

**NPO健康医療開発機構シリーズ**  
**「がん免疫療法のタベ」**  
**第3回「今後の開発推進のために」**

**アカデミアと企業の連携**  
**～免疫療法を例に～**

**MSD株式会社**  
**オンコロジーサイエンスユニット**  
**地主 将久**

本講演の内容は一個人としての見解であり、企業を代表したものではありません。

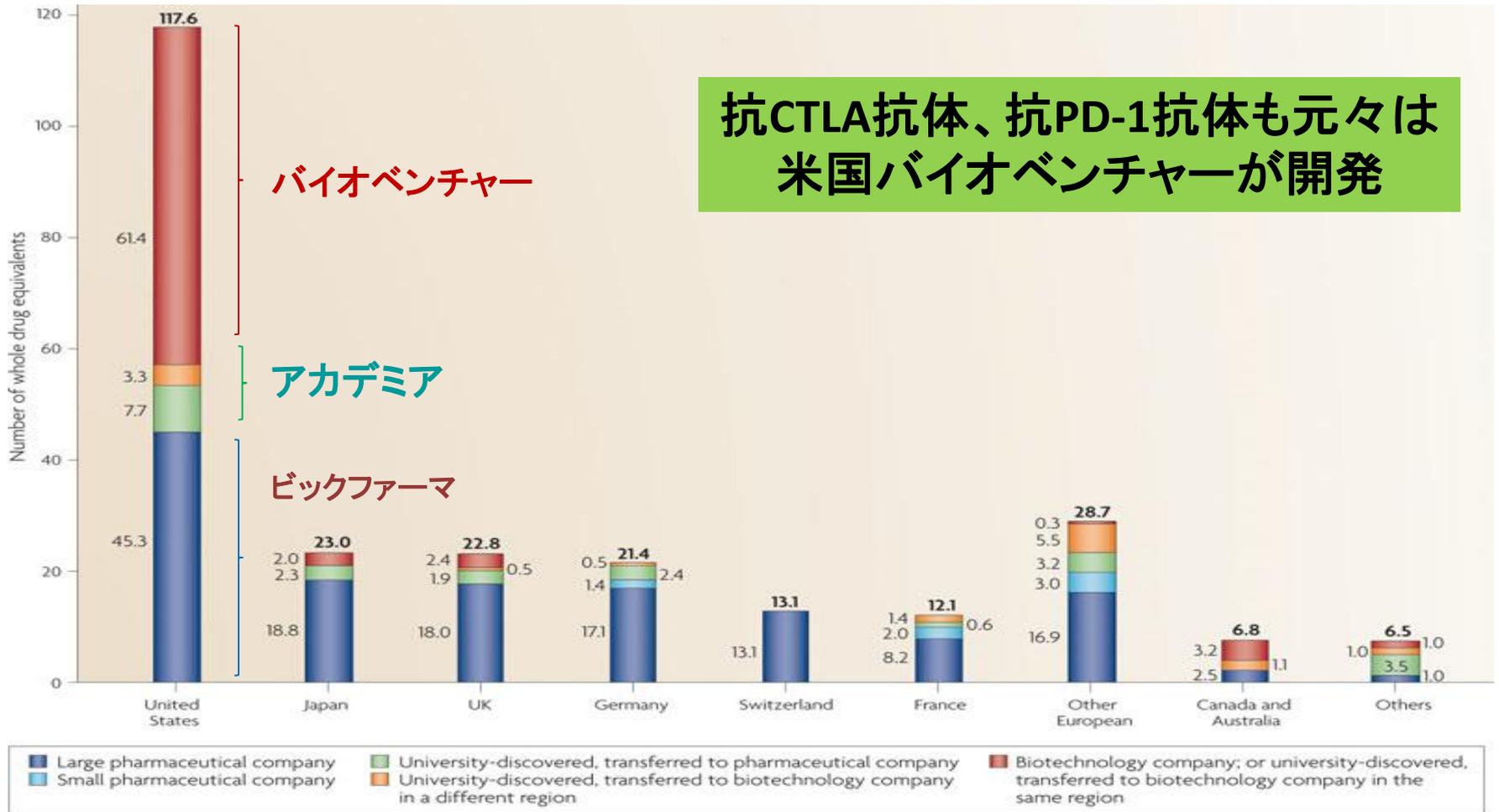


# Part1.

## 産学連携に関わる日米間の相異



# 米国での開発シーズの多くは バイオベンチャーからの導入



# シース開発の現状

## ～日本と米国のバイオベンチャーをめぐる状況～

- 米国: 1500社 >> 日本: 450社
- 事業規模が異なる(米国 >> 日本)
- 事業モデルが異なる(資金環境の相異・・・)

米国: ・高リスク分野に参入

・多額の研究費投資を介して新薬開発

日本: ・低リスク(斬新な発想の新薬が少ない、後追い)

・研究サービス・委託などの事業がメイン

・そもそも文化が異なる？

=日本では「一攫千金」型のビジネスはなじまない？

# 企業とアカデミアの共同研究のかたち

アカデミア施設との共同研究は様々な形態がある：

1. 企業スポンサーの研究インフラをアカデミア内につくる
2. 企業内研究所にアカデミア・ラボを置いて研究していただく
3. 医師主導研究のサポートを行う  
(Grant, Drug-supply, Technology受託など)
4. アカデミアの研究インフラの枠組みに企業が参画する  
(SCRUM-Japan, etc.)

## 企業スポンサーの研究インフラをアカデミア内につくる

### Merck and MD Anderson announce immunology research collaboration in solid tumors

---

Clinical trials to evaluate Merck's KEYTRUDA® (pembrolizumab) in combination with other medicines and treatments across multiple tumor types

 Like

5

 Tweet

44

---

*MD Anderson News Release 08/13/2015*

Merck and [The University of Texas MD Anderson Cancer Center](#) announced a strategic clinical research collaboration to evaluate Merck's anti-PD-1 therapy, KEYTRUDA® (pembrolizumab), in combination with other treatments, such as chemotherapy, radiation therapy and/or novel anti-tumor medicines.

Under the terms of the agreement, collaborative studies will be conducted in the following tumor types over the three year period of the collaboration: gastroesophageal adenocarcinoma, pancreatic adenocarcinoma, and hepatocellular carcinoma. The first studies are scheduled to start enrolling later this year.

The agreement aims to define what combination modalities will work best with KEYTRUDA in these types of tumors by exploring promising new alternatives. The studies will be conducted in parallel, in order to determine optimal regimens in the most efficient manner possible. All studies will feature state-of-the-art monitoring protocols and built-in flexibility to take advantage of the very latest information available.

# 企業内研究所にアカデミア・ラボを設置する

• ニュース

2015.04.17

## ■ CiRAと武田薬品のiPS細胞研究に関する10年間の共同研究契約締結について

京都大学iPS細胞研究所（所在地：京都市左京区、以下「CiRA」（サイラ））と武田薬品工業株式会社（本社：大阪市中央区、以下「武田薬品」）は、このたび、心不全、糖尿病、神経疾患などにおけるiPS細胞技術の臨床応用に向けた共同研究の実施に関する契約を締結しましたのでお知らせします。T-CiRA（Takeda-CiRA Joint Program for iPS Cell Applications）と称する本提携により、iPS細胞技術を用いた創薬研究や細胞治療に関する複数の研究プロジェクトが実施されることとなります。iPS細胞の発見者で、ノーベル賞受賞者である山中伸弥CiRA所長が研究全体を指揮し、武田薬品は長期にわたる研究費用の提供と研究の運営に対する助言を行い、藤沢市に所在する湘南研究所内の研究設備を提供します。

iPS細胞技術は医療の未来に画期的な変革をもたらす可能性があり、その応用は創薬研究、細胞治療、薬物安全性評価など多岐にわたります。CiRAと武田薬品は10年間にわたり、CiRAが主導する研究プログラムを共同で実施することになります。本提携は、莫大な時間と労力を要するiPS細胞技術の研究と臨床応用に大きく貢献するものと期待されています。

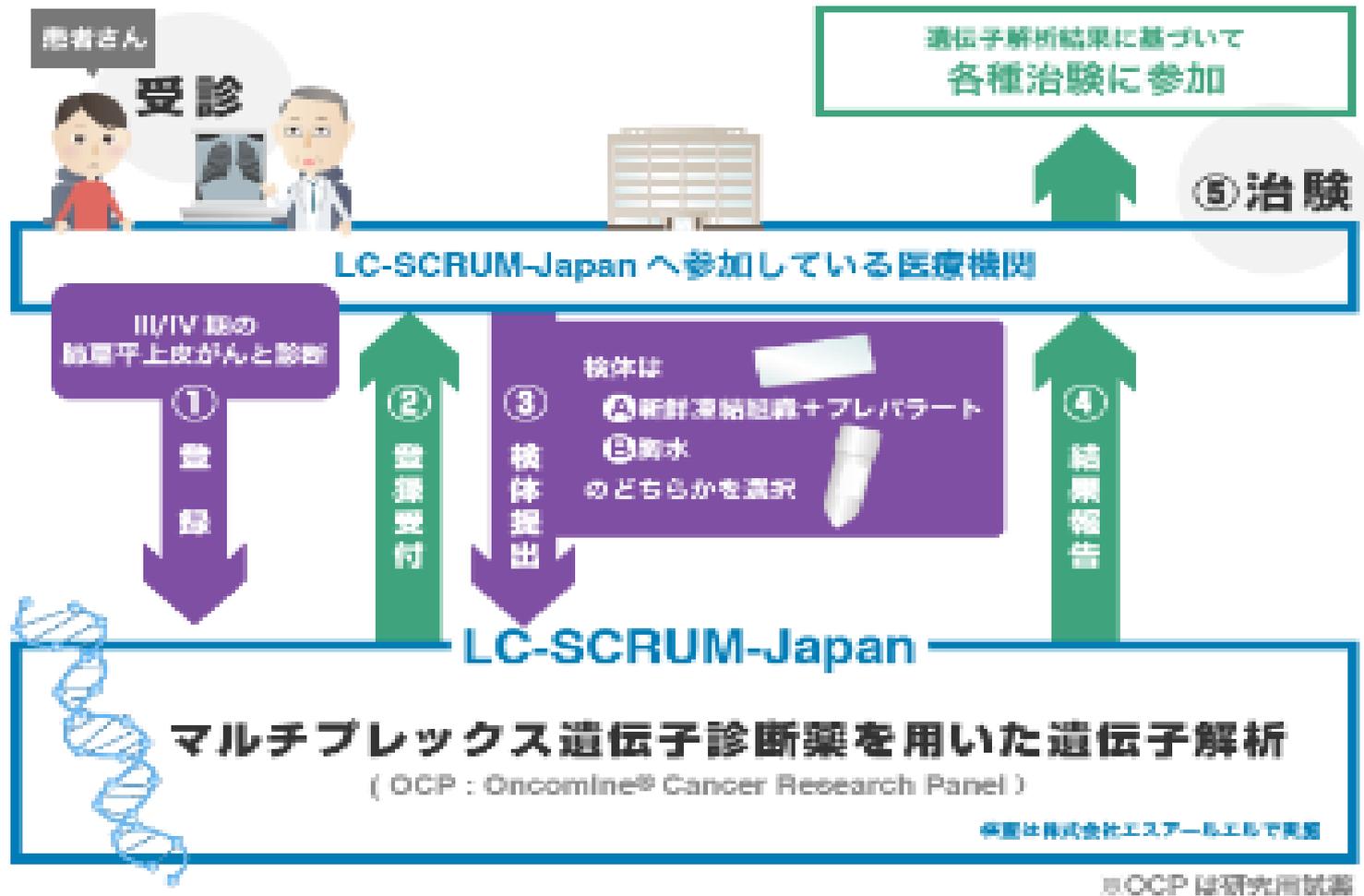
CiRA所長の山中伸弥は、「日本を代表する製薬企業の武田薬品工業株式会社と10年にわたる共同研究契約が締結できたことは、iPS細胞技術を用いた医療応用を実現する上で大きな力になります。武田薬品のご協力に心から感謝申し上げます。この提携を通して、多くの方々に関わる病気のみならず、稀少疾患など、さまざまな疾患の治療法開発に貢献してまいります」と述べています。

京都大学iPS研究所・プレスリリース

<https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/pressrelease/news/150417-101740.html>

# アカデミアの研究インフラの枠組みに企業が参画

## SCRUM-Japan Project



# 医師主導研究のサポート

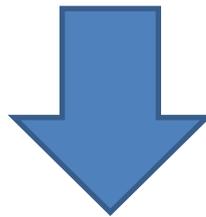
- ・採択率が低い

（企業によっては厳正なReview systemと審査方式）

- ・高額なBudget supportを得にくくなった

- ・臨床研究に関する環境の変化

（法制改定、臨床試験中核病院の選定など）



**最低限の質を担保した医師主導臨床研究が可能な  
アカデミア施設は限定的**

# Merckで取り組んでいる医師主導試験



## Merck Investigator Studies Program (MISP)

### Mission Statement

To advance science and improve patient care by supporting, through the provision of drug/vaccine and/or total/partial funding, high-quality research that is initiated, designed, implemented and sponsored by external investigators. Results will be generated and properly disseminated in peer-reviewed publications.

### Merck Investigator Studies Program

The Merck Investigator Studies Program is open to all academic and community-based physicians and researchers worldwide who are interested in conducting their own research. This program consists of committees of medical and scientific staff from different therapeutic areas who meet regularly to review Merck investigator study proposals. Support is provided based on the scientific merit of the proposal as well as whether it is in alignment with the published areas of interest. Information related to areas of interest and requirements for submission can be found by clicking on the appropriate link for your therapeutic area.

Submission of a proposal does not imply or guarantee approval. All proposals will be reviewed based on research merit criteria. Financial and/or product support is contingent upon full execution by both parties of the research agreement.

[Need EngageZone Help](#)

[Access Help](#)

[How To Contact Help](#)

[Languages & Hours Of Support](#)

- ・オンコロジー領域での申請数：2500件/2015
- ・採択率は32%
- ・審査方式：NIH方式(2名の社内査読者によるtwo-step evaluation)を採用  
=客観性、公平性を担保

# 「臨床試験に関する倫理指針」の見直し

一連の研究不正事象に対応するため、新たな規定を整備

⇒「ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針」としてH27.4より試行

- ・研究者の責務の明確化
- ・IRBに関する規定の見直し
- ・インフォームド・コンセントに関する規定の見直し
- ・利益相反の厳密な管理
- ・**モニタリング・監査の必須化(=高額なコスト！)**

# ARO (Academic Research Organization) 機能を併せ持つ臨床 研究中核病院の整備

(課題)

- ・初めてヒトに投与する治験では、国内で企業が安心して臨床試験を実施できる施設が少ない (例えば緊急時対応、専門的アドバイス、マネジメントが脆弱)
- ・海外とくらべて病院の規模が小さいため、臨床試験実施が分散化して非効率(症例数を集めるため、多くの病院との契約が必要等)
- ・難病等の治験や質の高い臨床研究を国内で実施できる施設が少ない。

(取組)

- ・専門性と臨床試験の効率化に必要な機能を集約した臨床研究中核病院等のコアセンターを設置
- ・コアセンターを核に複数の病院をネットワーク化し、バーチャルな大規模病院を形成。
- ・ワンストップサービス機能を作る(企業側は複数病院での治験が1つの窓口)。
- ・難病等の治験や質の高い臨床研究を積極的に実施。



今後の医師主導治験は、ARO機能がなければ無理？

＝試験申請者(施設)を企業サイドも客観的に評価していることにご留意をお願いします

内閣府HP (6.13.2012)

<http://www8.cao.go.jp/cstp/project/compe/haihu02/siryu3-2.pdf#page=3>

## Part 2.

# 産学共同研究で解決すべき課題 ～免疫チェックポイント阻害剤を例に～

- ・バイオマーカー研究
- ・臨床的課題に対する対処

## PD-L1:

### PD-1/PD-L1阻害剤の治療効果の予測因子としての課題

#### 1. PD-L1 発現は癌腫・サブセットにより異なる可能性

=腫瘍の免疫原性が異なる？

#### 2. PD-L1は発現ダイナミズムを有する分子である

- ・治療前 vs 治療後、特定の全治療による影響
- ・原発巣 vs 転移巣

#### 3. PD-1発現細胞との関係

- ・PD-1陽性T細胞による疲弊は可逆的? 不可逆的?  
=古いTILか新鮮なTILか、で影響をうける？

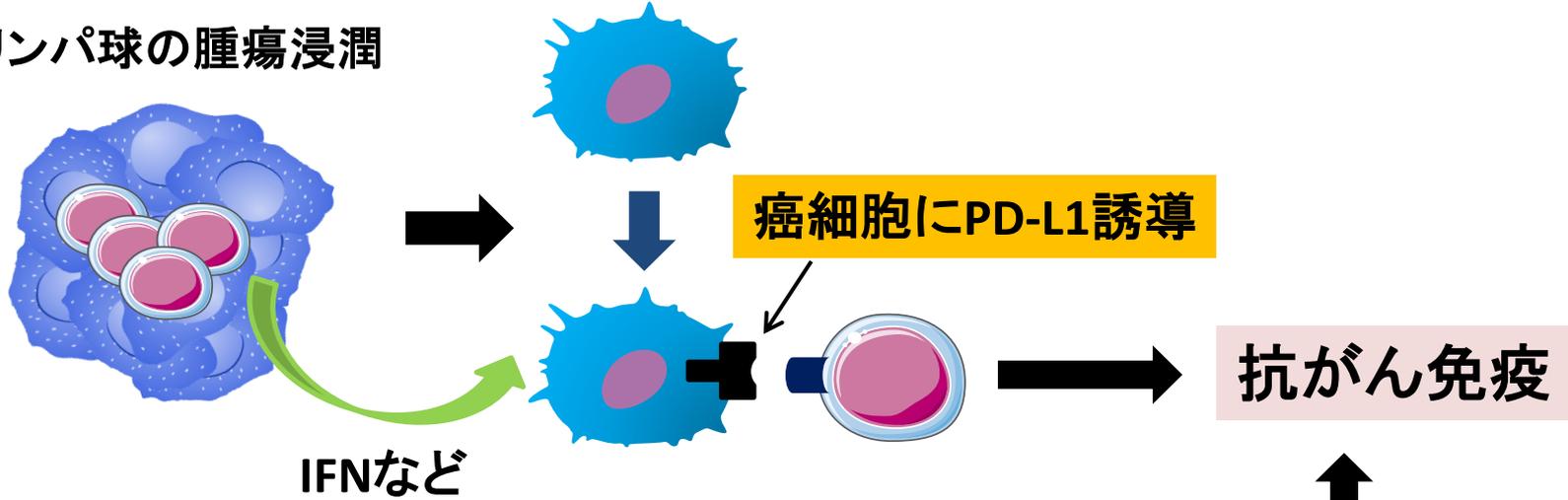
これらすべてを解決するのは、企業のみでは困難

=基礎-臨床一体となったアカデミアからのサポートが必要

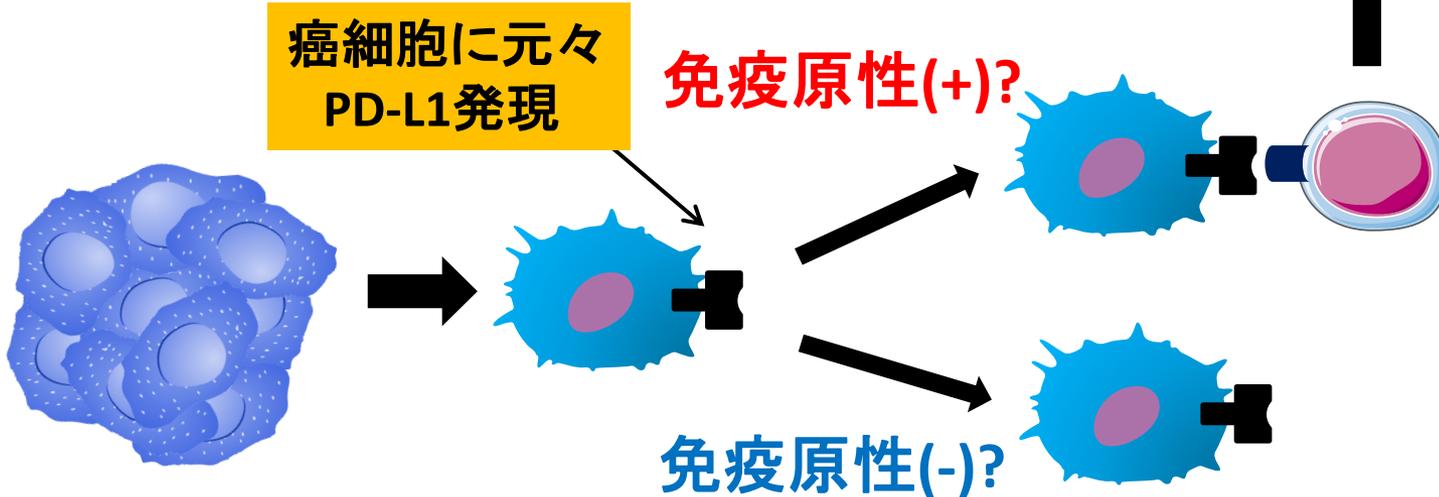
# PD-L1発現誘導：免疫細胞かがん細胞か？

## 免疫学的PD-L1誘導 (Adaptive immune resistance)

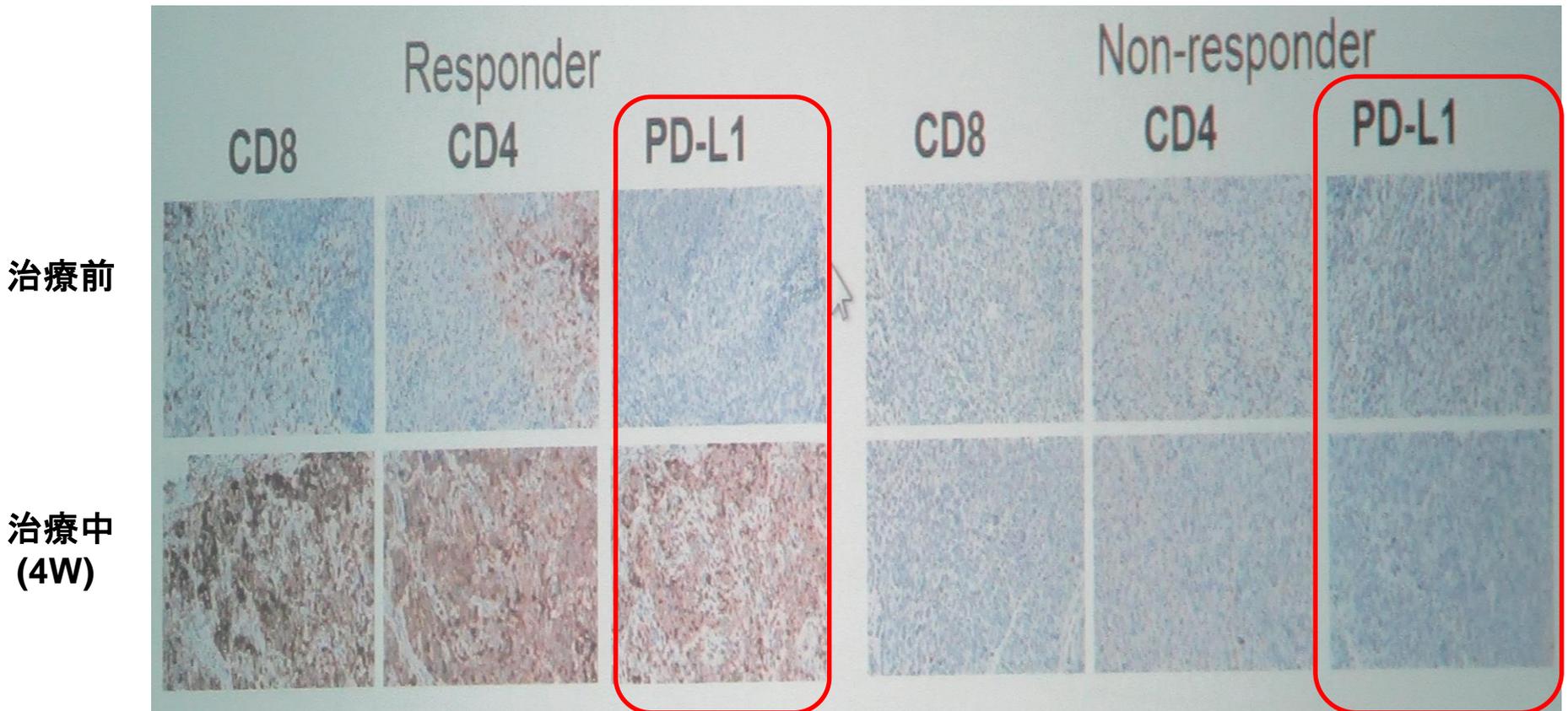
Tリンパ球の腫瘍浸潤



## 内因的PD-L1発現 (Intrinsic PD-L1 expression)

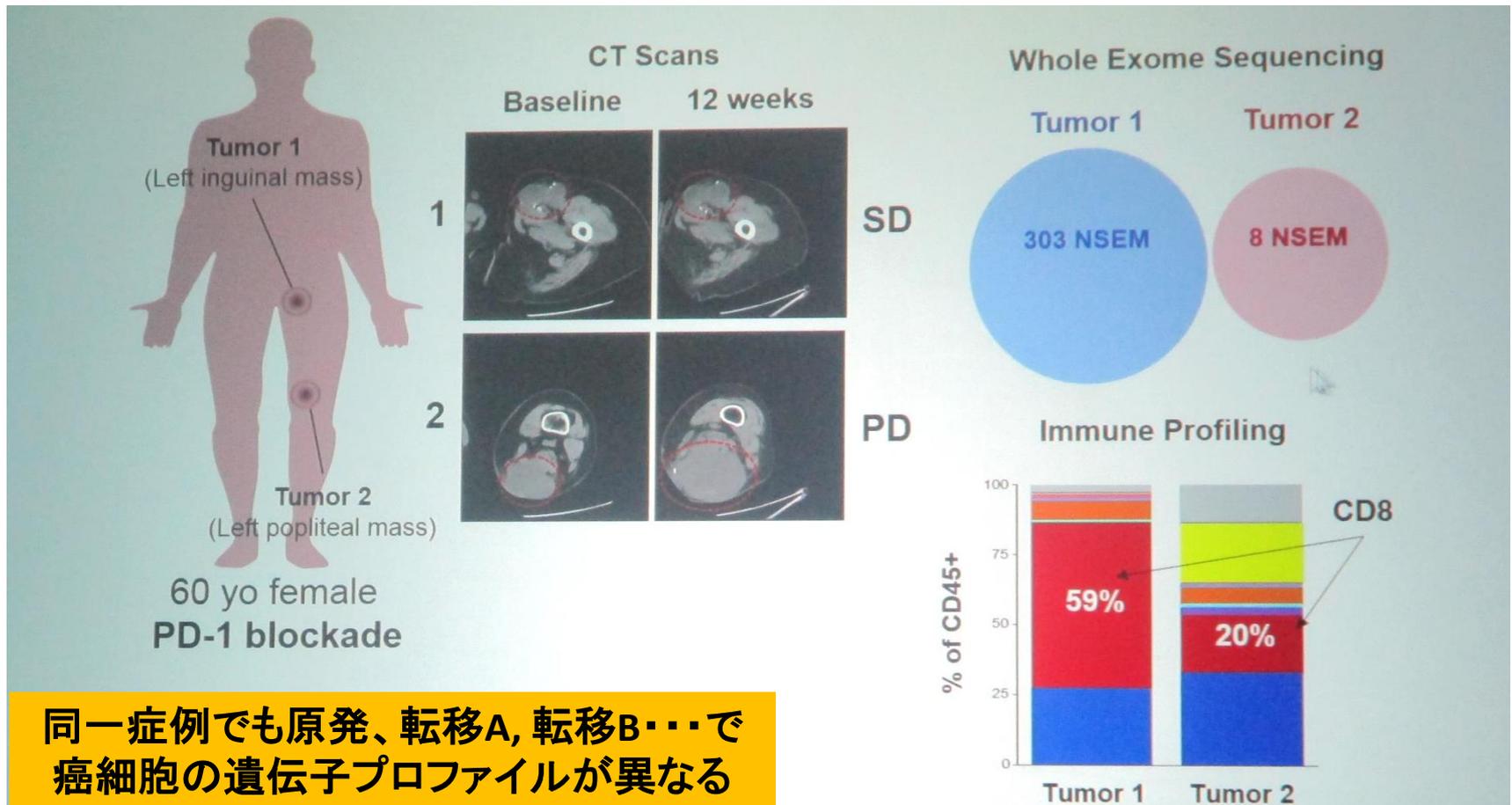


# 抗PD-1抗体の治療前後のPD-L1発現変化は 治療効果予測の鋭敏なマーカー？



でも多くの固形がんでは、腫瘍組織の再生検は困難・・・

# 同一患者でも、転移巣ごとの体細胞変異量のちがいが CD8+T細胞浸潤やPD-L1発現を規定する？



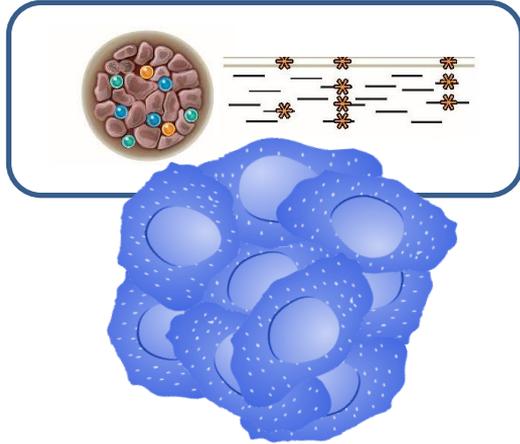
同一症例でも原発、転移A, 転移B...で  
癌細胞の遺伝子プロファイルが異なる



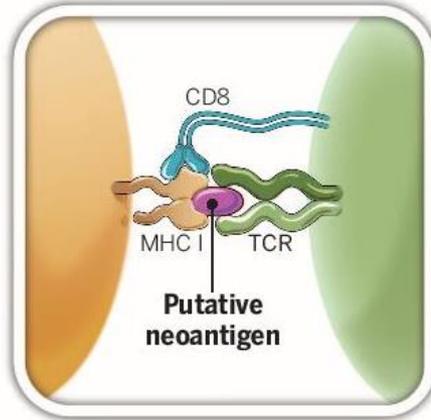
同一症例でも腫瘍部位により、免疫活性  
=PD-1/PD-L1阻害剤の効果は異なる？

# PD-1 pathway addiction

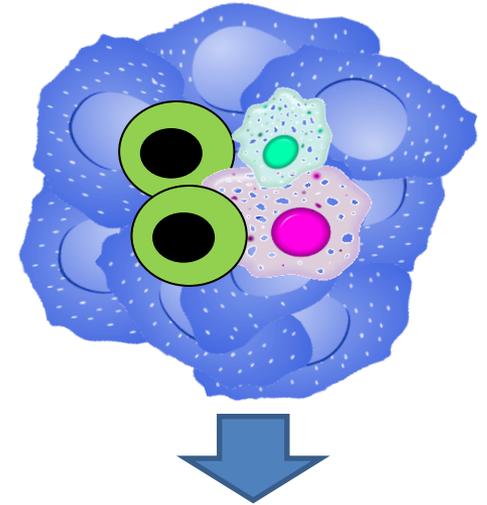
① 高い癌体細胞変異



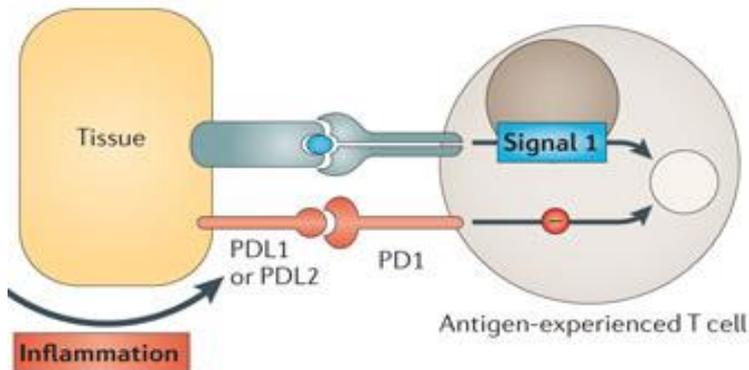
② ネオエピトープ  
特異的T細胞の生成



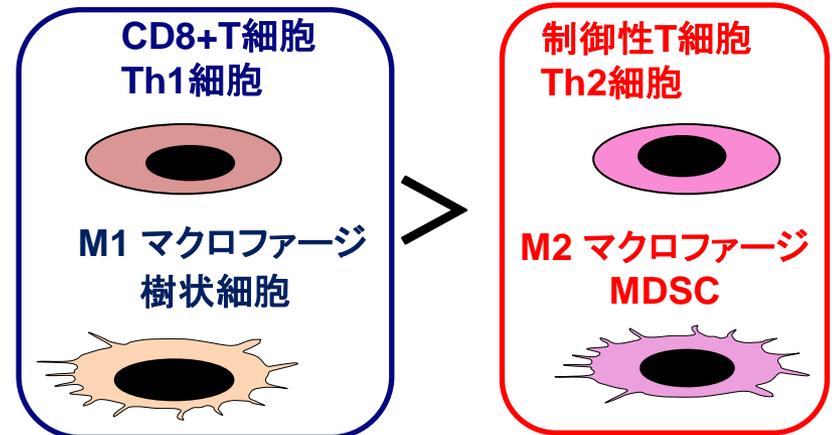
③ 免疫細胞の腫瘍浸潤



⑤ PD-1 pathwayによる免疫抑制



④ 抗がんTILレパートリー



# 産学共同研究で解決すべき課題 ～免疫チェックポイント阻害剤を例に～

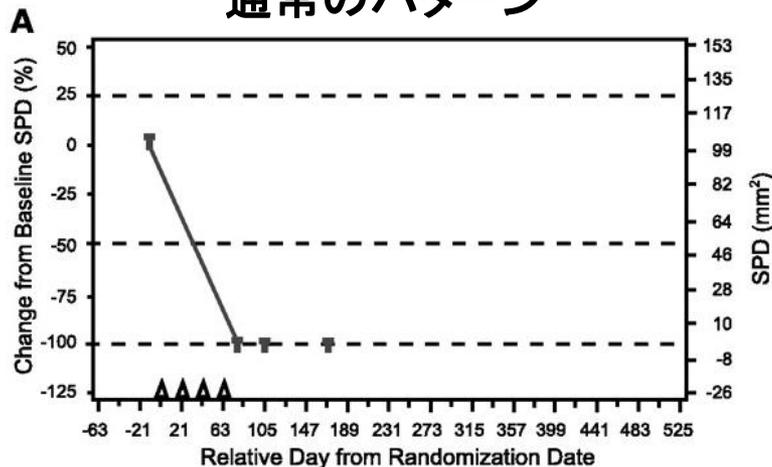
- ・バイオマーカー研究
- ・臨床的課題に対する対処

# 免疫チェックポイント阻害剤治療 における臨床的課題

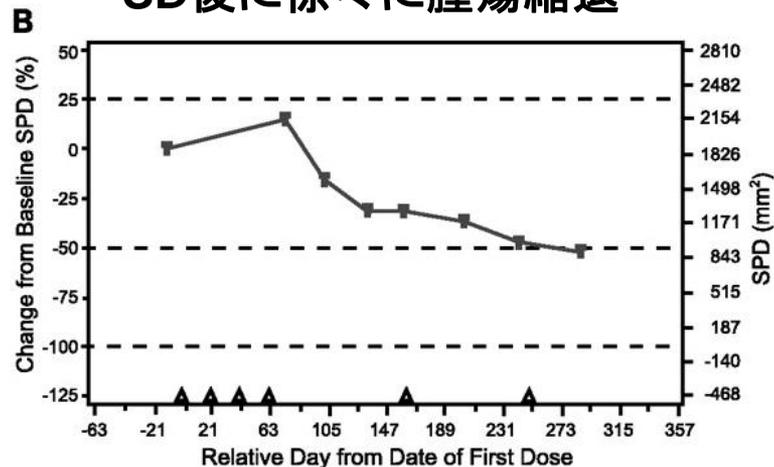
- 免疫学的応答機構 (Immune-related response)
- 免疫学的有害事象 (Immune-related adverse event)
- 投与期間の問題 (奏功者にどの程度継続するのか?)

# 免疫チェックポイント阻害剤で認めるResponse pattern

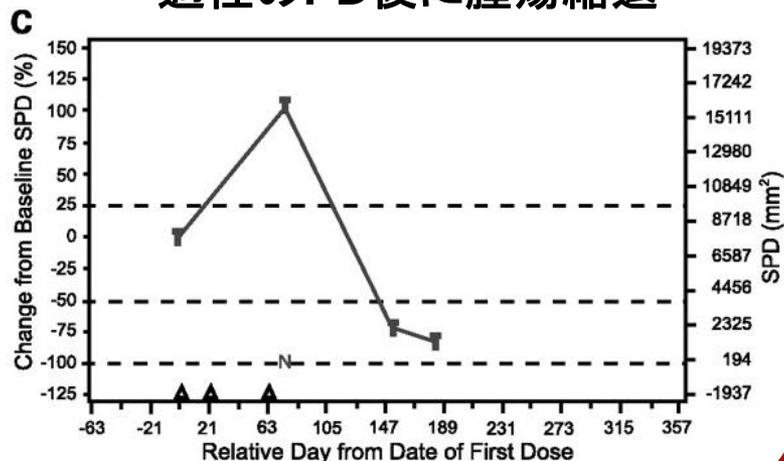
## 通常のパターン



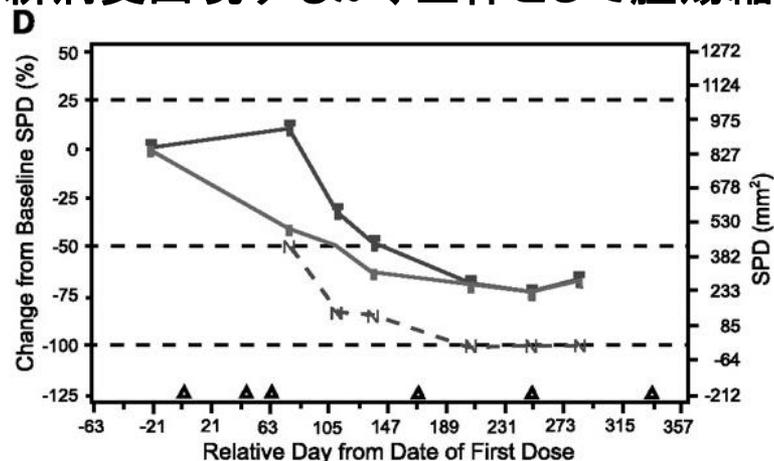
## SD後に徐々に腫瘍縮退



## 一過性のPD後に腫瘍縮退



## 新病変出現するが、全体として腫瘍縮退



Jedd D. Wolchok et al. Clin Cancer Res 2009;15:7412-7420

# 免疫チェックポイント阻害剤治療を受けたメラノーマ患者の1例



Baseline

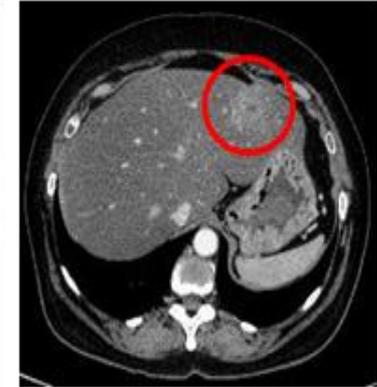
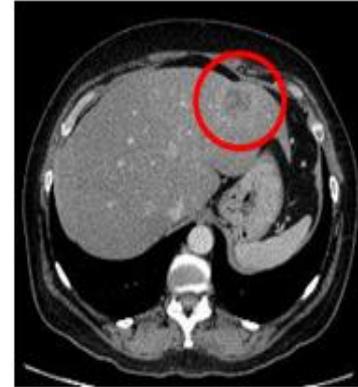
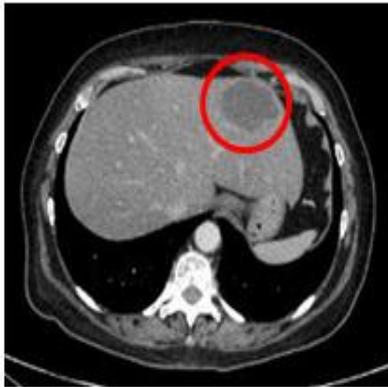


Week 12



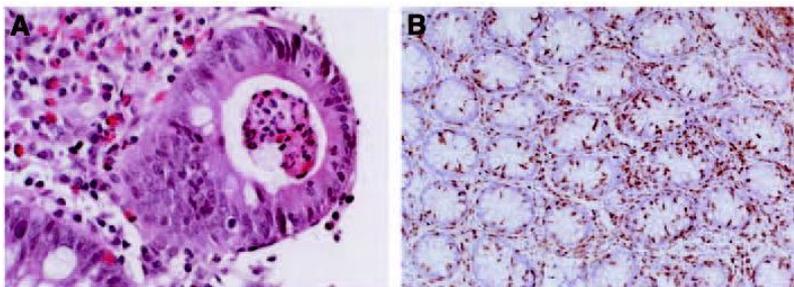
Week 24

Week 52



メラノーマで治療を受けた6%に「いったん増大⇒縮小」のパターン  
肺癌、胃癌、頭頸部癌などでも同様のパターン

# 免疫学的有害事象への対処



自己免疫腸炎  
(時に腸管穿孔)



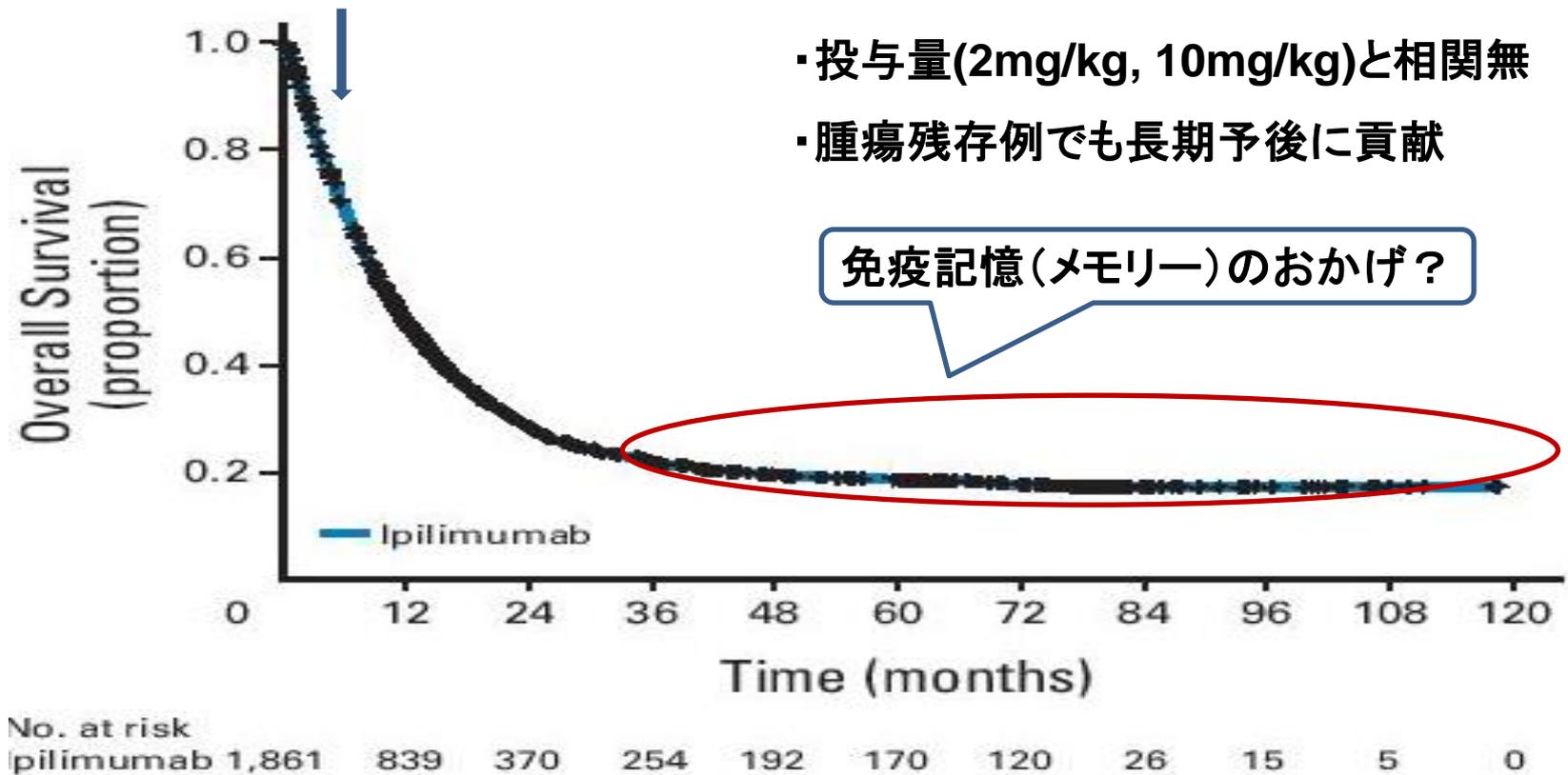
自己免疫ぶどう膜炎  
(時に失明)

時に生命の危険に及ぶ副作用がある！

開発・市販後有害事象の症例集積＝アカデミアから企業へのフィードバック  
有害事象のパターン、頻度の解析＝企業からアカデミアへのフィードバック  
免疫学的有害事象に対するガイダンスの作成⇒一般医療への普及

# 抗CTLA-4抗体(Ipilimumab)は、4回投与のみで 20%で10年長期予後を達成

ここで投与終了



Schadendorf D., JCO, 2015

では他の免疫チェックポイント阻害剤でも同様なのか？

# 相互連携？

## A施設

研究者 スタッフ 臨床医



## B施設

研究者 スタッフ 臨床医



## C施設

研究者 スタッフ 臨床医



- ・どうすれば産学連携ができるか？
- ・企業のシーズを研究に使うのはどうすればよいのか？

製薬会社D

製薬会社E

製薬会社F

...

- ・日本のシーズや研究を治験に活かしたい
- ・日本発のエビデンスを発信したい

# Summary

## 日本の産学連携における課題

- ・欧米でのバイオベンチャー主体型と異なり、イノベーション拠点形成を基盤としたアカデミア創薬がメイン
- ・欧米バイオベンチャーに備わるビジネスモデルが形成されにくい
- ・研究費主体型が基盤になるため、臨床試験を含めた創薬支援体制はARO支援施設など限定的になる傾向

## 今後解決していく課題

- ・アカデミアでのcore-alliance: 研究者、臨床医、コアスタッフの連携が重要
- ・産学連携の新たな形の模索: 共通・公平な土台で相互理解を

御清聴ありがとうございました

