

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 27 年度成果報告書(公開)

研究開発担当者(企業)	株式会社ペルセウスプロテオミクス 須藤 幸夫
研究代表者	株式会社ペルセウスプロテオミクス 降矢 朗行
研究開発課題	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

発症からの生存期間が約 1 年という難治性白血病である成人 T 細胞白血病(ATL)に対する、新しいメカニズムによる抗体治療薬を開発する。

2. 研究開発の概要

JST/A-STEP ハイリスク挑戦タイプ「抗トランスフェリン受容体抗体を用いた、成人 T 細胞白血病に対する抗体治療薬」に於いてはトランスフェリン受容体(TfR)に特異的に結合する開発中の抗 TfR 抗体(JST-TFR09)の薬効、安全性の予備的な検討を実施した。本テーマでは、JST-TFR09 の信頼性基準下での薬効および安全性試験において適性を把握し、製造適正の確認後、第一相臨床試験を実施し、JST-TFR09 の成人 T 細胞白血病(ATL)治療薬としての安全性の確認、合わせて一部薬効の確認を実施する。

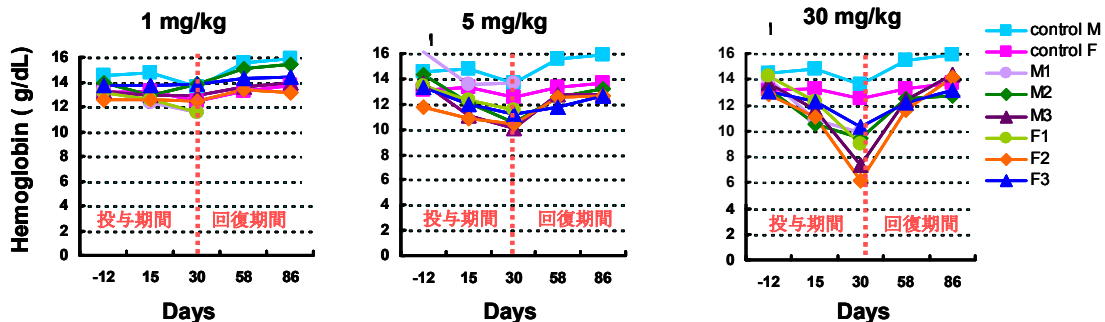
3. 研究開発の成果(平成 27 年度)

平成 26 年度作製の JST-TFR09 を用い、薬効及び安全性の確認を実施し、何れの項目においても目標レベルに達していると判断した。マイルストーン評価を経て、医師主導の第一相臨床試験の準備を実施中。

(主な項目の結果)

1. 探索的毒性試験

カニクイザルを用いた探索的毒性試験を、JST-TFR09 投与量 1、5、30mg/kg、週 1 回、5 回投与、回復期間を投与終了後 8 週間の条件で実施した。JST-TFR09 投与により投与量依存的に貧血の症状を示したが、投与停止後に速やかな回復が見られ、安全上大きな問題とはならないことを確認



した。

図 1. 血中ヘモグロビン濃度変化(全個体のヘモグロビン値(M:雄、F:雌))

TfR は赤芽球細胞に高発現していることが知られており、JST-TFR09 の投与により、赤芽球細胞への Tf の取り込みが阻害され、赤血球の生成が減少するため、貧血が発生すると考えられる。

その他、血液生化学検査、尿検査、眼科検査、心電図、呼吸及び血圧は全て異常がなく、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、JST-TFR09 の投与は安全上の大きな懸念がないことが確認された。

2. ATL 患者検体の Tfr 発現確認と、薬効評価

検体入手が可能な宮崎大学医学部において、ATL 患者検体での Tfr の発現を確認し、測定に用いた患者検体 6 検体全てで Tfr の発現を確認した。更に、JST-TFR09 は ATL 患者検体を用いた *in vitro* 試験においても顕著な薬効を示すことが確認できた(IC50:16~74 ng/mL)。

3. 白血病モデルマウス(播種モデル)での薬効確認

ATL 細胞株 MT-2、SU9T1 および白血病細胞株 CCRF-CEM を用いて播種モデルを樹立し、臨床形態により近いモデルにおいて、JST-TFR09 の薬効を検討した。その結果、MT-2、SU9T1 を用いた播種モデルにおいて、対照群マウスは ATL 細胞移植後 40 日以内ですべて死亡したが、JST-TFR09 投与群では ATL 細胞移植後 80 日でそれぞれ生存率は 50%及び 30%であった。白血病細胞株 CCRF-CEM モデルでは、対照群マウスは白血病細胞移植後 35~41 日以内ですべて死亡したが、JST-TFR09 投与群では白血病細胞移植後 180 日で生存率は 70%であった。何れの細胞株に於いても JST-TFR09 の治療群マウスは対照群マウスより、著しく生存日数が延長し、顕著な延命効果を示した。

4. 既存の抗 Tfr 抗体との薬効、メカニズムの比較検討

過去に治験を実施したが途中で開発中止した抗 Tfr 抗体、あるいは治験実施を検討中の抗 Tfr 抗体(A24)の計 3 種を入手し、JST-TFR09 との比較検討を実施した。JST-TFR09 は治験中止した 2 抗体と比較して Tfr に対して遥かに高い親和性と薬効を示し、A24 と比較した場合には Tfr に対する親和性は同等であったが、ATL 細胞を用いた薬効では明らかに強い薬効を示した(表 1)。

JST-TFR09 と A24 との細胞内へのトランスフェリン(Tf)の取込みに対する影響を比較した結果、JST-TFR09 は他社抗体と比較して遥かに効率的に Tf の細胞内への取り込みを阻害することが確認でき、JST-TFR09 の他社抗体に対する優位性が Tf の取り込み阻害より説明できることを示した。

表 1. ATL 細胞株に対する抗 Tfr 抗体の *in vitro* 抗腫瘍活性比較

細胞株	(IC50: ng/mL)	
	JST-TFR09	A24
SU9T1	4.1	246
HUT-102	1.3	67
ED	3.2	595
S1T	11.2	329
KK1	11.3	528
ST1	7	258
SO4	6.3	428

以上の結果、JST-TFR09 は ATL 治療薬としての有効性・安全性を十分に満たすものと判断し、今後、医師主導治験の実施に向けた準備を、治験責任医師と治験実施機関と協力して進めて行く。合わせて、治験薬作製に向けて、JST-TFR09 の GMP プロセス開発を進め、治験薬準備につなげて行く。