

- Healthcare Ventures には私のような投資判断をする 6 人のパートナーが投資先の決定に責任を持ち、Administration として財務や予算作成等の業務に携わる社員が 5 名、特定の Project のマネジメント (Healthcare Venture が IP を得て初期の開発業務を行う) を行う社員が 8 名ほどで計 15 人から 18 人で事業を行っている。
- 投資の失敗も経験している。ある arginine-rich な peptide を低分子に結合させ、細胞膜を通過させて局所的な DDS を行う技術を研究する会社を設立し、サイクロスポリンを局所的に投与し肝硬変を治療することを目指した。しかし、臨床試験では、サイクロスポリンは透過するもののペプチドから release されず期待した効果は出なかった。この結果、40M 米ドルの投資 (Healthcare venture 単独ではないが) と 5 年間で水泡に帰した。
- この原因は Science が robust でなかったこともあるが、適切な人間が management をしていなかったこともあるだろう。振り返れば正直に “It’s time to stop” と言える人間が management をするべきだったかもしれない。
- 先駆的な投資先の発見、評価、実際の投資、そして売却相手探しはどこでもできるものではなく、ハーバード大学、MGH 等の研究施設、投資家等、ヒト、モノ、カネのそろったポストンだからできる。環境はボストンのほうがカリフォルニアより優れている。

4. この 25 年間の米国のライフサイエンス業界の変化

- Mirabelli 氏にこの 25 年間、何が変化したかを尋ねたところ、総じて言えば基本的には良くなっている。みな、夢を追うのではなくより現実的になったと述べた。変わったのは、アカデミアの側で、30 年前はケミストや免疫ロジストとのコラボをうまくやる Biology の研究者は居なかったが、最近が多い。どこの研究施設も HTS やケミカルライブラリーを持っており、仮説を証明する化合物を大学や研究所の側で持っているケースが多い。これは 20 年前や 30 年前には無かったとの答えであった。IT の進歩の Impact は大きい。情報集めは昔より数段容易になったし、20 年前には巨大な Computer と数十名のスタッフを必要とした分析が、今は数台の PC を用いて簡単にできるようになった。これは大きな変化だろう。

5. がん免疫治療、及び oncolytic virus について

- がん治療の分野においては、併用療法の可能性を追求しておくことも重要で、これが、最近、抗 CTLA-4 抗体や抗 PD-1 抗体との併用療法の可能性が盛んに検討されている原因だろう。個人的には、低分子の化学療法剤と Immunotherapy の併用の可能性が大きいと考えている。化学療法剤ががん細胞を破壊することによって、大量のがん抗原が release され、免疫系によってがん抗原が認識される機会が増大する。これは非常に有力な併用療法になるのではないかと思う。

6. 米国のバイオベンチャーが充実している理由

- バイオベンチャーの新薬創出への貢献、バイオベンチャーへの投資額等における米国の圧倒的な優位性を築く要因となった政策は何かと Mirabelli 氏に尋ねた。
- Mirabelli 氏は、SBIR (スタートアップ助成制度) ではなく、一つはバйдール法 (国公立研究機関の研究成果の私企業への移転を認めた法律) が事業化のインセンティブを明確にしたことである。もう一つは、宇宙開発競争が終わった後の 70 年代、米国が解決すべき次

の課題は何かと考えた当時のニクソン大統領が、がんとの闘いを宣言し、その後莫大な金額が、1970年代から90年代に亘って投資されたことをあげた。がんとの闘いは部分的にしか成功していないが、バイドール法と米国のライフサイエンスへの莫大な投資の二つが米国の今を作ったのではないかという意見であった。

所感

米国のバイオテック業界で、製薬企業の研究部門からスタートし、製薬企業から出て、ベンチャーの社長を務め、その後は投資サイドに回り成功してきた Mirabelli 氏の Venture capitalist としての業務の実際についてじっくり聞くことができ、得るものが大きかった。

サイエンスの深い理解と張り巡らせたネットワークの中から将来性のある研究とヒトを見出し、事業化へ向けて会社を設立し育てていくことで生計を立てている Healthcare Ventue のような会社は日本には無い。サイエンスを深く理解した上で臨床ニーズを踏まえて研究開発の方向性をデザインして行く「目利き」でなければこのような事業はできない。このようなベンチャーキャピタルの存在が、米国のバイオテック業界の強力な創薬力の下支えの一つであると感じた。

開発リスクを嫌う度合い(リスクを取らない度合い)について、日本の製薬会社と米国の製薬会社の比較はどうかと尋ねたところ、日米に差は無いという答えだった。しかし、創薬することの困難さが増してきている現在、また、医療費削減への圧力が増してきている現在、画期的な薬剤でないとその価格が受け入れられない傾向が増してきている。この中でリスクを取って画期的な薬剤の創出に挑戦する必要性も増してきていると述べていた。このコメントは、医薬品の研究開発 management に携わるすべての人間が嘔みしめるべきコメントと考える。

(森下 芳和)

受領資料：なし

2-5. Dana-Farber Cancer Institute (DFCI)

Dana-Farber Cancer Institute (DFCI)

所在地: 450 Brookline Avenue, Boston, MA 02215, USA

電話: +1 617 632-3000

Homepage: www.dana-farber.org/

面談日時: 2014年10月22日(水) 13:00~15:00

面談場所: 上記所在地

面談者: O. Prem Das, PhD

Chief Research Business Development Officer

Nancy N. Grodin

Senior Licensing Associate

Alyssa O'Driscoll

Assistant Director, Donor Relations

Elena Vaillancourt

Senior Licensing Associate

Contact Person: O. Prem Das, PhD

Chief Research Business Development Officer

面談目的:

以下の項目に関する調査・情報収集を行うこと。

- ・ DFCIにおける臨床研究を含むがん研究全般
- ・ DFCIにおける個別化医療への取り組み

説明内容:

1. 組織概要

1) 設立経緯

- ・ 1947年に医学博士 Sydney Farber が小児がん研究所を設立。
- ・ 1969年にがん患者の対象年齢を成人にも拡大し、1974年には設立者の名前を冠した Sydney Farber 研究所に改称した。
- ・ 1983年に Charles A. Dana 財団の長期に亘る支援に感謝の意を表し、現在の名称となった。
- ・ DFCIは Dana-Farber/Harvard Cancer Center (DF/HCC) の創立メンバーであり、ハーバード大学傘下にある主要関連医療機関の1つである。
- ・ 連邦政府が指定する全米 41 のアメリカ国立がん研究所指定がんセンターの 1 つにもなっ

ている。

2) “Balanced Portfolio”

- ・ 創立以来、がん患者へ今日受けられる最高の治療を提供する一方で、研究を通じて明日の医療を開発することをコミットし、同時にがんや関連疾患の理解と予防を推進する次世代の医師や研究者を養成してきている。これを”Balanced Portfolio”というポリシーで表し、患者ケアと先進的研究の支出の比重を 1:1 (いずれも年間約 500M 米ドル) とし、年間 16,000 人の患者を受け入れながら、基礎から臨床までの研究にも力を注いでいる。
- ・ このポリシーは New York の Memorial Sloan Kettering Cancer Center や Texas の MD Anderson Cancer Center といった他のがんセンターで、患者ケアの比重がそれぞれ 4:1、9:1 と高いのとは異なる、DFCI の特徴である。
- ・ 研究の収支での不足分は病院収入の余剰分と寄付金で賄っている。
- ・ 1948 年にボストンの病院で白血病に苦しんでいた子供の名前から命名された Jimmy Fund というがん治療の研究基金をはじめとし、チャリティー基金が収入に占める割合は大きい。Jimmy Fund は設立以来、総額で 948M 米ドルを超える。(2013 年は 73M 米ドル)

A 50:50 mix of outstanding patient care and cutting-edge research

Key differentiating factor: next highest institution has a 4:1 ratio

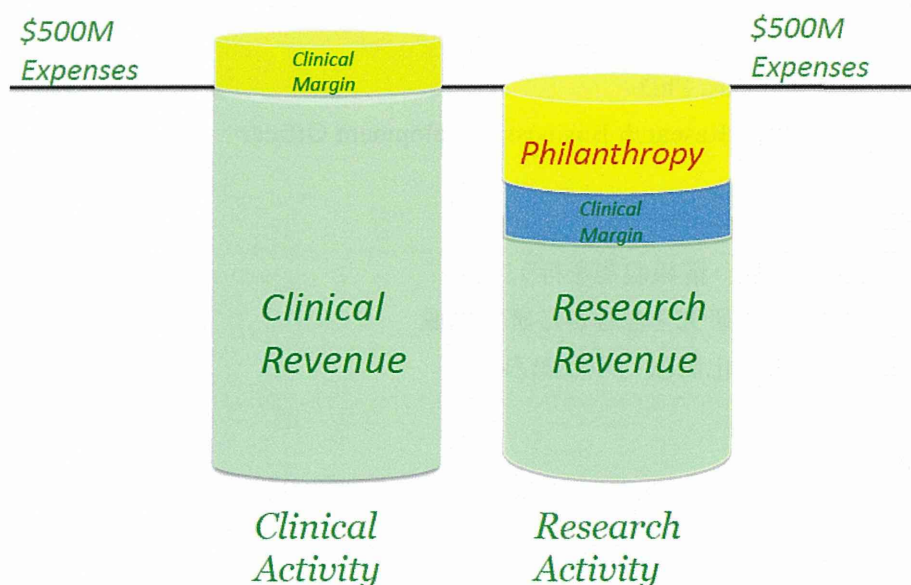


Fig. 2-5-1 DFCI: Balanced Portfolio (受領資料より)

2. 臨床ケア

- ・ 小児がんのケアは Jimmy Fund Clinic あるいは Boston Childrens Hospital (BCH) を通じて行われる。
- ・ がんの一般診療は解剖学的に分類された 12 の Disease Center を通じて行われる。
- ・ 臨床試験は Disease Center で行われ、ボストンの 5 つの病院 (DFCI、Beth Israel Deaconess

Medical Center (BIDMC)、Brigham and Women's Hospital (BWH)、BCH、Massachusetts General Hospital (MGH)と 2 つの Harvard School (Harvard Medical School (HMS)、Harvard School of Public Health (HSPH))のコンソーシアムである Dana-Farber/Harvard Cancer Center (DF/HCC)に管理される。

- 1 つの病院で IRB を取れば、他の 4 病院の IRB 取得は不要。
- 現在 3,500 人以上の患者に対して 700 の臨床試験を実施中である。
- 研究に力を入れる一方、患者ケアにも力を入れている。病院はホテルのような温かみのある内装、花に満ちたスペースや美しいチャペルを併設した設備を有している (Fig. 2-5-2)。

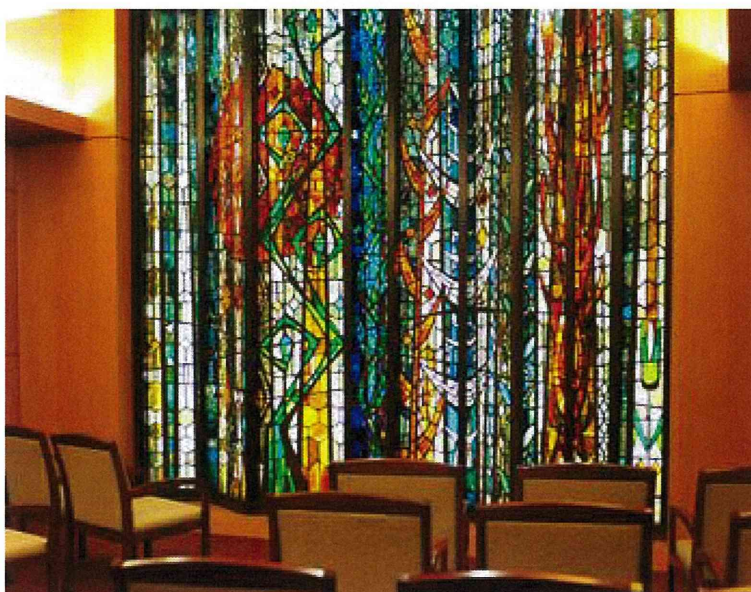


Fig. 2-5-2 病院内のチャペル (DFCI ホームページより)

3. 研究体制 (Fig. 2-5-3)

- 研究においては、研究室やグループのリーダーは「独立した業務請負人」とされており、DFCI はその研究が拘束を受けないように支援している。
- DFCI は探索研究の独立性といった文化を守りながら、アカデミックな発見から臨床的有用性への橋渡し研究をする際のプロジェクトマネジメントをしっかりと行うことを目標に置いている。
- DFCI は Integrative Research Centers (多岐にわたる研究の統合センター。全体のビジネスプランや財政プランを作成)、Investigators (基礎研究、橋渡し研究など)、Disease Centers (疾患研究)、Selected Technologies (高度技術研究) という 4 つの特色を持った研究機能を持ち、連携しながら全体で 200 人以上の専従の研究者を抱える。
- DFCI の教職員の 90% 以上は HMS、数%は HSPH の教職員の肩書きを持っているが、IP や研究内容は DFCI に帰属し、給料も DFCI から支払われる。HMS での肩書は象徴的なもので、DFCI での肩書とは異なり、昇進についてもそれぞれ独立している。

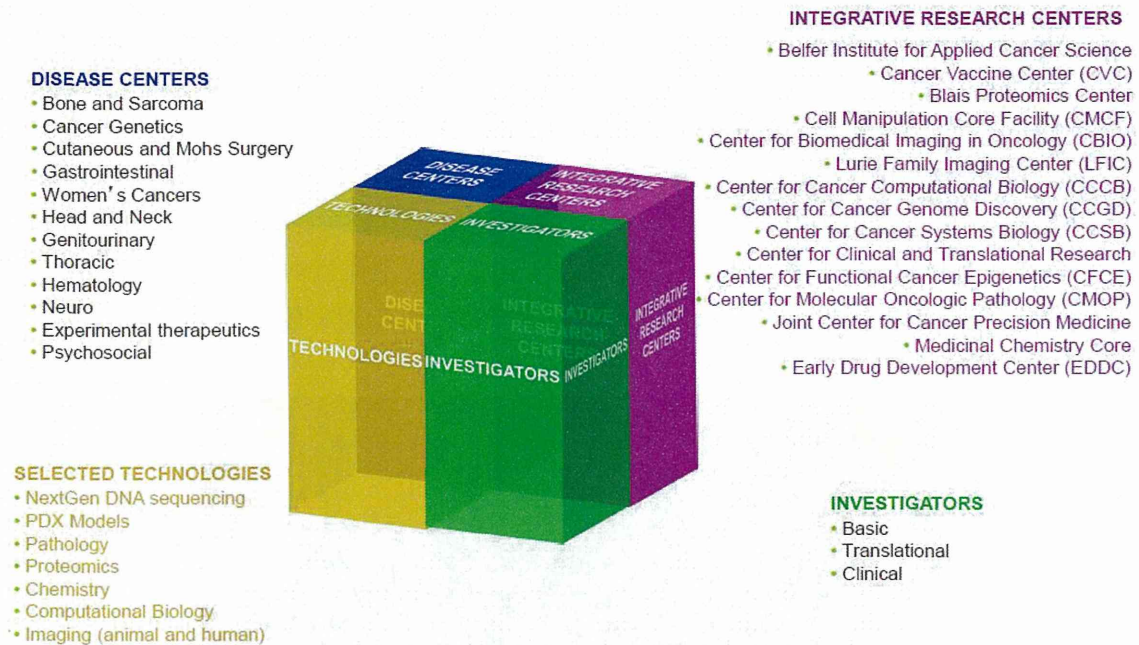


Fig. 2-5-3 The “new” Research Infrastructure at DFCI (受領資料より)

- Integrative Research Centers は 15 の研究センターから構成され、各センター長は 5 年間の明確なマイルストーンと成果物が含まれたビジネスプラン及び 5 年間の自足可能な財務計画に責任を負う。ビジネスプランが President から承認されれば、資金提供がなされる仕組みとなっている。
4. がんゲノム・プロファイリングへの挑戦
- 年間 16,000 人の新しいがん患者から 80%という高率で生検同意を得て、ゲノム解析を自前資金で実施している。費用は患者1人につき 3~4K 米ドル。
 - 臨床試験での治療前後での比較データを取得し、臨床データとリンクさせることにより、変異プロファイリング研究などに利用している。
 - 14 遺伝子の検討から開始し、現在では 400 遺伝子に関する分析を実施している。
 - データの蓄積により、患者個別の治療の最適化(個別化医療)と、治療開始期における治療デザインの最適手法の選択という2つの価値が生まれると考えている。
5. 研究から臨床現場への橋渡し
- Office of Research and Technology Ventures (ORTV) という DFCI の内部組織が、DFCI の研究成果や技術を医療現場へ届けることを使命としている。
 - ORTV は、DFCI 発の 800~900 という特許を 15~20 の外部特許事務所を活用してマネジメントし、企業へのライセンス、企業がスポンサーとなる共同研究実施などのために活用している。
 - この仕組みは、ペイラー医科大学やウィスコンシン大学では、大学で生み出されたすべての発明が、大学から分離された非営利機関によって処理されているのとは異なる。
 - ライセンス収入に関しては、2014 年には大きな取引が成立し、飛躍的に増加した。(年間

約 20M 米ドル)

- ・ 特許化のポリシーとしては、すべての発明を出願するというものではない。ノウハウであったり、データが不足しているもの、薬にはならないもの、基礎的な研究などは除くが、それでも発明の 60~70%は出願している。
- ・ 2014 年は年間 120 件超の発明がなされているが、その約 23%はキナーゼを研究している 2 人の合成研究者による低分子化合物の特許であり、この 2 人の生産性は非常に高い。
- ・ 数多く行っている基礎研究の成果は、Nature 誌などへの論文発表という形になることもある。

6. 研究成果

- ・ 低分子薬では 2008 年から 2013 年に企業にライセンスした薬剤 9 個のうち 6 個が Phase1 で開発中であり、非常に成果は上がっている状態にある。
- ・ DFCI 発のベンチャー企業は年平均 2.7 社立ち上がっており、2007 年から 2013 年に設立された会社のうち、4 社は買収され、残りの 15 社のうち 14 社は存続しており、一般的なベンチャー企業の成功確度から見ると、非常に高いと考えられる (Fig. 2-5-4)。

Most DFCI start-ups are successful in exits and raising money

2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Eutropics (NIH-funded)	Immunology Company (nearing transaction)	Shape (acquired by Tetralogic)	Acetylon (Raised \$52M; \$100M Celgene option to buy)	Tensha (Series A)	Ember (Third Rock Funded)	Syros (\$30M Series A)
DNAR	Metamark (\$35M raised; New Mgt)	NKT Therapeutics (Third Party)		OncoPep (Funded Series A)	Costim (Acquired by Novartis)	SixOne Solutions (Third Party)
Oncomethylome/ MDxHealth (IPO in Brussels Stock Exchange)	Aileron >\$110M raised	GateKeeper (rights acquired by Clovis) Ligon Discovery (Third Party)		Margaux (funded by Angel Investor)	Genometry (Third Party) Crowd-sourced	

Alive, funded
 Alive but no Investment
 Not Alive
 Successful exit

Fig. 2-5-4 Start-up Success (受領資料より)

- ・ 最近の業績として、Gordon Freeman 博士は、PD-L1 のクローニングに成功し、PD-1 との相互作用が免疫反応を抑制するチェックポイントであることを見出した。PD-1、PD-L1 阻害に関する特許は数社に非排他的にライセンスしており、Merck の薬剤が 2014 年 9 月に承認された。

所 感:

患者ケアとがん研究の両立という他のがんセンターにない理念を掲げながら、非常にうまく成果

を上げている印象を受けた。病院設備はホテルのような印象を受ける落ち着いた内装で、年間16,000人の患者受け入れというのも頷けた。臨床から得られる豊富なデータ、さらに自前資金で行っているゲノム・プロファイリング研究が研究現場や臨床現場にもたらず情報量は非常に多いと考えられる。

一方、研究者には研究に集中できる環境づくりがなされており、企業との橋渡しをする ORTV という内部組織もうまく機能しているようだ。ライセンス収入の急激な増加や、企業との協業の様子から、情報発信を機能的に行っている感触であった。研究者 200 人の組織で、企業にライセンスした化合物のうち、2008~2013 年で臨床入りしたものが 6 個あるというのは非常に高い研究効率であり、また 2007~2013 で年平均 2.7 社のベンチャー立ち上げというのも、成果が継続的に上がっているからと考えられる。PD-1 や PD-L1 のような基礎研究から新しい標的が見出される可能性があり、共同研究先として日本企業が考える候補の一つと考えられる。

(大野 文彦)

受領資料:

1. 説明資料: Dana-Farber Cancer Institute, Capabilities and Collaboration Opportunities

参考資料:

1. Dana-Farber Cancer Institute ホームページ: <http://www.dana-farber.org/>

2-6. Genelux Corporation

Genelux Corporation

所在地: 3030 Bunker Hill St, San Diego, CA 92109, USA

電話: +1 858 483 0024

Homepage: www.genelux.com

面談日時: 2014年10月23日(木) 10:00~12:00

面談場所: 上記所在地

面談者: Thomas Zindrick

President and Chief Executive Officer

Tony Yu, Ph.D.

Vice President of Clinical Trial Operations

Contact Person: Camha Hoang

Project manager

面談目的:

以下の項目に関する調査・情報収集を行うこと。

- ・ 組み換え vaccinia virus を用いた腫瘍溶解療法を中心としたプラットフォーム技術の化学的側面について
- ・ Genelux のがん領域及び腫瘍溶解療法の R&D 及び事業戦略について

説明内容:

1. 概要:

- ・ Genelux は現在有効な治療法のないがんやその他の疾患の治療に対して、最先端の診断薬あるいは治療薬を開発しているバイオメディカル企業である。豊富な知的財産、多角的な戦略によって、今後さらなる成功が期待されている企業である。R&D 開発本部は米国、サンディエゴに位置し、ドイツに生産拠点がある。2014年10月現在、米国23名、ドイツ7名の職員から構成されている。
- ・ Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (ニューヨーク)、National Institute of Health、University of Tuebingen (ドイツ)、Institute of Cancer Research (UK)、University of California, San Diego、University of Wurzburg (ドイツ) 等と欧米の著名な研究所、病院と共同研究開発を行っている。

2. 技術基盤

- ・ oncolytic vaccinia virus を中心とした独占的な技術基盤を有する。歴史的にヒトへの投与

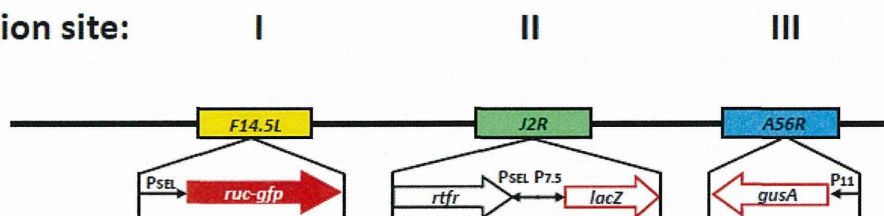
経験があり、安全性が確立され、種々のがん細胞を死滅しうる vaccinia virus を基盤とした oncolytic virus を開発している。以下に oncolytic virus 開発における vaccinia virus の優位性を示す。

- 歴史上、最も成功している生物学的製剤 (smallpox に対するワクチンとして、数百万のヒトへの安全な投与が確立されている。)
 - 遺伝的に安定している DNA ウィルス
 - 細胞質で複製し、宿主の遺伝子を変化しない。
 - 広範な種類のがん細胞に感染し、がん細胞を殺す。
 - 多くの遺伝子情報を保持できることから、治療用タンパク、あるいは診断を改善しうる遺伝子情報を追加できる。
 - 血中から遠隔の腫瘍への移動ができる。
- 等々が挙げられる。
- 2003 年に Ruc-GFP、 β -galactosidase、 β -glucuronidase の 3 つの挿入変異を含む vaccinia virus である GLV-1h68 (GL-ONC1) を開発 (Fig. 2-6-1)、このウィルスを用いた非臨床試験、早期臨床試験を行っており、膨大、広範かつ多岐にわたる検討を行っている。

Vaccinia Virus (Lister) with three insertional mutations constructed early 2003

GLV-1h68 (i.e. GL-ONC1)

Insertion site:



Inserts:

- I. *Renilla* luciferase – GFP fusion protein expression cassette (RUC⁺ GFP⁺)
- II. β -galactosidase expression cassette (β -Gal⁺)
- III. β -glucuronidase expression cassette (β -Gluc⁺)

genelux

Zhang et al. 2007, *Cancer Research*, 67:10038-46

Fig. 2-6-1 GLV-1h68 (GL-ONC1) の開発 (受領資料より)

- 以下、oncolytic virus の非臨床試験のデータのまとめを示す。
 - 静脈内投与によって、ヌードマウスにおけるヒト乳がんの縮小、退縮をきたした。
 - GLV-1h68 の投与によって、担がんマウスの体重減少を抑制した。

- マウスモデルにおいて、肺への転移巣が完全に退縮した。
 - 単回投与によって、ヒト前立腺腫瘍を有するマウス血中の CTC (circulating tumor cells) を劇的に減少させた。
 - 化学療法 (cisplatin) の併用により、腫瘍縮小効果の増強を認めた。
 - 膵臓がんに対して、放射線療法との併用で相乗効果を認めた。
- また、がん治療以外にがんの診断においても応用できるウイルスを開発中であり (Fig. 2-6-2)、Genelux によって、500 以上の新規 vaccinia virus を開発中である。

NOVEL RECOMBINANT VACCINIA VIRUSES FOR TUMOR DIAGNOSIS & THERAPY

Viruses with Imaging Genes	Viruses with Therapeutic Genes	Viruses with genes for tissue regeneration & reprogramming human somatic cells to pluripotency
Optical imaging	Immune modulatory molecules	Tissue regeneration genes
PET imaging	Anti-angiogenic genes	Tissue reprogramming genes
MRI imaging	Metastasis suppressor genes	
	Cell matrix-degradative genes	
	Hormones	
	microRNAs and many more...	

> 500 new recombinant VACVs produced by Genelux



22

Fig. 2-6-2 がんの診断、治療のための新規組み換え vaccinia virus の開発 (受領資料より)

3. 臨床開発

- vaccinia virus による腫瘍溶解性のがん免疫療法の基盤として、以下の点が挙がる。
 - 良好な忍容性、腫瘍特異的、腫瘍細胞内で複製し、腫瘍細胞を融解する。
 - 患者のがんに対する免疫応答を活性化する。
 - がん細胞に特異的に移行、増殖するための遺伝子改変を施すことによって、薬効が改善しうる。
- 現在進行中の GL-ONC1 の早期臨床試験の成績を Fig. 2-6-3 に示す。欧米の複数の施設で、固形腫瘍を中心とした種々のがん (卵巣がん、頭頸部がん、中皮腫等) に対して、複数の投与量 (dose escalation design)、静脈内 (全身性) あるいは腹腔内、胸腔内投与 (局所投与)、単剤あるいは化学療法との併用における安全性、忍容性を検討している。

GL-ONC1

Clinical Site Location	Phase	Disease Indication	Route of Delivery	Combination Therapy	# of Patients Treated	# of Total Infusions Given
Royal Marsden GL-ONC1-002/MA	I	Solid tumors	i.v.	-	27	129
Royal Marsden/ Surrey GL-ONC1-002/MA	Ib	Solid tumors	i.v.	-	16	104
Tübingen GL-ONC1-004/TUE	I/II	Peritoneal carcinomatosis	Intraperitoneal (i.pe.)	-	9	23
UCSD GL-ONC1-005/UCSD	I	H & N carcinoma	i.v.	Cisplatin + radiation	17	24
MSKCC GL-ONC1-003/MSK	I	Mesothelioma; Malignant pleural effusion	Intrapleural (i.pl.)	-	14	14
TOTALS					83	294

Rationale:

- **Route of delivery: systemic vs. regional;**
- **Mono**therapy vs. **combination** therapy



30

Fig. 2-6-3 GL-ONC1 の早期臨床試験の一覧(受領資料より)

- 以下に GL-ONC1 の臨床試験のサマリーを示す。
- 安全性に関して:
GL-ONC1 の種々の用量及び異なる投与方法により、83 人の患者に計 294 回の投与が行われ、検討された。最大容量 5×10^9 pfu 単回静脈投与において、忍容性は良好であった。すべての臨床試験において、MTD には到達しなかった。
- 尿あるいは唾液からの viral shedding (ウイルスの消失) は微細であるかあるいは、ほとんど認めなかった。
- 全身性あるいは局所へのウイルスの到達は良好であった。
- がん組織、がん細胞への GL-ONC1 の感染はウイルス由来 GFP の検出、IHC、viral plaque assay いずれの検討においても良好であった。
- ウィルスに対する抗体反応: あり、ウィルスの静脈内投与後、速やかにプラトーに達する
- 抗腫瘍効果に関して:
preliminary な結果ではあるが、単剤で抗腫瘍効果、臨床的有効性が認められた。一例として、UCSD で行われた GL-ONC1-005 試験の結果を Fig. 2-6-4 に示す。頭頸部がんに対して、CR、PR と有効性を認めている。

GL-ONC1-005/UCSD: BEST OVERALL RESPONSES

Ch	Pt. #	Disease Type	HPV	Stage	BOR at Wk 23 (PET/CT)	Duration of BOR (mos)	Current Status	OS Time in mos as of Oct.9, 2014
1	501	Base of tongue, squamous carcinoma	Negative	IV A	CR	28.1	CR	28.1 mos & ong.
	502	Hypopharynx, squamous carcinoma	Negative	IV A	CR	13	PD	26.6 mos & ong.
	503	Paranasal sinus, adenoid cystic carcinoma	Negative	IV B	PR @ 6m	23.7	Min. disease	23.7 mos & ong.
2	504	Glottic larynx	Negative	IV A	CR	21.7	CR	21.7 mos & ong.
	506	Nasopharynx	Negative	IV B	CR	18.9	CR	18.9 mos & ong.
	507	Hypopharynx	Negative	IV A	PD	4	Deceased	17.5 mos & ong.
3	508	Hypopharynx, squamous carcinoma	Positive	IV A	CR	18.8	CR	18.8 mos & ong.
	510	Hypopharynx, squamous carcinoma	Negative	IV A	CR	16.7	CR	16.7 mos & ong.
	512	Supraglottic larynx, squamous carcinoma	Negative	IV A	CR	16.3	CR	16.3 mos & ong.
4	514	Larynx	Negative	IV A	PR	4	Deceased	8 mos
	515	Neck mass of unknown primary origin	Positive	IV A	CR	15.4	CR	15.4 mos & ong.
	516	Oropharynx carcinoma	Positive	IV B	CR	13.8	CR	13.8 mos & ong.
	517	Neck mass of unknown primary origin	Positive	IV A	PR	9.1	PR	9.1 mos & ong.
	518	Cancer of parotid gland	Negative	IV B	N/A	4.9	Deceased	4.9 mos
	519	Tongue, squamous carcinoma	Negative	IV B	PR at W 15	In FU (D 150)	PR	5.0 mos & ong.
5	521	Supraglottic larynx, squamous	Negative	IV A	Pending	In FU (D 129)	Pending	4.4 mos & ong.
	522	Tongue, squamous carcinoma	Negative	IV A	Pending	In Tx (D 24)	Pending	0.9 mos & ong.

Red - Pending
PR - partial response

Green - CR (complete response)
Black - PD (progressive disease)

HPV - Human papillomavirus
BOR - best overall response

GENELUX

As of Oct.9, 2014

Fig. 2-6-4 GL-ONC1-005 試験の有効性の結果(受領資料より)

所 感:

開発初期のデータから最近の臨床試験の結果まで、広範かつ詳細に説明いただけたこともあって、Geneluxの姿勢に好感を持たせたとともに、oncolytic virus therapyについて多くの知見を得ることができた。すぐれた臨床試験のデザイン、今回はすべてを提示されなかったが、非常に豊富なウイルスパイプライン、多数のIP、がん治療のみならず、診断薬、家畜での応用等多角的な戦略を有していることから、非常に有望なバイオ企業であることは間違いないだろう。今後、oncolytic virusのPhase2が計画されており、さらなる成長が期待される。

(関 康博)

受 領 資 料:

1. 説明資料: GENELUX, Illuminating Hope in the Fight Against Cancer

2-7. International Stem Cell Corporation (ISCO)

International Stem Cell Corporation (ISCO)

所在地: 5950 Priestly Drive, Carlsbad, CA 92008, USA

電話: +1 760 940 6383

FAX: +1 760 476 0600

Homepage: www.intlstemcell.com

面談日時: 2014年10月23日(木) 14:00~16:00

面談場所: 上記所在地

面談者: Simon Crow, Ph.D.

Executive Vice President

Business Development and Investor Relations

Ibon Garitaonandia, Ph.D., MBA

Director of Translational Research

Rodolfo Gonzalez, Ph.D.

Principal Scientist

Contact Person: Simon Crow, Ph.D.

Executive Vice President

Business Development and Investor Relations

面談目的:

以下の項目に関する調査・情報収集を行うこと。

- ・ ISCO の独占技術である hpSC を用いた再生医療技術の特徴
- ・ 再生医療における開発の進捗状況及び今後の応用範囲

説明内容:

1. ISCO の経営状況

- ・ ISCO は子会社として Lifeline Cell Technology (研究用細胞と培地の製造販売) 及び Lifeline Skin Care (アンチエイジング化粧品の製造販売と皮膚領域の幹細胞技術の開発) があり、2013 年はグループで 6M 米ドルの売り上げを達成している。Lifeline Cell Technology の研究用細胞は既に 200 種以上を販売しているが、日本が米国に次ぐ最大の市場であり、クラボウ(倉敷紡績株式会社)が代理店となっている。
- ・ ISCO の従業員数は 38 名である。グループとして、細胞培養や細胞の製造技術に長年の経験を有している。現在、未受精卵由来のヒト単為生殖幹細胞 (human parthenogenetic stem cell, hpSC) を利用した再生医療事業の立ち上げを目指している。

- ・ カリフォルニア州 Carlsbad に本社、同州 Oceanside に研究施設と GMP 生産施設、メリーランド州 Fredelick に培地等の製造設備を保有する。
2. Human parthenogenetic stem cell (hpSC) の作製法
- ・ hpSC の知財状況については、基本的には Freedom to Operate であるが、ISCO は多くの周辺特許を保有又は出願しており、ES 細胞 (embryonic stem cell) が特許の対象とならない欧州においては競合上有利な知財状況になっている。また、hpSC の科学的な知見の一部を Nature Scientific Report 誌や Cell Stem Cell 誌に公表している (Fig. 2-7-1)。

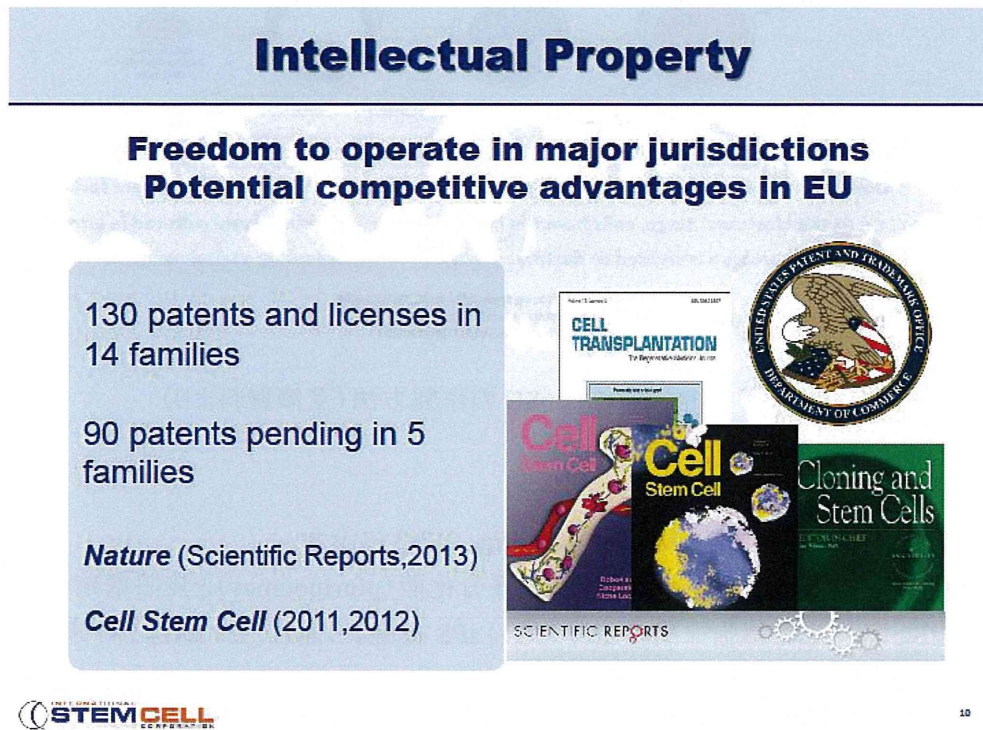


Fig. 2-7-1 hpSC の知財状況 (受領資料より)

- ・ hpSC は体外受精用に採取されたが受精に用いられなかった卵子を出発細胞として用いる。受精を経ておらず胎児以降まで発生分化しないということでは、ES 細胞で問題となる倫理的な障壁からは逃避できる。
- ・ 未受精卵から hpSC への分化誘導は 2 つの化合物、puromycin と Ionomycin を処理することによる方法が確立されている。この化合物カクテルは未受精卵を刺激し、接合子 (zygote) 様の性質を獲得させ、胚盤胞 (blastocyst) 様の細胞塊段階まで分裂させる。この胚盤胞様の細胞塊の内部の細胞を単離し、hpSC を in vitro で増殖させる (Fig. 2-7-2)。
- ・ 技術的に iPS 細胞より作成が難しいが、既に 15 の cell line を樹立し、バンク化している。

Human Parthenogenetic Stem Cells

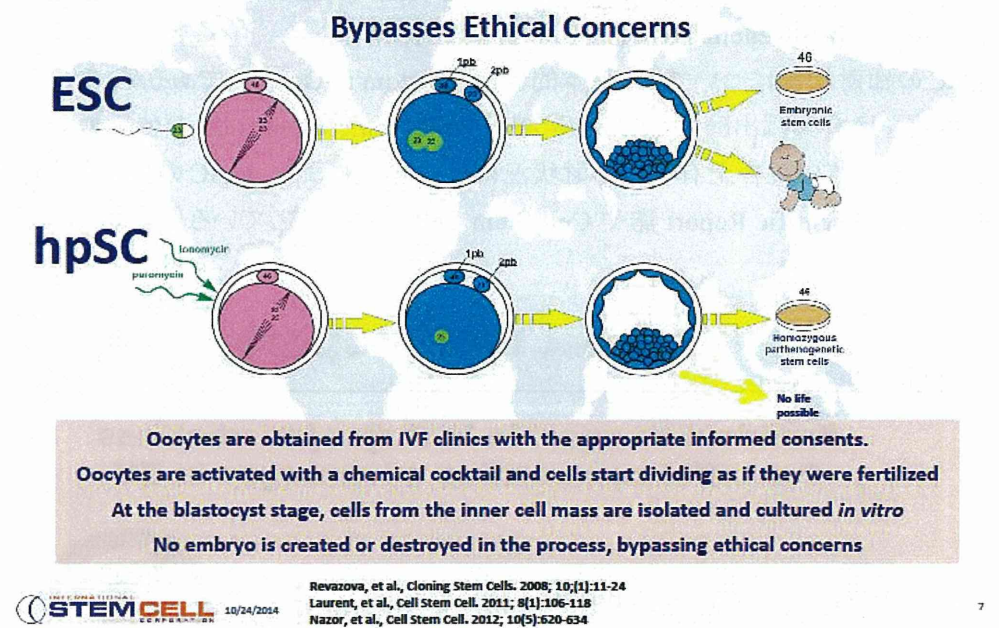


Fig. 2-7-2 hpSC の作製方法 (受領資料より)

3. hpSC の特徴

- hpSC と他の幹細胞との性状の比較を Fig. 2-7-3 に示す。
- hpSC は ES 細胞や iPSC 細胞と同様の多分化能 (pluripotency) と無限増殖性を有する。増殖能については、細胞株間の差の大きい iPSC 細胞より優れ、ES 細胞と同等である。

Human Parthenogenetic Stem Cells

Unique stem cell platform technology
Human parthenogenesis (unfertilized oocytes)

	hpSC	ESC	iPSC	Adult
Potential to immune match	Yes	Impractical each line is unique	Individual only	Individual only
Fully proliferative/ Economic source	Strong	Strong	Varies	Weak
Genes manipulated/ Use of viruses	No	No	Yes	No
Genetic diseases/ Carries defective gene	Superior	Superior	Carries damaged gene	Carries damaged gene

Fig. 2-7-3 hpSC と ES 細胞、iPS 細胞、組織幹細胞の比較 (受領資料より)

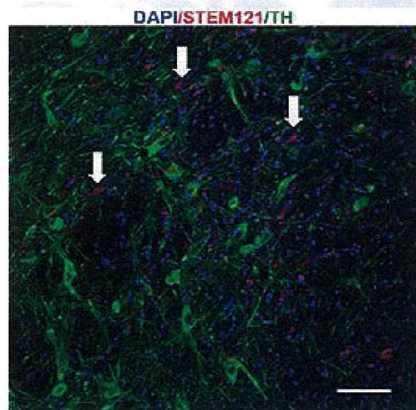
- hpSC の iPS 細胞に勝る利点としては、作製法に関して遺伝子の導入や導入用のウイルスベクターの使用の必要が無いという点がある。FDA も安全性の面からこの点を気にしているようである。
- 自家移植の場合は何れの幹細胞も問題は無いが、他家移植の場合は免疫拒絶の問題が出てくる。ISCO では HLA-homozygous な hpSC を揃え、同じハプロタイプの患者に移植することにより免疫拒絶の頻度を減らす戦略を取っている。
- hpSC から種々の細胞への分化法については、神経幹細胞、網膜上皮細胞、角膜上皮細胞、血管内皮細胞、肝細胞等への方法を確立、若しくは確立中である。基本的には化合物処理による分化誘導を用いており、最適の化合物の組み合わせをスクリーニングしている。パーキンソン病治療用の神経幹細胞の場合は誘導後の細胞の 97% がドパミン産生細胞に分化している事を確認している。

4. hpSC のパーキンソン病治療への適用

- ISCO の hpSC 技術の利用で最も進んでいるのが、hpSC 由来神経幹細胞のパーキンソン病治療への適用であり、既にサルモデルでの症状の改善を含む有効性を確認している (Fig. 2-7-4)。安全性の面でも、前臨床段階において、がん化、幹細胞の残存、異常な組織の出現、脳外への細胞の流出、全身への毒性、免疫拒絶の兆候がいずれも見られておらず、最高用量でも認容性を認めている。

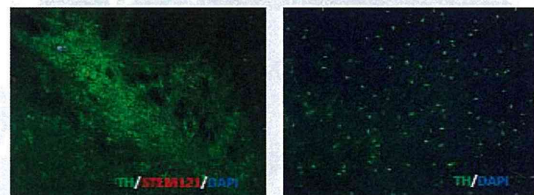
Efficacy in Primates

Long term survival and engraftment



Green = DA neurons
Red = human NSC

Neuroprotection of host DA neurons



Differentiation into DA neurons

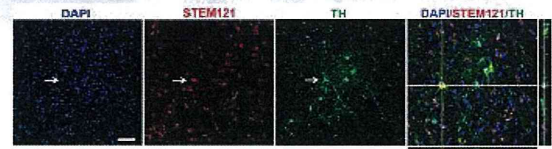


Fig. 2-7-4 非げっ歯類における hpSC 由来神経幹細胞移植の効果 (受領資料より)

- 細胞バンク中の hpSC から神経幹細胞に分化し、必要細胞数を確保するまでの所要期間は 2-3 ヶ月とのことである。神経幹細胞への分化に用いる化合物とその添加条件は既に決定されており、分化誘導後には化合物の完全除去されていることが確認されている。
- FDA は特に安全性の面に注目しているようで、サルでの急性毒性試験を含む前臨床試験のパッケージについて要求されているが、その多くの試験を終了させている。間もなく、論文発表していく予定である。
- Duke 大学との共同で間もなく臨床試験に入る予定であり、2015 年早々に IND が計画されている。Fig. 2-7-5 にそのデザインを示すが、投与経路は脳内への直接注入である。

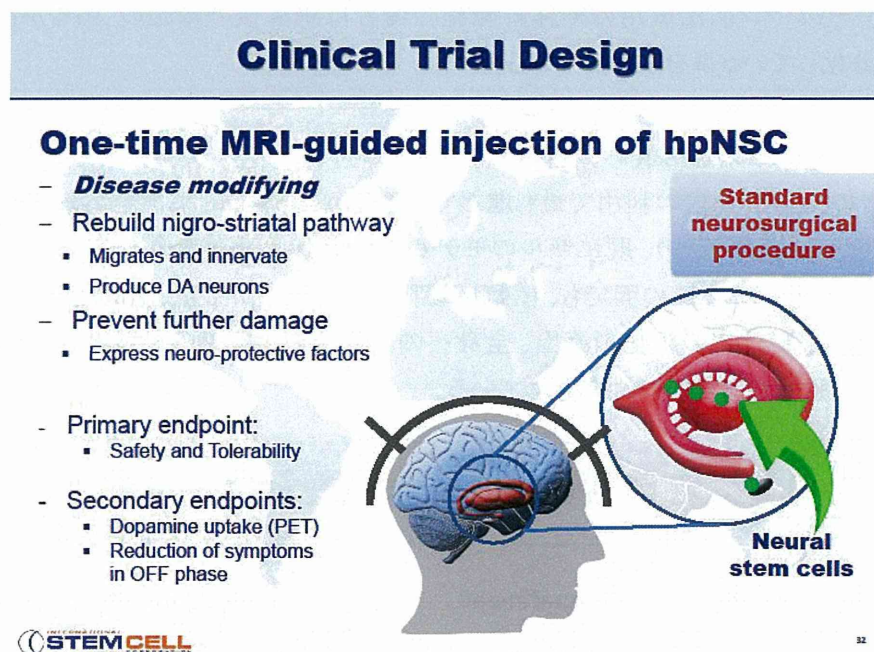


Fig. 2-7-5 パーキンソン病での臨床試験のデザイン(受領資料より)

5. 他の疾患領域への展開及び外部との提携

- パーキンソン病以外の適用領域としては、脳梗塞、眼疾患、肝臓疾患を候補としている。現在の ISCO の規模ではこれ以上の領域に手を広げることにはできない。
- 肝臓細胞への分化誘導法については既に確立し、分化させた肝細胞をラットモデルに移植したところ、ビリルビン代謝能が回復したと言うデータを 2013 年に学会発表している。
- 眼領域では、hpSC 由来の網膜上皮細胞をマウスモデルに移植して有効性を示したと言うデータや角膜を形成させた経験がある。2014 年 7 月にロート製薬と眼領域での共同研究を開始している。
- 他疾患領域での基本戦略は ISCO でヒト細胞への分化を機能面で確認した後、臨床試験に入る段階で製薬企業と提携に入る、というものである。

所 感:

ISCO の最も得意とするところは、長年の研究用細胞の製品化に関連して養ってきた細胞培養技術にある。この技術を基に、hpSC の再生医療への実用化を進めつつあるが、hpSC を開発しようとしている企業が他に無いことから、特許以外にも ISCO 独自のノウハウが hpSC の作製及び hpSC から成熟細胞への分化誘導に重要になっていると思われる。また、ipSC 細胞の作製と ipSC 細胞からの分化誘導に関し、化合物カクテルによる方法を確立しているという点も、ISCO の長年の細胞培養技術の為せる技だったかもしれない。さらに、Cell Stem Cell 誌等の科学雑誌にも論文を投稿しており、それなりの科学的基盤を持つ企業と考えられる。

hpSC が、再生医療への適応性と言う点において、ES 細胞や iPS 細胞と比較してどうかについては非常に興味深いところであるが、現状では判定困難である。ビジネス面、医療経済面からは他家移植が期待されるが、HLA-homozygous な hpSC を揃えることで、免疫拒絶を回避できるのかどうか、また、増殖能の良さから、安価にかつ短期間で必要細胞数を調製できるのか、の 2 点が今後の課題となってくる。規制面からは、遺伝子導入を必要としない点は大きなメリットになるだろう。

(加藤 正夫)

受 領 資 料:

1. 説明資料: Cells for Therapy and Research

2-8. Amgen Inc.

Amgen Inc.

所在地： One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799, USA

電話： +1-805-447-1000

F A X: +1-805-499-1010

Homepage: www.Amgen.com

面談日時： 2014年10月24日(金) 10:30~13:30

面談場所： 上記所在地

面談者： Mary Klem

Director, Corporate Communications

Gregory Friberg, MD

Executive Medical Director

Global Development & US Medical Org.

Hematology/Oncology Therapeutics

Jennifer Gansert, MD, PhD

Executive Medical Director

Global Development Leader

Hematology/Oncology

Tim Osslund, PhD

Principal Scientist

Contact Person: Mary Klem

Director, Corporate Communications

面談目的:

以下の項目について調査・情報収集を行うこと。

- ・ Amgen における、がん領域の新しい取組み
- ・ がんウイルス療法で開発後期にある T-Vec の特徴と臨床成績

説明内容:

1. 概要

- ・ Amgen の出席者の厚意によって、Amgen の概要から始まり、2 価の融合抗体技術、BiTE (二つの抗原認識部位を持った人工的に作成された抗体) 技術や、がん免疫療法剤 T-Vec 等、Amgen の研究開発の最近の動きに関して丁寧な説明と質疑応答がなされた。
- ・ Amgen は、Genetech が既に Roche の傘下に入っている中、独立性を保っているバイオベン