

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 (AMED・A-STEP)
平成29年度終了課題 事後評価報告書

開発実施企業	株式会社ペルセウスプロテオミクス
研究開発担当者	代表取締役社長 須藤 幸夫
支援タイプ	創薬開発タイプ
研究開発実施期間	平成27年1月～平成30年3月
研究開発課題名	抗トランスフェリン受容体抗体を用いた成人T細胞白血病治療薬

1. 研究開発の目的

難治性白血病の成人T細胞白血病 (ATL) は、抗 CCR4 抗体を用いた治療薬が上市されたが、なお治療の対象とならない患者が多数存在する。本開発では、ATL 細胞に高発現するトランスフェリン受容体 (TfR) に対する抗体 (JST-TFR09) を ATL 治療薬として開発する。

2. 研究開発の概要

① 開発目標

JST-TFR09 の治療薬としての有用性を確認するため、安全性、薬効の確認を実施し、ATL 治療薬としての可能性を明確にする。同時に GMP 製造条件を確立し、医師主導治験として第一相臨床試験を実施し、ヒトにおける安全性と一部薬効の確認を完了する。

② 成果

1) ATL に対する薬効

JST-TFR09 は ATL 細胞株および ATL 患者由来細胞に対して、投与濃度に応じた細胞増殖抑制活性を示し、ATL 細胞株を用いた *in vivo* 薬効試験においても強い薬効を示した (図 1)。JST-TFR09 は先行薬、モガムリズマブで治療効果の無い患者由来細胞に対しても明らかな薬効を示し (図 2)、ATL の新たな治療薬として有望であると考えた。

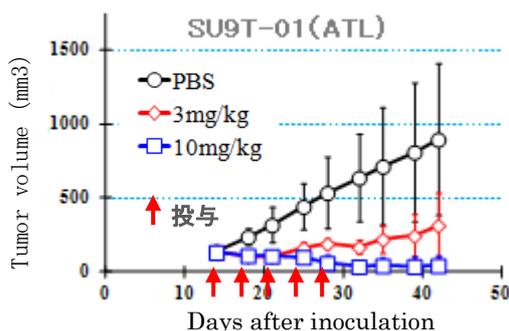


図 1. JST-TFR09 担がんマウスでの薬効

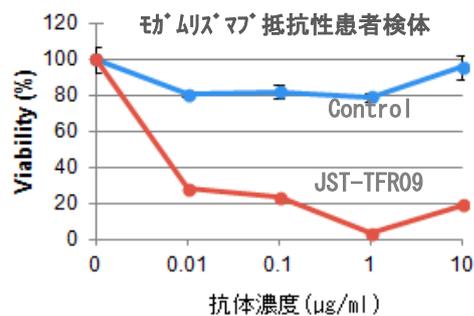


図 2. モガムリズマブ抵抗性患者検体での薬効

2) 既存の抗 TfR 抗体との比較

JST-TFR09 と過去に実用化検討が行われた抗 TfR 抗体との各種血液がん細胞株に対する薬効の比較を行い、JST-TFR09 は既存抗体に比べ遥かに強い薬効を示すことが確認された。JST-TFR09 の他抗体との薬効の差は、TfR への結合部位の違いにより説明される。

3) 他の血液がんに対する薬効

TfR が高発現している他の血液がんへの適応拡大可能性を検討した。急性骨髄性白血病、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫等の血液がん細胞株を用いた *in vitro*、*in vivo* 薬効試験の結果、各細胞株に対して強い薬効を示し、JST-TFR09 は他の血液がんに対しても適応拡大が可能であることが確認された (図 3)。

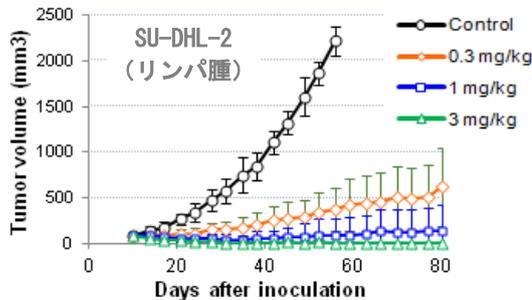


図 3. リンパ腫に対する *in vivo* 薬効 (雄)

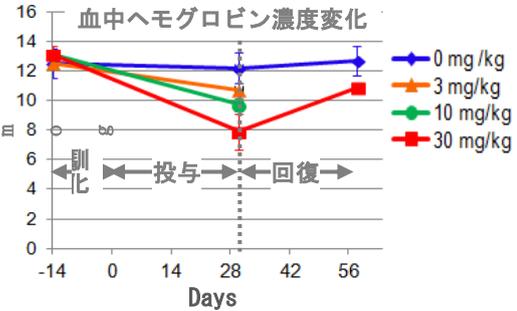


図 4. GLP 毒性試験血中 Hb 濃度変化

4) 安全性

PMDA 相談の結果を受けて、カニクイザルを用いた GLP 毒性試験を実施した。JST-TFR09 投与量 3、10、30mg/kg、週 1 回、5 回投与、回復期間を投与終了後 4 週間の条件で実施し、投与量依存的に貧血の症状を示したが、投与停止後速やかに回復し安全上大きな問題とはならないことを確認した (図 4)。その他の検査項目においては全て異常がなく、組織病理検査においても薬物投与に起因する異常は認められず、安全上の大きな懸念がないことが確認された。TfR 発現で懸念される脳および肝臓にも異常は観察されていない。

5) GMP 製造適性

マスターセルバンク (RCB、MCB) を樹立、培養、精製条件、分析手法の検討を行い、同一品質抗体の継続製造可能な条件を確立した。当該条件で、200L スケール製造を実施、特性解析結果も含めて今後 GMP 製造に使用可能であることを確認し、製品は GLP 毒性試験、保存安定性試験に使用した。

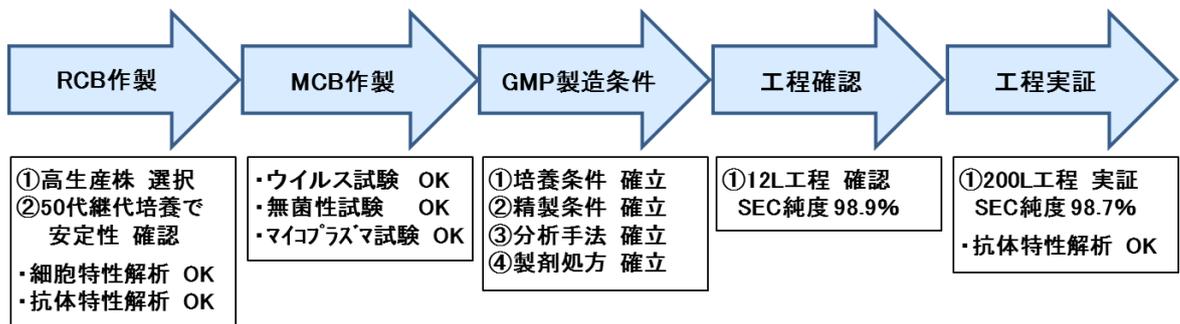


図 5. 抗体製造工程検討の概要

以上の結果、JST-TFR09 は、ATL を始め血液がん治療薬として有望であると判断した。本テーマは本報告を以って終了し、今後自己資金により GMP 製造、臨床開発を継続する。

③ 今後の展開

今後、自己資金を使用して、GMP 製造条件での抗体製造、第一相臨床試験を実施する。JST-TFR09 の治療薬としての有用性を示し、医薬品候補として製薬企業への導出に繋げる。

3. 総合所見

本開発課題については、今後企業主体で治験を進めることで準備が進んでいる。治験薬製造で遅れはあるが、開発成果としては、実用化に向けた最低限度のハードルは乗り越えたと判断された。今後は治験薬の GMP 製造に目処をつけ、早期に FIH 治験を開始する事を期待する。

また、導出先の企業を探す際は、ATLL のみならず、PTCL、CTCL 等他のがん種に対する事業化の可能性を考慮することも期待する。

ATLL は決定的に有効な治療法がない疾患であり、実用化により医療現場に治療の新たな選択肢を提供できる事を期待する。

※記載の情報は平成 30 年 3 月時点の情報です。