

CAR-T細胞療法の特許環境についての研究

医薬・バイオテクノロジー委員会
第 2 小委員会*

抄 録 CAR-T細胞療法とは、生体から採取したT細胞を遺伝子改変して活性化し、生体に移植することによりがんを治療する方法であり、その高い有効性から画期的な治療方法として注目を集めている。米国食品医薬品局（FDA）は、2017年に特定のリンパ腫を適応症として世界で初めてCAR-T細胞療法を承認し、現在、欧州、中国などでも臨床試験が進んでいる。本稿では、先行してCAR-T細胞療法に関する事業を行っているキープレーヤーを中心として技術・事業の概要を整理し、基本特許・関連特許を調査し特許環境を分析した。また、これらに基づきCAR-T細胞療法の今後の展望について考察を行った。

目 次

1. はじめに
2. 技術・ビジネスの概要
 2. 1 T細胞による腫瘍排除
 2. 2 CAR-T細胞療法について
 2. 3 CAR-Tビジネスの概要
3. 特許環境
 3. 1 特許出願人分析
 3. 2 基本特許
 3. 3 関連特許
4. 次世代技術、今後の予測
 4. 1 抗腫瘍免疫反応コントロール技術
 4. 2 カスタム細胞エンジニアリング技術
 4. 3 他家細胞を用いたCAR-T
5. おわりに

1. はじめに

がん免疫療法とは、抗原抗体反応を利用した免疫学的な方法によってがんを治療する方法であり、近年高い注目を集めている¹⁾。がん免疫療法のアプローチは、大別すると（1）腫瘍細胞による免疫抑制を解除する方法と、（2）抗腫瘍活性を高める方法の2つがある。前者の代表例は、2018年のノーベル生理学・医学賞の対象

となった免疫チェックポイント阻害剤である。後者の代表例は、養子免疫療法（Adoptive Cell Transfer）である。その一種であるCAR-T細胞療法（Chimeric Antigen Receptor-T細胞療法）は、がん患者から採取したT細胞に、腫瘍細胞上のタンパク質（腫瘍抗原）に特異的に結合するキメラ抗原受容体（Chimeric Antigen Receptor；CAR）の遺伝子を導入し、患者に戻すことにより行われる。

2017年8月、世界で初のCAR-T細胞療法であるNovartis社のKymriah[®]が米国で薬事承認され、日本においても2019年3月キムリア[®]の製造販売が承認された²⁾。また、CAR-T細胞療法ビジネスへは国内企業も参入を加速させている。このような状況において、CAR-T細胞製品ビジネス、及び、CAR-T細胞製品が如何なる特許ポートフォリオで保護されているかといった点は興味を持たれるところである。

本稿では、既にCAR-T細胞製品を上市・開発している先行3社（Novartis社、Gilead社、

* 2018年度 The Second Subcommittee, Medicinal and Biotechnology Committee

Celgene社)のビジネスの概要を調査し、その特許及びビジネス上の提携関係を解析することにより、CAR-T細胞製品の特許保護の現状と今後のCAR-T細胞製品ビジネスの展望について調査した結果を報告する。

尚、本稿は、2018年度医薬・バイオテクノロジー委員会第2小委員会(岡明秀(小委員長, シスメックス), 村上しづか(小委員長補佐, 武田薬品工業), 高木義和(日東電工), 福島伸也(東レ), 渡部秀昭(塩野義製薬), 中島妙子(富士フィルム), 鈴木皓(キッセイ薬品工業), 臼田雅幸(JSR)及び太田幸子(田辺三菱製薬))が担当した。本稿は、各委員の所属する企業、特定の団体の見解を記すものではない。

2. 技術・ビジネスの概要

2.1 T細胞による腫瘍排除

生体は腫瘍細胞を排除する免疫機構を有し、リンパ球などの免疫細胞がそれを担っている。リンパ球の1種であるT細胞は、腫瘍細胞の排除において重要な役割を果たす。腫瘍免疫において一部のT細胞は、腫瘍由来の抗原により刺激を受けることで活性化され(T細胞活性化段階)、次いで、活性化されたT細胞は腫瘍細胞を傷害する(細胞傷害段階)。T細胞活性化段階では、T細胞はマクロファージ等の抗原提示細胞と接触するなかで、共刺激シグナルといった活性化シグナルをT細胞内で伝達させ、活性化する。活性化されたT細胞は、腫瘍細胞の細胞表面の主要組織適合遺伝子複合体(Major histocompatibility complex; MHC)を手掛かりにして、腫瘍細胞を見分ける。活性化されたT細胞が腫瘍細胞を認識すると、サイトカインや酵素を産生することにより周辺の細胞を排除する。しかし、多くの腫瘍細胞は、細胞表面のMHCを低下又は欠失させることにより、活性化されたT細胞からの認識を逃れることが知ら

れている。

2.2 CAR-T細胞療法について

(1) CAR-T細胞

CAR-T細胞は、細胞表面にキメラ抗原受容体を発現するように遺伝子改変(CAR遺伝子導入)されたT細胞であり、現在上市されている製品では患者自身から採取した(自家)T細胞から調製される(図1参照)。

CARは複数の領域からなり、その基本構造(第一世代型と呼ばれる)は、細胞外に位置し標的となる抗原に結合する抗原結合領域と、細胞内に位置し細胞を活性化させる細胞内シグナル伝達領域からなる(図2参照)。

CAR-T細胞は、抗原認識に前述のMHC分子ではなく、独自の抗原結合領域によって標的となる抗原を特異的に認識することを特徴とする。そして抗原結合領域によって腫瘍細胞の抗原を認識すると、直接TCR ζ 鎖(CD3 ζ)による活性化シグナルを受けて活性化し、腫瘍細胞傷害活性を発現する。現在の製品では、CD19という抗原に対する抗原結合領域を有している。また、これらの製品ではこの基本構造にT細胞をさらに活性化させる因子(共刺激因子)を導入した構造(第二世代型と呼ばれる)をしており(図3参照)、これにより強力な抗腫瘍活性をもつ。

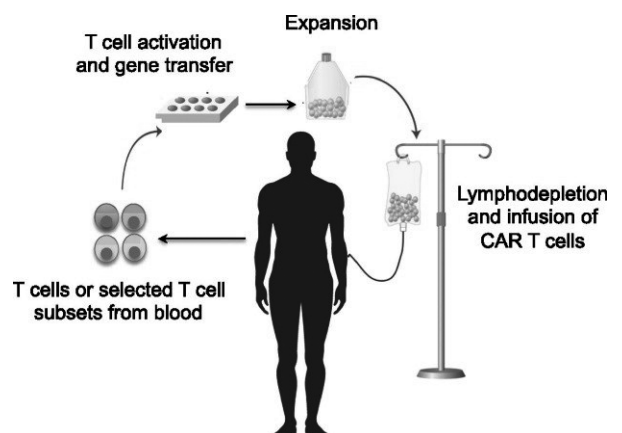


図1 CAR-T細胞療法の概要 (Srivastava et al. (2018)³⁾より引用)

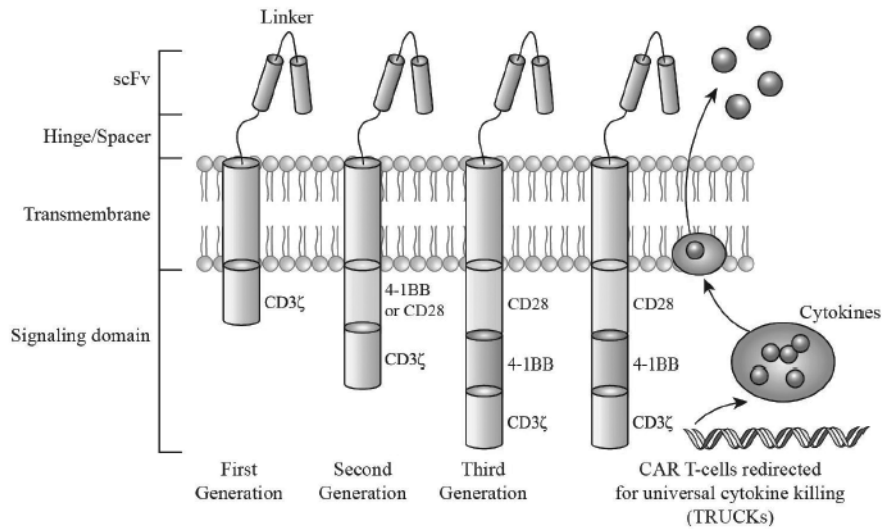


図2 CARの基本構造
(Androulla et al. (2018)⁴⁾より引用)

会社	Novartis	Gilead	Celgene		
製品・開発品	Kymriah®	Yescarta®	JCAR017	JCAR014	JCAR015
抗原結合領域 (抗原)	FMC63 (CD19)	FMC63 (CD19)	FMC63 (CD19)	FMC63 (CD19)	SJ25C1 (CD19)
ヒンジ/スパーサー	CD8	CD28	IgG4	IgG4	CD28
膜貫通領域	CD8	CD28	IgG4	CD28	CD28
共刺激因子	4-1BB	CD28	4-1BB	4-1BB	CD28
TCR signaling domain	CD3ζ	CD3ζ	CD3ζ	CD3ζ	CD3ζ

図3 各社製品・開発品のCAR

(2) 治療及び適応症

CAR-T細胞を患者に投与すると、CAR-T細胞は体内でがん細胞を特異的に認識して攻撃する免疫システムとしての役割を担う。

理論上、標的となる抗原が腫瘍細胞に発現していれば、標的抗原に陽性の腫瘍細胞をCAR-T細胞が攻撃する。しかし、標的細胞だけでなく正常細胞にも抗原が発現している場合には、正常細胞も攻撃してしまう(On-target/Off-tumor反応)⁵⁾。

そのため、現在上市されているCAR-T細胞製品は、正常細胞である造血幹細胞に発現しておらず、B細胞性の血液がん細胞に高発現している抗原であるCD19をターゲットとしている。従って、適応症もB細胞由来の血液がん(例えば、白血病やリンパ腫)を対象としている。

2.3 CAR-Tビジネスの概要

前述のCAR-T製品は、2018年12月までに米国、欧州では2製品(Kymriah[®](Novartis社)及びYescarta[®](Kite社:Gilead社により買収))承認されている。日本では、2019年5月26日、国内初のがんCAR-T療法用細胞加工製品として、ノバルティスファーマが承認申請していた「キムリア[®]点滴静注」(一般名=チサゲンレクルユーセル)の製造販売が承認された。

これらの製品は、アカデミアで開発されたCAR-T技術を企業が導入し、臨床試験及び製造販売に向けた開発が進められたものである。

また、現行のCAR-T細胞治療では、図1に記載の通り、患者から採取された細胞は、製造施設に運ばれ、T細胞活性化及びCAR遺伝子導入工程、拡大培養工程を経た後に一旦凍結され、安全性試験を経てから出荷され、ベッドサイドで患者に点滴静注される工程を経る。

各工程ではそれぞれ精密で高度な技術が必要とされるため、研究から製造販売に至るまでのすべての工程を1企業で行うことは大変困難で

ある。これは1社で全て完結することができていた従来の低分子医薬品ビジネスとは大きく異なるものである。

本項では、Kymriah[®]、Yescarta[®]及び現時点でフェーズⅢ段階にあるJCAR017(Juno社: Celgene社により買収)について、提携関係とビジネス戦略を分析し、これらの製品における課題と今後の展望についても考察を加えた。

なお、提携関係については、論文報告や各社プレスリリース情報から得られた情報を参考にした。

(1) 提携関係について

1) CAR

CARは、主として大学、公的研究機関、バイオベンチャー企業等で開発された技術が基盤となっている³⁾。Kymriah[®]やYescarta[®]ではUniversity of Pennsylvania、米国国立がん研究所(NCI)が開発した技術を、JCAR017では、Fred Hutchinson Cancer Research Center(FHCRC)、Seattle Children's Research Institute等で開発された技術をそれぞれ導入している³⁾。

2) CAR-T細胞の製造

患者に投与されるCAR-T細胞の製造は集中型施設で製造されるが、グローバル展開には、エリア毎に製造施設を備える必要があるため、これに応じた提携が行われている。

まず、Novartis社は、米国ニュージャージー州にある自社製造施設に加え、欧州での製品供給のためCELL for CURE社(フランス)やFraunhofer社(ドイツ)とのパートナー契約を締結している^{6)、7)}。また、日本での治験薬製造のために受託製造開発機関(Contract Development and Manufacturing Organization; CDMO)である神戸医療産業都市推進機構への技術移転を発表している⁸⁾。

また、上記3製品は、CAR遺伝子をT細胞

に導入するためにウイルスベクターを使用しているため、クリニカルグレードでウイルスベクターを製造可能な技術・設備も必要となる。Novartis社はレンチウイルスベクター製造に関連して、OxfordBiomedica社⁹⁾や遺伝子医薬品及びCAR-T製品の開発を進めている米国ベンチャーのbluebird bio社と提携している¹⁰⁾。

一方、Gilead社は、Yescarta[®]の製造について、提携は行わず独自で製造する戦略をとっている。米国カリフォルニア州の製造施設を拠点として世界各国への供給を行いつつ、欧州での安定的な製品供給に向けてオランダに自社製造施設の拡充を検討している。また、Yescarta[®]の製造には、レトロウイルスベクターが用いられるが、Gilead社はカリフォルニア州にウイルスベクターの開発・製造施設を建設することを発表している¹¹⁾。

3) 細胞培養／凍結保存・輸送

細胞の活性化・培養方法はT細胞の細胞傷害活性や安全性に大きな影響を及ぼすことが指摘されており、凍結・解凍前後での品質の確保も必要である。そのため、Novartis社は、Life Technologies社（Thermo Fisher Scientific社が買収）からT細胞の活性化・培養に関連する技術の供給及び独占的ライセンス契約を結んでいる。

また、CAR-T細胞の凍結・輸送では、これらに独自の技術を有するBioLife Solutions社やCryoport社等が、自社技術の供給に関する契約をNovartis社やGilead社と結んでいる^{12)、13)}。

(2) ビジネス戦略

1) Novartis社のビジネス戦略

Kymriah[®]の臨床開発は、University of Pennsylvania主導により臨床試験(フェーズⅠ)が開始され、フェーズⅡ及びフェーズⅢはNovartis社により推進された。Kymriah[®]は「25歳以下の患者における難治性もしくは2回目以上の再

発性前駆B細胞急性リンパ性白血病(ALL)」を適応症とするCAR-T細胞治療薬として、2017年8月30日に米国において世界で初めて承認された。その後、2018年5月1日にびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)の適応症についても米国で承認が認められている。ALLの治療に当たり、一投与あたりの薬価が米国において47.5万ドル、日本において3,349万円と高額であることも話題となった^{14)、15)}。尚、Novartis社は本薬剤に関し、治療が成功した場合に支払いが発生する成功報酬制度(outcomes-based pricing)を取っている¹⁶⁾。

当小委員会が調査したところによると、Kymriah[®]に関する特許は、Novartis社の参入前は、University of Pennsylvaniaが単独で出願したWO2012/079000が挙げられる。その他にCD19.CAR自体の構成に着目した特許は、ヒト化CD19抗体に関する出願(WO2014/153270)のみであった。このことから、Novartis社は、CAR自体の最適化等よりも早期に製品を上市して市場優位性を確保する、いわゆるファーストインクラスを狙った戦略を採用していたことがうかがえる。

実際に、Novartis社とUniversity of Pennsylvaniaとの提携発表から5年程度での市販化を実現している。

2) Gilead社のビジネス戦略

Yescarta[®]の臨床開発は、NCIにより臨床試験(フェーズⅠ)が開始され、フェーズⅡ及びフェーズⅢはKite社により推進された。Yescarta[®]は2017年10月18日に米国で「原発性中枢神経系リンパ腫を除く、少なくとも2種類の他の治療が奏功しなかった大人の再発性又は難治性の大細胞型B細胞リンパ腫(他に特定されないびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大B細胞リンパ腫、高悪性度B細胞リンパ腫、及び濾胞性リンパ腫に起因するびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を含む)」を適応症として承認され

た。これはリンパ腫を適応症とするCAR-T細胞治療薬としては世界初の承認であったが、一方で、DLBCLの治療に当たり、一投与あたりの薬価が37.3万ドルと大変高額でもあった¹⁷⁾。尚、日本では、第一三共株式会社がKite社とライセンス契約を結び、開発・製造及び販売に関する独占ライセンスを有している。

Yescarta[®]のCAR技術はCabaret Biotech社から導入した後述のCARの基本特許で保護しているものと推察される。Kite社の特許出願動向からは、CD19.CAR自体の構成を検討したことが窺える特許はヒト化CD19抗体に関する出願(WO2018/200496)等に限定されており、Kite社もNovartis社と同様に早期の市場導入に注力する戦略を採用していたものと推察される。結果として、Kite社も提携発表から5年程度での市販化を実現している。

3) Celgene社のビジネス戦略

Celgene社(Juno社を買収)は上記2社と異なり、JCAR014, JCAR015(中止), JCAR017(フェーズⅢ)等、複数のCAR-T細胞に関するパイプラインを有している。各パイプライン間にはCARの構成やCARが導入される細胞の種類に違いがある。また、後述するように、Juno社は多様な特許出願を行っており、CAR-T細胞の製品化に向けて詳細に最適化を検討していると推察される。更に、Juno社はNovartis社やGilead社と同様の抗CD19 scFv抗体(FMC63)を採用したJCAR017に先行して、異なる抗CD19 scFv抗体(SJ25C1)を採用したJCAR015を開発する等、いわゆるベストインクラス戦略を採用することで市場の優位性を確保しようとしていることが推察される。

尚、2019年1月3日に、Bristol-Myers Squibb社によるCelgene社の買収が発表された¹⁸⁾。

(3) 課題と今後の展望

Novartis社、Gilead社によって製品化された

CAR-T細胞療法であるが、いまだ解決すべき課題もある。

例えば、CAR-T細胞の製造には、治療を受ける患者から採取した細胞にCAR遺伝子を導入し、治療に必要な量のCAR陽性細胞を確保することが求められるところ、臨床試験においてKymriah[®]では、製造失敗により治療を受けられなかった患者が9%程度存在したことが報告されている¹⁹⁾。これについて、Novartis社は、製造に伴う規格外製品等、製造のばらつきに課題を抱えており、現在も製造方法の改善を継続していることを発表している²⁰⁾。このように、CAR-T細胞製品の安定した製造は困難を伴い、CAR-T細胞製品の開発及びビジネスの成功には、事業化に向けた適切なCAR-T細胞製造設備の構築、並びに、安定した品質でCAR-T細胞を供給可能な製造方法の確立が不可欠である。よって、各分野に精通したアカデミア、CMO又はCDMOといかに上手く連携して課題を解決していくかがますます重要になると考えられる。

また、現時点においてCAR-T細胞製品として承認されている適応症は、「難治性または再発性の」B細胞性の血液がん(白血病やリンパ腫等)のみである。これは、現在のCAR-T製品が標的としている抗原がB細胞性の血液がん細胞に高発現しているCD19であるため、治療対象となるがんが自ずとB細胞性の血液がんになってしまうためである。B細胞性以外に、急性骨髄性白血病(AML)等の血液がんについては、CD19に匹敵する理想的な抗原は見出されておらず、現在までに臨床試験は複数実施されているものの、報告されている効果は未だ限定的である²¹⁾。また、今後CAR-T製品の市場がさらに拡大するためには、がんの大多数を占める固形がんへの展開が必須であると言われており、そのため新たな抗原の探索等、種々の研究が進められている。

3. 特許環境

ここまではCAR-T製品にかかるビジネス上の提携関係や戦略について述べてきた。ここからは、本ビジネスに関係する特許情報について調査した内容について紹介する。

尚、特許情報は、各種特許調査データベース(chimeric antigen receptorもしくはchimeric receptor gene等のキーワードで検索し、出願人や出願年等を抽出)や公開情報(企業のプレスリリース及び米国証券取引委員会(SEC)ウェブサイトならびに各種論文等)より入手した。

3. 1 特許出願人分析

当小委員会の調査によると、CAR-T細胞療法に関する特許出願は、基本特許が出願された1993年から2015年まで(研究創成期)の出願数は250件程度であったが、2014年10月のCTL-019(Kymriah[®])のフェーズI/IIAの結果報告によってそのポテンシャルの高さが認識された2015年頃から2018年までの出願数は2,200件程度と急激に増加していた。

研究創成期(2015年より前)における主要なプレーヤー(出願件数が上位10位)は、米国の大学を中心としたアカデミアと、米国保健福祉省を含む研究機関、バイオベンチャー企業等(以下、アカデミア等)が占めており、CARやウイルスベクターに係る発明の出願が多くみられた。

2015年以降では、前述のNovartis社、Juno社の他、bluebird bio社等の実際に製品開発に携わる企業や、CMOによる製造方法に関する出願も多くみられるようになっていた。

また、近年になると、中国のアカデミア・企業による大量出願がみられた点が特徴的であった。

3. 2 基本特許

CARの基本構成を保護する特許として、本稿掲載時点において権利が存続している代表的

な特許(「基本特許」という)を以下に示す²²⁾。

(1) US7,741,465について

1) 発明の概要とクレーム

本特許は、CAR研究の起源とされるイスラエルのグループ(Cabaret Biotech社)による出願であり、Kite社は本出願人からライセンスを受けている。本特許はendogenous proteinのタイプの限定がなく登録されたが、その後再審査によって当該クレームがキャンセルされ、以下のCD28に限定されたクレーム21が追加されている。また、クレーム30では当該部分がCD8に限定されている。更に、再審査の対象とならなかったクレーム12及び13では、IgG結合性Fc受容体に限定されている。

このように再審査によってendogenous proteinに限定が付いたものの、本特許は、抗原特異性を特徴付けるscFvには限定が無く、抗体の一本鎖Fvドメイン(scFv)を抗原結合ドメインとして利用するCAR技術を広く包含する形で維持されている。

[Claim 21] (再審査後)

A chimeric DNA comprising :

a first DNA segment encoding a single-chain Fv domain (scFv) comprising a VL linked to a VH of a specific antibody by flexible linker, and

a second DNA segment encoding partially or entirely the transmembrane and cytoplasmic, and optionally the extracellular, domains of an endogenous protein, wherein said endogenous protein is expressed on the surface of lymphocytes and triggers the activation and/or proliferation of said lymphocytes, and wherein said endogenous protein is CD28,

which chimeric DNA, upon transfection to lymphocytes, expresses both said scFv domain and said domains of said endogenous protein

in one single, continuous chain on the surface of the transfected lymphocytes such that the transfected lymphocytes are triggered to activate and/or proliferate and have MHC non-restricted antibody-type specificity when said expressed scFv domain binds to its antigen.

2) 各国登録状況

本件特許の優先日は1992年であるため、サブマリン特許として米国特許が残存するのみである。本米国特許は2010年に登録されたため、2027年まで権利が存続する。また、Yescarta[®]を保護する特許として特許期間延長が請求（1,498日）されており、認められれば、最大で2031年頃まで本特許権が存続することになる。尚、日本では2005年に登録されたが（出願日：1993年3月18日）、年金未納により2013年に消滅している。

3) Kite社特許出願

前述のように、Kite社は、Cabaret Biotech社から基本特許の実施許諾を受けているが、当小委員会の調査ではKite社自身によるCAR基本構成に関する特許は発見されなかった。

(2) US7,446,190号について

1) 発明の概要とクレーム

本特許は、Memorial Sloan Kettering Cancer Centerメモリアル・スローン・ケタリング癌センター（以下、MSK）による特許であり、Juno社（現Celgene社）がライセンスを受けている。本特許の特徴は、共刺激ドメインとしてCD28を利用するCAR技術を広くカバーする点である²³⁾。

[Claim 1]

A nucleic acid polymer encoding a chimeric T cell receptor, said chimeric T cell receptor comprising

(a) a zeta chain portion comprising the intracellular domain of human CD3 ζ chain,

(b) a costimulatory signaling region, and

(c) a binding element that specifically interacts with a selected target, wherein the costimulatory signaling region comprises the amino acid sequence encoded by SEQ ID NO:6 (CD28のアミノ酸配列).

2) 各国登録状況

本特許は米国でのみ権利化（出願日：2003年5月28日）されている。審査遅延に基づくPTAが458日間認められており、2024年8月28日まで権利が存続する。尚、日本では対応する出願自体存在しない。

(3) US8,399,645号について

1) 発明の概要とクレーム

本特許はSt. Jude Children's Research Hospitalによる特許であり、Juno社がライセンスを受けている。本特許の特徴は、抗CD19単鎖抗体を細胞外ドメインとするCARコンストラクトにおいて、細胞質ドメインとして4-1BB及びCD3 ζ の組み合わせをカバーする点である²⁴⁾。

[Claim 1]

A polynucleotide encoding a chimeric receptor comprising :

(a) an extracellular ligand-binding domain comprising an anti-CD19 single chain variable fragment (scFv) domain ;

(b) a transmembrane domain ; and

(c) a cytoplasmic domain comprising a 4-1BB signaling domain and a CD3 ζ signaling domain.

2) 各国登録状況

本特許も米国でのみ権利化（出願日：2012年7月12日）されており、2032年7月12日まで権利が存続する。尚、日本では対応する出願自体存在しない。

(4) まとめ

表1に、Kite社及びJuno社の特許（何れも他社から導入した実施権）のクレーム範囲の概要を示す。この表からわかるように、共刺激因子の限定がなく概念的な権利を有するKite社が、事業を行う上で優位であるように見受けられる。

3.3 関連特許

Kymriah[®], Yescarta[®]を保護する技術を中心として、CAR-T細胞療法関連特許出願を表2にまとめた。

・CAR-T細胞又はCAR自体

Kymriah[®]を保護する特許としては、上記の(2)ビジネス戦略の項で述べたとおりUniversity of Pennsylvaniaが単独保有する国際特許出願(WO2012/079000)が挙げられる。本願は日本を含む35カ国に移行され、多数の分割出願が行われている。登録された特許各々の権利範囲は

必ずしも広くないものの、多数の出願でグローバルな特許網を構築しようとしていることが伺える。

・CAR-T細胞作製方法

CAR-T細胞の作製方法に関する特許出願としては、より効率的（簡便、短時間など）な作製方法に関する技術が中心である。Kite社からは、レトロウイルスの形質導入サイクルを減らすことを意図した特許出願等がなされていた。また、Juno社は、CAR-T細胞の作製方法に関する技術だけでなく、効率的にCAR-T細胞を培養できるbioreactor bagなどの容器についても出願していた。

・品質検査

CAR-T細胞製造の品質検査は、大きくCAR-T細胞自体の品質検査と、安全性検査に分類でき、特許出願もこれらの何れかに関するものであった。Novartis社からは、増殖性ウイルス等の検

表1 基本特許の概要

	US7,741,465 Cabaret Biotech (Kite)	US7,446,190 MSK (Juno)	US8,399,645 St. Jude Children's Research Hospital (Juno)
出願日	1993年3月18日	2003年5月28日	2012年7月12日
抗原結合領域	a single-chain Fv domain (scFv)	a binding element	an anti-CD19 single chain variable fragment (scFv) domain
ヒンジ/スパーサー	CD8, CD28, Fc receptor etc.	-	-
膜貫通領域	the transmembrane	-	a transmembrane domain
共刺激因子	-	the amino acid sequence encoded by SEQ ID NO:6 (注: CD28のアミノ酸配列)	a 4-1BB signaling domain
シグナル伝達領域	cytoplasmic	the intracellular domain of human CD3ζ chain	a CD3ζ signaling domain
概要	scFvを抗原結合ドメインとして利用する技術に関する	共刺激ドメインとしてCD28を利用する技術に関する	細胞質ドメインが4-1BBとCD3ζとの組み合わせである技術に関する

表2 関連特許出願の概要

技術内容	出願人	国際公開番号	発明の概要
CAR-T細胞又はCAR自体	University of Pennsylvania	WO2012/079000	抗原結合領域, 膜貫通領域, 共刺激領域及びCD3zetaを含むCARをコードする単離核酸配列。CD3zetaのアミノ酸配列の限定を含む。
	Juno社	WO2016/033570	抗CD19抗体。アミノ酸配列の限定を含む。
CAR-T細胞作製方法	Novartis社	WO2016/109410	Treg除去によりCAR-T細胞の製造に適切な細胞集団を調製する方法。
	Kite社	WO2015/120096	より短期間でCAR-T細胞集団を調製する方法。
		WO2017/070395	Tcellの成熟を遅延させることにより, 細胞障害活性を長期間持続させる方法。
	Juno社	WO2015/164675	CD4+又はCD8+細胞の濃縮方法。
		WO2016/073602	特定の遠心用チャンバーを用いた遺伝子導入方法。
		WO2018/049420	細胞培養用のバイオリアクターバッグ。
		WO2018/023085	バイオリアクターのコンソール。
品質検査	Novartis社及びUniversity of Pennsylvania	WO2014/011996	RCL (複製可能レンチウイルス) などのコンタミを検出する方法。
		WO2017/117112	CAR発現に適したT細胞を選別する方法。
		WO2018/0111340	CAR-T細胞の増殖能を判定する方法。
	Kite社	WO2018/064205	抗イディオタイプ抗体を用いてCAR発現を確認する方法。
	Juno社	WO2018/023094	RCR(複製可能レトロウイルス)量を検出する方法。
		WO2018/023100	抗イディオタイプ抗体を用いてCAR発現を確認する方法。
		WO2018/039637	細胞刺激用ビーズの残存を検出する方法。
	IsoPlexis社	WO2016/090148	セクレトーム分析によりCAR-T細胞の有用性を判定する方法。
		WO2018/089910	
WO2018/098372			
プレコンディショニング	Kite社	WO2016/191755	予め患者に特定の薬剤を投与してCAR-Tの効果を高める方法等。
		WO2016/191756	
	Juno社	WO2017/214207	フルダラビン投与により患者のリンパ球除去, その後CAR-T細胞を投与する方法。
副作用の治療	University of Pennsylvania及びChildren's Hospital of Philadelphia	WO2014/011984	トシリズマブ等のサイトカイン阻害剤を投与してCRSを治療する方法。
副作用, 有効性の予測	Novartis社及びUniversity of Pennsylvania	WO2016/057705	CRS発症を予測する分子マーカー。
		WO2017/040930	
	Juno社及びFHCRRC	WO2017/096331	バイオマーカーのパラメータに基づいて毒性, CRS発症を予測する方法。
	個人	WO2017/023770	免疫シナプスの形成能を試験してCAR-T細胞の有効性を予測する方法。
保存, 輸送	Juno社	WO2018170188	患者から採取した細胞を, 毎分1℃以上の速さで凍結する段階的に凍結する方法。

出方法に関する特許出願がなされており、これらの検査項目は、Kymriah[®]の出荷基準にも規定されている。また、Novartis社、Kite社及びJuno社の他にも、検査技術について特許出願している企業もあった。たとえば、IsoPlexis社は、セクレトーム分析によりCAR-T細胞の有用性を判定する方法について特許出願を行っている²⁵⁾。

・プレコンディショニング

近年の研究から、治療に際しては、CAR-T細胞を移植する前に、化学療法によりリンパ球を除去することで、移植されたT細胞の有効性が増加することが判明している。これは、制御性T細胞 (Treg) のような免疫反応を抑制するリンパ球を除去することで、CAR-T細胞の生着率が上がるためと考えられている^{26), 27)}。

患者の身体的負担や経済的負担を考慮すると、CAR-T細胞療法の効果をより高めるこのようなプレコンディショニング技術は大変重要である。表2に示すとおり、Kite社及びJuno社は本プレコンディショニング技術に関する特許出願を行っていた。

・副作用の治療

CAR-T細胞療法で、最も高頻度で発症する副作用としては、サイトカイン放出症候群 (Cytokine release syndrome, CRS) が知られている。CRSは、過剰な免疫反応に伴い放出されるサイトカインが引き起こす症状で、発熱や低血圧等が引き起こされる²⁸⁾。よって、CRSを防ぐ技術はCAR-T細胞による治療を成功させるうえで重要になってくる。University of Pennsylvaniaからは、CRS低減のためにサイトカイン阻害剤を用いる技術に関する特許出願がなされていた。

・副作用、有効性の予測

前述のようにCAR-T細胞療法はCRSによる身体的負担や経済的負担が大きいため、投与した患者の治療が奏効するか、あるいは、治療によって副作用が生じるかを予測する技術の出願

がなされていた。

4. 次世代技術、今後の予測

これまでは既に上市されているCAR-T細胞療法を中心にビジネスの概要や関連特許出願について紹介してきた。一方、現在、新たな製品に向けた次世代技術の開発も行われている。以下、その一部を紹介する。

4. 1 抗腫瘍免疫反応コントロール技術

Switchable Chimeric Antigen Receptor-Effector Cells (sCAR-ECs)は、CARの標的腫瘍抗原に結合する抗体の代わりに、特定のペプチド (peptide neo epitope : PNE) に結合する一本鎖抗体を配置し、これによりT細胞が活性化される。ここで、PNEはその上流に標的腫瘍抗原に結合する一本鎖抗体が結合した構造 (antibody switch) となっている (図4)。「antibody switch」を投与するか否かで、CAR-T細胞と腫瘍細胞との結合をコントロールすることができ、CRSの低減などに有用である。本技術は、California Institute For Biomedical Research及びScripps Research Instituteにより開発され特許出願がなされている (WO2016/168766及びWO2016/168769)²⁹⁾。尚、この技術については、AbbVie社が独占実施権のオプション

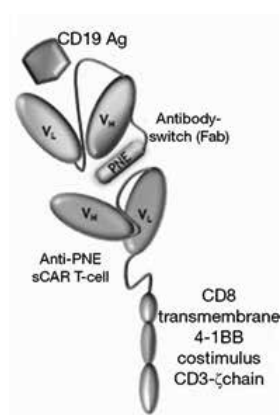


図4 sCAR-ECsの基本構造 (Arcangeli et al. (2016))

ン権を獲得した旨が発表されている³⁰⁾。

また、生体内の特定の条件下 (tumor micro-environment)で活性が低下又は上昇するCAR-T細胞に関する技術(Conditionally Active Chimeric Antigen Receptor(CAB-CAR))もBioAtla社により開発され特許出願がなされている(WO2016/033331及びWO2017/034615)。尚, BioAtla社は、本技術を用いた製品をF1 Oncology社と共同して中国で臨床試験中 (対象疾患：腎細胞癌) である³¹⁾。

4. 2 カスタム細胞エンジニアリング技術

synNotchTM及びThrottleTMは、Cell Design Lab社 (Gilead社が買収) が開発した技術であり、いずれも、低分子化合物などの外的環境因子によりCAR-T細胞の抗腫瘍免疫反応をコントロールする技術である。

synNotchTM (US9,670,281対応JP：特表2018-506293) は、Notch受容体のコアに、特定の分子(入力)を認識する細胞外ドメインと、特定の遺伝子転写(出力)を活性化する細胞内ドメインを結合させた人工のNotch受容体 (synNotch) を、CARの代わりにT細胞に導入したものであり、T細胞による抗腫瘍免疫応答の入力と出力をコントロールすることができるシステムである (図5)。

また、ThrottleTMは、低分子化合物によってCAR-T細胞の腫瘍免疫応答のon-offを可能に

した技術である。

4. 3 他家細胞を用いたCAR-T^{33), 34)}

現在承認されているKymriah[®]及びYescarta[®]は、何れも患者自身の細胞(自家細胞)から調製した細胞製品である。しかし、患者自身から細胞を採取してから製造を行うため、拒絶反応や移植片対宿主病 (Graft versus Host Disease : GvHD) のリスクは無いものの、時間と費用の観点から大きなデメリットがある。

解決策の一つとして、患者以外の第三者からの細胞 (他家細胞) を用いたCAR-T細胞療法が開発中である。他家由来CAR-T細胞であれば、予め細胞をストックしておくことで安定した品質のCAR-T細胞を短時間で大量に作製することが可能になる。実用化には拒絶反応やGvHDのリスクを抑える技術も必要になると思われるが、大量生産による低価格化を図ることができるため、CAR-T細胞療法の普及には重要な技術である。

現在、以下のような他家由来CAR-T細胞製品が開発中である。

- ・ UCART123

フランスのCollectis社が開発したものであり、現在、急性骨髄性白血病を対象とした臨床試験 (フェーズ I) が進められている。

- ・ UCART19

Kite社の元役員が立ち上げたAllogene Ther-

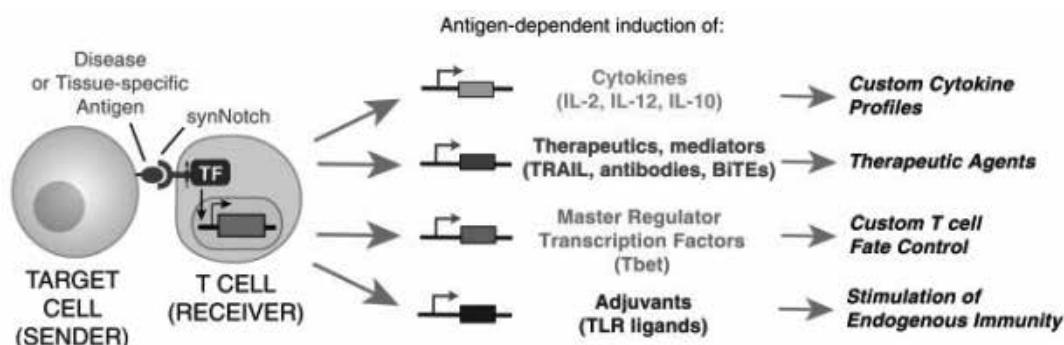


図5 synNotchシステムの概要 (Kole et al. 2016³²⁾)

apeutics社が、Pfizer社からのライセンス下で開発したものであり、臨床試験（フェーズI）が進められている。

・CTX101

CRISPR Therapeuticsが開発したものであり、遺伝子改変にCRISPR/Cas9が用いられることを特徴とする。

・CYAD-01, CYAD-101

Celyad社が開発したものである。尚、Celyad社は、Novartis社に他家由来CAR-T細胞に関するライセンスを供与している。

5. おわりに

今回当小委員会で調査した結果によると、CAR自体、CAR-T細胞の製造方法、品質検査、診断等の分野で企業間の提携が多数なされていた。CAR-T細胞療法の製品化には企業間の提携が極めて重要であることがわかる。特に、Juno社/MSKから、Novartis社/University of Pennsylvaniaの例のように、基本特許をアカデミアが保有し、その独占的な実施権を企業が有しているケースも多く、商業化には企業間だけでなく産学間の連携の重要性も高い。

また、特許調査により、Kymriah[®]のフェーズI/IIAの良好な試験結果報告後の2015年以降、特許出願が急増している傾向にあることがわかり、この時期からCAR-T細胞療法への注目が一気に盛り上がったことが窺える。先行するCAR-T細胞製品における特許出願動向は、アカデミア主導の時点では、CAR-T細胞やCAR自体に関する特許出願が中心であった。一方、企業参入後は、製造方法、品質検査、プレコンディショニング、副作用低減、治療方法といった、製品を市販化するうえで必要となる技術や課題解決を目的とした特許出願が多く見受けられた。

既に承認を受けているKymriah[®]及びYescarta[®]は適用拡大に向けて開発中であり、またこれら

以外にも複数のCAR-T細胞製品が臨床試験中である。他の血液がんでの承認や他家細胞で製造された新製品の登場などによって今後もCAR-T細胞製品のマーケットが拡大していくことが期待される。特に中国では、全世界のCAR-T細胞製品の臨床試験の約半分が行われていると言われ^{35), 36)}、中国市場は米国市場と並んで極めて重要と考えられている。

一方で前述のとおりCAR-T細胞療法は一部の製品で薬事承認を得たものの、未だ克服すべき課題が多い。今後、CAR-T細胞療法の市場が大幅に拡大するには、固形がんへの適応拡大が必要であるといわれており、CD19に変わる新規な抗原の発見が待たれるところである。

本稿では、既に製造販売承認を受けたKymriah[®]及びYescarta[®]を中心にビジネスの概要や技術開発の状況、特許環境を整理、概観した。本稿が新技術を用いたCAR-T製品のビジネス並びに特許状況の全体像を把握する際の一助となれば幸いである。

注 記

- 1) 2013年Science誌Breakthrough of the yearに選ばれている。Science 20 Dec 2013 : Vol. 342, Issue 6165, pp. 1432-1433
- 2) Novartis社プレスリリース：
<https://www.novartis.co.jp/news/media-releases/prkk20190326> (参照日：2019年11月26日)
- 3) Srivastava, et al. J Immunol January 15, 2018, 200 (2), pp.459-468
- 4) Androulla et al. Current Pharmaceutical Biotechnology, Volume 19, Issue 1, 2018
- 5) 日本造血細胞移植学会雑誌 6 (1) : 1-7, 2017.
- 6) Novartis社プレスリリース：
<https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-offer-acquire-cellforcure-expand-manufacturing-capacity-innovative-cell-and-gene-therapies> (参照日：2019年2月11日)
- 7) Gilead社プレスリリース：

- <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2018/5/kite-announces-new-worldwide-facilities-and-expanded-collaboration-with-national-cancer-institute-to-support-cell-therapy-pipeline> (参照日：2019年2月11日)
- 8) Novartis社プレスリリース：
<https://www.novartis.co.jp/news/media-releases/prkk20190129-2> (参照日：2019年2月11日)
- 9) OxfordBiomedica社プレスリリース
<https://www.oxfordbiomedica.co.uk/news-media/press-release/oxford-biomedica-announces-major-supply-agreement> (参照日：2019年5月29日)
- 10) bluebird bio社プレスリリース：
<http://investor.bluebirdbio.com/news-releases/news-release-details/bluebird-bio-licenses-lentiviral-vector-patent-rights> (参照日：2019年5月29日)
- 11) Gilead社プレスリリース：
<https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2019/7/kite-announces-plans-to-bolster-industry-leading-cell-therapy-manufacturing-capabilities-with-new-viral-vector-facility> (参照日：2019年8月8日)
- 12) BioLife Solutions社プレスリリース：
<https://investors.biolifesolutions.com/2016-07-11-BioLife-Solutions-Executes-10-Year-Supply-Agreement-with-Kite-Pharma-for-CryoStor-Use-in-CAR-T-Cell-Therapies> (参照日：2019年8月8日)
- 13) Cryoport社プレスリリース：
<http://ir.cryoport.com/news-releases/2017/07-25-2017-120124827> (参照日：2019年8月8日)
<http://ir.cryoport.com/news-releases/2017/09-05-2017-133138827> (参照日：2019年8月8日)
- 14) Hernandez et al, JAMA Oncol. 2018 ; 4 (7) : pp.994-996
- 15) 厚生労働省ウェブサイト
<https://www.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T190522S0010.pdf> (参照日：2019年5月29日)
- 16) <https://pharmaintelligence.informa.com/resources/product-content/CAR-T-payment-experiments-with-outcomes-based-contract> (参照日：2019年2月11日)
- 17) 前掲注14)
- 18) <https://news.bms.com/press-release/corporate-financial-news/bristol-myers-squibb-acquire-celgene-create-premier-innovative> (参照日：2019年2月11日)
- 19) Kymria[®]添付文書
- 20) <https://www.fiercepharma.com/manufacturing/novartis-still-struggling-kymriah-manufacturing-providing-some-out-spec-doses-to> (参照日：2019年2月11日)
- 21) S Hofmann et al, J. Clin. Med. 2019, 8, p.200
- 22) CARの構成を権利化した特許3,242,916号や治療用途を権利化したUS6,319,494 (いずれもCell genesis社)が基本特許として存在していたが、存続期間満了により本稿掲載時点において既に消滅している。
- 23) Kite社によりIPR (IPR2015-01719)が2015/8月に提起されCAFCまで争われたが、2018/6月に特許は有効であることが認められた。
- 24) 本特許成立以前からUniversity of PennsylvaniaとSt. Jude Children's Research Hospitalとの間において存在していたCARの研究に関するMTAの内容を巡り両者で係争が繰り広げられていた(Civil Action No.12-2579及びNo.12-4122)。2015年4月に本特許のライセンスを受けたJuno社及びUniversity of PennsylvaniaのCARに関するライセンスを受けたNovartis社との間で和解が成立している。
- 25) IsoPlexis社は、Novartis社と共著で論文を発表しており(Xue et al, J Immunother Cancer. 2017 Nov 21 ; 5 (1) : p.85), また、Kite社等とも共著で論文Rossi et al, Blood. 2018 Aug 23 ; 132 (8) : pp.804-814を発表している。
- 26) Filley et al. Front Oncol. 2018 ; 8 : p.453.
- 27) Miller et al. Oncol Res Treat 2015 ; 38 : pp.683-690
- 28) がん免疫療法-What's now and what's next?- (遺伝子医学MOOK31号) p.87
- 29) Rodgers et al, PNAS January 26, 2016 113 (4) E459-E468
- 30) <https://cen.acs.org/business/investment/AbbVie-invests-switchable-CAR-T/96/web/2018/06> (参照日：2019年2月11日)

本文の複製、転載、改変、再配布を禁止します。

- 31) BioAtla社プレスリリース：
<https://www.bioatla.com/news/conditionally-active-car-t-enters-the-clinic-in-china/>（参照日：2019年2月11日）
- 32) Kole, et al. Cell, 2016, Vol.164, pp.770-779
- 33) <https://medium.com/@nxpatel/next-generation-car-t-71b7159b2328>（参照日：2019年2月11日）
- 34) [https://bethematchbiotherapies.com/cell-lines-](https://bethematchbiotherapies.com/cell-lines-blog/allogeneic-car-t/)blog/allogeneic-car-t/（参照日：2019年2月11日）
- 35) <https://answers.ten-navi.com/pharmanews/11195/>（参照日：2019年2月11日）
- 36) Salisbury, et al. INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL INDUSTRY, Winter 2017 Volume 9 Issue 4, pp.14-16
- （原稿受領日 2019年8月30日）

