エンハーツ[®](トラスツズマブ デルクステカン)の開発経緯 — 抗HER2 抗体薬物複合体 —

Keyword : antibody-drug conjugate (ADC), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), topoisomerase I inhibitor, trastuzumab deruxtecan (T-DXd), Cancer therapy

中田 隆^{*1)}・西本典広^{*2)}・荒井綾子^{*3)}・黒木大介^{*3)}

Development strategy of ENHERTU[®] (trastuzumab deruxtecan) —anti-HER2 antibody-drug conjugate—

Antibody-drug conjugate (ADC) represents a promising class of pharmaceutical with a wide therapeutic index due to highly efficient and selective drug delivery. We have developed a novel drug-linker technology with a potent camptothecin derivative. Using this technology, we generated a new anti-HER2 ADC named trastuzumab deruxtecan (T-DXd). We stably supply of this drug by performing high level quality control on complex constituents as antibody, drug-linker, and both by selecting formulation, forms, vials, and packing. T-DXd was approved for breast cancer and gastric cancer with HER2 expression, as a new treatment option. However, it is necessary to use it while carefully monitoring side effects such as interstitial lung disease and so on in clinical settings.

抗体薬物複合体は、選択的かつ効果的ながん細胞を死滅させるとともに、全身毒性の軽減が期待される医薬品である。第一三共では独自技術の研究を進め、カンプトテシン誘導体を活性本体とする薬物リンカー技術確立し、抗HER2抗体に本技術を適用したトラスツズマブ デルクステカン (T-DXd、本剤)の研究開発を進めた。本剤は、複雑な構成成分に関する難易度の高い品質管理を行い、処方・剤形・容器・包装を選定することで安定した供給に努めている。間質性肺疾患などの重大な副作用を注意深くモニタリングする必要があるものの、新たな治療選択肢としてHER2を発現する乳がん、胃がんに対し承認を取得した。

1. 開発経緯

抗体薬物複合体 (Antibody-Drug Conjugate : ADC) は、運搬役の抗体と、殺細胞作用をもつ薬物を、リンカーで結合させたバイオ医薬品である。抗体を運搬役とし、薬物自体がもつ最大の薬効を標的で発揮させることにより、高い治療効果と広い安全域が期待される。すでに多くのADCが抗悪性腫瘍剤として承認されているものの、①運搬中の遊離薬物による毒性減少のため、より

安定なリンカーの化学設計が必要であること、②薬物抗体比 (Drug-to-Antibody Ratio : 以下DAR) の増加に伴いADCの物性が悪化するため、抗体本来の物性に影響が少ない薬物リンカーの化学設計が必要であること、③製剤中の薬物分布が不均一であり製造コントロールが難しいことから、均一性の高い結合様式が求められていること、などが課題としてあげられた¹⁾。本稿ではこれらの課題を克服して第一三共が創製したエンハーツ[®] (一般名：トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え)、T-DXd) の特徴と製剤設計、臨床成績について記載する。

2. T-DXdの構造と特徴

ヒト上皮成長因子受容体2型 (human epidermal growth factor receptor 2 : HER2) は、がん細胞増殖に関わるタンパク質で、乳がんや胃がん患者の約20%で過剰発現し、予後不良や再発に関連している^{2,3)}。新規

Takashi Nakada^{*1)}, Norihiro Nishimoto^{*2)}, Ayako Arai^{*3)},
Daisuke Kuroki^{*3)}

^{*1)} Oncology Research Laboratories I, R&D Division, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

第一三共株式会社 研究開発本部 オンコロジー第一研究所

^{*2)} Formulation Technology Research Laboratories, Pharmaceutical Technology Division, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

第一三共株式会社 製薬技術本部 製剤技術研究所

^{*3)} Oncology Medical Science Department, Medical Affairs Division, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

第一三共株式会社 メディカルアフェアーズ本部 オンコロジー・メディカルサイエンス部

- ・ヒト化抗 HER2 IgG1 モノクローナル抗体
- ・トポイソメラーゼ I 阻害剤ペイロード、エキサテカン誘導体
- ・切断可能なペプチド含有リンカー

ペイロードの作用機序：
DNA トポイソメラーゼ I 阻害剤

強力なペイロード

高い薬物抗体比 ≈ 8

血中半減期の短いペイロード

安定なリンカー - ペイロード

腫瘍選択的に切断されるリンカー

バイスタンダー抗腫瘍効果

図 1 T-DXd の構造とその特徴

ADC の抗体には、抗HER2ヒト化モノクローナル抗体を選択した。化学療法剤として広く用いられるイリノテカン⁴⁾は、細胞毒性を有するカンプトテシン誘導体である⁴⁾。カンプトテシン類は、DNA複製に必須なDNAトポイソメラーゼIとDNAの複合体に結合することで細胞をアポトーシスに導く⁵⁾。新規ADCの薬物には、カンプトテシン類の中で高活性のエキサテカン誘導体⁶⁾を選択した。新規ADCのリンカーには、抗体連結に必要なマレイミド構造と、腫瘍内で薬物遊離トリガーとなるテトラペプチド⁷⁾を含めた。このリンカーを最適化することで⁸⁾、高い薬物結合数でも物性を保持するT-DXdを創製した(図1)⁷⁾。

T-DXdでは、抗体に4ヶ所存在する鎖間ジスルフィド結合を8個のチオール基に還元し、ここに薬物リンカーを反応させ、最大数であるDAR 8のADC合成を行った。薬物分布が不均一で、DAR平均値が3～4の既存ADCとは異なり、T-DXdは均一性が高く、また高

い薬物結合数(DAR約8)を特徴とする⁹⁾。HER2を介してがん細胞内に内在化したT-DXdは、腫瘍リソソーム内酵素により分解され、ペイロード(エキサテカン誘導体、DXd: MAAA-1181a)を遊離する。MAAA-1181aは標的細胞内で抗腫瘍活性を示すだけでなく、膜透過性により近傍の腫瘍細胞にも浸潤することで高い治療効果が期待される(バイスタンダー抗腫瘍効果)¹⁰⁾。一方で、MAAA-1181aは血中半減期が短く、腫瘍外では速やかに排泄されるため、安全性も配慮したデザインとしている。

3. 製造・製剤の特徴

ADCは、抗体部分や薬物リンカー部分などすべてで品質管理が必要なため、開発の難易度は高い。T-DXdでは品質を第一優先とし、安定性の高い凍結乾燥製剤を選択した。凍結乾燥工程のプロセス開発には、近年開発

A. 無線式温度センサーと有線温度センサーの比較

B. μ -CTによる凍結乾燥ケーキの観察

項目	無線式センサー	有線センサー
温度マッピング	◎庫内全域	△手前のみ
精度	○ $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$	○ $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$
設置やすさ	◎瓶内に投入可	×倒瓶・断線リスクあり
センサー数	○16個	◎24個
価格	△(40万円/個)	◎(0.5万円/円)

図 2 庫内の温度センサーの比較と μ -CT観察

された無線式温度センサーを活用した。従来の有線センサーは測定箇所が庫内手前部分に限られる上、倒瓶リスクがあり適していない(図2-A)。一方、無線式温度センサーは庫内全体の温度測定が可能のため、凍結乾燥のスケールアップ検討の効率が飛躍的に高められる。さらにマイクロコンピュータ断層撮影(μ -CT)で凍結乾燥ケーキ構造を観察することで、外観変化に加え内部構造も確認している(図2-B)。ただし、センサーをバイアル内に設置する作業が無菌性に与えるリスクがあり、培地充填などの検証も必要になるため、商用製剤には認められないことが多い。この課題は、T-DXdでは無線式温度センサーで測定した乾燥終点とピラニ真空計のオフセット値が良好な相関を示していたため、日常の管理ではピラニ真空計の測定値を用いることで解決した(図3)。

T-DXdは光に弱く曝光対策が必要なため、一次容器には褐色バイアルを採用し、遮光カバーの使用を添付文書などで指定している。また近年の抗がん剤曝露対策である閉鎖式薬剤移送システム(Closed System Transfer Device: CSTD)に対応した世界標準(ISO8362-1)形状

の褐色バイアルを選定した。ISO規格に合わせ口外径を20.0mmに、口部厚を3.6mmに設定することでバイアルアダプターとCSTDの嵌合部に配慮する設計とし、その他の寸法もISO規格に準拠して製作している(図4-A)。この他にも、キャップ巻締め後の凍結乾燥製剤の外面洗浄、シュリンク包装による破瓶防止対策を講じ、抗がん剤の曝露対策に努めている(図4-B)。

4. 薬物動態

乳がん

HER2陽性の切除不能または転移性乳がん患者48名(日本人を含む)に、本剤5.4mg/kgを90分間点滴静注したときのT-DXdおよびMAAA-1181aの濃度推移は図5-Aのとおりで、 C_{max} (μ g/mL)は 126 ± 37.7 、 8.22 ± 6.21 、 AUC_{last} (μ g・日/mL)は 559 ± 178 、 35.1 ± 24.3 であった(平均値 $\pm$ SD)¹¹⁾。

図3 凍結乾燥チャート

図4 T-DXdのバイアル設計

胃がん

HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃腺がんまたは胃食道接合部腺がん患者125名(日本人を含む)に、本剤6.4mg/kgを90分間点滴静注したときのT-DXdおよびMAAA-1181aの濃度推移は図5-Bのとおりで、 C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) は 127 ± 28.4 、 12.1 ± 4.79 、 AUC_{last} ($\mu\text{g} \cdot \text{日/mL}$) は 611 ± 150 、 46.7 ± 16.3 であった(平均値 $\pm$ SD)¹²⁾。

5. 臨床成績

5-1. 有効性および安全性

乳がん

トラスツズマブ エムタンシン治療歴のある HER2

陽性の手術不能または再発乳がん患者を対象として、国際共同非盲検第II相試験(NCT03248492)を実施した¹³⁾。乳がん患者184名(日本人30名を含む)に、本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。

主要評価項目である奏効率(独立効果判定機関での評価、2019年3月21日データカットオフ)は、本剤5.4mg/kgの有効性解析集団で60.6% (95%信頼区間(CI): 53.0-67.8)、うち日本人集団では66.7% (95% CI: 47.2-82.7)であった(表1)。

本剤5.4mg/kg投与184名の98.9%に副作用が発現し、主には悪心76.1%、疲労54.3%、脱毛症46.2%、嘔吐42.4%、好中球数減少29.9%などであった。Grade 3以上の副作用は41.8%で、好中球数減少16.8%、悪心7.6%、疲労6.0%などであった。重篤な副作用は8.7%で、嘔吐

図5 単回投与時のT-DXdおよびMAAA-1181aの濃度推移

表1 独立効果判定機関でのRECIST ver1.1に基づく最良総合効果および奏効率

	HER2 陽性乳がん ^{a)} (DESTINY-Breast01 試験)		HER2 陽性胃がん ^{b)} (DESTINY-Gastric01 試験)			
	5.4mg/kg 群		全患者		日本人	
	全患者 (n = 180)	日本人 (n = 30)	6.4mg/kg 群 (n = 119)	医師治療群 (n = 56)	6.4mg/kg 群 (n = 95)	医師治療群 (n = 45)
最良総合効果、n (%)						
CR (完全奏効)	8 (4.4)	1 (3.3)	11 (9.2)	0	9 (9.5)	0
PR (部分奏効)	101 (56.1)	19 (63.3)	50 (42.0)	8 (14.3)	39 (41.1)	7 (15.6)
SD (安定)	66 (36.7)	8 (26.7)	42 (35.3)	27 (48.2)	34 (35.8)	22 (48.9)
PD (進行)	3 (1.7)	1 (3.3)	14 (11.8)	17 (30.4)	12 (12.6)	14 (31.1)
NE (評価不能)	2 (1.1)	1 (3.3)	2 (1.7)	4 (7.1)	1 (1.1)	2 (4.4)
奏効率 (CR または PR)						
n (%)	109 (60.6)	20 (66.7)	61 (51.3)	8 (14.3)	48 (50.5)	7 (15.6)
95%信頼区間 ^{c)}	53.0-67.8	47.2-82.7	41.9-60.5	6.4-26.2	40.1-60.9	6.5-29.5
p 値 (両側) ^{d)}	—		< 0.0001 ^{e)}		—	

a) 有効性解析集団 (2019年3月21日データカットオフ)

b) 奏功評価対象集団 (2019年11月8日データカットオフ)

c) Clopper-Pearson 法

d) 実施国 (日本、韓国) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

e) 有意水準 (両側) 0.05

2.2%、悪心1.6%などであった。投与中止に至った副作用は7.6%で、肺臓炎3.8%、間質性肺疾患1.1%、血小板数減少0.5%などであった。死亡に至った副作用は1.1%で、呼吸不全0.5%、肺臓炎0.5%であった¹³⁾。

胃がん

トラスツズマブを含む2レジメン以上の治療で増悪が認められた HER2陽性の進行性胃がん患者(胃食道接合部腺がんを含む)を対象として、本剤と医師選択治療(イリノテカンまたはパクリタキセル)を比較する日韓共同非盲検無作為化第II相試験(NCT03329690)を実施した^{12,14)}。本剤群では本剤6.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。

胃がん患者187名(本剤群125名、医師選択治療群62名。日本人149名を含む)のうち、独立効果判定機関により標的病変が特定された175名(本剤群119名、医師選択治療群56名。日本人140名を含む)において、主要評価項目である奏効率(独立効果判定機関での評価、2019年11月8日データカットオフ)は、本剤群で51.3%(95% CI: 41.9-60.5)、医師選択治療群で14.3%(95% CI: 6.4-26.2)で、本剤群で有意に高かった($p < 0.0001$: Cochran-Mantel-Haenszel検定、表1)。

本剤6.4mg/kg投与125名(日本人99名を含む)の97.6%に副作用が発現し、主には好中球数減少62.4%、悪心57.6%、食欲減退52.8%、貧血40.8%、血小板数減少38.4%などであった。Grade 3以上の副作用は75.2%で、好中球数減少50.4%、貧血24.8%、白血球数減少20.8%などであった。重篤な副作用は21.6%で、食欲減退6.4%、肺臓炎、貧血、発熱、脱水が各2.4%、間質性肺疾患1.6%などであった。投与中止に至った副作用は9.6%で、肺臓炎4.0%、間質性肺疾患1.6%、疲労1.6%であった。死亡に至った副作用は肺炎0.8%であった¹²⁾。

5-2. その他

本剤の重大な副作用として、間質性肺疾患(8.7%)、骨髄抑制(59.2%)、Infusion reaction(2.6%)が報告されている。間質性肺疾患は死亡に至った例も報告されてお

り、添付文書の警告に以下を設定している。詳細は最新の添付文書を参照いただきたい。

- ・呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用する
- ・投与開始前に、胸部CT検査および問診を実施し、間質性肺疾患の合併または既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断する
- ・投与中は、初期症状(呼吸困難、咳嗽、発熱など)の確認、定期的な動脈血酸素飽和度(SpO_2)検査、胸部X線検査および胸部CT検査の実施など、観察を十分に行う
- ・異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与などの適切な処置を行う

6. まとめ

本剤は「化学療法歴のある HER2陽性の手術不能又は再発乳癌(標準的な治療が困難な場合に限る)(2020年3月)」および「がん化学療法後に増悪した HER2陽性の治療切除不能な進行・再発の胃癌(2020年9月)」に対して承認を取得した。本剤は間質性肺疾患などの重大な副作用に対し注意深くモニタリングする必要があるものの、HER2陽性の乳がんおよび胃がんに対する新たな治療選択肢と成り得るものである。

文献

- 1) Nakada T., *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **67**, 173-185 (2019)
- 2) Slamon D.J., *et al.*, *Science*, **244**, 707-712 (1989)
- 3) Van Cutsem E., *et al.*, *Gastric Cancer*, **8**, 476-84 (2015)
- 4) Kawato Y., *et al.*, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **28**, 192-198 (1991)
- 5) Morris E.J., *et al.*, *J. Cell Biol.*, **134**, 757-770 (1996)
- 6) Mitsui I., *et al.*, *Jpn. J. Cancer Res.*, **86**, 776-782 (1995)
- 7) Shiose Y., *et al.*, *Bioconjugate Chem.*, **20**, 60-70 (2009)
- 8) Nakada, T., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **26**, 1542-1545 (2016)
- 9) Ogitani Y., *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, **22**, 5097-5108 (2016)
- 10) Ogitani Y., *et al.*, *Cancer Sci.*, **107**, 1039-1046 (2016)
- 11) 社内資料：国際共同第I相試験(DS8201-A-J101試験)
- 12) 社内資料：国際共同第II相試験(DS8201-A-J202試験)
- 13) 社内資料：国際共同第II相試験(DS8201-A-U201試験)
- 14) Shitara K., *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, **382**, 2419-2430 (2020)