

Link J 2023年11月27日

～鹿児島大学発シーズの社会実装を目指すイノベーター集合in日本橋

# 腫瘍溶解性ウイルス・免疫治療と糖尿病・難治性 疾患への革新的遺伝子治療の開発



鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
遺伝子治療・再生医学分野（教授）  
サーブ・バイオフーマ株式会社  
創業者・取締役会長・最高科学責任者

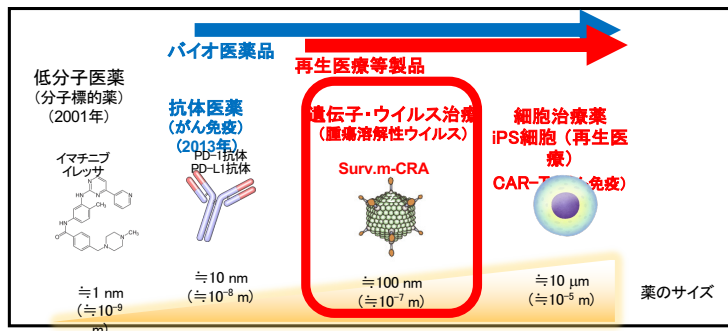
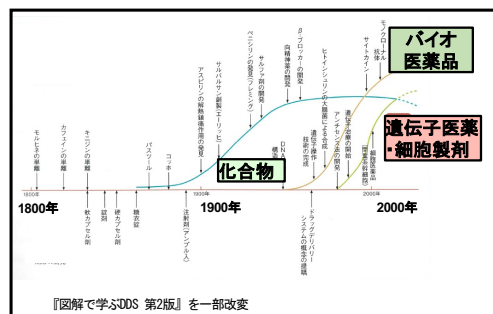
小賤 健一郎



Surv BioPharma

# 遺伝子治療の世界の開発動向と我々の完全オリジナル技術の研究開発

## 医薬開発の歴史



## AMED統合PJ

1)医薬品, 2)医療機器・ヘルスケア, 3)再生・細胞医療・遺伝子治療, 4)ゲノム・データ基盤, 5)疾患基礎研究, 6) シーズ開発・研究基盤

## 歴史の転換期 (新型コロナ)

遺伝子治療(mRNA、ウイルスベクター)がワクチン新技術→グローバル開発加速

## In vivo遺伝子治療の上

有望だが研究開発に  
高度専門性が必要  
(新モダリティ)

名称	開発企業	承認	対象疾患	治療薬
IMLYGIC	AMGEN	欧米(2015)	悪性黒色腫	Oncolytic HSV GM-CSF
LUXTURN A	SparkTher	米国(2017)	遺伝性網膜ジストロフィー	AAV-RPE65
ZOLGENSMA	AveXis/Novartis	米国(2019)	小児の脊髄性筋萎縮症	AAV-SMN
コラテジェン	アンジェス	日本(2019) 条件付き	慢性動脈閉塞症	HGF Plasmid
デリタクト	第一三共	日本(2021) 条件付き	悪性神経膠腫	Oncolytic HSV
Hemgenix	CSLベーリング	米, 欧(2023)条件付き	血友病A	AAV-Factor IX

## 我々のプロジェクト

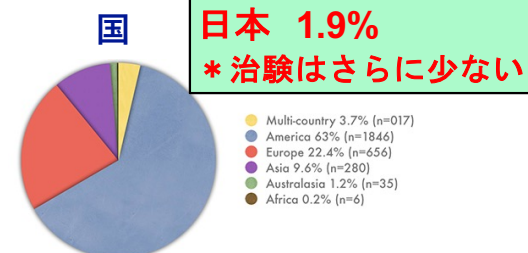
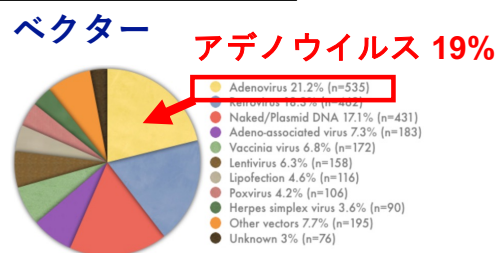
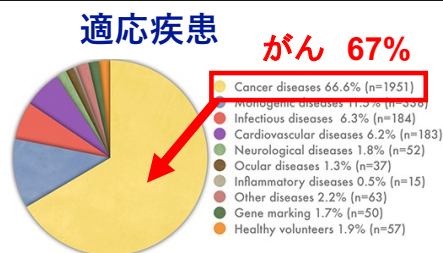
1. 腫瘍溶解性ウイルス(OV) (第1世代を骨腫瘍へ早期承認へ、2世代の非臨床開発、第3,4世代の開発)
2. 糖尿病や難治性肝疾患への革新的遺伝子治療
3. ES/iPS細胞での再生医療における革新的なバイオ技術開発 (遺伝子治療技術の導入・融合)



# がんの革新治療としての遺伝子治療の位置づけと本邦の課題

## 世界の遺伝子治療の臨床プロトコール

<http://www.abedia.com/wiley/>



**日本の克服課題：** ①本邦発のオリジナル技術(知財確保)の研究開発 ②ICH準拠の非臨床開発(製造、非臨床) ③First-in-Human医師主導治験

## 革新的がん治療薬としての腫瘍溶解性ウイルス(遺伝子治療)

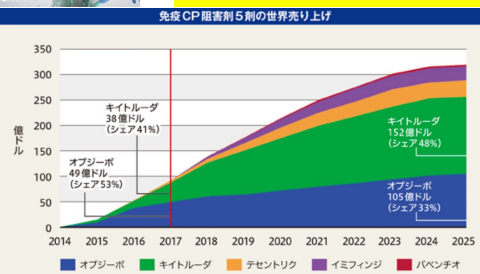
免疫チェックポイント阻害剤

腫瘍溶解性ウイルス・免疫遺伝子



2013 PD-1  
2018 ノーベル賞  
適応拡大

2015 T-VEC が First-In-Class  
医薬品として欧米承認

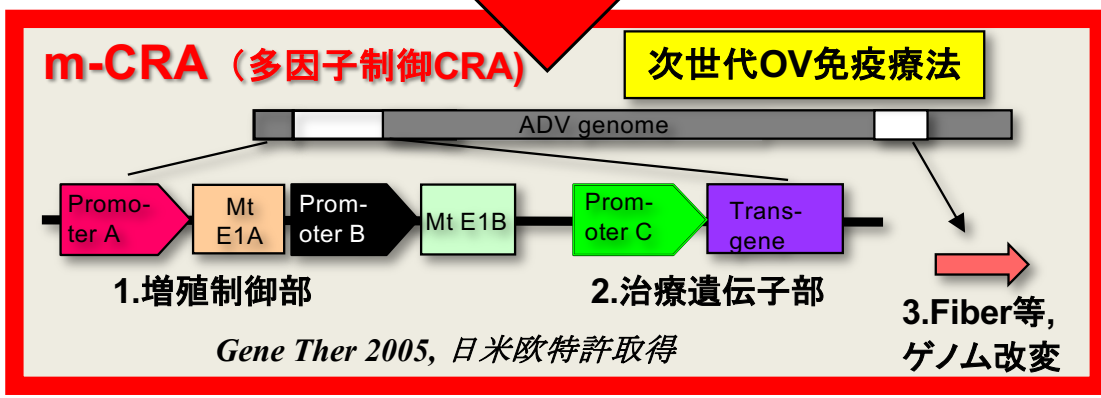
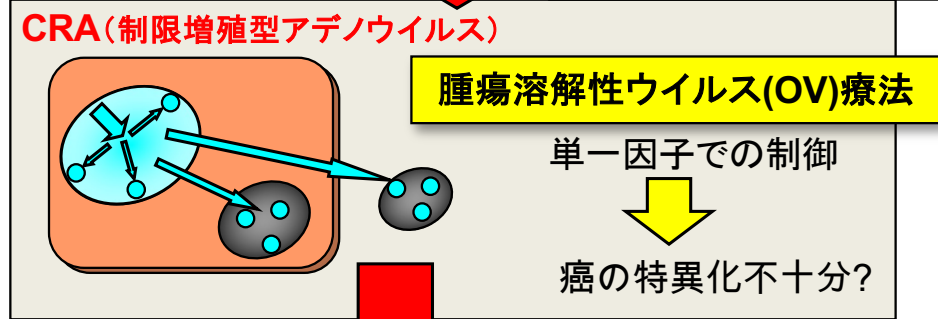
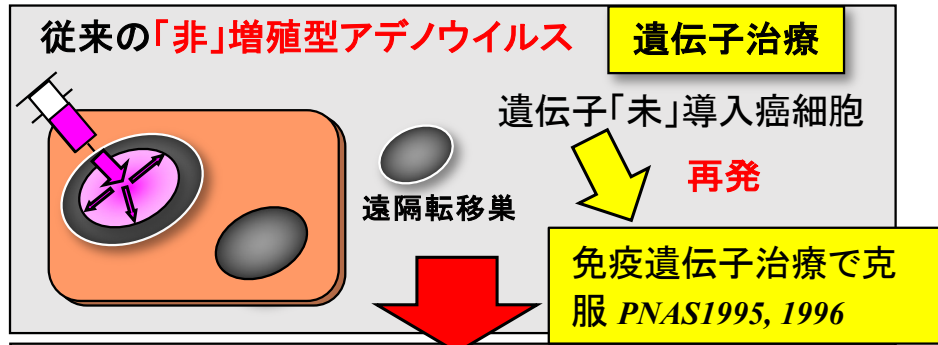


相乗的治療効果

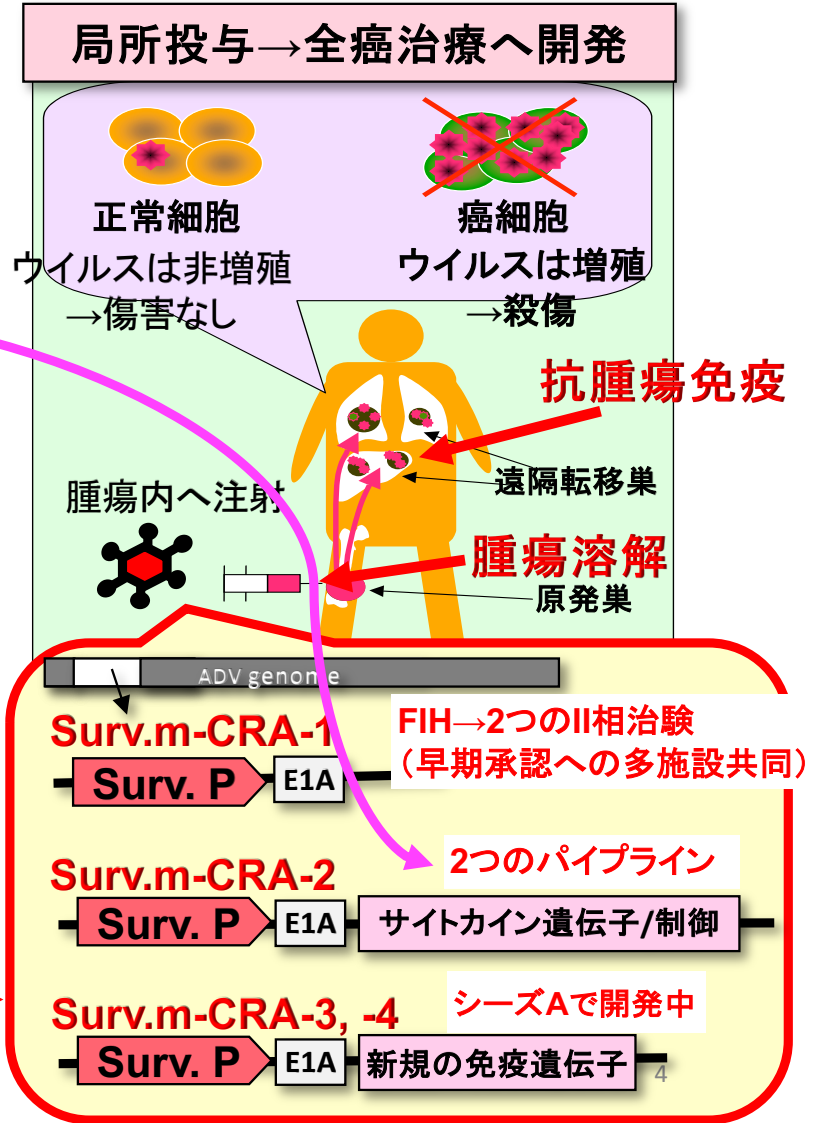
臨床試験 (2017 Best of Cellの一つ)

画期的ながん  
治療薬の有力候補

# 癌への遺伝子ウイルス治療の歴史と我々の技術開発の変遷



Survivin  
は全癌で  
高発現→  
標的治療



# 腫瘍溶解性ウイルス（OV）開発の問題点

高度改変OVを迅速に多数（ハイスループット）作製できるプラットフォーム技術の欠如 → 基礎研究で比較検証して最高性能のものを創出できない

基礎研究／薬効薬理

非臨床試験

臨床試験



癌特異的発現  
プロモーターA

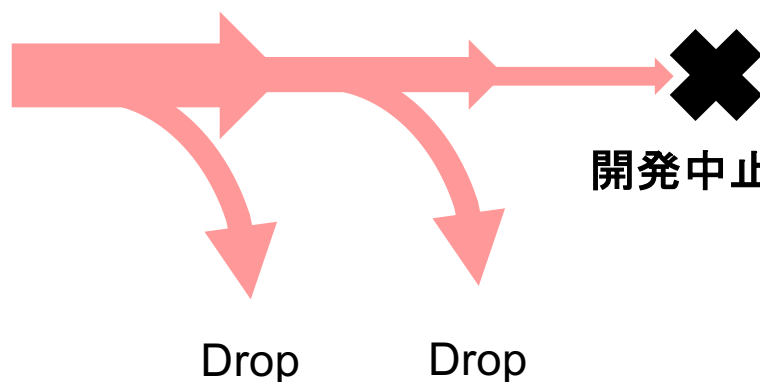


治療遺伝子β

「決め打ち」した  
単純構造のOV

「これかもしれない」

- 多大な時間（～1年間）をかけ「1つだけ」作製
- 他候補ウイルスとの比較検証ができない  
→ 基礎研究で最高性能品が同定できない



Drop

Drop

開発中止

臨床試験で期待  
した効果が出ない

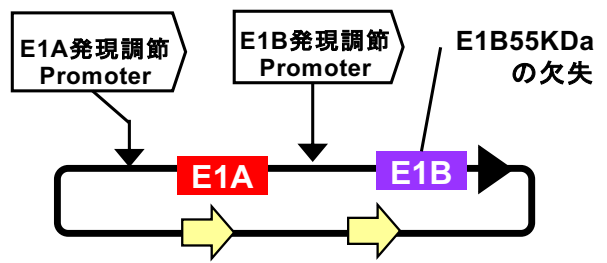
First-in-Class,  
Best-In-Class  
になりえない

# m-CRA 基盤技術：ハイスループットOV作製プラットフォーム

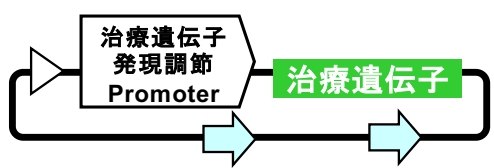
複数因子を自由に組合せることが可能な3プラスミドシステムにより、高度改変・高性能の腫瘍溶解性アデノウイルスを迅速・多数に作製可能なプラットフォーム技術「**m-CRA (多因子増殖制御型アデノウイルス)**」を独自開発

## パーツ化

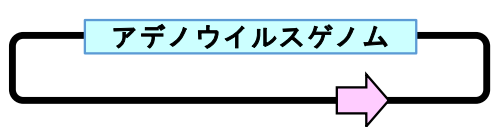
Plasmid1: 増殖制御



Plasmid2: 治療遺伝子導入

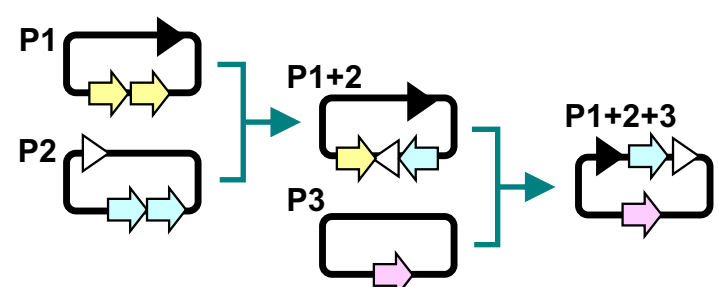


Plasmid3: アデノウイルス



## 融合&セレクション(E.coli)

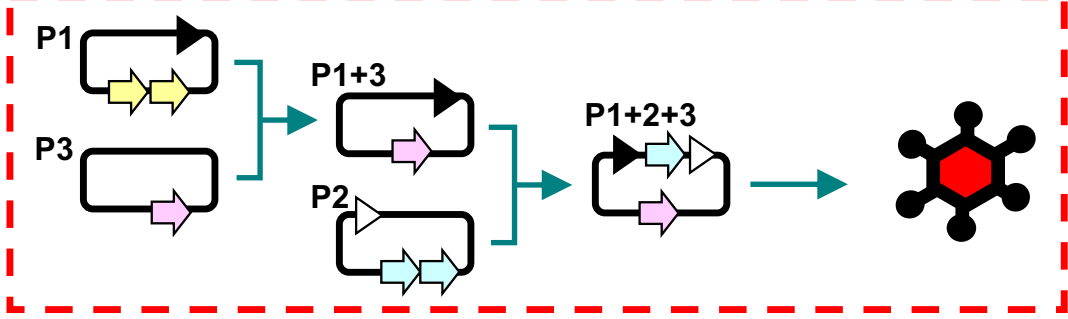
リコンビネーション, Unique ligation



## ウイルス作製

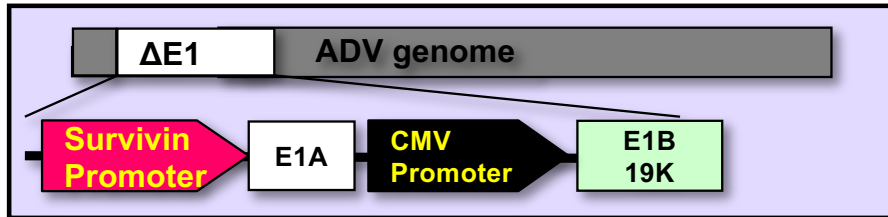
293細胞にトランスフェクション

第二世代移行はメインで使用

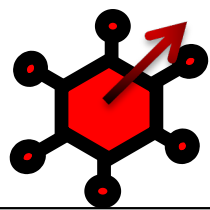


Nagano S et al. *Kosai K. Gene Ther* (2005), 日米欧特許取得

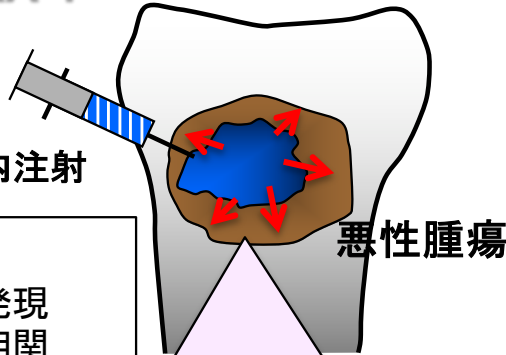
# Surv.m-CRAの特性（治療作用・効果、優位性など）



**Surv.m-CRA-1** *Gene Ther 2005, Cancer Res 2005*

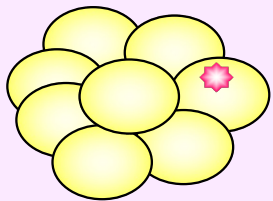


腫瘍内注射



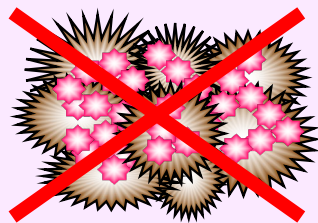
## Survivin

- (1)全癌種で特異的高発現
- (2)癌患者の予後とも相関



正常細胞

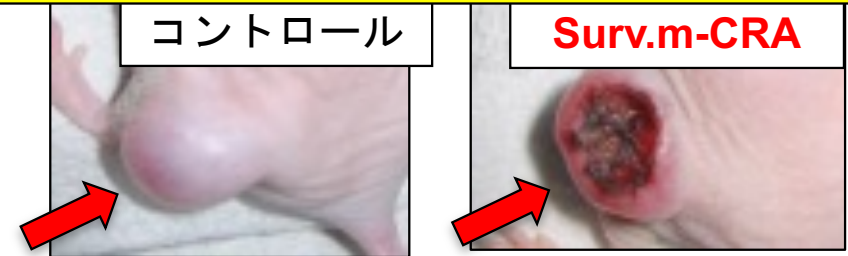
Survivin (±) →  
ウイルス増殖・傷害 (±)



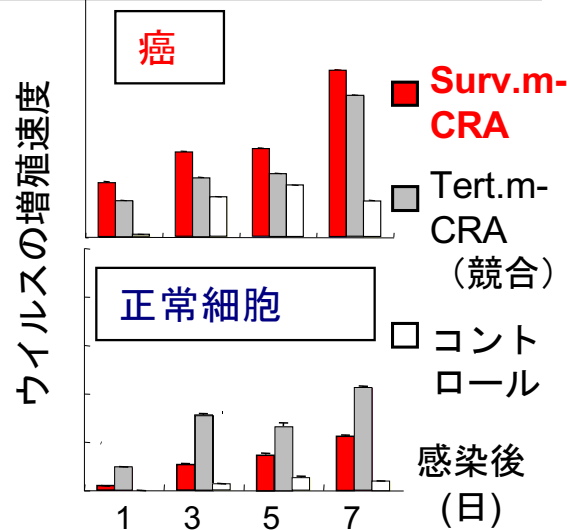
癌細胞

Survivin (+++) →  
ウイルス増殖・傷害 (+++)

著明な治療効果（骨肉腫マウスで従来技術の1/10量の単回腫瘍内注入で効果） *Cancer Res 2005*

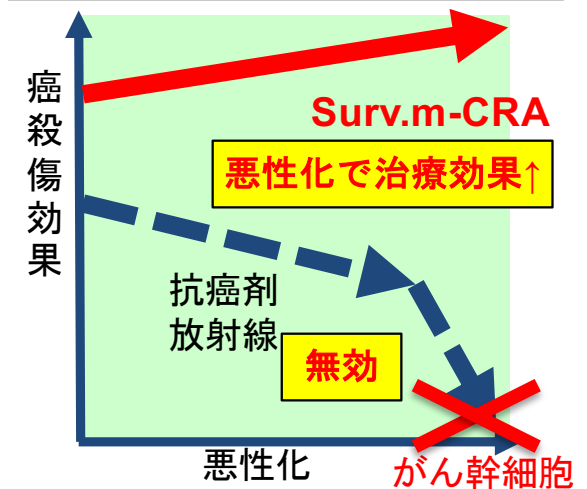


競合技術への優位（治療効果と安全性） *Cancer Res 2005*



従来技術への優位性

（癌幹細胞へ治療効果増強）  
*J Trans Med 2014, 遺伝子治療学会Award2013*



# Surv.m-CRA-1の治験までの非臨床開発の全体像

## 製剤製造／品質・安定性試験（海外）

1. Master Viral Bank(MVB)の構築と品質試験
2. 製造プロセス開発（非GMP）
3. GMP原薬の製造と品質試験
4. GMP製剤（1<sup>st</sup> Batch）と品質試験
5. 安定性試験（ICH準拠）
6. GMP原薬（2<sup>nd</sup>）
7. GMP製剤（2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup>）
8. GMP製剤（4<sup>th</sup>）

## 非臨床試験（海外）

1. マウスでの薬効薬理試験
2. ハムスターでの予備毒性・薬物動態試験
3. ハムスターでのGLP毒性・薬物動態試験

## カルタヘナ

1. 認可(2015)
2. 軽減修正案(個室管理無し 2020)

## 規制対応→治験

1. FIH医師主導 I相(骨軟部腫瘍): 完了
2. 医師主導 II相(骨腫瘍): 早期承認へ進行中
3. 適応拡大 I/II相(膀胱癌)

## PMDA相談 (2014-15)

1. 製造・品質
2. 非臨床
3. 臨床プロトコール

グローバル医薬承認レベル  
で当初より開発



# 第 I 相試験プロトコール概要

- 治験デザイン: 用量漸増、単施設試験
- 対象疾患: 進行し、標準的治療法の対象とならない固形がん(原発性悪性骨腫瘍、転移性骨腫瘍、原発性悪性軟部腫瘍、転移性軟部腫瘍)
- 投与量 (vp: viral particles):
  - 低用量:  $1.0 \times 10^{10}$  vp/shot (腫瘍内単回投与)
  - 中用量:  $1.0 \times 10^{11}$
  - 高用量:  $1.0 \times 10^{12}$
- 目標症例数: 3群各3~6例の9~18例。最大耐量を確認した後、当該用量における追加症例の可否を検討。症例の追加は3例毎。
- 主要評価項目: CTCAEに基づく有害事象
- 副次評価項目: RECIST、Choi基準に基づく腫瘍制御効果(全身、局所)、血液中サイトカイン測定など

## 腫瘍溶解性アデノウイルス(治療遺伝子未搭載)の臨床試験成績

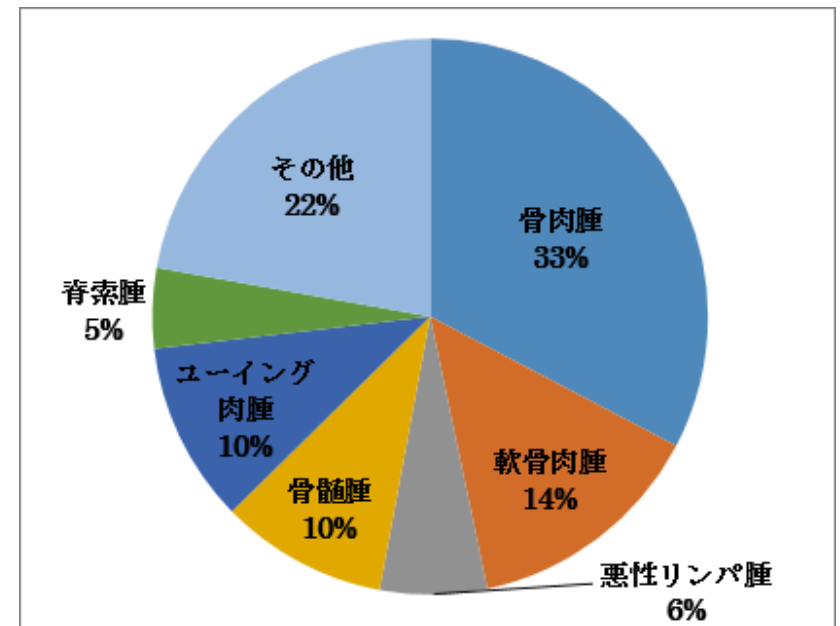
対象	治験薬	投与方法	用量	効果			文献
				PD	SD	PR(奏効)	
神経膠腫	ONYX-015 (Δ55kE1B)	IT	1x10 <sup>7</sup> -1x10 <sup>10</sup> pfu	23	1	-	Mol Ther, 2004
固形癌	Telomelysin (Tert.pr-E1A-E1B)	IT	1x10 <sup>10</sup> -1x10 <sup>12</sup> vp	3	11	1	Mol Ther, 2010
固形癌	Ad5/3-Cox2L-D24	IT, IP, IV	1x10 <sup>9</sup> -1x10 <sup>11</sup> vp	3	1	1	Gene Ther, 2010
前立腺癌	CG7870 (Rat-probasin.pro-E1B)	IV	1x10 <sup>10</sup> -1x10 <sup>12</sup> vp	18	5	0	Mol Ther. 2006
肝胆道癌 乳頭癌	ONYX-015	IT, IV	6x10 <sup>9</sup> -3x10 <sup>10</sup> pfu	1	12	1	Clin Cancer Res. 2003
骨軟部腫瘍	Surv.m-CRA-1 (Surv.pr-E1A)	IT	1x10 <sup>10</sup> -1x10 <sup>12</sup> vp	1	2	6	我々

競合優位性を実証(“最高性能”を示唆)

→承認を目指した骨腫瘍への多施設共同・II相医師主導治験を実施中 (AMED革新がん)

# 悪性骨腫瘍

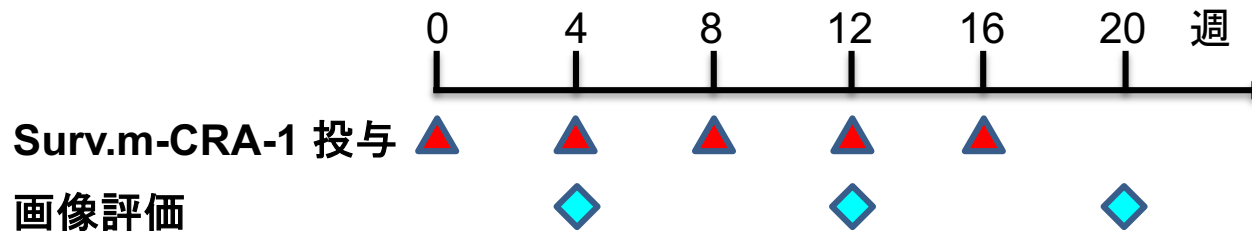
- 骨に「がん」が発生する**原発性骨悪性腫瘍（悪性骨腫瘍）**で、**肉腫**と呼ばれる腫瘍がほとんど（肉腫全体では**約25%**）
- 100万人に対し4人（日本全体で**年間500-800人**）の発症頻度の**希少がん**（数が少ないが故に診療・受療上、不利な状況にあると考えられるがん種）
- 有効な治療法がなく、**革新的な医薬**（遺伝子治療、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害剤など）も**開発が十分には進んでいない**、**アンメット・メディカル・ニーズ**の高い**難治性がん**
- **承認された腫瘍溶解性ウイルスや遺伝子治療薬は世界でも未だ無し**



出所：骨に発生する原発性悪性腫瘍の内訳（国立がん研究センター 2006年から2011年の257例）

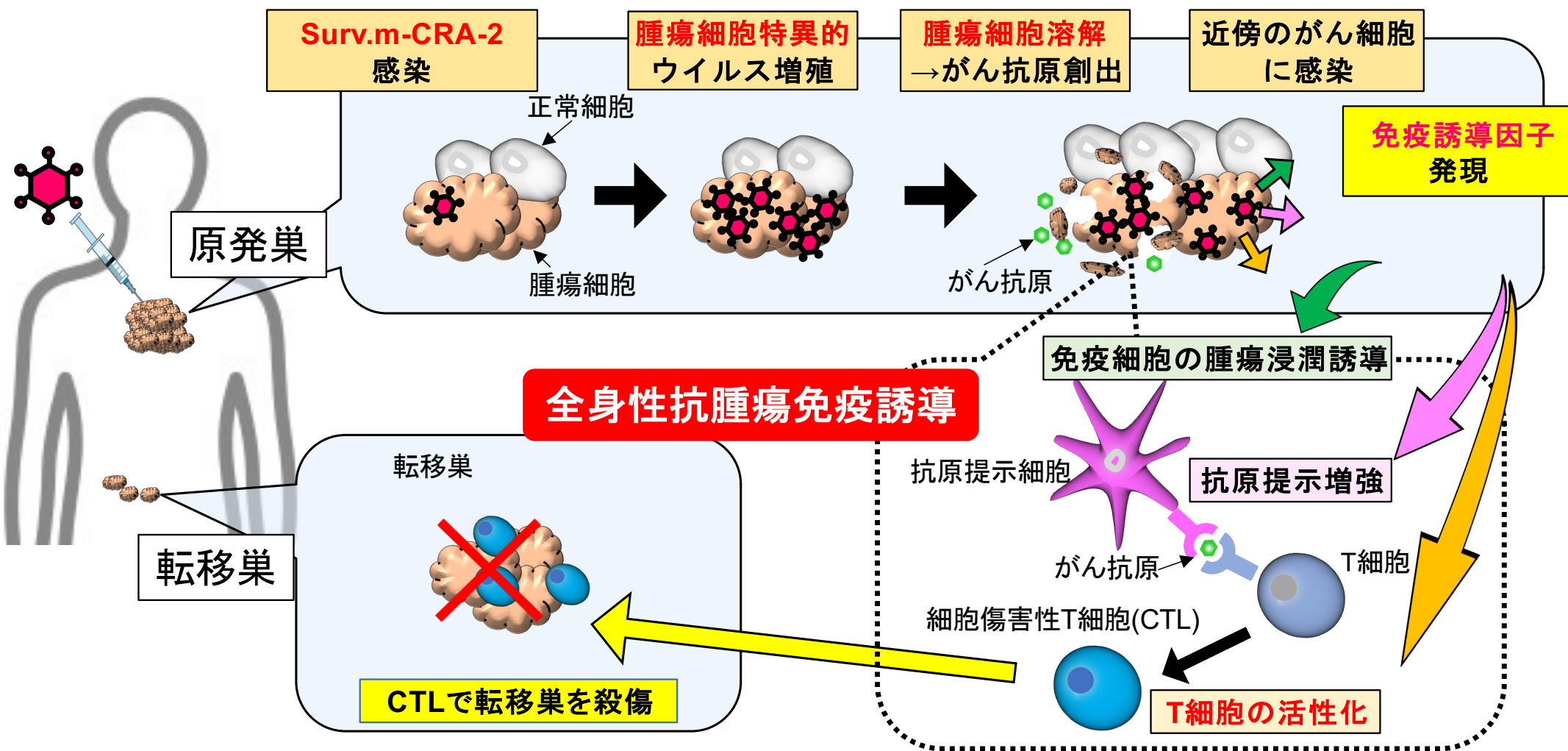
## 第Ⅱ相 医師主導治験のプロトコール概要 jCRT2073210118

治験課題名	進行性原発悪性骨腫瘍を対象としたサバイビン反応性増殖制御型アデノウイルス (Surv.m-CRA-1) の反復腫瘍内局所投与の第Ⅱ相試験
対象疾患	進行性の原発悪性骨腫瘍患者
目的	Surv.m-CRA-1の反復腫瘍内投与の効果及び安全性を検討する。
主要評価項目	奏効割合(腫瘍評価項目: RECIST, 副次評価項目: Choi基準)
副次的評価項目	腫瘍長径縮小率, 無増悪生存期間, 全生存期間, PS・VAS調査, 患肢機能評価, 有害事象, 臨床検査, バイタルサイン, 心電図, アデノウイルス抗体価, サイトカイン, 血中アデノウイルス測定, アデノウイルス排泄
デザイン	非無作為化, 非盲検, 多施設共同試験
予定症例数	20例
投与スケジュール	治験製品を4週毎に, 計5回腫瘍部位に注射する(試験治療期間20週)。 1回あたりの投与量: $1.0 \times 10^{11}$ vp(viral particle)/bodyを腫瘍内に投与する

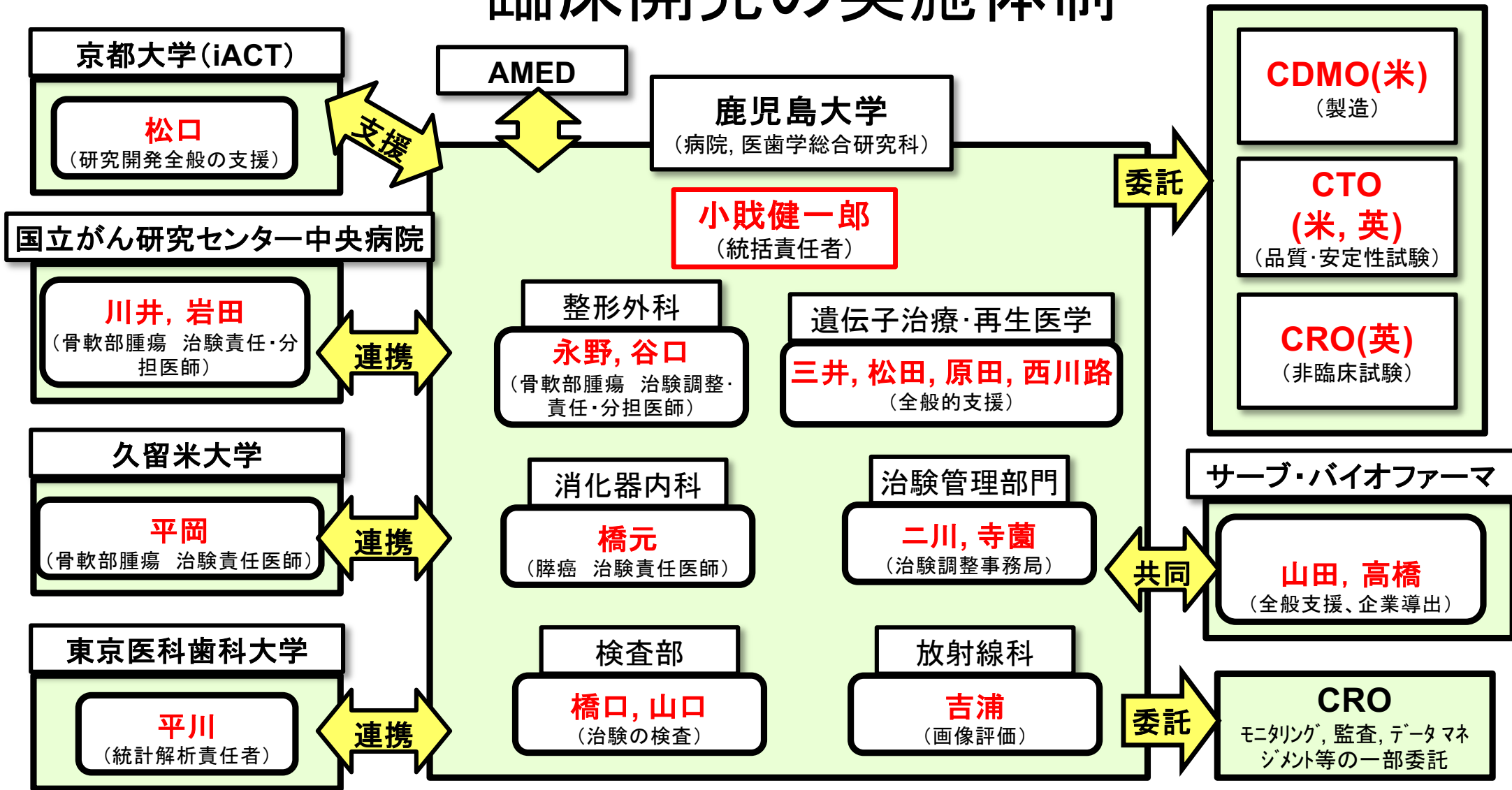




# 浸潤・転移の難治性がんへの第二世代Surv.m-CRA-2



# 臨床開発の実施体制



## 社名と会社ロゴに込めた思い

# Surv BioPharma

“Surv”は、ウイルス“Virus”を逆読みしたものです。  
これまで人類の敵であったウイルスを、人類のために活用するという  
「“逆”転の発想」を“逆”読みで表現しています。

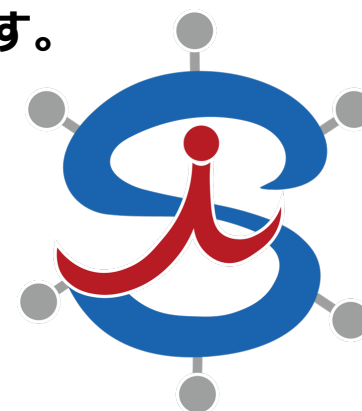
会社ロゴは、アデノウイルスの正十二面体とサーブの“S”を模したものです。  
ロゴの中にvirusの逆読みの際に抜いた“i”を取り込むことで、  
当社の遺伝子を扱う技術表現しています。

真ん中の“i”では

“Innovation” (の“i”)

“Love” (の“愛”)

鹿児島を代表する桜島の形 をイメージしています。



# 経営メンバー及び組織体制

## 小賤 健一郎 (取締役会長兼CSO、創業者)



- 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科遺伝子治療・再生医学分野教授
- 革新的がん治療薬として世界的に期待される腫瘍溶解性ウイルスの分野で、次世代となるm-CRA (多因子増殖型アデノウイルス) プラットフォーム技術を独自開発。
- 第一世代のSurv.m-CRA-1は第I相試験で世界の競合技術の成績を凌駕し、承認に向け第II相試験を進行中。第二世代以降も開発中。

## 山田 昌樹 (代表取締役社長)



- 30年以上におよぶ医薬品研究開発経験
- 田辺三菱製薬にて薬理研究所長、創薬本部創薬企画部長等を歴任、米国研究所Tanabe Research Lab.元社長
- 戦略企画やプロジェクトマネジメント、オープンイノベーションの推進等における豊富な経験

## 高野 好広 (取締役CFO兼管理部長)



- 公認会計士
- CFOとしてヘルスケアテックベンチャーの東証グロース市場上場を果たしたほか、銀行、総合商社、大手小売業等の上場企業において、経営企画・事業開発等を中心とした幅広い実務経験を有する

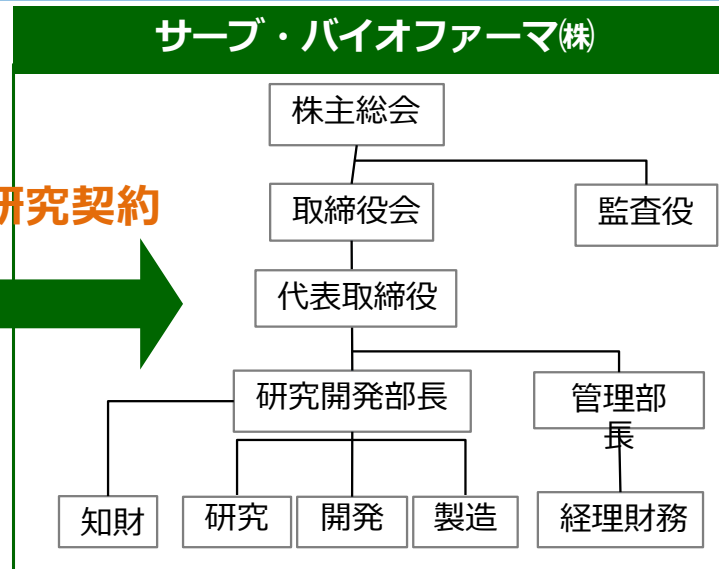
## 高橋 真司 (研究開発部長)



- 理学博士
- アステラス製薬や大正製薬等の大手製薬企業で、約30年間一貫して薬効薬理とトランスレーショナルサイエンス研究に従事
- またアステラス製薬では、グローバルで遺伝子治療や腫瘍溶解性ウイルスなど、新モダリティの臨床開発プロジェクトもリード



共同研究契約



## 松垣 幹夫 (常勤監査役)



- 政府系銀行で30年以上勤務し、内部監査や財務・経理に精通
- 常勤監査役として、バイオベンチャーの上場実務経験を有する

## 高谷 宗男 (監査役)



- 鹿児島大学客員教授、薬学博士
- 武田薬品工業にて、基礎研究から事業開発、経営まで幅広い業務を経験し、京都大学特任教授を歴任
- 京都大学発バイオベンチャーの取締役を兼任

## VC派遣役員 DCIパートナーズ

取締役  
成田宏紀



取締役  
早川典秀



監査役 横田淳一



# パイプライン (腫瘍溶解性ウイルス)

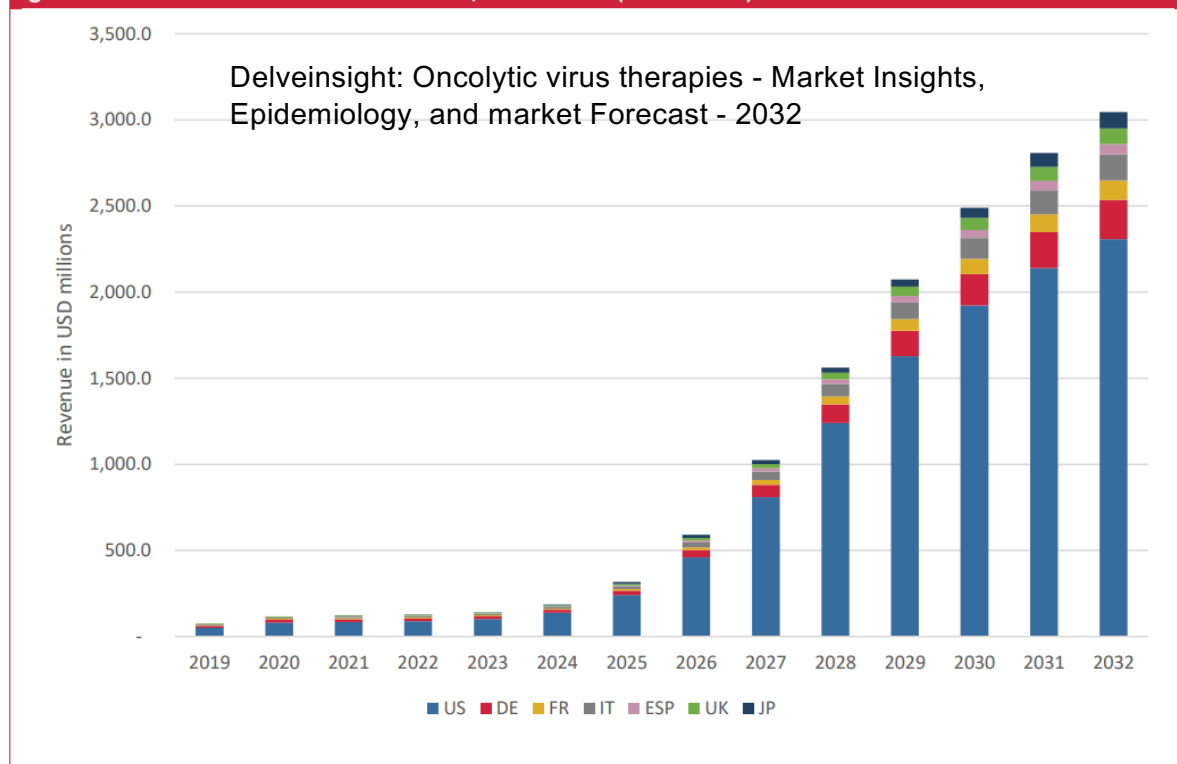
コード	適応症	開発ステージ						上市 予定時 期	事業開発
		基礎 研究	非臨床	IND	Ph1	Ph2	Ph3		
Surv.m-CRA-1	骨腫瘍／日本	Completed		Completed	On going	★ 早期承認	2025	<ul style="list-style-type: none"> <li>国内外の製薬企業へ導出希望</li> </ul>	
	骨腫瘍／海外			Planned			2027		
	臓器がん			On going	中断 サブ解析中				
	適応症拡大 (軟部肉腫)			Planned			2028		
	併用療法 (抗PD-1抗体)			Planned			2030		
Surv.m-CRA-2-G	固形癌 (浸潤性・転移性)	On going					・自社開発		
Surv.m-CRA-2-IC		On going					・自社開発/導出準備中		
Surv.m-CRA-3 Surv.m-CRA-4	TBD	On going					・TBD		

## パイプライン（遺伝子治療）

コード	適応症	開発ステージ						上市 予定時期	事業開発
		基礎 研究	非臨床	IND	Ph1	Ph2	Ph3		
HGF HB-EGF	動物 ヒト 糖尿病	Completed	On going						• 国内外の動物薬メーカーへ導出希望
X, Y遺伝子	ヒト 糖尿病 NASH 肥満	Planned							• 国内外の製薬企業へ導出希望

# 腫瘍溶解性ウイルス市場の展望

Figure 22: Market Size of OVTs in the 7MM, USD Million (2019–2032)



## <市場を牽引する特色>

- 手術困難症例に使用可能であり、がん組織の退縮
- 治療ウイルスの増殖によるがん細胞の破壊だけでなく、免疫を活性化し、がん免疫療法としての効果を発揮
- 強い副作用がなく、患者のQOLが高い
- エコーもしくは内視鏡などでがんに直接注射するので、簡単で低侵襲

## <市場>

- 世界市場は32.9%のCAGRで成長し、2032年には30億USD(4500億円)と推定
- USが最大の市場となる
- 免疫チェックポイント阻害剤(ICI)と相性が良く(免疫ColdをHotにしてICIの効果増強)、併用で市場規模拡大

興味を持たれた製薬企業の方がいらっしゃれば、どうぞご連絡ください。