

Theme●新たな抗体治療の展開

# 新たに開発された抗体治療 リンパ系腫瘍

Lymphoid malignancies

山口 素子

Motoko Yamaguchi

三重大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学講師

## KEY WORDS

- ◆モガムリズマブ ◆ブレンツキシマブ ベドチン ◆オフアツムマブ ◆obinutuzumab  
*mogamulizumab brentuximab vedotin ofatumumab obinutuzumab*

## SUMMARY

リンパ系腫瘍に対する抗体薬のうち、2012年以降にわが国で承認された抗体薬を中心に解説する。モガムリズマブはわが国で開発された抗CCケモカイン受容体(CCR)4ヒト化モノクローナル抗体薬であり、CCR4陽性成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)、末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)、皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)に対する治療効果が確認されている。CCR4陽性制御性T細胞(Treg)の減少も確認され、固形がんを対象とした検討が開始されている。ブレンツキシマブ ベドチンは、抗CD30キメラ型モノクローナル抗体cAC10と

微小管阻害薬である monomethyl auristatin E (MMAE) の抗体-薬物複合体(ADC)である。再発・治療抵抗性CD30陽性ホジキンリンパ腫(HL)および未分化大細胞リンパ腫(ALCL)に対する良好な治療効果が報告され、2014年から国内の日常診療に導入されている。また、第2世代抗CD20抗体薬オフアツムマブが2013年に、抗CD52抗体薬アレムツズマブが2014年にそれぞれ国内承認された。第3世代の抗CD20抗体薬である obinutuzumab (GA101)、抗CD22抗体に calicheamicin を結合したADCである inotuzumab ozogamicin (CMC-544) が開発中である。

The introduction of rituximab has dramatically changed treatment approaches for B-cell malignancies over the last decade. This review focuses on monoclonal antibodies (mAbs) that have been approved for the treatment of lymphoid malignancies in Japan since 2012. Mogamulizumab is a humanized anti-CCR4 mAb that was developed in Japan. This mAb shows efficacy in CCR4-positive adult T-cell leukemia-lymphoma, peripheral T-cell lymphoma, and cutaneous T-cell lymphoma. Mogamulizumab can deplete CCR4-positive regulatory T cells and development in the treatment of solid tumors has started. Brentuximab vedotin is an antibody-drug conjugate (ADC), which consists of anti-CD30 chimeric monoclonal antibody (cAC10) and tubulin inhibitor monomethyl auristatin E. The drug reportedly shows excellent efficacy in relapsed and/or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma and anaplastic large cell lymphoma, and was approved in Japan in 2014. Moreover, ofatumumab, a second generation anti-CD20 mAb, was approved in 2013, and the anti-CD52 antibody alemtuzumab was approved in 2014. The clinical development of obinutuzumab (GA101), which is a third generation anti-CD20 antibody, and inotuzumab ozogamicin (CMC-544), which is an ADC of the combination of an anti-CD22 antibody and calicheamicin, is currently ongoing.

## はじめに

リンパ系腫瘍においては、今世紀初頭にキメラ型抗CD20モノクローナル抗体薬リツキシマブがB細胞リンパ腫治療に導入され、B細胞リンパ腫の予後が改善した。その一方で、リツキシマブ併用化学療法の治療限界が次第に明らかになるとともに、T細胞腫瘍に対する抗体薬の開発では、汎T細胞抗原を標的とした場合、正常T細胞の減少に伴う重篤な免疫不全が大きな障害となってきた。

本稿では、これらの新たな課題の克服に挑むべくして開発された抗体薬のうち、リンパ系腫瘍に対して近年わが国で承認されたものを中心に解説し、臨床医の視点からコメントを加える。

## モガムリズマブ

モガムリズマブはわが国で開発された抗CCケモカイン受容体(CCR)4ヒト化モノクローナル抗体薬である<sup>1)</sup>。分

子量約149,000の免疫グロブリンG(IgG)1クラス抗体蛋白質であり、FRおよびFc部分はヒトIgG1に由来する。抗体の糖鎖のうちFc部分を低フコース化する新技術(POTEL-LIGENT<sup>®</sup>)により抗体依存性細胞傷害(antibody-dependent cellular cytotoxicity; ADCC)活性を高め、通常の抗体薬よりも少量で有効性を表す特長を有する。一方で、モガムリズマブには補体依存性細胞傷害(complement-dependent cytotoxicity; CDC)活性はみられない。