

第3回非臨床試験の活用に関する専門部会

日時 平成27年2月4日(水)

10:00～

場所 PMDA会議室1～4

<開会>

- 入村部会長 定刻になりましたので、ただいまから第3回非臨床試験の活用に関する専門部会を開催いたします。本日はお忙しい中、多数ご出席いただきましてありがとうございます。特に PMDA の方に多数ご出席いただいているようで、感謝申し上げます。それでは、事務局から委員の出席状況の報告と資料の確認をお願いします。

<委員の出席状況の報告と資料の確認>

- 吉田事務局長 委員の出席状況をご報告します。当専門部会は、親委員会からご参加の先生方も含めて 22 名の委員構成になります。まだ出席予定の方でご到着になられていない方が若干いらっしゃいますが、現在 16 名の委員の先生にご出席いただいております。

続きまして、配布資料の確認です。最初に座席図、取扱区分表、議事次第、その裏側に資料目録があります。本日の資料ですが、資料 1-1、資料 1-2 が西川先生からのがん免疫療法モデルに関する資料です。資料 2-1、資料 2-2 が、非臨床試験 臨床の立場からということで、戸井先生の資料です。戸井先生の資料に関しては、配布するものと本日のプレゼンの内容が変わっているところがあるかもしれませんが、ご留意ください。

資料の取扱いですが、資料 1-1 あるいは資料 2-1 については、いわゆる非公表情報が入っておりますので、取扱いとしては厳重管理ということで、右上に記名欄がありますので、会議終了までにご記名いただき、会議終了時に回収させていただきます。その非公表資料を除いたものが資料 1-2、あるいは資料 2-2 ですが、こちらはお持ち帰りいただいて結構です。資料については以上です。過不足等ありましたらお申し付けください。

<議題 1：非臨床がんモデルの動向について>

- 入村部会長 よろしいでしょうか。それでは、議事に入ります。最初の議事は、前回に引き続き「非臨床がんモデルの動向について」です。前回は、非臨床において使用されている種々のがんモデルのうち、早川委員からゼノグラフト、皮下・同所移植モデル、がん転移モデル、微小環境等のモデルの概要について、八尾委員から近年の発がんモデルマウスの動向についてご紹介いただきました。皆さん、ご記憶でしょうか。少し思い出したところで、今回は、前回ご相談したとおり、西川委員から、がん免疫療法モデルの概要及びその周辺での近年の動向等についてご紹介いただきたいと思います。西川委員よろしくをお願いします。

○西川委員

大阪大学の西川と申します。よろしくお願ひいたします。今日は、先日入村先生から宿題として「TGN1412 第 I 相試験事件」についてまとめるようにということでしたので、それをお話した後でがん免疫のお話に入りたいと思います。

最初に、入村先生がなぜ TGN1412 のことを私にと申したのですが、色々調べてみると、なるほどと思いました。これを理解すると、この後マウスモデルについて話すことが非常に恐くなってきます。要はいろいろなことをあまりいい加減に言わないように、ということかと思って調べさせていただきました。

この事件の概要は皆さんよくご存じだと思います。2006 年、イギリスでヒトにまったく初めて投与される物質を用いた第 I 相試験が実施されました。プラセボを投与された 2 名を除く 6 名の Healthy volunteers で多臓器不全が起こったということですが、このときの試験デザインに関しては戸井先生からお話があると思うので、私はそのときの動物モデルが適切であったかというお話をします。

使われたのは、抗 CD28 のスーパーアゴニスト抗体、SuperMAB と呼ばれるものです。CD28 について少しお話ししますと、スライドの上のほうは T 細胞の活性化が通常起こる場合を絵にしたものです。ナイーブ T 細胞が抗原レセプター (TCR) で抗原を認識する第 1 シグナルと、CD80/86 などの共刺激分子を介した第 2 シグナルを得ることによってフルに活性化して、増殖するとともに、サイトカイン産生などのエフェクター機能を発揮します。このように 2 つのシグナルが入ることによって、T 細胞は活性化がコントロールされています。

一方で、CD28 シグナルが入らず抗原シグナルだけが提供されると、T 細胞はアネルギー (anergy) と呼ばれる不応答状態になります。一方、CD28 シグナル単独では反応がまったく起こりません。ところが、Superagonist 抗体は、ここに絵が描いてありますが、普通の CD28 抗体とはバインドする部位が違います。普通の CD28 抗体、コンベンショナルな抗体は 80/86 の B7 molecules のちょうどてっぺんに結合しますが、CD28 Superagonist 抗体は、もう少し根っこのところに結合することによって、単剤で T 細胞をフルに活性化することができます。

この抗体を上市しようというのが目的で治験が実際されたようです。まずラットに対して JJ316 というモデル抗体があったようです。これをラットに 0.5mg/body/day で投与すると抑制性 T 細胞、この当時ははっきりと制御性 T 細胞という概念が書いてありません。2006 年ですから本来あったはずなのですが。抑制性 T 細胞の活性を増強して、アジュバントの関節

炎が軽減するということが『The Journal of Rheumatology』に報告されています。このように関節炎を起こしているラットで JJ316 が抑制性 T 細胞を増強すると報告されていますが、一方で 1997 年に健康ラットへの投与で CD8 キラー及び CD4 のヘルパーの活性を増強して、脾臓及びリンパ節腫大を誘発するということが報告されています。シェーマを示しますが、JJ316 というのが Super-agonist で、JJ319 というのが、コンベンショナル CD28 抗体です。コンベンショナルなものは、先ほど申し上げたように投与しても何も起こりませんが、Super-agonist を打つと抑制性 T 細胞が増えるか、エフェクター T 細胞が活性化することが既に分かっていました。要は、ラットに対して Super-agonist を打つと、健康ラットでは脾臓が大きくなったり、リンパ節が腫れることが既に分かっていたりしたのですが、このことに彼らはあまり注目しませんでした。逆に、TGN1412、これが実際ヒトに投与されたものですが、これを用いた動物実験で、マウス、ラットに 500 倍量を投与して、安全性が確認されたと言っております。しかし、これはヒトの CD28 に対する抗体を用いて検討がされていますから、ラットの CD28 に結合したかどうか、非常に弱く結合したと記載されておりますが、そのことが 500 倍量の投与で十分な結合が認められ、ヒトの安全性が十分に検討できたかどうかは微妙なところです。

ここで大事なのは副作用が予測できたのかどうかです。彼らは Super-agonist CD28 抗体が抑制性 T 細胞を活性化して免疫抑制をかけて、関節炎が良くなることを期待して投与していますが、ヒトでの多臓器不全の原因は、Super-agonist CD28 抗体が、免疫抑制は起こさなくて、エフェクター T 細胞をより活性化させたために、サイトカインストームのようなことが起こって副作用が発生したということです。

一つの問題点は、通常の抗がん剤と異なって、免疫関連分子を標的とした治療で、それぞれの動物の当該分子に交差反応性を有しない抗体で検討したことが問題であったということです。TGN1412 をいくら試験動物に打って検討しても、十分にそういったことは分からなかった可能性があるということです。一方で、健康ラットに Super-agonist CD28 抗体を打ったときに、既に脾腫やリンパ節腫大が見られていたわけですので、そこを考えると、適切な動物モデルを使うことが必要だったと考えられます。

こういうことを念頭に置いて、今進んでいるがん免疫療法について考えていきたいと思っております。こういうレギュレーションのことを勉強しようと思ってネットなどを見ると、すぐに引っ掛かってくるのは ICH というものです。おそらくここにいらっしゃる方々はほとんど読まれていると思

いますが、動物実験の細かなレギュレーションといったことは、だいたいそこに書かれていると思います。今日はそういったことを超えて、日頃あまりレギュレーションに携わらないような科学者がどのように思うかということをお願いしていただけたらと思います。ICH に書いてあることは、皆さんは既に重々承知だということでお話したいと思います。

がん免疫療法を考える上で、1つのモデルを取り上げていろいろな話をするよりは、今既に走っているがん免疫治療に応用されつつあるようなものを取り上げて考えたいと思います。最初はがんワクチン療法の話をして、その後 CTLA-4 及び PD-1 抗体のモデルを例に挙げて、マウスモデルについて述べます。

この図は、左から順番にいろいろながんの免疫療法を書いてみました。臨床応用がうまくいっているのは、細胞治療と免疫チェックポイント阻害剤と呼ばれるものだと思います。一方で、当初検討されていたがんワクチン療法や樹状細胞療法は、現状の単独治療では臨床効果を示すことが難しいというのが今の一般的な見方ではないかと思います。ただ、今後他の治療と組み合わせることで生き残る術が残っているかもしれません。

ここにあるがんワクチン療法や樹状細胞療法は、比較的がん抗原特異性を保ったもので、がんの特異的な抗原に対する免疫応答を起こそうもしくは強化しようという試みなので、比較的副作用は起こりにくいと考えられます。一方で右側にある免疫チェックポイント阻害剤は、免疫応答全体を非特異的に賦活化しているので、当然色々な副作用が起こってくるのが懸念されます。また、細胞移入療法に関してもある程度がん特異性は保っていますが、今進んでいるような CD19 CART 細胞療法といわれる治療などでは、CD19 自体がそれほどがんの特異的ではないので、様々な副作用も起こってきます。さらに、これから検討されるような細胞療法も、おそらくある程度副作用が出るであろうと考えられます。さらに、抗原特異的な副作用以外に急性毒性が出るということも言われています。

そこで、がん免疫療法の動物モデルの有用性を考えてみました。これは私1人で考えると色々偏見が入るといけないので、去年、入村先生からこの宿題をいただいた後、いろいろな学会に行き調査してきました。最近がん免疫の学会に行くと、必ず動物モデルに対して検討するセッションがあります。私はこれまでレギュレーションにかかわる方が多く行かれるところへあまり行かなかったのですが、この宿題があったので行ってみました。

そこで見ていると、以下のような感じでまとめられていると思います。動物モデルの「有用性が明らかな点」は、Proof of Concept を確立すること、new biology を発見すること、またメカニズムの解析に有用という点だと思います。一方、単一のバイオマーカーの同定に関しては、がんワクチン療法のがん抗原とかにはある程度有用性があるだろうということです。「有用性が疑問視される点」は、明らかに述べられていますが、ヒトで臨床効果を予測することはほぼ無理だと言い切っていました。つまり、予後予測マーカー(バイオマーカー)を同定すること、患者選択基準を同定することに関して有用性は疑問視される、若しくはないと述べているものが多かったと思います。

まずは、がんワクチン療法から述べていきたいと思います。色々な論文が発表されています。ここでは、マウスの腫瘍、とくにメチルコラントレンという化学発がん剤で誘発・誘導された CMS5 と呼ばれるマウスの同系腫瘍の腫瘍拒絶抗原の話をしたと思います。このメチルコラントレンによって誘導されたマウス腫瘍モデルで腫瘍拒絶抗原が同定されました。腫瘍抗原についての研究は、非常に長い歴史があって、「腫瘍関連抗原」「腫瘍拒絶抗原」など色々な名前で呼ばれています。これはある程度意味があるのですが、今日は割愛します。要は、この抗原で免疫すると、その後、腫瘍生着しなくなるということです。ここで使われている 9m というペプチドのは ERK2 に mutation が入った抗原ペプチドなのですが、この抗原であらかじめマウスを免疫しておく、CMS5 を接種しても拒絶されます。コントロールペプチドを打ったものや mutation の入っていない野生型のペプチドを打っても CMS5 腫瘍は拒絶されません。このことから、このペプチドワクチンは有効であると示されています。これに限らず、このような腫瘍拒絶抗原を使ったモデルは非常に効果的で一応に抗腫瘍効果を示します。一方で、この後でお話しますが、PD-1 マウスモデルは非常に難しいです。PD-1 がヒトである程度効果が出ているのに、マウスモデルで PD-1 抗体を単独で投与して抗腫瘍効果を示すのはなかなか難しいです。

こんなのがんワクチンがマウスモデルで効いているのに、ヒトで効いたがんワクチン療法があるかという、まだクエスチョンだと思います。もちろん単独療法での話ですが、9mer のショートペプチドを打ってマウスモデルではこんなにきれいに腫瘍増殖の抑制がかけられるのに、ヒトではなかなか治療効果に結びつかないことを考えると、やはりマウスモデルでヒトの臨床効果を予測するのは難しいのではないかと考えられます。

がんワクチン療法の代表的な臨床試験の1つをご紹介しますが、MAGE-A3、がん精巢抗原を投与したGSKの試験で、OSやDFSにまったく延長がなかったということが報告されています。ただ、重篤な副作用もなかったということも示されています。

これは1つ大きな示唆を与えていて、今までがん抗原を投与して副作用がないのは、十分な免疫応答が起こっていないと考えたほうがいいのではないかということです。副作用がないのは良いことなのですが、副作用がないことを強調されているようなものは、あまり作用もないので、治療法という観点からは何も起こっていないということを示唆しているに過ぎないのかもしれない。

このように、がんワクチン療法のマウスモデルを振り返ってみるとProof of Conceptは、かなり色々なモデルで証明されています。つまり、1つのモデルではなくて、様々なモデルで証明されています。ところが、ヒトで効果のあったものがあったかというクエスチョンで、臨床効果はなかったというのが現状かと思えます。そうすると、使用した動物モデルの問題なのかということになりますが、免疫原性の高い腫瘍を使ったことがヒトの腫瘍を反映出来なかったということが考えられます。先ほどのCMS5も比較的免疫原性が高いほうですが、最も高いのはMeth Aかと思えます。Meth Aなどの化学発がん剤に由来するような腫瘍モデルは、非常に免疫原性が高く、一方で、自然発がんをしてきたようなモデルは低いことが分かっています。

腫瘍免疫研究では、多少研究者にとって都合のいいモデル、つまり抗腫瘍効果を示しやすいモデルが使われるわけです。そのモデルで治療効果があったと言うのですが、ここを注意して見ていないといけないと思われれます。マウスモデルはどんな腫瘍株、腫瘍系を使っているのか。つまり、どのモデルを使うかによって抗腫瘍効果を示しやすさが変わってくる場所があります。一般的に免疫原性が高いモデルは治療効果が出やすいし、がん抗原も見付きやすいです。Meth Aなどは既に見付かっていますし、先ほどのCMS5なども見付かっています。B16も特異性は若干低いですが、TRP-2などが報告されています。

マウスモデルが、臨床効果を予測する上でどれくらい有用性があるかということ、先ほど示したようになかなかうまくいかないことが分かってきました。異所性モデルが問題で同所性に接種することが良いかということ、それも色々なところで試されていますが、臨床効果を反映することは難しいのが現状かと思えます。では、発がんモデルはどうかということになりますが、発がんモデルだと良いがん抗原がないので、なかなかがん

ワクチン療法などの抗原特異的な治療法のモデルには応用ができないところがあります。もちろん、Ras などに mutation を入れて作るような発がんモデルもあるとは思いますが、まだ不十分な状態です。よって、使用したモデルの問題かというより、まだ適切なマウスモデル自体が存在していないということかもしれません。

1つ言い忘れましたが、少なくともがんワクチン療法の副作用に関しては、どのマウスモデルも出ていませんし、ヒトでもほとんど出ていないので、その点は反映できていると思われれます。

次に CTLA-4 抗体について見ると、こちらは James Allison らによって行われた仕事です。1996 年に初めてマウス腫瘍で抗 CTLA-4 抗体により CTLA-4 シグナルをブロックすると抗腫瘍効果を発揮すると報告されています。このときは UC104F10 というハムスター由来の CTLA-4 抗体を使っています。これは 100 μ g を 3 回接種することで抗腫瘍効果が示されています。副作用の記載は、はっきりとはされていません。

その後、彼らを中心に抗 CTLA-4 抗体の臨床応用にむけたマウスモデルを用いた検討が進み、Mouse-anti-mouse という抗体を近年の前臨床試験では使っています。9D9 とか 9H10 という抗体になりますが、そういった抗体も同じように 100 μ g \times 3 回で接種しています。マウスモデルで抗腫瘍活性は示され、先ほど言いました POC が証明出来ています。これに加えて腫瘍局所で CD8 浸潤が増加して Treg が減少していたと抗腫瘍効果の本態として報告されています。さらに、メカニズムの点では最近非常に研究が進んでいて、Fc レセプターの KO マウスや Fc 除去抗体を使うことで、CTLA-4 の臨床効果が見られなくなることが示されています。抗 CTLA-4 抗体は、最初はエフェクター T 細胞側の免疫活性が落ちることをブロックして再活性化させることで抗腫瘍効果を示すと言われていたのですが、最近のデータからは、CD4 陽性 Foxp3 陽性制御性 T 細胞が抗 CTLA-4 抗体の Fc レセプターを介した ADCC 活性により腫瘍局所で減っていることが重要であることが報告されています。

つまり、Fc レセプターを除去した CTLA-4 抗体ではエフェクター細胞の活性が落ちるということは回復します。しかし、in vivo にこれらの Fc レセプターを欠損した抗体を投与しても抗腫瘍活性が出ないことが示されました。以上より、Fc レセプターが大事であり、Fc レセプターを介した ADCC 活性により CTLA-4 発現している細胞を殺していることが重要だろうということが分かってきています。これらの報告は 2013 年ですから、欧米では既に上市された後のスタディですが、そういう新たなメカニズムが分かってきました。

一方、副作用ですが、あまり報告がないようでしたが、2000年に京都大学の坂口先生が CTLA-4 抗体を打つと胃炎が誘発されるということを報告されています。ただ、このときは先ほどの James Allison が使った量に比べると、約3倍近い抗体量が投与されています。KOマウスは2つ大きなシステムが使用されているかと思います。一つがタックマックの CTLA-4KO マウスです。CTLA-4KO マウスは、T細胞の活性化に伴う多様な自己免疫症状が起きます。つまり、CTLA-4 という分子がないと、我々の体は免疫応答を過剰に働かせてしまって、自己免疫応答が起こってくるということです。

では、ヒトはどうかということになりますが、すでにいくつかの論文が報告されています。これらは CTLA-4 抗体、Ipilimumab が承認された際の基盤となったデータです。Ipilimumab 単剤投与で、コントロール群に比べて非常に臨床効果が良く、OS が伸びたということが示され、承認に至りました。

以上より、マウスモデルで認められた抗腫瘍活性が、確かにヒトの臨床効果につながったということを示す1つの例ではないかと思います。副作用の自己免疫はどうかというと、マウスモデルでは坂口教授が発表している胃炎というものがありましたが、胃炎よりもどちらかということ腸炎が起こって、中には腸管穿孔を起こして亡くなられた方も報告されています。このように CTLA-4 では、POC は様々な腫瘍モデルで示されています。メカニズムも、当初はエフェクター細胞の活性化が示唆されていましたが、今は Treg の重要性や両者が重要ではないかという解析が進んでいます。確かにマウスモデルが抗腫瘍活性の予測、POC 確立、メカニズム解析という意味で効果を発揮していると思います。

副作用ですが、高用量の CTLA-4 抗体を投与すると、マウスで自己免疫性胃炎が発症しています。KO マウスでも T細胞の過活性化に伴う重篤な自己免疫疾患が報告されています。Bristol-Myers の薬剤情報を見ると、サルでは腸炎はなかったという記載がありますので、必ずしも齧歯類のデータとヒトに近いサルなどの動物でのデータが一致していないところはありますが、投与量が十分検討されていないので、こちらに関しては何とも言えないと思います。以上より、CTLA-4 抗体に関しては KO マウスやマウスモデルのデータはある程度有用であったのではないかと考えます。

PD-1、PD-L1 について述べて、私の発表を終わりたいと思います。PD-1、PD-L1 は、もちろんこの分子の研究を長年続けられている岡崎先生方のほうが詳しいのですが、私が代わってお話します。これは、PD-1 のシグナ

ルをブロックすると抗腫瘍活性が出るという論文です。同時期に『Nature Medicine』にも同様の報告がなされていますが、今日は岡崎先生方のスタディを示します。KO マウスでは、J558L という腫瘍株を使うと確かに野生型に比較して KO マウスで抗腫瘍活性が示されています。一方、B16 メラノーマという腫瘍免疫研究でよく使われる腫瘍株では、この論文の中にも記載がありますが、抗腫瘍効果がなかったと報告されています。

PD-1 の抗腫瘍活性に感受性株と非感受性株があることがその後の研究で分かっています。例えば、よく腫瘍免疫研究で使われている CT26 腫瘍株などは非感受性株だと言われていたのですが、一方で同じ大腸がんでも、MC38 という株は感受性株だと言われていました。PD-1、PD-L1 という抗体はヒトでも抗腫瘍活性が証明されていますが、マウスではどうかというと、CTLA-4 抗体の切れ味に比べると、決して抗腫瘍活性化が強いように感じません。PD-1 単独で腫瘍を完全に縮小させるのは、マウスでは結構大変な作業になります。

一方で、KO するとどうかということです。これを詳細に説明するのは、時間の関係で割愛しますが、自己免疫が起こってくると言うことが報告されています。マウスモデルによって違いますが、ループス(lupus)様の自己免疫や、心筋炎が起こってくると報告されています。そうすると、先ほどの CTLA-4 と同じように、確かに KO すると自己免疫が起こってくるようになります。

ヒトについても様々な論文が出ています。比較的最近のものですが、悪性黒色腫患者に抗 PD-1 抗体、Nivolumab を投与すると、Overall survival や Progression free survival が延長するということが示され、承認に至りました。こちらの副作用を見ると、先ほどの Ipilimumab に比べると、少ない傾向にあります。

これをまとめると、明らかに POC の確立はできているのですが、抗腫瘍活性の予測に有用かという意味では、CTLA-4 に比べると PD-1 はマウスモデルでは、明らかに抗腫瘍活性は弱いと言わざるを得ません。もちろん、これは研究に用いた抗体にもよるとは思いますが、マウスモデルを用いた研究を進めている研究者は、一般的に CTLA-4 をブロックしたほうが PD-1 をブロックすることに比較して抗腫瘍活性が強く出ると感じていると思います。たまたま、B16 や CT26 といった腫瘍免疫研究で比較的使いやすく、広く用いられている腫瘍株が抗 PD-1 抗体に非感受性腫瘍株だったことも、PD-1 ブロックはマウスモデルでは効きにくいという印象につながったのではないかと思います。

一方で、感受性腫瘍株に MC38、EMT6 がありますが、MC38 は比較的よく

使われる株ですが、EMT6 はあまり腫瘍免疫研究では使われない株です。これらの腫瘍株では腫瘍抗原があまり分かっていなかったということが理由の一つかと考えます。一方で、CT26 などは腫瘍抗原がよく分かっているため、免疫応答、とくに CD8 陽性 T 細胞応答をトレースする意味で、こちらの株がよく用いられたという傾向にあります。

メカニズムについては、現在はエフェクター T 細胞の再活性化が示唆されていますが、CTLA-4 でも後から色々なことが分かってきます。おそらく、PD-1 もこれから他のメカニズムも含め、色々なことが分かってくると思います。

副作用の予測という意味では、KO マウスで自己免疫疾患がありますが、抗体投与では、はっきりと副作用を述べているものはあまり見つからず、CTLA-4 ブロックとは若干違うところです。サルでは脈絡叢へのリンパ球浸潤と形質細胞の浸潤があったと述べられていますが、これにより何らかの異常な現象が起きたという記載はありませんでした。

動物モデルを用いた前臨床でどれくらい色々なことが分かるのかということですが、様々な動物モデルで抗腫瘍活性を示すと言う点からは、がんワクチン療法が一番切れ味がいいのです。ところが、残念ながらヒトの抗腫瘍活性という意味ではそれほどではないということも分かっています。

一方、限られた動物モデルでしか臨床効果が認められないような PD-1、PD-L1 のほうが、がんワクチン療法に比べると、現時点では明らかにヒトで臨床効果が見られているわけです。すると、動物モデルでの POC の証明はできますが、臨床効果を予測するのは難しいというのが、現時点での動物モデルを使った結論ではないかと思います。Combination therapy でも、相加効果や相乗効果の POC の証明は必要だとは思いますが、それをもって必ずしも一番優れた臨床効果が期待できると決めるのは難しいかもしれません。ただ、メカニズムとして、例えば A と B という分子をブロックしたり、A をブロックして、B という抗原を使って活性化するといったような POC 確立はできると思います。一方で繰り返しになりますが、臨床効果は最終的にはヒトで確認する以外ないのではないかと思います。

副作用ですが、CTLA-4 抗体は大量投与するとマウスで胃炎が出ています。KO マウスでは、CTLA-4、PD-1 とともに自己免疫疾患を呈しているため、ある程度の予測はできたと言ってよいのではないかと考えます。最初の入村先生から宿題をいただいた Super-agonist 抗体に関しても、健康ラットでは異常が報告されていることを考えると、ある程度予測はできるのではないかと考えられます。ヒトと同一の部位に臨床症状が見られる

かという、これはまだ検討課題で十分には分かりません。CTLA-4 ブロックでもマウスでは胃炎、ヒトでは腸炎のほうがよく出ています。ただ、それぞれの動物種に交差反応性を有する抗体を用いるのは必須だということはあると思います。加えて、KO マウス、トランスジェニックマウスの情報は非常に有用であろうと考えます。

今後、臨床応用が検討される分子で、それぞれについてマウスで本当にマウス・マウス抗体があるのか、KO マウスの検討が必要なのかは、この会で是非議論していただけたらと思います。ただ、例えば私が今注目している分子に CCR4 という分子がありますが、これはヒトとマウスで相当分子発現パターンが違います。マウスでも、ヒトで我々が言っているような活性化した Treg だけに出ているかという、そうではないのです。そういった発現の違いがあるような分子で、抗体や KO マウスがどこまで有用かは、さらに検討しなければいけないと思います。以上です。

○入村部会長 どうもありがとうございました。大変クリアなプレゼンテーションで、皆さんよく分かったと思います。ただいまのプレゼンテーションに関して、ご質問、コメント、その他何かありましたらよろしくお願いします。特に岡崎先生からは一言いただけたらと思います。

○岡崎委員 何をもって効いていると言うかが大切なのかなと思います。PD-1 の例が、マウスで効かないのにヒトで効いたのではなくて、あれぐらい効いたらヒトでも効き得るのだという考え方を今後していくのも 1 つかもしれません。その中で、実験系がどれだけ適切だったか、非常に極端な実験系を使って劇的に効いているのではなくて、極端ではない実験系であれぐらい効けば、効く可能性があるという発想の転換を与えるきっかけになった、という言い方もできるのかなと思いました。今までのワクチンの実験系が、mutation を入れて mutation が入った蛋白を明らかに持っているがん細胞を植え付けて、そのがん抗原で免疫するというのは、少し極端な実験系だったのだと反省するきっかけという言い方もできるかもしれないと思います。

PD-1 抗体の自己免疫の副作用については、NOD 系統という I 型糖尿病のモデルマウス等では非常に悪化するという報告等がありますので、少しは例が出てきているとは思いますが、今のところ非常に重篤になるということはある程度予測されていたということも 1 つ足してもいいかと思います。

○入村部会長 最後のポイントがよく分からなかったのですが。

○岡崎委員 抗体の単独投与だけでも非常に悪化するケースはあるということです。自己免疫素因を持っている NOD マウスでは、NOD マウスは 4 週齢ぐらいか

ら Insulinitis が始まって、15 週齢ぐらいから糖尿病を発症するものが出てきて、30~40 週ぐらい待つと 60~70%のマウスが糖尿病を発症するという経緯ですが、外から見ても何も分からない 10 週齢ぐらいのマウスに抗体を投与すると、1 週間で最重度の糖尿病までいくという報告がありますので、自己免疫素因を持っている人、あるいは水面下で自己免疫応答が既に始まっている人がもしいたとしたら、そのヒトへの投与は慎重を期すべきだろうと。ただ、その人たちががんで死ぬのを、指をくわえて待っているのか、というところのバランスにはなってくると思います。

○西川委員 がんワクチン療法について mutation のモデルを出してしまったので、少し追加しておく、mutation だけでなく自己由来のがん抗原でも抗腫瘍効果は出ているという報告があります。岡崎先生が不適切なモデルだとおっしゃいましたが、必ずしもそういうモデルだけではなくて、比較的ヒトで用いられるのに近い抗原を用いたマウスモデルでも、ヒトとマウスの臨床効果の乖離ということは起こっています。よって、がんワクチン療法全体の評価という意味で、マウスモデルが適切かどうかという意味では、まだ疑問が残るということをつけ加えます。

○入村部会長 要するに、免疫でがんを治すときに、個々の患者で持っているがんに関しても、免疫原性ということで随分広いスペクトルがあって、そういうことは従来、あまり治療の中で考えられてはいなかったのだけれど、そのあたりも今後、個別化の一環かもしれないかもしれませんが、考えるといいのかもしれない。

○岡崎委員 もう 1 点だけ、B16 に PD-1 抗体が効かないという話でしたが、その後、脾注肝転移では、それも変なモデルですが、B16 でも PD-1 阻害抗体は非常に良く効くということが報告されています。ですから、細胞株は同じでも、系によって全然違う、あるいはどこにできているか、どういう経緯で増えてきているか、どこに生着するかも大きな影響を与えるというのが、がん免疫療法の難しさになるのかなと思います。

○入村部会長 脾注肝転移だと、従来の尾静注肺転移とは全然違う微小環境で育つと。

○岡崎委員 ただ、B16 の皮下移植に関しても、それも変な実験系なのですが、PD-1 トランスジェニックマウスに PD-1 リガンドを強制発現させたがん細胞を移植すると PD-1 の効果が観察できるので、そういう環境を脾注肝転移が作っているということだと思うのです。だから、PD-1 が効くためにはリガンドが効いている実験系及び T 細胞がいるということが必要になりますので、そういう環境を作って、学問的に理詰めしていくと、答えは自ずとあると言えるのかなと。そういう意味では、もちろんワクチンもそういうところがしっかりしていて、実験系もしっかりしているケースも多い

けれども、効かないものがあるというところに矛盾はあります。

○直江委員

専門家ばかり話をしていると付いていけなくなるので、素人からの質問です。確かにがん細胞をターゲットにする治療に比べると、免疫システムを介した治療は非常にもどかしいところがあって、どういう動物モデルがヒトに応用できるのかは、今、先生がお話されたとおりだと思いますし、非常に勉強になりました。

2 つぐらい質問ですが、1 つはヒト化マウスという、造血系免疫系を免疫不全マウスに移して、ある程度ミミックするという系がやられていますが、将来的にこのようなシステムをいじるときのモデルになるのかどうかというのが 1 つです。2 つ目は、自己免疫になるかならないか、乱暴な言い方をすると、自己免疫を起こしてしまえば、後はがん細胞の抗原性の問題はあるにしても、チェックポイント抗体などを聞くと、ある程度効果があるかもしれないというように聞こえてしまうのです。ただ、人間の体の中にも、もともと自己免疫になりやすい人となりにくい人がいて、かなり遺伝的に関与していると。そうすると、がん細胞側の問題ではなくて、宿主側というか、もともとがん免疫療法が効きやすい人と効きにくい人がいるのではないかという話も出てくるようにも思うのです。そのあたりはどのぐらい分かっているのでしょうか。

○西川委員

まさに先生がおっしゃった最初の部分は、私も述べようかと思っていたのですが、時間の関係で割愛させていただいた点です。ヒト化マウスは、ある側面では非常に有用なモデルだと思います。ただ、こういうところで述べるのは拙速かと思ったので割愛したのですが、がん免疫治療ということを考えると、syngenic の状況で起こる免疫応答をモデルとしてはやるべきであって、ジェノやアロの抗原に対する免疫応答が本当に抗腫瘍免疫応答と同じかという点が問題になります。一方で、先生が特に専門にされているような血液領域では、ヒト化マウスで非常にきれいなデータが出ているのも事実だと思いますし、それらから得られる情報はかなり有用だと思いますので、これからヒト化マウスはどんどん改良されて使えるのではないかと考えております。

先ほどからお話している PD-1、CTLA-4 もそうですが、効果がある人、ない人が最初に分かるかというバイオマーカー探索という点ですが、おそらく宿主側とその宿主にできた腫瘍の因子の両方が関与すると思います。入村先生がおっしゃったように、個別化ということがこれから出てくるとは思います。確かにがんワクチン療法の中でも最近の論文では mutation が入っている部分をところターゲットすると、今までよりもかなり良いのではないかとされています。それは、翻って PD-1、CTLA-

4 の immune checkpoint でも mutation の数が効果を予測できるという論文も出てきておりますので、個別の解析が必要になってくると思われま

す。一方で、ホジキンリンパ腫などは、あまり mutation が入っていないほうの腫瘍だと思いますが、かなり PD-1 阻害抗体による臨床効果があることも分かっています。ただ、ホジキンリンパ腫はちょっと特殊で、たくさん炎症細胞が浸潤している腫瘍で、かつ PD-L1 の発現が強く誘導されている腫瘍ですので、mutation だけで決着が付くかというところでもないと思います。先生がおっしゃるように、宿主側の影響、若しくはその腫瘍が持つ特殊性が色々絡んでくるので、何か1つのパラメータで話すのはなかなか難しいというところはおっしゃるとおりだと思っています。

○川田委員 副作用を予測するところで、大概サルもやったりしますが、先ほどの先生のお話ではサルでの試験はそんなに有用ではなくて、むしろ KO マウスやマウスに対する抗体を使ってチェックしたほうが良いという理解でよろしいでしょうか。

○西川委員 サルが有用でないと思っているわけではなくて、もちろんサルの実験をやっていたのは必要だと思いますが、サルで異常が無いから無いとはあまり思わないほうが良いということですか。

○佐田委員 最初の TGN1412 のお話は非常にびっくりしたのですが、これはヒトへの CD28 では安全性が確認されたけれども、脾臓が大きくなるというのは、抗マウスなりラットでやっていたのですか。

○西川委員 これはこの方たちではなくて、論文上こういうものが出ているということです。

○佐田委員 それ分かっているながら、わざと抗ヒトで、効かないようなもので安全性を見たということですか。

○西川委員 それ意図的かどうかは、私は分かりません。私も全部の資料を読んだわけではないので全てを理解できているかどうか分かりませんが、少なくとも追えるような資料を見ると、そのような感じですか。ただ、この会社の上層部の方が、それには気付いていたというコメントをしているのは拝見しました。

○早川委員 質問ではなくて、もう一度元に戻って、マウスのモデルがいかに有用かということと、免疫、特にこういう仕事をするときにデータを見るときに、ヒトとマウスが違うと言ってしまおうとどうしようもないのですが、違うということが、先ほど西川委員が紹介して下さったワクチンがよく効いて、チェックポイントはあまり効果がドラスティックに見えてこないということと関連しているのではないかと思った点が1つです。

どうということかというところ、マウスは免疫学的に非常にナイーブな状態で、

外来抗原にワクチンをすると、それに対する T cell の応答は割と良いはずなのですが、我々人間は外来の抗原にもものすごく expose されていて、がんができてくるプロセスも非常に時間がかかっているのです。そういう違いがあるから違うレスポンスをしてしまう可能性がある。それが駄目なのではなくて、それを踏まえてデータを見ることが大事であるということが1点です。

また、西川委員が少しおっしゃったのですが、非常に大事だと思っているのは、Fc の部分と、ADCC と CDC についてです。これはあまり真剣にみんなでディスカッションしたことはないと思いますが、マウスの系で depletion 抗体はほとんど CDC でいっているはずなのです。でも、ヒトの場合は ADCC のほうが多いと、よく臨床の先生から ADCC が非常に大事だと聞くので、そういったバイオリジカルな抗体が、特に depletion 抗体、blocking 抗体の場合どう違うのかは理解していませんが、抗体ももしかすると isotype と目的の agonistic、antagonistic、depletion を期待するような抗体を見たときに、またそれもヒトとマウスで出方が違う。だから、マウスは ADCC が出にくいのか、CDC が出やすいのかは私もよく理解していませんが、そういう違いもあって、出てくるデータが少し違う方向に出てくる可能性がある。それも駄目なのではなく、理解してデータを読んだほうが、将来的な副作用なり効果なりの参考になるのではないかと思います。

○入村部会長 ありがとうございます。今の早川委員のコメントは、従来、ヒトとマウスは違うからマウスは役に立たないという議論をする人が結構いるけれども、違いがあっても、それは科学的にちゃんと理解できるのだから、そこまで理解して考えようというコメントだったと思いますので、今の西川先生のプレゼンテーションに対するディスカッションのまとめとしては非常によかったと思います。これでまとめさせていただいて、次に移ります。

<議題2：臨床の視点からの非臨床試験について>

○入村部会長 次の議題は「臨床の視点からの非臨床試験について」です。非臨床試験に臨床の立場から臨むこと等についてもお伺いしたほうが良いということで、戸井委員にお願いすることにしました。戸井先生、よろしくお願いいたします。

○戸井委員 京都大学の戸井です。この度は、このような機会を与您いただき誠にありがとうございます。臨床の立場からということで、現在私が関わっている範囲で、特に臨床試験において非常に struggle していると言いま

すか、いろいろな展開を考えなければいけないということに遭遇しておりますので、そういった観点から、何分にも臨床試験ですから、ある程度既に相当量の情報が存在している状況下で、前臨床を見ながらというお話をさせていただければと思います。

これはご存じのように、臨床の薬物、使い方は本当に Efficacy と毒性のギリギリのところまでウインドウを見つけてやっている状況です。これは、改めて申し上げることもありませんが、ただウインドウは非常に広いものと、例えば乳がんの領域でハーセプチンのように抗体、毒性のレベル、頻度と、Efficacy が出る濃度と、かなりゆとりがあるものもありますし、ギリギリのところまでやっているものも当然あります。

薬剤開発における臓器特異性ということは現在も重要視されていると思います。即ち、乳がんであるか、大腸がんであるか、胃がんであるかという分類は、薬物の開発において現時点でも小さくない影響を与えていると思います。それから、昨今起きていることは、乳がんの領域で 15 年ほど前から言われているのは、乳がんを細分類化することです。発端は、マイクロアレーの解析でしたが、いくつかの phenotype は病気の進展の中でかなり維持されている、そのような phenotype を subtype という捉え方をして、各サブタイプに対応した治療法を開発しようということが行われてまいりました。現時点でも行われております。

ここからは複雑になりますが、単剤での十分な効果が得られるものもありますが、そうでないものも多数あります。既存の薬物との Combination には、Concurrent で Combination するものと、Sequential で Combination するものがあります。このあたりをどのように考えて前臨床から臨床へを考えるかは、現時点においても極めて重要なポイントだと思います。

先ほどもありましたが、評価をどうするかです。いわゆる臨床評価は多くの場合、画像解析で得られる Response です。これは、古くは Response だけで承認を得られていた時代もありましたが、現時点では再発のがんにおけるある一定期間の Disease Control をもって評価するようになっております。昨今のご存じのように、Overall Survival を強く求められる方向にきております。Overall Survival に関する課題は非常に難しく、治療の実態、実地臨床の体制も非常に複雑で、解明がなかなか難しいことです。これを、どういう形で前臨床から臨床にかけて何らかのインフォメーションとして出すか伝わってくるのかは、臨床からいいますと非常に重要です。

ご紹介させていただく薬物の 1 つ目は、RAD001、エベロリムス、通称 mTOR 阻害薬といわれているものです。これは経口の薬物で、休薬が入り

ますが基本的にはデイリーで使ってまいります。細胞増殖を抑えることも知られておりますが、同時にこの薬物は免疫学的なブロッカーとして開発をされておりました。もう1つ、血管新生を強く抑えることもよく知られておりました。

化学療法との間でシナジーがあります。それから、シングルエージェントの Efficacy として、例えば腎臓がんである有効性が証明され、内分泌系腫瘍の NET, 再発乳がんなどで臨床展開が進んできた開発された薬物です。乳がんにおいては、前臨床のデータにも基づきながら、先ほど申し上げました乳がんの中のサブタイプ、この薬物の場合はホルモン状態受容体を発現していて HER2 陰性、乳がん全体の約 70% 程度のサブpopulation になりますが、これを対象に行われました。

お示ししておりますのは、再発乳がんの Multiline Failure になった後のホルモン療法+/-エベロリムスの progression-free survival ですが両群間に、非常に大きな差が認められ、New England Journal of Medicine に publish され、広く世界的にも使われるようになりました。

この試験の数年前に、術前のホルモン療法+/-エベロリムスという、比較的少数例の探索的な臨床試験が行われ、エベロリムスの併用によりがんの増殖を非常に強く抑えられることが認められ、その後、再発乳がんにおける検証に至った経緯があります。

もう1点、この臨床試験、グローバル試験においては、記載しておりますような口内炎、貧血等の毒性が認められております。any grade になりますと、この論文ではこのような記載です。

その後、我々の国でも使えるようになり、これはその添付文書と、いわゆる適正使用ガイドから引用したものです。向かって左上が、フェーズ 1 試験における薬物濃度が向かって左上です。、繰り返して申し訳ありませんが、経口薬ですので、こういうバリエーションが認められています。それから、間質性肺炎の頻度はそう高くはありませんが、しかし決して非常に低いというレベルではない頻度で発現をしています。それから、現実的に臨床的に非常に問題になっているのは、これはまさに Therapeutic Window に関連することですが、口内炎です。ここに記載してあるように、相当な頻度で口内炎が認められます。使用ガイドにおいてはこのような形で減量しながら、あるいは休薬をしながら薬物を使うことが推奨されております。ただ、現実的な実地臨床ではなかなか難しいものです。従来型の口内炎とは臨床的に何か違う感じですか。この毒性は、この薬物を臨床的には最適化して使う上で、現在大きな問題になっています。

その後、先ほどの New England Journal of Medicin での発表のあとに、昨年の 3 月に発表され、最近パブリッシュされたものです。OS のデータが出てまいりました。progression-free では、相当大的な差が認められましたが、OS ではこのように有意差は認められておりません。PFS では差が出るが OS では差が出ないことは、この薬物が劣っているということではなく、このようなことは再発乳がんにおける薬物療法開発においては、しばしば認められるということです。OS で差が出る薬物もありますが、OS での有意性が認められないことはしばしば経験するところです。

この薬物は、HER2 陽性乳がんを対象にした臨床試験も行われました。開発のコンセプトの 1 つには、anti-HER2 薬剤療法に対する耐性の克服があります。耐性のメカニズムの中で、この mTOR が非常に重要ではないかという基礎的な指摘です。mTOR をブロックすることで anti-HER2 治療耐性を解除する方向にいけるのではないかということで、いろいろな試験が組まれました。その代表的なもの 1 つが、BOLERO-3 という試験です。これはハーセプチンに、臨床的な観点で抵抗性を持っているだろうという対象において、Vinorelbine+trastuzumab で、標準的な抗がん剤+後発療法の一つですが、プラセボ対象でエベロリムスを比較するという試験です。572 例で、プライマリーエンドポイントは progression-free survival で、OS、Overall Survival はセカンダリーエンドポイントに入っています。このデータは、昨年の夏に Lancet oncology にパブリッシュをされておりますが、結果はこういうものです。P 値は 0.0067 で、エベロリムスをオンしたほうがよいという結果です。このデータを見て、ベネフィットをどういう形で評価するというのは、現在もいろいろな意見があるところです。

この臨床試験では、いろいろなサブグループ解析と、バイオマーカーの prospect ofive study におけるのマテリアルを使ったテトロスペクティブ retrospective な解析と書いていいと思いますが、そういうものが行われました。まず、これは臨床病理学的な Subgroup analysis ですが、いろいろありまして、上から年齢等があり、一番下の 2 つは HER2 陽性のうちのホルモン受容体が HER2 陽性のうちのマイナスのサブポピュレーションで、より効果がありそうだった解析結果。それから、その下に臓器転移、臓器がインボルブされているかどうか、脳のほうが高いというようなサブグループ解析の結果が示されました。これらの結果は、BOLERO-1 というもう 1 つの臨床試験の統計解析にも影響を与えました。

バイオマーカー解析は、当初から非常に高い関心を集めて行われました。対象は、全症例ではありません。限られた症例における分析ですが、赤

字で示しておりますような PIK3Ca の mutation, mutant はここにも書いてありますように、exons9・20 を主対象に行われております。それから、PTEN の 20% 以下のロス。これは、免疫組織染色の受ける評価です。これらが行われまして、今のところの全体的な大まかな理解では、Pi3K, PTEN mTOR pathway こうに異常があると想定される乳がん。ただし、これは原発性乳がんの腫瘍組織を使った分析ですので、再発乳がんの処理を反映しているかどうかは分かりませんが、そういう対象において効果が高いかもしれないというようなデータが出ております。

こういうインフォメーションが臨床試験の前にあれば、臨床試験をより最適化された方向性で行い得たのではないかと、というような考えも出てくると思います。

今、ご紹介申し上げましたものともう 1 つ並行して行われました臨床試験が BOLERO-1 です。対象は、より再発のラインでいきますと、より前のラインです。昨年サンアントニオ乳がんシンポジウムで、既に公開、公表されております。この試験も同様ですが、抗がん剤＋ハーセプチン＋/－エベロリムスという比較試験です。progression-free survival がプライマリーで、OS がセカンダリー。ただ、先ほどの Subgroup analysis 等に基づき、あとから追加しまして、ホルモン状態陰性、先ほどの Subgroup analysis 等に基づき、ホルモン受容体は陰性のサブポピュレーションでさらに追加の解析を行うことが計画されました。

先ほどお話した口内炎等に関連する毒性との関係です。エベロリムスという薬剤が、パクリタキセル＋ハーセプチン＋で入ったときに、実際にどのくらいアクチュアルに投与されているかは極めて重要で、0.5 程度の Treatment exposure となっております。ハーセプチンあるいはパクリタキセルの Treatment exposure は、1、0.7 という解析結果が出ております。これが、正に Efficacy と Safety のウインドウの本当に難しいところで行われている薬物の臨床試験の結果です。かなりいい状態で行われた臨床試験における結果です。

2 つ目に触れさせていただきたい薬物は、PARP の阻害薬です。これは、遺伝子修復に関連する酵素の特性を用いて Synthetic lethality 等を誘導して、がんを死滅させる方向にいく、非常に新しいコンセプトの薬物です。いろいろな紆余曲折を経て、現時点に至っております、最初に行われた大きな臨床試験の 1 つは、BSI コンパウンドでした。これは、再発乳がんを対象に比較的マルチラインの設定で、Gemcitabine Carboplatin＋/－BSI コンパウンドという臨床試験 120 例、ランダムイズド・フェーズ 2 です。結果は New England Journal of Medicine でのパブリッシュをされ

て、お示ししますように、Release-free だけではなく、Overall Survival で差が出たということで、大きな関心を集めました。

その後、企画された臨床試験では、倫理的な観点も踏まえて、こういうクロスオーバーデザインの臨床試験がグローバルで行われました。即ち、対象ラインはファーストライン 519 例、フェーズ 3 試験で、Carboplatin Gemcitabine + / - BSI コンパウンドで、Carboplatin Gemcitabine の標準アームは、クロスオーバーを許容するデザインです。

結果は最近発表され、ファーストラインでの治療では OS の差が得られておりません。ただ、セカンドライン、サードラインの設定では、差がついており、先ほど先行して発表されたランダム・フェーズ 2 の試験の結果と括り合わせて、どう考えるかです。と同時に、一方でこの薬物の PARP 阻害活性は、必ずしも強くないのではないかとということが指摘されるようになり、色々な観点でのレビューが行われました。世界的にも高い関心を集めました。詳しい方はよくご存じのことです。

現在では、この PARP 阻害薬は、第 2 段階に入ってきていると言っているのではないかと思います。PARP 阻害だけではなく、新しいメカニズムとしてトラッピングというメカニズムも指摘されるようになりました。それから、臨床試験として現在行われているものには Olympia study があります。Germ line で BRCA の mutation を持っている方は、遺伝子修復の分子ですので、PARP 阻害薬により感受性が高いことは以前からよく知られておりました。これを対象に、Germ line の BRCA の mutation を持っている方を対象に、再発 High risk の HER2- というサブプレッション subpopulation で（したがって、対象は狭くなってきております）。Germ line のインフォメーションがある方を対象に、抗がん剤を使ったあとに、Olaparib を使うか使わないかという比較試験です。グローバルの試験でスタートしております。

最後は、血管新生の阻害薬です。血管新生の阻害薬は、いろいろな形で、また複数のもものが臨床開発をされてまいりました。これは、2005 年に Bevacizumab、アバスチンを開発したグループが、Cancer Research にパブリッシュした論文です。2004 年から 2005 年の段階における 1 つの総括と言っているのではないかと考えられます。Preclinical studies はこのようなものでした。Pharmacologic and Pharmacodynamic、それから腫瘍増殖の抑制、転移の抑制、コンビネーションセラピーの意義、その際のラジオセラピー、化学療法あるいはほかのもの等です。詳細は表をそのままコピーしましたが、非常にたくさんの Preclinical studies を網羅的にカバーしている論文です。

色々ながん種が取り上げられております。大腸がん、乳がん、最近では卵巣がんや脳腫瘍等が注目を集めております。網羅的に入っています。ただ、より臨床的な観点での分析は、この時点でということになりますと、また最後のほうに少し触れさせていただきますが、どうかということもあります。

ここに示しているのは 2011 年に発表されているある論文です。こういう取り上げ方が良いかどうかは置いておきまして、この論文で取り上げられている効果に関する評価というのは、1 つはパクリタキセルと見ていただいて、抗がん薬はパクリタキセルをベースドベースに、それにアバスチンをいろいろな形に Concurrent とか Sequential、あるいは抗がん剤が終わったあとに加えるか、あるいは、抗がん剤の濃度を上げるとどうかというようなものをまとめてみたものです。左上が、コントロールに対して赤い所がアバスチンです。その右がパクリタキセルです。それを併用したものが黄色になります。右上は、抗がん剤濃度を上げたものになります。その下は、アバスチンの投与のタイミングを見ています。抗がん剤が終わったあと、あるいは Concurrent で抗がん剤投与時のみ、そして投与したあとも継続してアバスチンを使うという設定です。非常に微妙なのですが、右下をよく見ていただきますと、終わったあとも継続しているほうがより効果が高そうに、この動物実験においては認められます。

では、臨床はどうかといいますと、乳がんにおいて最初に発表された 2007 年、再発乳がんのファーストラインで、パクリタキセル+/-アバスチンでこのような DFS の大きな差が認められ、非常に高い注目を集めました。

その後、いくつかの臨床試験が行われております。臨床試験も当時としては複数大きなものが行われ、1 つはパクリタキセルをドセタキセルに変えたもの、それから、カペシタビンを併用したもの、あるいはアンストラサイクリンを加えたようなものが報告をされました。概ね、PFS においては良好な成績が得られております。

先ほどのような Subgroup analysis も行われ、乳がんのあるサブグループ、例えばトリプルネガティブでは、効果が高そうだということで、大きな臨床試験がグローバルで計画されました。これは、再発ではなく、原発性乳がんの術後。したがって、原発巣は既に切除されていて、微小な再発転移巣に対して行うアジュバント療法です。抗がん剤はベースドの中に入っていて、+/-アバスチン。アバスチンは、抗がん剤が終わったあと更に投与して、トータル 1 年間という臨床試験です。結果は、これ

は既に報告されているものですが有意差はありません。hazard ratio は 0.87 という結果です。

同じような乳がんにおいても別なタイプ、HER2 陽性の乳がんに対しても、同様な臨床試験が組まれました。これは、+/-アバスチン。そのベースは、抗がん剤+ハーセプチンとなります。これは、おそらくまだデータとしてパブリッシュされていないと思いますが、学会レベルでは報告をされ、今年の ASCO だったと思いますが、こういう結果で、この時点では差は全く得られておりません。さらに長期の結果になると、現時点では分かりませんが、この段階では差が得られないという結果です。

臨床で行われているのは、先ほどは大きな Bulky ながんはないという設定ですが、がんが存在しているという状態、即ち、術前の抗がん剤の治療、術前薬物療法の設定で、+/-アバスチンという臨床試験も、時をほとんど変わらず同時期に行われております。これは、ある NSABP グループの臨床試験です。縦は pCR、Pathological Complete Response で、浸潤がんがなくなっているというものの割合です。パクリタキセル+/-アバスチンという設定で、ご覧いただくような+の効果。具体的には 6%程度の pCR の増加が認められております。このような試験は他にもいくつか行われ、こういう結果はある程度得られておりますが、なかなか OS が出ないというのが先ほど示したことでした。ただ、この 2 か月前に OS に関してはおそらく大きなもので始めての計画かもしれませんが、ネオアジュバントで治療を行い、それからアバスチンをさらに術後にという使い方で、こういう OS における差が報告されました。薬物が開発されて随分たってから、こういう結果が出始めております。

もう 1 つは、再発乳がんでは OS に差が出ないので、アバスチンの承認が米国では難しくなったという経緯があります。そういう中で、欧州を中心に行われた試験では、企業、スポンサーの試験ですが、HER2-乳がん、抗がん剤+アバスチンを 3 から 6 サイクル先に行い、臨床効果を見ながら、ある一定以上の効果があった方症例を対象にアバスチンあるいはアバスチン+カペシタビンを使う設計の試験です。

このコンセプトは、既に大腸がんにおいても臨床試験として行われていると思います。ある種のリスポンス・ガイデッドな治療法展開です。こういう設定でいいますと、これは progression-free survival で、こちらは Overall Survival ですが、こういう差が得られていて、絶対値としても非常に大きな差が出ています。カペシタビン+アバスチンの対照がこの場合にはアバスチンに対する比較です。ですので、対照はカペシタビンではありませんので、この点はこの臨床試験の 1 つの批判になっていま

すが、従来によく知られている PFS と比べればずっと長い結果が出ております。

この一連のアバスチンに関する研究は、色々な意見があります。これは、2013 年の JNCI に出たものです。前臨床から臨床へという観点で、色々ディスカッションが非常に幅広く、かつコンプレヘンシブに行われております。臨床的にシングルエージェントとしての評価がどうだったのだろうかとか、臨床的にシングルエージェントとしてそれほど強くないのに、色々な臨床試験が走ったことと、コンビネーションの Preclinical study における評価が十分だったであろうかというような点が、批評として記載されております。バイオマーカーを使った色々なセクションが必要ではないかというのが、この論文では指摘されていますが、これも色々な観点がありますので、十分慎重にディスカッションしていく必要があると思います。しかし、ある種の事実を指摘されていることも間違いのないように思います。

バイオマーカーで本当に効果予測できるかという課題は、臨床的にはかなり大きなハードルではないかと感じられることもあり、その辺も含めて将来的に考える必要があります。この薬剤開発は、既にある程度まできて達している薬ですが、今後新しく開発される薬は臨床開発においても重要な示唆に富む知見になっているのではないかと思います。

今日お話をさせていただいたのは、がん種の中のサブタイプスペシフィックになってきているということと、コンビネーションが極めて重要で、併用は Concurrent か Sequential かという問題、これらは、血管新生阻害薬あるいはそれに類するような薬物の場合には重要かもしれません。それから、OS をどのように評価したらいいのかは、臨床的には非常に重要な問題ですが、前臨床から臨床にくる際に、OS のデータに基づいて開発を進めているということは、必ずしも多くはないと感じております。それから、術前のがんを持っている状況か、あるいは術後で微小な移転を対象にしているかということについては、これらのある程度切り分けて考える必要があるように思いますし、バイオマーカーの重要性は改めて指摘するまでもないかと思います。

詳しい先生方が多いので私が言うのも差し障りがあるかもしれませんが、色々な形の、できれば前臨床の段階からジェノミックなインフォメーションを加えた形でのデータがあれば、臨床試験はよりスマートな形で構築できるのではないかと思います。パースペクティブとしては、よりジェノムベーストな、乳がんでは BRCA の Germ line のジェノムベーストなインフォメーションも実際に入ってきましたし、またソマティック

な遺伝子変異のインフォメーションも必要だと思います。それに基づいた臨床開発が必要になってくるのだらうと思います。

それから、繰り返しになりますが、OS をどう考えるかといったところが、なかなか難しいところで、求められているところだと思います。昨今のいろいろながんの evolution に関する研究からしますと、evolution のプロセスが非常にダイナミックだということと、heterogeneity, inter and intra tumor heterogeneity が指摘されていて、このベースの中でしないといけないということがあります。これは、同時にグローバルセレクションに関することでもあります。

長くなって申し訳ありませんが、最後に後半でお話しましたが、レスポンスガイドとの考え方がありますので、臨床の観点から今気になっているところ、私が struggle しているような点について包括させていただき、述べさせていただきました。ありがとうございました。

○入村部会長 ありがとうございました。ただいまのプレゼンテーションに関しまして、何かご質問、ご意見、コメント、その他ありませんでしょうか。臨床の立場からということでしたが。

○佐谷副部会長 どうも戸井先生、ありがとうございました。Bevacizumab はすごく難しい薬剤だと思うのです。マウスの内在性の VEGF に対しては、この抗体は反応しないと言われているので、ゼノグラフトが出す VEGF に対してはブロックをかけるけれども、マウスの内在性の VEGF に対してはブロックを掛けていないので、本当のところはマウスのモデルで副作用を見ることはできてないと思うのです。ところがヒトに投与した場合は、おそらく本来の内在性の VEGF に対しても反応することになるので、それが原因で様々な副作用が出ているのではないかと思います。実際ヒトにおける副作用というのは、シリアスなものがあるのかどうかということをお聞きできればと思います。

○戸井委員 ゼノグラフトにおける問題点というご指摘の点は、当時からその指摘はあったと思います。そのことは了解された上で臨床試験は始まったと理解します。ただ、この血管新生を対象にする限りは、その血管新生が起きてくる何らかの時点においてそれをブロックするわけですから、そういう毒性が出る懸念というのは決してなかったわけではないと思いますが、前臨床のデータであったかどうかはまた別だと思います。臨床では、記憶ベースで申し訳ありませんが、最初にあったのは肺がんのアバスチンの併用で、出血があつて、非常にフェータルのことが起きたというように、あとは消化管のパーホレーションが起きるということは、ある一定頻度で出ることはその後の臨床試験で示されましたので、その

懸念というのは臨床でより確かなものとして認識されたというように考えています。

○佐谷副部長 そのレギュレーション的な問題から考えると、一番ディスカッションすべきポイントは、こういう抗体の、例えばマウスを試験するときにサロゲートに当たるような抗体が必要なのかどうか。先ほどの最初の免疫のお話でもそうだと思うのですが、抗体は多くの場合はヒトのタンパク質に対する抗体ということで開発されているわけですけど、それと同じサロゲートみたいな抗体が、マウスでも必要なのかどうか、疑問として湧いてきます。実際に臨床の現場でやっておられて、そのあたりはどのように思われますか。

○戸井委員 それは色々なデータがあればあるほど臨床試験を、特に初期の段階のものを組むのには役に立つことは間違いないと思います。現実的にそういうデータがないという段階で、あるいは不十分だという段階で臨床試験に入らざるを得ないというのも一方の事実であると思います。基礎的にこれは注意すべき点という点は、本当に最大限留意しながら臨床試験を行うと、お答えになってないかもしれませんが、そう言うしかないかなと思っています。

○入村部長 よろしいですか。今のポイントはおそらく PMDA 的にはすごく大事だと思います。というのは、要するに開発の途中で治験のガイダンスなどを行っているときに、これをやってくださいと言ったほうがいいのではないの、というのが今の佐谷先生のご質問だったと思うのですね。だからそこは非常に重要な問題かと思うのですが、何かコメントはありますでしょうか。

○大津委員 今回の件で、我々は今の大腸がんの開発からいって行きましたので。これは最初の段階でパーフォレーション（穿孔）のご懸念の件に関しては、もう今の大体のコンセンサスというのは、宿主の特殊要因というよりも疾患の背景です。パーフォレーションするのは我々、消化器がんの方でいうと、腹膜播種とか、あるいは原発、その腫瘍自体がかなり深い潰瘍性の病変であるとか、もともとリスクなヒトというのがほとんどですから、特にそれに副作用が特異的に反応するようなマーカーというのは現時点では見つかっていません。

それから Bevacizumab の開発の最初的时候には、これ自体での効果が記載されていた非臨床のデータはあったのですが、実際、臨床試験でやると単剤ではもう全く効かないと。あくまで併用で、それは血管のノーマライゼーションによってという、ディストリビューションがよくなるということでのお話で概念的には考えられていると思うのですが、その辺

は実際に非臨床のデータと後からノーマライゼーションとか、後付けのような格好で出てきたような感じですので、そこは非常に難しいのかなと感じています。

○入村部会長 難しいのは難しいけれども、過去の経験に基づいてこれからどう考えるかということだと思います。そういう議論を深めるというのが、この委員会の重要な役割なのではないかと思います。何か、ご意見、コメントはありませんでしょうか。

○早川委員 お話、ありがとうございました。戸井先生、Overall Survival を臨床では非常に重要視しているというお話だったのですが、実際に私もマウスなり前臨床でしか実験しないと。なかなか実験で、要は腫瘍でマウスが死んでくれないという言い方がいいのか分からないですけれども、サバイバルを追っかけるという実験がしにくいのと、あと実際に患者さんが臨床で亡くなる時は、おそらく転移とかで亡くなっているのかなと思うのです。そういった病態をマウスなり前臨床のモデルでは追いかけれないということを踏まえたときに、どういった形の非臨床のデータ。だからサバイバルを取るべきなのか、サバイバルのデータもおそらく色々な実験の仕方、最近はある大きさの腫瘍になったら、マウスをサクリフェイスして、そこをサバイバルにしているような実験がかなりあると思うのですが、その辺に関して臨床の先生の立場から何かコメントをいただけたらと思いました。

○戸井委員 直接的なお答えは難しいと思いますが、1つ考えますのは転移そのもの、ヒトのがんの解析、最近出てきているものを含めて、転移における Tumor の evolution というのは、従来我々臨床家が思っていたよりはもっとダイナミックなものであると言われ始めていると思います。したがって、evolution を受けたようなそういうがんにおける治療の効果はどうなのだろうというところは、非常に興味があるところです。

それからもう1つは、ここで述べさせていただいたように、微小な転移に対する効果といったところのインフォメーションがありますと、もう少しは臨床試験を計画する段階で、より適切な形で組めるのかなというように思います。

○直江委員 先ほどの免疫の話と重なるようなディスカッションだと思うのですが、前臨床を批判するわけではないのですが、後で見て、非常にそういうバスキュラリゼーションが盛んで、効果が出るものがデータになってくると。ただ、ヒトのがんは先ほどから話が出ているように、非常にヘテロで、自然発症で、しかもかなり進行がんを相手にしているということで、なかなか予測性という意味が本当のモデルになっているかどうかという、

今日はそういう話だと思います。

まさに血管の場合もそうですけれども、そこで、こういうデータがもしあったら教えてほしいのですが。例えば、今先ほど出たように、ゼノグラフト、ヒトのがんを打って、そういう動物の腫瘍ラインではなくて、そういうもので実際問題、例えばアバスチンがこのくらい効いたというような前臨床モデルはどのくらいあったのかというところが、ちょっと気になっているのですが。もしご存じだったら、どなたでもいいですけど、教えていただきたいと思います。

それから、こういうことから見るとある程度ヒトのがんに近い間質であるとか、ヘテロジェナイティーとか転移とかというものが進んだ段階で、実際問題マウスで効いたのかどうかというデータが、今後ハードルが少し高くなると思うのです。やはり臨床から見るとちょっと聞いてみたいなど。つまりあるラインが、効くと分かっているラインをやって、私も研究者の端くれですから、データを出すためにそういう実験をやったことがあるのでよく分かるのです。例えば腫瘍が1mm角とか、あるサイズになってから打つという、大方ある程度の差は出ると、OSにしても腫瘍プロブレーションにしても。ただ、実際問題、ヒトの腫瘍を考えて見ると、今の臨床試験はかなり大きなものを相手にしているということもあるので、そういうスタディで見てみるということが、ある程度重要なのかなと思っていたのですが。

○佐谷副部長 現実にはゼノグラフトを使ってアバスチンの実験をやっています。効果は極めて強いです。確かに腫瘍は縮小しますが、中止するとすぐに腫瘍が大きくなってきます。もちろん腫瘍そのものに対する治療ではありませんので、新生血管に対する作用ということですので、これは併用せずでも、腫瘍は劇的に小さくなることは確かです。止めると3日ぐらいから、すぐに腫瘍が大きくなってくるといふ所見は出ています。

ただ、先ほど言いましたけれども、そのときに一番問題にしたのは、ヒトの VEGF をブロックして、マウスにおける血管新生をブロックすることなので、マウスの VEGF を阻害することによる副作用が一切見られてない実験になっていて、我々はそこでサロゲート抗体を使うべきなのかどうかというところで、少し止まってしまったというところがあるものですから、それで先ほどそういう質問をさせていただきました。実際に非臨床をするときに、サロゲートを用いて実験をするべきなのか、しかし、やはりこれは腫瘍に効果があることが確認できた時点で、臨床でそれをテストすべきなのか。それは先ほど西川先生の交差抗体を使うべきか、それともマウスに対して同じような活性を持つサロゲートを使う

べきなのかということに関しても、非常に大きな議論だというように考えています。

- 入村部会長 佐谷先生、今のマウスへのヒト組織のゼノグラフトでの腫瘍内血管は、ミックスしてしまうのですか、それとも主にどちらになるのでしょうか。
- 佐谷副部会長 移植腫瘍では、新生血管が豊富なのでアバスチンはよく効きます。しかし、遺伝子改変マウスを用いて行った場合は、主血管がまず出てきて、それから新生血管が出るので、腫瘍に対しては、アバスチンは効きにくいのではないのでしょうか。
- 入村部会長 そうすると、その場合はマウスの血管内皮細胞に Anti-HumannVEGF が効いているということですか。
- 佐谷副部会長 そうです。それは面白いことに、ヒューマンの VEGF がマウスの VEGF リセプターに対して反応するということがありますので、この実験系は成立するのです。
- 大津委員 佐谷先生にお伺いします。結局、PDX の場合と一般の移植腫瘍の場合との、そのレスポンスというところではかなり、PDX にしたことによって、そのレスポンスがより臨床等の話がより相関するというところで考えてよい、こういったヒトの抗体の場合は考えていいのかどうかに関してですが。
- 佐谷副部会長 我々は患者さんから採ってきた腫瘍の中の幹細胞を採って、それを移植するので、恐らくジェネティカルにはかなりヘテロのものも含んでいると考えています。それでも効果が高かったというところはポジティブですが、腫瘍そのものに対して効いてないということが中止することですぐにわかりました。
- 大津委員 PDX とその直接的な腫瘍効果は臨床と合わない部分、何か逆に。でも逆にリグロースに関しては、今までの臨床試験の結果から、切るとすぐリグロースということに関してはリバウンドというのは、それを示唆するデータはいくつかありまして、例えばアジュバントの試験でネガティブだったのですが、それはやっている 1 年間のところだけは再発を抑えた。それ以降ですぐもどってしまって、あと差が出ないというような形で、そういう議論はされていました。
- 佐谷副部会長 そうですね。当然これは本来併用すべき実験だと思うのですが、併用して、抗がん剤が Bevacitumab の効果によって正しく浸透することによって、もっと抗がん剤の効果が出るというような実験をすべきだったのですが、まだそこまでは我々はやっていません。
- 大津委員 はい、ありがとうございます。
- 戸井委員 今までのご質問にも関連しまして、臨床的な観点で言いますと、これは

ノーマライゼーションも関係しますが、何らかのコンビネーションとなるもの、アクセスの窓口と言いますか、通り道としての血管新生の重要性というのは、やる前にもう少しデータがあってもよかったのかなと思います。薬物の腫瘍内の抗ガン剤の濃度が大きく変わると、それは非常に固体がん差があるというのがヒトで分かってきたのはつい数年前ですし、そのもとになるようなプレクリニカルスタディも大きな臨床試験を組まれる前にあったかどうかはちょっと、あんまりなかったようにも思います。

同じことはほかの宿主を利用した治療法に関しても、抗がん剤の場合は比較的スムーズですが、それ以外の細胞が入ってくるということから考えても、マウスの点は重要かと思います。

○入村部会長 よろしいですか、是非ともというご質問が何かございますでしょうか。では、戸井先生、プレゼンテーションをどうもありがとうございました。これで科学委員会の専門部会、非臨床試験に関する専門部会としては、なるべく意見の取りまとめを早い時期に出していきたいと前からお願いしていたわけで、だいたい1月に1回のペースでこの専門部会を開かせていただくことをお願いしていたかと思います。予定としては、次回は3月11日水曜日の午前中になります。そのときに審査に当たっておられるPMDAの新薬審査第五部の方に、少しこの非臨床試験について、PMDA側の視点からお話をいただきたいと思っています。

○柴辻新薬審査第五部長 可能な範囲で準備をさせていただこうと思いますので、よろしくお願いたします。

○入村部会長 よろしくお願いたします。その日にできればこの議論の取りまとめをどういうフレームワークで作るかという議論を、是非させていただこうと思っています。場合によってはその前に、少しメールで情報共有したらそれもいいのかなと思います。PMDAの第五部のほうからのプレゼンテーションも伺った上でというのも大事だと思いますので、3月11日に草案を作って、次々回が4月7日火曜日の16時～18時を予定しています。これは皆さんにはメールでもう知らせてあるはずですね。そこでご議論をお願いして、その次に5月13日水曜日に、できれば最終案を出していきたいと思っていますので、よろしくお願いたします。

これに関して皆さんからご意見、コメント、ちょっと拙速ではないかといった意見もありましたら是非いただきたいのですが、できればそういうスケジュールで進めていきたいと思っています。

前回は発がんモデルと薬効評価ができるモデルを、特に転移とか微小環境といったものに視点をおいて、今回は免疫と臨床の視点ということで、

合計4人の先生方にプレゼンテーションをいただきました。どういうフレーム、骨子で報告、議論の取りまとめを作っていくかというのが次回になります。それを作るにあたって、こういうポイントが大事ではないかというのを、もし今この場でどなたかご意見があったら是非出していただき、さらにこの場でなくても、もし何かご意見があったら、事務局と私と佐谷副部会長にメールなりいただければと思います。矢守副本部長は何かご意見はありますか。

○矢守副本部長 矢守です。前回欠席された委員の方もいらっしゃいますので、一応、今回のこの専門部会が、承認というところに向かって審査のところまで役に立つような議論を求めているのか、我々としてはそうではなくて、むしろもっと early phase の、これからその臨床試験に入るときにどういう要件を満たしていればいいのか。さっき戸井先生がご指摘くださったところで、こういうところをやっておけばもっと臨床のときによかったというようなシチュエーション、だから early phase で動物モデルを使ってある特定の医薬品公募について、POC を取るのにどういうモデルを使うのが適切なのか。あるいは申請者側がこういうモデルで評価しようと思っっているがという質問に対して、それでいいかどうかの判断を、相談の治験がまだ行われる前の段階の相談のときに、私たちは非常に参考になるディスカッションだというように位置付けています。

もう申請がきてしまって治験もみんな終わってしまっているというところで使うような話ではなくて、これから動物実験を使って POC を取る、あるいはこの薬のよりよい使い方、あるいは安全性について、そうしたことを評価するのにどういうモデルが必要なのか。その前提として、今 available な動物モデルというのが全て網羅的に集めることができなくても、この委員会の先生方の及ぶ範囲で、なるべくいろいろなモデルを整理して、列挙していただいた上で、繰り返しになりますけれども、どういうモデルを、こういう薬についてはどういうモデルを使えばいいかというようなサジェスチョンを、我々がいただけるような形でおまとめいただければ大変有り難いです。

特に今回、聞いていて非常にポイントだと思った点は、抗体医薬の場合に、その抗原、さっき佐谷先生と西川先生、皆さん指摘された交差反応のある抗体を用意すべきなのか、あるいはサロゲート抗体を用意すべきなのかという、これがマストなのかお勧めしますということなのか。それから、その抗体が相手にする抗原をノックアウトするという実験が必要なのか、否か。この辺はかなり具体的なポイントとして今日指摘していただいたと思いますので、是非その点にもディスカッションをして

いただければと思います。

<議題3：その他>

○入村部会長 ありがとうございます。特にファースト・イン・ヒューマンに行く前に、安全性を確認するためにどこまでやらなければいけないかというのが非常に重要なポイントになると思われまますので、そのところは是非重視したいと思います。またその辺を議論の取りまとめの中にどういう形でまとめていくかが大事になると思われまます。

どうもありがとうございました。もしほかに特にご意見、コメントがないようでしたら今日の議論は以上にしたしたいと思います。よろしいですか。それでは議題は以上ということで、事務局から連絡事項をよろしく願ひします。

○吉田事務局長 事務局から、4点連絡いたします。まずは最初に冒頭申しましたとおり、ただいまから資料の回収させていただきますので、資料の1-1と資料2-1のほうに、今一度お名前をお書きいただければと思います。事務局職員が今から回収いたします。

2点目に、関連いたしますが、今後議事録を公表するわけですが、本日もいろいろ皆様、非公表情報に基づくディスカッションをたくさんしていただいた分がありますので、そういうところにつきまして、部会長と相談させていただきながら、議事録の公開の際には、必要な場合は適切にマスキングをさせていただきますので、ご協力をお願いしたいと思います。

3点目に今後の進め方の関連で、いわゆるフレームワークといいますか、今後どういう形でまとめていくのかをご意見をメールでということでしたので、事務局のほうでフォーマットのようなものを作りまして、メールで送らせていただきますので、それに期日も切って返信していただく形をお願いしたいと思います。

最後に、次回以降の予定ですが、先ほど部会長からありましたとおり、3月11日、その次が4月7日、その次が5月13日を今のところ予定していますので、日程の確保をよろしく願ひしたいと思います。以上4点です。

<閉会>

○入村部会長 それでは、本日の専門部会はここまでとさせていただきます。皆様どうもありがとうございました。