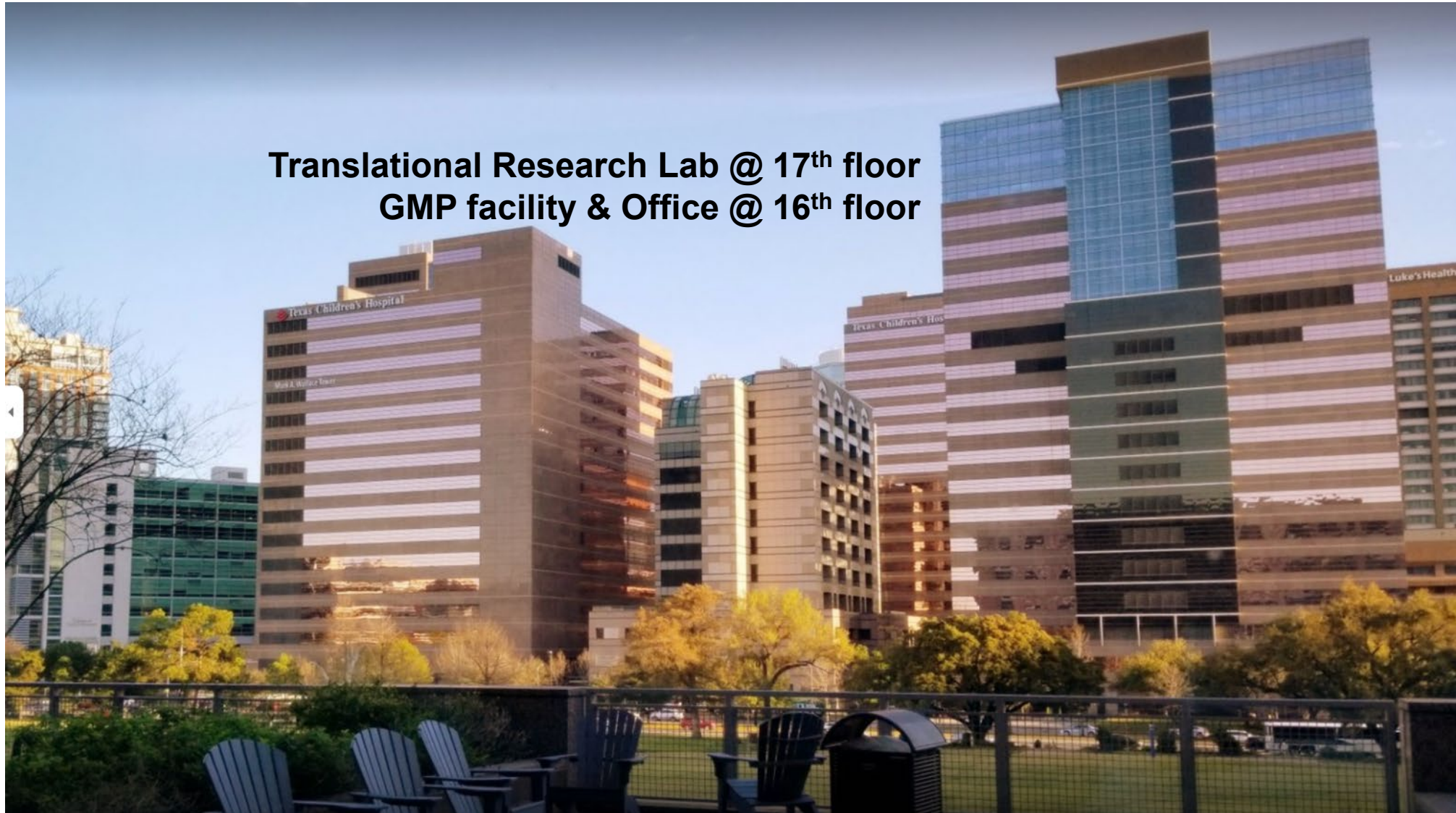
Combination

- ✓ HER2-CAR-VSTs with Oncolytic Adenovirus

- ✓ レトロウイルス（一部レンチウイルス）を用いた遺伝子改変が中心
- ✓ CAR-T、ウイルス特異的T細胞など
- ✓ 自家・他家由来のT細胞、NKT細胞を利用
- ✓ 腫瘍溶解性ウイルスとの組み合わせ
- ✓ （以前は）アデノウイルスベクターを用いた遺伝子改変細胞も製造



GMP facility in Cell and Gene Therapy @BCM



GMP facility in Cell and Gene Therapy @BCM

Gowning
Vector Production
Materials Management
Traffic Pattern

Quality Assurance
Administration
Pass-through

- ✓ Office & Administration
- ✓ Cell Processing
- ✓ Cell Storage
- ✓ Vector Production*
(Plasmid, retrovirus, lentivirus etc.)
- ✓ Quality Control Core
- ✓ Flow Cytometry Core
- ✓ Materials Management

QA

“Teamwork & Infrastructure”

- ✓ 細胞加工製品、遺伝子治療製品に関する、品質管理、非臨床開発のエキスパートが専属。
- ✓ Translational Research Labとの定期MTGで、有用なシーズをシームレスに臨床実装につなげる。
- ✓ 研究者と製造開発者が密に連携することで、質の高い製造法開発が可能。

* Vector Productionは別のガウニングゾーンとなっており、他の区域とは交通できないようになっている。



アカデミアCPCを利用したCAR-T細胞の臨床実装

Pros

- ✓ 施設使用料が安価
- ✓ 原料となるヒト細胞の入手が容易
- ✓ 研究作製から、試験製造、治験製品製造までが連続的で問題点の抽出が容易
- ✓ 治験実施における製造技術移転が容易・不要
- ✓ 研究開発責任者が納得のいく製品製造が可能
- ✓ **治験実施医師との連携が容易**

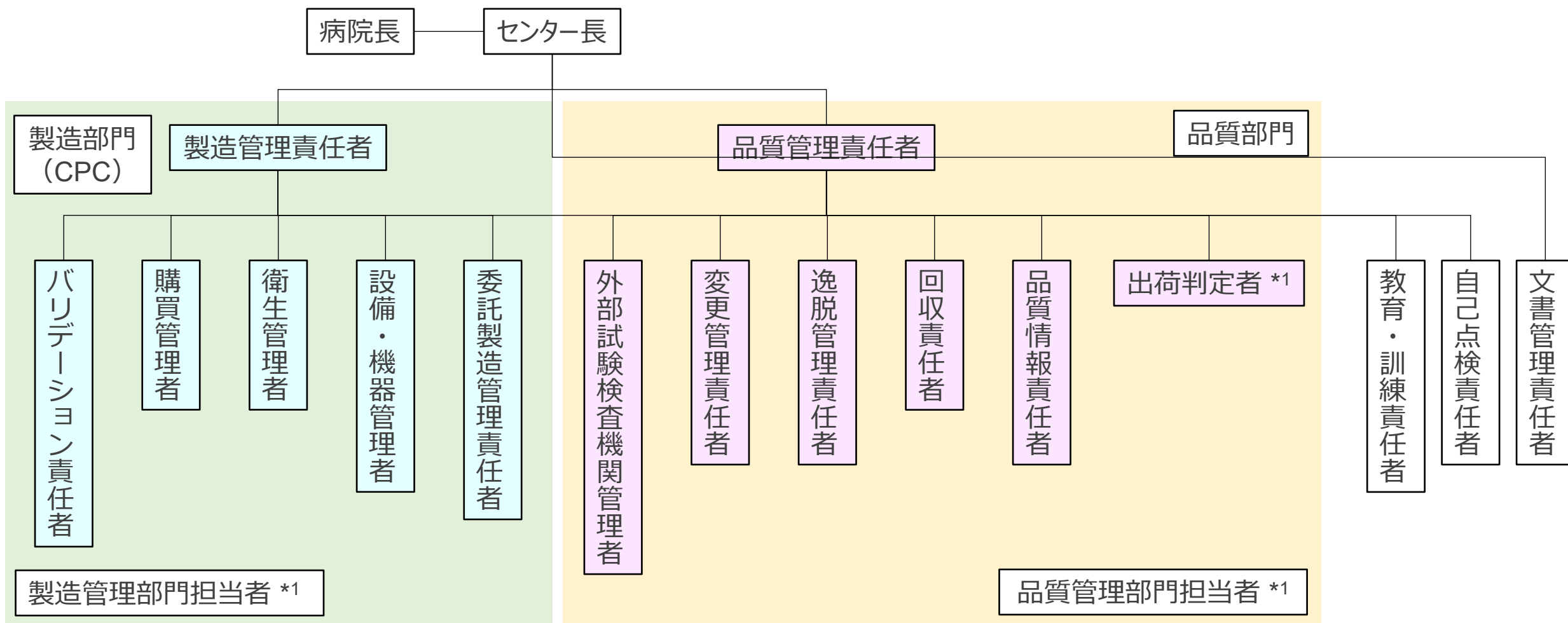
Cons

- ✓ 承認薬の製造・販売は困難
(治験製品製造までの規模)
- ✓ 承認薬の製造・販売を見据えた製法での治験製品製造が必要
- ✓ 拡散防止措置の問題
- ✓ 各責任者が病院の業務・役職と兼任
- ✓ 適切なコンサルタントと査察が必要
- ✓ GMP教育・訓練が必要
- ✓ 施設の管理・維持が必要
- ✓ 人材・資金不足



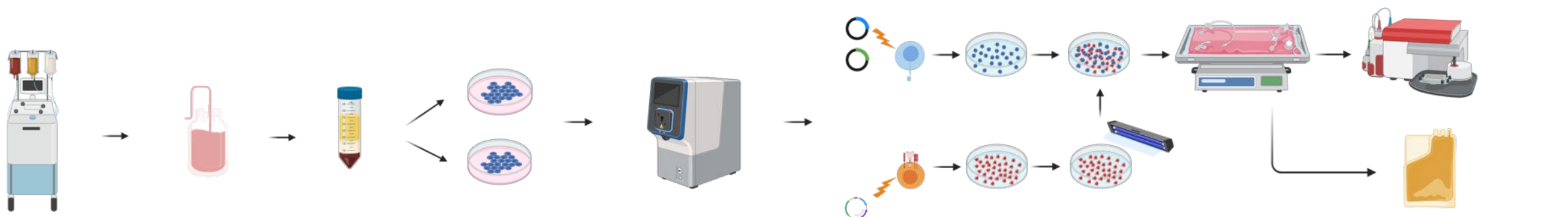
アカデミアCPCを利用したCAR-T細胞の臨床実装

信州大学医学附属病院先端細胞治療センターCPCでの治験薬GMP体制



PB CAR-T細胞製品の自動化・閉鎖化製造法の確立に向けて

PB法によるCAR-T細胞製造の自動化、閉鎖化による量産技術の開発 (NEDO ディープテック・スタートアップ支援事業 PCAフェーズ)



用手法
(確立済)

患者血液から末梢血単核球の用手法分離、
洗浄、単離、評価法、保存法を確立済

遺伝子導入条件
(電圧、パルス幅、細胞密度、
バッファー) について最適化済

遺伝子導入後T細胞の拡大培養法を
確立済 (国内特許成立、海外移行済)

最終製品の品質試験法を確立済

自動法

患者血液から末梢血単核球の
単離を自動化
評価法を応用

確立済の導入条件を
閉鎖系バッグを用いた
末梢血単核球への遺伝子導入に応用

特許取得済製造法を
遺伝子導入細胞の
自動拡大培養装置に応用

培養後細胞の自動回収、
洗浄、充填、凍結

- 日本、海外での臨床後期試験実施を見据えた場合、**CAR-T細胞製品の自動化・閉鎖化製造開発**は必須
- NEDO ディープテックスタートアップ支援事業の支援のもと、PB CAR-T細胞製品の量産技術開発に着手
(2024年4月より)
- CDMOでの技術実証まで支援**

T細胞代謝を最適化した自動化・閉鎖系かつ凍結血液を利用したCAR-T培養法を確立

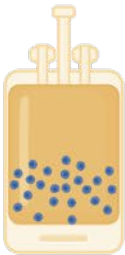
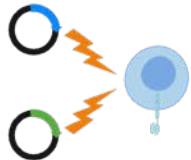
1. 単核球採取



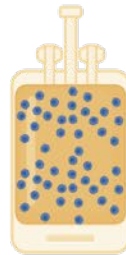
2. 単核球分離と凍結保存



3. 遺伝子導入 (day1)



4. 自動・閉鎖系培養 (~ day15)



5. 凍結保存、運搬



6. QC test



- 凍結PBMCを原料にする体制を構築できたことで、よりフレキシブルな患者選択が可能
- 半自動化により製造工程を最適化・簡略化
- 製品の輸送体制についても構築済



“Sustainable”

- ✓ 社会実装への戦略
(資金調達、人材確保、事業計画)

CAR-T細胞療法の臨床実装をみすえた競争的研究費獲得

開発状況

競争的研究費（基礎～応用開発）

競争的研究費（非臨床～臨床開発）

2016年

CAR-T細胞プロトタイプ完成
物質特許出願

京都発革新的医療技術開発研究助成
(100万円/1年)

2017年

民間研究助成
(200万円/1年)

2018年

非臨床安全性試験 開始
GMP製造法開発 開始

科学研究費
基盤研究C
(500万円/3年)

民間研究助成
(200万円/1年)

2019年

製法特許出願

民間研究助成
(200万円/1年)

2020年

2021年

論文発表

科学研究費
基盤研究C
(500万円/3年)

2022年

GMP製造法 技術移管 終了

AMED
次世代がん医療
加速化研究事業
(3000万円/3年)

2023年

PMDA 対面助言 終了

2024年

治験届
豪州での治験計画開始
GMP下での量産体制構築 開始

科学研究費
基盤研究C
(500万円/3年)

2025年

AMED
革新的がん医療
実用化研究事業
(2.3億円/3年)

民間企業
共同研究費

民間企業
共同研究費

AMED
革新的がん医療
実用化研究事業
(2.3億円/3年)

AMED
革新的がん医療
実用化研究事業
(2.3億円/3年)

NEDO
DTSU支援事業
(9.2億円/2年)

CAR-T細胞療法の臨床応用を目指して

医薬品開発フェーズとEconomic model



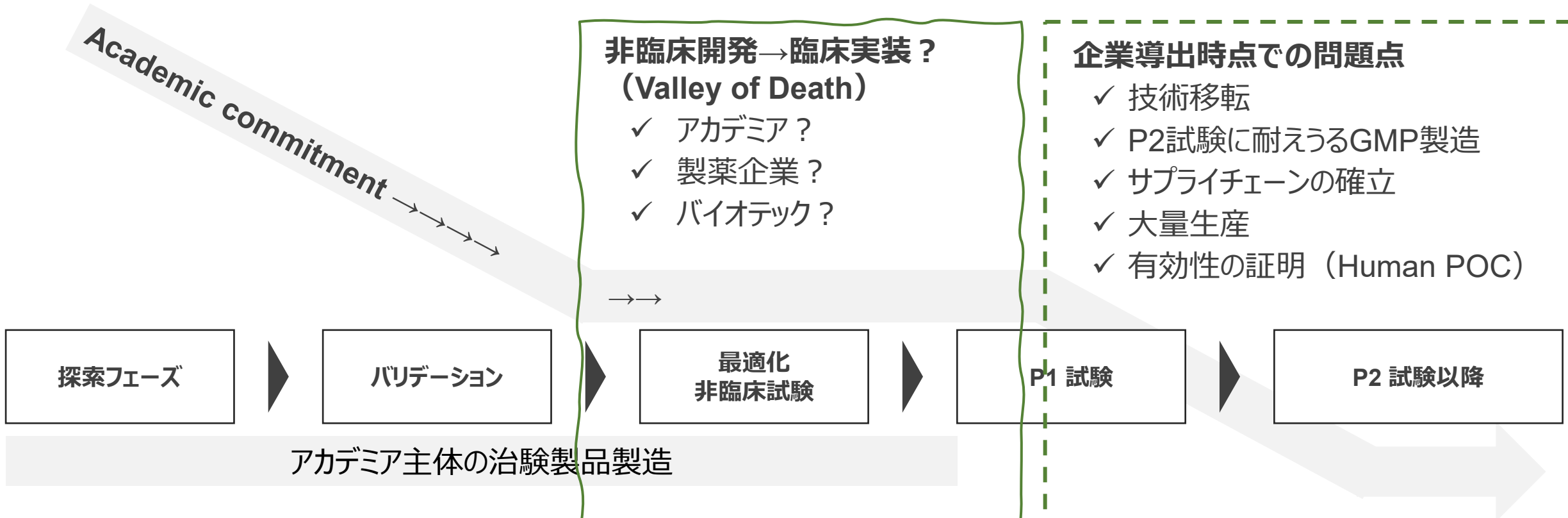
CAR-T細胞療法の臨床応用を目指して

再生医療等製品の開発フェーズとEconomic model



CAR-T細胞療法の臨床応用を目指して

再生医療等製品の開発フェーズとEconomic model



アカデミアには、シーズ開発、バリデーション後の道筋が弱い
再生医療等製品の臨床実装を担える企業が少ない (ハイリスク・ハイリターン)

探索フェーズ

バリデーション

最適化
非臨床試験

P1 試験

P2 試験以降

- ✓ 開発シーズ多数・原料の入手が容易
- ✓ 探索に対する研究費用

アカデミア
研究機関

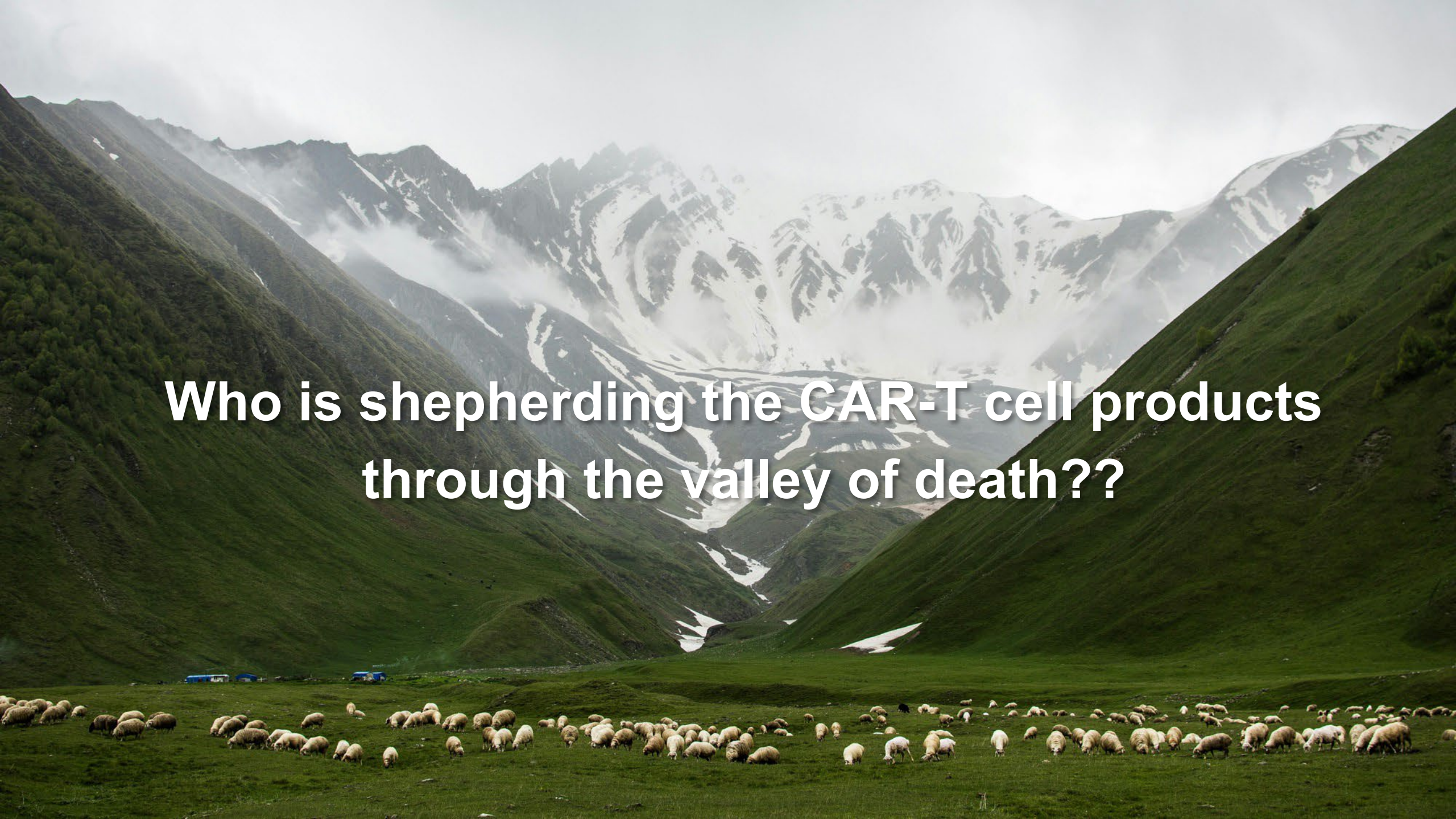
- ✓ 最適化、非臨床に対する開発費用
- ✓ Publish or perish?
- ✓ 細胞医薬品の非臨床開発経験
- ✓ 臨床実装後を見据えた製法最適化

- ✓ 品質の安定性
- ✓ 製造の安定性
- ✓ スケーラビリティ
- ✓ サプライチェーン
- ✓ Pharmaco-Economics
- ✓ 適応拡大の可能性
- ✓ コスト
- ✓ 安全性

製薬企業

The valley of death?

アカデミア？
製薬企業？
CDMO？
バイオベンチャー？

A wide-angle photograph of a mountain valley. In the foreground, a large herd of sheep is grazing on a lush green meadow. The middle ground shows steep, green slopes leading up to a deep valley. In the background, majestic mountains with significant snow cover rise against a cloudy, overcast sky. The overall scene is one of a high-altitude, pastoral environment.

**Who is shepherding the CAR-T cell products
through the valley of death??**

How do we find the shepherd?

The Shepherd Requires **TIME**

- **T**eamwork (事業展開できるチーム構成)
- **I**nfrastructure (インフラ・資金調達)
- **M**entoring (人材育成：自分も含めて)
- **E**conomic model (目的達成のための戦略)



<https://www.youtube.com/watch?v=9r5y73qO3O4>



アカデミア発細胞医薬品の臨床実装にもとめられたこと

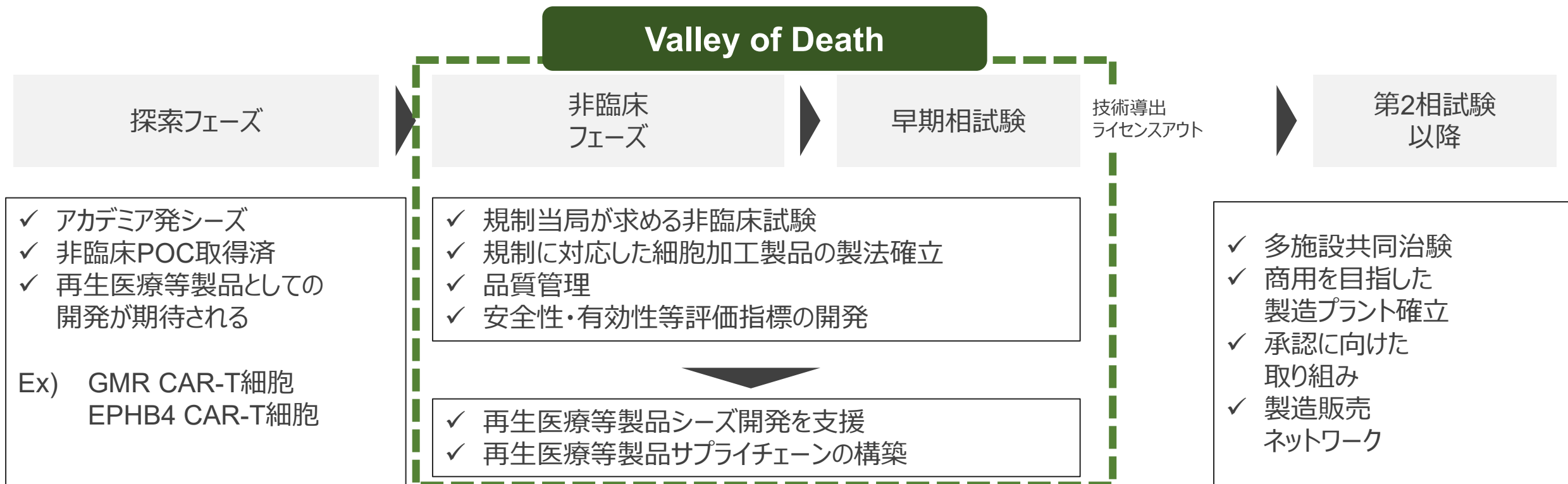
- ✓ 規制当局が求める非臨床試験
- ✓ 規制に対応した細胞加工製品の製法確立
- ✓ 治験薬GMP体制に基づく品質管理
- ✓ 安全性・有効性等評価指標の開発
- ✓ サプライチェーンの構築

- ✓ **企業導出後の製造を見据えた戦略構想**
 - ✓ スケーラビリティ
 - ✓ 自動化、閉鎖化
 - ✓ 製造コスト
 - ✓ 効果的なP1/2試験構築

- ✓ **細胞医薬品製造・品質管理の専門家が必要**
- ✓ 治験製品製造・品質管理体制（薬機法対応）
- ✓ 効率のよい原材料調達や研究開発の面では、**アカデミアとの連携**が必須
- ✓ **アカデミアのみではヒト、モノ、カネを集めることが困難**
- ✓ 産学連携での再生医療等製品開発
 - 製薬企業との連携？
 - 大学発ベンチャー？



再生医療等製品の臨床実装: 企業導出か？大学発ベンチャーか？



アカデミアから企業へのアウトリーチの際にもとめられたこと

- **臨床試験入り、望ましくは臨床早期POC取得**が必須
- 製造方法は確立しているか？ : **GMP準拠の再生医療等製品を製造するシステム**は構築できているか
- ビジネスモデル：この医薬品が何人の患者に届き、実際に利益が出るのか？ **事業性**はあるのか？
- **知財**は適切に出願されているのか？ 他社から**競合品の開発状況**は？

TeamworkとMentoring: ShepherdとMentoringの重要性



企業導出って、どうやったらいいんですか？

楽天メディカルは、どうやってあんな爆速で医薬品開発と承認まで持っていけたんですか？

「...三木谷さん、お金出してくれんかな、、、」

自分で、もがきながらやってみるほうが、おもしろいですよ（笑）

技術や知財はしっかりしているので、まずは、資金と人集め、ですね。



楽天メディカル
虎石社長、阿知波副社長（当時）



がん治療の新たな未来 一日も早く、患者さんのもとへ

Transforming Tomorrow: Accelerating
Cancer Treatment Innovations



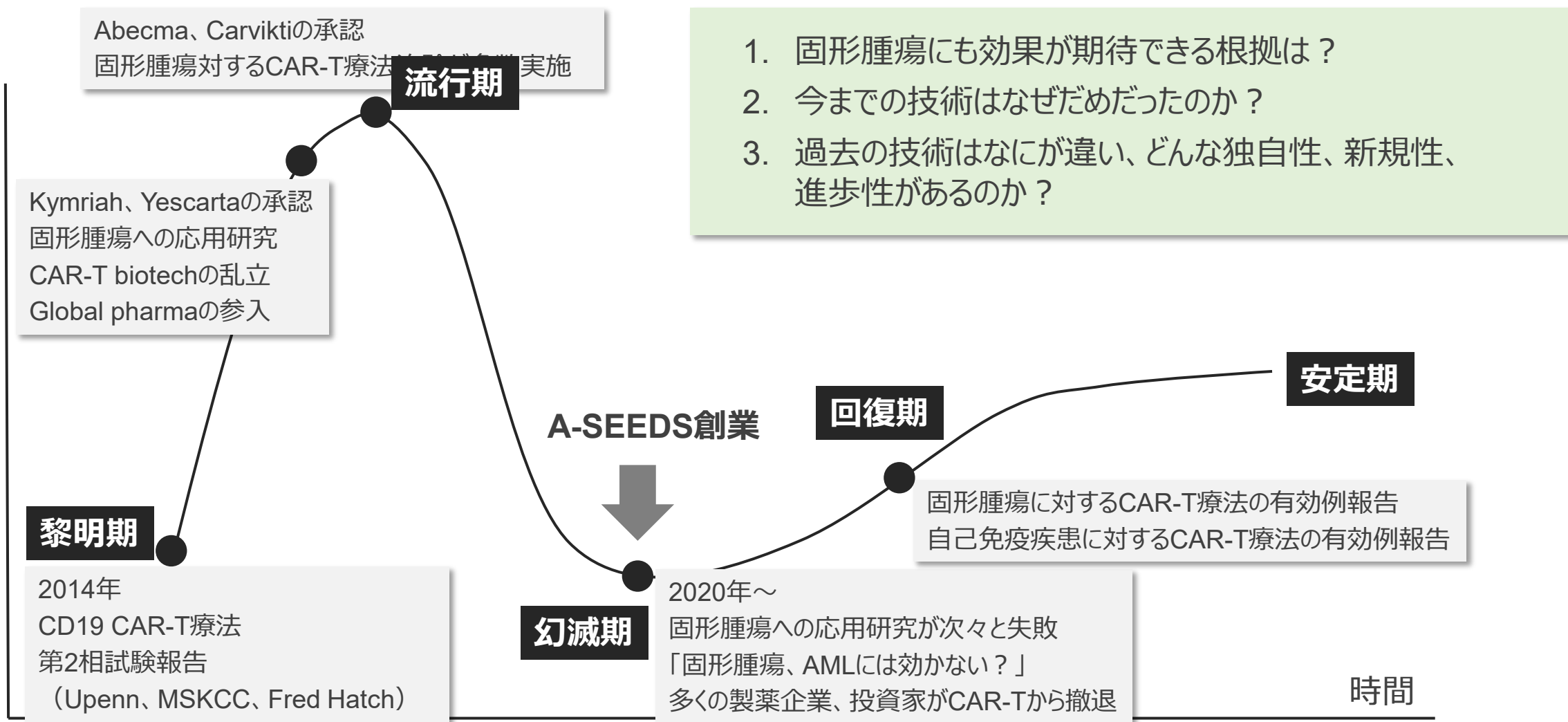
バイオテックスタートアップの代表になったときに、とりあえず考えたこと

- ✓ そもそも、なんで起業しなきゃいけなかったんだろう？
- ✓ 自分の技術や製品はなにが違うんだろう？
- ✓ 事業ってなにをどうやって進めたらいいんだろう？
- ✓ どうやって資金的に会社が維持できるしくみを作るんだろう？
- ✓ そもそも、株式会社って何？
- ✓ どうやって人を集めようか？
- ✓ 自分に足りないスキルを補ってくれる人はいるか？
- ✓ 自分にはどんなスキル、経験が足りないんだろう？
- ✓ とりあえず、お金は足りない！

固形腫瘍に対するCAR-T細胞製剤の開発動向

CAR-T療法開発の歴史とガートナー・ハイプ・サイクル

期待値



1. 固形腫瘍にも効果が期待できる根拠は？
2. 今までの技術はなぜだめだったのか？
3. 過去の技術はなにが違い、どんな独自性、新規性、進歩性があるのか？



Infrastructure: CAR-T療法開発のトレンドと資金調達

Initial Contact :

- ✓ 国内外VC、事業会社（CVC）、エンジェル投資家などと面談
- ✓ 「次も話を聞いてみたい」と思わせることができるかどうか？
- ✓ 多くは、シナジーの問題や、事業性への懸念、投資時期の問題で見送り、臨床フェーズでないと先に進みにくい
- ✓ バイオ系VCの場合、勝率は高くなく、手厳しい苦言 フィードバックをたくさんいただく
- ✓ 数をこなさないと当たらないし、数をこなしているうちにピッチ資料も洗練される

Second Contact～Due Diligence:

- ✓ 技術情報、特許情報、会社の運営状況など、投資決定のために必要な情報の精査
- ✓ 技術、経営戦略、資本政策、人事、中長期的経営戦略について、膨大な質問事項に回答する
- ✓ KOLや他社VC、アライアンス企業とのリファレンス面談も頻繁に行われる

経営者面談～投資委員会 :

- ✓ VC経営者との最終面談を通じて、技術の革新性と社会に対するインパクト、チームの魅力、将来性を語る
- ✓ 創業に至るまでのストーリーや、チームの人間性もみられている（とくにインパクト投資の場合）
- ✓ 最後の大どんでん返しもありうる

Economic model: 国内から始めるか、グローバル開発か？

適応疾患	技術	標的分子	開発コード	フェーズ				
				探索	非臨床	治験準備	P1	P2
骨髄性白血病	- Memory CAR - Reduced toxicity	GMR	AS116	CARTiEr G111 (FIH, IIT, Japan)				
ユーイング肉腫/ 悪性固形腫瘍	- Memory CAR - Dual-target	EPHB4/ EPHA2	AP8901	CARTiEr E211 (FIH, IIT, Japan)				
大腸がん 肝細胞がん 骨軟部肉腫	- Memory CAR - Dual-target	EPHB4/ EPHA2	ACS2015	CARTiEr E312 (P1/2a, Australia)				



Economic model: アカデミア発small biotechが海外で治験をする

日本での臨床早期試験から海外での治験へと移行する際の問題点

1. アカデミア・企業との密な連携が可能なインフラの整備

- 治験製造、治験実施がシームレスに実施可能な**国内インフラの整備と活用**
- 製造拠点、治験実施施設、医薬品開発の有識者がチームが形成され、**ワンストップの相談で開発やパートナーリングが加速する体制構築**

2. 公的資金（AMED、NEDOなど）の利活用

- **Non-dilutiveな資金**を獲得、活用できるような資金調達計画、事業計画の立案

3. Choose wisely

- 海外治験における連携先、治験デザイン、対象疾患も含む

4. 各国の薬事規制、承認制度

- とはいえ、**医薬品開発のMain Fieldは米国、欧州であることにはかわりない**
- 承認を目指す地域での薬事承認を見据え、**臨床早期試験の段階からCMC、治験デザインを構築**する
- 最終的に、製薬企業とアライアンスするのか、自分で承認までもっていくのか？



Economic model: 国内から始めるか、グローバル開発か？



We are **planning to conduct a clinical trial in the U.S.** based on the non-clinical study results and early-stage clinical data obtained from our work in Japan.

What specific aspects should we be mindful of as we proceed with this next phase of development in a foreign regulatory and business environment?

It's important to **carefully choose the country and facility** for the trial. Gene and cell therapy trials are competitive and costly in the US, **making it hard for smaller companies to secure good sites and sufficient funding.**

While large companies may be able to justify the expense, startups may find it harder to do so. **Consider whether there's a more cost-effective way to leverage your results from Japan for overseas development.**



Dr. Malcolm K. Brenner
Baylor College of Medicine



Economic model: 国内から始めるか、グローバル開発か？



治験コスト

- 米国よりは安価
(海外輸入品は極めて高価)
- **グラントの利用可能性**

- 物価高、円安により、**治験費用が高騰**

- 欧米と比して**格安**
- **R&D tax incentive**を受けることが可能 (総研究開発費の最大43.5%が還元)
- 迅速に治験が開始可能

症例集積

- CAR-T治験を実施した施設の経験は極めて少ない
- 規制上、**症例集積に極めて長い時間**がかかる

- すでに多くの治験が実施されているため、**治験実施可能施設の選定が困難**

- 治験可能施設は限定的だが、**施設の質は高く、症例も豊富**
- CAR-T治験が活発に実施中

出口戦略

- 第2相試験の結果次第では、**早期承認制度が利用可能**

- 市場規模が大きく、海外ファーマ、バイオテックへの導出を狙える臨床データの収集が可能

- 治験データを用いた**米国での臨床後期試験を計画**が可能
- マーケットは広く、海外ファーマ、バイオテックへの導出を狙える臨床データの収集が可能



Small Biotechが長野から世界へCAR-T細胞製品をとどけるために

1. アカデミア・企業との密な連携が可能な、オールジャパンのインフラの整備

- 治験製造、治験実施がシームレスに実施可能な国内インフラの整備と活用
- 製造拠点、治験実施施設、医薬品開発の有識者がチームが形成され、ワンストップの相談で開発やパートナーリングが加速する体制構築

2. 公的資金（AMED、NEDOなど）の利活用

- Non-dilutiveな資金を獲得、活用できるような資金調達計画、事業計画の立案

3. Choose wisely

- 海外治験における連携先、治験デザイン、対象疾患も含む

4. 各国の薬事規制、承認制度

- とはいえ、医薬品開発のMain Fieldは米国、欧州であることにはかわりない
- 承認を目指す地域での薬事承認を見据え、臨床早期試験の段階からCMC、治験デザインを構築する



Acknowledgements



Shinshu University School of Medicine

Yozo Nakazawa
Miyuki Tanaka
Shoji Saito
Koichi Hirabayashi
Ryu Yanagisawa

Kyoto Prefectural University of Medicine

Hiroshi Kubo
Akimasa Tomida
Masaya Suematsu
Kohei Mitsuno
Yuya Sugitatsu
Yuki Naito

National Cancer Center East

Tetsuya Nakatsura
Yoichi Naito
Chikako Funasaka
Toshihiro Suzuki
Kazumasa Takenouchi
Junichiro Yuda
Genichiro Ishii
Akihiro Sato
Nozomu Fuse
Masashi Wakabayashi
Hitomi Kubota
Yukiko Ishiguro
Toshihiko Doi



A-SEEDS. Co., Ltd.

Konomi Morita
Tomoya Inoue
Hidemi Sato
Yuko Yaguchi
Takafumi Mano
Tsuyoshi Shiranita
Toshikazu Yamaoka
Yoichi Inada

Moe Washizawa
Megumi Wada
Akane Miura
Fumi Saito
Momona Hirayama
Aiko Hasegawa
Kazumasa Yokoyama
Takuji Achiwa