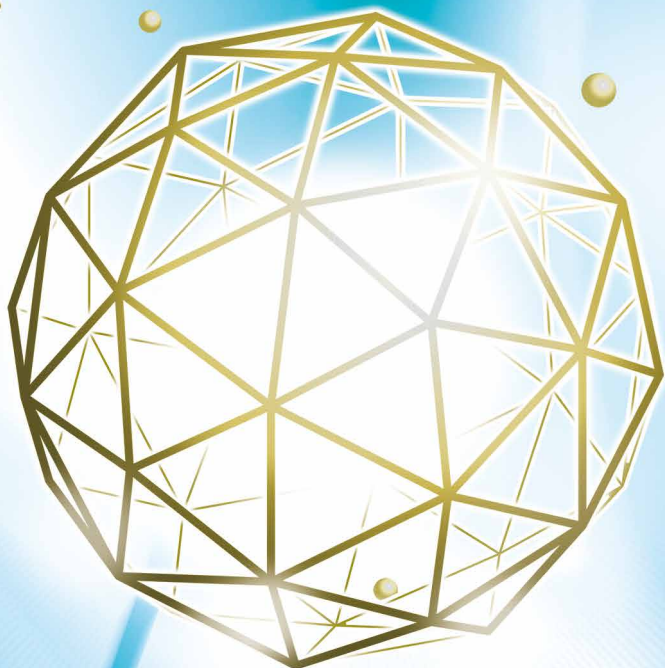




JointSymposium
2019



がん治療の未来戦略

ソリューション型開発と
プラットフォーム型開発

第9回 がん新薬開発合同シンポジウム

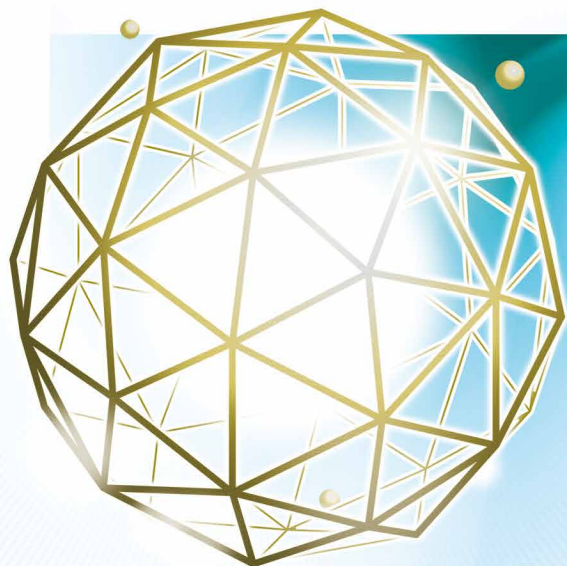
プログラム & 抄録

日時: 令和元年(2019年)
10月11日(金)
10:00~15:20 [9:20開場]
会場: イイノホール&カンファレンスセンター
4F イイノホール
東京メトロ 霞ヶ関駅 直結

主催: 国立がん研究センター東病院
協賛: 日本医療研究開発機構 (AMED)
後援: 抗悪性腫瘍薬開発フォーラム



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



がん治療の未来戦略

ソリューション型開発と
プラットフォーム型開発



JointSymposium
2019

プログラム

(2 数字はこの抄録の掲載ページです)

10:00 開会の言葉

10:10 大津 敦

国立がん研究センター 東病院長

10:10 第1部

12:00 「ソリューション型開発とプラットフォーム型開発」

司会：岩崎 甫

山梨大学 副学長

● 佐藤 暁洋

国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門長

1 日米におけるがんのGlobal開発戦略

— ADC開発を例に — 2

齋藤 宏暢

第一三共株式会社 執行役員 研究開発本部 オンコロジー臨床開発部長

2 国立がん研究センター柏キャンパスが目指すPPP戦略 — 2

土原 一哉

国立がん研究センター先端医療開発センター トランスレーショナルイノベーション分野長

3 ライフサイエンス領域でのエコシステム構築を目指して — 3

三枝 寛

ライフサイエンス・イノベーション・ネットワーク・ジャパン 事務局次長

三井不動産株式会社 ライフサイエンス・イノベーション推進部長

4 早期試験での新たなプラットフォーム開発の現状 — 3

土井 俊彦

国立がん研究センター東病院 副院長 / 先端医療科長

12:00

13:00 休憩

13:00 特別講演

13:50 司会：大津 敦

国立がん研究センター 東病院長

■ 楽天メディカルの挑戦

— 光免疫療法の可能性と、がんを克服した社会とは — 4

三木谷 浩史

楽天メディカル社 会長 兼 最高経営責任者

13:50 第2部

15:10 「再生/細胞医療」

司会：柴辻 正喜

国立がん研究センター研究支援センター 副センター長 / 研究管理部長

布施 望

国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 薬事管理室長

1 再生医療等製品の臨床開発 規制の側面から — 5

藤原 康宏

医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部 審査役補佐

2 iTIL Cell Therapy for Solid Tumors — 5

Wilber Huang

President & CEO, Abnova Corporation

3 末梢血を用いた新規血管再生・細胞治療の開発 — 6

田中 里佳

順天堂大学医学部 形成外科学講座 先任准教授

15:10 閉会の言葉

15:20 岩崎 甫

山梨大学 副学長

1 日米におけるがんのGlobal開発戦略 —ADC開発を例に—

齋藤 宏暢

第一三共株式会社 執行役員 研究開発本部
オンコロジー臨床開発部長

昨今では、日本のシーズにおいても欧米でPhase1を実施し、グローバル展開を行なうのが一般となっている。また、中国におけるバイオ品目の研究は目覚しく、臨床研究のインフラ整備も政府主導で行なわれている。昨今のオンコロジー早期臨床開発戦略は、患者由来の病理組織を使ったXenograft Model等のデータやBiomarker技術を活用し、Phase1から効果を期待しながら用量設定を行ない、M&S解析を駆使しながら、Phase 1およびPhase 2での申請を目指す例が出てきている。その中で、FDAのBreakthrough Designationと厚生労働省の先駆け・条件付き早期承認制度はこの戦略を後押ししている。

Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) は、HER2に対する抗体薬物複合体 (ADC) であり、自社生産の抗HER2抗体と新規トポイソメラーゼ阻害薬を、当社独自技術のリンカーを介して

結合させたものである。DS-8201aは高い抗体薬物結合比とリンカー血中安定性を両立したADCであり、非臨床試験から広範なHER2発現レベルの様々な癌種に対して強力な抗腫瘍効果を示した。当社ではfirst-in-human第I相試験を2015年に日本の施設にて開始し、その良好な試験結果をASCOのoral session発表、Lancet Oncologyに投稿してきた。また本試験の結果をもとにHER2陽性乳癌を対象としたFDAの画期的治療薬指定、HER2陽性胃癌を対象とした厚生労働省の先駆け審査指定制度の指定を取得し、現在、HER2陽性乳癌／胃癌を中心に開発を加速化している。大半が日本人のデータでFDAの画期的治療薬指定を受けた初めての例となった。

弊社は日本発のイノベーションを日本の開発担当者が日本の施設・Investigatorとともに世界に発信すべく尽力している。また、当社独自技術のリンカーをHER3抗体やTrop2抗体等にも活用し、新たなADCの開発に上記Global Phase 1 Modelを適応し、日米の病院での早期臨床を行なうことで、よい薬剤をいち早く世界の患者さんに届けるように努力している。

本発表では、我々が自社創製したDS-8201aの臨床試験・開発計画の現状について説明するとともに、当社の開発加速化の取り組みについて紹介する。

2 国立がん研究センター 柏キャンパスが目指すPPP戦略

土原 一哉

国立がん研究センター先端医療開発センター
トランスレーショナルイノヴァティクス分野長

医薬品、医療技術開発の高度化に伴い、競争的資金に依存するアカデミアの研究開発スキームのみでは必要なリソースの充実が難しくなっている。官民連携 (Public Private Partnership, PPP) は公共サービスに民間が参画することで、質、効率の向上を目指すものだが、これを研究開発の場に取り入れる動きが盛んになっている。PPPを成功に導くには、経営的な視点で課題と目標を分析し明確なロードマップを示すことが求められる。先端医療開発センター (EPOC) ではシンクタンクとの共同研究により、各分野の活動内容を要素化し、日米の主要学会におけるトピックスやファンディングの動向と重ね合わせ、研究機関としての特徴を明確化した。そのうえで中堅研究者による作業グループで議論を重ね、近未来のEPOCが目指す研究を「治癒をゴールとするがん克服 (Cure and Conquer Cancer)」に集約することを提言した。これに必要な基盤として、臨床部門との協調、先進的コア

ファシリティーの構築、研究チームの流動化、リサーチアドミニストレーション機能の充実を挙げ、柏キャンパス共通の課題として東病院とも共有した。これをうけて東病院、EPOC各部署メンバーによる作業グループを構成し産学連携に関する情報集約を図っている。また東病院シーズ開発支援室を強化し、企業での開発企画経験を持つTranslational Research Administratorを配置しEPOC、東病院のシーズ、ニーズの分析や、共同研究のサポート体制を整備した。EPOCではco-clinical trial体制の整備などを念頭に、先進的な取組みを行っているCancer Center at Beth Israel Deaconess Medical Centerとの研究協力、がん創薬分野におけるオープンイノベーションを目指した湘南ヘルスイノベーションパークとの協業を開始した。次世代の開発プラットフォーム構築には、研究の「場」をより柔軟に準備すること、質が担保された検体、データの集積、保管、解析が可能であること、専門的なコンサルテーションを提供できること、ベンチャー企業等に対するマッチングや資金獲得の場の提供が必要と考え、それぞれに強みをもつ三井不動産、みらかホールディングスとの連携、協力に向けた基本協定を締結した。今後周辺アカデミアもまきこみ、柏キャンパスに隣接する民間ラボを拠点に産学連携の新しいプラットフォームを具体化していく。

3 ライフサイエンス領域での エコシステム構築を目指して

三枝 寛

ライフサイエンス・イノベーション・ネットワーク・ジャパン
事務局次長
三井不動産株式会社
ライフサイエンス・イノベーション推進部長

一般社団法人ライフサイエンス・イノベーション・ネットワーク・ジャパン (LINK-J、2016年3月設立) と三井不動産株式会社は、ライフサイエンス領域におけるエコシステムを確立し、新産業創造を目指すべく、3つの取り組みを連携させ、イノベーションを駆動させている。今般、これら取り組みについて具体事例とともに紹介したい。

① LINK-Jによる人と情報が結合する仕掛け創り

産学の有志と三井不動産が中心となり立ち上げたLINK-Jには幅広い会員が参画し、その会員数は350を超える。LINK-Jでは、主に「交流連携イベント」と「育成支援プログラム」を提供し、日本橋で開催される様々な交流イベントやシンポジウム等は年440件にも及んでいる。また、スタートアップ企業向けに、製薬・医療ビジネスの一線で活躍するプロフェッショナルによる相談機会を提供するほか、ベンチャーキャピタル等が実施するアクセラレーションプログラムの支援なども行っている。

② 三井不動産による人が集う空間創り

江戸時代から続く、製薬会社を始めとしたライフサイエンス

企業の集積地である日本橋において、「日本橋ライフサイエンスビルシリーズ」を展開している。現在10拠点にまで拡大し、新たなテナントとして90の幅広いプレイヤーに対し、サービスオフィス、スタートアップ企業向けオフィス、実験設備や機器を予め備えたウェット型のシェアラボを提供している。また、これら拠点にはコミュニケーションラウンジ、会議室等を備え、LINK-Jによるコミュニティ構築の場として活気を帯びている。また、今年の秋には賃貸ラボ&オフィス「三井のリンクラボ」をスタートさせる。都心近接地に充実した研究環境を整えることで、日本型のエコシステム構築の促進をしていく。国立がん研究センター東病院、先端医療開発センターがある柏の葉スマートシティでもラボ&オフィスのプロジェクトが進行中である。質の高いシーズを多く保有する同病院に近接したこの施設は、日本でも有数のイノベーション創出の場となるだろう。柏の葉以外でも、東京大学本郷キャンパスのインキュベーション施設や、神戸医療産業都市、大阪道修町や川崎市など日本橋以外の地域とも連携しており、日本橋のライフサイエンス事業で得たノウハウを他のエリアでも積極的に展開していく。

③ 三井不動産によるベンチャー企業への資金提供

ベンチャー企業への支援をさらに厚くするため、ライフサイエンス系ベンチャー企業への投資も開始した。

このように三井不動産とLINK-Jが連携し、「コミュニティ、場、資金」を提供することで、ライフサイエンス分野における新産業と新たな価値を創造し、ひいては様々な社会課題の解決に繋げるべく、さらなる進化を図っていききたい。

4 早期試験での 新たなプラットフォーム開発の現状

土井 俊彦

国立がん研究センター東病院 副院長/先端医療科長

分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害剤など新薬・創薬は、大きな変化をもたらすことになった。特に、ドライバー遺伝子異常に基づいたプレジジョンメディスンに基づくアンブレラ試験、tumor-agnostic developmentに基づくバスケット試験など早期試験のデザインも大きく変化してきている。

我々の基盤開発もアカデミアシーズのFIH試験、SCRUM-JAPANをコアにしたscreening systemに紐付いた治験・臨床試験活性化、免疫ゲノムモニタリングTR研究を基盤とし

た早期試験付随研究体制やGAPFREE2による創薬へのステップアップ加速などプレイヤーサイドのシステムベース開発体制により創薬・早期開発を推進してきた。

現在、武装化抗体や再生・細胞医療の開発は、テクノロジーベースの創薬により、多くのことなるMOAをもつ薬剤の開発が急速に加速し、従来から治療標的とされていたHER1-3分子や膜型チロシンキナーゼ分子が再び注目され始めている。同時に、新しい機器でのPOC検証を患者の検体のリアルタイムモニタリングで経時的治療をデザインすることも行われつつある。反面、早期試験はより複雑化してきており、その対応に向けて体制の改善を急いでいる。今回、いくつかのプラットフォーム型薬剤の開発における我々の工夫と対応について提示し今後の早期試験の方向性についてお話ししたい。

■ 楽天メディカルの挑戦

—光免疫療法の可能性と、がんを克服した社会とは—

三木谷 浩史

楽天メディカル社 会長 兼 最高経営責任者

楽天メディカル社は、独占的ライセンスを有する抗体複合体を用いた光免疫療法をもとに、がん細胞に対し選択性に優れた治療法の実用化を目指す総合バイオテクノロジー企業である。この実現に向け、医薬品、医療機器、医療技術およびその他周辺技術のプラットフォーム型開発を行っている。

2013年、楽天株式会社の代表取締役会長兼社長である三木谷 浩史は、父 良一がすい臓がんを発症したことがきっかけで、がん治療開発に携わることとなった。父を救いたい一心で、国内だけでなく世界中から最先端の治療を探し求める中で出会ったのが、米国国立がん研究所(NCI)の小林久隆氏及びPeter L Choyke氏により開発された光免疫療法という「光を使った新しいがんの治療法」であった。これまでのどの治療法とも異なる革新的な治療法であると感じ出資を決断、異例のスピードで第I/IIa相試験が進み、2018年には米国食品医薬品局 (FDA) よりファストトラック指定を受け、同年、三木谷は楽天メディカル社の会長兼最高経営責任者に就任した。そして今年厚生労働省より先駆け審査指定制度対象品目に選定され、実用化への道を着実に進めている。

臨床試験の状況としては、米国において局所再発頭頸部癌患者を対象としたRM-1929による光免疫療法の第I/IIa相臨床試験が終了し、今年5月のアメリカ臨床腫瘍学会 (ASCO) で、全奏効率は43%、有害事象が限定的、全般的に良好な忍容性との結果が発表された。日本での第I相試験についても完了している。現在、国際共同第III相臨床試験が日本・米国を含め世界十数カ国にて進められ、さらに、日本では医師主導型治験による食道がんを対象とした臨床試験も開始された。

今後、楽天メディカル社は、光免疫療法の技術をもとにプラットフォーム型の開発を進めていく。短期的には、EGFRが発現するがんを中心とした適応の拡大が目標となる。そして、異なる抗体を用いた光免疫療法に使用する医薬品の開発や、がん種それぞれの特性に応じた医療機器の開発を通し、より多くのがんの適応を目指していく。最終的には、楽天メディカル社は、医薬品・医療機器の研究開発と販売提供を超えて、世界中のがん患者さんが、国や貧富の差に関係なく、より良いがん治療にアクセスできるよう、持続可能な新しい医療エコシステムの構築を実現していく。

1 再生医療等製品の臨床開発 規制の側面から

藤原 康宏

医薬品医療機器総合機構 再生医療製品等審査部
審査役補佐

再生医療等製品に対する企業、アカデミアの開発への意欲や、医療現場の期待は非常に高く、実際に臨床試験を開始した、更には製造販売承認申請に至った品目が増加している。

悪性腫瘍を対象とする再生医療等製品に目を向けると、CAR-TやTCR-T、樹状細胞、がん治療ワクチン等の様々な製品が開発されている。

しかしながら、現時点(令和元年8月)までに、本邦で製造販売承認に至った品目は、チサゲンレクルユーセル(キムリア点滴静注)のみである。

従来の抗悪性腫瘍剤の開発と比較して、再生医療等製品の臨床開発に際して、課題が多い(治験実施機関が限定される、特に自己由来製品ではアフェレーシス等の侵襲性を考慮し、プラセボやSHAMを対象とした試験を実施することが困難であること等)ことを、PMDAでも認識している。

今回は、チサゲンレクルユーセルの審査や、PMDAにおいて実施した対面助言の経験から、再生医療等製品の臨床開発における課題について、従来の抗悪性腫瘍剤の開発との差異に着目

した上で発表する。

なお、再生医療等製品の開発においても、従来の抗悪性腫瘍剤の考え方から大きく乖離するわけではないため、下記の指針等の考え方は参考にする必要があると考える。

【参考とすべき指針等】

- ・「臨床試験の一般指針」(ICH-E8)
- ・「臨床試験のための統計的原則」(平成10年11月30日付け医薬審第1047号)(ICH-E9)
- ・「臨床試験における対照群の選択とそれに関する諸問題」(平成13年2月27日付け医薬審第136号)(ICH-E10)
- ・国際共同治験に関する基本的考え方について(平成19年9月28日付け薬食審査発第0928010号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- ・「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」について(平成24年9月5日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)
- ・「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について(平成17年11月1日付け薬食審査発第1101001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- ・国際共同治験開始前の日本人での第I相試験の実施に関する基本的考え方について(平成26年10月27日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)

2 iTIL Cell Therapy for Solid Tumors

Wilber Huang

President & CEO, Abnova Corporation

Many immunotherapies have been employed to treat malignant tumors including monoclonal antibody, tumor vaccine, immune checkpoint blockade, tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and most recently chimeric antigen receptor (CAR) T cells. As tumors progress, all of these therapies fall short of immune cell penetration into tumors, tumor antigen escape, and immunosuppressive tumor microenvironment, resulting in relapsed and refractory disease which ends in the death of the patient. Overcoming these obstacles is the holy grail of immunotherapy, particularly for solid tumors.

Abnova's iTIL technology is based on inducible infiltration of autologous T lymphocytes into solid tumors by a synergistic combination of low-dose chemotherapy plus a genetically engineered T

cell which expresses membrane-bound form of interleukin 12 (IL-12) heterodimeric cytokine. IL-12 plays a pivotal role in the development of T cells and regulation of tumor microenvironment. The beneficial effects of IL-12 have long been recognized but systemic administration of IL-12 invariably results in significant toxicities thus preventing successful clinical applications. Nonetheless, the importance of IL-12 has led to the recent development of 4th generation CAR T cells, so called TRUCK T cells which secrete IL-12 to modulate the tumor microenvironment, but still failed to address the issues of T cell tumor penetration and tumor antigen escape. As a result, CAR T therapy has so far been ineffective against solid tumors and also suffers from cytokine release syndrome as a major side effect.

Abnova is completing the iTIL preclinical study by leveraging the contracted services for the production of GMP grade transfer plasmid and lentiviral vector for ex vivo autologous T cell modification and cell processing. Abnova aims to initiate the Phase I human clinical study in Q3 2020.

3 末梢血を用いた 新規血管再生・細胞治療の開発

田中 里佳

順天堂大学医学部 形成外科学講座 先任准教授

重症下肢虚血は治療に難渋し、未だに四肢切断を余儀なくされる症例が多い。患者の生活困難性、医療費負担、早期の社会復帰にとって四肢切断は大きな分岐点であり、虚血性潰瘍を改善する確実かつ有効な治療法の開発が切望されている。我々は、次世代の再生治療として低侵襲で高効果な血管・組織再生治療である自己末梢血単核球生体外増幅培養(MNC-QQc)細胞移植法を開発し、重症下肢虚血患者に対する新しい治療法として実用化を目指している。本治療法は、採血より単核球(Mononuclear cells; MNC)を採取し、5種類のサイトカインを含む無血清培地を用いて一週間浮遊培養を行う「無血清生

体外培養増幅法(Quality and Quantity Culture: QQc)で得られる高い血管・組織再生能を有するMNC-QQ細胞を虚血部位と潰瘍に移植する方法である。2015年～2018年度AMED再生医療実用化事業の支援のもとMNC-QQc法を用いた「難治性四肢潰瘍患者を対象とした自己末梢血単核球生体外培養増幅細胞移植による血管・組織再生治療に関する第I相試験臨床研究」として単回投与の安全性を主要項目とした評価・検証を実施、10肢に対して治療を終了した。全例において移植後2週目より血流と痛みの改善が認められ、良好な結果が得られたが、より高い治療効果を求め投与方法の最適化の検討を行った。その安全性と有効性を検証するため平成30年11月より重症下肢虚血患者に対する複数回投与MNC-QQ細胞移植における第I/IIa相臨床研究を開始した。現在、順天堂大学発ベンチャー企業である株)リエイルを設立し、令和2年度中に企業治験へ移行するため、医薬品としての規格・製造方法の確立、非臨床試験、治験計画の作成などを実施している。

■ 展示ブース出展企業のご紹介

■ 一般社団法人ライフサイエンス・イノベーション・ネットワーク・ジャパン (LINK-J)

LINK-Jは、産官学連携によるライフサイエンス領域でのオープンイノベーションを促進し、新産業創造を支援することを目的に、三井不動産と産学の有志が中心となって設立した団体です。

分野を超えた内外の人的交流・技術交流を促進していきます。

■ 日本メジフィジックス株式会社

日本メジフィジックスは、放射性医薬品の国内トップメーカーとして蓄積した知識や技術を活かし、生体内の機能・代謝情報を『見える化』することで医療へ貢献します。また、製薬企業やアカデミアと連携してセラノスティクス製剤の開発(放射性同位元素(RI)を用いた治療薬とコンパニオン診断薬の同時開発)を目指します。

■ 3Hメディソリューション株式会社

3Hグループは、がん情報サイト「オンコロ」を運営しているITヘルスケア企業です。

臨床試験領域ではメディアを活用した被験者募集の他、昨今、ePRO開発や試験用センサーデバイス貸与などのサポートを行っています。

■ 相談会について

がん領域シーズの薬事戦略・開発ロードマップに関する相談会を併催しています。

ご希望の方は、受付までお申し付けください。



JointSymposium
2019

第9回がん新薬開発合同シンポジウム

がん治療の未来戦略

ソリューション型開発とプラットフォーム型開発

※本イベントは、次の研究事業の支援により開催するものです。

日本医療研究開発機構 医療技術実用化総合促進事業「国立がん研究センター東病院 臨床研究中核病院整備事業」