

労災疾病臨床研究事業費補助金

光免疫療法 of 悪性胸膜中皮腫への適応拡大を目指す治験

令和 7 年度 総括研究報告書

研究代表者 長谷川 誠紀

令和 8 (2 0 2 6) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
光免疫療法の悪性胸膜中皮腫への適応拡大を目指す治験 -----	1
研究代表者 長谷川 誠紀	
(資料) 総括研究報告、研究成果資料①～⑤	
II. 分担研究報告	
1. 光免疫療法の悪性胸膜中皮腫への適応拡大を目指す治験 -----	2
分担研究者 1 舟木 壮一郎	
研究① 治験実施体制の構築 研究⑤ 医師主導治験の準備	
(資料) 研究成果資料①、⑤	
2. 光免疫療法の悪性胸膜中皮腫への適応拡大を目指す治験 -----	3
分担研究者 2 木島 貴志	
研究① 治験実施体制の構築 研究⑤ 医師主導治験の準備	
(資料) 研究成果資料①、⑤	
3. 光免疫療法の悪性胸膜中皮腫への適応拡大を目指す治験 -----	4
分担研究者 3 松本 成司	
研究① 治験実施体制の構築 研究② 非臨床試験の準備	
研究③ In vivo imaging 法の開発 研究④ 固定プレートの開発	
(資料) 研究成果資料①、②、③、④	
4. 光免疫療法の悪性胸膜中皮腫への適応拡大を目指す治験 -----	5
分担研究者 4 花岡 宏史	
研究③ In vivo imaging 法の開発	
(資料) 研究成果資料③	
5. 光免疫療法の悪性胸膜中皮腫への適応拡大を目指す治験 -----	6
分担研究者 5 大門 貴志	
研究⑤ 医師主導治験の準備	
(資料) 研究成果資料⑤	
総括研究報告 -----	7
研究成果資料①、②、③、④、⑤ -----	10
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	19

労災疾病臨床研究事業費補助金 (総括) 研究報告書

光免疫療法の悪性胸膜中皮腫への適応拡大を目指す治験

研究代表者 長谷川 誠紀 特別招聘教授

研究要旨

中皮腫はアスベスト（石綿）曝露が原因となる希少かつ難治性の悪性腫瘍であり、中皮腫患者会から新たな治療法の開発が切に要望されている。

本研究では、頭頸部腫瘍に対して承認されている光免疫療法の中皮腫への適応拡大を目指し、中皮腫に対する医師主導治験の実施、および、光免疫療法の有効性と安全性を評価する In vivo imaging 法を開発する。

A. 研究目的

頭頸部腫瘍に対して承認されている光免疫療法の中皮腫への適応拡大を目指し、中皮腫に対する医師主導治験の実施、および、光免疫療法の有効性と安全性を評価する In vivo imaging 法を開発することである。

B. 研究方法

腫瘍細胞表面に発現する抗原 (epidermal growth factor receptor: EGFR) に特異的な抗体に近赤外線照射に反応する IR700 を結合させた複合体を腫瘍細胞に投与、近赤外線照射すると、ピンポイントに EGFR を発現する腫瘍細胞のみが破壊する。

本研究目的を達成するため、今年度は非臨床試験の計画立案、動物実験実施した。

C. 研究結果

光免疫療法の胸膜中皮腫に適応拡大する医師主導治験の非臨床試験として、ブタを用い、ヒトで想定される照射量で壁側胸膜、臓側胸膜（肺）、縦隔（食道、気管・気管支、大血管）、横隔膜を順番に照射して、全身状態を含めた臨床所見及び胸腔内の組織損傷の状態を確認した。

1 日目の横隔膜、心膜、胸膜、上縦隔、肋間膜等の結合組織には炎症性の遊走細胞の浸潤を認めた。4 点照射により程度はほとんど変わらなかった。横隔膜、心筋、肋間等の横紋筋では部分的に変性を認めたが、限局的であった。肝臓は 4 点照射の方が出血傾向が強く障害を強く受けていた。

14 日群では、結合組織の増生、肺漿膜面の癒着を広い範囲で認めた。

結合組織の増生は炎症反応や実質の欠損部分の充填、癒着によるものと判断した。肉眼所見で異常のあった心臓では、心筋の変性と共に結合組織の増生を認めた。肝臓では肝細胞の変性は軽度に認めるが、14 日目では包膜周囲の結合組織の増加と炎症細胞の浸潤を認めた。

今回の組織像から、出血や炎症細胞の浸潤、癒着を認めたが、大動脈、神経、気管の上皮細胞、肺の細胞、結合組織の細胞には障害を認めなかった。また、14 日群の所見は癒着による障害は認めるが、障害部位の回復による所見を判断した。

D. 健康危機情報

研究代表者および分担者に健康危機情報は無い

E. 研究発表

該当無し

労災疾病臨床研究事業費補助金 (分担) 研究報告書

光免疫療法の悪性胸膜中皮腫への適応拡大を目指す治験

研究分担者 舟木 壮一郎 主任教授

研究要旨

中皮腫はアスベスト（石綿）曝露が原因となる希少かつ難治性の悪性腫瘍であり、中皮腫患者会から新たな治療法の開発が切に要望されている。

本研究では、頭頸部腫瘍に対して承認されている光免疫療法の中皮腫への適応拡大を目指し、中皮腫に対する医師主導治験の実施、および、光免疫療法の有効性と安全性を評価する In vivo imaging 法を開発する。

A. 研究目的

頭頸部腫瘍に対して承認されている光免疫療法の中皮腫への適応拡大を目指し、中皮腫に対する医師主導治験の実施、および、光免疫療法の有効性と安全性を評価する In vivo imaging 法を開発することである。

B. 研究方法

腫瘍細胞表面に発現する抗原 (epidermal growth factor receptor: EGFR) に特異的な抗体に近赤外線照射に反応する IR700 を結合させた複合体を腫瘍細胞に投与、近赤外線照射すると、ピンポイントに EGFR を発現する腫瘍細胞のみが破壊する。

本研究目的を達成するため、今年度は非臨床試験の計画立案、動物実験実施した。

C. 研究結果

光免疫療法の胸膜中皮腫に適応拡大する医師主導治験の非臨床試験として、ブタを用い、ヒトで想定される照射量で壁側胸膜、臓側胸膜（肺）、縦隔（食道、気管・気管支、大血管）、横隔膜を順番に照射して、全身状態を含めた臨床所見及び胸腔内の組織損傷の状態を確認した。

1 日目の横隔膜、心膜、胸膜、上縦隔、肋間膜等の結合組織には炎症性の遊走細胞の浸潤を認めた。4 点照射により程度はほとんど変わらなかった。横隔膜、心筋、肋間等の横紋筋では部分的に変性を認めたが、限局的であった。肝臓は 4 点照射の方が出血傾向が強く障害を強く受けていた。

14 日群では、結合組織の増生、肺漿膜面の癒着を広い範囲で認めた。

結合組織の増生は炎症反応や実質の欠損部分の充填、癒着によるものと判断した。肉眼所見で異常のあった心臓では、心筋の変性と共に結合組織の増生を認めた。肝臓では肝細胞の変性は軽度で認めるが、14 日目では包膜周囲の結合組織の増加と炎症細胞の浸潤を認めた。

今回の組織像から、出血や炎症細胞の浸潤、癒着を認めたが、大動脈、神経、気管の上皮細胞、肺の細胞、結合組織の細胞には障害を認めなかった。また、14 日群の所見は癒着による障害は認めるが、障害部位の回復による所見を判断した。

D. 健康危機情報

研究代表者および分担者に健康危機情報は無い

E. 研究発表

該当無し

労災疾病臨床研究事業費補助金 (分担) 研究報告書

光免疫療法の悪性胸膜中皮腫への適応拡大を目指す治験

研究分担者 木島 貴志 主任教授

研究要旨

中皮腫はアスベスト（石綿）曝露が原因となる希少かつ難治性の悪性腫瘍であり、中皮腫患者会から新たな治療法の開発が切に要望されている。

本研究では、頭頸部腫瘍に対して承認されている光免疫療法の中皮腫への適応拡大を目指し、中皮腫に対する医師主導治験の実施、および、光免疫療法の有効性と安全性を評価する In vivo imaging 法を開発する。

A. 研究目的

頭頸部腫瘍に対して承認されている光免疫療法の中皮腫への適応拡大を目指し、中皮腫に対する医師主導治験の実施、および、光免疫療法の有効性と安全性を評価する In vivo imaging 法を開発することである。

B. 研究方法

腫瘍細胞表面に発現する抗原 (epidermal growth factor receptor: EGFR) に特異的な抗体に近赤外線照射に反応する IR700 を結合させた複合体を腫瘍細胞に投与、近赤外線照射すると、ピンポイントに EGFR を発現する腫瘍細胞のみが破壊する。

本研究目的を達成するため、以下の 5 項目を実施し、治療および評価方法の両面から研究を進めた。

①治験実施体制の構築、②非臨床試験の実施、③In vivo imaging 法の開発、④固定プレートの開発、⑤医師主導治験の準備

C. 研究結果

研究分担者は、研究①と⑤を担当した。

楽天メディカルとの協業に合意し、治験プロトコルを作成し、PMDA との事前相談および対面助言を行った。プロトコルの方向性について合意が得られた。

D. 健康危機情報

研究代表者および分担者に健康危機情報は無い

E. 研究発表

該当無し

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

労災疾病臨床研究事業費補助金 (分担) 研究報告書

光免疫療法の悪性胸膜中皮腫への適応拡大を目指す治験

研究分担者 松本 成司 講師

研究要旨

中皮腫はアスベスト（石綿）曝露が原因となる希少かつ難治性の悪性腫瘍であり、中皮腫患者会から新たな治療法の開発が切に要望されている。

本研究では、頭頸部腫瘍に対して承認されている光免疫療法の中皮腫への適応拡大を目指し、中皮腫に対する医師主導治験の実施、および、光免疫療法の有効性と安全性を評価する In vivo imaging 法を開発する。

A. 研究目的

頭頸部腫瘍に対して承認されている光免疫療法の中皮腫への適応拡大を目指し、中皮腫に対する医師主導治験の実施、および、光免疫療法の有効性と安全性を評価する In vivo imaging 法を開発することである。

B. 研究方法

腫瘍細胞表面に発現する抗原 (epidermal growth factor receptor: EGFR) に特異的な抗体に近赤外線照射に反応する IR700 を結合させた複合体を腫瘍細胞に投与、近赤外線照射すると、ピンポイントに EGFR を発現する腫瘍細胞のみが破壊する。

本研究目的を達成するため、今年度は非臨床試験の計画立案、動物実験実施した。

C. 研究結果

光免疫療法の胸膜中皮腫に適応拡大する医師主導治験の非臨床試験として、ブタを用い、ヒトで想定される照射量で壁側胸膜、臓側胸膜（肺）、縦隔（食道、気管・気管支、大血管）、横隔膜を順番に照射して、全身状態を含めた臨床所見及び胸腔内の組織損傷の状態を確認した。

1 日目の横隔膜、心膜、胸膜、上縦隔、肋間膜等の結合組織には炎症性の遊走細胞の浸潤を認めた。4 点照射により程度はほとんど変わらなかった。横隔膜、心筋、肋間等の横紋筋では部分的に変性を認めたが、限局的であった。肝臓は 4 点照射の方が出血傾向が強く障害を強く受けていた。

14 日群では、結合組織の増生、肺漿膜面の癒着を広い範囲で認めた。

結合組織の増生は炎症反応や実質の欠損部分の充填、癒着によるものと判断した。肉眼所見で異常のあった心臓では、心筋の変性と共に結合組織の増生を認めた。肝臓では肝細胞の変性は軽度に認めるが、14 日目では包膜周囲の結合組織の増加と炎症細胞の浸潤を認めた。

今回の組織像から、出血や炎症細胞の浸潤、癒着を認めたが、大動脈、神経、気管の上皮細胞、肺の細胞、結合組織の細胞には障害を認めなかった。また、14 日群の所見は癒着による障害は認めるが、障害部位の回復による所見を判断した。

D. 健康危機情報

研究代表者および分担者に健康危機情報は無い

E. 研究発表

該当無し

労災疾病臨床研究事業費補助金 (分担) 研究報告書

光免疫療法の悪性胸膜中皮腫への適応拡大を目指す治験

研究分担者 花岡 宏史 研究所教授

研究要旨

中皮腫はアスベスト（石綿）曝露が原因となる希少かつ難治性の悪性腫瘍であり、中皮腫患者会から新たな治療法の開発が切に要望されている。

本研究では、頭頸部腫瘍に対して承認されている光免疫療法の中皮腫への適応拡大を目指し、中皮腫に対する医師主導治験の実施、および、光免疫療法の有効性と安全性を評価する In vivo imaging 法を開発する。

A. 研究目的

頭頸部腫瘍に対して承認されている光免疫療法の中皮腫への適応拡大を目指し、中皮腫に対する医師主導治験の実施、および、光免疫療法の有効性と安全性を評価する In vivo imaging 法を開発することである。

B. 研究方法

腫瘍細胞表面に発現する抗原 (epidermal growth factor receptor: EGFR) に特異的な抗体に近赤外線照射に反応する IR700 を結合させた複合体を腫瘍細胞に投与、近赤外線照射すると、ピンポイントに EGFR を発現する腫瘍細胞のみが破壊する。

本研究目的を達成するため、In vivo imaging 法の開発を進めた。

C. 研究結果

研究分担者は、In vivo imaging 法の開発を担当した。

RI 標識物を用いた in vivo imaging 法 EGFR に結合する環状ペプチドを選定し、RI 標識するためのキレート剤を結合した放射性ガリウム標識体を作製し、EGFR 発現細胞との結合性を検討したところ、細胞数依存的な結合が認められたことから、EGFR に対する特異的な結合が示唆された。

さらに EGFR に対する結合親和性を増強する目的で、ペプチドを 2 つ結合した二価体を作製した。蛍光標識体を用いて検討したところ二価体の方が EGFR 発現細胞に対する高い結合性を示した。そこで二価体についてもキレート剤を結合し RI 標識を行い、担がんマウスを

用いた体内分布実験を実施した。その結果、腫瘍集積性を示し、投与 1 時間後以降では血液や肺および心臓よりも高い集積を示した。

D. 健康危機情報

研究代表者および分担者に健康危機情報は無い

E. 研究発表

1. Bioorg Med Chem. 105, 117717, Synthesis and biological evaluation of EGFR binding peptides for near-infrared photoimmunotherapy. 2024 May 1, Otani T, Suzuki M, Takakura H, Hanaoka H.

F. 知的財産権の出願・登録状況

＜特許出願＞

名称：コンジュゲートおよびその用途

出願番号：特願 2024-102931（出願日 2024/6/27）

出願人：関西医科大学

労災疾病臨床研究事業費補助金 (分担) 研究報告書

光免疫療法の悪性胸膜中皮腫への適応拡大を目指す治験

研究分担者 大門 貴志 主任教授

研究要旨

中皮腫はアスベスト（石綿）曝露が原因となる希少かつ難治性の悪性腫瘍であり、中皮腫患者会から新たな治療法の開発が切に要望されている。

本研究では、頭頸部腫瘍に対して承認されている光免疫療法の中皮腫への適応拡大を目指し、中皮腫に対する医師主導治験の実施、および、光免疫療法の有効性と安全性を評価する In vivo imaging 法を開発する。

A. 研究目的

頭頸部腫瘍に対して承認されている光免疫療法の中皮腫への適応拡大を目指し、中皮腫に対する医師主導治験の実施、および、光免疫療法の有効性と安全性を評価する In vivo imaging 法を開発することである。

B. 研究方法

腫瘍細胞表面に発現する抗原 (epidermal growth factor receptor: EGFR) に特異的な抗体に近赤外線照射に反応する IR700 を結合させた複合体を腫瘍細胞に投与、近赤外線照射すると、ピンポイントに EGFR を発現する腫瘍細胞のみが破壊する。

本研究目的を達成するため、以下の 5 項目を実施し、治療および評価方法の両面から研究を進めた。

①治験実施体制の構築、②非臨床試験の実施、③In vivo imaging 法の開発、④固定プレートの開発、⑤医師主導治験の準備

C. 研究結果

研究代表者は、研究⑤を担当した。

治験プロトコルを作成し、PMDA との事前相談および対面助言を行った。プロトコルの方向性について合意が得られた。

D. 健康危機情報

研究代表者および分担者に健康危機情報は無い

E. 研究発表

該当無し

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

総括研究報告

光免疫療法の中皮腫への適応拡大を目指す治験

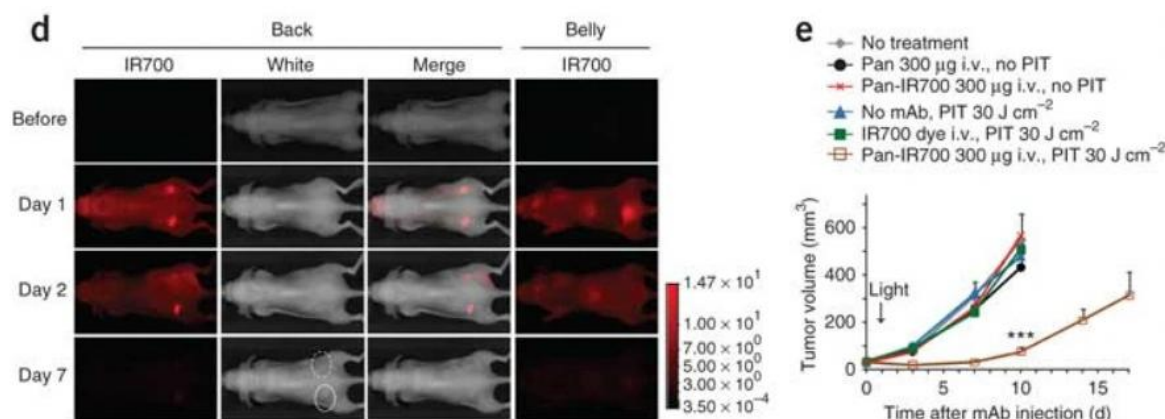
【研究要旨】

A. 研究目的

中皮腫はアスベスト（石綿）曝露が原因となる希少かつ難治性の悪性腫瘍である。アスベストの発がん性は知られていたが、安価かつ絶縁性に優れていたため、幅広く製造業で使用されていた。2005年6月兵庫県尼崎市クボタの工場労働者および近隣住民に希少な中皮腫が頻発した「クボタショック」が報道された。中皮腫は労災疾病ではあるが、希少悪性腫瘍であるため、承認されている薬剤は白金製剤/ペメトレキセドと免疫チェックポイント阻害剤である抗CTLA-4抗体/抗PD-1抗体のみで、いまだ予後不良である。このような背景から、中皮腫患者会から新たな治療法の開発が切に要望されている。

本研究では頭頸部腫瘍に対して承認されている光免疫療法の中皮腫への適応拡大を目指し、中皮腫に対する医師主導治験の実施、および、光免疫療法の有効性と安全性を評価するIn vivo imaging法を開発する。

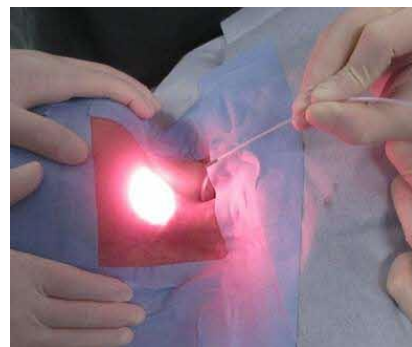
NIH 小林久隆氏が開発した光免疫療法（Photoimmunotherapy:PIT）は、2012年オバマ大統領の一般教書演説でアメリカの研究成果として光免疫療法を取り上げたこともあり、「第5のがん治療」として注目されるようになった。一般教書演説で取り上げられた内容はNature Medicineに2011年発表されている。腫瘍細胞表面に発現する抗原(epidermal growth factor receptor: EGFR)に特異的な抗体(panitumumab)に近赤外線照射に反応するIR700を結合させた複合体(PanIR700)を腫瘍細胞に投与、近赤外線照射すると、ピンポイントにEGFRを発現する腫瘍細胞のみが破壊され、細胞死は近赤外線エネルギーに比例していた(図1)。複合体はがん細胞表面に数千から数万個結合する。近赤外線が照射されるとIR700の側鎖が切れ落ち、抗体が変形し細胞膜から受容体・抗原を引き抜き、細胞膜を破壊する。破壊された細胞膜から周囲の水分が細胞内に流入し細胞は膨張し照射数分後には破壊される。



(図1) The biodistribution of Pan-IR700. A431 tumors. Target-specific tumor growth inhibition by Pan-IR700-mediated PIT in A431 tumors.

この光免疫療法に関連する知財はアスピラン・セラピューティクス（現在は楽天メディカル）に導出され、頭頸部腫瘍に対して治験が行われた（海外第I/IIa相試験（RM-1929-101試験）。30例中、完全奏功CR 4例（13.3%）、部分縮小PR 9例（30.0%）で奏功率43.4%となり、2020年9月日本で頭頸部腫瘍に対して承認された。光免疫療法において近赤外線照射法は2通りある。近赤外線は組織内では1cm以内が有効となる。そのため1cm以内の表層であればフロントアルディフューザーを用いて表層を近赤外線照射する（右図）。

中皮腫は壁側胸膜から発生し、表層を這うように全胸腔内に進展する。その進展形式から光免疫療法に適している。また当科で施行した中皮腫外科手術検体の免疫染色でEGFR陽性を確認出来ている。以上の結果より、頭頸部腫瘍に対して承認されている光免疫療法は、中皮腫に対しても抗腫瘍効果を有すると考え、中皮腫への適応拡大を目指した医師主導治験を進める。



B. 研究方法・結果

1 治験実施体制の構築

光免疫療法については、楽天メディカルが NIH から独占的使用権を取得している。本学と楽天メディカルとの共同研究契約/MTA 締結、PMDA への事前相談・対面助言・RS 戦略相談のスケジュールを調整、医師主導治験後のデータ譲渡について詳細を協議する必要がある。また、これらと平行して In vivo imaging 法の開発、近赤外線の胸腔内照射に伴う技術的な課題についても以下の大学・企業と提携している。

医師主導治験の協力メーカー：楽天メディカル（契約締結）

医師主導治験を実施する学内の体制：臨床研究支援センター、URA など

治験関連業務を委託：イーピーエス株式会社（業務委託契約）

In vivo imaging 法の機器開発：新興光器製作所（共同開発中）

In vivo imaging 法の開発：関西医科大学（共同研究）

固定プレートの開発：錦城護謨株式会社（共同開発中）

非臨床試験：ふくしま医療機器開発支援センター（委託）

2 非臨床試験の準備・実施

楽天メディカルとの協議で AAALAC インターナショナル（国際実験動物管理公認協会）による動物実験施設の認証を有する国内施設を候補とした。医療機器の開発から安全性評価、事業化までを一体的に支援する一般財団法人ふくしま医療機器開発支援センターを選定し、秘密保持契約を締結した。

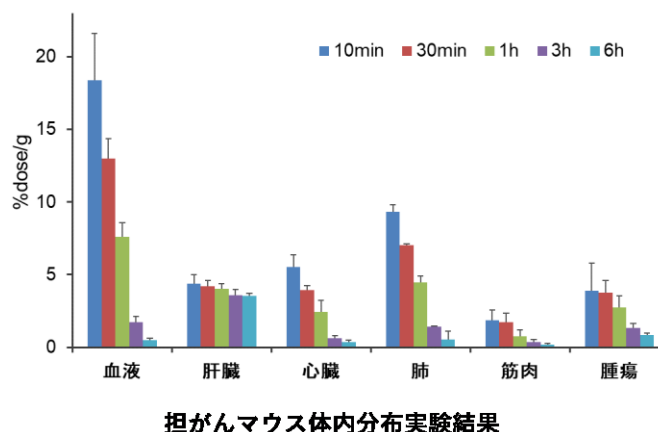
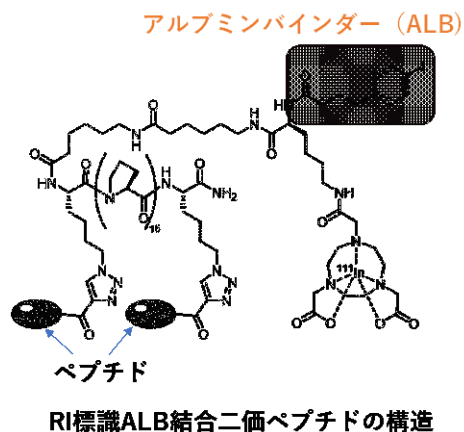
光免疫療法の胸膜中皮腫に適応拡大する医師主導治験の非臨床試験として、ブタを用い、ヒトで想定される照射量で胸腔内全体を数回に分割して順番に照射して、全身状態を含めた臨床所見及び胸腔内の組織損傷の状態を確認するプロトコルを作成。楽天メディカルアメリカ本社で動物実験計画承認後、楽天メディカル日本本社との契約、動物実験を実施した。

1 日目の横隔膜、心膜、胸膜、上縦隔、肋間膜等の結合組織には炎症性の遊走細胞の浸潤を認めた。4 点照射により程度はほとんど変わらなかった。横隔膜、心筋、肋間等の横紋筋では部分的に変性を認めたが、限局的であった。肝臓は 4 点照射の方が出血傾向が強く障害を強く受けていた。

14 日群では、結合組織の増生、肺漿膜面の癒着を広い範囲で認めた。結合組織の増生は炎症反応や実質の欠損部分の充填、癒着によるものと判断した。肉眼所見で異常のあった心臓では、心筋の変性と共に結合組織の増生を認めた。肝臓では肝細胞の変性は軽度に認めるが、14 日目では包膜周囲の結合組織の増加と炎症細胞の浸潤を認めた。

3 In vivo imaging 法の開発

放射ラベルした抗 EGFR 抗体等を用いた in vivo imaging の開発は研究分担者である関西医科大学附属光免疫医学研究所 花岡教授により研究を進めた。EGFR に結合する環状ペプチドを選定し、RI 標識するためのキレート剤を結合した放射性ガリウム標識体を作製し、EGFR 発現細胞との結合性を検討したところ、細胞数依存的な結合が認められたことから、EGFR に対する特異的な結合が示唆された。さらに EGFR に対する結合親和性を増強する目的で、ペプチドを 2 つ結合した二価体を作製した。蛍光標識体を用いて検討したところ二価体の方が EGFR 発現細胞に対する高い結合性を示した。そこで二価体についてもキレート剤を結合し RI 標識を行い、担がんマウスを用いた体内分布実験を実施した。その結果、腫瘍集積性を示し、投与 1 時間後以降では血液や肺および心臓よりも高い集積を示した。



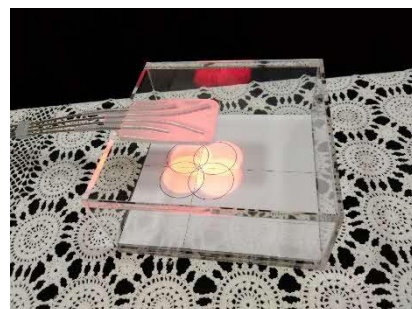
また胸腔内正常組織へのアキラルス交差反応の有無を評価するために、PET 検査開発と平行して内視鏡（胸腔鏡）の開発を進めた（右図）。



4 固定プレートの開発

近赤外線表層照射として楽天メディカルには 2 種類の光ファイバーがある。光ファイバーと同じ軸方向に照射するフロントアルディフューザーと側面から直角に照射するサイドファイヤーディフューザーである。サイドファイヤーディフューザーはファイバー先端側面から近赤外線を照射し照射面から 6.0cm の距離で直径 3.5cm の照射野となる。

胸腔内を近赤外線照射する場合、ファイバーに対して直角に照射出来るサイドファイヤーディフューザーが適している。また複数のサイドファイヤーディフューザーを均等に束ねる必要がある。その為に 4 本の光照射用のサイドファイヤーディフューザーを固定し、効率よく光照射するための固定具を開発した（右図）。



5 医師主導治験の準備

治験プロトコル作成に先立ち、試験デザインにつき多くの議論を重ねた後に治験概要（シノプシス）を作成した。またシノプシス作成と並行し、PMDA の対面助言での相談事項につき議論の後、対面助言に臨んだ。非臨床試験計画の承認、容量・用法の承認および Ph I 症例の承認を受けた。対面助言直前の対象患者が受ける化学療法の変更に伴い、Ph II 症例および前治療のレジメは今後の対面助言での課題となった。

今後の展望等

計画遅延の為、本研究は前臨床までの実施となった。今年度、非臨床試験（動物実験）が行われ。その結果を受けて、今後の方針を楽天メディカル社と協議する。

研究成果資料①

① 治験実施体制の構築

研究代表者 長谷川 誠紀

研究分担者 舟木 壮一郎、木島 貴志、松本 成司

研究の目的：

光免疫療法については、楽天メディカルがNIH から独占的使用権を取得している。我々はNIH小林久隆氏の推薦を得て、楽天メディカルと光免疫療法の中皮腫への適応拡大について複数回協議し、その結果、光免疫療法の中皮腫への適応拡大を目指す方針で合意した。本学と楽天メディカルとの共同研究契約/MTA 締結、PMDA への事前相談・対面助言・RS戦略相談のスケジュールを調整、医師主導治験後のデータ譲渡について詳細を協議する必要がある。また、これらと平行してIn vivo imaging法の開発、近赤外線レーザー光源の入荷に時間を要する（発注後、9～12カ月）など予想外のことが発生し治験計画全体の修正を行う事となった。

研究結果の概要：

1. 製薬企業との協議

本治験計画を厚生労働省に応募する前に光免疫療法の知財を有する楽天メディカルの日本本社と医師主導治験を実施することに合意していた。一方で、楽天メディカル米国本社との最終判断に時間を有し（10月に合意）、また治験薬および関連機器は有償提供することになった。また、治験に用いる近赤外線レーザー光源の入荷に時間を要する（発注後、9～12カ月）など予想外のことが発生し治験計画全体の修正を行う事となった。

2. 実施体制の整備

本研究の体制を整え、各研究を進めている。

医師主導治験の協力メーカー：楽天メディカル（契約締結）

医師主導治験を実施する学内の体制：臨床研究支援センター、URA など

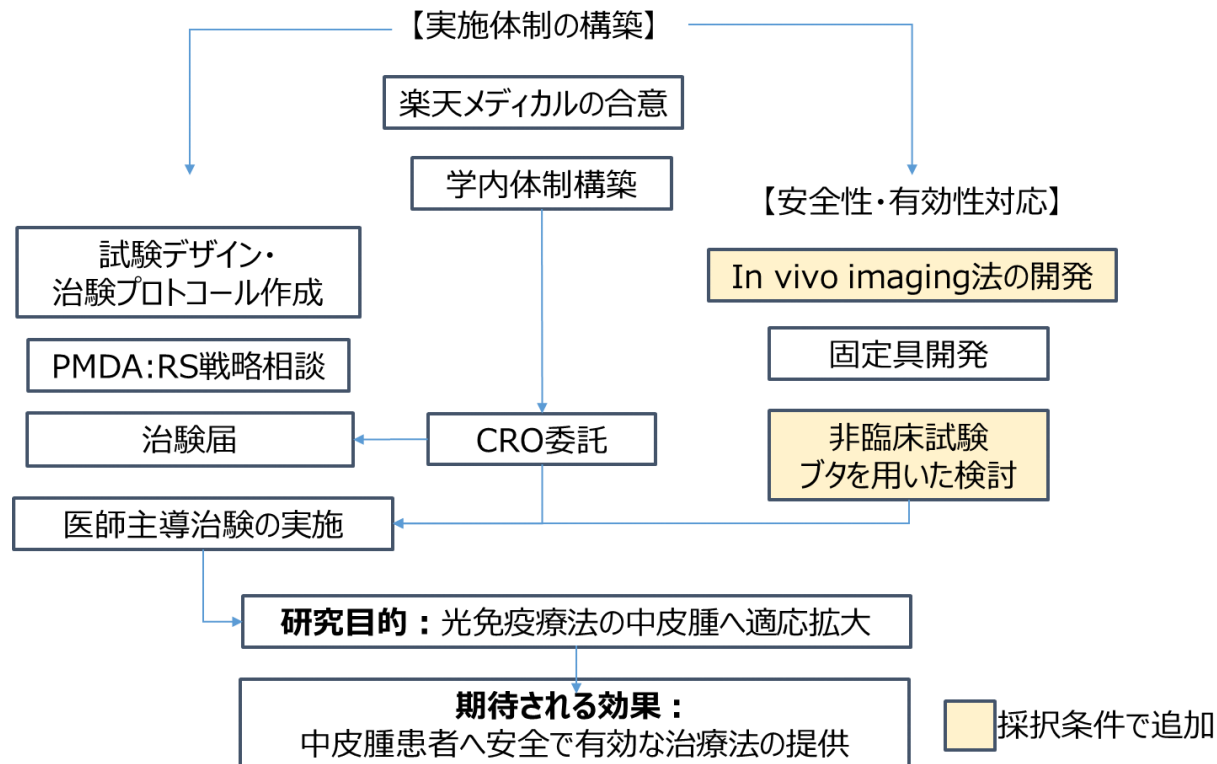
治験関連業務を委託：イーピーエス株式会社（業務委託契約）

In vivo imaging 法の機器開発：新興光器製作所（共同開発）

In vivo imaging 法の開発：関西医科大学（共同研究）

固定プレートの開発：錦城護謨株式会社（共同開発）

非臨床試験：ふくしま医療機器開発支援センター（委託）



研究成果資料②

② 非臨床試験の準備・実施

研究代表者 長谷川 誠紀

分担研究者 松本 成司、舟木 壮一郎

研究協力者 近藤展行

研究の目的：

ヒトにおいて胸腔内からレーザー光照射を実施したことがないため、当該手技に特有のリスクを評価することを目的として、非臨床安全性試験を実施した

楽天メディカルとの協議でAAALACインターナショナル（国際実験動物管理公認協会）による動物実験施設の認証を有する国内施設を候補とした。その多くは製薬メーカーであったが、医療機器の開発から安全性評価、事業化までを一体的に支援する一般財団法人ふくしま医療機器開発支援センターを選定し、秘密保持契約を締結した。

研究結果の概要：

ブタを用いた安全性試験

楽天メディカルとの協議でAAALACインターナショナル（国際実験動物管理公認協会）による動物実験施設の認証を有する国内施設を候補とした。その多くは製薬メーカーであったが、医療機器の開発から安全性評価、事業化までを一体的に支援する一般財団法人ふくしま医療機器開発支援センターを選定し、秘密保持契約を締結した。さらに試験委託契約を締結（2025年1月）。

光免疫療法で胸膜中皮腫に適応拡大する医師主導治験の非臨床試験として、ブタを用い、ヒトで想定される照射量で壁側胸膜、臓側胸膜（肺）、縦隔（食道、気管・気管支、大血管）、横隔膜を順番に照射して、全身状態を含めた臨床所見及び胸腔内の組織損傷の状態を確認した。

組織所見

表 6 に組織所見を記載した。1 日目の横隔膜、心膜、胸膜、上縦隔、肋間膜等の結合組織には炎症性の遊走細胞の浸潤を認めた。4 点照射により程度はほとんど変わらなかった。横隔膜、心筋、肋間等の横紋筋では部分的に変性を認めたが、限局的であった。肝臓は 4 点照射の方が出血傾向が強く障害を強く受けていた。14 日群では、結合組織の増生、肺漿膜面の癒着を広い範囲で認めた。結合組織の増生は炎症反応や実質の欠損部分の充填、癒着によるものと判断した。肉眼所見で異常のあった心臓では、心筋の変性と共に結合組織の増生を認めた。肝臓では肝細胞の変性は軽度で認めるが、14 日目では包膜周囲の結合組織の増加と炎症細胞の浸潤を認めた。

今回の組織像から、出血や炎症細胞の浸潤、癒着を認めたが、大動脈、神経、気管の上皮細胞、肺の細胞、結合組織の細胞には障害を認めなかった。また、14 日群の所見は癒着による障害は認めるが、障害部位の回復による所見を判断した。

表 6 組織所見

群	照射条件	動物 番号	個体 番号	組織・ 領域	炎症細胞 の浸潤	結合組織 の増生	出血	細胞の変 性・壊死	癒着	群	照射条件	動物 番号	個体 番号	組織・ 領域	炎症細胞 の浸潤	結合組織 の増生	出血	細胞の変 性・壊死	癒着				
1日群	1点照射	101	4520	横隔膜	2	0	1	1	0	1点照射	103	4314	横隔膜	2	1	0	0	1					
				肝臓	1	0	2	1	0				肝臓	1	1	1	0	0					
				心膜	2	0	1	0	0				心膜	2	2	0	0	3					
				心臓	2	0	1	1	0				心臓	3	3	1	2	1					
				臓側胸膜	1	0	1	0	0				臓側胸膜	2	1	1	0	0					
				壁側胸膜	2	0	0	0	0				壁側胸膜	2	1	0	0	1					
				上縦隔部	2	0	0	0	0				上縦隔部	1	0	0	0	0					
	肋間	2	0	1	2	0	肋間	1	0	0	0	0											
	4点照射	102	4531	横隔膜	2	0	1	1	0	14日群	103	4314	横隔膜	2	1	1	0	3					
				肝臓	1	0	3	1	0				肝臓	3	3	3	3	1					
				心膜	1	0	0	0	0				心膜	2	3	0	0	3					
				心臓	1	0	3	1	0				心臓	4	3	3	3	0					
				臓側胸膜	2	0	1	0	0				臓側胸膜	2	2	0	0	1					
				壁側胸膜	1	0	0	0	0				壁側胸膜	3	4	1	0	2					
上縦隔部				1	0	0	0	0	上縦隔部				1	0	0	0	0						
上縦隔部には 血管、食道、気管・気管支を含む														4点照射									
グレード:	グレード	病理組織学的判定基準																					
	0	著変なし																					
	1	軽微																					
	2	軽度																					
	3	中等度																					
	4	高度																					
														横隔膜	2	1	0	0	3				
														肝臓	3	3	2	2	1				
														心膜	1	1	0	0	3				
														心臓	4	4	2	2	0				
														臓側胸膜	4	3	0	0	3				
														壁側胸膜	2	3	0	0	2				
														上縦隔部	1	0	0	0	0				

研究成果資料③

③ In vivo imaging 法の開発
分担研究者 松本 成司、花岡 宏史

研究の目的：
放射ラベルした抗 EGFR 抗体等を用いた in vivo imaging の開発は研究分担者である 関西医科大学附属光免疫医学研究所 花岡 教授により PET 検査基礎研究 動物実験を進める。また胸腔内正常組織へのアキラル ス交差反応の有無を評価するために、PET 検査開発と平行して内視鏡（胸腔鏡）の開発を進めた。

研究結果の概要：
1. In vivo imaging 機器の開発（松本成司）
既存の ICG 用の内視鏡カメラシステムで胸腔内を観察すると共に、IR-700 検出用にフィルター改良を進めている。
2024 年度内に内視鏡システムを開発し（図 1）、in vitro で IR700 蛍光を観察した(図 2)。



(図 1) IR-700 用内視鏡システム



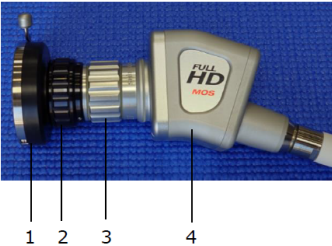
(図 2)
開発した内視鏡による IR700 蛍光観察

IR700対応 硬性鏡10mmφ30° 仕様



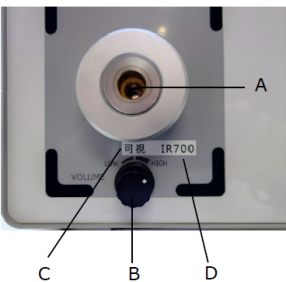
くもらない腹腔鏡光学視管				
■特長				
●新ロッドレンズシステムにより明るさUP				
●新ロッドレンズシステムにより鮮明度UP				
●スコープの軽量化				
●フルオートクレープ対応(条件: 温度132℃～134℃、時間5分)				
■仕様				
型 式	10mmφ直視鏡 SK-2D10D	10mmφ30°斜視鏡 SK-2D10S	5.4mmφ直視鏡 SK-2D05D	5.4mmφ30°斜視鏡 SK-2D05S
視 向 角	直視	30°斜視	直視	30°斜視
視 野 角	90°	90°	90°	90°
全 長	370mm	370mm	355mm	355mm
有 効 長	305mm	305mm	285mm	285mm

〈カメラヘッド部〉



	名 称	
1	スコープ保持部	
2	可視 / 蛍光フィルター切替部	右回転：IR700蛍光 左回転：可視
3	映像ヒント調節部	
4	CMOSセンサー内蔵部	

〈キセノン光源装置〉



	名 称
A	ライトガイド差込口
B	バージョン変換ツマミ
C	可視バージョン
D	IR700蛍光バージョン

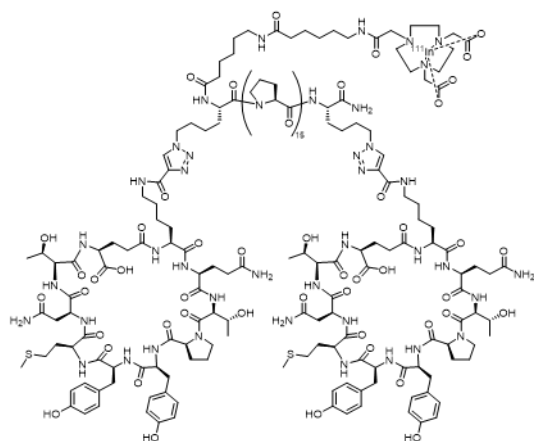
カメラヘッドフィルター切替とキセノン光源装置バージョン変換 相関表

カメラヘッド部 可視/蛍光フィルター切替部	位置	キセノン光源装置部 バージョン変換ツマミ位置	
右回転：IR700蛍光		D：IR700	純粋蛍光
右回転：IR700蛍光		C：可視	蛍光可視混合
左回転：可視		C：可視	可視

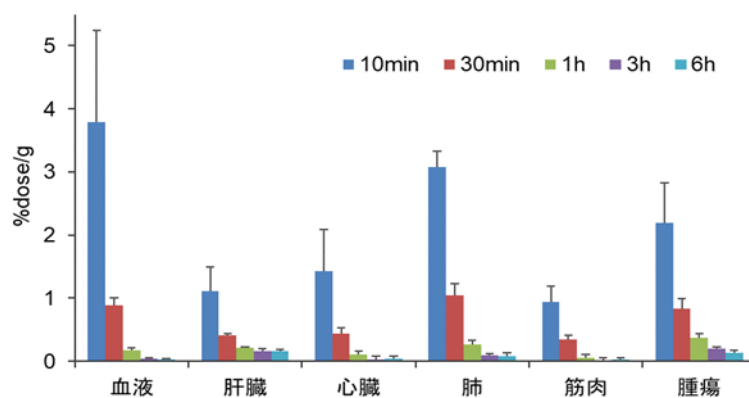
2. RI 標識物を用いた in vivo imaging 法 (花岡宏史)

核医学イメージング薬剤の母体骨格として、EGFR に結合することが知られている環状ペプチドを選定し、RI 標識するためのキレート剤を結合した。RI 標識体を作製し、EGFR 発現細胞との結合性を検討したところ、細胞数依存的な結合が認められたことから、EGFR に対する特異的な結合が示唆された。さらに EGFR に対する結合親和性を増強する目的で、ペプチドを 2 つ結合した二価体を作製した。蛍光標識体を用いて検討したところ二価体の方が EGFR 発現細胞に対する高い結合性を示した。そこで二価体についてもキレート剤を結合し RI 標識を行い、担がんマウスを用いた体内分布実験を実施した。その結果、下図のようにある程度の腫瘍集積性を示し、投与 1 時間後以降では血液や肺および心臓よりも高い集積を示したことから、中皮種の EGFR 発現の核医学イメージング薬剤として有用であることが示唆された。

また、開発した EGFR 結合ペプチドに対して光感受性色素である IR700 を結合させ、光を照射したところ、抗 EGFR 抗体を用いた場合よりは弱いものの、ある程度の細胞殺傷効果を示したことから、ペプチドを母体とする薬剤の光免疫療法への応用可能性が明らかとなった。

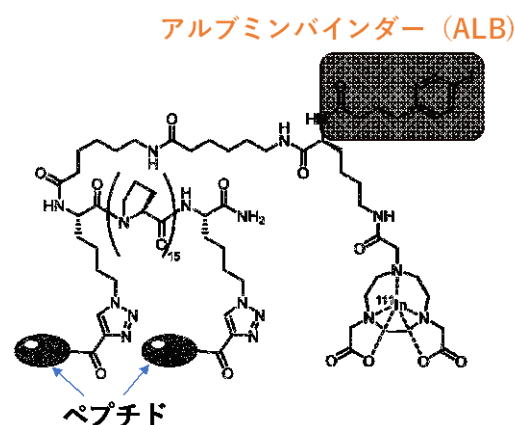


RI標識二価ペプチドの構造

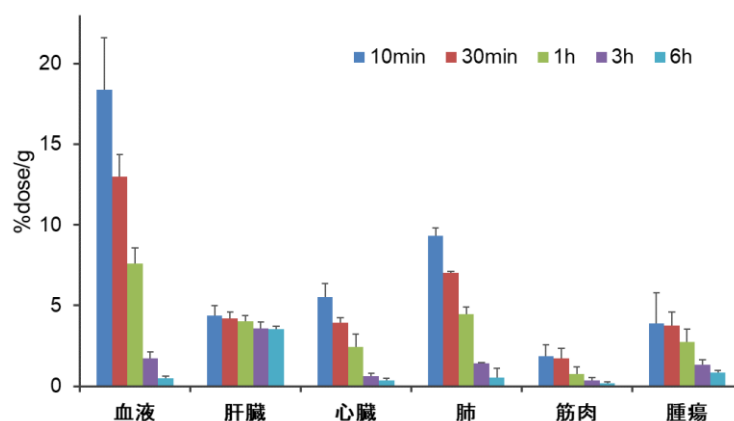


担がんマウス体内分布実験結果

しかし腫瘍集積性が不十分であったことから、血中滞留性を増加し腫瘍集積性を増加させる効果が報告されているアルブミンバインダー (ALB) を導入した 2 価ペプチドを作製し、同様に体内動態を検討したところ、腫瘍への集積性の増加が認められ、投与 1 時間後においても 2.75%dose/g の集積が認められた (下図)。以上のことより EGFR 結合ペプチドを用いた核医学診断薬剤の有用性が示唆された。



RI標識ALB結合二価ペプチドの構造



担がんマウス体内分布実験結果

研究成果資料④

④ 固定プレートの開発

分担研究者 松本 成司

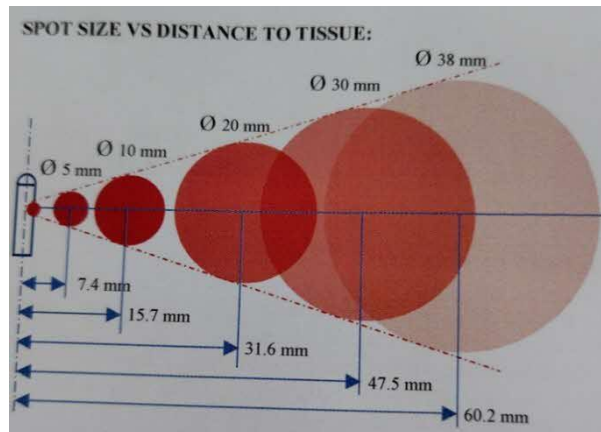
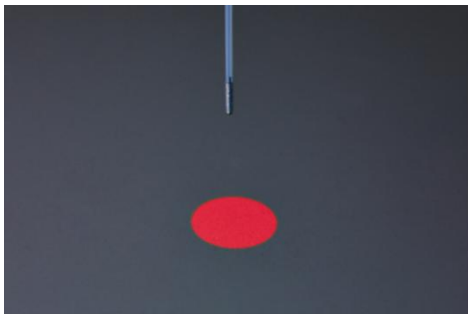
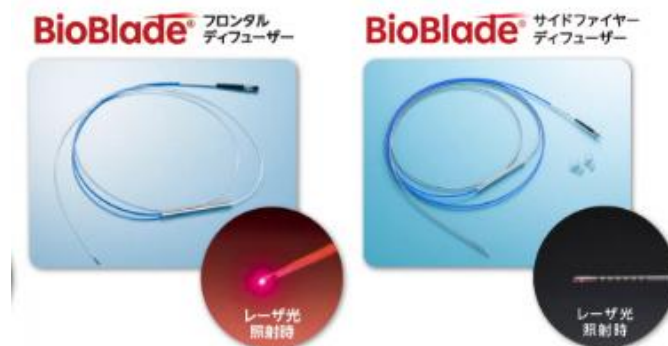
研究の目的：

近赤外線表層照射として楽天メディカルには2種類の光ファイバーがある。光ファイバーと同じ軸方向に照射するフロントアルディフューザーと側面から直角に照射するサイドファイヤーディフューザーである。フロントアルディフューザー、サイドファイヤーディフューザー共にファイバー先端から近赤外線照射し照射面から6.0cmの距離で直径3.5cmの照射野となる。

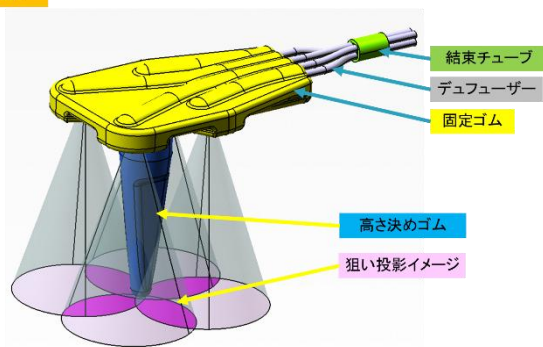
胸腔内を近赤外線照射する場合、ファイバーに対して直角に照射出来るサイドファイヤーディフューザーが適している。また複数のサイドファイヤーディフューザーを均等に束ねる必要がある。その為に複数の光照射用のサイドファイヤーディフューザーを固定し、効率よく光照射するための固定具を開発が必要となった。

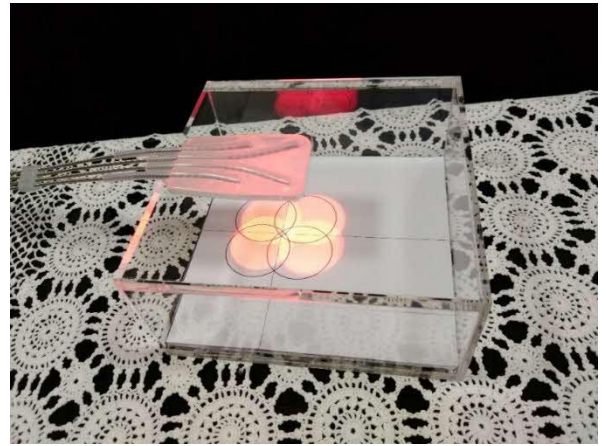
研究結果の概要：

胸腔内照射にはファイバーに対して直角に照射出来るサイドファイヤーディフューザーが適している。また複数のサイドファイヤーディフューザーを均等に束ねる必要がある。その為、4本のサイドファイヤーディフューザーを固定し、効率よく光照射するための固定具を開発した（図下）。



ASSY





研究成果資料⑤

⑤ 医師主導治験の準備

研究代表者 長谷川 誠紀

研究分担者 舟木 壮一郎、木島 貴志、大門 貴志

研究の目的：

本治験は薬事承認を目標としており、PMDAとの相談を実施する。研究代表者、研究分担者、生物統計家、臨床研究支援センター、楽天メディカルが対面助言に参加し、治験の目的、方法、主要評価項目、目標症例数、選択基準、申請データパッケージ等につき議論を行った。

研究結果の概要：

1. 治験プロトコルの作成：

治験プロトコル作成に先立ち、試験デザインにつき多くの議論を重ねた後に治験概要（シノプシス）を作成した。

またシノプシス作成と並行し、PMDAの対面助言での相談事項につき議論し、PMDAに提出できるクオリティに仕上げた。

PMDA対面助言での指摘事項を反映させ最終的に固定される予定である。

2. 薬事・PMDA対応：

2024.10 楽天メディカルによる条件付きの治験実施の許可

2024.10~11 試験デザイン再検討、シノプシス作成

2024.11.26 PMDA事前面談の申込

2024.12.3 PMDA対面助言の申込

2024.12.26 PMDA事前面談の実施

2025.1.10 プロトコル、質問事項等の対面助言資料の送付

2025.1.24 PMDA照会送付

2025.1.30 PMDA照会回答

2025.2.20 PMDA対面助言の実施

PMDA事前面談・対面助言を経て、以下の返答を得ている。

相談事項 1：本試験の開始に必要な非臨床安全性試験について

1) 相談事項 1 の概略

相談者は、以下の理由から、本試験の対象患者においてレーザ光照射部位の非腫瘍組織に対する重篤な傷害が生じるリスクは低いと考えている。しかしながら、ヒトにおいて胸腔鏡を用いて胸腔内からレーザ光照射を実施したことがないため、当該手技に特有のリスクを評価することを目的として、下表に示す非臨床安全性試験を追加で実施し、当該試験において問題となる所見が認められなかった場合には、本試験を開始する予定である。当該計画について、機構(PMDA)の意見を聴きたい。

表 非臨床安全性試験の概要

試験系 /動物種	動物数 (匹)	概要
ミニブタ*1 (予備試験)	3	本剤 28 mg/kg を投与し、投与 24 時間後に右胸腔内（臓側胸膜、壁側胸膜及び縦隔）にレーザ光照射*2を実施する。1 例を照射翌日に 1 例、照射 2 週間後に 2 例を病理解剖し、レーザ光照射部分と非照射部分の組織変化を病理学的に評価する。
ミニブタ*1 (本試験)	3 又は 4	ミニブタ 3 又は 4 例に本剤 28 mg/kg を投与し、投与 24 時間後に右胸腔内全体にレーザ光照射*2を実施する。照射翌日に 1 又は 2 例、照射 2 週間後に 2 例を病理解剖し、レーザ光照射部分の組織変化を病理学的に評価する。

*1：ブタ EGFR を発現させた CHO 細胞を用いた非臨床試験において、ブタ EGFR に対する本剤の結合が確認されている、*2：各ディフューザーの照射条件（照射量、時間）は本試験と同一

2) 相談事項 1 に対する機構の意見

相談者の提示する非臨床安全性試験をもって、本試験を開始することは可能と考える。

相談事項 2：本試験計画について

1) 相談事項 2 の概略

相談者は、本試験は第 I/II 相試験とし、①対象患者、②忍容性評価方法、③有効性の主要評価項目、④目標症例数及び⑤用法・用量について、それぞれ設定する予定である。また、本試験では審査胸腔鏡検査を実施す

る予定である。これらの計画について、PMDAの意見を聴きたい。

2) 相談事項 2 に対する機構の意見

① 対象患者

国内外の診療ガイドラインにおいて、相談者の提示する対象患者に対して PEM 単独投与等による二次治療が推奨されていること等を踏まえると、忍容性評価を行う第 I 相部分の対象患者は、PEM 単独投与等による二次治療後の患者とすることが適切と考える。なお、局所の病勢制御等の観点から本剤/レーザ光照射の臨床的有用性が期待できると考えられる場合には、PEM 単独投与等による二次治療後かつリンパ節転移又は遠隔転移を有する患者を忍容性評価の対象に含めることも一案と考える。

第 II 相部分の対象患者について、第 I 相部分における有効性等の結果及び本剤/レーザ光照射の意義に加え、下記の④目標症例数に対する機構意見を踏まえ、再検討することを勧める。

② 忍容性評価方法

治験担当医師及び独立データモニタリング委員会により発現の有無を確認する有害事象として、Grade 3 以上の気胸又は肺瘻を追加することが適切と考える。また、2 例の患者における結果を踏まえて本剤/レーザ光照射の安全性等について慎重に検討すべきと考えることから、安全性及び有効性の結果が得られた時点で、当該結果及び上記の①対象患者に対する機構意見を踏まえ、本試験の継続可否及び第 II 相部分の対象患者について機構に相談することを勧める。

③ 有効性の主要評価項目

探索的な位置付けとして実施される本試験において、相談者が提示する有効性の主要評価項目を設定することは可能と考える

④ 目標症例数

第 I 相部分の目標症例数を 2 例と設定することは可能と考える。

⑤ 用法・用量

本試験において、相談者の提示する設定とすることは可能と考える。

⑥ 審査胸腔鏡検査の実施

本試験において、本剤/レーザ光照射前に審査胸腔鏡検査を実施することは可能と考える

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Otani T, Suzuki M, Takakura H, <u>Hanaoka H.</u>	Synthesis and biological evaluation of EGFR binding peptides for near- infrared photoimmunotherapy.	Bioorg Med Chem.	105	117717	2024