

がんに対する

非ウイルス遺伝子改変CAR-T細胞の開発と臨床応用

ー アカデミアとバイオテックスタートアップが果たす役割

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



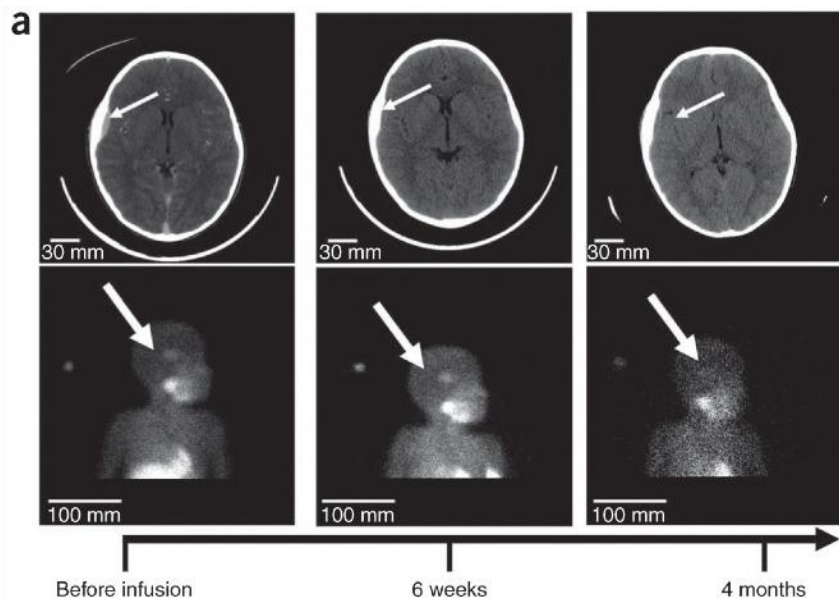
CAR-T細胞療法との出会い



2011 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

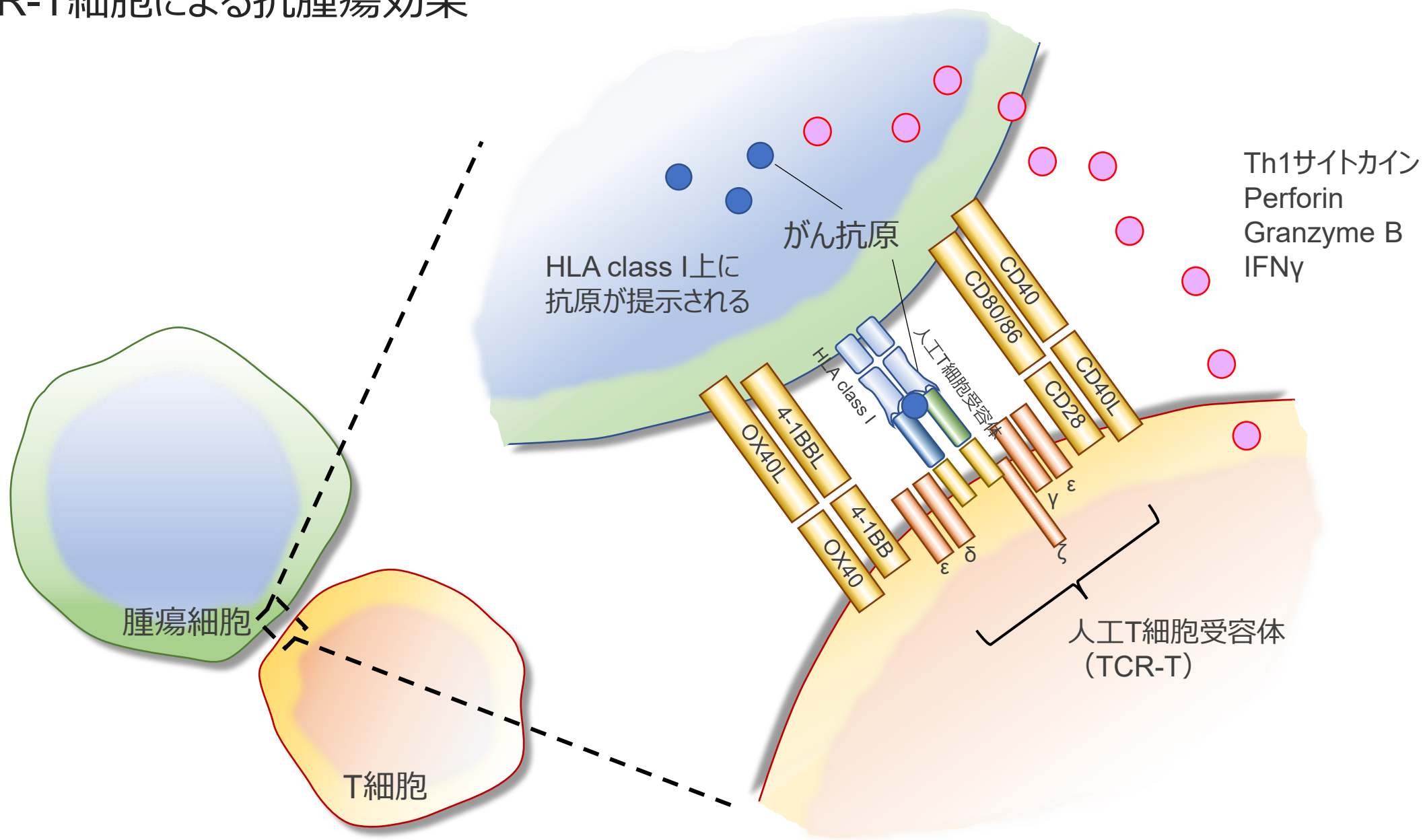


of Medicine and The Methodist Hospital and Texas Children's Hospital, 6621
Medicine, ⁴Biostatistics Core of the Dan L Duncan Cancer Center, ⁵Department
A. Correspondence should be addressed to M.K.B. (mbrenner@bcm.edu).

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

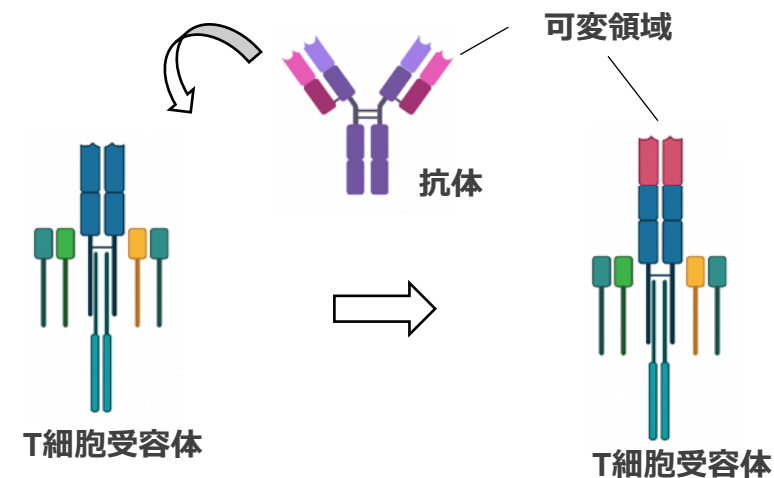
BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS

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

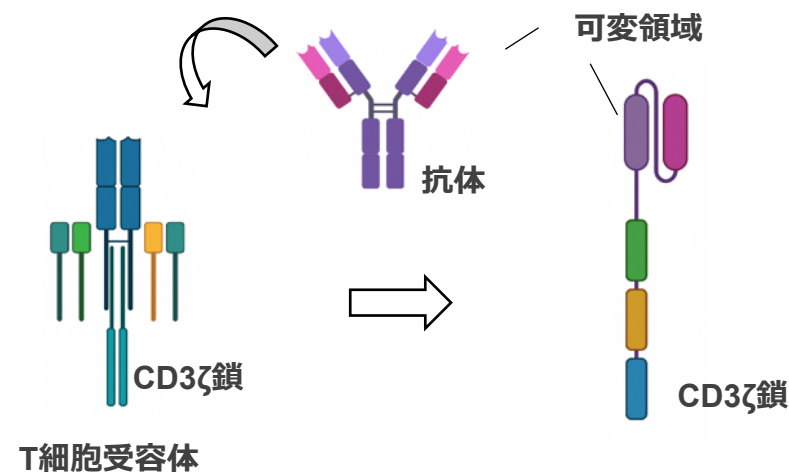
**Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through
chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and
the γ or ζ subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors**

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

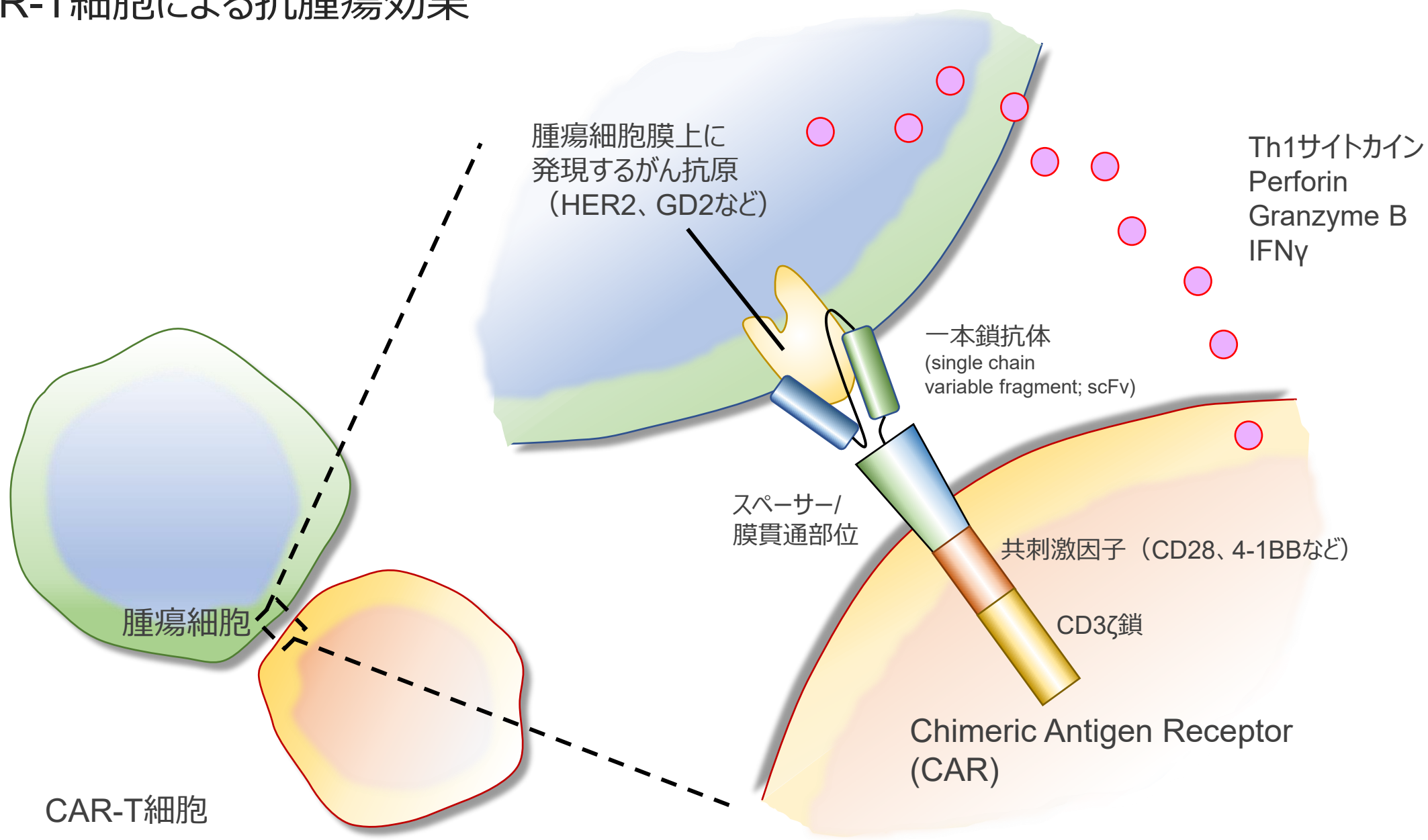
ZELIG ESHHAR*, TOVA WAKS, GIDEON GROSS†, AND DANIEL G. SCHINDLER

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)

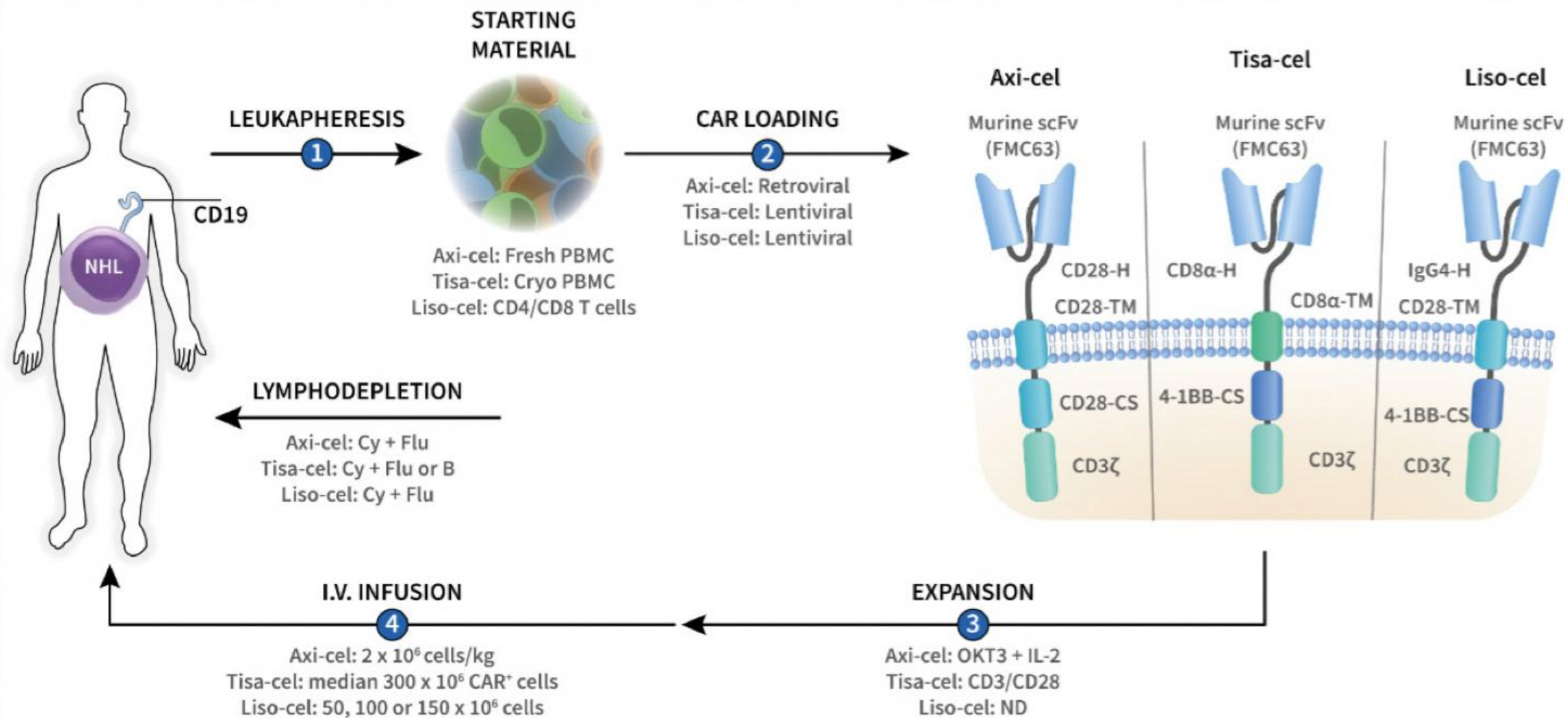


CAR-T細胞による抗腫瘍効果

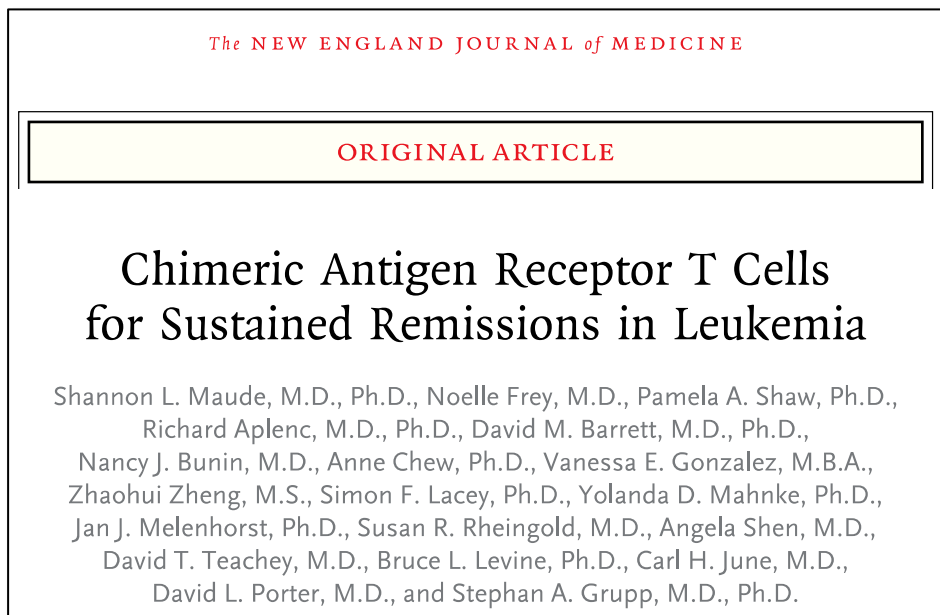


B細胞性腫瘍に対するCAR-T細胞療法

例：臨床応用されたCD19CAR-T細胞の詳細

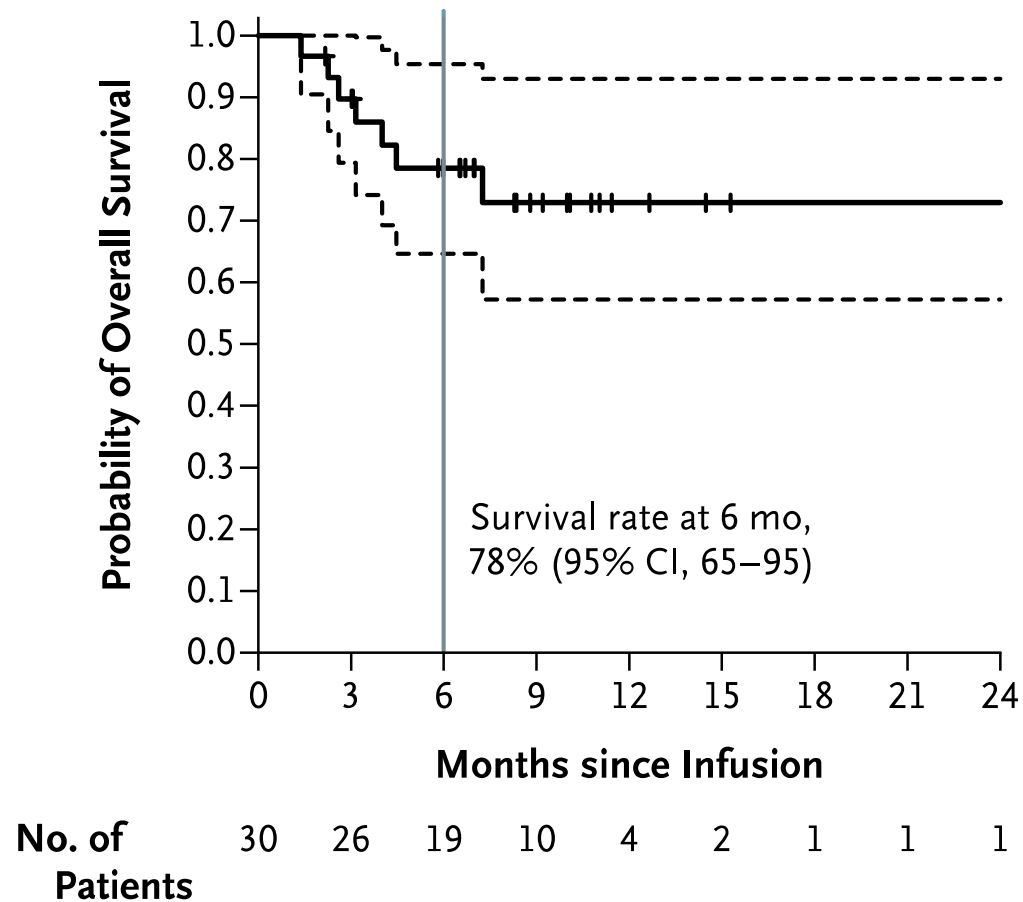


B細胞性腫瘍に対するCAR-T細胞療法



抗がん剤が無効、あるいは、移植後再発したB細胞性リンパ性白血病に対して、白血病細胞表面のCD19抗原に結合するキメラ抗原受容体(CAR)を、患者T細胞に遺伝子導入して、体内に戻す治療。完全寛解率80-90%の良好な成績が報告された。

B

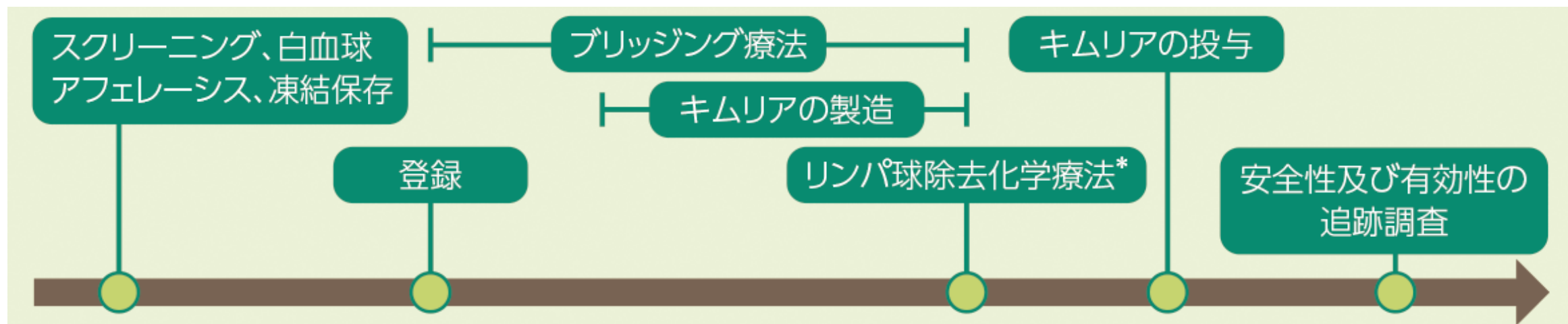


(Maude SL et al. N Eng J Med 371, 2014)

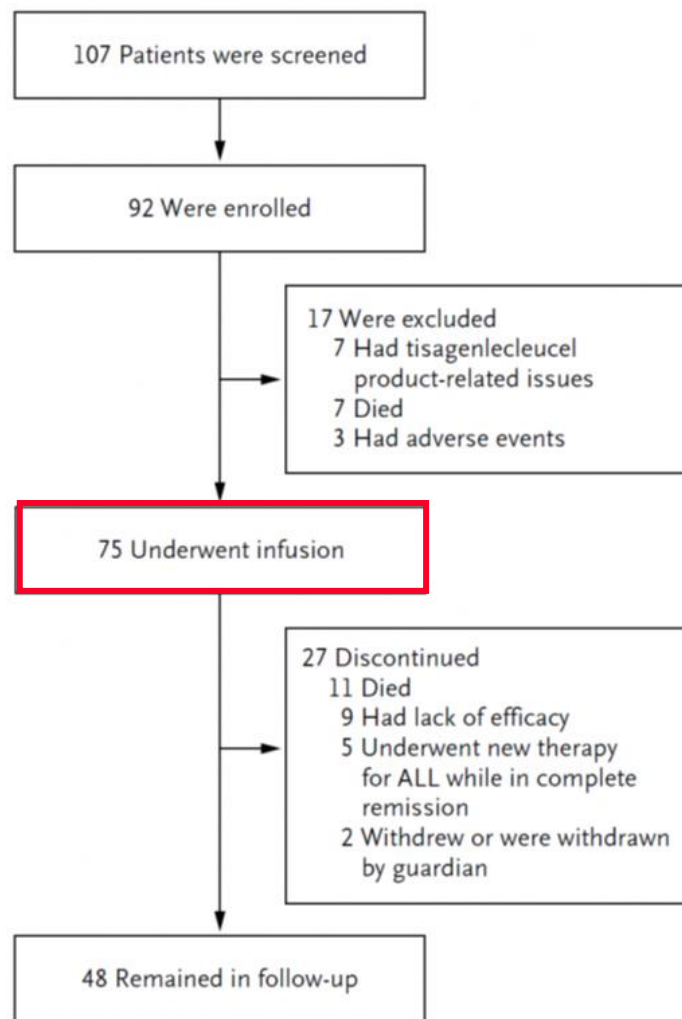
CAR-T細胞の臨床応用 – ELIANA試験を例に

【試験デザイン】

- 3歳～21歳の再発・難治性B-ALL患者107名のうち、追跡可能であった75例（日本人2例含む）
- 事前にアフェレーシスにより末梢血単核球を採取、凍結保存し、細胞製造施設に輸送されたのち、CAR-T細胞製剤が製造され、各治療施設に輸送される。
- CAR-T細胞の生着を向上させるために、投与前にリンパ球除去化学療法を実施（Flu/CY）。
- CAR-T発現細胞として、 $2\sim5\times 10^6/\text{kg}$ の細胞が単回投与された。

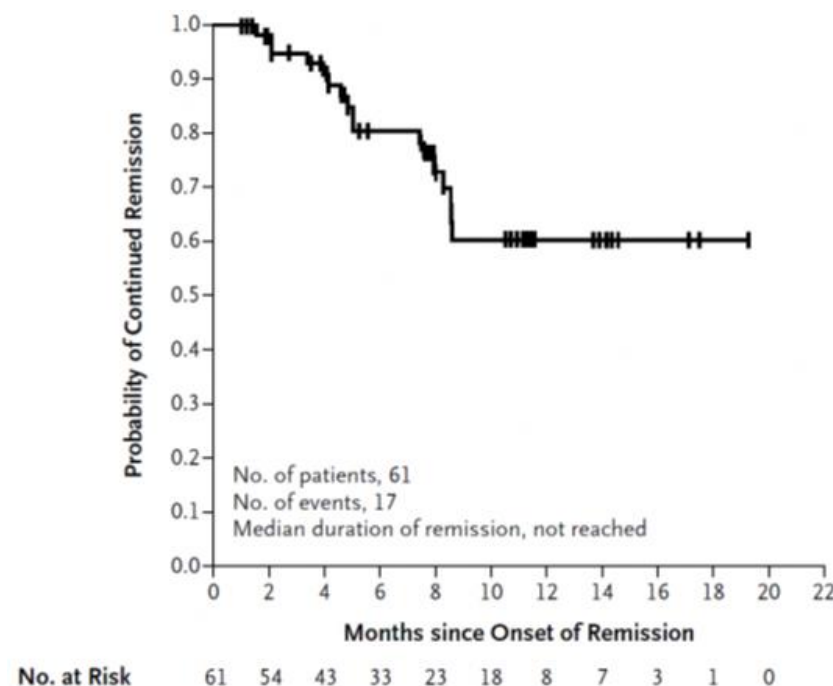


CAR-T細胞の臨床応用 – ELIANA試験を例に



【結果】

- 投与後3か月以内にCR/CRiを達成；**61例（81%）**
- 化学療法抵抗例、HSCT後再発例にかかわらず、同様の奏効率を示した。
- この61例のうち、6か月間寛解を維持した例は80%、**12か月寛解を維持した例が59%**であった。



固形腫瘍に対するCAR-T細胞製剤の開発

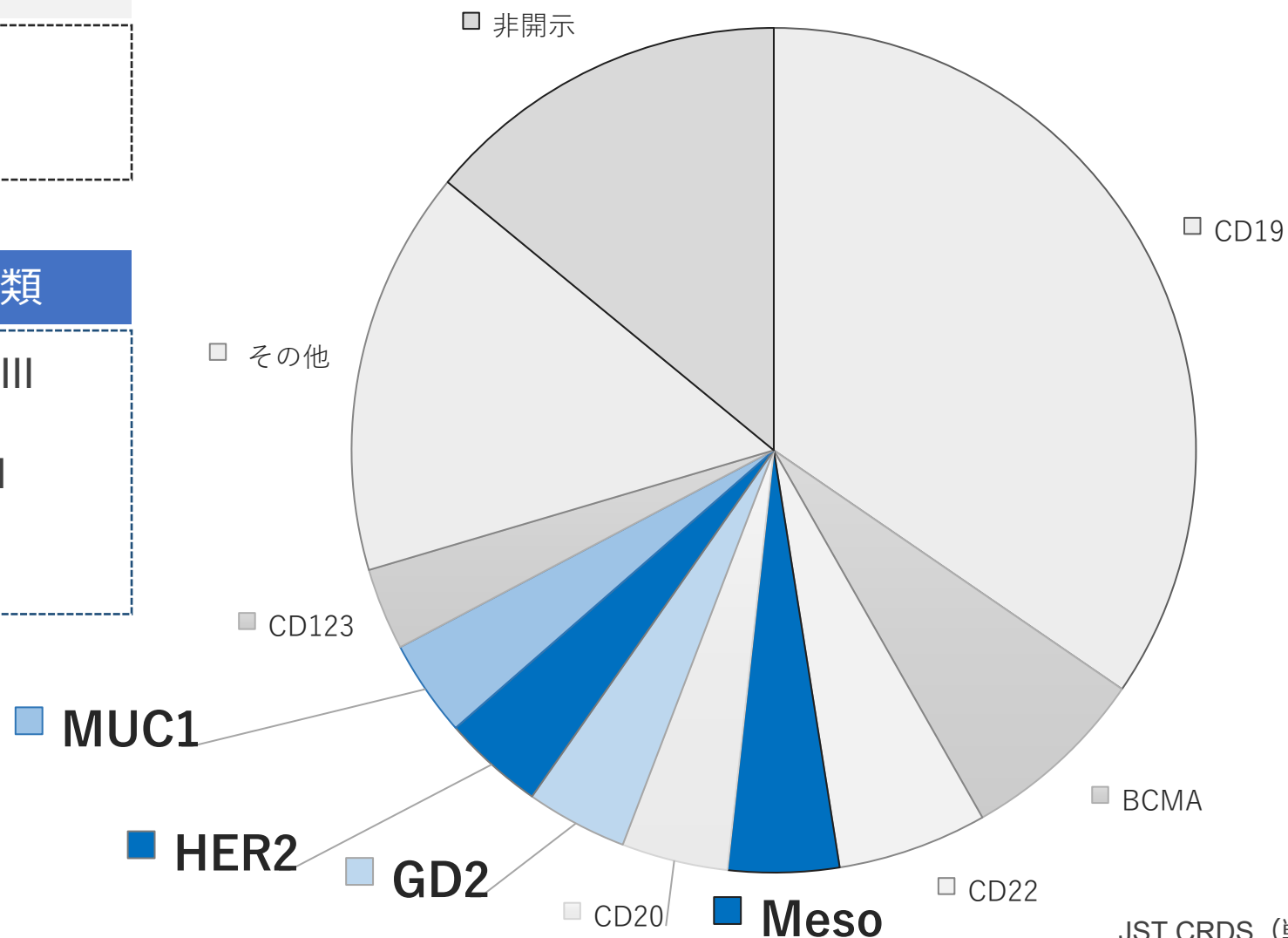
血液腫瘍: 34 種類

CD38	CD33
CD138	CLL1

固形腫瘍: 49 種類

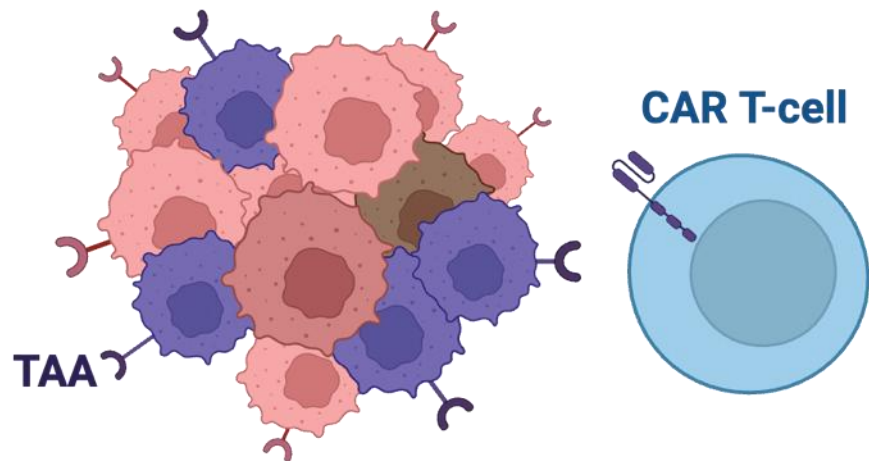
PMSA	EGFRvIII
EPFG	GPC
PD-L1	EpCAM
PSCA	CEA
IL13Ra2	

CAR-T細胞の標的抗原（2020年現在）



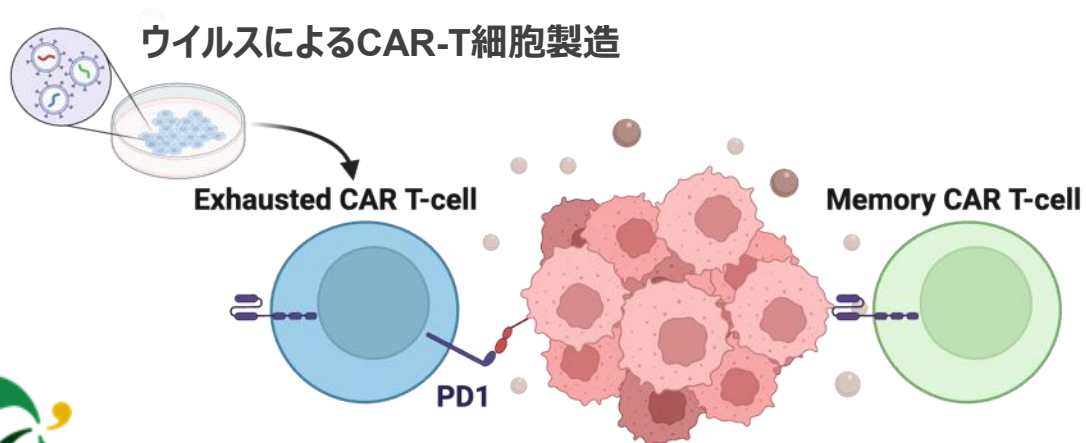
固形腫瘍に対するCAR-T細胞療法の問題点

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）



“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

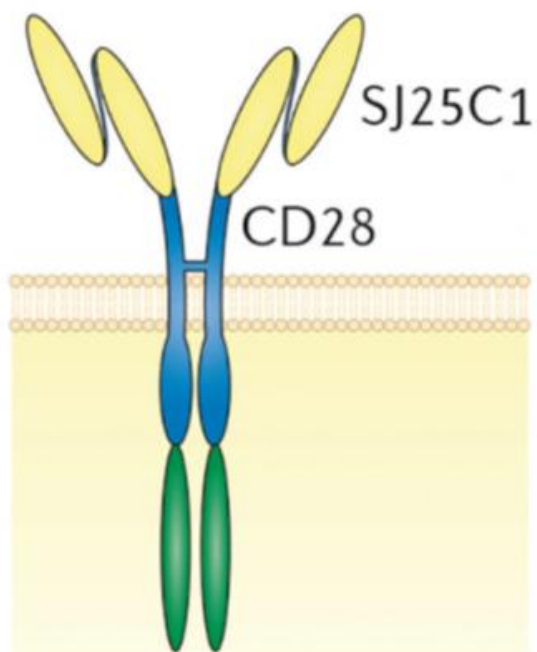
CAR-T細胞療法の安全性は どのように評価すべきか？



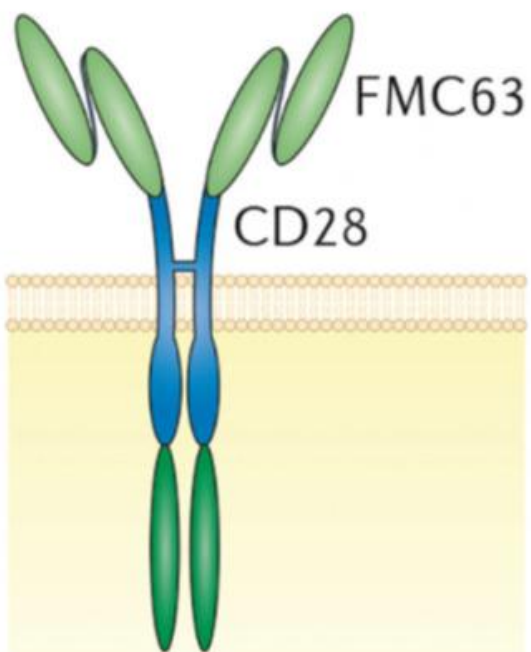
抗原認識部位の差異は薬効・毒性に影響する

例：CD19-CAR分子の違い

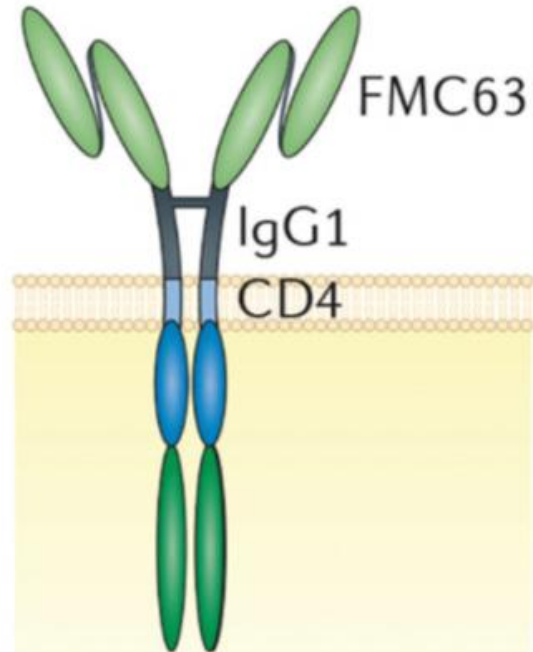
Juno Therapeutics
JCAR015



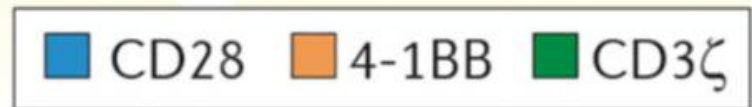
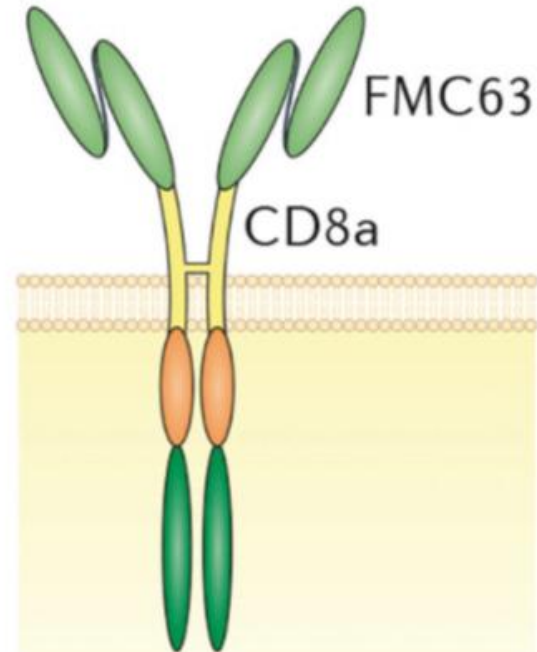
Kite Pharma
Axi-cel



Baylor College of Medicine



Novartis
Tisa-cell



抗原認識部位の差異は薬効・毒性に影響する

JCAR015 (Juno Therapeutics) でみられたCD19-CAR-T細胞投与後の脳浮腫

11,009 views | Jul 7, 2016, 04:05pm

Juno Therapeutics' Lead Drug Trial Halted As Patients Die From Neurotoxicity



Luke Timmerman Contributor
Pharma & Healthcare
I give biotech insiders an edge at Timmerman Report.

Bad news from the world of cancer immunotherapy. Seattle-based Juno Therapeutics said today that its lead drug candidate has been put on clinical hold by the FDA after two patients died in a clinical trial from neurotoxicity-related complications.

The mid-stage clinical trial called *Rocket*, in which Juno's JCAR015 therapy is being tested among adult patients with acute lymphoblastic leukemia, was placed on hold by the FDA yesterday, said Juno CEO Hans Bishop. Two deaths from cerebral edema that appeared to be treatment-related were reported by researchers last week, he said. A third patient died of cerebral edema in May, although the reasons for that weren't well understood at the time. More than 20 patients have enrolled in the *Rocket* study thus far. While the clinical hold is in effect, no new patients will be enrolled, and no additional doses will be given to existing patients.

Neurotoxicity is a known side effect of the sort of engineered T-cell therapy Juno is developing to fight cancer (see [this paper](#) in the *Journal of Clinical*

Juno ends development of high-profile leukemia drug after deaths

2 MIN READ



(Reuters) - Juno Therapeutics Inc on Wednesday said it decided to shut down development of an experimental leukemia treatment from a highly promising new class of immunotherapy following an investigation into toxicity that led to a handful of patient deaths.

The drug, JCAR015, uses a technology known as CAR-T being pursued by other companies as well. CAR-T therapy removes a key component of the immune system called T cells from a patient's blood and re-engineers them to more efficiently attack cancer before returning them to the patient.

先述のCD19-CAR-T細胞とは異なるscFv（CD19抗原認識蛋白）を持ったCAR-T細胞の臨床試験。

投与された患者が立て続けに脳浮腫を起こして死亡したため、試験が中止となった。

血管内皮の異常活性化に起因する脳浮腫であると結論付けられた。

CAR-T細胞療法におけるOff tumor毒性

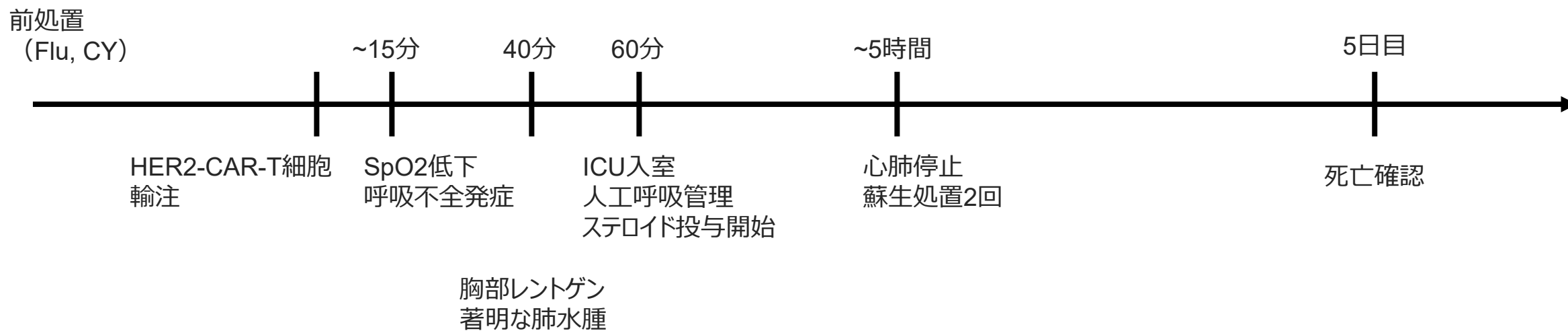
HER2-CAR-T細胞投与後の予想しないoff tumor toxicityによる肺水腫

Case Report of a Serious Adverse Event Following the Administration of T Cells Transduced With a Chimeric Antigen Receptor Recognizing *ERBB2*

Richard A Morgan¹, James C Yang¹, Mio Kitano¹, Mark E Dudley¹, Carolyn M Laurencot¹ and Steven A Rosenberg¹

¹Surgery Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

- 39歳女性
- 大腸がん、リンパ節、肝転移
- 化学療法無効
- その他臓器機能障害なし



再生医療等製品はどのように評価されるべきか

自己末梢血由来細胞製剤の品質評価

1. ウイルス安全性
2. 原材料として供される細胞の特性解析と適格性
3. 細胞以外の動物起源由来製品の適格性
4. 最終製品の品質の再現性を達成するための製造工程評価
5. 最終製品を構成するための細胞の有効成分としての特性解析
6. 最終製品の必須品質特性の同定と規格設定
7. 非臨床安全性試験・非臨床POC試験のデザイン
8. 造腫瘍性試験のデザインと解釈

9. 最終製品の免疫原性評価

10. 臨床試験のデザインと解釈
11. 有効性・安全性のフォローアップのあり方



再生医療等製品の非臨床試験実施に関する技術的ガイダンス

「がん免疫療法開発のガイダンス」

(がんワクチン・免疫療法の安全性と有効性の評価方法の確立に資する研究)

「...エフェクター細胞療法においては、輸注された細胞の経時的な評価、とりわけ細胞の量、機能、特性の解析が重要と考えられる。また、輸注細胞の体内動態、数量的及び機能的な経時変化の測定と評価も重要と考えられ、**開発する細胞製剤の特徴に応じた免疫反応の評価法の選択と開発も必要**となる。CAR遺伝子導入T細胞療法の早期臨床試験において造血器腫瘍に対して著しい抗腫瘍効果が報告されているが、CRSを始めとする重篤な有害事象の発現率が高頻度で報告されているため、**毒性発現の予測及びそのマネジメントに関する準備が重要**である。」



ヒト免疫細胞製剤の安全性試験における動物種の選択

一般毒性試験

「医薬品毒性試験法ガイドライン」（平成22年2月19日薬食審査発0291第4号）

・・・ヒト細胞加工製品を用いた一般毒性試験に必ずしも適合しない

ヒト細胞加工製品の安全性試験における動物種の選択

「ヒト細胞に対する異種免疫反応を回避するために、**免疫不全動物（ヌード、SCIDなど）の利用**が考えられる。」

「**動物由来の同等製品を利用**するアプローチも考えられるが、原料、製造方法、効力や性能等のヒトと動物における違いを含めて、その外挿可能性について説明することが求められる。」



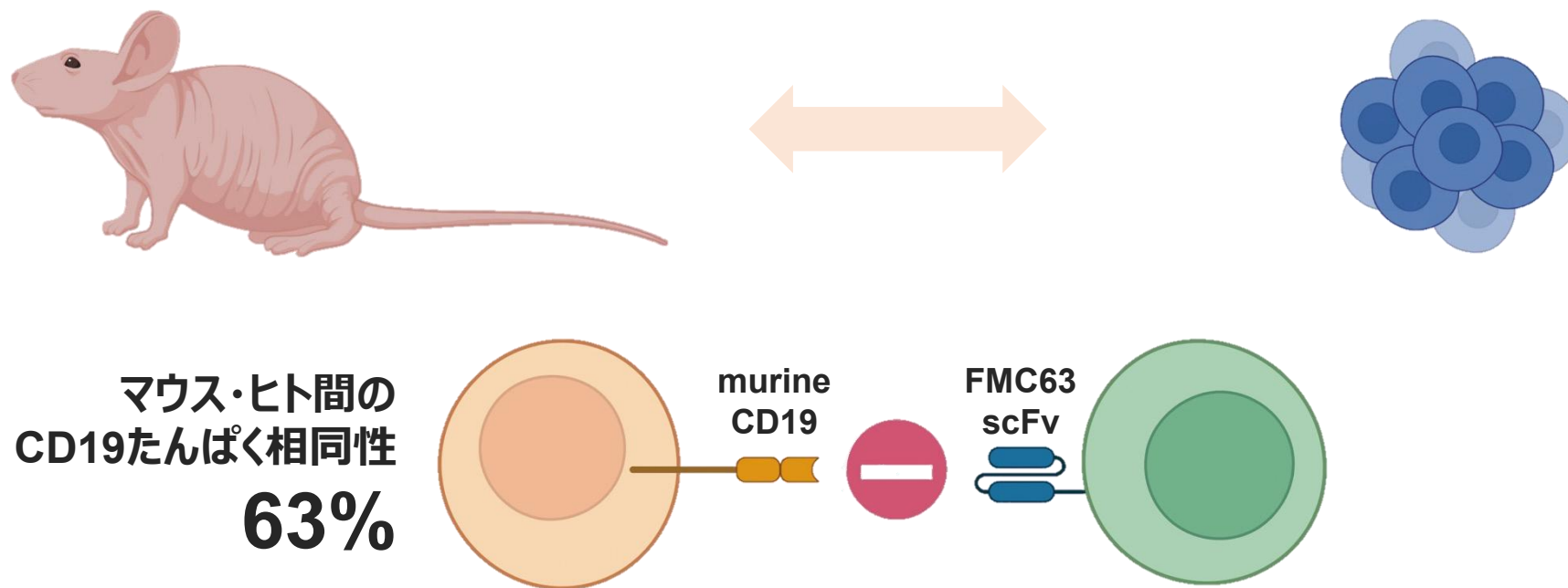
ヒト免疫細胞製剤の安全性試験における動物種の選択

レシピエント免疫反応がないため、拒絶されない

細胞製剤による**過剰な免疫賦活**については評価不能

免疫不全マウス

i.e. ヒトCD19-CAR-T細胞

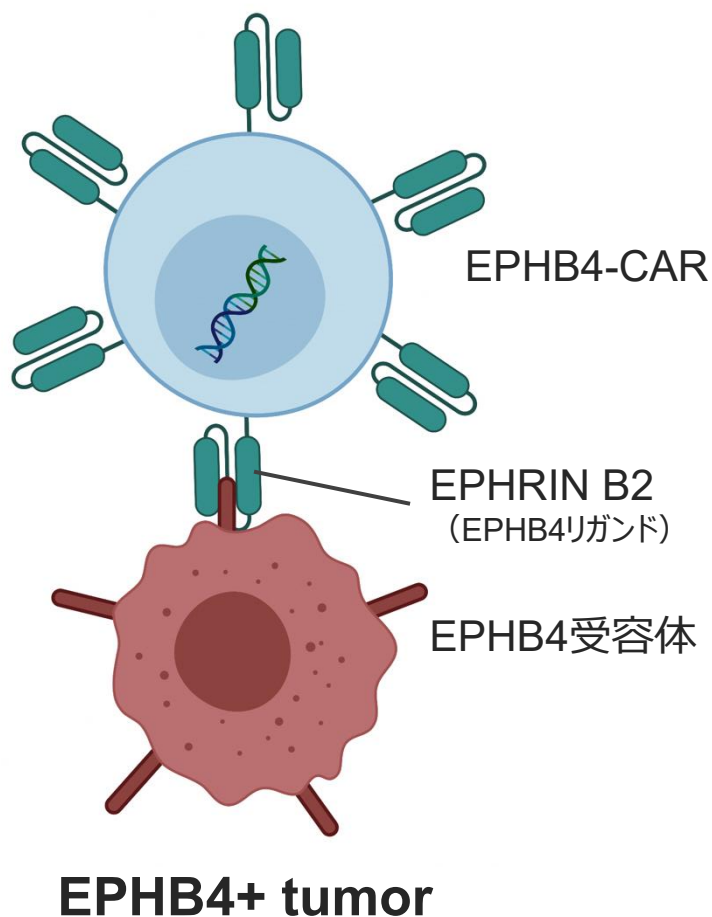


細胞製剤とレシピエントの相同性の違いが大きく
本来のレシピエントであるヒトと、ヒト由来製剤間の
Off target、Off tumor効果は評価できない

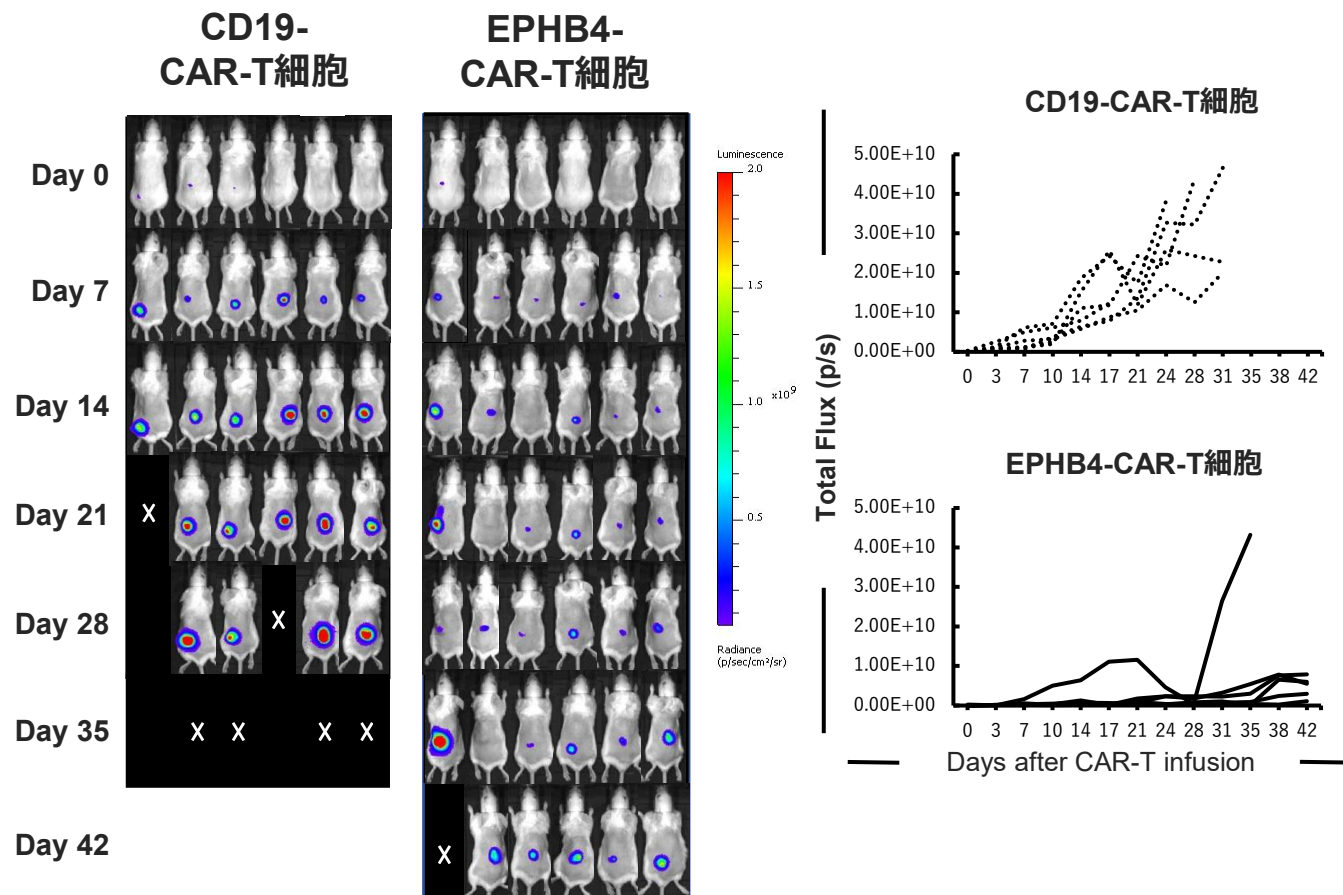


EPHB4受容体特異的CAR-T細胞のOff tumor毒性評価

EPHB4 CAR-T cell



担がんマウスを用いたEPHB4-CAR-T細胞薬効試験



ヒト免疫細胞製剤の安全性試験における動物種の選択

Homology Search result

EPHB4

EPHB4_HUMAN LEETLLNTKLETADLKWVTFPQVDGQWEELSGLDEEQHSVRTYEVCDDVQRAPGQAHWLR
EPHB4_MOUSE LEETLLNTKLETADLKWVTFPQAEQWEELSGLDEEQHSVRTYEVCDDMKRPGQAHWLR

EPHB4_HUMAN GWVPRRGAVHVYATLRFTMLECLSLPRAGRSCKETFTVFYYESDADTATALTPAWMENPY
EPHB4_MOUSE GWVPRRGAVHVYATIRFTMMECLSLPRAGRSCKETFTVFYYESADTATALTPAWMENPY

EPHB4_HUMAN IKVDTVAAEHLTRKRPGAEATGKVNVTLLRLGPLSKAGFYLAQDQDQACMALLSLHLFYK
EPHB4_MOUSE IKVDTVAAEHLTRKRPGAEATGKVNVTLLRLGPLSKAGFYLAQDQDQACMALLSLHLFYK

EPHB4_HUMAN KCAQLTVNLTFRFPETVPRELVPVAGSCVVDAPAPGPPSPSLYCREDDGQWAEQPVTCSC
EPHB4_MOUSE KCSWLTNLTFRFPETVPRELVPVAGSCVANAVPTANPSPSLYCREDDGQWAEQPVTCSC

EPHB4_HUMAN APGFEEAAGNTKCRACAQGTFFKPLSGEGSCQPCPANSNSNTIGSAVCQCRVGYFRARTDP
EPHB4_MOUSE APGYEAAESNKVCRACQGTFFKPLIGDESLPCPANSNSNTIGSPVCLCRIGYRARSDF

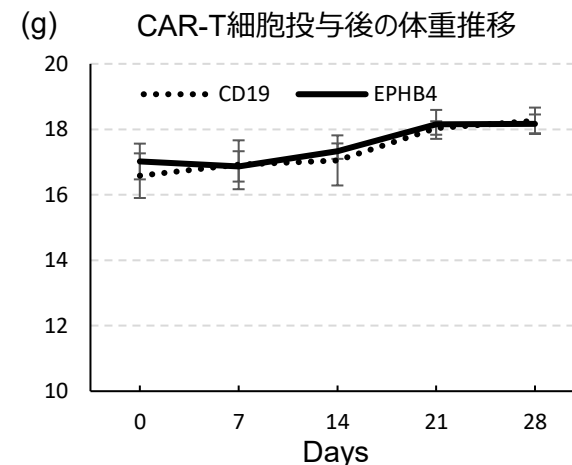
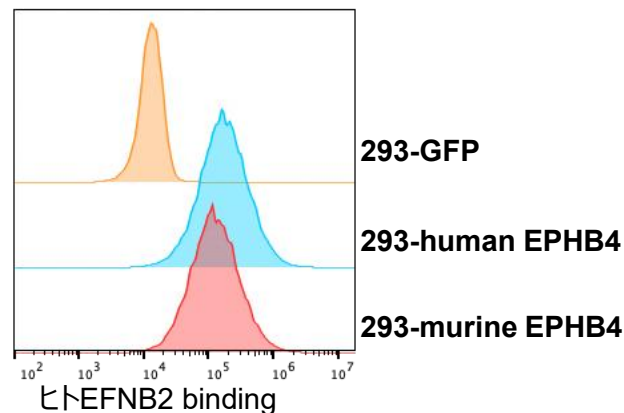
EPHB4_HUMAN RGAPCTTPPSAPRSVVSRLNGSLHLEWSAPLESAGGREDLTALRCRECRPGGSCAPCGG
EPHB4_MOUSE RSSPCTTPPSAPRSVVSRLNGSLHLEWSAPLESAGGREDLTALRCRECRPGGSCAPCGG

EPHB4_HUMAN DLTFDPGPRDLVEPWVVRGLRPDFTYTFEVTALNGVSSLATGPPFEPVNVTTDREVPP
EPHB4_MOUSE DMTFDPGPRDLVEPWVVRGLRPDFTYTFEVTALNGVSSLATGPPFEPVNVTTDREVPP

EPHB4_HUMAN AVSDIRVTRSSPSSLALAWVPRAPSGAVLDYEVKYHEKGAEGPSSVRFLKTSENRAELR
EPHB4_MOUSE AVSDIRVTRSSPSSLILSWAIPRAPSGAVLDYEVKYHEKGAEGPSSVRFLKTSENRAELR

EPHB4_HUMAN GLKRGASYLVQVRARSEAGYGFQGEHHSQTQLDESEGWREQLA
EPHB4_MOUSE GLKRGASYLVQVRARSEAGYGFQGEHHSQTQLDESEGWREQLA

結合部位
相同性96%



Ephrin B2

EFNB2_HUMAN IVLEPIYWNSSNSKFLPGQGLVLYPQIGDKLDIICPKVDSKTVGQYEEYKVMVDKDQAD
EFNB2_MOUSE IVLEPIYWNSSNSKFLPGQGLVLYPQIGDKLDIICPKVDSKTVGQYEEYKVMVDKDQAD

EFNB2_HUMAN RCTIKKENTPLLNCAPKPDQDIKFTIKFQEFSPNLWGLEFQKNKDYIIISTNSGSLGLDN
EFNB2_MOUSE RCTIKKENTPLLNCARPDQDVKFTIKFQEFSPNLWGLEFQKNKDYIIISTNSGSLGLDN

EFNB2_HUMAN QEGGVCQTRAMKILMKVQDASSAGSTRNKDPTRRPELEAGTNGRSSTSPFVKPNPGSS
EFNB2_MOUSE QEGGVCQTRAMKILMKVQDASSAGSARNHGPTRRRPELEAGTNGRSSTSPFVKPNPGSS

EFNB2_HUMAN TDGNSAGHSGNNILGSEVALFA
EFNB2_MOUSE TDGNSAGHSGNNLLGSEVALFA

結合部位
相同性98%

- ✓ ほとんどのEPHファミリーたんぱく配列は進化的に保存されており、ヒトとマウスの相同性は96%以上、また、リガンド結合部位の配列は98%以上の相同性を示す。
- ✓ リガンドたんぱくはマウスEPHB4との結合性を有する。
- ✓ 免疫不全マウスに対する単回投与試験（non-GLP）を実施、血液生化学検査の異常や臓器障害を認めなかった。

ヒト免疫細胞製剤の安全性試験における動物種を選択

「動物由来の同等製品を利用するアプローチも考えられるが、
**原料、製造方法、効力や性能等のヒトと動物における違いを含めて、
その外挿可能性について説明**することが求められる。」



霊長類との相同性は高く、
同様の免疫反応を持つことが考えられる

ヒトとカニクイザルでの相同性

IL2	96%
IL7	95%
IL1	96%
IL2-R α (CD25)	92%
IL2-R β (CD122)	93%
IL2-R γ (CD132)	98%
IL15-R α (CD125)	94%
IL-7R α	97%
IL-7R γ	98%

原料、製造方法の外挿可能性が
説明できるか？



The diagram shows a horizontal timeline with tick marks for each day from -14 to 14. Key events are highlighted in boxes:

- Day -14:** カニクイザルより T細胞採取 (T cell collection from cynomolgus monkey), GMR-CAR-T細胞製造 (GMR-CAR-T cell production).
- Day -1:** 投与 (Administration). CAR陽性細胞: $3 \times 10^5/\text{kg}$ (CAR-positive cells: $3 \times 10^5/\text{kg}$).
- Day 14:** 病理検査 (Pathological examination).

Monitoring (モニタリング) activities are listed below the timeline:

- 全身状態 (day -1~14) (General condition)
- 食餌量 (day -1~13) (Food intake)
- 体重 (day -1, 0, 1, 3, 7, 14) (Body weight)
- 血液検査; 血算, 生化学, 凝固機能 (day -1, 1, 3, 5, 7, 14) (Blood tests; hematology, clinical chemistry, coagulation function)
- サイトカイン (day -1, 1, 3, 5, 7, 14) (Cytokines)
- CAR-T細胞動態 (1h, 2h, 24h, 144h, 312h) (CAR-T cell dynamics)

-

ヒトT細胞由来
GMR-CAR-T cells

Sample	CAR 陽性率 (%)
1	38
2	38
3	36
4	36
5	37
6	38
7	38

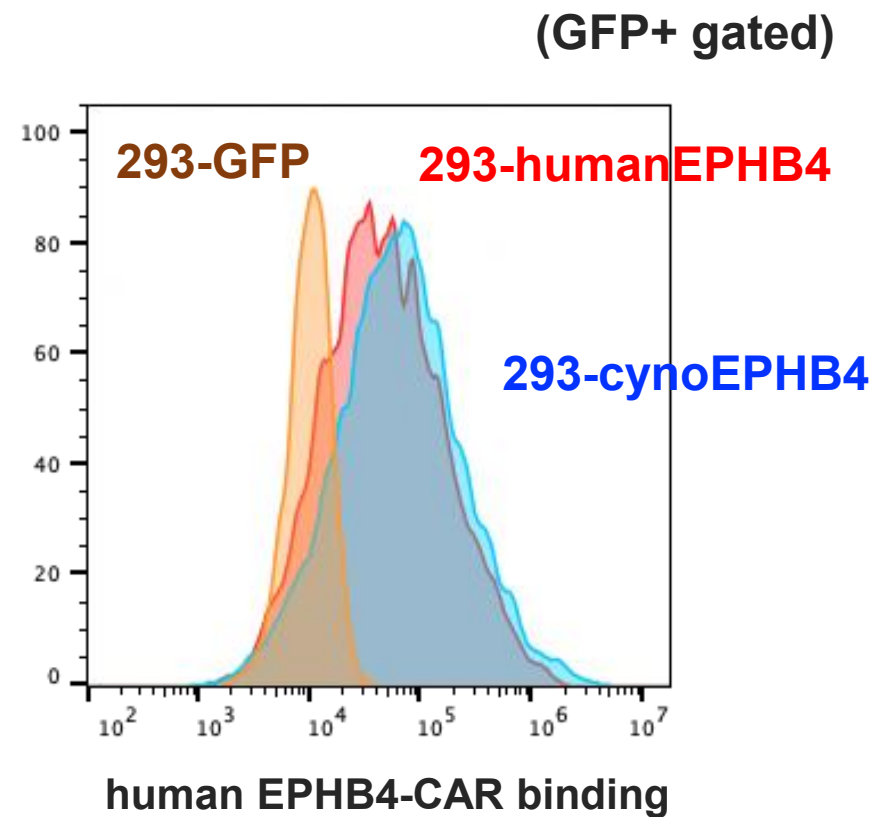
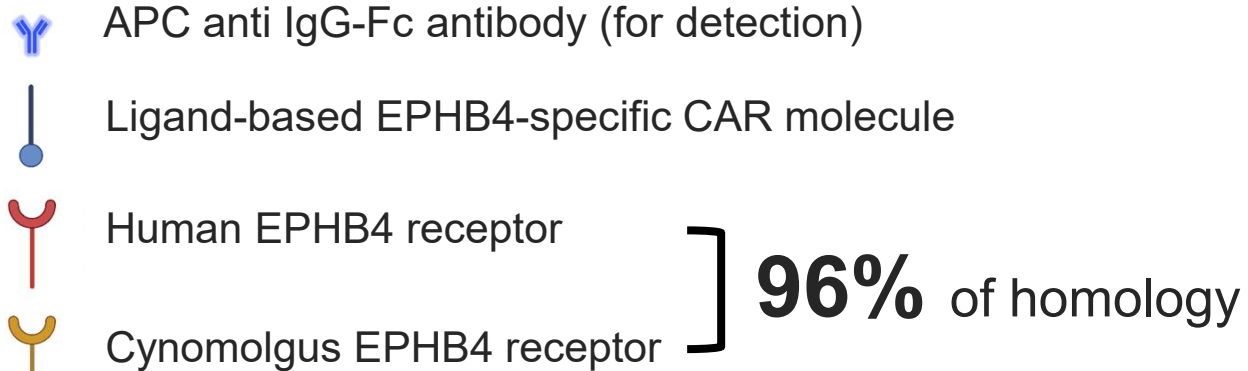
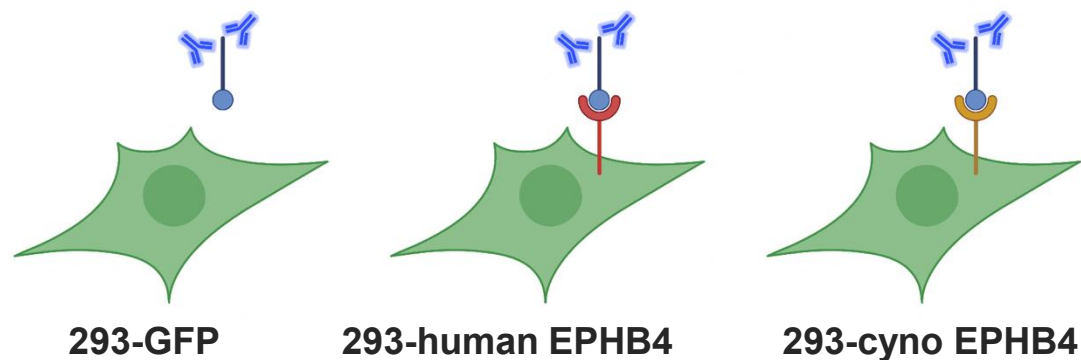
カニクイザルトT細胞由来
GMR-CAR-T cells

Sample	CAR 陽性率 (%)
1	3
2	3
3	3
4	4
5	6
6	7
7	8
8	13
9	18
10	21
11	22

(Morokawa H et al. Clin Transl Immunol 2020)

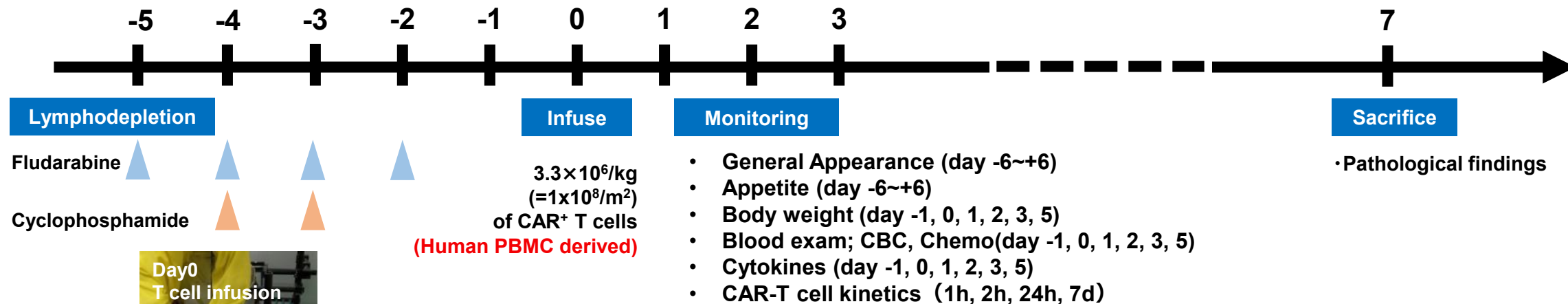
EPHB4受容体特異的CAR-T細胞のOff tumor毒性評価

EPHB4-CARたんぱくとカニクイザルEPHB4受容体の交差反応性



免疫抑制カニクイザルを用いたヒトEPHB4 CAR-T細胞単回投与試験

Study Schedule



Group A: Lymphodepletion alone

Group B: Lymphodepletion + control T cells (Human PBMC derived)

Group C: Lymphodepletion + EPHB4-CAR-T cells (Human PBMC derived)

CBC

WBC	Diff WBC %	Diff WBC #	RBC	HGB	HCT
MCV	MCH	MCHC	RET %	RET #	PLT

Chemo

CRP	AST	ALT	ALP	LD	CK
GLU	BIL	UN	CRE	CHO	TG
PL	IP	Ca	Na	K	Cl
TP	ALB	A/G			

Coagulation

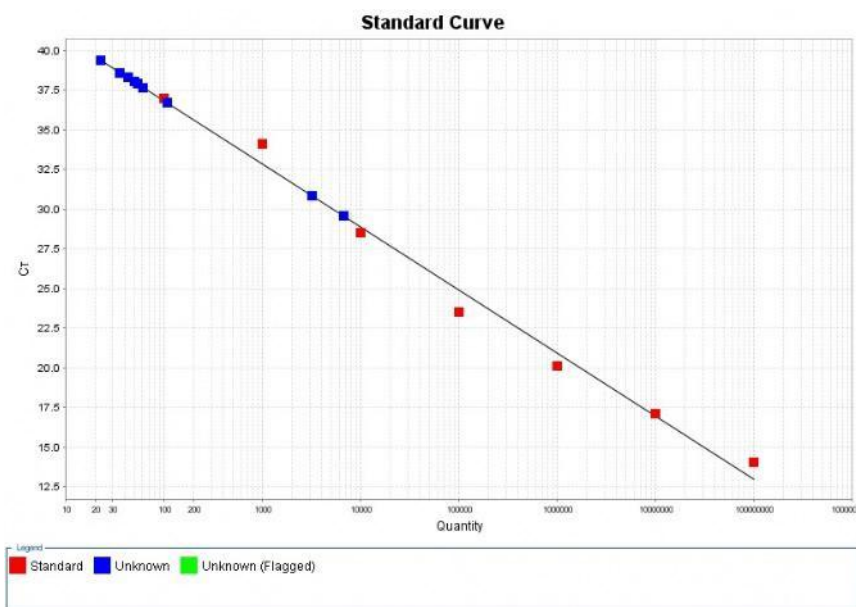
PT	APTT	D-dimer
----	------	---------

Cytokine

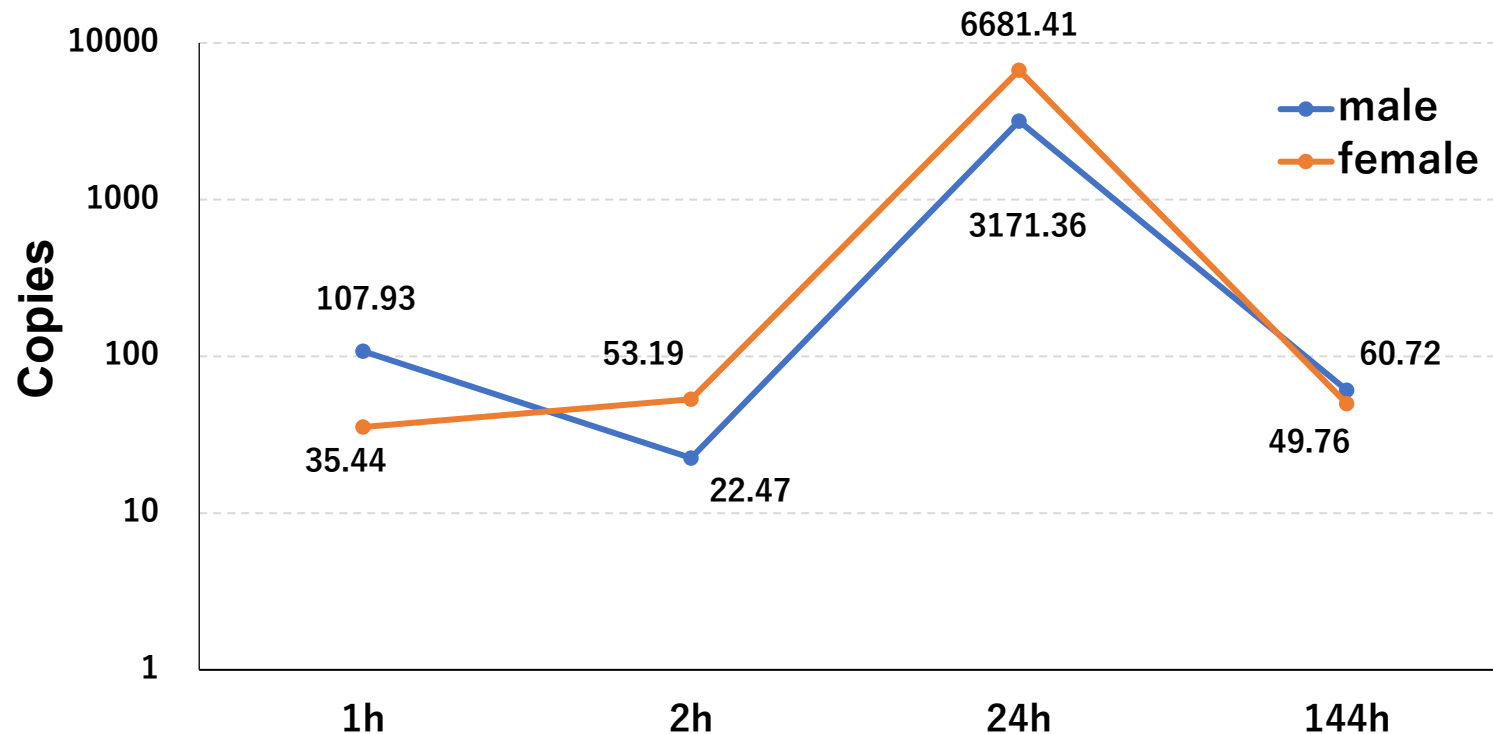
IL-1 β	IL-2	IL-6	IL-8
IFN γ	TNF α	GM-CSF	

免疫抑制カニクイザルを用いたヒトEPHB4 CAR-T細胞単回投与試験

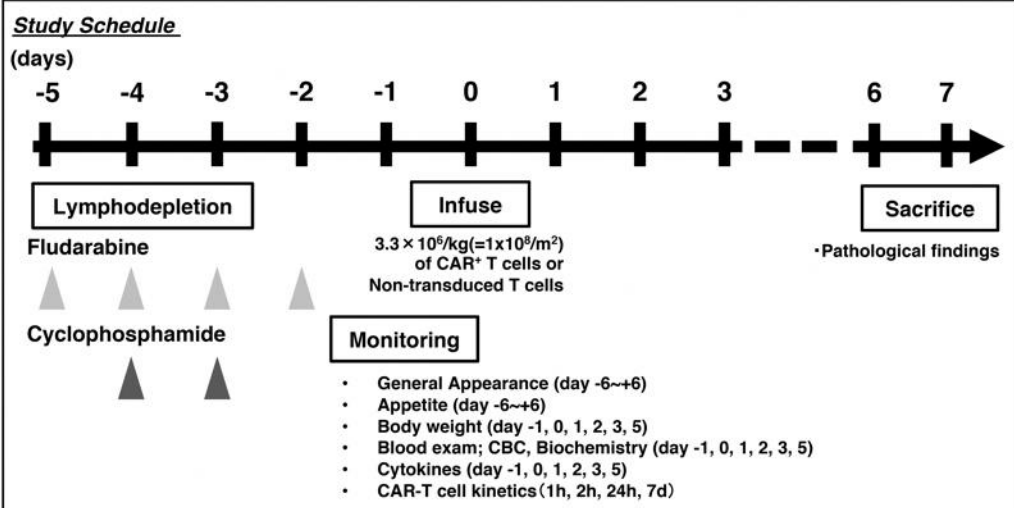
CAR-T cell kinetics



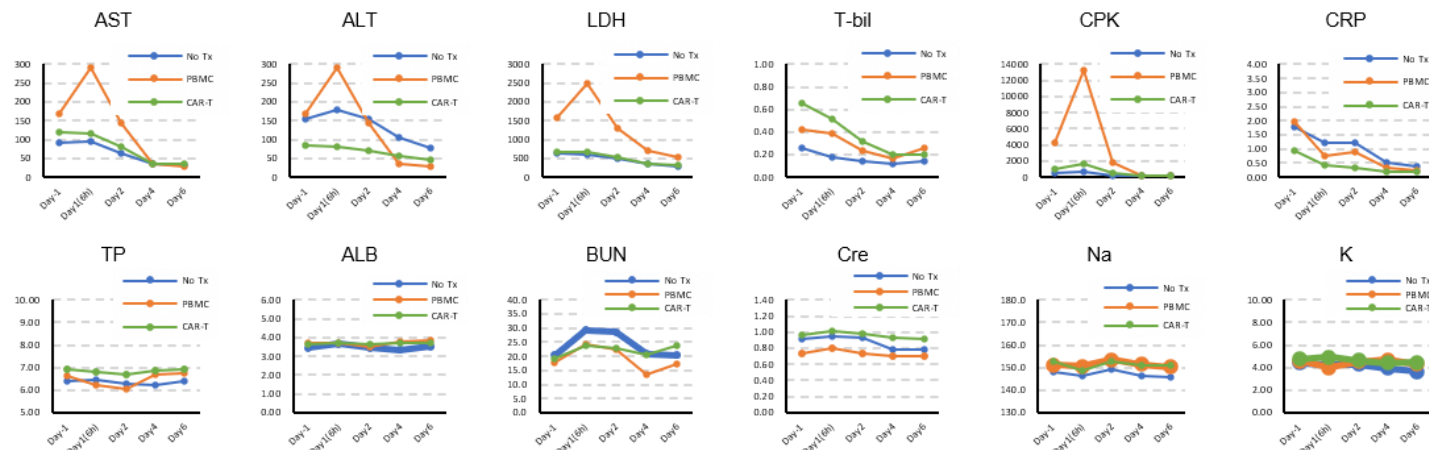
copy number of CAR transgene (copies/60ng of whole blood DNA)



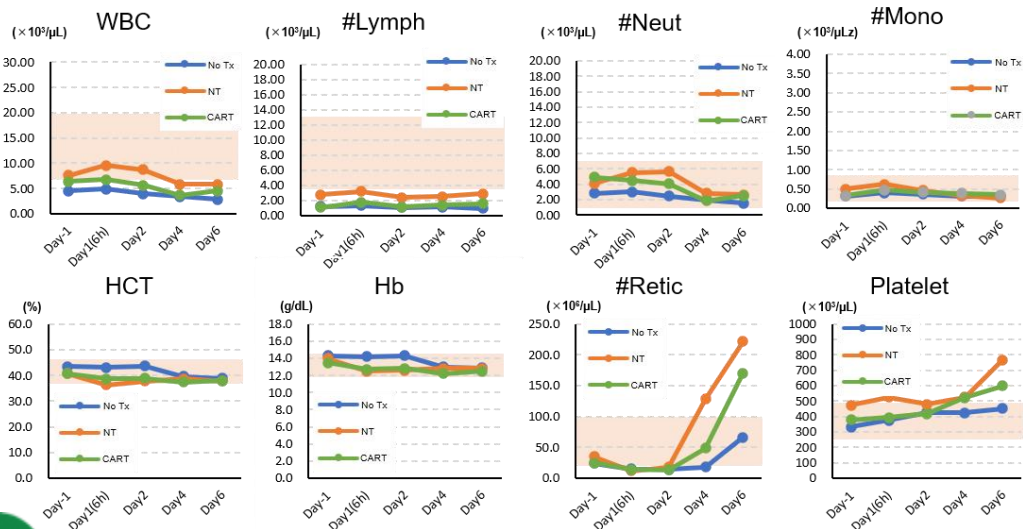
免疫抑制カニクイザルを用いたヒトEPHB4 CAR-T細胞単回投与試験



Male



Male



- ✓ No febrile neutropenia or lymphodepletion related toxicity
- ✓ No EPHB4-targeting related acute off-tumor toxicity (including d-dimer)
- ✓ Hematopoiesis was recovered at day7
- ✓ No pathological abnormalities were observed.

CAR-T細胞の毒性評価系動物モデルの確立に向けて

1. 非臨床安全性評価系の確立と一般化

- 霊長類モデルを用いたCAR-T細胞の作成と安全性試験の応用
 - カニクイザル正常組織での腫瘍抗原発現パネル作製
 - カニクイザル末梢血からCAR-T細胞作製SOPの構築、安全性試験プラットフォームの構築(ヒトにおける最終製品と同等性が担保できる製法で)
 - ウイルスベクターを用いた際のカルタヘナ対応

2. 担癌状態をmimicできる霊長類syngeneic担癌モデル

- 腫瘍抗原を発現する、syngeneic（困難であればallogeneicな）担がんモデルの構築
 - 真の安全性評価のためには、カニクイザル個体内で十分な抗原刺激が入る状態での安全性試験施行が必要
 - カニクイザル細胞を用いた腫瘍抗原発現不死化細胞の構築
 - 中枢神経系の有害事象の評価系



“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

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)

民間研究助成
(200万円/1年)

2018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)

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**

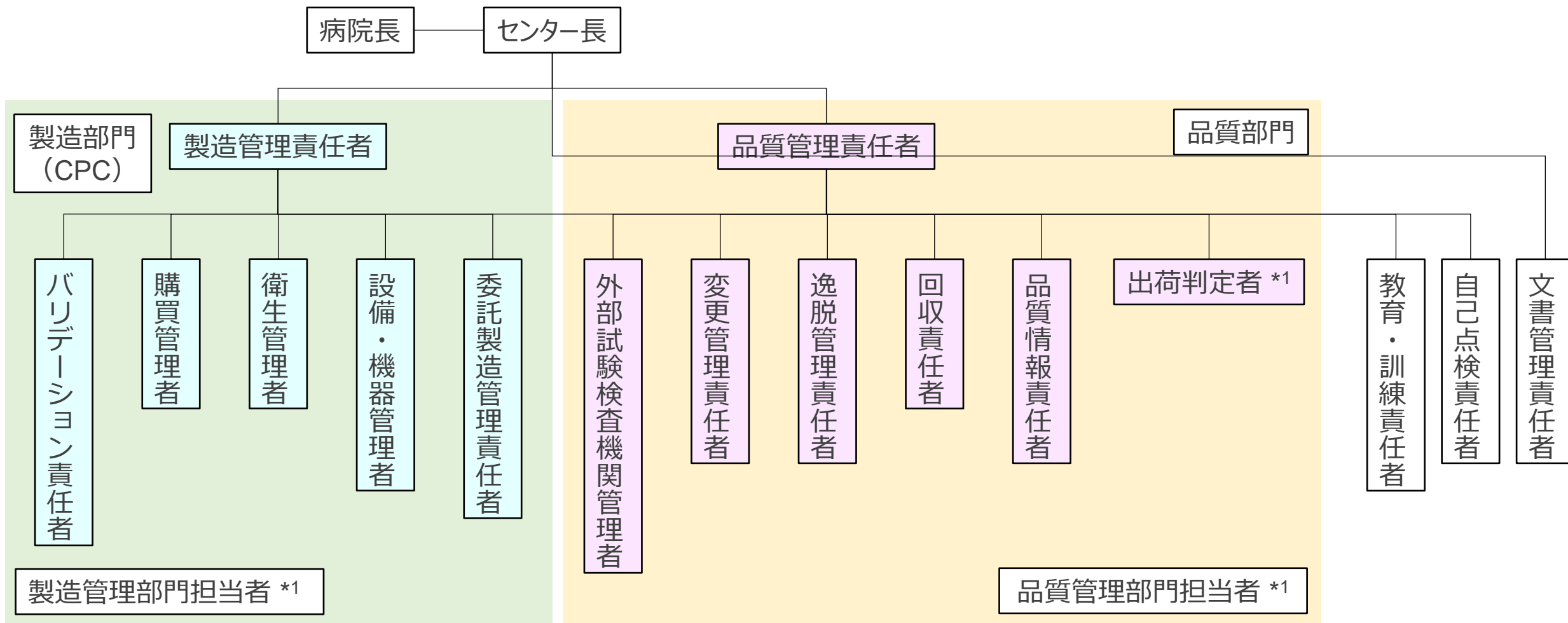
Cons

- ✓ 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



信州大学医学附属病院先端細胞治療センターCPC

近未来医療推進センター

先端細胞治療センター Cell Processing Center

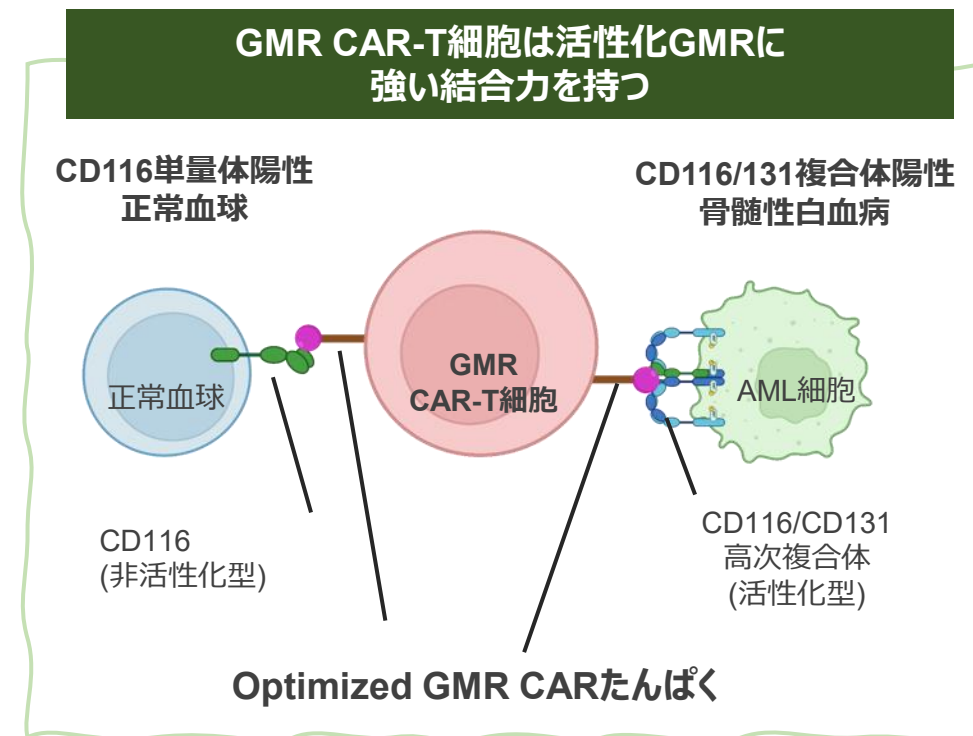


*要件を満たせば、学内に限定せず、
学外のアカデミア、企業も利用可能。



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)

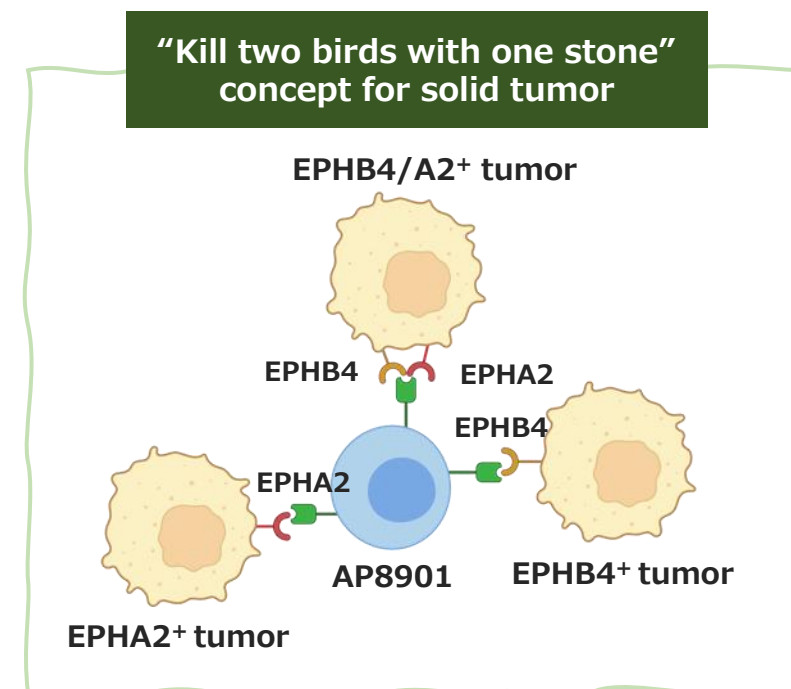


EPHB4陽性悪性固形腫瘍に対する第1相医師主導治験(CARTiEr試験)

- ✓ 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不応の患者

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）



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



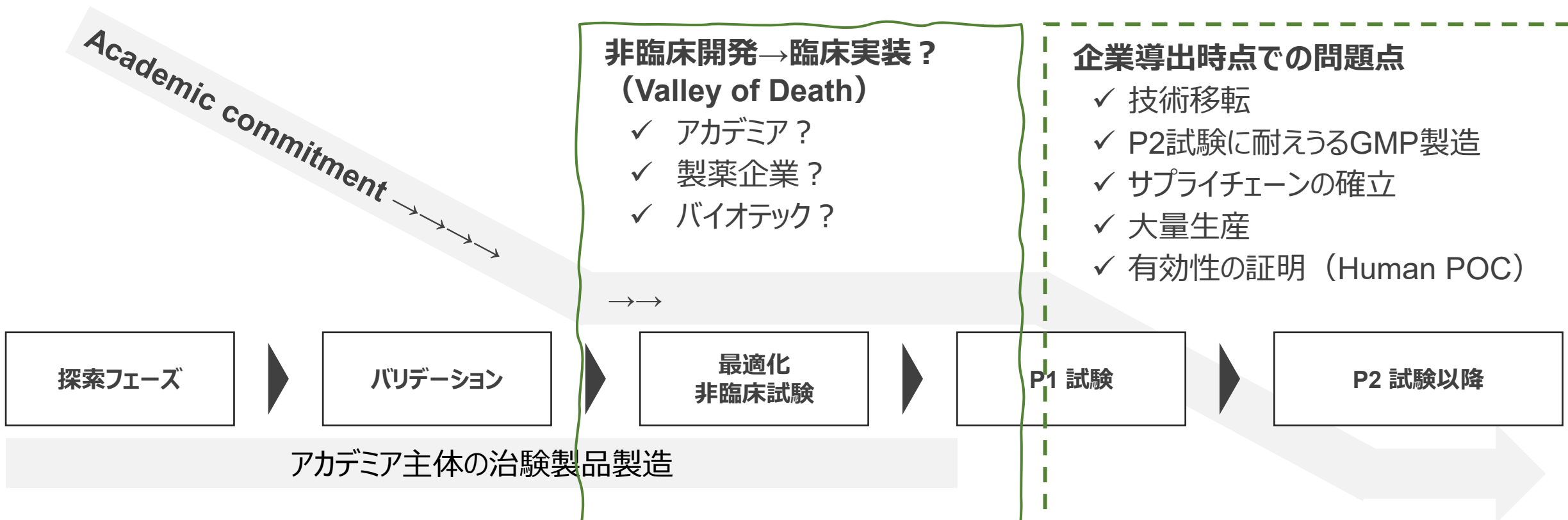
CAR-T細胞療法の臨床応用を目指して

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

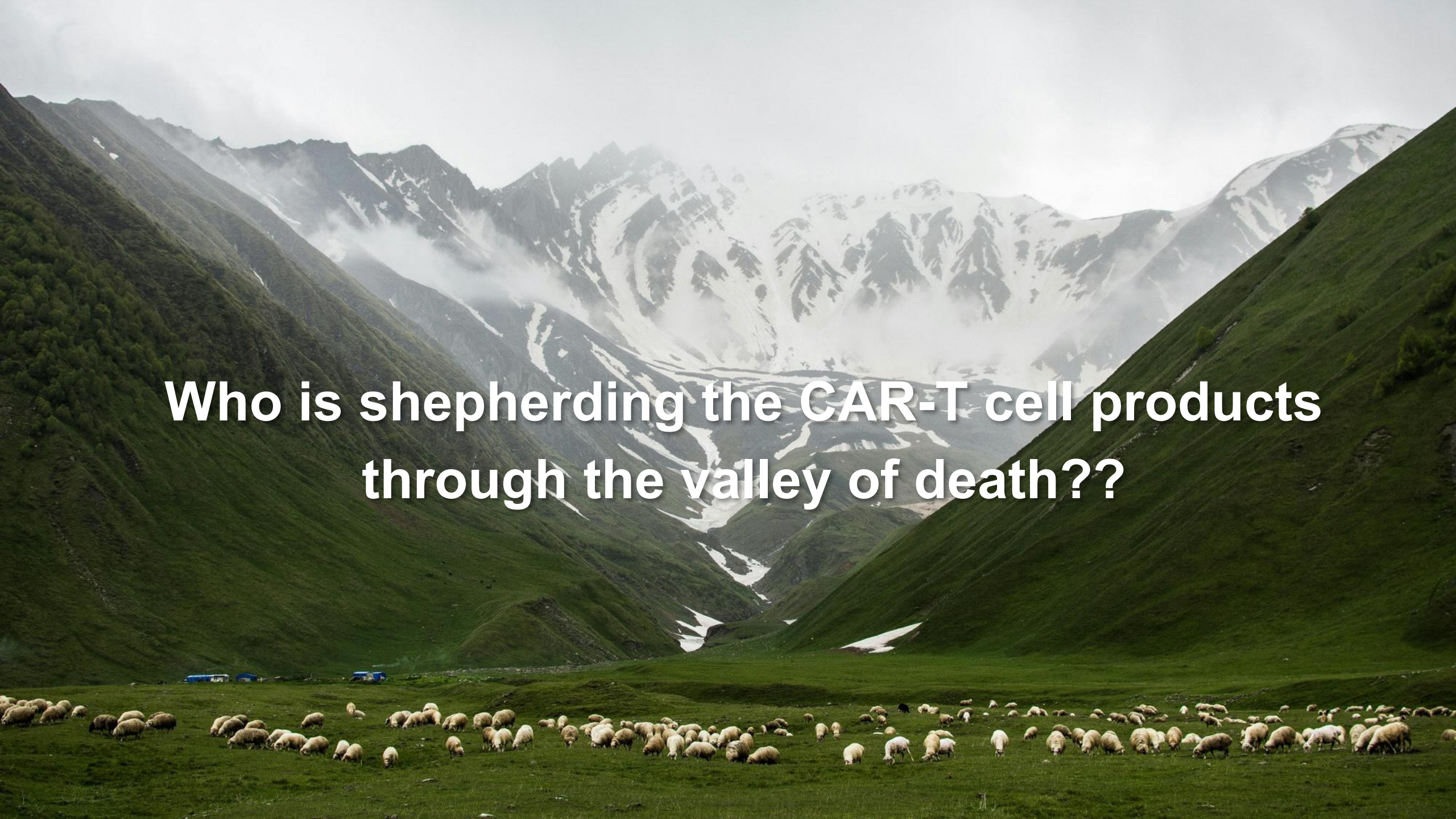
- ✓ 最適化、非臨床に対する開発費用
- ✓ Publish or perish?
- ✓ 細胞医薬品の非臨床開発経験
- ✓ 臨床実装後を見据えた製法最適化

- ✓ 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 white sheep is grazing on a lush green meadow. The middle ground shows steep, green slopes rising from the valley floor. In the background, majestic mountains with significant snow cover are visible, partially shrouded in mist or low clouds. The sky is overcast and grey. The overall mood is somber and expansive.

**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

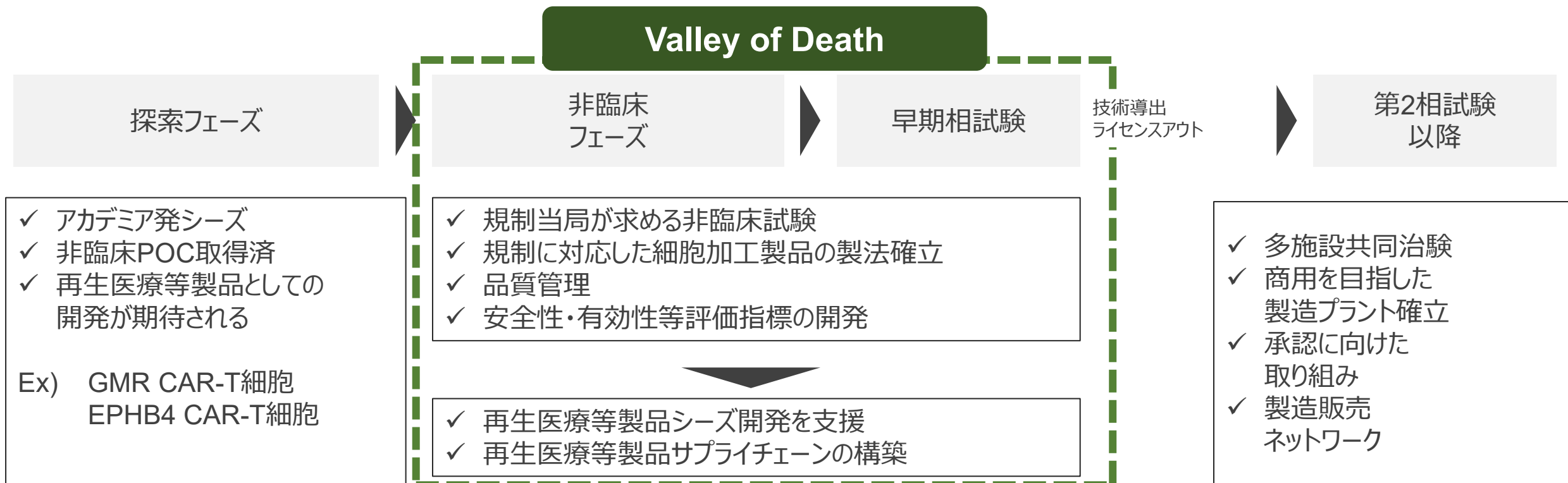
- ✓ 規制当局が求める非臨床試験
- ✓ 規制に対応した細胞加工製品の製法確立
- ✓ 治験薬GMP体制に基づく品質管理
- ✓ 安全性・有効性等評価指標の開発
- ✓ サプライチェーンの構築

- ✓ **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？

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



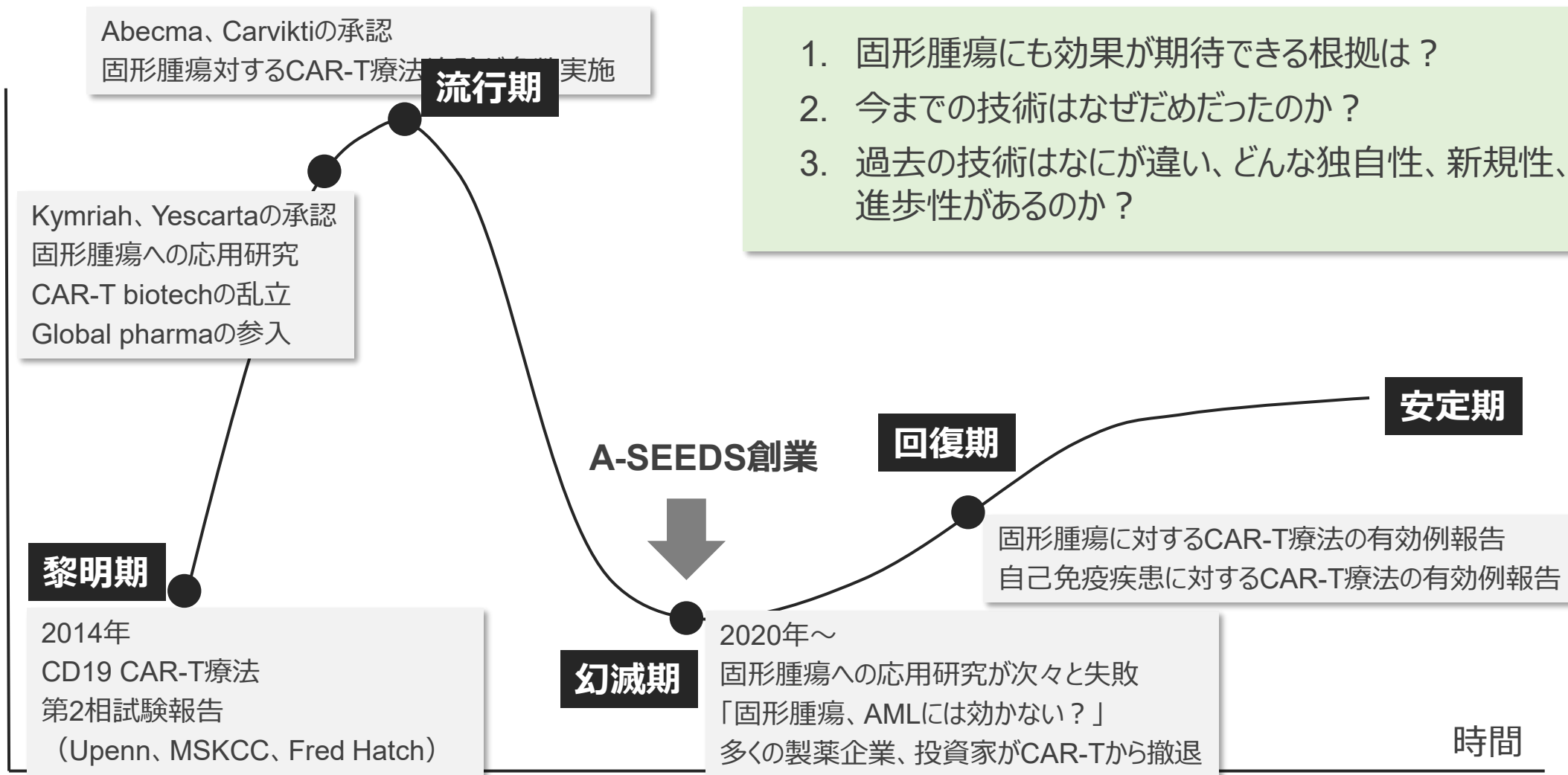
バイオテックスタートアップの代表になったときに、とりあえず考えたこと

- ✓ 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が日本から世界へ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