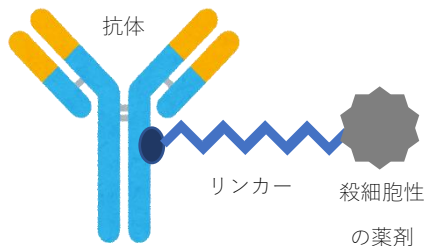


抗体-薬物複合体:エンハーツ®

北海道大学病院 薬剤部

坂本 達彦 (54 期)

近年話題の薬ということで、ここではトラスツマブデルクステカン(エンハーツ®)を取り上げてみたいと思います。エンハーツ®は抗体-薬物複合体(antibody-drug conjugate: ADC)と呼ばれる製剤の一つで、3 次治療以降の転移・再発乳がんと胃がんに適応があります。ADC は現在抗がん薬として承認されているものが他にもいくつかあります。その構造としては腫瘍細胞に特異的に発現している抗原に対する抗体に、リンカーを介して殺細胞性の薬剤を結合したものとなっています。特徴として血中では殺細胞性の薬剤は分離せず、腫瘍細胞に到達しエンドサイトーシスで抗体ごと取り込まれたのちに薬剤が分離されるように設計されています。そのため腫瘍細胞特異的に薬剤を作用させることができ、殺細胞性の薬剤の最大耐用量(MTD)を引き上げることが可能となっています。また、ADC には腫瘍細胞の細胞死を引き起こしたのちに、漏出した殺細胞性の薬剤が隣接する腫瘍細胞にも作用するバースタnder効果があります。これにより、ドライバー遺伝子を発現していない腫瘍細胞にも効果が得られるため従来の分子標的薬よりも抗腫瘍効果が高い薬剤が多いです。



ADC のコンセプト自体は 20 年前からありましたが、結合部位やリンカーの不安定性から循環血液中で薬剤が分離してしまい、毒性の軽減に至らず開発中止となったものが多くあります。その後腫瘍選択性の高い抗体の創製、リンカーや結合させる薬剤の改良により実際に ADC が上市されるようになりました。その先駆けとして 2001 年にゲムツマブオゾガマイシン(マイロターグ®)が急性骨髄性白血病に対して日本でも承認されました。その後循環血液中の安定性をさらに高めた薬剤として 2011 年にプレツキシマブベドチン(アドセトリス®)、2013 年にトラスツマブエムタンシン(カドサイラ®)が承認されました。それぞれ CD30 陽性のリンパ腫、乳がんの適応で、いずれの薬剤も従来の薬剤の非劣勢ではなく明らかに有効性が高い薬剤として承認されています。さらに 7 年後の 2020 年、エンハーツ®が承認されました。転移・再発の HER2 陽性の乳がんを例とするとエンハーツ®は奏効率が 60%と非常に高く、既存の治療より優れているとされていたカドサイラ®で 30-40%程度であることを考慮しても 3 次治療で使用される薬剤の効果としては破格です。そのため第 3 相試験の結果を待たずに米国食品医薬品局(FDA)や日本の医薬品医療機器総合機構(PMDA)で迅速承認された経緯があります。最近発表された乳がんの第 3 相試験の中間解析では無増悪生存期間(PFS)においてカドサイラ®を上回る効果が示されています。エンハーツ®群は未到達(95%信頼区間:18.5-NE)、カドサイラ®群 6.8 カ月(95%信頼区間:5.6-8.2)、ハザード比 0.28(95%信頼区間:0.22-0.37)、 $p=7.8 \times 10^{-22}$ とエンハーツ®群で有意に延長していました。カドサイラ®とエンハーツ®はどちらもトラスツマブを抗体として使用していますがリンカーと結合させている薬剤が異なりカドサイラ®では一つの抗体に対し薬剤が 3-4 個結合しているのに対しエンハーツ®では 7-8 個の薬剤が結合しています。腫瘍細胞への効率的な薬剤の送達、より抗腫瘍効果の高い薬剤の選択がこの非常に高い臨床成績へ繋がっていると考えられます。

一方で殺細胞性の薬剤の MTD を引き上げた製剤である ADC ですが、それぞれの薬剤で特徴的な有害事象があるためこれらの管理は重要になります。マイロターグ®では肝障害、エンハーツ®では間質性肺炎や消化器毒性等が問題になる場合があるため、これらの予防や早期発見のため

登録レジメンの予防制吐薬の選択、定期的な検査オーダーの確認等を薬剤師として医師と共同で行っています。現在も有望な ADC の開発がいくつかの領域で進んでおり、それぞれの薬剤をより有効に使用していくため毒性のマネジメントに取り組んでいきたいと思ひます。