

企業主導の遺伝子治療の治験 —タカラバイオの経験から—

タカラバイオ プロジェクト推進部
木村 正伸

2015JSGT臨床試験トレーニングコース CO I 開示

発表責任者： 木村 正伸

発表者はタカラバイオ株式会社の社員です。

タカラバイオの関与する治験

- 企業主導治験

- TBI-0301

- TBI-1401(HF10)

- 腫瘍溶解ウイルス

- 米国:2試(1試験終了)

- 日本:1試験(進行中)

- 医師主導治験

- TBI-1201

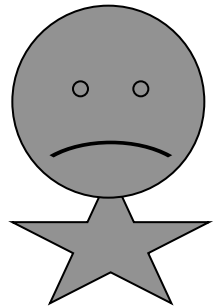
- MAGE-A4を発現している固形癌を対象としたTCR遺伝子療法

- TBI-1301

- NY-ESO-1を発現している固形癌を対象としたTCR遺伝子療法

TBI-0301

再発白血病に対するドナーリンパ球輸注療法 (Donor lymphocyte infusion; DLI)



造血器悪性
腫瘍患者



同種ドナーからの
同種造血幹細胞移植

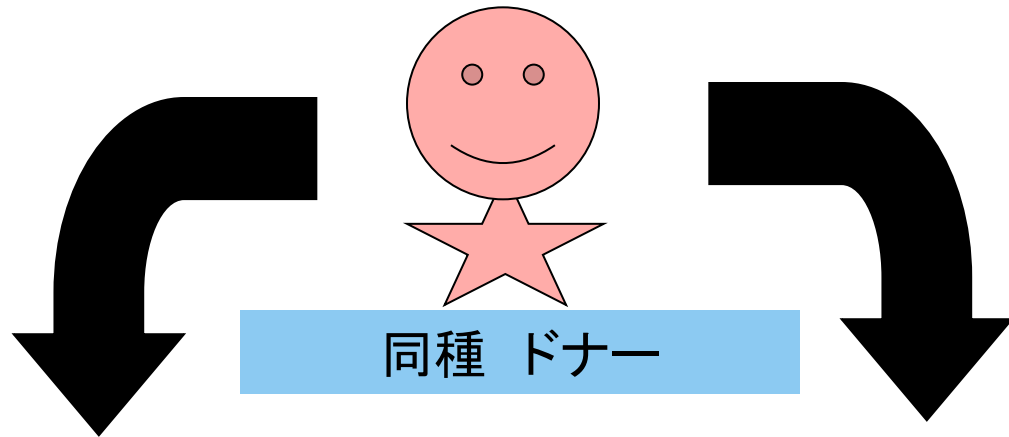


再発



DLI

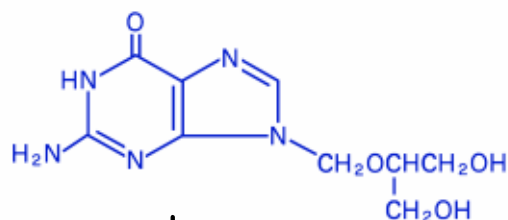
再発治癒・寛解導入
GVHD発症時沈静化



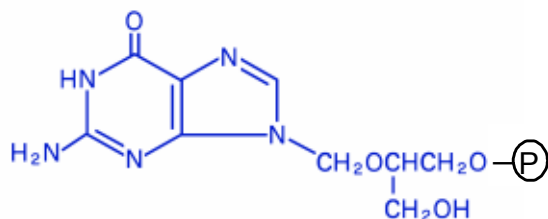
同種 ドナー

GCV/HSV-TK自殺システム

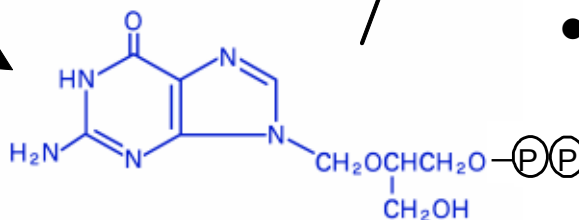
ガンシクロビル



HSV-TK

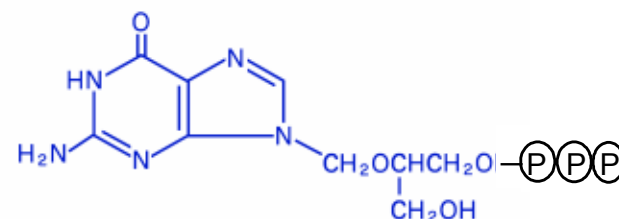


細胞内キナーゼ



細胞内キナーゼ

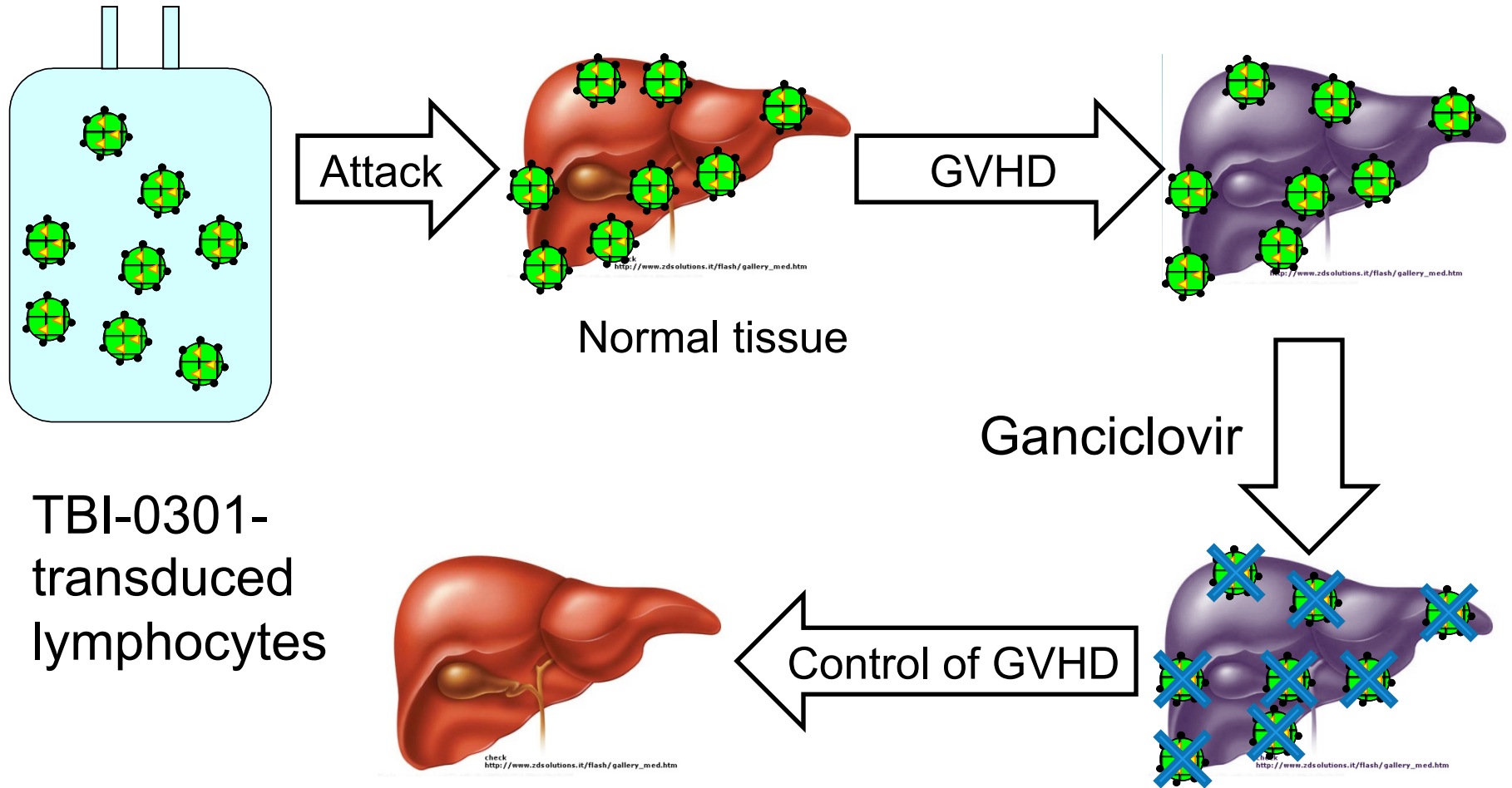
活性型ガンシクロビル



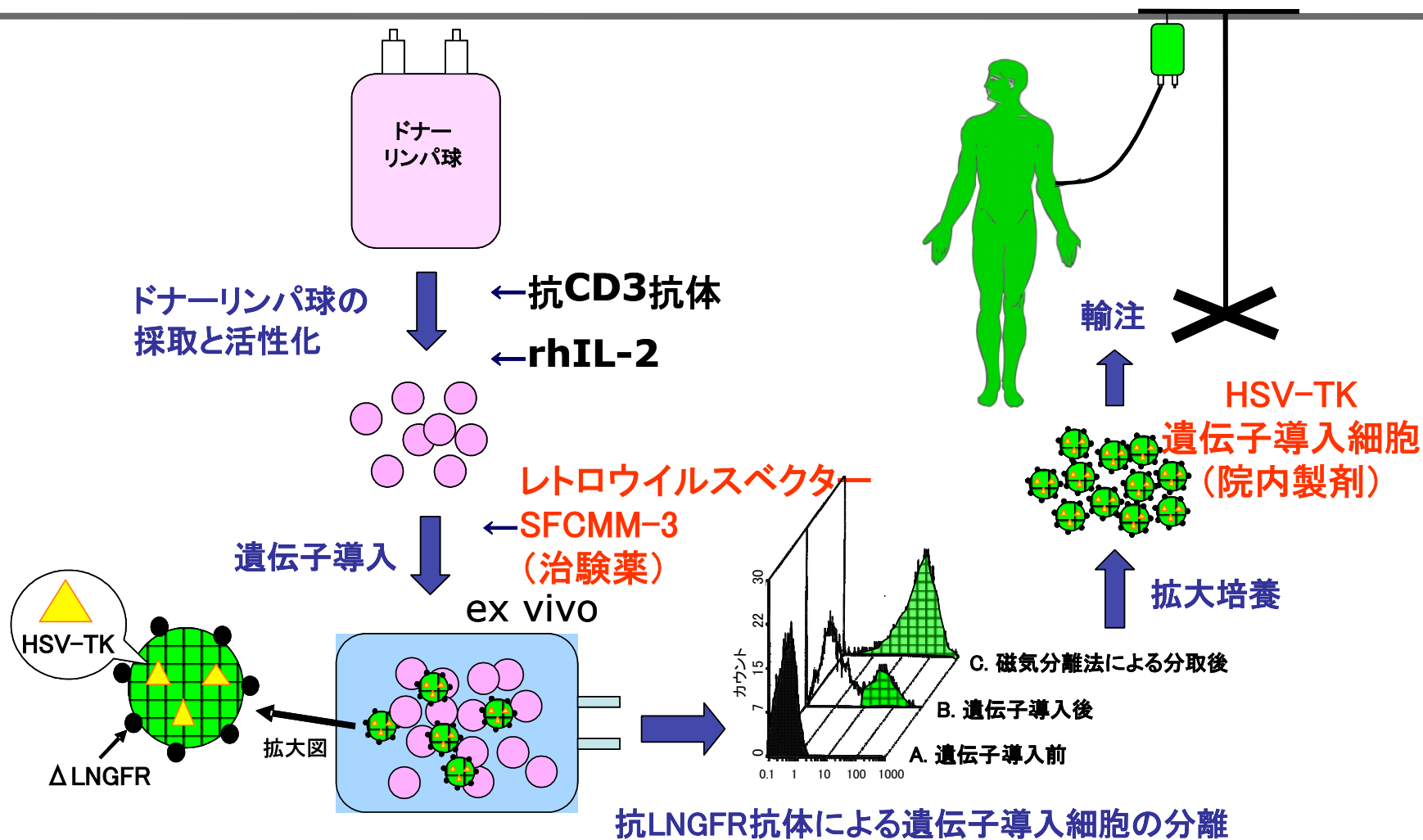
活性型ガンシクロビル

- 極めて強い細胞毒性
- DNA 合成阻害
- 細胞死を導く

Control of GVHD by HSV-TK/GCV suicide system



HSV-TK遺伝子導入リンパ球の調製



● : 活性化Tリンパ球

● : 遺伝子導入ドナーTリンパ球

TBI-0301確認申請の経過

2004	10.26	確認申請書提出
	12.28	照会事項(53項目)
2005	3.28	回答書提出
	12.27	回答書提出
2006	3.31	照会事項(25項目)
	4.25	回答書提出
	9.25	筑波大臨床研究の資料を提出
	10.11	改訂別紙概要提出
	12.27	照会事項(10項目)
2007	2.21	補足照会事項(6項目)
	3.20	回答書提出
	6.12	質問事項(以降、頻繁に照会・回答)
	7.2	PMDA専門協議
	9.5	生物由来技術部会
	10.3	薬事分科会
	10.11	指針適合確認の通知

TBI-1401 (HF10)

Overview

HF10 – A Broadly Active Novel Cancer Therapy

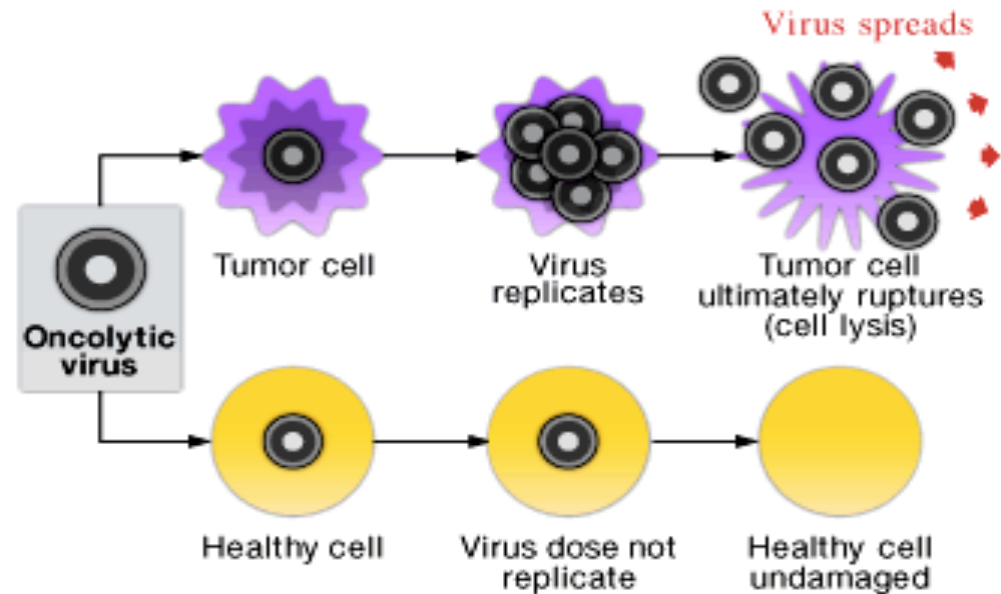
- Oncolytic virus for the treatment of solid tumors
- Spontaneous mutant strain of HSV-1 with attenuated virulence and lack of neuroinvasiveness
- Potent tumor killing ability *in vivo* and *in vitro*
- Also effective for non-injected lesions
- Acceptable safety and antitumor efficacy shown in completed and ongoing clinical studies in Japan, and in Phase 1 trial in US in patients with solid tumors (completed)
- Additive or synergistic efficacy in animal models in combination w/ immune-checkpoint inhibitors such as ipilimumab and nivolumab
- Phase 2 trial in patients with melanoma in combination with ipilimumab (ongoing)
- Issued US, JP and EP patent covers composition of matter and utility
- Licensed rights for the global development of HF10 from Nagoya University

Mode of Action

Two methods of tumor killing

- Local oncolytic tumor destruction
- Systemic anti-tumor immune response

(Activation of innate and/or adaptive anti-tumor immunity)



Oncolytic Cancer Therapy

Treatment for cancer, using replication-competent viruses with relative tumor selectivity

腫瘍溶解性ウイルスHF10 PMDAとの対面助言と開発の経緯

HF10

- 対象疾患：固形がん
- 名古屋大学で創製された自然発生型の腫瘍溶解性HSV
- 当初、日本での開発を目指していたが、米国での開発を先行。その後、米国データを活用し、国内開発に改めて着手

時期	国内	米国
2005/07/06	医薬品第 I 相試験開始前相談 対面助言	
2007/03/31		Original IND submission (Phase 1 trial)
2014/02/04	薬事戦略相談事前面談	
2014/04/30		IND amendment submission (Phase 2 trial)
2014/07/23	医薬品第 I 相試験開始前相談 事前面談	
2014/09/22	医薬品第 I 相試験開始前相談 対面助言	

機構相談での当局見解(事例紹介)(1)

1. 非臨床試験の種類と内容について

- 2005年7月対面助言：
 - PMDA: マウスを用いた安全性試験に加えて、サルでの毒性評価が必要
 - Sponsor: サルではHSVの感受性がほとんどないことが知られている旨、返答するも受け入れられず
- 2009年 ICH見解: 使用する動物種はウイルス感染に感受性があるものを選択する旨、明記
- 2014年9月対面助言：
 - PMDA: サルの毒性試験不要

2. 品質・原材料について

- 2014年7-9月事前面談・対面助言：
 - PMDA: HF10製造に使用する培地に使用されている材料の製造工程におけるウイルス不活化/除去工程・ウイルスクリアランス試験についてデータ・説明が必要
- 米国試験でも同製品を使用するもFDAからは問われず。生原基対応は日本特有

機構相談での当局見解(事例紹介)(2)

3. ウイルス排出検査について

- 2014年9月対面助言：
 - PMDA: ウイルス排出検査(血液・唾液・尿)の頻回実施が必要
 - Sponsor: 米国試験に比してより頻回に実施する計画とした

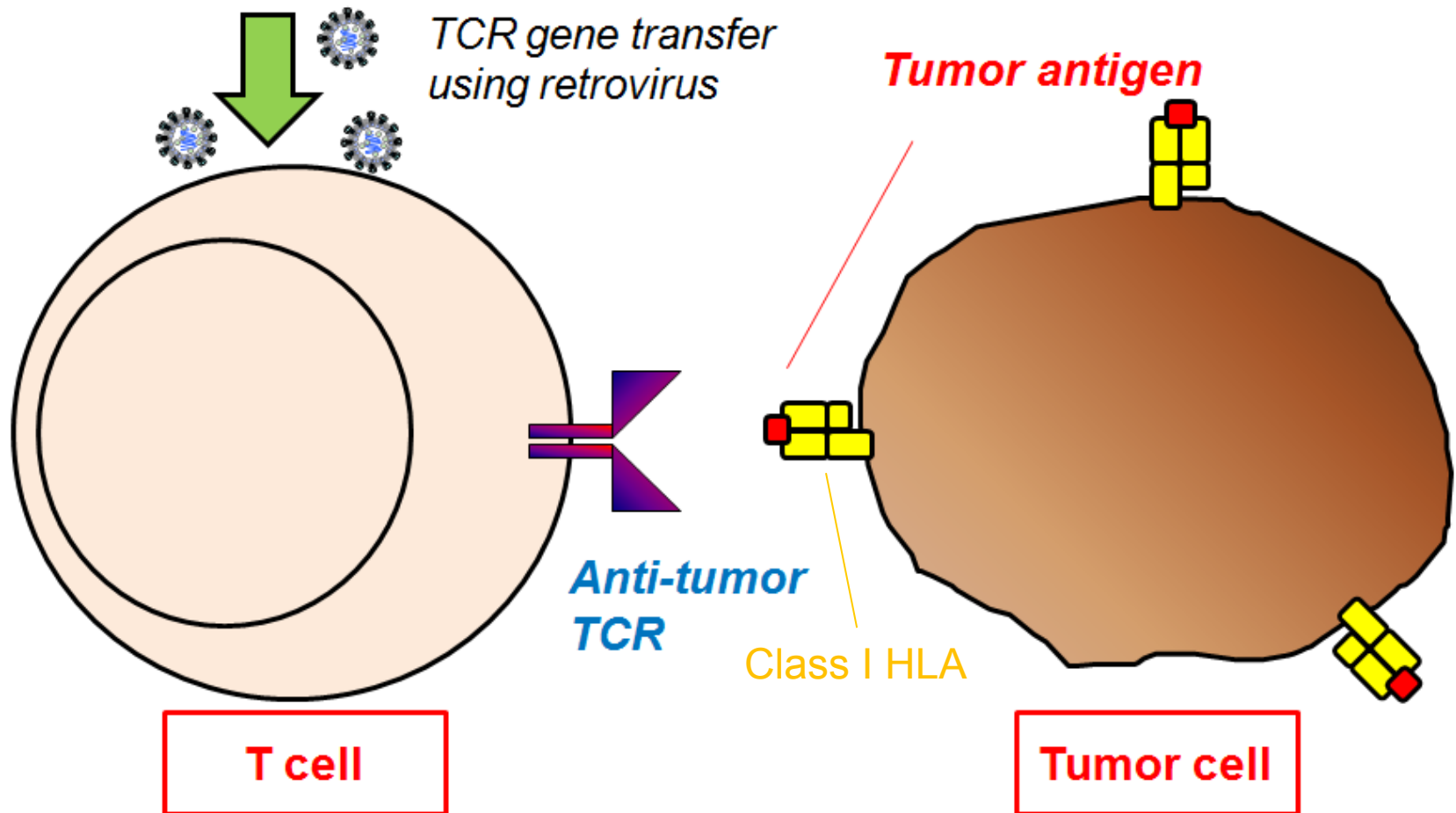
4. 被験者から第三者への感染を防止するための措置について

- 2014年9月対面助言：
 - PMDA: 第三者への感染を防止するために被験者をお願いすること(密接な接触を避ける、etc)の期間は2週間にすべき。またアメリカは外来で投与するが、最低1日の入院を義務付けた。
 - Sponsor: 米国では外来による投与も可としており、第三者への感染を防止するために被験者をお願いすることの期間は1週間だったので齟齬はあるが、2週間とすることにした。また投与に際しては最低1日入院することとした。

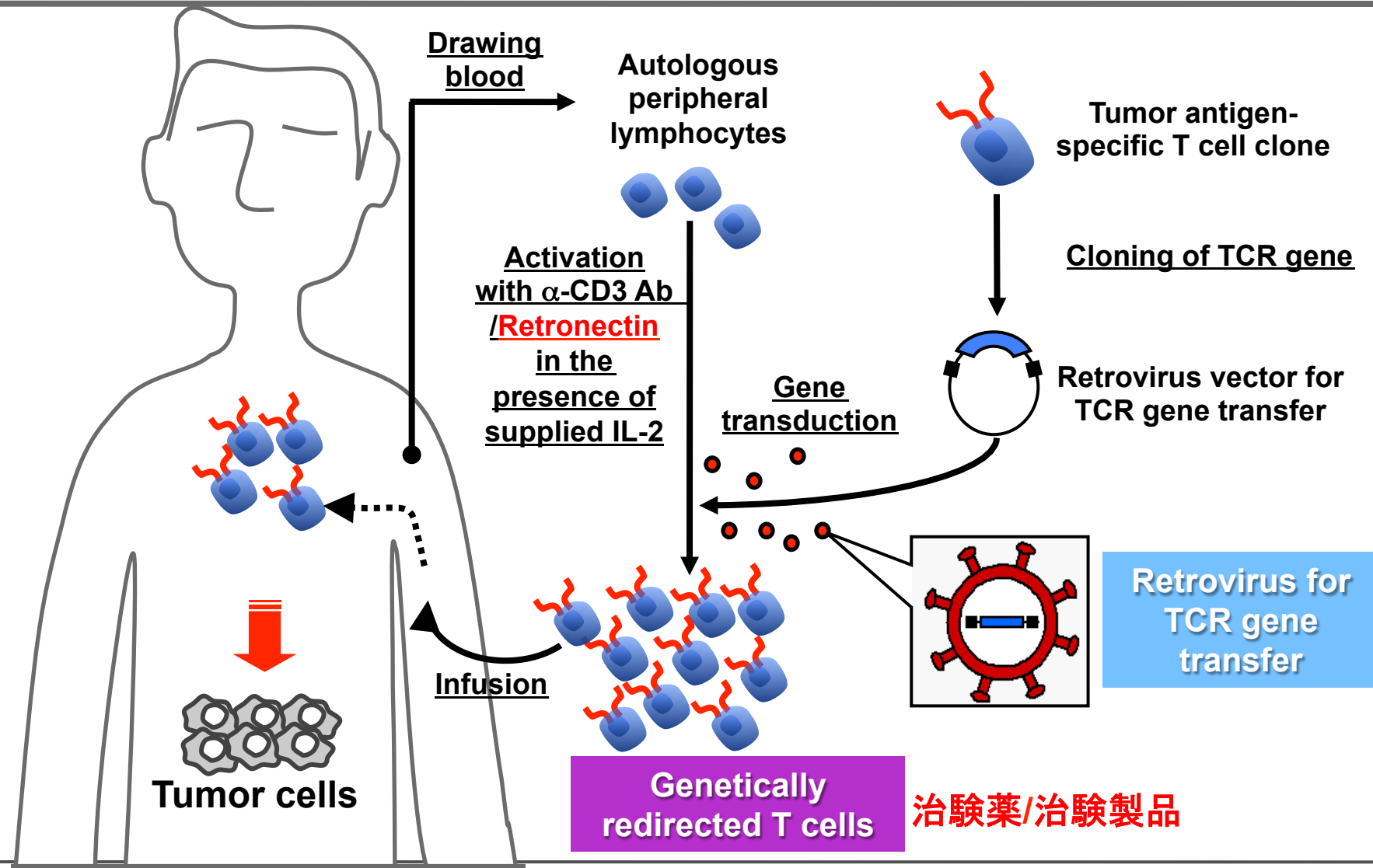
TBI-1201 & TBI-1301

Redirect T cells toward tumor

Redirect patient T cells by expressing clonotypic anti-tumor TCR genes with defined specificities and affinities.



TCR gene therapy



タカラバイオの報告書

- Engineered T Cell Therapy
 - FY 2013
再生医療等産業化促進事業
 - FY 2014
再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業
(固形癌、MAGE-A4 TCR遺伝子改変Tリンパ球)

FY 2013

再生医療等産業化促進事業

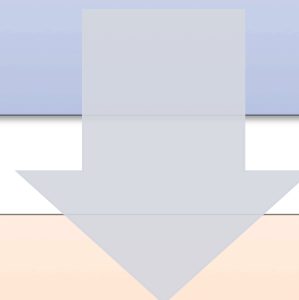
再生医療製品（2種類の遺伝子改変Tリンパ球）について治験開始に向けてPMDAとの対面助言を実施

- ① **MAGE-A4 TCR**遺伝子改変Tリンパ球（対象疾患：固形癌）
- ② **HSV-TK**遺伝子改変Tリンパ球（対象疾患：造血器悪性腫瘍）

実施日時	内容	導入遺伝子
平成22年3月24日	医薬品品質相談実施（受付番号P1684） 対面助言	MAGE-A4 TCR
平成23年3月23日	医薬品安全性相談実施（受付番号P2018） 対面助言	MAGE-A4 TCR
平成24年9月13日	第Ⅰ相開始前相談（受付番号P2632） 対面助言	HSV-TK
平成24年9月26日	遺伝子治療用医薬品確認申請	HSV-TK
平成25年2月6日	医薬品戦略相談（戦確P6） 対面助言	MAGE-A4 TCR
平成25年3月27日	医薬品戦略相談（戦確P7） 対面助言	HSV-TK
平成25年9月3日	医薬品戦略相談（戦確P6）2回目 対面助言	MAGE-A4 TCR
平成25年10月	医薬品戦略相談（治験プロトコール） 対面助言	MAGE-A4 TCR
平成25年度	医薬品戦略相談（治験薬GMP） 対面助言	HSV-TK

本事業の目的

当社の2つの再生医療製品の開発過程において、**治験実施から産業化への障壁となり得る事例**について評価手法を検討



検討した評価手法により、本邦で今後開発される**再生医療製品の実用化を促進**

本事業で検討・策定する評価手法

評価手法1

安全性・有効性に関して承認までに必要とされる試験項目の評価手法

評価手法2

原材料の変更に伴う同等性を証明するための評価手法

評価手法3

製造工程の変更に伴う同等性を証明するための評価手法

医薬品品質相談 (2010)

1. 治験届を提出する前の段階で患者由来の細胞を使用して試験製造をすることは倫理的に困難であるとの相談者側の見解を踏まえ、健常成人由来の細胞を用いて確認申請におけるデータを取得することはやむを得ない。
2. 工程内管理試験については、試験製造段階である状況を踏まえ、最終産物に限定せず、培養開始後から継時的にすべての工程について幅広くデータを収集することが適切である。
3. 特性解析については、品質特性について試験項目を限定せず多角的に情報収集することが必要である。
4. マイコプラズマ否定試験については、治験薬を速やかに投与する必要があることからPCR法の結果によって判断することはやむを得ないものの、DNA染色法又は培養法による試験を並行して実施する必要がある。

医薬品安全性相談 (2011)

1. 治験届を提出する前の段階で実施すべき、安全性及び有効性に関する非臨床試験の試験項目の妥当性を確認した。重度免疫不全マウスを用いる安全性試験について、病理組織学的評価の対象組織として脾臓などのほかリンパ球が可能性のある免疫系組織(骨髄、小腸等)を追加する必要がある。
2. 造腫瘍性評価として核型分析試験は治験届を提出する前の段階では必須ではないものの、培養工程において核形以上を有する細胞が有意に増加しないことを確認できる点で、工程評価として有用な手法の一つと考えられ、承認申請までの実施を検討すべき。

評価手法1：安全性・有効性に関して承認までに必要とされる試験項目の評価手法

(試験項目の例：安全性)

試験項目 (*in vitro*)

増殖性レトロウイルス (RCR) 試験

導入遺伝子コピー数試験

クローナリティ解析 (LAM-PCR)

長期培養後のクローナリティ解析 (LAM-PCR)

IL-2依存的増殖試験

免疫表現型試験

ベクターの完全性試験

siTCRベクターのオフターゲット効果検証

試験項目 (*in vivo*)

免疫不全マウス (NOGマウス) を用いた安全性比較試験

(試験項目の例：有効性)

試験項目 (*in vitro*)

テトラマー解析試験

導入遺伝子コピー数試験

ベクターの完全性試験

長期培養後のベクターの完全性試験

長期培養後のテトラマー解析試験

テトラマー結合細胞のIFN- γ 産生試験

細胞傷害活性試験

siRNAノックダウン効率試験

免疫表現型試験

試験項目 (*in vivo*)

免疫不全マウス (NOGマウス) を用いた抗腫瘍効果評価

(課題)

- PMDAとの対面助言において各試験項目の妥当性について議論を継続している
- 承認申請までに患者検体を用いた特性解析等の試験結果が必要

(本事業で実施する内容)

- 治験開始前、開始後にそれぞれ必要とされる試験項目(評価手法)をまとめる
- 設定した試験項目、規格等の妥当性の評価

評価手法2：原材料の変更に伴う同等性を証明するための評価手法

—生物由来原料変更のケース—

Question

原材料組織やウシ胎仔血清を含め、製品の製造には種々の生物由来原料を用いる必要がある。



生物由来原料を用いる場合、どのようなことに留意すべき？



(課題)

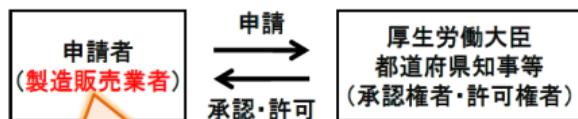
再生医療製品の製造に使用される培地、原料の多くが海外製品であり、生物由来原料基準への適合性に関して、製造元からの情報の入手、継続的な追跡が困難である場合が多い。承認までに当該原料の切り替え

(本事業で実施する内容)

- 当該原料の切り替えのために必要となる試験、評価方法の検討
- 自社GMP製造品への切り替え（例：抗CD3抗体）
→ MF登録を目指す

原材料に関する情報入手の必要性

医薬品・医療機器を上市するためには...

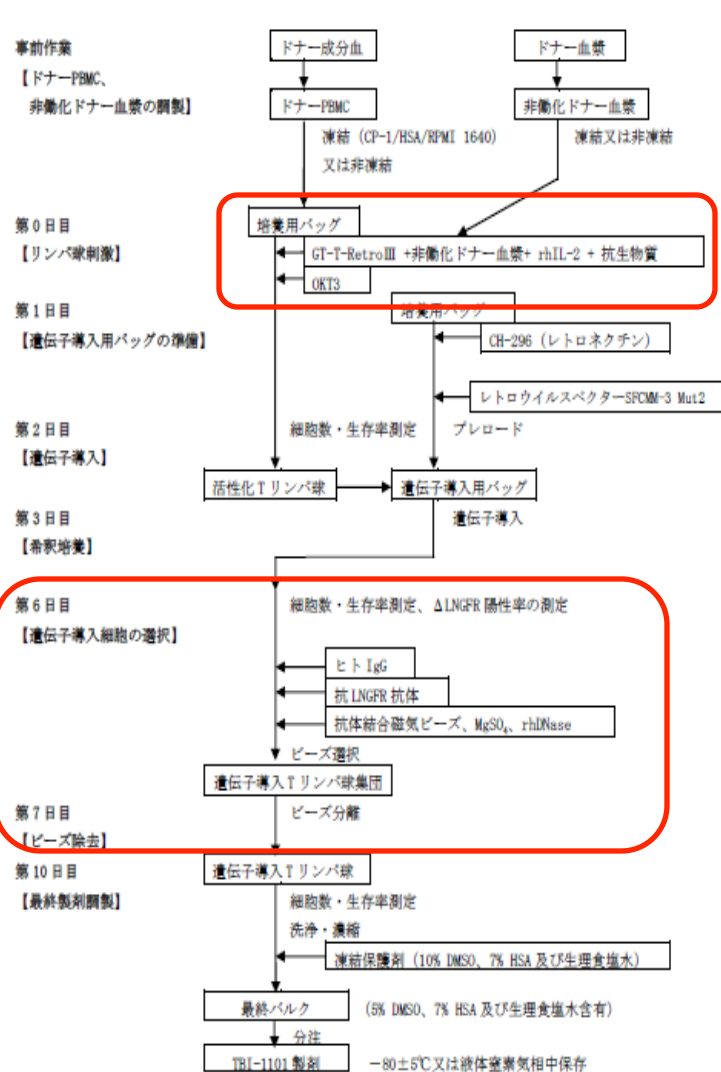


最終製品の品質保証・安全確保に関する一切の責任を負うもの。

原材料の生物由来原料基準への適合性についても確認！

評価手法2：原材料の変更に伴う同等性を証明するための評価手法

—重要原材料のケース—



(課題)

HSV-TK遺伝子改変Tリンパ球の製造工程のうち、遺伝子導入細胞の選択に使用されるビーズの供給は海外メーカーに依存している。

Tリンパ球の製造に使用されるサイトカイン類の多くは供給を海外メーカーに依存している。

(本事業で実施する内容)

当該原材料変更・精製方法変更のために必要となる試験、評価方法の検討

国産の原材料への変更検討

医薬品戦略相談(品質及び安全性) (2013)

1. 生物由来原材料に関して、治験届提出までに生物由来原料基準への適合性を説明し、根拠となる情報を提出するように指示があった。説明できない原材料を用いて開発を進める場合には、遅くとも承認申請までには生物由来原料基準に適合した原材料への切替を行うように指示があった。

評価手法3：製造工程の変更に伴う同等性を証明するための評価手法-1

(課題)

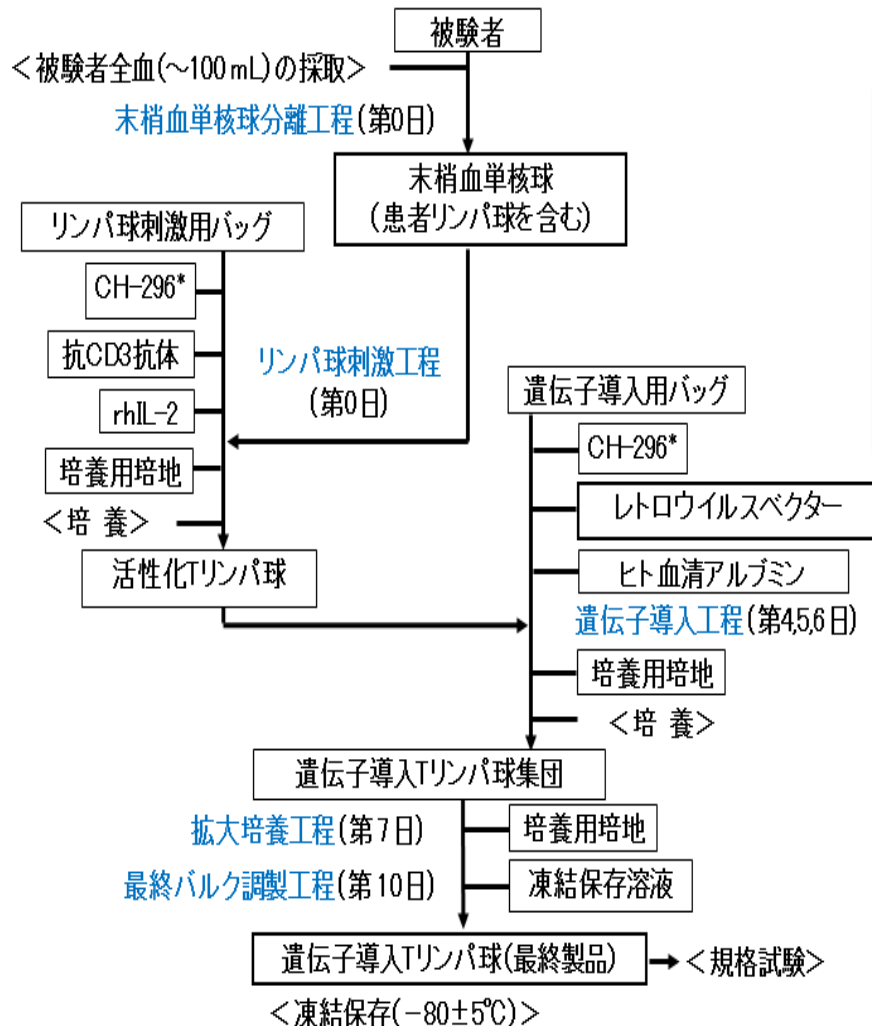
遺伝子改変Tリンパ球の製造方法
(遺伝子導入法・培養法)は日進月歩
の技術進化に伴い、改良が続けられ
ている。

(本事業で実施する内容)

製造工程の継続的な改良



製造工程改良後の製品の
同等性の評価方法の検証



治験のデザインの際の留意点

- 留意点
 - 基本的には通常の臨床試験の考え方と同じ
 - 臨床研究のデータ、海外データを最大限に活用
 - 初回投与量の根拠
 - 安全性プロファイルの推定
 - 有害事象発生時の対策
 - PMDAとの相談の活用
- 課題
 - 欧米のExpanded P1 programに対し、日本ではどう対処するか？

総括

- タカラバイオはPMDAによる助言を最大限活用しており、助言は有益かつ有用と考えている。
- 体制・規制は改善されているが、まだ若干困難な項目がある
 - 生物由来原料基準
- タカラバイオの経験は経済産業省のwebを通じて公開されている（される）。

that's
GOOD
science!™

TaKaRa