

## 綜 説

アカデミア創薬  
—信州大学における実践—

中 沢 洋 三

信州大学医学部小児医学教室

Academia-Driven Drug Discovery and Development :  
Practical Experience at Shinshu University

Yozo NAKAZAWA

Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine

**Key words :** drug discovery and development process, Chemistry, Manufacturing and Control, nonclinical studies, investigator-initiated clinical trial, intellectual property  
創薬プロセス, CMC, 非臨床試験, 医師主導治験, 知的財産

## 要 旨

アカデミア発の研究成果を医薬品として患者に届けるには、アカデミアの基礎研究や臨床研究とは異なる「創薬プロセス」と「薬事規制」の視点が必要である。創薬では、対象疾患と医療ニーズ、既存治療に対する優位性、知的財産、製造、品質管理、非臨床試験、薬事相談、治験計画、資金調達、出口戦略を、研究の早期から一体的に設計しなければならない。製品化を目指す場合には、薬機法およびGCP省令に基づく治験、なかでもアカデミアが初期開発を担う医師主導治験が重要な選択肢となる。本稿では、創薬経験の少ないアカデミア研究者を対象に、筆者らが信州大学で取り組んできた非ウイルスCAR-T細胞の開発経験を一事例として、アカデミア研究者が創薬を進めるうえで知っておきたいシーズ創出、製造、品質管理、非臨床試験、医師主導治験までの創薬プロセスと、社会実装に向けて必要となる知的財産および資金調達について概説する。

## I はじめに

大学や研究機関から生まれる基礎研究の成果は、新しい診断法や治療法の着想につながり得る。特にがん、

希少疾患、難治性疾患の領域では、臨床現場で未充足ニーズを実感する医師自身が研究シーズを創出し、それを患者に届けたいと考えることは自然である。しかし、研究成果を論文として発表することと、医薬品として実用化することの間には大きな隔りがある。

創薬とは、単に有望な分子や治療効果を見いだすことではない。薬事承認を見据え、対象疾患と医療ニーズを明確にし、既存治療に対する優位性を示し、知財を確保し、製造方法と品質規格を定め、非臨床試験により有効性と安全性を検証し、薬機法（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律）およびGCP省令（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令）に基づく治験へ進める一連の開発研究である。したがって、創薬を目指すアカデミア研究者には、基礎研究や臨床研究とは異なる「開発」の視点が求められる。また、高インパクト誌に論文が掲載された後に初めて創薬を意識し、製薬企業へ製品化を相談するという進め方では、社会実装で必要となる知的財産（知財）や競合優位性の面で既に選択肢が狭まっていると言わざるを得ない。

筆者は2007年に米国留学の機会を得て、後にはがん治療や遺伝子治療に変革をもたらすことになるキメラ抗原受容体（CAR）T細胞療法の開発黎明期に関わった<sup>1)2)</sup>。その過程で、非ウイルス遺伝子改変技術（piggyBacトランスポゾン法）によるCAR-T細胞の製法を着想し、帰国後は信州大学で非ウイルスCAR-T

Corresponding author : 中沢洋三 〒390-8621  
松本市旭3-1-1 信州大学医学部小児医学教室  
E-mail : yxnakaza@shinshu-u.ac.jp

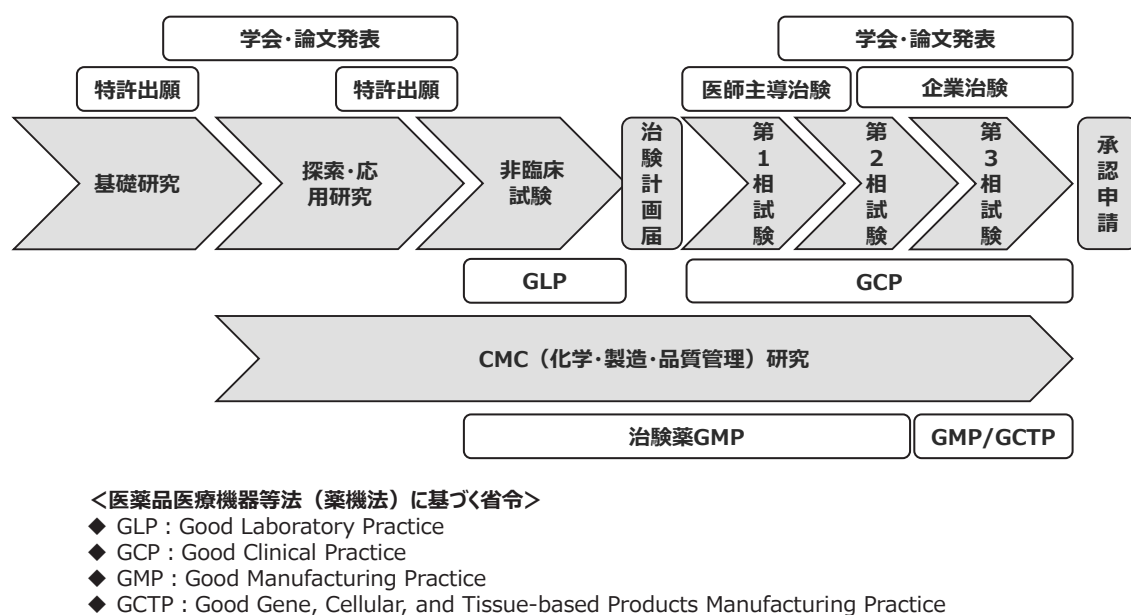


図1 創薬プロセスと薬事規制

細胞の研究を継続してきた<sup>3)-29)</sup>。初期にはシーズ・技術の創出と改良，すなわち基礎・探索・応用研究が中心であったが，2017年以降，日本医療研究開発機構（AMED）事業と信州大学発スタートアップの支援を受けながら，製造，品質管理，非臨床試験，薬事相談，医師主導治験へと研究開発を進めてきた。

本稿では，筆者の経験をもとに，創薬を目指すアカデミア研究者に向けて，まず知っておいていただきたい創薬プロセス，薬事規制，医師主導治験，知財，資金調達，および創薬の現場で頻用される専門用語（略語）について概説する。

## Ⅱ 創薬プロセス<sup>30)</sup>：アカデミア研究と創薬

アカデミアにおける基礎研究の主な目的は，未知の生命現象や病態機序を明らかにし，その成果を学術論文として発表することである。一方，創薬における基礎研究とそれに続く探索・応用研究の目的は，基礎研究から得られた知見をもとに，医薬品候補として開発を進める合理性を持つシーズを定義し，次の非臨床試験へ進めることであり，両者の到達目標は大きく異なる（図1）。

基礎研究では，ある分子が疾患に関与すること，ある治療概念が細胞や動物モデルで有効であることを示せば，学術的価値は高い。しかし創薬では，それだけでは不十分である。対象疾患は何か，患者数はどの程度か，既存治療に対してどのような優位性があるか，

投与経路は現実的か，安全域は十分か，製造コストは許容できるか，知財化できるか，企業やスタートアップが引き継ぎたいと思う事業性があるかを検討しなければならない。すなわち，創薬シーズとは「興味深い研究成果」ではなく，「医薬品として開発を進める根拠と見通しを持つ候補」である。

探索・応用研究では（表1），モダリティ，すなわち医薬品としての技術形式の選択も重要となる。低分子薬，抗体医薬，核酸医薬，細胞医薬，遺伝子治療薬など，どの形で医薬品化するかによって，必要な製造法，品質試験，非臨床試験，薬事対応は大きく異なる。例えば，同じ標的分子であっても，抗体で阻害するのか，核酸医薬で発現を制御するのか，細胞医薬で標的細胞を攻撃するのかによって，開発戦略は全く異なる。この段階でモダリティを十分に検討せずに進めると，後の段階で製造困難，安全性懸念，知財上の制約が明らかとなり，開発が停止することがある。また，対象疾患の患者検体や疾患モデルを用いて標的妥当性を検証し，既存治療と比較した有効性，安全性，製造コスト上の優位性を明確にする必要がある。

基礎研究から探索・応用研究にかけての段階は，知財化の重要な時期でもある。学会発表や論文発表により発明が公知となると，新規性を失い，原則として特許取得が困難になる。したがって，創薬を目指すアカデミア研究者は，学会発表や論文投稿の前に大学の知財部門や弁理士に相談し，特許出願の可能性を検討す

表1 創薬の初期段階

| 基礎研究                                                                                                     | 探索・応用研究                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・創薬標的分子・物質（ヒット化合物）の発見</li> <li>・特許出願</li> <li>・学会・論文発表</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・リード化合物（高活性ヒット化合物）の同定</li> <li>・リード最適化（構造最適化）</li> <li>・創薬モダリティ（低分子、抗体、核酸、細胞）の選択</li> <li>・特許出願（2回目）</li> <li>・対象疾患・医療ニーズの検討</li> <li>・患者サンプル・モデル動物を用いた検証</li> <li>・適切な投与方法・投与経路の検討</li> <li>・既存の創薬標的・治療法との優位性（有効性、安全性、製造コスト）の比較</li> <li>・開発候補品の選択</li> <li>・PMDA RS 戦略相談（事前面談）の開始</li> </ul> |

ることが重要である。

一方で、アカデミア研究者がすべての創薬プロセスを独力で実施することは現実的ではない。非臨床試験や製剤開発（製造・品質管理）の段階では、高度な専門性が求められる。したがって、自分たちが担うべき部分と、CMO/CDMO（Contract Manufacturing Organization/Contract Development and Manufacturing Organization：医薬品製造受託機関/医薬品開発製造受託機関）、CRO（Contract Research Organization：開発業務受託機関）、規制専門家、知財専門家、共同研究企業に委ねるべき部分を早期に見極めることが、アカデミア創薬の第一歩である。

### Ⅲ 製造・品質管理<sup>30)31)</sup>：アカデミア創薬の最大のハードル

アカデミア創薬において、アカデミア研究者が軽視しやすく、実際には大きな壁となるのがCMC（Chemistry, Manufacturing and Control）である（図1）。CMCとは、医薬品の製造方法、品質管理、規格、安定性、工程管理などを含む概念である。低分子薬であれば原薬と製剤、抗体医薬であれば産生細胞株、培養、精製、製剤化、細胞医薬（再生医療等製品）であれば細胞採取、加工、培養、凍結、輸送、出荷判定が問題となる。

アカデミアの研究室で作製した試薬や細胞は、そのまま治験薬にはならない。研究室では、ある実験系で有効性を示すことが主目的であり、使用する試薬のグレード、原材料の由来、製造工程の再現性、ロット間差、安定性、無菌性、工程由来不純物の残留などは、治験薬に求められる水準では管理されていない。しかし治験薬では、被験者に投与する以上、製造工程を科

学的かつ体系的に管理し、一定の品質を有する製品を再現性をもって供給できることが求められる。

GMP（Good Manufacturing Practice）は、医薬品の製造管理および品質管理の基準であり、人的ミスの低減、汚染や品質劣化の防止、品質を保証する仕組みの構築を目的とする（GMPの三原則）。再生医療等製品（細胞加工製品・遺伝子治療用製品）では、GCTP（Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice）に基づく製造管理・品質管理が求められる。ここで重要なのは、最終製品を試験して合格すればよいという考え方では不十分であるという点である。適正な品質を担保するためには、原材料、製造工程、中間体、工程管理試験、出荷判定、保管、輸送までを含めた管理が必要である。

アカデミア研究者が創薬を目指す場合、遅くとも非臨床試験の開始までには研究用試薬を治験薬製造に使用可能な原材料へ早期に置き換える必要がある。例えば、細胞培養に用いる血清、サイトカイン、抗体、酵素、プラスミド、ウイルスベクター、培地添加物などは、その由来、品質、臨床使用実績、生物由来原料基準への適合性を確認しなければならない。研究室で使用している試薬の多くは、そのまま治験薬製造には使用できないことを認識しておく必要がある。製造工程を後から変更すると、非臨床試験や品質試験の追加、同等性評価、薬事相談のやり直しが必要となる場合がある。

したがって、創薬を目指すアカデミア研究では、探索・応用研究の段階からCMCを意識する必要がある。どの原材料を使うのか、どこで製造するのか、誰が品質を保証するのか、どの試験で出荷判定を行うのか、製造失敗時にどのように対応するのかを早期に設計す

表2 治験のフェーズ

| 臨床試験                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>第1相試験（臨床薬理試験）</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・少数例を対象，段階的に増量し，用量制限毒性（DLT）の発現確率に基づき，最大耐量（MTD）を決定</li> <li>・安全性・忍容性，薬物動態（PK），薬力学（PD）の評価</li> <li>・通常は健常人が被験者，がんの場合は標準治療不応がん患者</li> </ul> |
| <b>第2相試験（探索的試験）</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・少数例の患者を対象として安全性と薬効を調べる2a 試験</li> <li>・患者数を拡大して用量反応性の検討を目的とする2b 試験</li> </ul>                                                             |
| <b>第3相試験（検証的試験）</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・目標とした効果や安全性を検証するために多施設で実施される試験</li> <li>・多くの場合，二重盲検比較試験で実施</li> </ul>                                                                    |

ることが，治験へ進むための必須条件である。

#### Ⅳ 非臨床試験<sup>30)31)</sup>：論文データと薬事データ

創薬における非臨床試験は，ヒトに治験薬を投与する前に，有効性，安全性，薬物動態を評価し，治験実施の可否と留意点を判断する段階である（図1）。規制上は治験届と承認申請に必要なデータを収集するための試験に位置づけられ，試験方法，試験施設，試験記録，試料・試薬の管理，生データ，報告書は信頼性が保証されていなければならない。アカデミア研究者が論文発表のために取得する in vitro 実験や動物実験のデータは，非臨床段階の重要な基礎情報にはなり得るが，通常，薬事上の信頼性基準を前提としていないため，治験届や承認申請のための薬事データとして利用できる範囲には限界がある。

非臨床試験は主に，効力を裏付ける試験（薬効薬理試験），薬物動態試験，安全性試験から構成される。薬効薬理試験は，アカデミアの基礎研究と同様に，被験薬の効果，用量との関係や作用機序を明らかにするための試験で，臨床試験と同じ経路・方法での投与が求められる。薬物動態試験は，被験薬の吸収，分布，代謝，排泄を明らかにするための試験で，吸収 absorption，分布 distribution，代謝 metabolism，排泄 excretion の頭文字をとって ADME（アドメ）とも呼ばれる。安全性試験は，安全性の確認と副作用の予測を目的とする試験で，安全性薬理試験と毒性試験に大別される。安全性薬理試験では，薬理学的観点から被験薬の生理機能に対する望ましくない薬力学的作用を検証する。毒性試験では，動物に被験薬を投与してその毒性を評価し，ヒトで起こりうる副作用を予測する。

特に安全性試験については，GLP（Good Laboratory Practice）省令（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令）に基づき，試験施設の構造設備，検査機器の管理，動物の管理，標準操作手順書（SOP）の作成，報告書の作成などが厳格に規定されており，その試験費用は高額となる。

再生医療等製品では，造腫瘍性，遺伝子導入に伴うリスク，ベクターや製造工程由来不純物，細胞の体内動態など，低分子薬とは異なる論点も加わる。

非臨床試験のパッケージをアカデミア研究者の判断だけで決めることはほぼ不可能である。CMC や非臨床試験の専門家とよく相談の上，PMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）との事前面談や対面助言を通じて，治験開始に必要な試験項目，試験デザイン，評価項目，品質データとの関係を非臨床試験の開始前に確認する必要がある。特に first-in-human（FIH，ヒト初回投与）試験では，投与量の設定，安全性モニタリング，用量漸増方法，投与中止基準について，非臨床データに基づく合理的な説明が求められる。

創薬における非臨床試験の目的は，治験に必要なデータを過不足なく揃えることであり，学術的な問いを追求することではない。アカデミア研究者にとってこの発想の転換は容易ではないが，研究成果を医薬品として患者に届けるためには不可欠なプロセスである。

#### Ⅴ 医師主導治験：アカデミア創薬の出口の1つ

創薬を目指すアカデミア研究者は，臨床試験の段階（表2）と臨床試験における臨床研究と治験の違いを明確に理解しておく必要がある（図2）。臨床研究は医学の発展に不可欠であり，患者に対する新しい診断

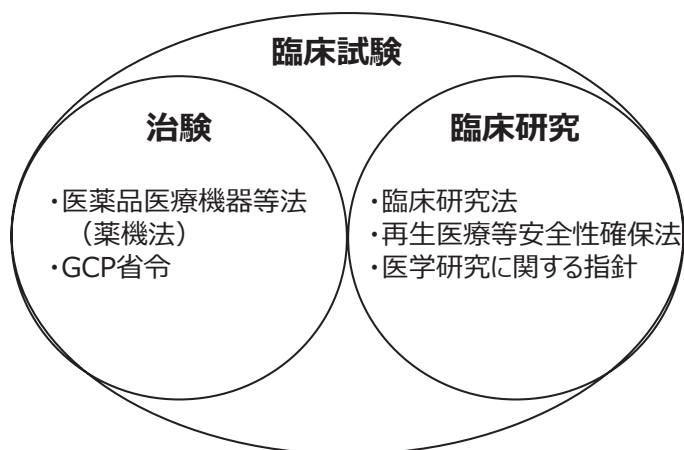


図2 治験と臨床研究

法や治療法の可能性を探索するうえで重要である。しかし、医薬品の製造販売承認を目的とする場合、臨床研究で得られたデータは原則として承認申請用データにはならない。臨床試験を臨床研究として実施した場合は、同じ製品を企業が第1相から治験としてやり直す必要があるため、時間、資金、特許期間、企業の開発意欲の面で大きな損失となり得る。そのため、アカデミア研究者であっても創薬を目指す場合には、薬機法とGCP (Good Clinical Practice) 省令に基づく治験を計画することが望ましい。

治験とは、医薬品や医療機器、再生医療等製品の製造販売承認を得ることを目的として実施される臨床試験である。治験では、治験実施計画書、治験薬概要書、同意説明文書、症例報告書、安全性管理体制、モニタリング、監査、IRB (Institutional Review Board) 審査、PMDA への治験計画届提出などが求められる。

企業治験に対し、医師主導治験は、医師自らが治験を計画し、治験計画届を提出し、治験を実施する制度である。アカデミア発シーズの早期相治験を製薬企業が担うことは非常に少ない。特に小児疾患、希少疾患、難治性がん、細胞医薬・遺伝子治療のように、患者数が限られ、開発リスクが高く、事業性が見通しが不確実な領域では、企業が初期開発に踏み出しにくい。その観点から、アカデミアがこれらの領域で第1相または第1/2相試験を医師主導治験として実施し、安全性と初期有効性のデータを取得する意義は大きいと言える。

医師主導治験は“臨床研究を少し厳格にしたもの”ではない。企業治験と同様に、非臨床安全性試験はGLP、治験薬製造はGMPまたはGCTP、治験実施はGCPに基づく必要がある。治験責任医師には、十分

な臨床経験、治験薬と治験実施計画書への理解、被験者保護、安全性管理、試験実施に必要な時間的余裕が求められる。アカデミア研究者が治験責任医師となる場合、医師としての診療能力だけでなく、開発責任者としての視点が必要となる。

アカデミアが第3相試験を完遂し、製造販売承認まで到達することは、資金面でも事業者要件の面でも現実的には困難である。したがって、医師主導治験による第1相または第1/2相試験の完遂は、アカデミア創薬における一つの到達点であり、企業導出やスタートアップによる次段階開発へつなぐ出口戦略となり得る。

特に重篤な疾患に対する有用な医薬品、医療機器、再生医療等製品の開発は、国内では条件付き早期承認制度の対象となるため、アカデミアによる第1/2相試験の実施は大きな意味を持つ。条件付き早期承認制度は、患者数が少ないなどの理由で、臨床試験の実施が困難な場合に限り適用され、適用された医薬品や再生医療等製品は、第3相試験を実施せずに早期に申請することができる。また、優先審査の対象となり、承認審査の期間も短縮される。ただし、この制度が適用された場合は、製造販売後に有効性や安全性を再確認するための調査を実施することが条件となる。制度の対象となるためには、以下の4つの要件のすべてを満たす必要がある。

- (1) 適応疾患が重篤であると認められること
- (2) 既存の治療法がないこと等により、医療上の有用性が高いと認められること
- (3) 検証的臨床試験の実施が困難であるか、実施可能であっても患者数が少ないことなどにより実施に相当の期間を要すると判断されること
- (4) 検証的臨床試験以外の臨床試験、通常は第2相

## 特許要件

1. 産業上利用できる発明であること（産業上の利用可能性）

2. 新しいものであること（新規性）

3. 容易に考え出すことができないこと（進歩性）

4. 先に出願されていないこと（先願）

5. 公序良俗を害さないこと

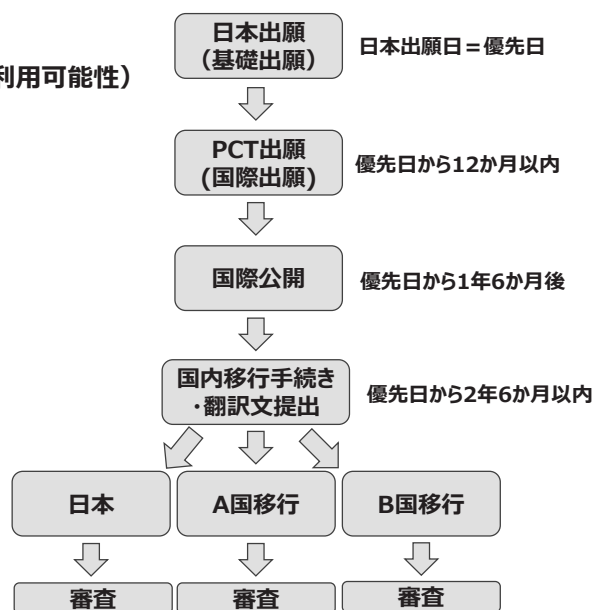


図3 特許の要件と出願の流れ

試験の成績により、一定の有効性、安全性が示されると判断されること

## Ⅵ 知的財産：学会・論文発表前に考えるべき 創業資産

創業において知的財産（知財，IP：Intellectual Property）の確保は極めて重要である。知財は、治験実施そのものに必須ではない場合もあるが、製薬企業への導出、スタートアップによる資金調達、AMED等の競争的研究費への応募、国際展開などを考えるうえで不可欠な創業資産である。企業は、有望なシーズであっても、特許が出願されていない、権利範囲が狭い、海外権利がない、先行特許に抵触する、発明者や権利帰属が不明確である場合には、導入を躊躇する。

アカデミア研究者が陥りやすい失敗は、論文発表を優先し、特許出願を後回しにすることである。特許を受けるためには、新規性、進歩性などの特許要件を満たす必要がある（図3）。学会発表、論文発表、インターネット上の公開、研究費報告書の公開などにより発明が公知となると、新規性を失い、特許取得が困難になる。したがって、創業を目指す研究では、論文投稿前、学会発表前、プレスリリース前に、必ず知財部門や特許事務所に相談し、特許出願を検討する必要がある。また自他問わず、学会・論文発表後もしくは特許出願済みで公知となった技術（発明）であっても、

先行発明からの進歩性が認められる場合は新規の特許出願の対象となることも知っておきたい。例えば、基礎研究の成果として出願した発明が、その後の探索・応用研究における構造最適化や他の公知技術との組み合わせによって効果や安全性が向上した場合がそれに該当する。ただし、論文とは異なり、たとえ先行発明より進歩が認められても、専門家の視点で追加した公知技術による進歩が容易に想定できる場合は新規発明として認められない。これは、特許制度が科学の進歩ではなく、産業の発達に寄与することを目的としているためである。この進歩性の要件は、しばしば審査時や特許紛争時に争点となる。

創業における特許出願（図3）は、日本国内だけでは不十分であることに留意しなければならない。医薬品開発は国際市場を視野に入れるため、PCT（Patent Cooperation Treaty）出願や海外移行を含む知財戦略が重要となる。日本出願後、一定期間内にPCT出願を行い、将来的にどの国で権利化するかを検討する。各国移行後はそれぞれの国で審査を受け、拒絶理由通知に対して意見書や補正書を提出するなどの対応が必要になる。海外での権利化には時間と費用を要するため、事業性、市場規模、企業の関心、予算を踏まえて方針を決める必要がある。

特許出願にあたっては、発明者の選定や寄与度の判断に悩むことが少なくない。重要なのは、発明者と論

文著者は必ずしも同一ではないという点である。論文の共著者であっても、具体的な発明の着想や具体化に関与していなければ、発明者にはならない。多くの実験を担当した技術補佐員であっても、指示に従って実験を実施しただけであれば発明者には該当しない。また、教室の主宰者、メンター、研究費の提供者であっても、発明の着想や具体化に直接関与していなければ発明者にはなれない。発明者の漏れや不適切な発明者の追加は、後の権利化やライセンス時に問題となる。共同研究企業や他大学の共同研究者が関与する場合には、研究開始時から成果の帰属、知財の取り扱い、秘密保持、発表時期を契約で明確化しておくことが望ましい。

アカデミア創薬において、知財化は研究成果を守るためだけでなく、患者に届けるための実用化の手段である。論文文化は知識を社会に公開するための手段であり、特許制度はその知識を実用化するために一定期間の独占権を与える仕組みである。アカデミア研究者が創薬を目指す場合は、論文発表と特許出願の順序に注意したい。

## Ⅶ 資金調達と出口戦略：AMED とスタートアップ

創薬は長期間かつ高額で、さらに成功確率の低い取り組みである。アカデミアが独自に基礎研究から承認申請、製造販売までを担うことは現実的ではない。したがって、アカデミア創薬では、どの段階までを大学が担い、どの段階から製薬企業やスタートアップに引き継ぐのかという出口戦略が不可欠である。

一般に、アカデミアが大きな役割を果たし得るのは、基礎研究、探索・応用研究、製造・非臨床試験の一部、医師主導治験までである（図1）。その後の第2相後期、第3相試験、承認申請、製造販売は、製薬企業や事業会社が担う必要がある。したがって、医師主導治験は、企業が薬事データを引き継ぐための橋渡しとして位置づけられる。

この橋渡しには資金が必要である。非臨床試験、GMP/GCTP 製造、品質試験、治験の実施には多額の費用がかかる。企業から早期に共同研究費や開発費が得られない場合、AMED などの公的研究費は重要な資金源となる。特に希少疾患、小児疾患、難治性がん、再生医療等製品など、企業単独では初期開発に踏み出しにくい領域では、AMED 事業を活用した医師主導治験の意義は大きい。AMED 事業に応募する際には、シーズの研究開発フェーズ（図1）と事業内容の目的を一致させることが重要である。基礎研究を支援する

事業に臨床試験計画を出しても採択されにくく、逆に臨床開発を求める事業に基礎研究段階のシーズを出しても採択されない。

2015年のAMEDの発足により、アカデミア研究者が創薬に挑戦できる機会は格段に広がった。一方、一製品あたり数十億円から数百億円規模の資金を要することもある創薬において、公的資金のみで社会実装まで到達することは困難である。米国では、アカデミア発シーズを大手製薬企業が承認まで開発する過程で、バイオベンチャーが橋渡しを担うことが一般的である。日本ではこの橋渡し機能が十分でなく、アカデミアと製薬企業の間で“死の谷”が存在することが大きな課題とされている。近年、日本でも国や大学によるスタートアップ支援が拡充し、大学発スタートアップが、アカデミアで創出された知財や技術をもとに、応用研究、製造プロセス開発、資金調達、企業連携、臨床開発準備を担う例が増えつつある。ただし、起業自体は比較的容易でも、会社運営、資金調達、人材確保、知財管理、契約交渉、臨床開発、品質保証を継続的に行うことは容易ではない。アカデミア研究者がスタートアップに関与する場合は、大学との利益相反管理、職務発明の取り扱い、研究資金の区分、データの帰属、患者リクルートとの関係を明確にする必要も生じる。スタートアップはシーズを患者に届けるための有力な選択肢の一つであるが、起業にあたっては十分な準備と継続的な体制整備が必要である。

## Ⅷ 最後 に

アカデミア研究者、特に臨床研究医が創薬に取り組む最大の強みは、臨床現場の未充足ニーズを直接理解していることである。既存治療の限界は何か、どの患者に新薬や新規治療が届いていないのか、どの程度の有効性や安全性があれば臨床的価値があるのかを、臨床研究医は実感として知っている。この視点は、創薬において極めて重要である。

一方で、アカデミア研究者は、製造、品質、薬事、知財、事業性については、不得意と言わざるを得ない。創薬は、優れた医学的アイデアだけでは成立しない。患者に届けるためには、製品として作れなければならない、品質を保証できなければならない、安全性を説明できなければならない、薬事当局と合意できなければならない、知財と資金によって開発を継続できなければならない。

したがって、アカデミア研究者が創薬を目指す際に

は、早期から創薬プロセスを学び、できるだけ早い段階で専門医、薬事専門家、CMC 専門家、品質保証担当者、知財担当者、統計家、CRO、CDMO、企業、スタートアップ、AMED などの支援者・機関と連携し、全体計画を設計する必要がある。アカデミア創薬とは、医師や研究者がすべてを自分で行うことではなく、創薬全体の構造を理解したうえで、必要な専門家と連携しながらシーズを育てることである。筆者は、

創出した CAR-T シーズ・技術を、各領域の専門家や AMED 事業による支援を通じて、シーズ創出から非臨床試験、製造、品質管理、薬事相談、医師主導治験まで、信州大学内で一貫して進めてきた。社会実装までは道半ばであるが、これまでの経験とノウハウが、同じく創薬を目指すアカデミア研究者の一助となれば幸いである。

## 文 献

- 1) 中沢洋三：キメラ抗原受容体（CAR）を用いた遺伝子改変 T 細胞療法. 信州医誌 61：197-201, 2013
- 2) 齋藤章治, 中沢洋三：CAR-T 療法の現状と今後の展望. 信州医誌 66：425-434, 2018
- 3) Nakazawa Y, Huye LE, Dotti G, et al: Optimization of the PiggyBac transposon system for the sustained genetic modification of human T lymphocytes. J Immunother 32:826-836, 2009
- 4) Galvan DL, Nakazawa Y, Kaja A, et al: Genome-wide mapping of PiggyBac transposon integrations in primary human T cells. J Immunother 32:837-844, 2009
- 5) Manuri PV, Wilson MH, Maiti SN, et al: *piggyBac* transposon/transposase system to generate CD19-specific T cells for treatment of B-lineage malignancies. Hum Gene Ther 21:427-437, 2010
- 6) Huye LE, Nakazawa Y, Patel MP, et al: Combining mTor inhibitors with rapamycin-resistant T cells: A two-pronged approach to tumor elimination. Mol Ther 19:2239-2248, 2011
- 7) Nakazawa Y, Huye LE, Salsman VS, et al: PiggyBac-mediated cancer immunotherapy using EBV-specific cytotoxic T-cells expressing HER2-specific chimeric antigen receptor. Mol Ther 19:2133-2143, 2011
- 8) Saha S, Nakazawa Y, Huye LE, et al: *piggyBac* Transposon System Modification of Primary Human T Cells. J Vis Exp 69:e4235, 2012
- 9) Nakazawa Y, Saha S, Galvan DL, et al: Evaluation of long-term transgene expression in *piggyBac*-modified human T lymphocytes. J Immunother 36:3-10, 2013
- 10) Saito S, Nakazawa Y, Sueki A, et al: Anti-leukemic potency of *piggyBac*-mediated CD19-specific T cells against refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Cytotherapy 16:1257-1269, 2014
- 11) Nakazawa Y, Matsuda K, Kurata T, et al: Anti-proliferative effects of T cells expressing a ligand-based chimeric antigen receptor against CD116 on CD34(+) cells of juvenile myelomonocytic leukemia. J Hematol Oncol 9:27, 2016
- 12) Morita D, Nishio N, Saito S, et al: Enhanced expression of anti-CD19 chimeric antigen receptor in *piggyBac* transposon-engineered T cells. Mol Ther Methods Clin Dev 8:131-140, 2017
- 13) Hamada M, Nishio N, Okuno Y, et al: Integration Mapping of *piggyBac*-Mediated CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells Analyzed by Novel Tagmentation-Assisted PCR. EBioMedicine 34:18-26, 2018
- 14) Tanaka K, Kato I, Tanaka M, et al: Direct delivery of *piggyBac* CD19 CAR T cells has potent anti-tumor activity against ALL cells in CNS in a xenograft mouse model. Mol Ther Oncolytics 18:37-46, 2020
- 15) Morokawa H, Yagyu S, Hasegawa A, et al: Autologous non-human primate model for safety assessment of *piggyBac* transposon-mediated chimeric antigen receptor T cells on granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor. Clin Transl Immunology 9:e1207, 2020
- 16) Kubo H, Yagyu S, Nakamura K, et al: Development of non-viral, ligand-dependent, EPHB4-specific chimeric antigen receptor T cells for treatment of rhabdomyosarcoma. Mol Ther Oncolytics 20:646-658, 2021
- 17) Nakamura K, Yagyu S, Hirota S, et al: Autologous antigen-presenting cells efficiently expand *piggyBac* transposon CAR-T cells with predominant memory phenotype. Mol Ther Methods Clin Dev 21:315-324, 2021
- 18) Hasegawa A, Saito S, Narimatsu S, et al: Mutated GM-CSF-based CAR T-cells targeting CD116/CD131 complexes

- exhibit enhanced anti-tumor effects against acute myeloid leukemia. *Clin Transl Immunology* 10 : e1282, 2021
- 19) Yagyu S, Mochizuki H, Yamashima K, et al : A lymphodepleted non-human primate model for the assessment of acute on-target and off-tumor toxicity of human CAR-T cells. *Clin Transl Immunology* 10 : e1291, 2021
- 20) Tomida A, Yagyu S, Nakamura K, et al : Inhibition of MEK pathway enhances the antitumor efficacy of chimeric antigen receptor T cells against neuroblastoma. *Cancer Sci* 112 : 4026-4036, 2021
- 21) Suematsu M, Yagyu S, Nagao N, et al : PiggyBac Transposon-Mediated CD19 Chimeric Antigen Receptor-T Cells Derived From CD45RA-Positive Peripheral Blood Mononuclear Cells Possess Potent and Sustained Antileukemic Function. *Front Immunol* 13 : 770132, 2022
- 22) Suematsu M, Yagyu S, Yoshida H, et al : Targeting FLT3-specific chimeric antigen receptor T cells for acute lymphoblastic leukemia with KMT2A rearrangement. *Cancer Immunol Immunother* 72 : 957-968, 2023
- 23) Yagyu S, Nakazawa Y : piggyBac-transposon-mediated CAR-T cells for the treatment of hematological and solid malignancies. *Int J Clin Oncol* 28 : 736-747, 2023
- 24) Chinsuwan T, Hirabayashi K, Mishima S, et al : Ligand-based, piggyBac-engineered CAR-T cells targeting EGFR are safe and effective against non-small cell lung cancers. *Mol Ther Oncolytics*. 31 : 100728, 2023
- 25) Saito S, Nakazawa Y : CAR-T cell therapy in AML : recent progress and future perspectives. *Int J Hematol* 120 : 455-466, 2024
- 26) Mitsuno K, Suematsu M, Naito Y, et al : Selective JAK2 pathway inhibition enhances anti-leukemic functionality in CD19 CAR-T cells. *Cancer Immunol Immunother* 74 : 79, 2025
- 27) Shinagawa M, Hirabayashi K, Kamiyo K, et al : Ligand-based CAR-T cells targeting EGFR exhibit favorable antitumor effects against gynecologic malignancies. *Cancer Sci* 116 : 2243-2255, 2025
- 28) Funasaka C, Naito Y, Kubota H, et al : Trial in progress : phase I study of non-viral gene-modified CAR-T cell therapy for malignant solid tumors expressing EPHB4 receptor (CARTiEr). *Front Oncol* 15 : 1633324, 2025
- 29) Kumeda H, Hirabayashi K, Mishima S, et al : Bispecific ligand-based EphB4 CAR-T cells generated using ephrin-B2 show potent antitumor activity against lung adenocarcinoma. *Cancer Sci* 117 : 1724-1735, 2026
- 30) 独立行政法人医薬基盤研究所. 創造的創薬研究の橋渡しに向けて. 2011
- 31) 國枝章義 : 細胞加工製品・遺伝子治療用製剤の特性評価・品質管理. *Drug Delivery System* 36 : 377-382, 2021

(R 8. 5. 11 受稿)