

# Fcγ receptor-dependent internalization and off-target cytotoxicity of antibody-drug conjugate aggregates.

*Pharmaceutical Research* 2022;39(1):89-103. doi: 10.1007/s11095-021-03158-x

Michihiko Aoyama<sup>1</sup>, Minoru Tada<sup>1</sup>, Hidetomo Yokoo<sup>2</sup>, Yosuke Demizu<sup>2</sup>, Akiko Ishii-Watabe<sup>1</sup>

1 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部, 2 国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部

## 概要

抗体医薬品に高い細胞傷害性を持つ低分子化合物を搭載した抗体薬物複合体 (antibody-drug conjugate: ADC) は、一般に従来の化学療法よりも広い治療用領域を有することから、近年、開発・実用化が進展している。一方で、ADC 特有の課題として疎水性の高い低分子化合物の搭載に伴う安定性の低下、凝集性の増加が挙げられる。抗体医薬品の凝集は Fcγ受容体 (FcγR) 等を介した免疫細胞活性化を引き起こす等、免疫原性の増強につながり得る重要なリスク要因であるとされているが、ADC の凝集が ADC の有害作用発現に及ぼす影響は明らかとなっていない。本研究では、ADC の凝集が抗原を発現しない非標的細胞における ADC の毒性 (オフターゲット毒性)・細胞内移行性に与える影響を評価した。

複数の非標的細胞を用い、ADC 凝集体のオフターゲット毒性を評価した結果、一部の非標的細胞、特に FcγR 発現細胞において、凝集に伴うオフターゲット毒性の増強が認められた。そこで、FcγR 発現レポーター細胞株を用いた検討を実施し、ADC 凝集体のオフターゲット毒性の増強には、ADC 凝集体の FcγR 活性化を介した細胞内取込の促進が重要であることを見出した。さらに、FcγR 結合能を減弱させた改変型抗体を用いて作製した ADC では、凝集体の形成に伴う FcγR 発現細胞における細胞傷害性の増強が抑制されることを明らかとした。本研究により、ADC の凝集は免疫原性のみならず、オフターゲット毒性発現のリスク要因であること、加えて FcγR が ADC 凝集体のオフターゲット毒性の発現に重要な役割を果たしていることが示された。得られた知見は、ADC の安全性確保や品質管理において重要な情報であり、より安全な ADC 製剤の開発に役立つものと考えられる。

