

新たな抗体－薬物複合体

The future of antibody-drug conjugate

坂東 英明

Hideaki Bando

国立研究開発法人国立がん研究センター東病院消化管内科医員

KEY WORDS	◆抗体－薬物複合体	◆ブレンツキシマブ ベドチン
	antibody-drug conjugate	brentuximab vedotin
	◆トラスツズマブ エムタンシン	◆inotuzumab ozogamicin
	trastuzumab emtansine	inotuzumab ozogamicin

SUMMARY | 抗体－薬物複合体(ADC)とは、モノクローナル抗体と低分子医薬を適切なリンカーを介して生体共役反応(bioconjugation)によって結合した構造を有する医薬群である。CD30陽性のホジキンリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫に対してブレンツキシマブ ベドチンが、ヒト上皮成長因子受容体(HER)2陽性進行乳がんに対してトラスツズマブ エムタンシン(T-DM1)がそ

れぞれ承認されており、そのほか、抗CD22 ADC製剤である inotuzumab ozogamicin(CMC-544)が急性リンパ性白血病患者を対象に2015年に米国食品医薬品局(FDA)の fast track designation を受けている。そのほかにも複数の ADC 製剤が第Ⅲ相臨床試験に進んでおり、今後幅広いがん腫で使われていくことが期待される。

Antibody-drug conjugates (ADCs) are oncology drugs that consist of recombinant monoclonal antibodies and cytotoxic chemicals that are linked by synthetic linkers using bioconjugation. Currently, brentuximab vedotin has been approved for CD30-positive Hodgkin's lymphoma and anaplastic large cell lymphoma, and trastuzumab emtansine has been approved for HER2-positive metastatic breast cancer. Furthermore, the anti-CD22 antibody inotuzumab ozogamicin received fast track designation from the FDA for patients with acute myeloid leukemia. Several ADCs have also moved to phase III trials. In the near future, ADCs may be used for various type of malignancies.

抗体－薬物複合体とは

抗体－薬物複合体(antibody-drug conjugate : ADC)とは、モノクローナル抗体と低分子医薬を適切なリンカーを介して生体共役反応(bioconjugation)によって結合した構造を有する医薬群である。腫瘍の表面抗原に特異的な抗体を標的的認識およびデリバリー機能を担当する部位として使い、強力な抗腫瘍効果を低分子医薬に担わせるというコンセプトで設計されている。

ADC を構成する要素

ADC 製剤を設計するうえで重要な要素は、①腫瘍抗原、②抗体、③リンカー、④抗体と低分子医薬の結合、⑤低分子医薬の5つといえる¹⁾²⁾([図1](#))。

1. 腫瘍抗原

ADC 製剤の標的は腫瘍細胞、腫瘍に関連する細胞(腫瘍血管内皮細胞など)、腫瘍の微小環境に存在する細胞に特異的に存在している抗原などである。さらに標的として内在化が起りやすい表面抗原を選択すべきであり、抗体薬側も高い内在能を有する抗体薬を作製することが重要になる。

すでに実用化されている ADC 製剤の標的として、ヒト上皮成長因子受容体(HER)2陽性乳がんにおける HER2や CD30陽性ホジキンリンパ腫などにおける CD30などが挙げられる。これらのように特定の腫瘍に特異的な抗原を標的とするものと、固形腫瘍における5T4(trophoblast glycoprotein)³⁾、睪がんや卵巣がんにおける mesothelin⁴⁾、多発性骨髄腫や固形腫瘍における CD138(syndecan-1)⁵⁾、血液腫瘍の SAIL(surface antigen in leukemia)⁶⁾、CD37⁷⁾のように幅広い腫瘍に分布している抗原を標的としているものが挙げられる。

2. 抗体

優れた ADC 製剤には、抗原に対して高い特異性を有する抗体が不可欠であり、特異性の高い抗体は薬剤の毒性の軽減と高い抗腫瘍効果につながる。

抗体薬の種類には、キメラ抗体(可変領域はマウス由来、定常領域はヒト由来)やヒト化抗体(抗原と結合する相補性決定領域のみマウス由来で、残りはヒト由来)、完全ヒト型抗体(すべてがヒト由来)などがあり、投与時の infusion reaction の可能性、中和抗体の形成の可能性を考え、ヒト化抗体や完全ヒト型抗体が主流となっている。

また、抗体薬には抗体依存性細胞傷害(antibody-depen-