

# 序にかえて

Introduction

## DDS 研究 30 年：新しい歩みが始まる

30 Years Research on DDS in Japan

東京大学  
日本 DDS 学会理事長

今井浩三

KOHZO H IMAI, MD

*The University of Tokyo*

*President, The Japan Society of Drug Delivery System*

日本 DDS 学会の前身である「DDS 研究会」は、臨床医学、薬学、薬理学をはじめ幅広い領域の DDS に関する研究を発表する場として水島 裕先生、瀬崎 仁先生らによって 1984 年に設立された。Drug Delivery System (DDS) とは、必要な薬物を必要な時間に必要な部位で作用させるための薬物送達システム（工夫や技術）であり、現在では薬物療法のみならず、再生医療、免疫治療、遺伝子治療などによって益々その重要性を増している。

その後、DDS 研究の重要性が広く認識され、分野を超えて情報交換をすることができる共通の専門誌として 1986 年に機関誌「DDS」が創刊され、1988 年には日本 DDS 学会として組織を改め、広い分野の基礎研究者（薬学、工学、医学、農学等）と臨床医療関係者あるいはレギュラトリーサイエンス関係者が交流するユニークな学会となり発展してきた。

2005 年には、橋田 充理事長（現顧問）のもと、20 周年記念シンポジウムが盛大に開催され記念誌「DDS 研究の現状と将来展望」も発行され、ここを契機に本学会が新たな地平を切り拓いてきた。

本年は、30 周年にあたるが、この間に、世界の医薬品の需要は大きく変化した（表 1）。最も大きく変わった点は、バイオ医薬（表中ではだいたい色の表示）、特に抗体医薬の台頭・席卷である。抗体は低分子化合物に比較して副作用が少なく、先進国を中心に広く使用されている<sup>1)</sup>。最近では、この抗体に放射性同位元素や抗がん剤等を結合させて、さらに高い効果が得られている。また、最新の情報では、近赤外光線と抗体を組み合わせた近赤外光線

免疫療法（NCI の小林ら）が、2015 年に Cetuximab の IR700（Phthalocyanine の誘導体）結合体として、欧米で臨床治験の予定とされている<sup>2,3)</sup>。

一方で、残念なことに、この分野への日本からの貢献度は低く、国も製薬企業も「高度成長期からバブル経済時代」の、先見性の無さを思い知らされている。他方、DDS 分野にも欧米のみならず、アジアの研究者の台頭が著しく、日本は他の分野と同様、厳しい競争環境にさらされている。

このような厳しい状況の中で本学会は 30 周年を迎えている。この機会に本学会の活動を振り返り、この分野の進歩と課題を確認し、さらなる飛躍につなげるシンポジウムを開催するため、関係者一同プログラム委員会を組織して準備してきた。

プログラムを振り返ると、確かな新しい動きが胎動してきている。新しい抗体・薬物結合体（Antibody-drug Conjugate, ADC）、再生医療、遺伝子治療に加えて、革新的なバイオイメージング技術、新たなレギュラトリーサイエンス、異分野への展開、医工薬連携から臨床開発など、まさに最先端のアイデアを駆使したクリエイティブな講演が目白押しで、活発な討論が実施された。国も PMDA をはじめ、重い腰をあげつつあることが実感される。

この記念シンポジウムを契機に、今後世界を驚かす多くの研究が、日本からはじまり、患者に届くよう展開されることを念じつつ、本誌が機関誌「DDS」の編集委員長高倉喜信先生のお世話により発刊される運びになったことを大変誇りに感じている。



## 抗体医薬

Monoclonal antibodies for cancer therapy

東京大学医科学研究所 附属病院抗体・ワクチンセンター<sup>1)</sup>, 東京大学医科学研究所 医療イノベーション推進室<sup>2)</sup>

安井 寛<sup>1)</sup>, 今井浩三<sup>1,2)</sup>

HIROSHI YASUI<sup>1)</sup>, KOHZOH IMAI<sup>2)</sup>

The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

### はじめに

生命科学の進歩に伴い、近年、がん診療の現場には、大きな変革がもたらされている。そのひとつが、がんの特徴的な分子を標的とする「分子標的治療」である。とくに抗体医薬は、疾患における特定細胞の標的分子に対し、特異的な分子認識機能を有し、その特異性と親和性の高さ、安全性の高さに加え、抗原そのものがバイオマーカー候補であり個別化医療に適していること、遺伝子工学による改変・改良が可能なことから、分子標的治療のツールとして適しており、臨床応用が進んでいる<sup>1)</sup>。実際に、医薬品全体における抗体医薬のインパクトは次第に大きくなり、2013年の世界の医薬品売上高において、上位10位のうち6品目をがんや自己免疫疾患に対する抗体あるいは抗体類似薬が占めるに至った。

がん治療のための抗体医薬は、抗がん細胞抗体として、モノクローナル抗体単独のみならず、細胞障害性化合物や放射性同位元素の担体としても活用されている。

一方、がん抗体医薬は、がん微小環境を標的とすることで、間接的に抗腫瘍効果を誘導する治療ツールとしても使用されている<sup>2)</sup>。血管新生を標的とする抗VEGF抗体や、免疫抑制機構を標的とする免疫チェックポイント阻害抗体がそれである。特に後者は、2011年に抗CTLA-4抗体が米国で、2014年に抗PD-1抗体が日本と米国で認可され、腫瘍免疫学の基礎研究成果が実用化された例としてのみならず、がん免疫療法が標準療法となりえることを初めて提案し、がん診療全体に大きな変革

をもたらしめている<sup>3)</sup>。

本稿では、基盤的技術である抗体医薬の開発経緯、がん治療のための抗体医薬の開発と現状、新しい抗体創出のための抗体工学技術の現状と、展望を概説する。

### 1 がん抗体医薬の開発

抗体医薬の歴史は、1890年、北里柴三郎、Emil Adolf von Behringによる破傷風およびジフテリアに対する「抗毒素」の発見と血清療法としての治療応用により始まった。1975年には、ノーベル賞受賞者のCésar Milstein、Georges J.F. Köhlerらによりハイブリドーマ法が開発され、モノクローナル抗体の作製が可能となった。当初はマウス抗体のため、免疫原性が問題となり、治療応用は進まなかった。1990年代に入り、遺伝子工学による組換え人工抗体の作製技術が進歩し、マウス抗体の可変領域以外をヒト由来の配列に組替えた「キメラ抗体」、相補性決定領域以外をヒト由来の配列に組替えた「ヒト化抗体」が開発された。免疫原性が低く、かつ効果が十分に期待できる抗体医薬が作製できるようになった。さらに、抗体遺伝子発現ファージディスプレイ法やヒト抗体遺伝子導入マウスが開発され、すべてヒト由来の配列である「ヒト型抗体」の作製が実現した<sup>1)</sup>。

1997年、キメラ型抗CD20抗体 rituximab がCD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫の治療薬として米国当局に承認され、Paul Ehrlichが19世紀に提唱した「魔法の弾丸 (magic bullets)」の概念は、がん抗体医薬として実

用化に至った。それから17年後、2014年10月現在では、日米欧のいずれかでもがん治療薬として認可されている抗体医薬は20種類にものぼり、がん診療に幅広く使用されるに至った(表1, 表2)。年次推移で承認医薬品数をみると、図1に示すように、最近、日米欧における承認医薬品数の差が縮小してきていることがわかる。2006年、日本で承認された抗体医薬品は3品目であり、米国の9品目と比べて3分の1に過ぎず、承認格差(ドラッグ・ラグ)が社会的な問題となった。以降、治験実施体制、アカデミアの創薬体制、承認審査体制の整備と、国際共同治験の推進に産官学が取り組んできた。2014年現在、日本におけるがん抗体医薬品の承認数は14品目であり、16品目の米国に近づいてきている。とくに、この3年間の変化は大きく、2012年に成人T細胞白血病リンパ腫に対するヒト化抗CCR4抗体mogamulizumab、2013年に慢性リンパ性白血病に対するヒト型抗CD20抗体ofatumumab、HER陽性乳がんに対するヒト化抗HER2抗体pertuzumabとエムタンシン修飾ヒト化抗HER2抗体trastuzumab emtansine、2014年にはCD30陽性ホジキンリンパ腫・未分化大細胞リンパ腫に対するMMAE修飾キメラ型抗CD30抗体brentuximab vedotin、悪性黒色腫に対するヒト型抗PD-1抗体nivolumab、慢性リンパ性白血病の

ヒト化抗CD52抗体alemtuzumab抗体の7品目が相次いで認可された。このうち、抗体である抗CCR4抗体mogamulizumabと抗PD-1抗体nivolumabは、本邦のアカデミアによる発見が抗体医薬として展開し、世界に先駆けて本邦で認可されたファースト・イン・クラスの抗体医薬である<sup>3,4)</sup>。このように、がん抗体医薬における日米欧の承認格差は、以前よりも縮小してきていると言える。

次に、抗体医薬とその作用機序を述べる。

## 2 がん抗体医薬とその作用機序

抗体医薬は、分子標的療法としての特異性の高さや安全性の高さ、免疫細胞動員という従来の抗がん剤や低分子化合物にはない新しい機序を有する。その機序により、がん抗体医薬は、図2のように3つに大別される<sup>5,6)</sup>。

1つ目は、がん細胞の表面に発現する標的分子に結合することで、Fc領域(Fragment, crystallizable)が有するエフェクター活性によりがん細胞を排除する抗体であり、抗体依存性細胞介在性細胞障害作用(antibody-dependent cell mediated cytotoxicity: ADCC)、補体依存性細胞障害作用(complement dependent cytotoxicity: CDC)、抗体依存性細胞貪食作用(antibody-dependent

表1 日本で認可されているがん抗体医薬(2014年10月現在)

エムタンシン修飾ヒト化抗HER2抗体類	一般名	承認	主な適応疾患
ヒト化抗HER2抗体	Trastuzumab	2001	HER2過剰発現 乳がん・胃がん
キメラ型抗CD20抗体	Rituximab	2001	CD20陽性 B細胞性非ホジキンリンパ腫
カリケアマイシン結合ヒト化抗CD33抗体	Gemtuzumab ozogamicin	2005	CD33陽性 急性骨髄性白血病
ヒト化抗VEGF抗体	Bevacizumab	2007	結腸直腸がん・非小細胞肺癌がん・乳がん・卵巣がん・悪性神経腫
キメラ型抗EGFR抗体	Cetuximab	2008	EGFR陽性 結腸直腸がん・頭頸部がん
<sup>90</sup> Y標識マウス抗CD20抗体	<sup>90</sup> Y-ibritumomab tiuxetan	2008	CD20陽性 B細胞性非ホジキンリンパ腫
ヒト型抗EGFR抗体	Panitumumab	2010	KRAS野生型 結腸直腸がん
ヒト化抗CCR4抗体	Mogamulizumab	2012	CCR4陽性 成人T細胞白血病リンパ腫・末梢性T細胞リンパ腫・皮膚T細胞性リンパ腫
ヒト型抗CD20抗体	Ofatumumab	2013	CD20陽性 慢性リンパ性白血病
ヒト化抗HER2抗体	Pertuzumab	2013	HER2陽性 乳がん
エムタンシン修飾ヒト化抗HER2抗体	Trastuzumab Emtansine	2013	HER2陽性 乳がん
MMAE修飾キメラ型抗CD30抗体	Brentuximab vedotin	2014	CD30陽性 ホジキンリンパ腫・未分化大細胞リンパ腫
ヒト型抗PD-1抗体	Nivolumab	2014	悪性黒色腫
ヒト化抗CD52抗体	Alemtuzumab	2014	慢性リンパ性白血病

表2 欧米で承認されているが日本では未承認のがん抗体医薬 (2014年10月現在)

分類	一般名	主な適応疾患	承認年 / ステータス		
			米国	欧州	日本
<sup>131</sup> I標識マウス抗CD20抗体	<sup>131</sup> I Tositumomab	非ホジキンリンパ腫	2003	未承認	未承認
IgG型二重特異性抗体 (マウス抗EpCAM×ラット抗CD3)	Catumaxomab	癌性腹水	未承認	2009	未承認
ヒト型抗CTLA-4抗体	ipilimumab	悪性黒色腫	2011	2011	申請中
ヒト化抗CD20抗体	obinutuzumab	慢性リンパ性白血病	2013	2014	未承認
ヒト化抗PD-1抗体*	pembrolizumab	悪性黒色腫	2014	申請中	未承認
ヒト型抗VEGFR2抗体	ramucirumab	胃がん	2014	申請中	申請中

\*ヒト型抗PD-1抗体nivolumabは、2014年7月に日本で承認されている。

cellular phagocytosis : ADCP), Fc依存性アポトーシス作用がある。がん抗体医薬の多くは、これらのエフェクター効果による細胞障害活性が重要な役割を演じている。CD20抗原を標的とする rituximab は、ADCC・CDCのみならず、がん細胞にアポトーシスを誘導することが報告されている<sup>7)</sup>。

2つ目は、がん細胞や免疫担当細胞の表面に発現する標的分子に結合するが、Fc領域が有するエフェクター活性は弱い、主要な作用機序とはならない抗体である。標的分子に結合してその機能を阻害する抗体や、薬剤・放射性同位元素の担体として機能する抗体がある。前者の例として、後述する抗PD-1抗体 nivolumab および pembrolizumab があり、それらのIgGのサブクラスはエフェクター作用の乏しいIgG4である。

3つ目は、可溶性抗原に結合してそれらの機能を阻害するものである。サイトカインや成長因子に結合してそ

れらの受容体結合を阻害するものとして、腫瘍組織での血管新生を促進する VEGF に対する抗 VEGF 抗体がある。

### 3 免疫担当細胞を標的としたがん抗体治療

#### (1) 免疫監視機構とがん免疫療法

がん免疫療法は、腫瘍免疫学を基盤とする。半世紀以上前、Burnetらは、がん細胞が生体内で産生されると、免疫応答によって排除されるという免疫監視機構の仮説を提唱した。実際に、がん細胞は発がんと進展の過程において、遺伝子異常により抗原変異して抗原性を持ち、免疫系により排除される。

がん免疫療法は、この免疫監視機構を応用してがんを排除しようとする治療であり、受動免疫療法と能動免疫療法に大別される。前者は、がん細胞に対する直接効果を有する免疫分子や免疫細胞を投与する治療戦略であり、がん細胞抗体や養子免疫細胞療法が相当する。後者は免疫細胞や免疫分子により宿主の免疫反応を刺激し、間接的にがん細胞を攻撃する治療戦略であり、IL-2などの宿主介在性のサイトカイン、がんワクチン、樹状細胞ワクチンなどが相当する。

しかし、近年までのがん免疫療法は、その効果が限定的であった。この原因として、がん細胞をとりまく免疫抑制機構の存在があげられる。近年、この免疫抑制機構を標的として、がん微小環境における腫瘍免疫を増強し抗腫瘍効果を示す治療が開発されている。がん組織が免疫担当細胞へと抑制性共シグナルを伝達する免疫チェックポイント分子を阻害する抗体医薬であり、抗CTLA-4抗体 Ipilimumab、抗PD-1抗体 nivolumab および pembrolizumab が開発され、進行期悪性黒色腫の治療薬として、臨床応

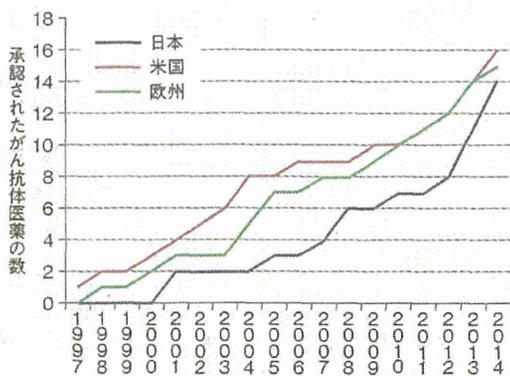


図1 日米欧で承認されたがん抗体医薬の推移 (2014年10月現在)

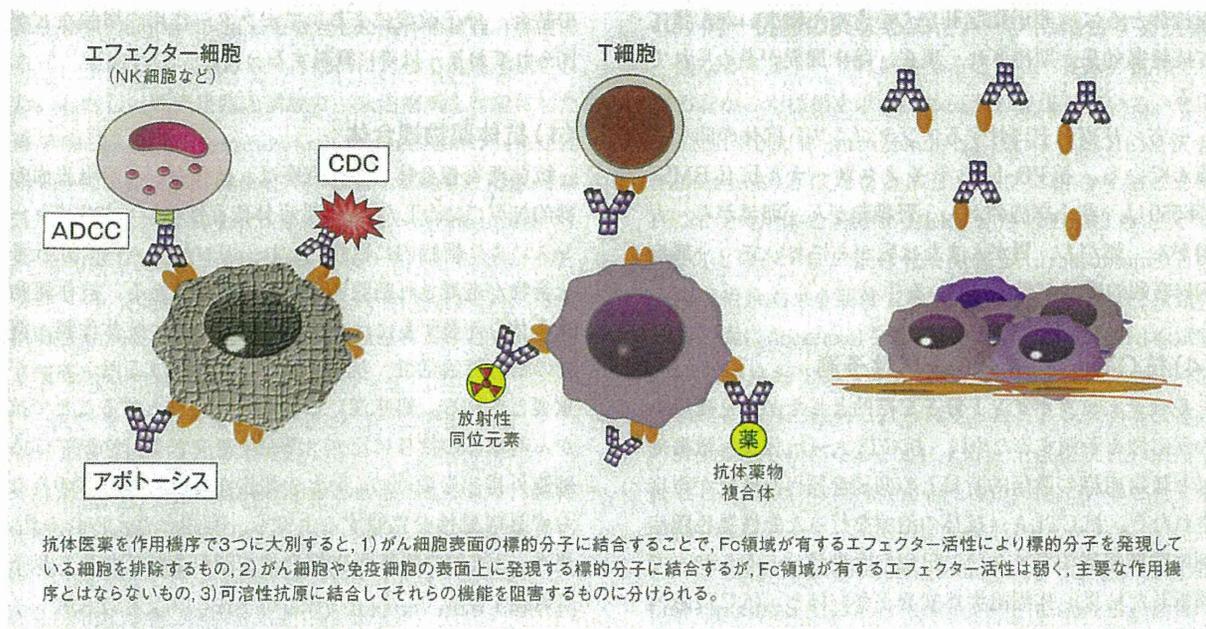


図2 抗体医薬の作用機序

用されるに至った。これらの成果により、免疫担当細胞上に発現する分子を標的として機能制御する抗体医薬が、がん免疫治療のツールとしてがん治療に有用であることが判明した。

## (2) 抗CTLA-4抗体

抗CTLA-4抗体ipilimumabは、免疫担当細胞を標的とした初めての抗体医薬である。Ipilimumabは、活性化T細胞上に発現しその活性化を制御する抑制性受容体CTLA-4に対するアンタゴニスト抗体であり、T細胞活性化抑制作用を阻害することでT細胞媒介性の腫瘍免疫を増強する。治療歴のある進行期悪性黒色腫を対象とした第3相試験において、生存期間の有意な改善が確認されたことから、2011年に米国当局に認可された<sup>8)</sup>。初発症例においても、標準化学療法であるdacarbazineに対して、ipilimumabの上乗せ効果を検討した第3相試験において、生存期間を有意に延長した<sup>9)</sup>。複数の臨床試験を統合した報告によると、最長10年までの追跡結果に基づく3年生存率は22%で、それ以降、生存率はほぼ一定となることが示されており、奏功例では長期生存も期待される<sup>10)</sup>。2014年10月現在、本邦でも承認申請中である。

## (3) 抗PD-1抗体

活性化T細胞が発現する抑制性受容体PD-1は、標的細胞上に発現するリガンド(PD-L1もしくはPD-L2)との結合によりT細胞活性化を抑制し、末梢性免疫寛容を誘導する<sup>3)</sup>。がん細胞は細胞表面にリガンドを発現することで、がん微小環境における免疫寛容の状態を維持しようとする。抗PD-1抗体は、アンタゴニスト抗体としてPD-1に結合することにより、がん細胞上のリガンドがもたらす抑制シグナルを拮抗阻害し、活性化T細胞の抑制を解除し、腫瘍免疫を増強する。

ヒト型抗PD-1モノクローナル抗体nivolumabであり、進行期悪性黒色腫、非小細胞肺癌、前立腺がん、腎細胞がんまたは大腸がんの症例を対象に第1相試験が行われ、約1/4~1/5の症例で奏効が得られた<sup>11)</sup>。2014年、未治療のBRAF野生型の進行期悪性黒色腫を対象としたnivolumabとdacarbazineとを比較した第3相試験にて、nivolumab群が生存予後、安全性において有意に優れており、1年生存率は前者が73%に対して後者は42%であった<sup>12)</sup>。もう一つの抗PD-1抗体pembrolizumabは、進行期悪性黒色腫に対する用量比較第1相試験の結果が報告されている<sup>13)</sup>。抗PD-1抗体は、2014年7月にnivolumabが日本で、同年9月にpembrolizumabが米国にて、進行性悪性黒色腫の治療薬として、当局の承認を得ている。

両抗体ともに、非小細胞肺癌を含めた幅広いがん腫にて抗腫瘍効果が期待され、現在、臨床開発が進められている。

一方、リガンドに対するアンタゴニスト抗体の開発も進んでいる。抗PD-L1ヒトモノクローナル抗体BMS-936559は、非小細胞肺癌、腎細胞がん、卵巣がん、大腸がん、膵がん、胃がんまたは乳がんにおいて、一部症例に客観的奏功が得られている<sup>14)</sup>。

#### (4) 抗CTLA-4抗体の反応性予測

免疫チェックポイント分子を標的としたがん免疫治療の反応性を予測するために、抗CTLA-4抗体の抗腫瘍効果と腫瘍組織の遺伝的背景との関連を調べた研究が報告された<sup>15)</sup>。抗CTLA-4抗体の治療を行った悪性黒色腫症例の腫瘍組織の全エクソン配列を次世代シーケンサーで解析した結果、体細胞突然変異が多いほど、抗CTLA-4抗体の抗腫瘍効果が高い傾向を認めた。さらに、T細胞応答の標的となる変異抗原へとつながる体細胞突然変異をバイオインフォマティクスで特定したところ、そのような変異があるほうが抗CTLA-4抗体の効果が高く、長期生存が期待できるという結果が得られた<sup>15)</sup>。一方、腫瘍特異的変異抗原は、抗PD-1抗体や抗CTLA-4抗体により活性化されたT細胞応答でのリガンド形成に関わっていることも報告されており<sup>16)</sup>、腫瘍の遺伝的背景に基づいて、がん免疫療法の個別化が進むことも期待される。

#### (5) 抗CCR4抗体

抗CCR4抗体は、がん治療の分野で国内初の抗体医薬品であり、約90%にCCR4が発現している成人T細胞白血病リンパ腫に対する抗がん細胞抗体として開発され、2012年に認可された<sup>4)</sup>。2014年には、CCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫および皮膚T細胞性リンパ腫にも適応追加されている<sup>17)</sup>。抑制性T細胞にもCCR4が発現していることから免疫調節性抗体としての効果も期待され、現在、臨床試験で評価中である。

### 4 抗体医薬の薬効増強を目指した試み

抗体医薬の抗腫瘍効果を増強し、薬剤耐性の獲得を克服するために、他の低分子抗がん剤や免疫系を増強させる治療法との併用療法、薬物や放射性同位元素とのコンジュゲートなどの方策、同一抗原の異なるエピトープへ

の結合、分子改変によるエフェクター作用の増強などが図られており、以降に概説する。

#### (1) 抗体薬物複合体

抗体薬物複合体の作用機序は、抗体ががん細胞表面の標的抗原に結合したのち、受容体依存性のエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、リソソーム内で低分子化合物が遊離され細胞障害を示すものである。抗体薬物複合体を作製するには、抗原結合能の高い抗体作製、薬物の細胞障害活性、抗体と薬物を結合するリンカーが重要とされる。興味深いことに、複合体とすることで抗がん剤単体の投与に比べ、薬剤トランスポーターによる細胞外排出を受けにくいとの報告があり、選択性のみならず薬剤耐性を克服する上でも、有用と考えられる<sup>18)</sup>。現在、3種類の抗体薬物複合体が認可されており、以下に概説する。

1つ目は、ヒト化抗HER2抗体trastuzumabの抗体薬物複合体である。Trastuzumabは、1998年に米国で認可されて以降、HER2陽性乳がんの予後を劇的に改善してきたが、軽度から中等度のHER2発現例には効果が乏しく、単剤での抗腫瘍効果も十分とは言えなかった。腫瘍に結合する抗体量が抗腫瘍効果を得るには十分でないことが推測されることから、trastuzumabに抗腫瘍性物質maytansine誘導体DMIを融合させた抗体薬物複合体trastuzumab emtansine (T-DMI)が開発された。T-DMI単剤と、EGFR/HER2チロシンキナーゼ阻害剤lapatinibとフッ化ピリミジン系抗がん剤capecitabineの併用療法との第3相比較試験が、trastuzumabおよびタキサン系抗がん剤既治療のHER2陽性転移性乳がんを対象に行われ、T-DMIが全生存期間を有意に延長することが報告され、2013年2月に米国、同年9月に本邦でT-DMIが認可されるに至った<sup>19)</sup>。

2つ目のBrentuximab-vedotinは、キメラ型抗CD30抗体に化学合成抗腫瘍剤Monomethyl auristatin Eを融合した抗体薬物複合体である<sup>20)</sup>。2011年、米国当局により、CD30陽性のホジキンリンパ腫と未分化大細胞リンパ腫の再発例を対象に迅速承認された。2つのシングルアーム試験で得られた単剤投与の全奏効率に基づく承認であり、今後、販売後臨床試験での評価が必要とされる<sup>21)</sup>。2014年、本邦でも承認された。

3つ目のgemtuzumab ozogamicinは、CD33陽性の急性骨髄性白血病に対するヒト化抗CD33抗体と抗腫瘍性

抗生物質 calicheamicin とを融合した抗体薬物複合体である<sup>23)</sup>。米国では、2000年に再発例に対して迅速承認された。しかし、販売後臨床試験で、未治療例を対象にした標準療法に対する gemtuzumab ozogamicin の上乗せ効果をみた比較試験では生存率の改善を認めず、静脈閉塞性肝疾患などの重篤な有害事象が増加したため、2010年、製薬企業により自主的に承認が取り下げられた。一方、本邦では、2005年に再発難治例を対象に認可され、静脈閉塞性肝疾患などの副作用発現に注意することで、現在も使用が認められている。

## (2) 放射性同位元素標識抗体

放射性同位元素を抗体に結合させることにより、抗体が結合した標的細胞のみならず、結合していない近傍の細胞にも放射線による細胞障害活性の発現が期待される。現在臨床応用されている<sup>90</sup>Y-Ibritumomab tiuxetan と<sup>131</sup>I-tositumomab は、ともに CD20 抗原に対する放射性同位元素標識抗体である。従来の抗 CD20 抗体 rituximab は、化学療法との併用などにより B 細胞性リンパ腫全般に対し予後改善をもたらしたが、抗体単独ではその効果には限界がある。Rituximab 抵抗性の機序には、腫瘍細胞への不十分な抗体供給、エフェクター細胞の数や機能の低下などの要因が考えられており、このような耐性克服のため、放射性同位元素標識抗体が開発された。

<sup>90</sup>Y-Ibritumomab tiuxetan は、本邦で唯一承認された放射性同位元素標識抗体の治療薬であり、マウス IgG1 の抗 CD20 モノクローナル抗体 ibritumomab にキレート剤 tiuxetan を共有結合させた修飾抗体に、放射性同位元素 イットリウム 90 (<sup>90</sup>Y) を結合したものである。抗体のもつエフェクター活性による ADCC、CDC に加え、<sup>90</sup>Y から放出される  $\beta$  線が標的細胞のみならずその周囲の腫瘍細胞に対しても細胞障害活性を有し、その抗腫瘍効果を発揮する。<sup>90</sup>Y-Ibritumomab tiuxetan は、再発難治性の CD20 陽性低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に対する rituximab との比較試験において rituximab を上回る抗腫瘍効果を示すとともに、rituximab 抵抗例にも効果を示しており、再発難治例を対象に米国・欧州・日本などで認可されている<sup>23)</sup>。事前に体内動態を確認するため、体外から検出可能な  $\gamma$  線を放出するインジウム 111 (<sup>111</sup>In) 結合 Ibritumomab tiuxetan を投与し、シンチグラムを撮影して、生体内分布を確認する。これは、抗体を用いた標的分子のイメージングともいえる。

## (3) 同一抗原の異なるエピトープに結合する抗体

異なるエピトープに結合することで、従来の抗体では認めなかった作用を示す抗体医薬が登場している。ヒト化抗 HER2 抗体 pertuzumab は、既存の抗 HER2 抗体 trastuzumab とは異なるエピトープに結合することで HER2 受容体と EGFR/HER1 または HER3 もしくは HER4 とのヘテロ二量体化を阻害し、trastuzumab との併用で相乗効果を期待する治療法である。この2種類の抗体医薬に docetaxel を加えた3剤併用療法の第3相試験の結果が良好であったことから、2012年に米国当局、2013年に本邦で認可されるに至った<sup>24)</sup>。シグナル伝達系の詳細が明らかになることにより、治療抵抗性の機序を勘案した治療法の開発が可能となってきたことを示す例である。

ヒト型抗 CD20 抗体 ofatumumab は、既存の抗 CD20 抗体 rituximab とは異なるエピトープに結合し、慢性リンパ性白血病のうち、rituximab 既治療例や抵抗例にも抗腫瘍効果を有する<sup>25)</sup>。

## (4) 他の薬剤との併用療法

抗体医薬は、比較的安全性が高いことから、従来の化学療法の作用増強を期待して、併用で使用されることが多い。近年、2つの抗体医薬の併用療法が注目されており、前述した2つの免疫チェック機能阻害抗体 ipilimumab と nivolumab との併用、抗 HER2 抗体と二量体阻害抗 HER2 抗体の併用療法にて、有望な臨床試験の結果が報告されている<sup>26)</sup>。

免疫調整薬として知られるサリドマイド誘導体 lenalidomide は、ADCC 活性を増強することが明らかにされており、抗体医薬との併用効果が注目される<sup>27)</sup>。多発性骨髄腫における抗 CS-1 抗体 elotuzumab との併用療法、マンツル細胞リンパ腫における rituximab との併用療法が臨床試験で評価され、有望な結果が報告されている<sup>6, 28, 29)</sup>。

一方、著者らは、インターフェロンと抗体医薬との併用効果を検討している。肝がん細胞において、FGFR1 がインターフェロン投与により約10倍に増加することを見出し、これに対するモノクローナル抗体を作製、これを肝がん症例に投与する準備ができつつある<sup>30)</sup>。

## 5 がん抗体医薬に特有の問題点と、新たな可能性

近年、抗体医薬とがん分子病態の解明が進み、がん抗体療法の研究はさらに広がりを見せている。以下に、抗体医薬に特有の問題点を述べ、その後、問題点への対応を目指した新領域の抗体医薬について概説する。

### (1) がん抗体医薬に特有の問題点

抗体医薬に特有の有害事象として、投与中および投与開始後24時間以内に生ずるinfusion reactionがあげられ、ときに重篤となりえるために注意を要する。発症機序は明確ではないが、サイトカイン放出に伴うものと推察される。

また、抗体医薬の副作用は、標的分子との結合によっても生じえる。すなわち、標的分子が、がん細胞以外の細胞や組織に発現している場合や、標的分子が複数の生理作用を持つ場合に生じえる。HER2を標的とするtrastuzumabにおける心毒性、CD20を標的とするrituximabにおける液性免疫不全、CCR4を標的とするmogamulizumabにおけるStevens-Johnson症候群などが、とくに重篤となりえるため注意を要する<sup>31)</sup>。

さらに、抗体医薬には、薬価が高いという医療経済的な問題点がある。製造に大規模で高コストな動物細胞発現系を要すること、サイトカインや毒素などと異なり生理活性の発現に多量の投与量を要すること、半減期の観点から繰り返し投与を要することから、薬価が高額となる。このため、製造コストの軽減に加え、より少ない投与量で優れた抗腫瘍効果を示す抗体医薬の開発が望まれている。

### (2) 改変抗体

抗体工学の進歩により、多種多様な抗体改変技術が開発されており、よりよい抗体医薬の作製が期待される。実際に、抗体定常領域の糖鎖構造やアミノ酸配列を改変することでエフェクター細胞のADCC活性を増強する研究が進められている。近年、抗体糖鎖中のフコース修飾を除去することによりADCC活性を増強する技術が開発され、実際に成人T細胞性白血病リンパ腫の治療薬である抗CCR4ヒト化抗体Mogamulizumabに応用された<sup>4)</sup>。

さらに、抗体の半減期延長を目的とした改変も進められている。エンドソームにて抗原を解離できる抗体が作製され、1分子の抗体が標的とする抗原に繰り返し結合す

ることを可能とする技術が開発されている<sup>32)</sup>。

### (3) 二重特異性抗体

近年、二重特異性抗体をはじめとした高機能な組み換え抗体の作製が可能となっている。二重特異性抗体は、抗体1分子は2個の抗原結合部位を有するが、それぞれの抗原結合部位が異なる抗原に結合できる抗体である(図2)。例えば、腫瘍細胞の抗原と免疫担当細胞の抗原とを認識する二重特異性抗体は、これらの細胞を効果的に接触させることで抗腫瘍作用の増強が期待される。

近年、初めてのIgG型二重特異性抗体Catumaxomabが臨床応用されている。Catumaxomabは、EpCAMを標的としたマウスIgG2aとCD3とを標的としたラットIgG2bにより構成されており、Fc受容体を有する。腹腔内投与により癌性腹水を減少させる効果があり、2009年に欧州当局に癌性腹水に対して認可された<sup>33)</sup>。問題点として、マウスとラットのキメラ抗体のため、大半の症例で投与終了後にヒト抗マウス抗体が検出されており、今後、ヒト化製剤の開発が必要と考えられる。

もう1つの試みは、異なった2つの可変領域断片sc-Fv(single-chain variable fragments)で構成される二重特異性抗体であって、腫瘍抗原に結合するsc-FvとT細胞抗原に結合するsc-Fvで構成される二重特異性T細胞誘導抗体(Bispecific T-cell Engager (BiTE))である。CD19とCD3とを標的とするBlinatumomabは最も開発が進んでいるBiTEであり、B細胞性の血液腫瘍に対して臨床試験が行われている。初回標準治療または同種幹細胞移植後に微小残存病変を認めるB細胞性急性リンパ性白血病症例に対する第2相試験の結果が報告され、80%の症例で分子学的寛解を認め、約60%の症例で長期的な寛解維持を認めた<sup>34)</sup>。2014年10月現在、米国で承認申請中である。

腫瘍細胞と免疫担当細胞とを同時に標的する二重特異性抗体は、抗体を担体として免疫担当細胞を標的細胞の近くに誘導するがん免疫治療といえる。

## 6 今後の展望

近年の抗体工学の進歩に伴い、多種多様な抗体改変技術が開発されており、抗体を担体としたターゲティング治療は、今後も革新的な進歩を遂げることが期待され

る。一方、新世代のゲノムシーケンサーにより、各々の疾病における標的分子の探索と分子病態の把握は、より高度なレベルへと進化している。細胞表面または細胞外に疾病関連蛋白質が存在すれば、抗体医薬は低分子化合物よりも特異性に優れ、作製も容易とされることから、抗体医薬の重要性は今後さらに高まることが予測される。今後、抗体医薬の研究が幅広く行われ、がんをはじめとした難病の診療に寄与することが大いに期待される。

補：本稿で紹介したBiTE抗体blinatumomabは、フィラデルフィア染色体陰性の再発もしくは難治性のB細胞前駆型急性リンパ性白血病の治療薬として2014年12月3日に米国当局より迅速承認された。米国当局が承認した初のBiTE抗体となる。

#### ■引用文献

- 1) K. Imai & A. Takaoka : *Nat Rev Cancer*, 6 : 714-27, 2006.
- 2) M.X. Sliwkowski & I. Mellman : *Science*, 341 : 1192-8, 2013.
- 3) T. Okazaki, et al. : *Nature immunology*, 14 : 1212-8, 2013.
- 4) T. Ishida, et al. : *J Clin Oncol*, 30 : 837-42, 2012.
- 5) X.R. Jiang, et al. : *Nat Rev Drug Discov*, 10 : 101-11, 2011.
- 6) H. Yasui, et al. : *Cancer science*, 103 : 1907-12, 2012.
- 7) D. Shan, et al. : *Cancer Immunol Immunother*, 48 : 673-83, 2000.
- 8) F.S. Hodi, et al. : *The New England journal of medicine*, 363 : 711-23, 2010.
- 9) C. Robert, et al. : *The New England journal of medicine*, 364 : 2517-26, 2011.
- 10) D. Schadendorf, et al. : *European Journal of Cancer, Supple* 3 : 24, 2013.
- 11) S.L. Topalian, et al. : *The New England journal of medicine*, 366 : 2443-54, 2012.
- 12) C. Robert, et al. : *The New England journal of medicine*, 2014.
- 13) C. Robert, et al. : *Lancet*, 384 : 1109-17, 2014.
- 14) J.R. Brahmer, et al. : *The New England journal of medicine*, 366 : 2455-65, 2012.
- 15) A. Snyder, et al. : *The New England journal of medicine*, 2014.
- 16) M.M. Gubin, et al. : *Nature*, 515 : 577-81, 2014.
- 17) M. Ogura, et al. : *J Clin Oncol*, 32 : 1157-63, 2014.
- 18) V. Guillemand & H. Uri Saragovi : *Oncogene*, 23 : 3613-21, 2004.
- 19) S. Verma, et al. : *The New England journal of medicine*, 367 : 1783-91, 2012.
- 20) A. Younes, et al. : *The New England journal of medicine*, 363 : 1812-21, 2010.
- 21) A. Younes, et al. : *J Clin Oncol*, 30 : 2183-9, 2012.
- 22) R.K. Hills, et al. : *The lancet oncology*, 15 : 986-96, 2014.
- 23) T.E. Witzig, et al. : *J Clin Oncol*, 20 : 2453-63, 2002.
- 24) S.M. Swain, et al. : *The lancet oncology*, 2013.
- 25) W.G. Wierda, et al. : *Blood*, 118 : 5126-9, 2011.
- 26) J.D. Wolchok, et al. : *The New England journal of medicine*, 369 : 122-33, 2013.
- 27) T. Hayashi, et al. : *Br J Haematol*, 128 : 192-203, 2005.
- 28) S. Lonial, et al. : *J Clin Oncol*, 30 : 1953-9, 2012.
- 29) M. Wang, et al. : *The lancet oncology*, 13 : 716-23, 2012.
- 30) S. Sasaki, et al. : *PLoS one*, 6 : e19618, 2011.
- 31) R. Kneller : *Nat Rev Drug Discov*, 9 : 867-82, 2010.
- 32) T. Igawa, et al. : *Nature biotechnology*, 28 : 1203-7, 2010.
- 33) M.M. Heiss, et al. : *International journal of cancer Journal international du cancer*, 127 : 2209-21, 2010.
- 34) M.S. Topp, et al. : *Blood*, 120 : 5185-7, 2012.

# Drug Delivery System

Official Journal of the Japan Society of Drug Delivery System

## 年頭にあたって

あの PMDA も変わってきた。学会も変わろう。..... 今井浩三  
10年後、20年後、そしてさらなる未来に向けて ..... 高倉喜信

## FOREWORD

DDS がもたらした新しい臨床の風景 ..... 伊東文生

## OPINION

臨床における DDS の重要性 ..... 松村保広

## 特集 “DDSがもたらした新しい臨床の風景”

編集：伊東文生

1. 抗体付加抗がん剤内包ミセル ..... 山本祥之・濱口哲弥・松村保広
2. 抗体治療 ..... 佐々木 茂・篠村恭久・今井浩三
3. C型肝炎治療の進歩 ..... 黒崎雅之・泉 並木
4. DDS技術からみた再生医療 ―再生治療と再生研究― ..... 田畑泰彦
5. ナノDDSがもたらす新しいMRイメージングとナノ・セラノスティクス  
..... 青木伊知男・城 潤一郎・Horacio Cabral・Rumiana Bakalova・Kevin M.

## 連載

- DDS 研究のための最新機器 [19]  
実験小動物用 X 線 CT 装置 ..... 小泉 誠
- 新連載 医学データの統計解析の基本 第1回  
「統計のうそ」に学ぶ ..... 濱崎俊光・朝倉こう子
- 若手研究者のひろば
- 集会案内 •用語解説

2015

VOL.30  
JAN. NO.

1