

改変抗 CTLA4 抗体の腫瘍送達と2年間のヒト臨床での確認

S2-225206

貫セラピューティクス合同会社
研究開発代表：石原 純



ビジョン

- 再発グリオブラストーマ (rGBM) を初期適応としたコラーゲン結合ドメイン (CBD) 改変型抗CTLA-4抗体の開発を目指している。腫瘍局所に選択的に作用し、安全性と有効性を両立させた新しい免疫療法を提供する。
- rGBMでは再発後に有効な治療薬が乏しく、従来の抗CTLA-4抗体は効果が限定的で全身毒性が課題となってきた。本シーズはCBD導入により腫瘍選択性を高め、既存治療の課題点を克服するとともに、他のがん種や異なるモダリティにも応用可能で、より広範な治療選択肢を生み出すプラットフォームとなる。

市場性

- 初期適応はrGBMであり、現在利用可能な治療薬は極めて限られている。標準治療を経ても予後が不良であることから、新規治療薬の開発ニーズは依然として大きく、臨床PoCを取得できれば大きな価値拡大につながる。
- CPI (免疫チェックポイント阻害剤) が承認されている腫瘍、特にNSCLCへの展開を計画しており、CPI市場は成長著しく、Best-in-classの地位を狙える。
- 開発ロードマップはrGBMでPoCを取得した後に、がん腫横断的な第1相試験へ進める計画であり、提携やライセンスアウトの機会を生み出す。

新規性・優位性

- 免疫応答を担うCTLA-4を改変し、腫瘍特異的に作用させる新しいアプローチである。
- CBDの導入によって抗体を腫瘍局所に選択的に集積させ、安全性と有効性の両立を実現した。
- 本技術は他の免疫療法やモダリティにも応用でき、プラットフォームとして大きな拡張性を持っている。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

製薬企業・バイオテック/創薬支援・CMO/CDMO/CRO/SMO・ベンチャーキャピタル

【連携に期待する事】

ライセンス導出先、共同研究先、人材 (経営陣・オペレーション) の確保、シリーズAの資金調達

研究概要

Key Words: #抗体改変・標識技術, #がん免疫療法, #薬物送達

コンセプト

- vWF由来のCBDを抗CTLA-4抗体に融合し、腫瘍ストロマに豊富なコラーゲンI/IIIに選択的に結合させることで、抗体を腫瘍局所に集積させる。この設計により、全身曝露を低減しつつ腫瘍内部での免疫応答を強化することを可能にしている。

非臨床データ

- 再発グリオブラストーマモデルで生存期間を大幅に延長し、一部では完全寛解が得られている。
- 腫瘍内での免疫環境が改善され、抗腫瘍免疫が持続的に増強されることが確認されている。
- 従来型抗CTLA-4抗体で課題となる全身毒性 (肺・肝へのリンパ球浸潤や肝障害など) が顕著に抑制され、安全性が改善されている。

研究計画

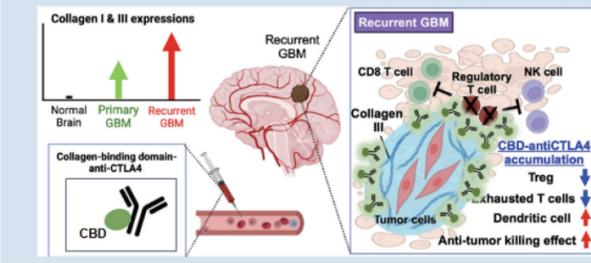
- 初期適応として再発グリオブラストーマを対象に臨床PoCを目指し、マイクロドーズ試験を実施予定である。
- PoC取得後は、免疫チェックポイント阻害剤が承認されているがん種への展開を進める。

目標：コラーゲンを標的とした薬物送達プラットフォームによる医薬品創製

シーズ技術：

コラーゲン結合ドメイン(CBD)による、薬剤のがん送達技術

- ・薬剤 (抗体など) へのCBD付加により、コラーゲンが高発現している腫瘍への送達を達成
- ・CTLA4抗体にCBDを付加することで、難治性GBM再発モデルで生存期間を大幅に延長 (モデル動物でのPOC)



本事業：CBD-CTLA4抗体を用いたGBMの臨床試験

- ・GMP製造の準備
- ・加速化された前臨床試験
- 最速のパスで、2年以内に米国でmicrodosing試験を遂行

スタートアップのビジネスモデル：

CBDを用いた継続的なパイプライン創出

Stage①：CBD-IpilimumabによるrGBM→がん種拡大

CBD-Ipilimumab/rGBM

CBD-Ipilimumab/適応拡大

Stage②：CBDによる他の抗がん剤修飾

2nd pipeline: CBD-タンパク

3rd pipeline: CBD-抗体

Stage③：他疾患への適応拡大

肝硬変、肺線維症

Stage④：セラノスティクス

CBD PET Probe/がん、線維症

関連文献

- Ishihara J, et al. Targeted antibody and cytokine cancer immunotherapies through collagen affinity. *Sci Transl Med.* 2019;11(487):eaau3259.