

厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品等規制調和・評価研究事業)  
分担研究報告書

がんワクチン等の品質及び有効性評価手法の検討に関するレギュラトリーサイエンス研究  
「ペプチドワクチン等の品質評価手法の検討」

研究分担者 多田稔 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 第三室長

## 研究要旨

近年、生体が元来有するがん細胞に対する免疫応答を賦活化することにより抗腫瘍活性を發揮するがん免疫療法に適応される医薬品の開発が進展している。このうちがんワクチンの品質管理においては組換えタンパク質を有効成分とする従来のバイオ医薬品の品質管理の考え方が参考に出来る一方で、がんワクチンに固有の特性を踏まえた品質管理手法の構築が重要であると考えられる。本研究では、抗イディオタイプ抗体を有効成分とするがんワクチンの現状について調査するとともに、従来の抗体医薬品との比較を踏まえて、抗イディオタイプ抗体の品質管理を考える上で重要となる事項について考察した。

## A. 研究目的

抗悪性腫瘍薬として数々の分子標的薬が開発されているが、日本人の死因第一位は依然としてがんであり、長期寛解によりがん患者の QOL を向上できる新薬開発のニーズは高い。近年、がん細胞を直接的に殺傷することを目的とした従来の抗悪性腫瘍薬とは異なり、生体が元来有するがん細胞に対する免疫応答を賦活化することにより抗腫瘍活性を發揮するがん免疫療法に適応される医薬品の開発が進展している。がんワクチン療法は、腫瘍細胞に発現する分子等をワクチンとして投与することにより、腫瘍細胞に対する患者の免疫応答を賦活化して腫瘍の退縮を図るものである。米国では 2010 年に、患者から採取した樹状細胞にがん抗原を提示させたものを有効成分とする PROVENCE (sipuleucel-T) が前立腺癌の治療薬として承認されているほか、がん細胞に発現するタンパク質やその部分ペプチドを有効成分とする医薬品の開発が国内外で進められている。

本研究では有効成分として用いられる組換えタンパク質のうち、抗イディオタイプ抗体に着目し、抗イディオタイプ抗体を有効成分とするがんワクチンの開発動向について調査すると共に、その品質管理手法について考察した。

## B. 研究方法

各種文献情報等を参考に抗イディオタイプ抗体を有効成分とするがんワクチン開発の現状について調査した。がんワクチンの有効成分としての抗イディオタイプ抗体の品質管理手法について考察した。

(倫理面への配慮)

本研究は調査研究であるため、倫理面への配慮を必要としない。

## C. 研究結果

イディオタイプとは抗体改変領域の抗原決定基のことであり、抗体の抗原結合の特異性は、そ

の抗体に特徴的な構造 (=イディオタイプ) に反映されている。このような抗体の抗原結合部位 (イディオタイプ) を認識する抗体が抗イディオタイプ抗体である。抗イディオタイプ抗体をワクチンとして投与することにより、抗原に対する免疫応答を誘導しようとする考え方は、1970年代に提唱されたイディオタイプネットワーク仮説に基づいている。すなわち、抗原 X に対する抗体 (Ab1) は抗原 X を特異的に認識する抗原決定基 (イディオタイプ) を有しており、Ab1 のイディオタイプを認識する抗体 (抗イディオタイプ抗体: Ab2) には抗原 X の高次構造を模倣した抗原決定基を有するものが存在するというものである。抗イディオタイプ抗体 (Ab2) をヒトに投与すると、Ab2 の抗原決定基 (= 抗原の構造を模倣している) に対する抗体 (Ab3) が生産され、この Ab3 は Ab1 と同様に抗原 X を特異的に認識すると考えられる (図 1) <sup>1)</sup>。このような抗イディオタイプ抗体を腫瘍関連抗原 (Tumor-Associated Antigen ; TAA) のサロゲートとして投与することにより、自己抗原である TAA に対する免疫寛容の回避が期待できるほか、腫瘍特異的な糖鎖といった非タンパク質性の抗原に対する免疫応答の誘導が可能になる可能性がある。

これまでに臨床試験が実施された抗イディオタイプ抗体を有効成分とする癌ワクチンの例を表 1 に示す。腫瘍に特異的に発現するタンパク質の部分ペプチドを抗原とするがんペプチドワクチンとは異なり、癌特異的な糖鎖や糖脂質を標的とするものが多いことが特徴である。臨床試験で有効性が示されず開発中止となったものもあり、2014 年時点で先進国での承認を得たものはないが、これら抗イディオタイプ抗体を有効成分とするがんワクチンのうち、最も開発の進む Racotumomab について以下にまとめた。

Racotumomab は N-グリコシルノイラミン酸 (NeuGc) の結合した GM3 (NeuGcGM3) を認識する IgM 抗体に対する抗イディオタイプ抗体である。NeuGcGM3 は非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer ; NSCLC) におけ

る癌抗原として知られており、Racotumomab は NeuGcGM3 に対する免疫応答を誘導することにより、NSCLC に対する抗腫瘍活性を発揮する。既にキューバとアルゼンチンにおいて、再発性あるいは進行性の NSCLC に対する治療薬として承認されているほか、米国で進行性 NSCLC に対する第三相試験が実施されている (NCT01460472) <sup>2)</sup>。

Racotumomab の開発者らは、ヒトと同様に正常組織に NeuGc が発現しないニワトリを実験動物として用いた非臨床評価系を構築し、Racotumomab の品質特性とその薬理作用 (抗 NeuGcGM3 抗体の誘導) の関係について報告している <sup>3,4)</sup>。マウス腹水由来の Racotumomab とバイオリアクターで培養したハイブリドーマ由来の Racotumomab では抗体に付加する糖鎖構造、電荷プロファイル (アスパラギンの脱アミド化、酸化) が大きく異なり、構造安定性に違いが見られる一方で、免疫応答には影響しないとしている <sup>3)</sup>。また、バイオリアクターの培養スケールの拡大に伴う翻訳後修飾の差異も免疫応答には影響しなかったことから、アジュバントであるアルミニウムと混合して投与される Racotumomab では可変領域の CDR の構造が抗原の構造を模倣しており、抗体 Fc 領域を介した作用は重要ではないと考察している <sup>4)</sup>。

#### D. 考察

投与された抗体そのものが生理活性物質として薬理作用を発揮することが期待される抗体医薬品では、薬理作用メカニズムに基づいた生物活性試験により、有効性に関わる品質特性とその範囲の特定が行われる。抗体医薬品の有効性に関わる品質特性としては、抗原結合に影響を及ぼす可能性がある CDR 領域の翻訳後修飾のほか、抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性を薬理メカニズムとする抗体医薬品では、抗体 Fc 領域に結合する N-結合型糖鎖の構造等があげられる。一方、がんワクチンの有効成分として用いられる抗イディオタイプ抗体の場合、抗体自身による薬理作用

(抗原結合、エフェクター活性)は求められず、抗原提示細胞へ取り込まれ、標的抗原を模倣した可変領域部位のペプチドが提示されることで、標的抗原に対する免疫応答を誘導する。このため、がんワクチンの有効成分として用いられる抗イディオタイプ抗体の品質評価・品質管理の上では、ヒトでの免疫応答を予測・評価可能な試験系の構築が重要であると考えられる。結果の項で述べた Racotumomab の品質特性と有効性(免疫応答)の関連に関する報告は、免疫応答性を評価可能な実験動物を用いた解析の良い例であるといえる。興味深いことに、マウス腹水由来とハイブリドーマ培養上清由来の Racotumomab では、翻訳後修飾の違いにより電荷プロファイルに顕著な違いが検出され、高次構造及び熱安定性が異なる一方で、実験動物における免疫応答性には有意な差は認められていない<sup>3)</sup>。実験動物とヒトにおける免疫系の種差を考慮する必要はあるものの、これらの結果は、アジュバントであるアルミニウムと混合して投与される抗イディオタイプ抗体のがんワクチンとしての作用の発揮には、これらの構造特性の違いは影響しないことを示唆している。一方で、抗イディオタイプ抗体の Fc 領域を介した作用の必要性については、さらなる検討が必要であると考えられる。抗体 Fc 領域を介したマクロファージや樹状細胞等の抗原提示細胞上の Fc 受容体との相互作用は、抗原-抗体複合体の取り込みに関与している。従来抗体医薬品においては凝集体が免疫原性(抗薬物抗体の産生)の要因の一つであると考えられており、そのメカニズムとして Fc 受容体を介した抗原提示細胞への取り込みが想定される。がんワクチンとして用いられる抗イディオタイプ抗体では、免疫原性そのものが目的とする薬理作用であり、Fc 領域を有する抗体がワクチンとして投与される際には、Fc 領域を介した抗原提示細胞への取り込みが薬理作用の発揮に寄与する可能性が考えられる。上記の Racotumomab に関する論文では、アフコシル化糖鎖含量など、従来抗体医薬品において Fc 受容体との相互作用に関与することが明らかな品

質特性には製造方法の違いによる顕著な差が認められていないが、アルミニウムとの混合状態での Fc 領域の構造および Fc 受容体との相互作用と薬理作用との関連については、検討の余地があると考えられる。また、Racotumomab の生産培養スケールの拡大に伴う品質特性の違いを報告した論文<sup>4)</sup>では、有意差はないとされているものの、ロット間で平均粒子径に差が認められており、平均粒子径の大きなロットほど高い薬理作用(免疫応答)を示す傾向が観察されている。一般的に凝集体の含有量が多いほど平均粒子径は増大することを考えると、凝集体含量が Racotumomab の有効性に関連している可能性も考えられる。

がんワクチンの有効成分として用いられる抗イディオタイプ抗体の品質管理の上では、ヒトでの免疫応答性を予測・評価可能な実験動物モデルを用いた評価系を活用し、Fc 領域を介した作用や凝集体の影響等を含めた、品質特性と有効性の関連について十分な検討が必要であると考えられた。

## E. 結論

本研究では、抗イディオタイプ抗体を有効成分とするがんワクチンの現状について調査するとともに、従来抗体医薬品との比較を踏まえて、抗イディオタイプ抗体の品質管理を考える上で重要となる事項について考察した。

## F. 参考文献

- 1) Ladjemi MZ ; Anti-idiotypic antibodies as cancer vaccines: achievements and future improvements. *Front Oncol.* 2:158 (2012)
- 2) Reichert JM ; Antibodies to watch in 2015. *MAbs.* 7(1):1-8 (2015)
- 3) Machado YJ, Rabasa Y, Montesinos R, Cremata J, Besada V, Fuentes D, Castillo A, de la Luz KR, Vázquez AM, Himly M ; Physicochemical and biological characterization of 1E10 anti-idiotypic vaccine. *BMC Biotechnol.* 22:11:112 (2012)

- 4) de la Luz-Hernández K, Rabasa Y, Montesinos R, Fuentes D, Santo-Tomás JF, Morales O, Aguilar Y, Pacheco B, Castillo A ; Cancer vaccine characterization: from bench to clinic. *Vaccine*. 32(24):2851-8 (2014)

#### **G. 研究発表**

なし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

- (1) 特許取得      なし  
(2) 実用新案登録   なし  
(3) その他        なし

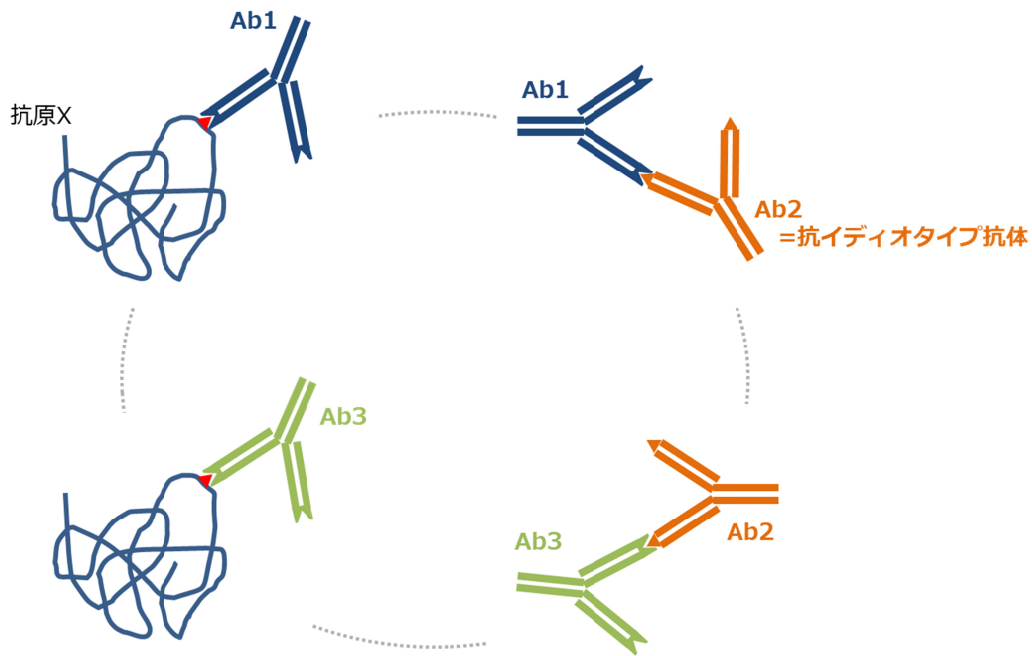


図1 イディオタイプネットワーク仮説

表1 臨床試験が実施された抗イディオタイプ抗体を有効成分とするがんワクチン

抗イディオタイプ抗体ワクチン	模倣する抗原	適応	臨床試験
Racotumomab(1E10)	NeuGcGM3	Breast Cancer NSCLC	Phase I Phase III (NCT01460472)
TriGem (4B5)	GD2	Melanoma	Phase I/II (NCT00004184)
MK2-23	HMW-MAA	Melanoma	Phase I/II
BR3E4	EpCam	Colorectal Cancer	Phase I
3H1 (CeaVac)	CEA	Colorectal Cancer	Phase III
105AD7	CD55	Colorectal Cancer	Phase I/II (NCT00007826)
11D10 (TriAb)	HMGF	Colorectal Cancer	Phase II (NCT00033748) *3H1 との併用
Abagovomab	CA-125	Ovarian Cancer	Phase II/III (NCT00418574)

Ladjemi MZ. *Front Oncol.* 2:158 (2012). <https://clinicaltrials.gov> を参考に作成

