

抗体医薬品の ADCC 活性の制御と臨床的有効性

協和発酵キリン株式会社 マーケティング部

小畑 長英

抗体医薬は、1990 年後半から次々と認可され、現在では、悪性腫瘍を始め様々な疾患において、治療に不可欠の医薬品として用いられている。抗体医薬の薬効発現のメカニズムとしては、抗体依存性細胞傷害活性（antibody-dependent cellular cytotoxicity; ADCC）、補体依存性傷害活性（complement-dependent cytotoxicity; CDC）、中和活性、アポトーシス誘導、抗体-薬物複合体（antibody-drug conjugate; ADC）などが知られている。がん患者の Fc 受容体の多型解析から、非ホジキンリンパ腫治療薬抗 CD20 抗体（rituximab; リツキシマブ）や乳癌治療薬抗 Her2 抗体（trastuzumab; トラスズマブ）の主たる抗腫瘍メカニズムの一つは ADCC 活性であることが明らかにされ、医薬品に応用可能な ADCC 活性増強技術の開発が世界的に試みられてきた。その中で協和発酵キリンは、抗体の Fc 領域に結合している N-グリコシド結合複合型糖鎖からフコースを除去することで、Fcγ 受容体 III a に対する親和性を向上させ、ADCC 活性を大幅

に高められることを見出し、このフコース修飾を制御する技術（Potelligent®; ポテリジェント）を開発した。ポテリジェント技術を用いて作製した抗体は、実験レベルで通常の抗体の 100 倍以上の抗腫瘍効果を示し、臨床への応用が期待されている。現在、ポテリジェント技術は様々な抗体に応用され、世界各地で臨床開発が進められている。その中で、ケモカインレセプターの一つである CCR4 をターゲットにしたヒト化抗 CCR4 モノクローナル抗体（mogamulizumab; モガムリズマブ）は、世界初のポテリジェント技術を用いた抗体医薬として、世界に先駆け本邦で臨床試験が実施された。その結果、十分な臨床効果が認められ、2012 年 3 月に再発・難治性の CCR4 陽性成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）を適応として認可を受け、同年 5 月に全国発売に至った。

今回は、弊社におけるポテリジェント技術開発の経緯と世界初のポテリジェント抗体医薬となるモガムリズマブについて紹介したい。

M E M O