

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: ファースト・イン・クラスの癌治療標的分子を狙ったヒト型化抗体の非臨床開発
プロジェクトリーダー	: (株)リブテック
所属機関	
研究責任者	: 宮島篤(東京大学)

1. 研究開発の目的

申請者は、有効な治療薬のない肝癌の新しい治療標的分子として、1 回膜貫通タンパクであり、Notch リガンドファミリーに属する Dlk-1 を同定し、in vivo で非常に強い抗腫瘍活性を示す複数の抗ヒト Dlk-1 抗体を作製した。それらリード抗体の中で、物性的な懸念事項がなく、かつ抗体単剤で非常に強い抗腫瘍活性を示すヒト化 BA-1-3D 抗体(HuBA-1-3D)を創製した。本課題では、様々な癌種に効果の期待できる「ファースト・イン・クラス」の癌治療抗体としての HuBA-1-3D 抗体の製薬会社へ導出を目指し、カニクイザル急性毒性試験での安全性の確認、薬物動態、血中抗原濃度、複数癌腫での薬効、作用機序の各種データを取得し、導出用データパッケージの作製を目的とした。

2. 研究開発の概要

①成果

本課題では HuBA-1-3D 抗体の癌治療抗体として製薬会社への導出データ取得を目標として、①カニクイザルでの安全性、②複数癌腫での薬効試験、③in vivo および in vitro 作用機序データ解析を実施した。①はカニクイザル 2 匹を用いて 100mg/kg の用量の単回投与試験(投与後 7 日まで)を実施した結果、毒性所見は観察されなかった。②は肝癌(2種)、小細胞肺癌(1種)、神経芽細胞腫(1種)の計 4 モデルにおいて薬効評価を実施した結果、抗体単剤の用量依存的な抗腫瘍活性が確認され、特に肝癌と神経が細胞腫のモデルでは 80%以上の腫瘍形成阻害効果が認められた。③については肝癌ゼノグラフトモデルでの単回投与後のゼノグラフト腫瘍での遺伝子およびタンパク解析の結果、HuBA-1-3D 抗体による癌細胞のアポトーシス、細胞増殖阻害ならびに腫瘍血管新生阻害が確認された。

研究開発目標	達成度
① カニクイザル 2 匹への HuBA-1-3D 抗体の急性毒性試験における安全性と投与抗体の血中半減期、抗体投与後の血中遊離抗原の有無の確認	① カニクイザル 2 匹を用いて 100mg/kg の用量の単回投与試験(投与後 7 日まで)を実施し、毒性所見はいずれの項目でも認められなかった(達成度 100%) 上記カニクイザルの抗体投与後の血中半減期を含む血中抗体動態解析、血中遊離抗原解析データを取得し、開発上の懸念事項は認められなかった(達成度 100%)
② 標的分子である Dlk-1 の有用性、HuBA-1-3D 抗体の有用性を示す複数の in vivo	② 肝癌2種、小細胞肺癌1種、神経芽細胞腫1種の計4モデルの薬効評価モデルで用量依存

<p>モデルでのデータの取得</p> <p>③ 腫瘍形成における Dlk-1 の重要性、HuBA-1-3D 抗体の抗腫瘍活性を発揮する MOA のデータの取得</p>	<p>的な抗腫瘍効果を確認した(達成度 100%)</p> <p>③ 肝癌ゼノグラフトモデルでの単回投与後のゼノグラフト腫瘍で HuBA-1-3D 抗体による癌細胞のアポトーシス、細胞増殖阻害ならびに腫瘍血管新生阻害が確認された(達成度 90%)</p>
---	---

②今後の展開

本課題は、研究開発当初から製薬会社と提携することを前提に研究開発計画をたてデータパッケージの作成を進め、研究開発と同時に国内外との製薬会社、バイオテクノロジー企業とのライセンス協議を行ってきている。今後の展開としては、製薬会社と提携することにより、臨床試験に向けて必要な開発項目を分担して実施する方針である。

3. 総合所見

in vivo 試験で、肝がん二種、神経芽腫一種の用量依存的な抗腫瘍活性を確認し、サル安全性試験でも重篤な毒性が無いことを確認した。また、作用機序の解明も進み、目標通りの成果が得られたと共に、すでに何社かの企業とライセンス交渉をするまでのデータを揃えたことは大きな成果であり、イノベータータイプな新規抗がん剤創出の可能性があると評価できる。

今後は、製薬会社との連携をベースに、早期のP1試験実施に向けた準備を加速することを期待する。