

# BiTE 抗体の臨床開発の現状

## Recent progress of BiTE antibody

加藤 光次

Koji Kato

九州大学病院血液・腫瘍内科助教

### SUMMARY

ここ数年のがん免疫療法の展開は、目を見張るものがある。免疫チェックポイント阻害薬、キメラ抗原受容体発現T細胞(CAR-T細胞)やbi-specific T-cell engager (BiTE)の臨床開発は、ここ数年で大きく飛躍し、がんの治療体系自体を大きく変える可能性を秘めている。そのなかでも、造血器腫瘍、特にリンパ系腫瘍での治療効果は著しく、多くの臨床試験が欧米、日本で進行中である。CD19とCD3を標的とするBiTEである blinatumomab は、2014年12月に米国で

迅速認可された。難治性急性リンパ芽球性白血病(ALL)に対する blinatumomab の高い治療効果は、初回寛解後療法など早期に用いる方向で検討が進んでおり、ALLの標準治療を変えることが予想される。今後、これら華々しい成果を上げつつある免疫療法を、がん治療戦略のなかでどのように棲み分けていくか、特徴的で重篤な副作用対策も考慮しながら、十分に検証していかねばならない。

The recent progress with novel immunotherapeutic agents, such as immune-checkpoint inhibitors, chimeric antigen receptor-T-cells (CAR-T) and bi-specific T-cell engagers (BiTE), for the treatment of cancer has been remarkable. In particular, high response rates with these immunotherapies are increasingly observed in patients with lymphoid malignancies. At present, there are multitudes of ongoing clinical trials to evaluate the efficacy of these novel agents. Blinatumomab is a BiTE antibody that targets CD19 and CD3. Based on the promising results obtained with blinatumomab in patients with relapsed and/or refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL), the Food and Drug Administration (FDA) approved the use of blinatumomab via a “breakthrough” designation. Moreover, the early incorporation of blinatumomab into standard chemotherapeutic regimens as consolidation therapy in ALL patients has been evaluated under the most recent prospective clinical trial. In the future, physicians and researchers should investigate and clarify the role of novel immunotherapeutic agents in the treatment of cancer while exercising caution regarding distinct adverse effects associated with these treatments, such as cytokine release syndrome.

### KEY WORDS

- ◆ bi-specific T-cell engager  
bi-specific T-cell engager
- ◆ blinatumomab  
blinatumomab
- ◆ CD19  
CD19
- ◆ 急性リンパ芽球性白血病  
acute lymphoblastic leukemia
- ◆ 非ホジキンリンパ腫  
non-Hodgkin lymphoma

### はじめに

約1世紀前、「魔法の弾丸」というコンセプトを Paul Ehrlich 博士が唱えた。「魔法の弾丸」抗生物質の開発が、感染症の制圧に大きな役割を果たした一方で、永らくがんに対する「魔法の弾丸」開発の実現は困難であった。しかし、分子生物学の進歩とともにがんへの理解が深まり、21世紀に入ってようやく、そのコンセプトを実現させるための分子標的薬の臨床導入が進みはじめた。一旦実現したその開発の勢いは、現在、凄まじい。「魔法の弾丸」の1つである抗体製剤は、悪性リンパ腫を例にとると、リツキシマブ(抗CD20抗体)などのnaked抗体から始まり、イブリツモマブチウキセタン(抗CD20抗体)などの放射線結合抗体やブレ

ンツキシマブ ベドチン(抗CD30抗体)などの抗体-薬物複合体などへ次々に進化、臨床導入されている<sup>1)</sup>。

さらに、「魔法の弾丸」を用いた、ここ数年のがん免疫療法の展開は目を見張る<sup>2)-7)</sup>。T細胞を用いた免疫療法として、T細胞輸注療法(自己・同種)や腫瘍浸潤T細胞輸注療法などの非特異的免疫療法は以前より実施されていたが、キメラ抗原受容体発現T細胞(chimeric antigen receptor-T-cell; CAR-T細胞)やbi-specific T-cell engager (BiTE)による抗原特異的T細胞療法の臨床開発がここ数年で大きく飛躍し、がんの治療体系自体を大きく変える可能性を秘めるにまで至っている<sup>8)</sup>。

本稿では、最も成功を収めつつあるBiTEである、CD19とCD3を標的とした blinatumomab の臨床成績を中心に紹介し、BiTEの今後の展開について論じる。