



第7回
がん新薬開発合同シンポジウム

アカデミアと オープンイノベーション

シーズ開発は どうあるべきか

プログラム&抄録

日時：
平成**29**年**10**月**6**日(金)
10:00 ~ 17:00

会場：
赤坂インターシティコンファレンス
4F [the AIR]

主催：
• 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」

協力：
• 日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業
「効率的な治験の実施に資するGCPの運用等に関する研究」

後援：
• 抗悪性腫瘍薬開発フォーラム

協賛：
• 日本医療研究開発機構 (AMED)



第7回
がん新薬開発合同シンポジウム

アカデミアと
オープンイノベーション

シーズ開発は
どうあるべきか

● 併催イベントのお知らせ

国立がん研究センターの
シーズ及びプラットフォームと
企業とのマッチングイベントを開催しています。
ご興味のあるシーズがございましたら、
是非お気軽にお立ち寄りください。

会場：シンポジウム会場となり
[the Green]

時間：12:00～15:00

● マッチングイベントでご紹介している
シーズについて —— ⑨

プログラム

(②数字は抄録の掲載ページです)

10:00～10:10

開会の言葉

国立がん研究センター東病院 大津 敦

10:10～12:40

第1部 ● シーズ開発における産官学連携

司会：国立がん研究センター 東病院 大津 敦

国立がん研究センター 東病院 土井 俊彦

- 医療のイノベーションを担うベンチャー企業の振興について —— ②
厚生労働省 飯村 康夫
- 医療研究開発革新基盤創成事業(CiCLE)について —— ②
日本医療研究開発機構 林 直治
- 武田薬品工業におけるオープンイノベーションの創薬研究活用 —— ③
武田薬品工業株式会社 リサーチ 蓮岡 淳
- ヘルスケア・イノベーションの鍵を握るエコシステム —— ③
Johnson & Johnson INNOVATION 鶴飼 太郎
- 国立がんセンター東病院における早期シーズ開発体制整備 —— ④
国立がん研究センター 東病院 土井 俊彦
- 筑波大学における橋渡し研究の出口戦略と人材育成 —— ④
筑波大学 つくば臨床医学研究開発機構 荒川 義弘

13:40～15:00

第2部 ● 新たな規制との調和をめざして

司会：浜松医科大学／

国立国際医療研究センター 渡邊 裕司

国立がん研究センター 研究支援センター 佐藤 岳幸

- 治験・臨床研究に係る国内外の動向 —— ⑤
厚生労働省長 井本 昌克
- 個人情報保護の新潮流 —— ⑤
株式会社日立製作所／
特定非営利活動法人 個人遺伝情報取扱協議会 佐藤 恵一
- 新薬承認申請等への疾患レジストリの活用に向けた規制の展開 —— ⑥
医薬品医療機器総合機構 鹿野 真弓

15:00～15:20

休憩

15:20～16:40

第3部 ● スタートアップによるイノベーション創出の実現

司会：国立がん研究センター 東病院 佐藤 暁洋

国立がん研究センター 東病院 布施 望

- 光免疫療法の開発：米国ベンチャー企業の足跡と日本のイノベーション創出への学び —— ⑦
アスピリアンジャパン株式会社 虎石 貴
- キャンパスは、何故、米国治験を選択したのか —— ⑦
株式会社キャンパス 河邊 拓己
- 新規抗体のFIH目指して：柏から世界へ —— ⑧
国立がん研究センター 先端医療開発センター／
株式会社凜研究所 松村 保広

16:40～16:45

閉会の言葉

浜松医科大学／

国立国際医療研究センター 渡邊 裕司

医療のイノベーションを担う ベンチャー企業の振興について

厚生労働省 医政局経済課 ベンチャー等支援戦略室長

飯村 康夫

近年、世界の医薬品売上げの上位を占めるイノベティブな医薬品は、バイオ医薬品が中心となっており、欧米では、自社で一からバイオ医薬品を開発したケースは稀になっている。アカデミアやベンチャー主体で取り組まれていたシーズをある段階からメガファーマが取り込んで、承認を取得するケースが多く見られ、欧米では、承認される医薬品のオリジンは、製薬企業からアカデミア・ベンチャー企業へと移ってきている。

一方で、我が国の医療系ベンチャーは欧米に大きく出遅れており、医薬品・医療機器等の分野での活躍は限定的である。日本でも、アカデミア等で発見された優れたシーズや創薬技術の実用化を促進するために、医療系ベンチャーを育てる好循環（ベンチャーのエコシステム）の確立を図ることが必要である。

このような観点から、医療系ベンチャーの育成に係る課題や解決策について自由な議論を行い、医療系ベンチャーの育成方策等に関する提言をとりまとめる目的で、厚生労働大臣の私的懇談会として「医療のイノベーションを担うベンチャー企業の振興に関する懇談会」が、平成27年12月から開催された。平成28年7月にとりまとめられた懇談会の報告書では、医療系ベンチャーが活発に生まれ育ち、日本でイノベーションを次々と起こしていくエコシステムを構築するために、3つの原則（パラダイムシフト）として、「規制から育成へ」、「慎重からスピードへ」、「マクロからミクロへ」が、今後、厚生労働省が中心となって進むべき方向性として示されている。

厚生労働省では、本年4月1日付けで医政局経済課内に「ベンチャー等支援戦略室」を設置し、今後、当室が厚生労働省におけるベンチャー振興の旗振り役として、懇談会の報告書を踏まえた振興施策を企画立案し、省内関係課室、省外の関係機関とも連携して、医療系ベンチャーの振興に取り組むことになる。

本シンポジウムでは、懇談会報告書の概要と報告書の提言を踏まえた医療系ベンチャーの振興策について紹介する。

医療研究開発革新基盤創成事業 (CiCLE) について

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
革新基盤創成事業部 次長

林 直治

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) が実施する医療研究開発革新基盤創成事業 (CiCLE) は、「未来への投資を実現する経済対策」(平成28年8月2日閣議決定)の「生産性向上へ向けた取組の加速」のために、「産学官共同での医薬品・医療機器の研究開発の促進等」として、平成28年度補正予算(第2号)により措置された事業です。

CiCLEでは、産学官連携により、我が国の力を結集し、医療現場ニーズに的確に対応する研究開発の実施や創薬等の実用化の加速化等が抜本的に革新される基盤(人材を含む。)の形成、医療研究開発分野でのオープンイノベーション・ベンチャー育成が強力に促進される環境の創出を推進することを目的としています。

CiCLEは、実用化に向けた研究開発に資する連携基盤の形成(人材育成含む。)や共同利用設備の整備などの環境整備を行う「イノベーション創出環境整備タイプ」、産学連携、産産連携など企業や大学等の様々な組合せの混成チームによる実用化に向けた研究開発を行う「研究開発タイプ」、シーズ(特

許等)に基づく産学連携の下に行われる実用化開発を行う「実用化開発タイプ」の3つのタイプで医療分野の研究開発ならびに環境整備を支援します。

CiCLEの実施に当たっては、医療分野の研究開発の推進ならびにその環境整備に関する提案課題をAMEDが公募(終了)し、選考の上、採択します。採択された提案課題の代表機関はAMEDと委託契約を締結するとともに、当該委託契約に基づき、研究開発ならびに環境整備を実施します。委託期間終了後、AMEDは報告書及びヒアリングにより事後評価を行い、委託契約時に設定した達成目標の達成・未達を判定します。

目標達成とされた場合は、代表機関はAMEDに対して、AMEDから受領した委託費全額を一括又は最長15年以内の分割(基本は年賦)で返済します。一方、目標未達とされた場合、代表機関はAMEDに対して、AMEDから受領した委託費の10%を一括で返済するとともに、委託費等で取得した物品等に対する未達時点でのAMED評価額をAMEDへ支払います。また、以降の成果の実施は不可とします。

目標達成後、研究開発の成果に基づく製造・販売や、環境整備によって得られた施設等に基づくサービスの提供等で売上げが立った場合、代表機関はAMEDに成果利用料を支払っていただきます。また、当該研究開発がシーズ(特許等)に基づき行われた場合は、AMEDは当該成果利用料の一部を特許等の権利者に還元します。

武田薬品工業における オープンイノベーションの創薬研究活用

武田薬品工業株式会社 リサーチ
湘南リサーチセントラルオフィスイノベーション推進 ヘッド

蓮岡 淳

医薬品開発コストが増加傾向にある中で革新的な新薬を継続的に創製するためには、創薬研究の初期段階から対象となる疾患の理解を深めると共に、技術革新を積極的に創薬研究に応用することが今まで以上に重要となる。このような創薬プロセスの変化に対応するために、製薬企業は自前主義による閉鎖型の創薬研究をオープンイノベーション型の創薬研究に転換し、社外パートナーとの連携を一層進める必要がある。

オープンイノベーションによって進展が期待される研究領域として、リーバーストランスレーション研究が挙げられる。新規創薬ターゲットの探索では、患者さんから提供して頂いた生体試料の創薬研究活用が含まれるが、このプロセスを効果的に実施するうえで産学官の連携は欠かせない。特に、アンメットニーズが高い希少疾患に対する医薬品開発では、効果的なリーバーストランスレーション研究の枠組みが求められて

おり、日本医療研究開発機構 (AMED) に対する期待は非常に大きい。

一方、期待する成果をオープンイノベーションによって達成するうえで、パートナーの選択が最も重要であるが、研究者の連携の在り方も重要である。すなわち、アカデミアの研究者が企業内で研究を行う「学in産」型の共同研究やその逆の「産in学」型の共同研究は、異なる組織に属し、強みや視点が異なる研究者の密接な連携を促進し、創薬イノベーションを達成しようとする試みであり、武田薬品でも検討を行っている。また、企業の創薬ニーズをホームページ等を通じて公開し、広くパートナーを公募する手法は、産学の連携機会の開拓だけでなく、アカデミアに企業の創薬ニーズを知ってもらう機会としても重要である。

創薬におけるオープンイノベーションでは、その領域や形態にかかわらず、関係者が相互理解のもと、組織の壁を越えて交流し、互いの専門性・経験を共有し、知恵を出し合い、協力し合ってはじめて、患者さんに貢献できる医薬品の開発に結びつく。今回の講演では、創薬イノベーションに対する期待を交えて、最近のオープンイノベーションの実例を紹介させて頂く。

ヘルスケア・イノベーションの鍵を握るエコシステム

Johnson & Johnson INNOVATION,
New Ventures Japan, Director

鶴飼 太郎

ジョンソン・エンド・ジョンソン (J&J) は、医薬品、医療機器・診断薬、コンシューマ製品の3つのビジネスセグメントにおいて、世界175カ国以上、250以上のファミリー企業、13万人以上の社員を持つ世界最大級のヘルスケアカンパニーです。2016年の実績は、売上高7兆円、営業利益2兆円、成長率7.4%、EPS 8.5%と堅調に成長を続けています。

J&Jでは、知識集約と知的財産獲得を目的とした従来のR&Dアライアンス型のコラボレーションに加え、各国の地域に根差した起業家や科学者が有望なアイデアや技術の初期段階から、資金調達や初期・商品化段階での専門知識などに関する個別サポートをグローバルから受けることができるエコシステム型のイノベーション・モデルに取り組んでいます。

薬事承認や保険償還の高いハードル、R&Dコストと臨床開発リスクの上昇といった厳しいヘルスケア外部環境変化の中、J&Jは引き続き高いレベルのイノベーションへ取り組んで行き

ます。イノベーション・レベルはヘルスケア市場の期待を上回るものを目指しており、技術革新とインフラストラクチャーの進歩にも挑戦するためにはエコシステム型のイノベーション・モデルが鍵となります。J&Jイノベーション (JJI) はこれらヘルスケア産業特有の課題にソリューションを提供し、革新的なイノベーションを創生するために作られた組織です。

JJIでは、世界の地域的なベネフィットを最大化するために世界4拠点 (サンフランシスコ、ボストン、ロンドン、上海) にイノベーションセンターを展開し、アイデアや技術の初期段階にアプローチするモデルを構築しています。さらにより特色のある地域ベネフィットを最大活用するためにインキュベーター (北米に7か所のJLABs) を構築し、ベンチサイドから様々なサービスを提供し、Start-upのアクセレレーションに取り組んでいます。早期段階のシーズはこれらエコシステムに支えられ、より多くの投資が必要な臨床開発へと進んでいきます。

JJIが世界で構築する変革的なエコシステムは、地域特有のヘルスケアニーズに対応し、現地の将来性に投資し、外部とのコラボレーションを拡大するというより大きな目標を達成する支えとなり発展していくと確信しています。

国立がんセンター東病院における 早期シーズ開発体制整備

国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院
副院長／先端医療科長

土井 俊彦

国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院
臨床研究支援部門長

佐藤 暁洋

国立がん研究センター東病院では、2011年に早期・探索的臨床試験拠点に指定され、その遂行のために早期・探索臨床研究センター(NCC-EPOC)、現先端医療開発センター(EPOC)が設立され、その後、臨床研究中核病院、特定機能病院の取得に至っている。現在では、我が国におけるFirst in human (FIH) 試験を推進するだけでなく、アカデミア発のシーズを用いた医師主導治験を多数行っている。その中で現在では一般的である複数のモデルを形成してきた。契約型医師主導治験では治験薬提供企業から資金提供を得て実施、公的資金を獲得してのアカデミアからのシーズに基づく医師主導治験では、非臨床段階から薬事コンサルティング/臨床試験コンサルティングを実施し、FIH試験として導出した。試験を通じて早期開発における医師主導試験実施支援、臨床試験・薬事規制コンサルティング・資金獲得支援を行うアカデミック臨床研究機関(ARO) 基盤が確立され、国内最多数のがん領域での医師主導治験実施経験を有している。

現在、複数の企業と早期開発のアライアンス契約のもと、前臨床の段階から、第I相試験の開発方針だけでなくその後の未承認段階での医師主導治験を含む開発を提案している。さらに国際競争力を高め、創薬の活性化を行うためには、アカデミアやベンチャーの持つ技術や化合物を臨床ニーズにマッチングさせ、探索～非臨床段階のシーズを、企業が使えるシーズとしてパッケージ・選別し、提案する機能、早期臨床試験(医師主導治験を含む)への導出が重要になる。アカデミアシーズにおける医師主導治験は、企業試験と異なり、希少がんなど第III相試験での承認を必ずしも目指さないこと、複数企業の未承認薬を組み合わせて使用する・企業が手を出さないような剤型などチャレンジングな試験が多く、規制当局との調整が繰り返し必要となる場合が多い。化合物のインキュベーションの観点からもFIHへ向けての規制要件の評価は事前に必要になるため、非臨床段階からFIH試験におけるデザインについての検討を基礎研究者と行い、薬事戦略相談等を通じて規制当局との調整も行うことが重要である。さらにアカデミアシーズの開発においてはトランスレーションリサーチ(TR)による基礎研究者へのfeedbackもpriorityおよび化合物の付加価値をつけるうえで重要である。アカデミアにおける基礎-臨床の創薬・育薬について早期試験での臨床研究で得られたMOA、POCデータを最大限に有効利用するために非臨床段階からバイオマーカー、検出系を確立し、FIHとともに品質の管理されたTRの実施体制を計画することは、アカデミア開発の強みであり次世代のシーズを見出すキーとなると考えられる。

筑波大学における橋渡し研究の出口戦略と 人材育成

筑波大学 つくば臨床医学研究開発機構 機構長

荒川 義弘

筑波大学は、2017年度AMEDの橋渡し研究拠点に採択された。その担当組織であるつくば臨床医学研究開発機構(T-CReDO)は、つくば研究学園都市を中心としたアカデミア発の医療シーズの出口戦略の支援と研究者等の人材育成を行っている。T-CReDOは、医学医療系、附属病院、国際産学連携本部等と強く連携しながら業務を遂行しており、その組織内に研究開発マネジメント部を置き、学内外の研究者に対して、シーズ登録から、知財・研究戦略相談、非臨床・臨床開発戦略相談、外部資金獲得支援、共同研究・技術移転の支援、各種契約まで、ワンストップで支援できる体制を整備している。また、同じくT-CReDO内の未来医工融合研究センター(CIME)は、病棟の一角にあり、ロボットスーツHAL等の医療機器等の人を対象とした実証研究や研究用ワクチン製造

の場として利用されている。

アカデミアにおけるシーズの出口戦略は、できるだけ早期に産学連携に持っていくことであり、オープン・イノベーション等により基礎研究の段階から産学が力を合わせることで、医療に還元する早道である。とはいえ、遺伝子治療や細胞治療等の新しいモダリティの治療、ロボット技術等の最先端の医療技術、希少疾患・難病等の治療法については、アカデミアの方である程度の目処がつくくらいまで(非臨床POCまたは臨床POCくらいまで)持っていけないと、産学連携等の出口戦略に結びつかないのが現状である。T-CReDOでは、限られたリソースの中で、そのようなものに重点を置いて支援することを基本としている。

一方、人材育成も我々の重要なミッションである。単に臨床研究に関わる研究者やデータマネージャー等の専門職の育成だけでなく、橋渡し研究を行う研究者の育成が、革新的な医療技術の創出と持続性のある発展をもたらすエコシステムの形成には欠かせないものと考えており、プログラムの開発とネットワークの構築を進めている。

治験・臨床研究に係る 国内外の動向

厚生労働省 医政局 研究開発振興課 治験推進室長

井本 昌克

治験・臨床研究に係る制度について、近年、欧米において見直しが行われている。米国においては、1991年にコンモノールとして運用されてから初めての見直しが本年1月に行われ、来年1月（一部2020年1月）から施行される。また、臨床研究の登録及び結果の公表についての運用 [Clinical Trials Registration and Results Information Submission] のFinal Ruleが昨年9月に公布され、本年1月より施行されている。これにより、Clinical Trial.govへの臨床研究登録についての登録の徹底と、試験終了後の公開範囲の拡大が図られることとなった。

また、欧州においては、Directive 2001/20/ECが見直され [Regulation EU No 536/2014] が2014年に公布され、2016年5月28日以降に施行する予定になっている（本年6月のEMA Management Board meetingにおいて2019年までの施行時期の延期が決定されている）。医療機器においても本年4月に規制の見直しが行われ、順次施行される見込みである。

一方、我が国においては、ディオバン事案等の臨床研究に関する不適正事案が発生したことを契機とした「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」において、臨床研究に関して法制化が必要とされ、これに基づき、昨年5月に臨床研究法案を通常国会に提出し、本年4月7日に成立、4月14日に公布したところ。

臨床研究法は、臨床研究に対する国民の信頼を確保し、臨床研究の実施を推進することを目的として、未承認・適応外の医薬品等の臨床研究及び製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究の実施者に対して、モニタリング・監査の実施や利益相反の管理等の実施基準の遵守を義務付けるとともに、製薬企業等に対して、当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に関する資金提供の情報等の公表を義務付けるなどの制度を定めるものである。

法律公布後1年以内の施行に向けて、本年7月に厚生科学審議会に臨床研究部会を設置し、現在、省令事項などの施行に向けた検討事項について議論を行っていただいているところである。今後、臨床研究部会での議論を踏まえ、来年1・2月を目途に省令を公布する予定である。臨床研究法の概要及び施行に向けた検討状況についてご紹介する。

個人情報保護の新潮流

株式会社日立製作所ヘルスケアビジネスユニット
ヘルスケアソリューション事業部 主任技師/
特定非営利活動法人 個人遺伝情報取扱協議会 理事

佐藤 恵一

平成29年5月30日に施行された改正個人情報保護法では、匿名加工情報が規定され情報利活用の方向性が明確となり、個人識別符号や要配慮個人情報といった個人情報の範囲や定義が見直されている。医療情報に関連するところでは、「病歴」が法令に明記されることとなり、ほぼすべてが要配慮個人情報に該当すると解される。学術研究を目的とする医学研究は、法76条の除外規定に従い対象外となり、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守することとなるが、匿名化の考え方や対応表の適切な管理については、個人情報管理の観点で改正前後の大きな変更はない。一方で、蓄積された情報を広く利活用していく観点では、データ活用の高度化が期待される。

個人情報管理における匿名化は、情報の一元化と共有を目

的としてクラウド基盤を活用する際にも求められる。クラウド基盤における匿名化を、個人特定情報を暗号化して実現する場合、暗号化情報は通信経路のみならずデータセンター内での復号も防がなければならない。従来技術では、検索処理等を行う際にサーバでの復号処理を必要とするため匿名化の実現は困難であったが、復号を必要としない検索可能暗号化技術を適用することにより解決できる。

データ活用の高度化については、「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」（ER/ES指針）などで求められているデータ信頼性要件への対応により、情報の利活用範囲を拡大する方向に進んでいる。さらに、紙で取り扱われている文書の電子化により同意文書等を電子的に管理できれば、医師および研究者の負担が軽減され、臨床研究の円滑化に寄与することは明らかである。

新たな規制との調和により情報の利活用に基づくオープンイノベーションが国の施策として舵が切られる中で、新たな方向性が生まれている。情報の一元化と共有および高度化について、医薬品・医療機器等の開発力を強化する基盤として期待されている疾患レジストリをモデルに述べる。

新薬承認申請等への 疾患レジストリの活用に向けた規制の展開

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 審議役

鹿野 真弓

近年、医薬品・医療機器等の開発コストの高騰や極めて患者数が少ない疾患等のアンメットメディカルニーズに対応する治療法の開発の難しさ等が問題となっている。一方で、患者数や患者分布の把握、また疾患に関する情報収集を目的として疾患レジストリが構築されてきた。このような状況下で、疾患レジストリを活用した医薬品・医療機器等の臨床開発手法の議論が世界的に高まっており、ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use : 医薬品規制調和国際会議) において、疾患レジストリの活用も視野に入れたE8ガイドライン (臨床試験の一般指針) 及びE6ガイドライン (GCP (医薬品の臨床試験の実施基準)) の改訂が予定されている。

国内では、厚生労働省により国立高度専門医療研究セン

ター (ナショナルセンター) 等の疾患レジストリを活用した臨床開発インフラ整備を目的としたクリニカル・イノベーション・ネットワーク (CIN) が開始され、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) もレギュラトリーサイエンスの観点から疾患レジストリデータの医薬品・医療機器等の臨床開発や製販後安全性情報収集への活用に向けて協力することとされた。2016年秋には、医薬品・医療機器の開発への利活用を目的とした新規レジストリ構築に係る日本医療研究開発機構 (AMED) の研究事業としてSCRUM-Japanを含む医薬品3課題、医療機器1課題が採択され、さらにこれらのレジストリデータ活用に共通する課題を検討する研究班も採択されて議論が進められている。

PMDAにおいては、横断的基準作成等プロジェクトのひとつとして「CIN対応ワーキンググループ」を設置し、承認申請資料・再審査申請資料とする場合のデータの信頼性確保のあり方や臨床評価の考え方等について各研究事業と連携・協力を進めている。本講演においては、これらの議論及び国際的な規制動向踏まえた疾患レジストリ情報の活用に関する規制の展開について説明する予定である。

光免疫療法の開発： 米国ベンチャー企業の足跡と 日本のイノベーション創出への学び

アスピリアンジャパン株式会社 代表取締役社長

虎石 貴

アスピリアンセラピューティクス社 (以下、アスピリアン社) は、米国国立がん研究所 (NCI) において小林久隆主任研究員が発見した、近赤外光免疫療法 (NIR-PIT) と呼ばれる治療法の商用化を目指すベンチャー会社である。現在米国において Phase 2 試験を完了しつつあり、今後グローバルでの薬事承認取得に向けた試験を開始する段階にある。

NCIにより開発された NIR-PIT 技術は、抗体製剤と色素分子からなるコンジュゲート製剤を用いた治療法である。この製剤の癌細胞への選択的導入と、近赤外線照射によるエネルギー付与により、ターゲットにする癌細胞のみに選択的細胞壊死を引き起こすというコンセプトに基づく治療法であり、対象患部に対する直接的な細胞壊死の導入のみならず、細胞壊死を起点とした免疫賦活効果を用いて、今後様々な免疫療法の起点となりうる可能性を持った技術と目されている。

一方、上記 NIR-PIT テクノロジーが、NCI から米国ベンチャー企業であるアスピリアン社に独占的商用化ライセンスを付与されているという点、及びアスピリアン社自身が、ベンチャーキャピタルでも大手製薬会社でもない、日本の個人投資家によるフィナンソロフィー的な位置付けの投資によってここまでの開発が賄われている点、然るに従来に比べスピード感と自由度を持った開発が進められている点は、今後のがん新薬開発における日本発のイノベーションの促進という観点において、非常にユニークな特徴であると考えられる。特にベンチャー会社の参画を促すという意味でのライセンスの柔軟な取り扱いやベンチャー人材の確保、また「意思ある投資家」の積極的な参画を促すための仕組み・コミュニティ作りなどは、特筆すべき点である。

また、米国の創薬イノベーションにおいては、製薬業界外のコミュニティからの人材・資金の参画が極めて柔軟に行われており、このことが創薬ベンチャー育成環境を良い意味で「他業界との競争」に晒し、結果として米国での創薬ベンチャー育成をさらに加速するという流れがあることは特筆すべき点であろう。今後、米国での様々なケースの「裏側」を参考にしながら議論することで、日本の産官学協働でのイノベーションに向けての一助ができれば幸いである。

キャンバスは、 何故、米国治験を選択したのか

株式会社キャンバス 代表取締役社長

河邊 拓己

キャンバスは、名古屋市立大学にいた医師・基礎研究者と藤田保健衛生大学の外科医がベンチャーキャピタリストやエンジェルに出会って2000年に創業し現在沼津にある15名の東証マザーズ上場創薬ベンチャー起業です。製薬会社勤務経験者も本格的な臨床試験経験者もない大学発の会社が、創業まもない頃から何故米国で治験を行って来たかをお話します。

キャンバスの科学顧問会議は、米国癌学会長やFDAのODACのメンバーを歴任した Von Hoff 教授とハーバードの癌研究所 Kufe 教授、そして、細胞周期研究で著名なカリフォルニア工科大学 Dunphy 教授からなります。他にレギュラトリーコンサルタントの Dr. Noel、特許は Pillsbury Winthrop Shaw Pittman の Partner である Dr. Wetherell に当初からお世話になっています。

印象的なのは、一様にフェアで、相手の肩書きや背景を構わず人として対等に先入観なく接してくれる事です。議論は常に

前向きかつ具体的で、ベネフィットを得るためにはリスクがあるのは当然で、いかにしてそれをコントロールするかを考えます。また、多くの課題について同様の事例を経験しており、議論をするたびに課題解決に向けた展望が開け、気持ちも前向きになります。

キャンバス最初の抗がん剤候補 CBP501 を開発し始めた時、作用機序が新規であることについて日本の製薬会社が否定的反応を示したのに対し、科学顧問はもとより FDA の担当官までもが前向きな反応をしたこと。静岡県ファルマバレーとの共同プロジェクトである IDO/TDO 阻害剤の予算申請が「この作用機序で効果が出る証拠が少ない」という理由で却下されたのに対し、欧米では免疫系抗がん剤の臨床試験は現在3000件以上行われており、その中には5種類もの IDO 阻害剤を使った臨床試験があり、そのうち2つの阻害剤は既にピボタル試験に進み、数ある新規免疫系抗がん剤候補の中で IDO は最も有望と言われているという例などにも触れながら、キャンバスの抗がん剤候補 CBP501 が臨床試験で予想外の結果を示した事をきっかけに、免疫チェックポイント抗体との相乗効果が期待できる作用が見つかり、結果として抗がん剤開発のパラダイムシフトに沿った形で再び米国で臨床試験を開始した事についてもお話します。

新規抗体のFIH目指して：柏から世界へ

国立がん研究センター 先端医療開発センター 新薬開発分野長／
株式会社凜研究所 取締役副社長

松村 保広

我々の研究室では新規抗体の樹立を基本として、抗体療法、体外診断、ADCなどの開発を行っており、現時点でのシーズ（特許出願済み）は6種類である。今回は、その中で、リサーチセルバンクが樹立され、GMP製造およびGLP試験が間近の抗TMEM180抗体につき紹介したい。本抗体は世界初の抗体であり、AMEDの調査により、その特許は2037年まで保護されており、現在16か国での指定国移行手続きを行なった。抗EGFR抗体を用いた大腸がん治療では、有効性が期待される投与対象がras変異の無い症例に限られ、皮膚毒性などの副作用によって治療を断念する症例が少なからずある。一方、本抗体の標的分子であるTMEM180は、データベース上では正常、がんともRNAレベルでの発現はほとんどないが、我々の抗体による免疫染色の結果、大腸がんの60%で強陽性であり、他の主要正常臓器や皮膚、大腸の非がん部に対しては陰性である。さらに、ノックアウトマウスの

作製に成功し、胎生致死ではないことが判明した。以上より、想定外の有害事象は起きにくいと推察している。治療効果に関しては、大腸がんDLD-1細胞株のxenograftsに対しては統計学上の抗腫瘍効果が認められたのに対し、大腸がんSW480に対しては2回の実験で腫瘍の完全消滅を認めた。このことを受け、抗腫瘍効果のメカニズムの解明を行なった。TMEM180分子の転写調節領域には9箇所のHypoxia responsive elementと予想される配列が存在することがわかった。本実験ではSW480細胞をin vitroで低酸素環境に暴露させると、予想通りHIF-1 α の発現が著明に上昇し、TMEM180分子の膜表面における発現が著明に上昇することを確認した。DLD-1とSW480の腫瘍組織を用いたTMEM180と既知のがん幹細胞（CSC）マーカーの多重蛍光免疫染色において、DLD-1は、TMEM180の発現は明確であるが、CSCマーカー分子の発現は明確には確認できない。一方、SW480腫瘍組織では、両分子とも明確に発現しており、部分的な共局在が確認できた。この共局在している部分を構成するがん細胞こそ、抗TMEM180抗体のターゲットとなるがん幹細胞と考えた。国立がん研究センター東病院における医師主導治験を準備中であり、2019年春のFIHを目指している。

マッチングイベント①

がん関連線維芽細胞 (CAFs) バンクを用いた
新たな薬剤治療の開発

国立がん研究センター先端医療開発センター
臨床腫瘍病理分野長

石井 源一郎

難治性のがんに共通する最大の特徴は、がん細胞の周囲に多数の線維芽細胞 (Cancer Associated Fibroblasts; CAFs) が存在することです。CAFsは、がん細胞との相互作用を介して様々なシグナルを付与し、がん細胞の進展、薬剤感受性を低下させます。従って、CAFsとがん細胞との相互作用をブロックすることは、難治がんの治療に有効であると考えます。

一方で、CAFsの性状は症例ごとに大きく異なっていることも知られています。実際CAFsは症例ごとに増殖因子/血管新生因子などの液性因子の分泌能が大きく異なることを確認しています。従って、多数例のCAFsを用いた相互作用の解析もまた、難治がんの治療戦略には必要とされます。当分野では、今までに多数のがん症例よりCAFsの分離培養を行ってきました。以下に特徴を記載します。

- 1) 20症例を超えるCAFsおよび非がん部組織由来の線維芽細胞 (NCAFs、コントロール) がペアとして存在。臨床病理学的情報も付帯。今後、症例数を増やすことも可能
- 2) すべての線維芽細胞 (CAFs, NCAFs) に関して、寿命の延長が可能
- 3) 各線維芽細胞のクローン作製も可能。CAFsのクローンを有しているのは当分野のみ

プロジェクト案

- 1) 多数症例のCAFsを用いることにより、或る種のがんに特徴的ながん細胞-CAFs相互作用を解析
- 2) 上記相互作用を抑制する新規薬剤の開発
- 3) CAFsのクローンをを用いることにより薬剤感受性の不均一性を検討、その克服に向けた治療法の展開

参考文献

- Ishibashi M, Ishii G., et al. Sci. Rep. 2017
- Hashimoto H, Ishii G., et al. J Cancer Res Clin Oncol. 2017
- Ishii G. et al. Adv. Drug Deliv. Rev. 2016
- Yoshida T, Ishii G., et al. Clin. Cancer Res. 2015

マッチングイベント②

人工多能性幹細胞由来ミエロイド細胞を用いた
がん免疫療法

国立がん研究センター先端医療開発センター 免疫療法開発分野
張 エイ 得光 友美 中面 哲也 植村 靖史

熊本大学大学院 生命科学研究部 免疫識別学分野
春田 美和 千住 寛

近年、免疫細胞療法の優れた抗腫瘍効果が報告され、国内外の多くの製薬企業が注目している。その一方で、患者自己血を利用した免疫細胞療法は、効果の安定性、患採血の負担、コストパフォーマンス等の問題を抱えており、治療効果に優れ普遍的に投与可能な細胞製剤プラットフォームを用いた治療法が開発が期待されている。

人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell: iPSC) から免疫細胞を分化誘導する技術は、規格化された免疫細胞の安定供給にとどまらず、iPSCの段階で遺伝子改変操作、及びクローン化により、効果と安全性を向上さ

せることができる。さらに、組織適合性の改変操作により、がん治療に広く応用が可能になる。

私達が構築したIFN α 産生iPSC由来ミエロイド細胞 (IFN α -iPSC-pMC) は、がんの局所に投与すると投与部位に留まりながらも、投与部位のみならず遠隔部位のがんの成長を抑制できる。IFN α -iPSC-pMCに由来するIFN α は、投与局所のがんに直接作用して、がん抑制効果を示す。一方、遠隔がんの抑制は、ホスト骨髄由来細胞の1型IFN受容体に依存する。この全身性の抗腫瘍効果は、リコンビナントIFN α を局所投与した場合よりも優れ、CD8陽性T細胞を除去すると効果が消失すること、投与部位と遠隔部位の両者に全く同じT細胞受容体遺伝子配列が検出されること、腫瘍に浸潤するT細胞は、がん抗原特異的に細胞傷害活性を示すことなどからCD8陽性T細胞によるがんの排除が誘導されていることが明らかとなっている。

現在、iPSC-pMCのバージョンアップを行っており、抗腫瘍効果とコストパフォーマンスに優れ、広く応用可能な細胞製剤を開発中である。

マッチングイベント③

オリジナル抗原HSP105由来がん治療用 ペプチドワクチン

— 第I相臨床医師主導治験の結果を踏まえて —

国立がん研究センター先端医療開発センター 免疫療法開発分野

中面 哲也 吉川 聡明 下村 真菜美

国立がん研究センター東病院 消化管内科

小島 隆嗣

背景 HSP105は膵がんのSEREX法で同定されたがん抗原で、がん細胞ではアポトーシスの抑制に関わっており、大腸がん、食道がん、咽頭がん、膵がん、乳がん、メラノーマなどの多様ながんを高発現している。我々はHLA-A24およびHLA-A2、それぞれに対して結合してペプチド特異的CTLを誘導できるHSP105由来ペプチドを複数同定し、HSP105由来ペプチドワクチンを開発した(特許番号: EP1536006, JP5112615, JP5291641, US9,404,925)。今回、進行食道がん、大腸がん患者を対象にHSP105由来ペプチドワクチン療法のFirst in human第I相医師主導治験を実施した。

方法 進行食道がん・大腸がん患者に対して、HLA-A24群(A24群)、HLA-A2群(A2群)ごとにそれぞれに特異的なHSP105由来ペプチドワクチンを7日毎に皮内投与した。

Phase1a期(P1a期)において用量制限毒性(Dose limiting toxicity: DLT)の発現割合により推奨用量を決定した。さらに、Phase1b期(P1b期)において症例を追加し、安全性・有効性について探索的に検討した。主要評価項目はP1a期: DLTの発現割合、P1b期: 奏効割合とし、副次評価項目は無増悪生存期間、治療成功割合、有害事象とした。また、探索的評価項目として免疫学的効果について検討した。

結果と考察 A24群、A2群ともにDLTは認めず推奨用量を決定し、P1b期に移行した。各群15例ずつになるまで、計30例(食道がん17例、大腸がん13例)が登録された。安全性に問題はなく、30例中15例(50%)において、投与後の末梢血中にペプチド特異的CTLの明らかな増加を認めた。A2群患者で腫瘍内浸潤CTLにおけるペプチド特異的サイトカイン(IL-2、IFN- γ 、TNF)産生を確認、腫瘍内浸潤CTLからペプチド特異的CTLクローンを樹立した。また、A24群患者における末梢血からペプチド特異的CTLクローンを樹立した。臨床的に奏効例はなかったものの、長期病勢制御も認めるなど、病勢制御率は決して低くなく、CTL誘導と病勢制御には関連が示唆された。今後、腫瘍内局注療法、免疫チェックポイント阻害薬との併用による抗腫瘍効果の増強にも期待しており、製薬企業への導出を目指している。

マッチングイベント④

国立がん研究センターにおける内視鏡機器開発

国立がん研究センター先端医療開発センター
内視鏡機器開発分野長(築地キャンパス)

小田 一郎

内視鏡は約半世紀前の胃カメラの誕生以来、ファイバースコープの時代を経て、現在ではビデオスコープ、ハイビジョンシステムが導入され格段に画質が向上し、観察・診断する対象臓器も「胃」から「食道」「十二指腸」「大腸」「気管支」「胆道」「咽頭」など各分野へ広がってきました。内視鏡検査の主な使用目的は病変を発見し、各対象臓器の状態を確認するための「観察・診断」ですが、近年ではそれに加えて内視鏡を使用した「治療」も可能になってきています。しかし、現状では形態学的特徴に注目した診断にとどまっており、見落とされる病変があったり、治療困難な病変や治療に伴う偶発症にも遭遇したりします。また、内視鏡診断や治療の質は術者の技量に左右されることも多く、

解決すべき様々な課題が依然として残されています。一方、将来需要として、分子イメージング、機能イメージングなどのがんの特性を可視化する革新的な内視鏡診断機器の開発や、内視鏡的全層切除などの革新的な内視鏡治療手技の開発なども求められています。

先端医療開発センター内視鏡機器開発分野では、これらの多くの課題や将来需要を解決すべく、企業やアカデミアと共同で産官学連携体制をとり、革新的な内視鏡診断・治療・トレーニングシステムの開発に取り組み、日本から世界へ発信することを目指しています。国立がん研究センター内視鏡センターには、豊富な知見と臨床実績があります。これらは、アカデミアでの基盤となる知見・技術の開発において、また、企業での実臨床に向けた製品開発や、開発した製品の評価・実証において、効果的な役割を果たすものと考えています。

内視鏡診断・治療、トレーニングシステムに関連した機器・デバイスの基礎研究から実用化に向けた共同研究について、広く募集致します。

第7回
がん新薬開発合同シンポジウム

アカデミアと
オープンイノベーション

シーズ開発は
どうあるべきか

