

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：ヒト型抗CD4抗体の癌免疫細胞療法への適応を目指した前臨床開発研究
2. 研究開発代表者：松島 綱治（東京大学大学院医学系研究科 教授）
3. 研究開発の成果

ADCC 活性を付加した新規ヒト型抗 CD4 抗体 IT1208 は、様々ながん種に対して単剤としてのみならず種々の癌治療法・免疫療法などとの劇的な併用効果が期待される。本研究では GMP 基準での IT1208 抗体の生産と GLP 基準での安全性・毒性試験の実施、固形癌患者における抗体単独投与による医師主導第 I 相臨床治験プロトコール作成および様々な癌治療への応用可能性を検証するための前臨床研究実施を主な目的とする。1) GMP 基準でのヒト型抗 CD4 抗体 IT1208 の製造：英国の Cobra Biologics 社に生産委託し、Master Cell Bank (MCB) を樹立、安全性試験実施用 Tox-lot 製造が完了した。平成 28 年度実施治験時までには十分な治験薬が準備できる状況にある。2) GLP 基準に準拠した安全性試験：PMDA に平成 26 年 9 月 9 日薬事戦略相談 (対面助言) を受け、PMDA の指示を反映した安全性試験を委託するために、英国の Huntingdon Life Science (HLS) (現 Envigo) 社を選択した。英国 Cobra Biologics 社で製造した Tox-lot を用い、HLS 社にてカニクイサルに 2.5mg/kg, 10mg/kg, 40mg/kg の各ドースを週一回 4 週間投与した。定期的に体重、心機能検査、末梢血の生化学的検査、リンパ球免疫表現型評価等を実施した。また薬剤の kinetics 並びに抗薬剤抗体の出現についても検討した。反復投与終了後解剖し薬剤の安全性を検討した。その結果特記すべき有害事象は認められなかった。3) IT1208 の健常人のみならず、固形がん患者末梢血、白血病細胞殺傷効果評価：健常人 10 例、胃がん 11 例、食道がん 20 例、大腸がん 11 例、肝細胞がん 8 例、膵臓がん 12 例、胆管がん 9 例、前立腺がん 7 例、膀胱がん 5 例、腎がん 2 例、肺がん 10 例、ATL3 例について CD4 陽性細胞を解析した。ヒト型抗 CD4 抗体と共培養することによって、健常人においても各がん種の患者においても CD4 陽性細胞 (Th1, Th2, Th17, 制御性 T 細胞(CD4+CD25+FOXP3+T 細胞)の多くを除去できることを確認した。4) 医師主導第 I 相臨床治験プロトコール作成：安全性試験、その他前臨床試験などの結果に基づき、進行・再発固形がん患者を対象とした IT1208 の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する用量漸増第 I 相臨床試験を計画し、治験実施計画書 (コンセプト) を作成した。PMDA との First in human 試験および開発戦略に関する協議は平成 28 年度に実施する予定である。5) 前臨床研究：CD4(+)免疫抑制性細胞除去による様々ながん免疫細胞治療への応用を検討するために、様々な皮下腫瘍モデルにおいて、抗 CD4 抗体単剤において検証した。その結果、強力な抗腫瘍効果が観られた。さらに、免疫チェック阻害抗体との併用について検討した結果、抗 PD-1/L1 抗体と劇的な相乗効果があることが明らかになった。担がんマウスに於いて CD4+細胞を抗体にて除去することにより、腫瘍浸潤樹状細胞が活性化され、がんの所属リンパ節において爆発的な抗原特異的 CTL の増殖、活性化 CTL の末梢血での増加、生存の延長、がん組織浸潤の増加が観られた。これは、所謂抗原非特異的な homeostatic proliferation とは異なる基礎免疫学的にも新しい現象の発見である。全ての研究はヘルシンキ宣言および各種法令、倫理指針などを遵守し遂行した。難治がん患者に対して抗 CD4 抗体単独ならびに他の免疫細胞療法、化学療法・放射線療法などとの併用で大きな福音をもたらすことが期待できる。本抗体が開発できれば、知財、研究面いずれに於いても日本発のオリジナルであり、経済的波及効果も非常に大きいものと推定する。

4. その他
特に無し