

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語)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
(英語) Medical Research and Development Programs Focused on Technology
Transfer Adaptable and Seamless Technology Transfer Program Through
Target driven R&D

研究開発課題名：(日本語)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
(英語) A monoclonal antibody against transferrin receptor for treatment of adult T cell
leukemia/Lymphoma

研究開発担当者 (日本語) 株式会社ペルセウスプロテオミクス 代表取締役社長 須藤 幸夫
所属 役職 氏名：(英語) Perseus Proteomics Incorporated President & CEO Yukio Sudo

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要(総括研究報告)

(和文)

RCB(Research Cell Bank:昨年度作製)株の、継代安定性、生産性、生産物の評価試験等の結果より、特性の良好な1株を選択、この株を用いて MCB(Master Cell Bank)を作製した。

昨年度までに樹立した、試験製造方法を基に、製造用の培養・精製条件の詳細を検討、GMP 製造プロセスを樹立した。同時に、抗体分析条件をセットアップし、当該条件での抗体の品質・特性評価方法を樹立した。さらに、MCB を用いて、スケールアップ製造を実施し、来年度のサル毒性試験に使用する抗体の取得及び品質評価を完了した。

昨年度までに、カニクイザルによる探索的毒性試験、ATL 細胞株・患者検体による薬効試験を完了、薬効・毒性に関する基礎データを取得している。本年度は、さらに、適応の幅を広げる観点から ATL 以外の血液がんに対する有効性を確認する実験を行った結果、JST-TFR09 が、

- ・化学療法剤耐性白血病細胞株に強い薬効を示す
- ・AML 患者検体を用いる PDX モデルで、強い薬効を示すこと

が確認され、本抗体が ATL だけではなく、白血病でも有効であることを示すことができた。

宮崎大学、九州大学 ARO との連携・協力の下で、PMDA との薬事戦略相談(対面助言)を実施し、GLP 毒性試験のプロトコールを確定した。

第 3 回 HTLV1 学会(H28.8)、米国癌研究学会(H29.4)で成果を発表した。

(英文)

A cell line stability study was performed on RCBs to assess manufacturing suitability of cell lines, and one cell line (RCB) was selected for MCB from the results. MCB of the production cell line was manufactured, tested and stored.

GMP Production Process was established from the results of Upstream, Downstream and Analytical Process Development Study (based on the previous Lab Scale Process).

A Scale-up manufacture (200L) was completed successfully under the established GMP process and the pilot product was obtained and quality assessment was done. The product will be used for a GLP Cynomolgus Monkey Toxicology Study in next year.

A Non-GLP Toxicology Study by using Cynomolgus Monkey was performed, and efficacy studies by using ATL cell lines or patient-derived cells were carried out previously. The data in terms of toxicity and efficacy were obtained.

This year, from the aspect of indication expansion, efficacy studies were performed on several hematological malignancy models (except ATL). JST-TFR09 showed remarkable efficacy on a chemotherapeutics-resistant leukemia model as well as a patient derived xenograft (PDX) model. These data demonstrated that JST-TFR09 is effective not only for ATL but also for hematological malignancies.

Cooperating with University of Miyazaki and Kyushu University, we carried out pharmaceutical affairs consultation on R&D Strategy with Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), and the protocol regarding GLP-toxicology study was confirmed.

The results have been reported in Third HTLV Conference and American Association for Cancer Research (AACR) annual meeting 2017.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌 1 件、国際誌 1 件)

Development of a complete human IgG monoclonal antibody to transferrin receptor 1 targeted for adult T-cell leukemia/lymphoma

Shimosaki S¹, Nakahata S¹, Ichikawa T¹, Kitanaka A², Kameda T², Hidaka T², Kubuki Y², Kurosawa G³, Zhang L⁴, Sudo Y⁴, Shimoda K², Morishita K⁵.

Biochem Biophys Res Commun. 2017 Mar 25;485(1):144-151.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

「成人T細胞白血病に対する抗トランスフェリン受容体抗体治療薬の開発」

口頭発表 野村 富美子、下崎 俊介、張 黎臨、中畑 新吾、市川 朝永、見供 克之、須藤幸夫、黒澤 良和、森下 和広

第三回日本HTLV-1 学会学術集会

2016/08/27, 鹿児島県市町村自治会館

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし