

をリンカーで繋げた抗体で、この抗体によって、細胞傷害性 T 細胞とがん細胞と結合させ、がん細胞を叩く、革新的な治療法である (Fig. 2-8-2)。

BiTE™ Molecules Are Derived from Two Separate Antibodies

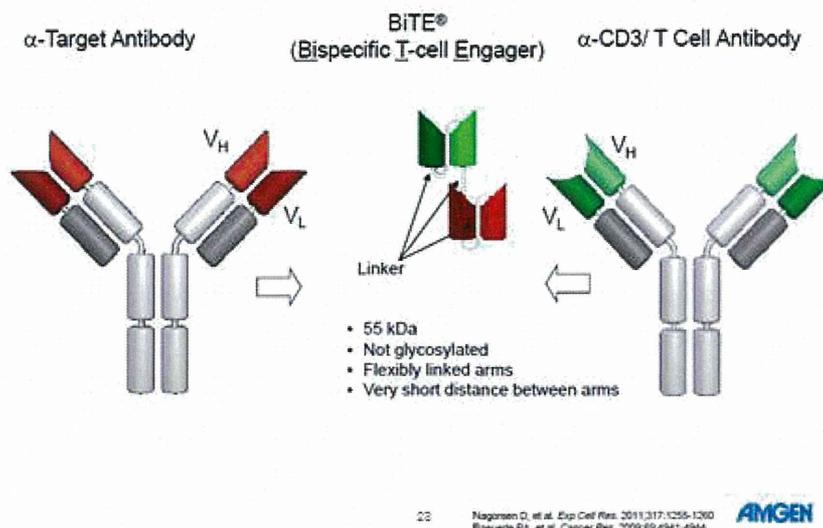


Fig. 2-8-2 Bite 抗体の作製法と構造 (受領資料より)

- 当日は、2014 年の ASCO において発表された、「Confirmation Open-label, Single-arm, Multicenter Phase2 Study」のスライド (Fig. 2-8-3) を用いて BiTE の臨床成績の紹介があった。その結果は、CR と CRh (complete remission with partial hematological recovery of peripheral blood counts) を合わせて **43%** であった。

Response and HSCT

	n / N		95 % CI
Primary endpoint			
CR/CRh during the first two cycles	81 / 189	43%	36–50
Secondary endpoints			
CR	63 / 189	33%	27–41
CRh	18 / 189	10%	6–15
Blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow	17 / 189	9%	5–14
Failure to respond to therapy	73 / 189	39%	
No response data available*	18 / 189	9%	
HSCT after CR/CRh	32 / 81	40%	29–51
100-day transplant-related mortality rate		11%	0–23
Exploratory endpoints			
MRD response during the first two cycles			
CR/CRh	60 / 73	82%	72–90

*Death before the first response assessment (n=8) or adverse events leading to treatment discontinuation before the first response assessment (n=10)

CR, complete remission; CRh, complete remission with partial hematological recovery of peripheral blood counts; MRD, minimal residual disease (< 10⁻⁴)

PRESENTED AT: ASCO 50th ANNUAL MEETING

Fig. 2-8-3 Blinatumomab の r/r ALL における Phase2 の臨床成績 (受領資料より)

3. T-Vec

- Amgen は米国民の 3 分の 2 が既に感染している HSV-1 をベースに新規がん免疫療法剤 Talimogene laherparepvec (T-Vec) の開発を進めている HSV-1 は、2 本鎖の DNA ウィルスで、宿主の遺伝子の中に組み込まれることがない上に、HSV-1 に対しての有効な抗ウイルス剤が開発されていて、安全性の面からも、優位性が認められるウイルスである。今回、2014 年の ASCO において発表されたデータを中心に説明を受けた。
- T-Vec は、HSV-1 ウィルス遺伝子の中の ICP34.5 と ICP47 を欠失させることで、本ウィルスが正常細胞では増殖せず、がん細胞でのみ増殖し、がん細胞の内部から溶解（死滅）させることができるようにしている。また、新たに GM-CSF 遺伝子を組み込むことで、溶解したがん細胞からがん細胞内で発現された GM-CSF を周囲に分散し、がん細胞周辺にがん攻撃性免疫細胞を呼び寄せ、がん細胞を攻撃するという 2 段階のメカニズムでがん細胞を攻撃している (Fig. 2-8-4)。ウィルス製剤の投与方法は、メラノーマの患部に直接投与している。

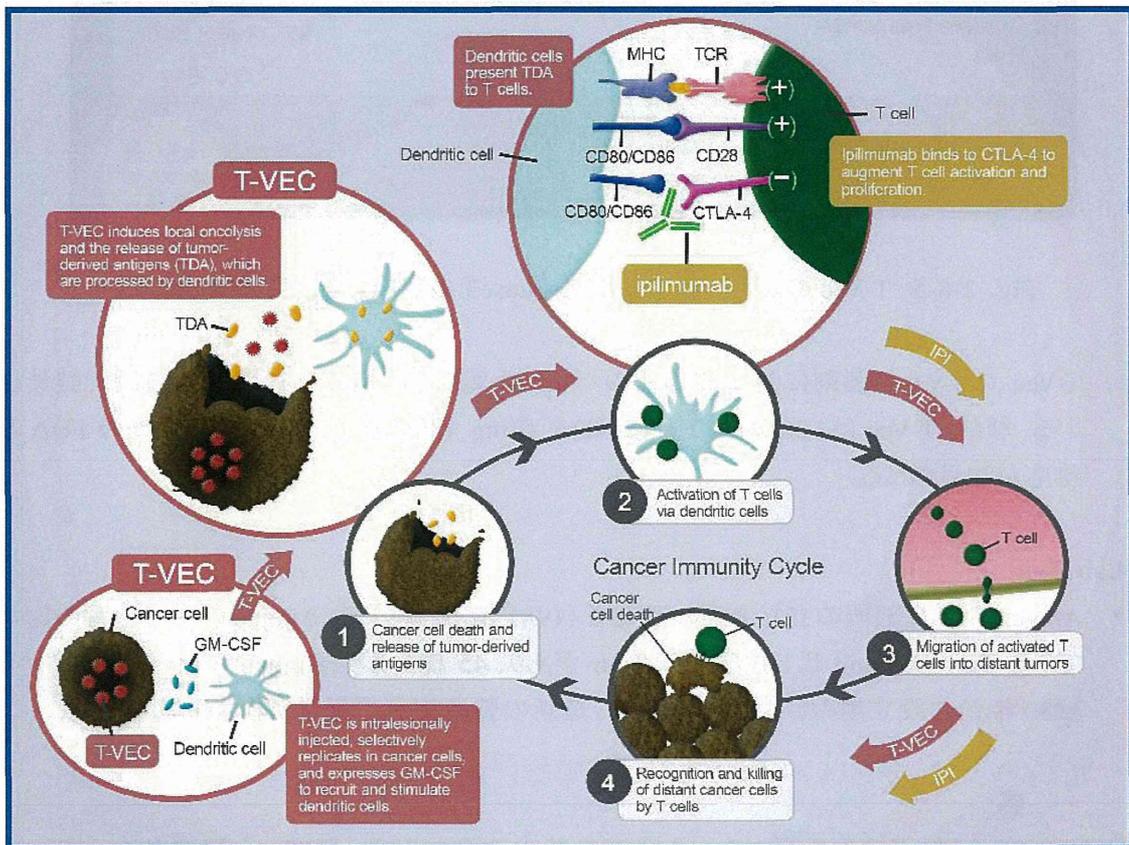


Fig. 2-8-4 T-Vec の作用メカニズム(受領資料より)

- N=436 のメラノーマ患者を対象とし、GM-CSF の皮下注射を対照療法とした第 3 相ランダム化比較臨床試験 (OPTiM 試験) において、第 1 エンドポイントの Durable Response Rate が、T-Vec は 16.3% (N=295)、一方の GM-CSF は 2.1% (N=141) で、 $P < 0.0001$ であった。また、T-Vec の忍容性も十分証明された (Fig. 2-8-5)。
(参考: N=50 の Phase2 の結果は、ORR=26 (8CR, 5PR) であった。)

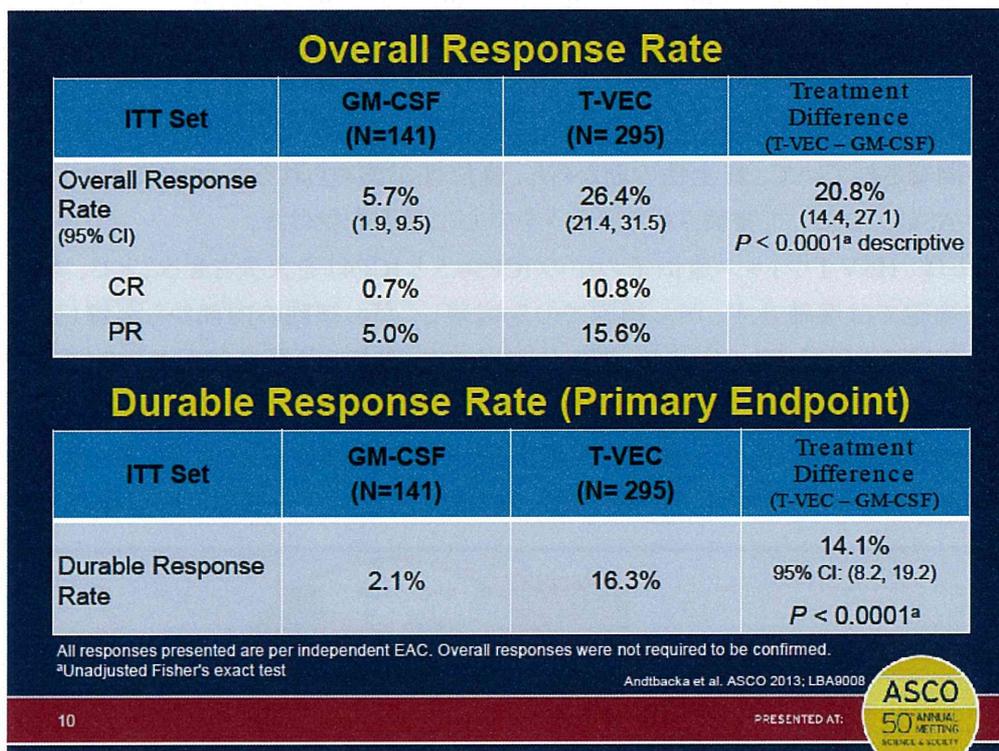


Fig. 2-8-5 T-Vec のメラノーマにおける Phase3 の臨床成績 (受領資料より)

- T-Vec のウィルス製剤に関しても、他のバイオ医薬品と同様に自社の製造施設で製造している。なお、T-Vec は、2014 年 7 月に NDA filing がなされていることから今後の FDA との対応が注目される。

4. Lab Tour

- Amgen の研究部門の立ち上げの研究者 (1981 年 10 月~) で、Amgen の中で一番のシニアである Tim Osslund 氏による Lab Tour があり、45 棟ある現 Amgen キャンパスの中から、1980 年代の設立期のビルをスタートに、最新の製造施設の見学がなされた。

所 感:

「Biology First (先ずは生物学から)」を研究の基本理念に据え、研究から製造まで一貫して世界をリードしている姿勢に感銘を覚えた。結局は、この生物学の正確な理解、そして生物学をベースにした疾患の理解こそが、新薬の開発の王道に他ならないと強く感じた。

(松本 正)

受 領 資 料:

1. 説明資料: Unlocking of the potential of Biology
2. 配布資料: Medical Information request (MIR-242655)

Oncos Therapeutics Ltd.

所在地: Saukonpaadenranta 2 FI-00180 Helsinki, Finland

電話: +358 10 279 4000

F A X: +358 9 753 0016

Homepage: www.oncos.com/

面談日時: 2014年10月27日(月) 10:00~11:30

面談場所: 上記所在地

面談者: Annti Vuolanto, D.Sc. (Tech)

COO and co-founder

Sari Pesonen, Ph.D.

Head of Clinical Science

Charlotta Backman, M.Sc. (Biol)

Director, Clinical Operations

Contact Person: Annti Vuolanto, D.Sc. (Tech)

COO and co-founder

面談目的:

以下の項目について調査・情報収集を行うこと。

- ・ Oncos Therapeutics の oncolytic virus の科学的特徴
- ・ Oncos Therapeutics の ONCOS-102 を始めとする開発候補品の現状と今後の開発方針

説明内容:

1. Oncos Therapeutics の設立とこれまでの経緯

- ・ Oncos Therapeutics は adenovirus をベースにした oncolytic virus (腫瘍溶解ウイルス) の臨床開発を行っているヘルシンキのバイオベンチャー。ヘルシンキ大学でこのウイルスの研究が開始されたのは 2002 年であり、Advanced Therapy Access Program (ATAP) という他に治療手段のない患者に未承認薬を用いた治療を許可するプログラムの下で ONCOS-102 の安全性が確認されたことを契機に 2009 年に設立された。
- ・ ATAP は飽くまでも治療ベースのプログラムで治験ではない。定まったプロトコールはなく、統一されたデータ収集はなされていないが、chemotherapy 抵抗性のがん患者 115 症例が ONCOS-102 の投与を受け、Phase1 試験に先立って安全性が確認され、何人かの患者では ONCOS-102 の臨床効果が確認された。

- 2010年には SeriesA の Funding を受け、2012年には Phase1 が開始された。2014年には Phase1 が終了し、ONCOS-102 の作用機作が明らかにされた。

2. ONCOS-102 の特徴と作用機作

- ONCOS-102は、遺伝子レベルで修飾された adenovirus。がん細胞特異的に増殖し、免疫活性化作用を持つ GM-CSF を感染組織で発現する (Fig. 2-9-1)。ただし、がん細胞と正常細胞における選択性がどのくらいであるかは定量的な検討はなされていない。治験用ウイルスの製造は CMO に委託している。製造は EU や US のガイダンスに沿って行われている。

ONCOS-102 is a purposefully engineered human adenovirus

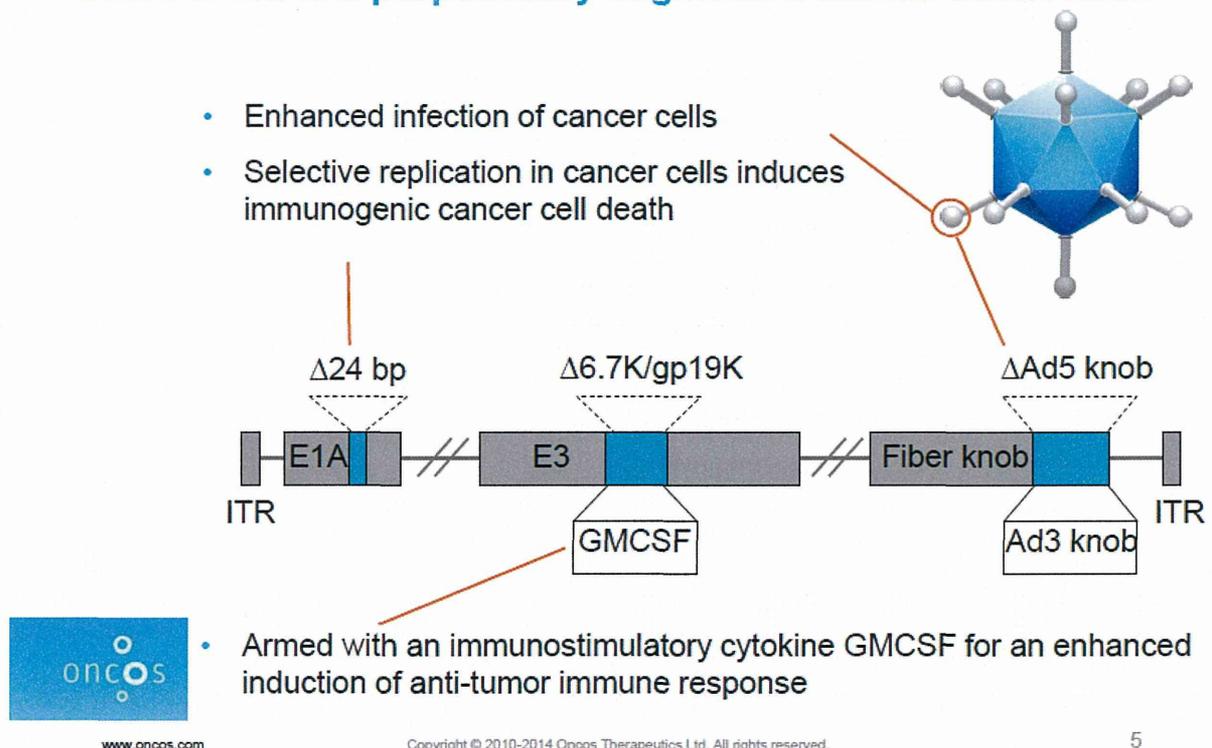


Fig. 2-9-1 ONCOS-102 の構造

- oncolytic virus には vaccinia virus をベースにしたもの (Genelux) や HSV をベースにしたもの (旧 Oncovax: Amgen が買収) がある。しかし vaccinia virus は遺伝子サイズが大きく、Cloning と Quality Control が困難であり、envelope virus であるため、宿主細胞由来のウイルス粒子がコンタミする懸念がある。また HSV は安全性の懸念があり、ヘルペスウイルス感染症で知られるように体内に潜伏する場合があります。また RNA ウィルスは一般的に見て構造が不安定であり、遺伝子修飾の安定性に懸念がある。これらの点を考え合わせると、TLR9 を介して Innate Immunity を刺激する作用を持つ adenovirus をベースにすることに優位性があると考えられる。

- 作用機作としてはがん細胞選択的なウイルス増殖による腫瘍壊死作用とウイルスとともに溶解したがん細胞が免疫系へ提示されることによる腫瘍免疫増強作用が考えられるが、Oncos では後者の作用が主薬効と考えている
- 投与方法としては腫瘍内投与を行っている。静脈内投与は簡便だが、肝臓での代謝や抗ウイルス抗体等によりウイルスが除去されやすい欠点がある。また GM-CSF を全身的に発現させれば副作用が懸念される。腫瘍内投与でも腫瘍近傍での免疫系活性化と Cytotoxic T 細胞の誘導が Phase1 の症例で確認されている (Fig. 2-9-2)。言い方を変えれば ONCOS-102 は "in situ vaccination" による腫瘍免疫誘導を目指している (Fig. 2-9-3)。

ONCOS-102 induces a unique, systemic anti-tumor immune response in cancer patients

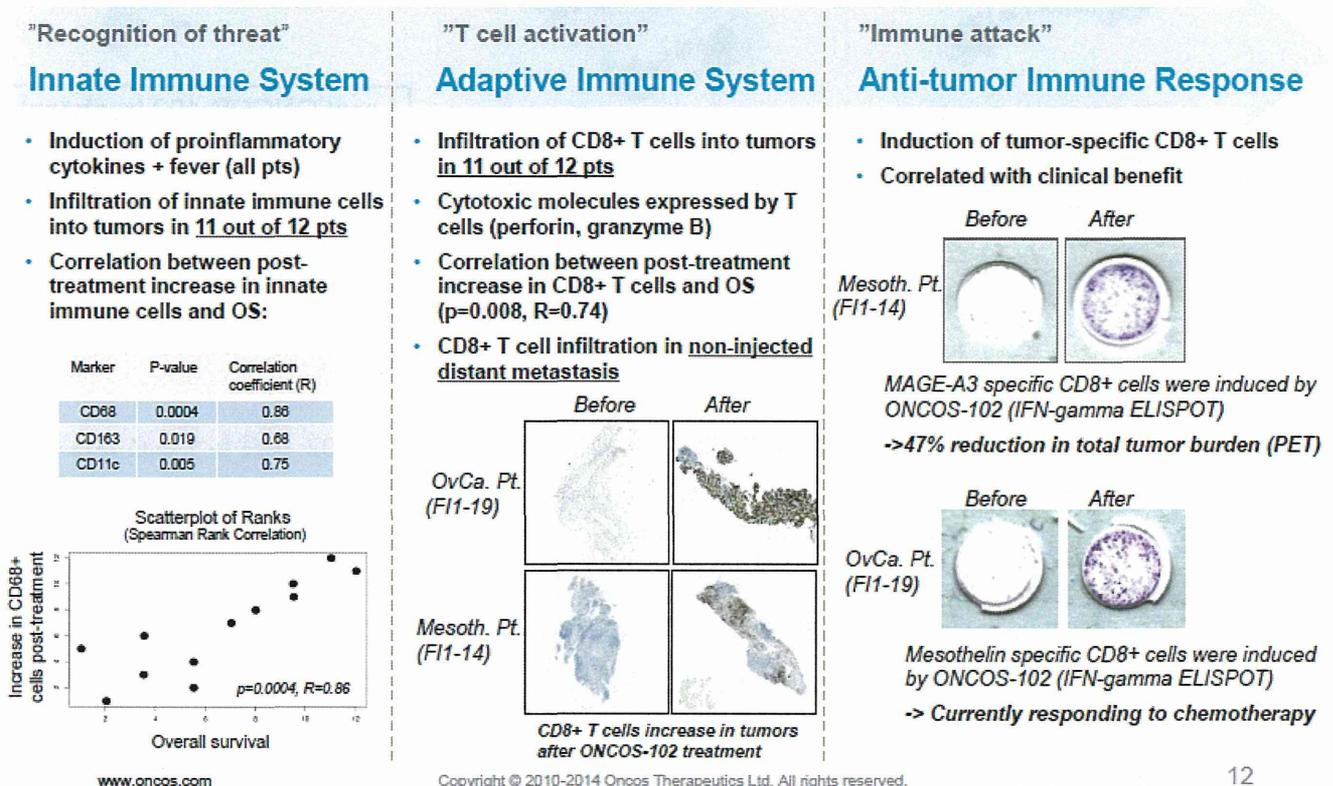
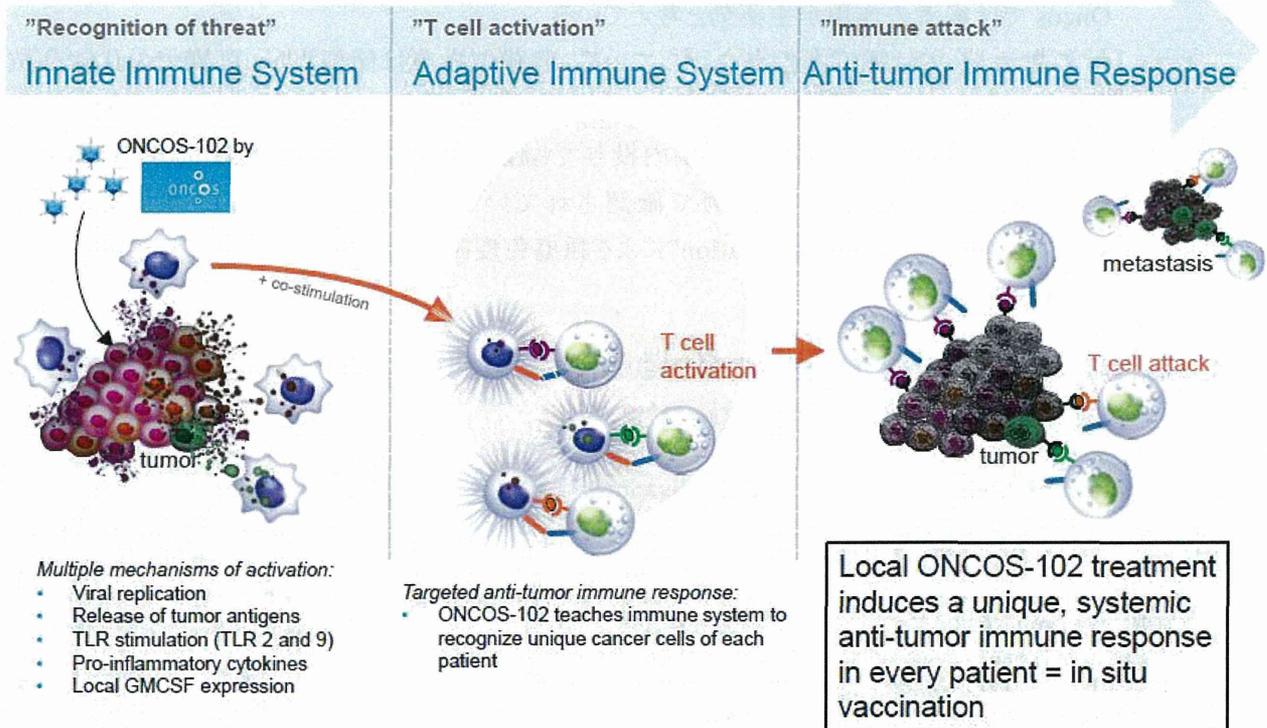


Fig. 2-9-2 ヒトにおける ONCOS-102 腫瘍内投与による腫瘍免疫の誘導

ONCOS-102 activates the immune system



www.oncos.com

Copyright © 2010-2014 Oncoos Therapeutics Ltd. All rights reserved.

11

Fig. 2-9-3 ONCOS-102 の腫瘍免疫活性化作用

- 上記の点から、必ずしも患者体内の腫瘍組織すべてに ONCOS-102 を投与する必要はないと考えており、事実、ONCOS-102 投与症例でウィルスが注入されていないがん組織への CD8 陽性 T 細胞の浸潤を確認できている。これは ONCOS-102 の腫瘍内投与が全身性のがん免疫を誘導できたことを示唆している (Fig. 2-9-4)。
- 治療用がんワクチンの臨床開発では目覚ましい成果が得られていないが、この理由は、単一のがん抗原を用いていることも一因と考えられる。ONCOS-102 は溶解したがん細胞の断片全体を免疫系に提示できる分、優位性があると考えている
- adenovirus はマウスでは増殖できないため、軟部肉腫を移植したハムスターで化学療法との併用を検討したところ ONCOS-102 及び化学療法剤単独投与よりも優れた効果を示した。

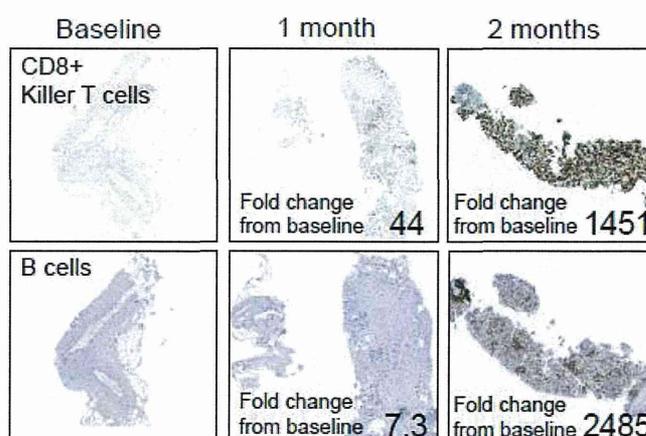
3. ONCOS-102 の Phase1 結果と今後の予定

- 終了した Phase1 では3ヶ月後、40%の患者で Stable Disease が確認された。1例の中皮腫の患者では腫瘍組織の 47%減少が確認された。また卵巣がんの患者では化学療法感受性の復活が示唆された。この結果はハムスターを用いた併用試験の結果と一致している。今後は中皮腫、軟部肉腫を対象に標準療法との併用での承認を目指す。checkpoint 阻害剤との併用や化学療法剤との併用も視野に入れている。現在、必要としているのは開発資金と後期臨床のパートナー会社とのことであった。

ONCOS-102 demonstrates strong immune activation

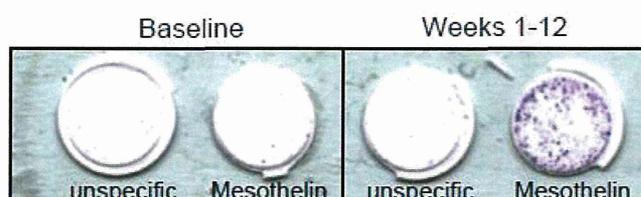
Tumor microenvironment became less immunosuppressive:

- Tumor infiltrating T cells showed a killer phenotype (Perforin, granzyme B)
- High expression in genes related to Th1 type immune response post-treatment
- Co-localization of CD8+ T cells and B cells in tumors post-treatment – markers of good prognosis



Evidence of systemic anti-tumor immune response:

- Induction of tumor specific CD8+ T cells
- SD in non-injected lesion at 3 months



Patient FI1-19 alive >16.3 months after start of treatment



www.oncos.com

Copyright © 2010-2014 Oncoos Therapeutics Ltd. All rights reserved.

21

Fig. 2-9-4 ヒトにおける ONCOS-102 の腫瘍免疫誘導 (非投与部位)

所 感

たった 10 人のベンチャーながら、Phase1 を 2 年間で終了し、薬効確認もしつつある activity の高さには驚きを禁じ得ない。これは臨床試験施設 (ヘルシンキ大学) の近くで臨床研究を行っていることや、治験用ウィルスの生産を外部委託できていることにも起因すると思われる。

また、他の oncolytic virus との性質の違い、自分たちのプラットフォームの優位性については、小さなベンチャーながら意識が高いと感じた。この会社の adenovirus を用いるプラットフォームは、Genelux の使っている vaccinia virus や Amgen の HSV に比べ、直接的な腫瘍溶解効果の寄与が少なく、腫瘍免疫誘導効果に優れている印象がある。ただし 3 種のプラットフォームの中で有効性、安全性に関し最も優れたものはどれかという問題は今後の検討を待たなければならない。

一方作用機作の検討が進んでいる分、このウィルスの正常細胞での増殖が全くないのか (ウィルスが正常細胞で増殖してしまうと正常細胞に対する免疫反応が惹起されないか)、ウィルスを投与された患者さんからウィルスは放出 (shedding) されないのか、といった安全性面の検討が遅れているように感じた。しかし現段階では、開発コンセプトの証明をスピード豊かにやり遂げることが最も重要であるのかもしれない。

彼らの仮説通り、腫瘍を溶解することで生じる多様な腫瘍抗原に対して免疫が誘導できているのであれば、がん治療用ワクチンよりも高い効果を期待できることは明白であり、一連の checkpoint 阻

害剤との併用効果も期待できる。今後の展開が楽しみである。

(森下 芳和)

受領資料:

1. 説明資料: ONCOS THERAPEUTICS, Personalized Cancer Immunotherapy

2-10. Institute for Molecular Medicine Finland (FIMM)

Institute for Molecular Medicine Finland (FIMM)

所在地: Biomedicum Helsinki 2U, Tukholmankatu 8, 00290 Helsinki, Finland

電話: +358 9 191 25783

Homepage: www.fimm.fi

面談日時: 2013年10月27日(月) 13:00~15:00

面談場所: 上記所在地

面談者: Caroline Heckman, Ph.D.

Senior Researcher

Translational Research and Personalized Medicine, FIMM

Joan Lundin M.D., Ph.D.

Research Director

Clinical Informatics and Image-based Diagnostics, FIMM

Kari Alitalo M.D., M.Sc.D.

Academy Professor,

Research Council of Health, The Academy of Finland

Contact Person: Eero Toivainen

Senior Advisor

FINPRO (Export Finland)

面談目的:

以下の項目に関する調査・情報収集を行うこと

- ・ FIMMにおけるゲノム研究等基礎医学研究や Translational Research の現況フィンランドでのがん研究の状況: 同国で最も著名ながんの基礎研究者である、Kari Alitalo 教授と面談

説明内容:

1. FIMM の設立経緯と組織体制及び基本運営方針

- ・ ヘルシンキ大 Meilahti キャンパスには同大学医学部を中心に、12の建物に7つの医療機関が設置され、さらに、いくつかの研究施設と政府機関や大学関連機関が加わり、大きなメディカル・クラスターを形成している。Biomedicum Helsinki はその中で、医学研究の推進と人材育成を進める機関であり、FIMM もその傘下にある。ヘルシンキ大学医学部で特に注力する3大研究プログラムとして、translational cancer biology、euroscience、genome-scale biology がある。

- 2008年にヘルシンキ大学医学部に医療機関が協力する形で、国家レベルの医学研究所、FIMMが開設された。FIMMはTranslational Researchをメインにした研究所であり、Molecular medicine関連の基礎レベルの研究室に加え、次世代シーケンサー、HTS施設、イメージング関係施設、インフォーマティクス等のTechnology InfrastructureをFIMM Technology Centerで一括して持つとともに、大規模なバイオバンクを運営している(Fig. 2-10-1)。
- 対外的には、European Molecular Biology Laboratory (EMBL、欧州分子生物学研究所)と深い繋がりを持ち、国内外の諸研究機関との提携も活発に行われている。また、欧州全体のコンソーシアムである、EATRIS(バイオマーカー探索)、EU-OPENSREEN (Chemical Biology)、ELIXIR(バイオインフォーマティクス)にも参加している。

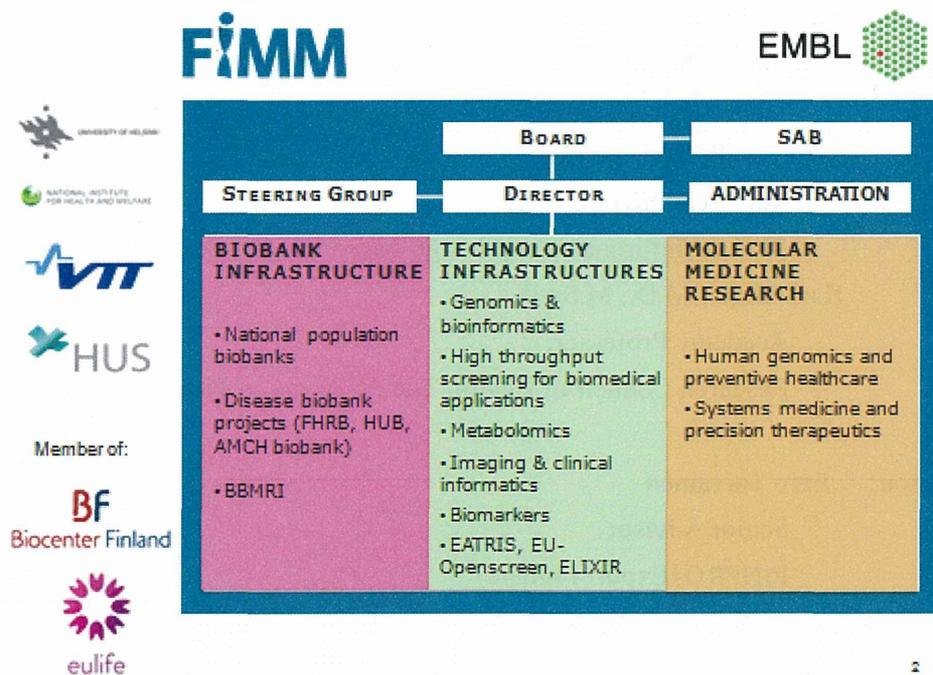


Fig. 2-10-1 FIMMの組織体制と外部提携(受領資料より)

- FIMMのバイオバンク(Fig. 2-10-2)ではフィンランド全土から各種ヒト由来試料を収集しているが、DNAサンプルは200,000以上を保有しており、全ゲノムシーケンスを外部研究機関の協力を得て実施中で、本年中に15,000人分の配列が得られる見込みである。

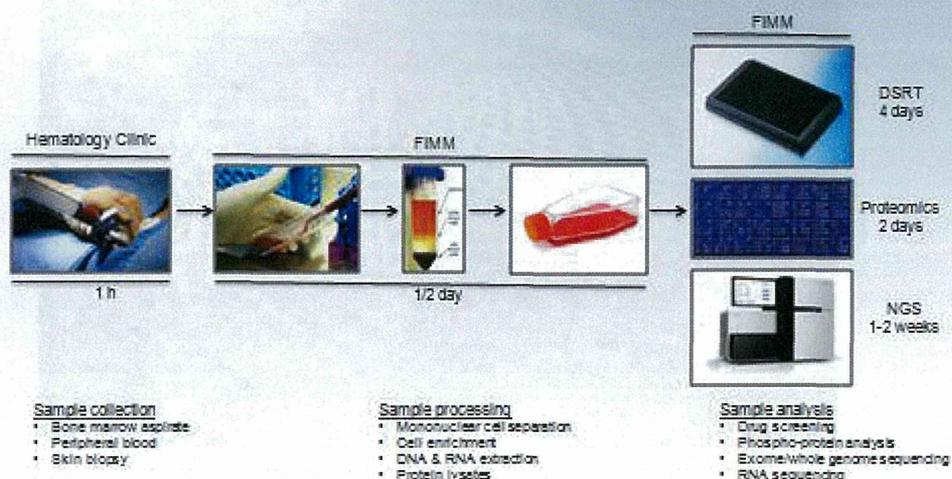


Fig. 2-10-2 FIMM バイオバンク施設の液体窒素タンク群(訪問時に撮影)

2. FIMM での Translational Research 及び個別化医療へのアプローチ

- FIMM が管理運営するバイオバンクに関しては、全国民対象のバイオバンク (national population biobank) とともに疾患別の試料収集を行っているが、その一つに 2011 年に収集が開始された Finnish Hematology Registry and BioBank (FHRB) がある。フィンランドのすべての臨床機関及び大学で血液関連疾患の血液サンプルと臨床情報を収集し、血漿、単核球、皮膚生検試料と DNA を FIMM のバイオバンク施設で保管するとともに、各種オミックス解析及び薬剤感受性試験 (Drug sensitivity and resistance testing, DSRT) が FIMM の研究室で実施されている (Fig. 2-10-3)。
- シークエンス解析やプロテオミクス解析と DSRT の結果は患者の担当臨床医に返されるが、特に DSRT の結果は 4~5 日後に返されるので、その患者の以後の治療方針の迅速な策定に活用されることになる。また、蓄積される情報はデータベース化され、新規なバイオマーカーの探索や薬剤耐性の発生メカニズムの研究にも応用される。これらの活動は当初は FIMM 側の研究予算で賄われていたが、昨今は医療機関も一部負担するようになってきている。

FIMM hematology sample PM work flow



FIMM

Fig. 2-10-3 血液サンプルの FIMM での解析体制 (受領資料より)

- DSRT は 309 の低分子化合物の薬剤に対し FIMM のロボット化 HTS 設備を用いて行われる (Fig. 2-10-4)。薬剤は既に、他のがん種への適用も含めて承認されたもの、若しくは開発中のものである。これら化合物と個々の患者由来の単核球とを 3 日間培養し、生存率を測定する。
- DSRT の結果より、薬剤感受性に基づく患者の層別化とともに、DNA 配列上の変異の解析結果との照合により、より適合した薬剤や併用すべき薬剤の選択が可能となる。

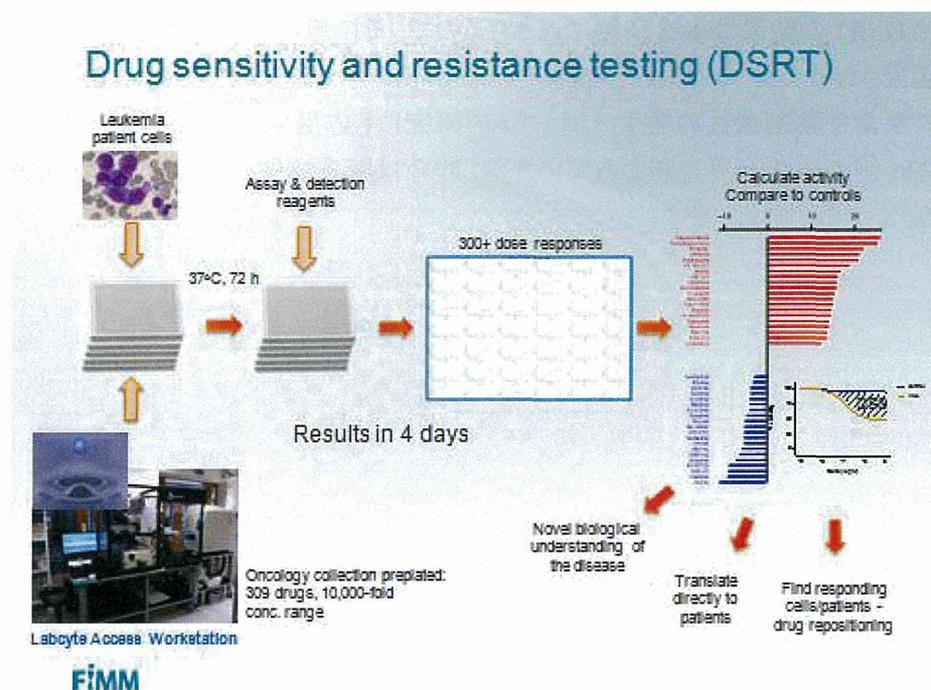


Fig. 2-10-4 DSRT (Drug sensitivity and resistance testing) の概要 (受領資料より)

- AML (Acute Myeloid Leukemia、急性骨髄性白血病) 患者に対しては既に DSRT が開始されており、結果が速やかに臨床現場に返され、遺伝子解析結果とともに各患者への最適な薬剤の選択に役立てようとしている。DSRT の結果を元に 10 例の患者に薬剤が選択され、有効率 40% の成績が出ている (Fig. 2-10-5)。

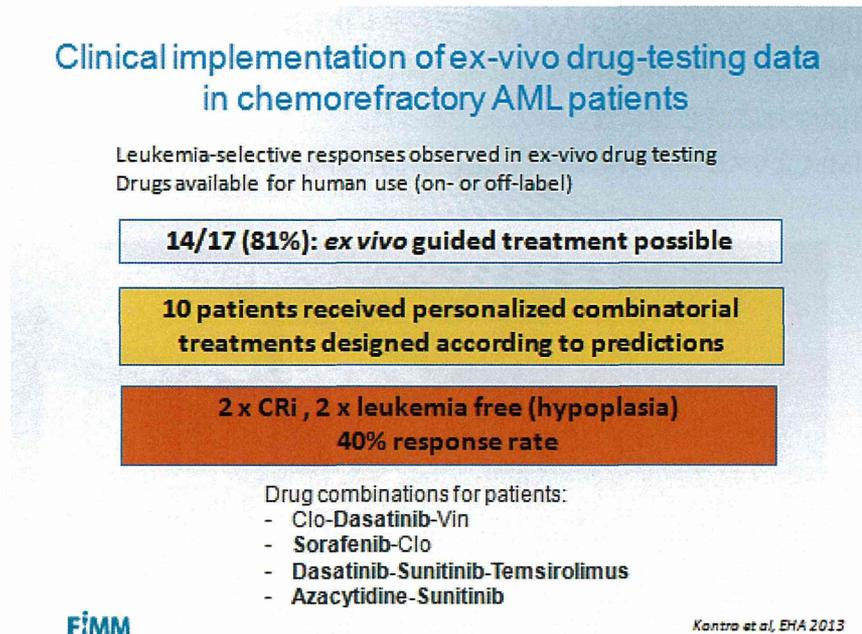


Fig. 2-10-5 AML の個別化医療に向けた DSRT の位置づけ(受領資料より)

- 同様な試みは MML (Myelo-monocytic Leukemia、骨髄性単球性白血病) や前立腺がんにも展開されようとしている。MML の場合は Celgene との共同で実施されるが、エピゲノム解析(メチル化 DNA の解析)や RNA シークエンスによる遺伝子発現解析も追加される。
- また、この個別化医療の試みは Drug repositioning にも適用可能で、腎がん適用の VEGFR 阻害剤、Axitinib が T315I 変異を有する CML (Chronic Myeloid Leukemia、慢性骨髄性白血病) 患者に使える可能性を示すデータが得られている。この発見は、最近、Nature 誌に発表された(2015 年 2 月 9 日にオンライン公開)。

3. 施設の見学

- 以下の研究施設の見学を行った。
 - 1) バイオバンク設備: 大型の液体窒素タンクを 8 台保有
 - 2) オミックス解析設備: 次世代シーケンサー (NGS) は 3 台保有、主としてエクソーム解析を行っている。
 - 3) HTS 設備: DSRT に使用されている。
 - 4) Webmicroscopy 技術 (Lundin 博士が説明):
 - 顕微鏡画像を精密にデジタル化する技術であり、FIMM と Biocenter Finland や EU 傘下の EATRIS との協力により確立された。顕微鏡画像をほぼ無限大にギガピクセルサイズで拡大でき、壁一面に映写することも可能 (Fig. 2-10-6) であり、特に病理標本の診断を複数の pathologist により協議、判定することも可能になる。顕微鏡の 500 視野を 1 視野に収めることができ、iPad やスマートフォンの画面にも映し出せる。タッチパネル方

式となっており、指の操作にて簡単に拡大、縮小、移動、焦点合わせなどが可能となっている。

- 各種定量化の *algotism* も開発されており、組織の壊死部分を同定し定量化することもできる。診断用途として、マラリア感染細胞を識別するシステムも作っている。
- FIMM のバイオバンク中の組織のデジタル化も進められている。デジタル画像データの保管に関しては、現在は現有設備で間に合っているが、病院全体で使うようになると設備面の対応が必要になるとのことであった。
- FIMM よりスピナウトした FIMMIC が同じ研究棟で本技術の事業化を進めている。



Fig. 2-10-6 Lundin 博士による Webmicroscopy 技術の紹介 (訪問時に撮影)

所 感:

フィンランドは人口が 650 万人で東京都の半分程度であり、医学、ライフサイエンス面での同国からの情報に接することもほとんど無いことから、この分野の基礎や応用研究面については当初は有用な情報が得られるとは想定していなかった。しかし、ヘルシンキ大学医学部キャンパスへの医療系研究機関の集中度や、実際見学したのは FIMM のみであるが、そのシーケンサーやバイオバンク等の設備面は、日本の最先端の研究機関のそれと匹敵するものであり、ただ、驚愕するのみであった。

個別化医療への取組みについては欧米にかなり先行を許している訳であるが、ここ FIMM でもバイオバンク、シーケンサー等の設備面と、臨床機関とのネットワークを活用して、既に初期データを出すところまで進んでいる。例えば、全ゲノムシーケンスの情報は、その国民特有の医療政策や医療技術の開発にとって非常に重要な情報になるわけであるが、既にそのプロジェクトが進んでおり、15,000 人分の全ゲノム配列の取得が間もなく完了となるという。本邦においては、立ち上がったばかりではあるが、最大規模を誇る東北メディカルメガバンクでも 1,000 人分のシーケンシングがようやく完了した言う状況なので、更なる国家レベルでの研究戦略の再構築が必要かもしれない。

また、バイオバンクで収集されるヒト生体試料の充実度も目を見張るものがあり、これには国民性や国の保健医療政策、特に、日本と違って国民の ID 制度(背番号制度)が既に確立されている点が大きな原動力になっているのではないかとと思われる。FIMM の医療機関と連携したバイオバンクや臨床研究、オミックス研究を包含する予防医療や個別化医療を目指す研究体制は、国内でも厚労省の高度専門医療センター(ナショナルセンター)や東北大等のアカデミア、あるいは臨床研究中核病院の一部でも構築済み、若しくは構築途上ではあるが、分散化しているという印象は否めず、今後、より効率的な各拠点の連携体制の構築が必要と思われる。

(加藤 正夫)

受領資料:

1. 説明資料: FIMM

2-11. Collectis SA

Collectis SA

所在地: 8 rue de la Croix Jarry 75013 Paris, France

電話: +33 (0)1 81 69 16 00

FAX: +33 (0)1 81 69 16 06

Homepage: www.collectis.com/en

面談日時: 2014年10月28日(火) 10:00~12:00

面談場所: 上記所在地

面談者: Mathieu Simon, M.D.

Chief Executive Officer

David Sourdive, Ph.D

Executive Vice President, Corporate development

Philippe Duchateau,

Chief Scientific Officer

Julia Berretta, Ph.D

VP, Business Development and Strategic Planning

Contact Person: Julia Berretta, Ph.D

VP, Business Development and Strategic Planning

面談目的:

以下の項目に関する調査・情報収集を行うこと。

- ・ 革新的がん免疫療法である Engineered T cell therapies の最新動向
- ・ Collectis が取り組む創薬開発戦略

説明内容:

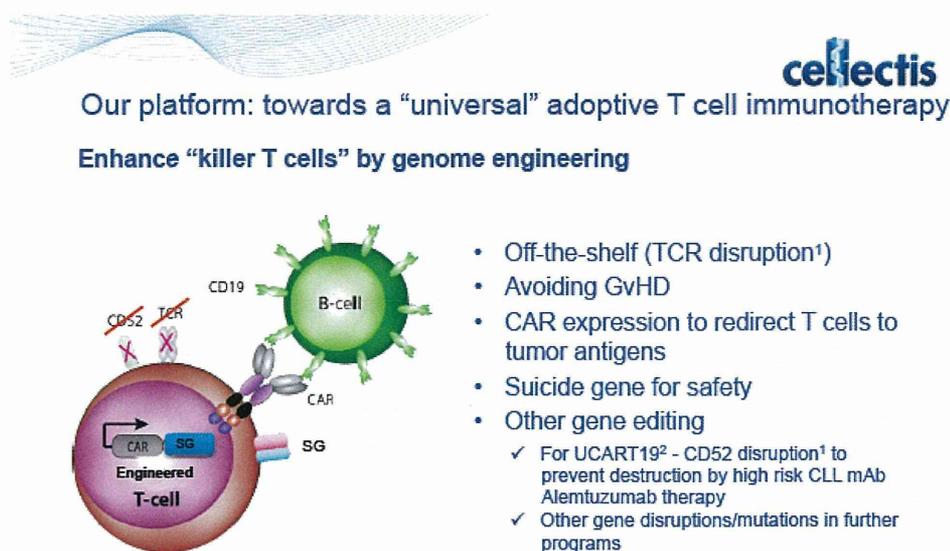
1. 概要

- ・ Collectis は 1999 年に Institut Pasteur の研究成果を基に設立され、T cell エンジニアリング技術を応用したがん治療法の研究開発に特化して取り組んでいる。従業員は現在 59 名。現在、12 のプログラムを進めており、このうち最も先行するプログラム(UCART19)が 2015 年 Q2 に Phase1 入りを予定している。
- ・ アライアンス活動についても積極的に行っている。これまでに Servier とは UCART19 及び固形がんに関する 5 つのターゲットに関するアライアンスを締結しており、R&D のうち P1 終了時までを Collectis が責任をもち、以降の開発は Servier が担うことになっている。また Pfizer ともアライアンス関係にあり、がん関連で Pfizer が進める 15 ターゲット及び Collectis の 12 ターゲットについて、CAR-T 開発に関する連携関係を構築済である。

- Collectis の強みとしては、Transcription Activator Like Effector Nucleases を活用した独自のゲノム編集技術 (TALEN™) を用い、キメラ抗原受容体 (CAR) を用いた遺伝子改変T細胞 (CAR-T) を基盤とする一連の治療薬開発プラットフォームが整えられている点にある。また、GMP レベルでの生産も可能状況を整えており、非臨床から臨床までをつなぐポートフォリオも整備されている点にあり、こうした環境下で、スピーディで低コストでの開発を可能としている。
- 自社内で保有する設備は最小限にしつつも、外部受託機関を積極的に活用しながら効率的なパイプラインマネジメントを実施している。なお、治験薬製造はロンドン大学 (英)、大量生産が必要な際は CELL for CURE (仏) を活用することにしており、国内外問わずに外部機関の活用を行っている。
- Collectis が持つコアテクノロジーは核酸エンジニアリングを基盤にしており、長年の経験に基づき、高質でハイスループットな技術を有することで、本分野でのパイオニア的な存在となっている。

2. Engineered T cell therapies

- Collectis の CAR-T 技術はこれまでであった様々な課題を克服し、抗腫瘍効果を強力に発揮させることが可能となるよう設計されている。これまでも自家ではなく他家での治療が可能となるよう抗原性を無くし、化学療法による治療時に CAR-T の効果に対して抗がん剤の悪影響が生じないような改良を行う、あるいは、特性を高めるための工夫など、様々な検討が行われている。
- CAR 部位の改良では、可変領域やヒンジ部分の長さを様々に変換するタイプや、マルチチェーンタイプに改変することで、抗原に対する親和性や特異性を高めるといった次世代型の CAR-T 技術の研究・開発が展開されている (Fig. 2-11-1)。



¹ Knock-out by using TALEN™

² Allogeneic CAR T cell targeting CD19+ malignancies

Fig. 2-11-1 Collectis が保有する CAR-T 技術の特徴 (受領資料より)

- 最も開発が進んでいるリード化合物 UCART19 は、慢性リンパ性白血病 (CLL)、及び急性リンパ性白血病 (ALL) での適応を目指して開発中されている初めての CAR-T 製剤である。CD19 発現細胞特異的に作用するよう改変されており、効果的に抗がん作用を発揮させることが可能である。マウスを用いた薬理学的データにおいて、その高い有効性が確認済みであり、2014 年 Q4 で GMP レベルでの生産、2015 年 Q3 での臨床試験入りが予定されている (Fig. 2-11-2)。

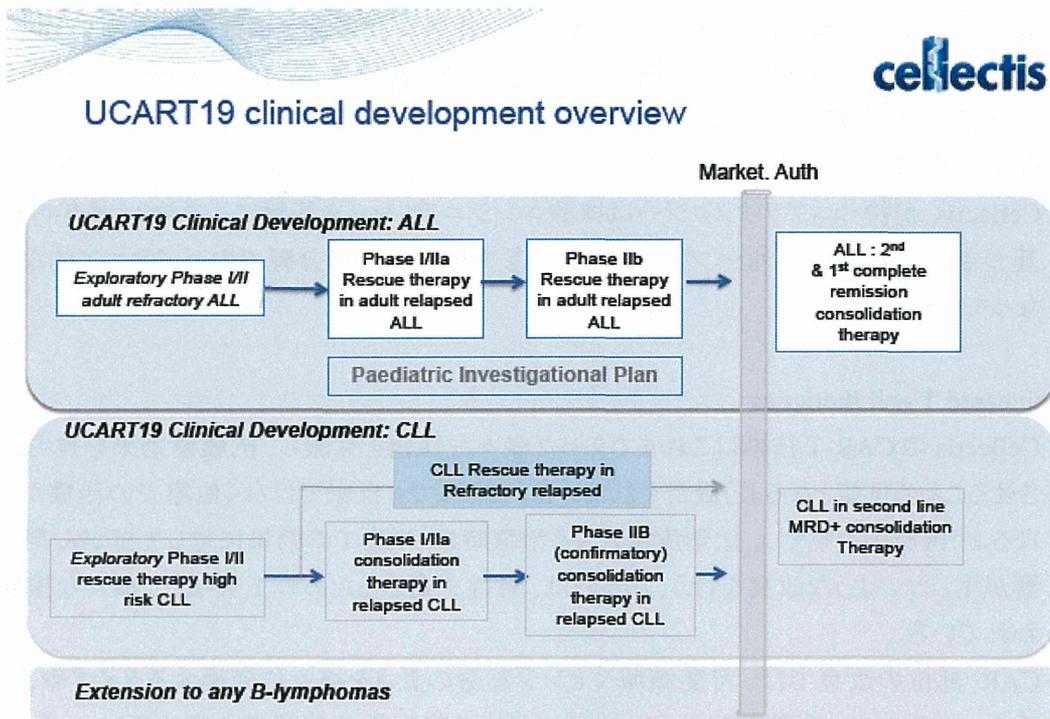


Fig. 2-11-2 UCART19 の臨床開発概要 (受領資料より)

- CAR-T の臨床応用に向けた治療プロトコールは最適化されており、1 人のドナーあたり 10^9 個の PBMC を単離、その後 CAR-T を導入することで、1,000 人分相当の治療用細胞の採取が可能となる。ドナーからの PBMC 採取から治療利用までには 20 日弱で実施可能であり、このサイクルを回すことで低コストでの治療が実現可能である (Fig. 2-11-3)。

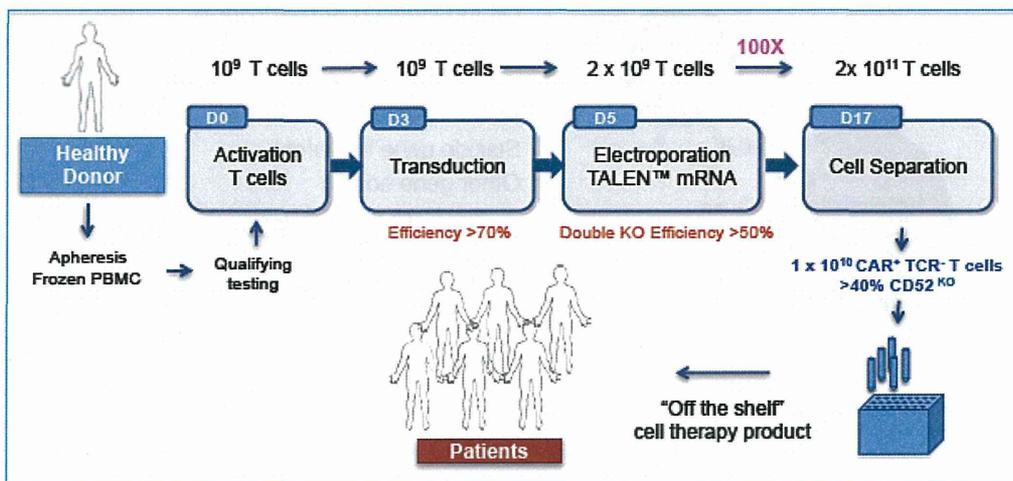


Fig. 2-11-3 CAR-T の調製プロトコール (受領資料より)