

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医療分野研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
(英語) Medical Research and Development Programs Focused on Technology Transfer
Adaptable and Seamless Technology Transfer Program Through Target-driven R&D

研究開発課題名： (日本語) 癌抗原特異的 T 細胞受容体 (TCR) 遺伝子導入 T 細胞輸注療法
(英語) Cancer antigen specific T cell receptor (TCR) gene engineered T cell therapy

研究開発担当者 (日本語) タカラバイオ株式会社 専務取締役 遺伝子医療事業部門本部長 竹迫 一任
所属 役職 氏名： (英語) Senior Managing Director, President of Gene Therapy Unit, Takara Bio Inc. Kazutoh Takesako

実施期間： 平成 25 年 12 月 16 日 ～ 平成 30 年 11 月 30 日

分担研究 (日本語)
開発課題名： (英語)

研究開発分担者 (日本語)
所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究開発では、有効な治療法が無い標準治療抵抗性の食道癌を対象とし、遺伝子発現と安全性を高めた次世代型レトロウイルスベクターを用いて、腫瘍抗原 MAGE-A4 または NY-ESO-1 に特異的な TCR 遺伝子を導入した T 細胞を再生医療等製品とする、免疫細胞療法の開発を行っている。また、細胞の受託から遺伝子導入細胞医薬への加工、そして、その細胞医薬の供給 (流通) までのテイラーメイド型細胞医療のシステム化を確立し、それに基づいて多施設共同臨床試験として実施する。開発の到達点としては、Phase I 臨床試験において固形癌患者 12 症例で安全性を確認し、さらに難治性食道癌患者を対象とした Phase II 臨床試験を開始し、安全性とともに十分な臨床効果があるこ

とを確認することである。

治験薬 TBI-1201 (MAGE-A4 TCR 遺伝子導入 T 細胞) を用いた固形癌を対象とする第 I 相多施設共同医師主導治験は 2014 年 3 月より三重大学医学部附属病院において治験開始可能となった。引き続き、他の治験実施施設の準備を行い、計 6 施設 (三重大学医学部附属病院、愛知医科大学病院、国立がん研究センター (中央病院、東病院)、名古屋医療センター、慶應義塾大学病院) にて治験を実施できる体制を整え、多施設共同の医師主導治験を実施している。現在までに 10 例の投与実績がある (2017 年 3 月現在)。

治験製品 TBI-1301 (NY-ESO-1 TCR 遺伝子導入 T 細胞) を用いた固形癌を対象とする第 I 相多施設共同医師主導治験は医薬品医療機器総合機構との薬事戦略相談を経て 2015 年 2 月に治験届を提出した。上記 TBI-1201 治験と同じ 6 施設 (三重大学医学部附属病院、愛知医科大学病院、国立がん研究センター (中央病院、東病院)、名古屋医療センター、慶應義塾大学病院) にて治験を実施できる体制を整え、医師主導治験を実施している。現在までに 6 例の投与実績がある (2017 年 3 月現在)。

また、カナダ Princess Margaret Cancer Centre において TBI-1301 (NY-ESO-1 TCR 遺伝子導入 T 細胞) を用いた固形癌を対象とした臨床試験 (Phase1b) を立ち上げ、2016 年 9 月より開始している。現在までに 2 例の登録実績がある (2017 年 3 月現在)。

本治療の製造販売承認に向けた医療システムとしての構築として、陸路又は空路にて、細胞・検体の搬送システムの確立と実運用を実施している。上記治験及び WT1 抗原特異的 TCR 遺伝子導入 T 細胞を用いた多施設共同臨床研究 (三重大学、愛媛大学、名古屋大学、藤田保健衛生大学の 4 施設で実施) において、細胞・検体の搬送システムの検証を継続して実施している。運用にあたって種々の改善・検討を実施するため、システムの改善を図りながら運用しており、どの施設、どの経路においても問題なく細胞・検体が搬送できるようなシステム構築を目指している。また、患者選択のためのコンパニオン診断薬の開発のため、抗原発現検査及び HLA 検査の診断薬開発を実施している。

Achievement summary

Our clinical research and development of T cell receptor (TCR) gene engineered T cell therapy, in which T cells are transduced with the gene encoding tumor antigen MAGE-A4 or NY-ESO-1 specific TCR, has been conducted in patients with refractory esophageal cancer, using the next-generation retroviral vector (siTCR vector) which enhanced gene expression and safety. These T cells will be used for immune-cell therapy as Cellular and Tissue-based Products.

We have been conducting multi-center, clinical trials on the basis of seamless packaging of systematic support for personalized medical care, so called tailor-made medical care, starting from collecting a patient's blood, followed by processing cells for gene engineered cell medicine and supplying the cells to sites.

Our final R&D goal is to confirm the safety of TCR gene therapy in 12 subjects with solid tumors during the phase I, and to initiate phase II in order to confirm the safety and clinical efficacy on the subjects with refractory esophageal cancer.

A multi-center, Investigator- initiated phase I clinical trial targeting solid tumors using new investigational drug TBI-1201 (MAGE-A4 TCR transduced T-lymphocytes) has been initiated at Mie University Hospital in March, 2014.

Following that, suitable environments were prepared for the clinical trial at 6 institutes in total, and multi-center, Investigator initiated Phase I clinical trial has been developed in collaboration with Mie University Hospital, Aichi Medical University Hospital, National Cancer Institute Japan (National Cancer Center Hospital, National Cancer Center Hospital East), Nagoya Medical Center, and Keio University Hospital. As of March, 2017, 10 subjects have been treated.

As for new investigational drug, TBI-1301 (NY-ESO-1 TCR transduced T-lymphocytes), the clinical trial notification (CTN) for a multi-center, Investigator initiated Phase I clinical trial targeting solid tumors was submitted to the PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) in February, 2015 after having several face-to-face pharmaceutical affairs consultations on research and development strategy with PMDA. The investigator initiated clinical trial has been initiated at the same 6 institutes with those of TBI-1201, including Mie University Hospital, Aichi Medical University Hospital, National Cancer Institute Japan (National Cancer Center Hospital, National Cancer Center Hospital East), Nagoya Medical Center, and Keio University Hospital. As of March, 2017, 6 subjects have been treated.

As for oversea clinical trial, we initiated a Phase Ib clinical trial of NY-ESO-1 TCR gene antigen-specific siTCR gene therapy targeting solid tumors at Princess Margaret Cancer Centre in Canada, which has been underway since September, 2016. As of March, 2017, 2 subjects has been enrolled.

We strive to continuously streamline our established logistic framework for ground and air-transportation of patients' blood and gene-transduced cells.

Above mentioned studies and clinical research using WT1 antigen specific TCR gene engineered T cells, which is conducted at 4 institutes including Mie University, Ehime University, Nagoya University, and Fujita Health University are being conducted in order to evaluate this logistical frame work. Transportation pathways between institutes and the cell processing center is evaluated and improved if necessary.

Furthermore, we have been developing antigen expression and HLA tests as companion diagnostics for patient screening.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

該当なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

1.

(4) 特許出願

該当なし