厚生労働省 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業 平成25年度



東京大学 医科学研究所

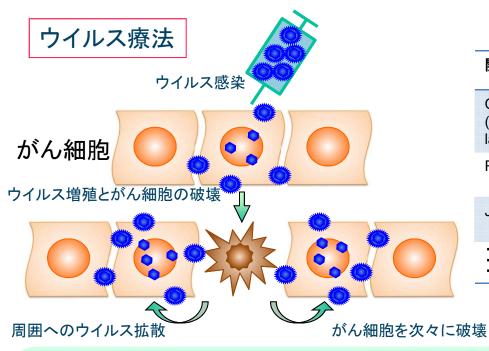


清野 宏 (申請者・研究所長)

藤堂 具紀 (総括研究代表者・先端がん治療分野教授)

長村 文孝 (副総括・先端医療開発推進分野教授)

「実践に基づくウイルス療法開発のガイドライン 策定と人材育成」



欧米の開発

| 開発品 | ウイルス | 開発企業 | 対象 | 相 |
|--|-----------------|----------------------|-------------|---|
| OncoVEX ^{GM-CSF} (Talimogene laherparepvec) | HSV-1 (第二世代) | Amgen | 黒色腫 頭頸部癌 | ш |
| Reolysin | レオウイルス | Oncolytic Biotech | 大腸癌など | Ш |
| JX-594 | ワクシニアウ イルス | Jennerex | 肝癌 | П |
| • | • | | | |

FDAで近々承認される見込み



世界初の第三世代HSV-1

G47A TR. UL IRL IR. US TR.

三重変異によるがん細胞特異性

高い抗腫瘍効果 高い安全性

世界最先端技術

2009年11月~ 再発膠芽腫(悪性脳腫瘍) を対象に臨床研究

2013年5月~ 前立腺癌を対象に臨床研究

厚労省 平成24年度難病・がん等の疾患分野の実用化研究事業「希少がんに対するウイルス療法の実用化臨床研究」

薬事戦略相談

我が国初のウイルス療法の治験

目的: 我が国発のウイルス療法開発を促進するため、臨床開発の実践に基づいて ガイドライン策定に寄与し、レギュラトリーサイエンスに精通した人材を育成する

実践を通じた 人材育成

実践に基づいたウイルス療法開発の課題の認識

1. 製剤製造・

①新たな体内動態・分布試験(ウイルスは免疫が排除)

非臨床試験:

②非臨床試験の実施基準の必要性

③品質試験・同等性証明のガイドラインの必要性

2. 審查:

①遺伝子治療指針のウイルス療法への適用が困難

②欧米にない、日本のみのカルタへナ法審査の適用

RECISTでPDと判定とされた症例

画像上の増大が実は免疫反応

4-5ヶ月後に縮小・長期生存

3. 臨床試験:

①新たな試験デザインが必要(投与量<<体内ウイルス量) ⇒初回投与量、最適用量、用量増加試験法の検討

②新たな効果判定が必要

(RECISTの適用が困難(右図)、免疫反応の考慮が必要)

③多施設共同試験での実施手順の必要

④ウイルス排泄に係るガイドライン不在とカルタへナ法が臨床試験に与えるハードル

研究内容

ICHは"Consideration"まで ウイルスによりガイドラインが異なってくる

- ①製剤製造及び非臨床試験に関するガイドライン策定 ⇒臨床製剤のGMP製造(治療ベクター開発室)
- ②臨床試験のデザインと評価方法に関するガイドライン策定 ⇒実施中・実施準備の複数シーズ(遺伝子組換え単純ヘル ペスウイルスG47Δ、遺伝子組換え麻疹ウイルス等)
- ③PMDA・NIHSとの人事交流と共同研究体制による実用的ガイ ドライン立案と国際競争力強化、実践を通じた人材育成



- 我が国のウイルス療法開発の促進
- 臨床試験の効率化と迅速な遂行
- 国内ウイルス製剤製造の品質確保
- 国産ウイルス創薬の推進
- がん先端医療開発の実践を通じた人材 の育成

研究実施

定の検討

- がん治療用ウイルスのの開発シーズを複数有し、我が国のウイルス療法開発の拠点
- 機関の特長 臨床用遺伝子組換えウイルス製剤のGMP製造実績を有する

人材

交流

研究

協力

規制対応強化

PMDA

人材交流を通じた共同 研究体制 非臨床試験‧製剤製造‧ 臨床試験ガイドライン策

東京大学医科学研究所

先端医療開発推進分野• 臨床試験管理推進室

人事交流を通じたガイドラインの 取りまとめと人材育成

レギュラトリーサイエンスの実践

治療ベクター開発室

治療用ウイルスのGMP製造 実践よるガイドラインの策定と 検証

生物製剤安全性検証室 無菌性検証

放射線科 画像評価

動物実験施設 動物実験支援• 助言

組換え麻疹ウイルス (非臨床試験・製造技術開発)

ワクシニアウイルス (非臨床試験)

先端がん治療分野・ 脳腫瘍外科

臨床試験の実践に基づく ガイドライン立案と検証

遺伝子組換えHSV-1(G47A) による膠芽腫第I/II相試 PM 特任講師: PMDAからの出向

G47△ 脳腫瘍 医師主導治験 前立腺癌 臨床研究

IL-12発現型 悪性黒色腫

総括研究代表者

を中心としたタス

ク・フォースによ

る運営

諮問 助言

共同

開発

開発促進 体制構築

ウイルス療法開発

全国ネットワーク

東大泌尿器科•消化器 外科•腫瘍外科、千葉大、 大阪大、関西医大、和 歌山県立医大、京都大、 岩手医大、ほか

> がん研有明病院 G47∆悪性中皮腫

国際情報収集

海外 アドバイザー

NICHD/NIH, 元 CBER/FDA審査官

MGH/ハーバード大教授

Brigham&Women's/ ハーバード大教授

アラバマ大学バーミンガ ム校教授

NIHS

定期的情報交換、共同 研究による品質保証の 新規技術開発

継続的な共同実施体制 の構築



日本発の「ウイルス療法」開発を促進するためのガイドライン策定

24年度

25年度

26年度

27年度

28年度

29年度

組換えHSV-1: 膠芽腫・前立腺癌臨床研究 医師主導治験の準備/PMDA相談

組換え麻疹ウイルス:

規格決定・対象疾患(乳がん)選定・非臨床試験のPMDA相談

(1) 製剤品質・非臨床の評価

検出方法・動態試験の評価基準の作成

非臨床試験(安全性)実施基準の検討

製剤品質・同等性証明の評価基準の作成

(2)臨床の評価 試験デザインの検討

効果・免疫反応の評価方法の検討

ウイルス排泄の評価検討

- (3)臨床試験による検証 臨床試験によるガイドラインの有用性検証
- (4)人材交流による人材養成 PMDAへの派遣(2.5年x2人)

NIHSとの共同研究・情報交換

