

## 免疫難病治療のための次世代型抗体医薬開発

実施機関：大阪大学（研究代表者：岸本 忠三）

実施期間：平成 22～26 年度

### プロジェクトの概要

本研究では、免疫難病治療のために、有効性、安全性、利便性が高くかつ安価に製造可能な次世代型抗体の開発と、低分子化合物のスクリーニングによる免疫先端医薬品開発を行うとともに、これら医薬品の迅速な実用化に向けた安全性・有効性評価のための基礎データの収集・蓄積を行う。さらに、リウマチ、SLE、多発性硬化症などの免疫難病に対する次世代型抗体を主とする免疫先端医薬品の作用の特性・有用性を検討するとともに、新たな免疫難病治療ターゲットの創出を行い、IL-6 を含む免疫調節分子（セマフォリン、SOCS, Ahr, MMSC-1 等）を標的にした免疫先端医薬品の開発による免疫難病治療法の確立に繋げる。

#### (1) 評価結果

総合評価	目標達成度	成果	研究計画・実施体制	実施期間終了後における取組の継続性・発展性	中間評価の反映
S	s	a	a	s	a

総合評価：S（所期の計画を超えた取組が行われている）

#### (2) 評価コメント

社会ニーズの高い免疫難病治療に向けた革新的な医薬開発推進を目指す本プロジェクトでは、血中半減期の長い、次世代型リサイクリング抗 IL-6 受容体抗体の開発に成功し、すでに Phase III 臨床治験段階に入っていること、また新たなシーズとして多発性硬化症モデルマウス等複数の免疫難病モデル動物試験系で有効性を示す抗セマフォリン 4A 抗体を見出し、次世代型抗体として開発スケジュールに入っていることから、当初計画を超える展開と高く評価された。さらに加えて、新規標的候補も複数見出されており、開発シーズの幅が広がることが期待される点も注目される。

これらシーズの実用化開発に向けた産学連携体制も評価できる点であり、今後、本取組で開発が進みつつある次世代型リサイクリング抗体技術が、広く種々の抗体医薬開発に効

果的に応用展開されることが期待される。

・**目標達成度**：次世代型リサイクリング抗 IL-6 受容体抗体の開発が成功裏に進捗し、血中半減期が、従来型に比べて期待通り延長され、効果の持続性が確認されて、当初目標を達成した。さらに加えて、その開発が視神経脊髄炎を対象とする Phase III 臨床治験段階にまで進められていることから、当初目標を超える進捗と高く評価できる。さらに新たなシーズとして、複数の免疫難病モデル動物試験系で有効性を示す抗セマフォリン 4A 抗体が見出され、次世代型抗体としての開発に入っていることも、目標を超える展開であり高く評価できる。

・**成果**：本プロジェクトで開発を目指した次世代型リサイクリング抗 IL-6 受容体抗体が、視神経脊髄炎を対象に臨床開発が進められて、その実用化に期待が持たれること、安定性の高い抗体シーズを得るのに有効な、イオンモビリティ分析等による抗体シーズの構造変化解析技術の確立と解析装置開発、新たに得られた抗セマフォリン 4A 抗体に複数の疾病モデル動物に対する有効性が見出され、免疫難病に対する新たな抗体医薬シーズとして、その開発に期待が持たれること、はいずれも優れた成果と評価できる。また、新たなシーズ探索に向けて、複数の新規標的候補が見出されたこと、IL-6mRNA の安定性に影響を及ぼす分子が見出されて、免疫難病に有効な新たな低分子性薬剤シーズへの芽が示されたことも、注目される。

・**研究計画・実施体制**：開発シーズ探索に向けた新たな標的の策定とシーズ探索等を大学が担当し、安定な抗体を得て開発シーズ策定の効率化を図る抗体安定性測定技術の開発と安定性・安全性確認をアカデミア研究機関が担当、そして、企業側が次世代型リサイクリング抗体化とその開発を担当する形で、それぞれが得意な部分を分担して効率的に開発を進め、優れた成果を得ており、産学官連携の優れたモデルケースとして評価できる。

・**実施期間終了後における取組の継続性・発展性**：本プロジェクトが開発を目指した次世代型抗 IL-6 受容体抗体は、既に Phase III 臨床治験段階にあり、その早期実用化と効能拡大に期待が持たれる。さらに免疫難病治療に有効な新たな次世代型抗体シーズとして、抗セマフォリン 4A 抗体も見出されてその開発が期待されるとともに、新たなシーズ探索に向けた標的候補も複数見出されており、幅広く開発が進められるものと考えられ、本取組の継続性・発展性に大きな期待が持たれる。また抗体医薬の品質評価に向けた基盤技術も確立されており、今後その波及効果にも期待が寄せられる。

・**中間評価の反映**：中間評価での指摘事項について、見直し後の計画に適切に反映され、後半の取組に生かされた。