

革新的がん医療実用化研究事業

課題管理番号:24ck0106771h0003

がんの本態解明から革新的な医療実用化に向けた一貫したマネジメントスキームの確立研究

T cell engager (TCE) 開発動向調査報告書

2025 年 5 月提出版

本報告書は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）・革新的がん医療実用化研究事業『がんの本態解明から革新的な医療実用化に向けた一貫したマネジメントスキームの確立研究』（研究代表者：濱田哲暢・国立がん研究センター）の一環として実施した解析結果を取りまとめたものである。本報告書にかかる解析と執筆は、TCP リサーチ株式会社の協力のもと、富樫一天、吉田輝彦（国立がん研究センター）と小川俊夫（摂南大学／国立がん研究センター）が担当した。

本報告書に関するお問い合わせは、国立がん研究センター革新的がん研究支援室のウェブサイト「お問い合わせ」ページ (<https://portal.jcrp-primo.jp/contact/>) よりお願いします。

目次

1. 本報告書の概要.....	4
1.1. 背景・目的.....	4
1.2. 方法.....	4
1.3. 結果.....	4
2. 調査内容.....	5
2.1. T細胞治療における T cell engager (TCE) について.....	5
2.2. CAR-T と BsAb の比較.....	6
2.3. BsAb の特徴.....	9
2.4. BsAb の開発状況.....	11
欧米における BsAb 既承認薬.....	11
主要ながんターゲットについて.....	14
新規開発中の BsAb.....	14
開発中止となった BsAb.....	27
2.5. BsAb プラットフォーム技術の特許に関する状況.....	29
2.6. BsAb の受託製造について.....	33
2.7. CAR-T の新規開発状況.....	34
3. 考察.....	37
参考文献等.....	38
用語・略語.....	42

1. 本報告書の概要

1.1. 背景・目的

本報告書は、令和 4（2022）年度革新的がん医療実用化研究事業（以下、「革新がん」）一次公募採択研究開発課題「がんの本態解明から革新的な医療実用化に向けた一貫したマネジメントスキームの確立研究」の令和 6（2024）年度の成果の一部として取りまとめた。

近年、がん治療の分野において、T 細胞を腫瘍細胞にリダイレクトさせる治療戦略が注目を集めている。その中でも特に、T-cell engager（TCE）の開発が盛んに行われており、その動向を把握することが重要となっている。本調査では、TCE の開発状況や技術的特徴、さらには特許状況や製造体制について包括的な分析を行うことを目的とした。

1.2. 方法

本調査は、TCP リサーチ株式会社の協力のもと、オープンデータ（TCE を開発する企業のウェブサイト、ClinicalTrials.gov、各国規制当局のウェブサイトおよび統合型データベース Dimensions の検索結果など）より、調査・分析した。

1.3. 結果

がん治療における TCE について、二重特異抗体（Bispecific antibody、BsAb）の開発動向を包括的に調査し、分析した。

結果、BsAb の開発は、血液腫瘍から固形がんへとシフトしており、またがん細胞を標的する薬剤から、がん微小環境（Tumor Microenvironment、TME）を標的とした新たなアプローチが進められていることが確認された。また、プラットフォーム技術の開発においては、バイオベンチャーと大手製薬企業の積極的な協力関係によって進められていることも明らかになった。

2. 調査内容

2.1. T 細胞治療における T cell engager (TCE) について

T 細胞治療のストラテジーとして、T 細胞を腫瘍細胞にリダイレクトさせる治療戦略があり、主な手法として以下の 3 つがある。

- 1) キメラ抗原受容体 T 細胞： Chimeric antigen receptor (CAR)-T cell (CAR-T)
- 2) T 細胞受容体 T 細胞： T-cell receptor (TCR) T-cell (TCR-T)
- 3) 二重特異抗体： Bispecific antibody (BsAb)

近年、CAR-T は、効果的ながん免疫療法の一つとして注目されており、既に複数の CAR-T 治療薬が承認されている。CAR-T は、患者から採取した T 細胞にキメラ抗原受容体 (CAR) の遺伝子を導入し、体外で培養して増殖させた後、患者の体内に戻す治療法である。患者の体内に投与された CAR-T は、特定のがん細胞表面抗原を認識して、サイトカインの産生、細胞傷害性タンパク質の放出、腫瘍細胞のアポトーシス誘導により抗腫瘍作用を発揮する [1]。CAR-T は、ヒト白血球型抗原 (Human leukocyte antigen、HLA) 非拘束性により腫瘍細胞の HLA 発現消失に影響されない [1]。現状、CAR-T の製造には 1~2 週間程度の培養期間が必要であり、患者から T 細胞を採取してから投与までに 6~8 週間程度を要することから、進行性のがんには不向きである [2]。また製造期間中に CAR-T が分化や疲弊を起こし、抗腫瘍効果が低減する可能性があるため [1] [2]、近年では培養期間を短縮することで、CAR-T の分化や疲弊を抑え、より抗腫瘍効果を高める方法が研究されている [3]。また、一部の症例では細胞増殖の不良などが原因で製造に失敗することがあり、その場合は再アフレーシスや再製造が必要となり、治療が遅れる原因となっている [4]。

TCR-T は、T 細胞受容体 (TCR) を遺伝子工学的に改変した T 細胞である。CAR-T 同様、患者から採取した T 細胞に、特定の抗原を認識する TCR の遺伝子を導入し、体外で培養・増殖させた後、患者の体内に戻す治療法である。TCR-T は、細胞表面だけでなく、細胞内のタンパク質由来のペプチドも標的にできるため、CAR-T に比べてより広範囲のがん抗原を認識できる可能性がある一方で、細胞表面上の主要組織適合複合体 (Major histocompatibility complex、MHC) 分子に提示された特定の抗原をターゲットとしており、MHC 拘束性があるため、患者の HLA のタイプに合わせた TCR-T の開発が必要となる [5]。TCR-T は、特に固形がんに対する新たな治療法として期待されているものの、現在は臨床試験段階である [5]。

BsAb は、2 つの異なるエピトープに対する抗原結合部位を持つように人工的に作られた抗体であり、T 細胞と腫瘍細胞の両方を引き合わせる作用を持つことから、T cell engager (TCE) とも呼ばれている。BsAb は、片方の抗原結合部位でがん細胞に発現している抗原に結合し、もう片方の結合部位で T 細胞上の抗原 (例：CD3) への結合を同時に行うこと

で、T 細胞とがん細胞を架橋し、物理的に近接させ、CD3 の結合により活性化された T 細胞の増殖とエフェクター機能を誘導する [6]。活性化 T 細胞は抗体を介して腫瘍細胞を特異的に認識し、CAR-T と同様の作用機序で抗腫瘍効果を発揮する [6]。BsAb は、抗体医薬品であるため、CAR-T や TCR-T のように患者から T 細胞を採取して細胞を培養する必要がなく、off-the-shelf ですぐに投与が行えるという利点がある [7]。

2.2. CAR-T と BsAb の比較

CAR-T と BsAb の治療効果および特徴について、それぞれ表 1 および 2 に示した [1] [2] [7] [8]。

表 1 CAR-T および BsAb の治療効果

	抗腫瘍効果	効果の持続性
CAR-T	・ サイトカインの産生 ・ 細胞傷害性タンパク質（パーフォリン、グランザイムなど）の放出 ・ 腫瘍細胞のアポトーシス誘導	・ 自己増殖能を持ち、長期間体内に残存して継続的な抗腫瘍効果を発揮する。
BsAb		・ 患者の T 細胞を体外で操作する必要がないため、より簡便に投与できるが、持続性は血中安定性に依存する。

表 2 CAR-T および BsAb の特徴

	CAR-T	BsAb
モダリティ	T 細胞を体外培養	人工合成された抗体
投与までにかかる期間	6～8 週間	すぐに投与が可能
投与回数	一回	複数回
効果	永続的	一時的
体内半減期	長い	短い
輸送	+++	+
治療費	+++	++

両者ともに、抗腫瘍効果としては同様であるが、効果の持続性に違いがある。すなわち、CAR-T は、自己増殖能を持つため、長期間体内に残存することができることから、一回の

投与で持続的な抗腫瘍効果が期待できる一方、BsAb の効果持続性は、抗体の血中安定性に依存するため、投与は複数回に渡る。

両者の副作用として、サイトカイン放出症候群（Cytokine release syndrome、CRS）や神経毒性が報告されているが、BsAb の方が CAR-T と比較してグレード 3 以上の発生率が一般的に低いとされている [6]。

次に、CAR-T と BsAb の治療面での比較について、表 3-1 および 3-2 に示した。

表 3-1 B-ALL 治療におけるキムリア（CAR-T）とビーリンサイト（BsAb）の比較

薬剤名	価格	投与方法	薬剤・製品費用（全サイクル）
キムリア	32,647,761 円 /患者	生涯に 1 回	32,647,761 円
ビーリンサイト	35mg 285,961 円/瓶	5 サイクル 28 日間投与 (14 日間休薬) 4 サイクル 28 日間投与 (56 日間休薬)	投与期間中央値 2 サイクル [9] の場合 $285,961 \times 28 \times 2$ $= 16,013,816$ 円 9 サイクル完遂した場合 $285,961 \times 28 \times 9$ $= 72,062,172$ 円
薬剤名	入院期間	6 か月 EFS	実施施設（2024 年 12 月時点）
キムリア	41 日 [10]	80% [11]	48 施設 [12]
ビーリンサイト	28 日× 9 サイクル	31% [9]	緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとであれば実施可能

EFS: Event-Free Survival

B-ALL: B-cell acute lymphoblastic leukemia

表 3-2 MM 治療におけるアベクマ（CAR-T）とエルレフィオ（BsAb）の比較

薬剤名	価格	投与方法	薬剤・製品費用（全サイクル）
-----	----	------	----------------

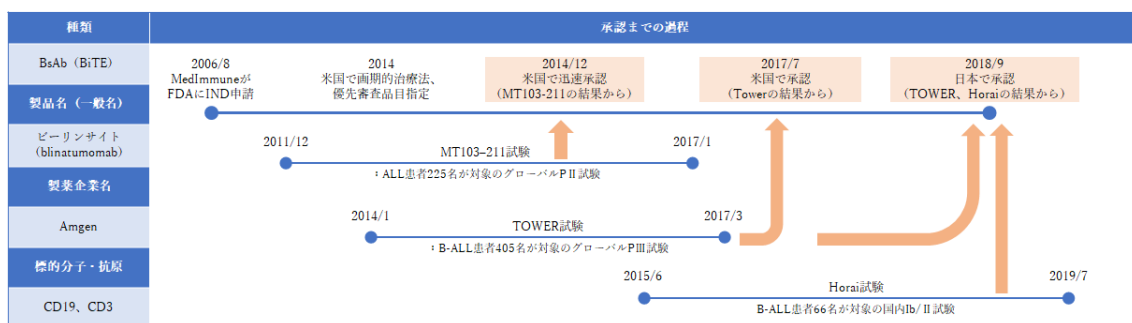
アベクマ	32,647,761 円 /患者	生涯に 1 回	32,647,761 円
エルレフィ オ	44 mg 558,501 円/瓶 76 mg 957,222 円	1 日目：12 mg 4 日目：32 mg 8 日目以降： 76 mg を毎週 24 週目以降 (奏効時のみ)： 76 mg を 2 週間間隔	投与期間中央値 5.6 か月 [13] の 場合 $558,501 \times 2$ $+ 957,222 \times 21$ $= 21,218,664$ 円
薬剤名	入院期間	PFS	実施施設 (2024 年 12 月時点)
アベクマ	1～2 か月目安	3 次治療 13.3 か月 [14] 4 次治療 11.3 か月 [15]	38 施設 [16]
エルレフィ オ	3 日 (初回) + 2 日 (2 回目)	4 次治療 Not reach [13]	緊急時に十分対応できる医療施設 において、造血器悪性腫瘍の治療 に対して十分な知識・経験を持つ 医師のもとであれば実施可能

PFS: Event-Free Survival

MM: multiple myeloma

CAR-T は、一回の投与で治療効果が得られる点で優位性があるものの、初期の治療費は高額となる。一方、BsAb は、CAR-T と比べて一回の投与にかかる治療費は低いものの、サイクル数が多くなった場合、トータルでの治療費が CAR-T を上回る可能性がある。

CAR-T と BsAb の開発期間に関して比較した内容を図 1-1 および 1-2 に示した。



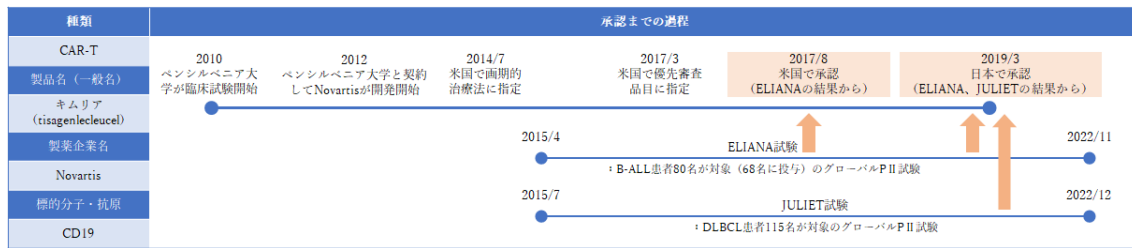


図 1-1 CAR-T (キムリア) と BsAb (ビーリンサイト) の開発期間の比較

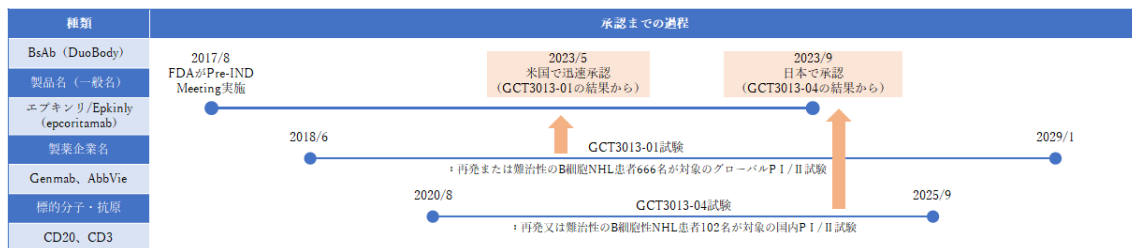


図 1-2 2023 年に承認された BsAb (エプキンリ) の開発期間

BsAb の代表例として、世界で初めて承認された Bispecific T cell engager (BiTE®) であるブリナツモマブ (アメリカで 2014 年、日本で 2018 年に承認) と、同じく CAR-T の既承認薬キムリア (アメリカで 2017 年、日本で 2019 年に承認) の開発期間について比較したところ、キムリアでは、臨床試験の開始からアメリカで承認を得るまでに 7 年、日本で承認を得るまで 9 年かかっているのに比べ、ブリナツモマブは、アメリカでの承認に 8 年、日本での承認までに 12 年かかっていることが分かった。

これは、BsAb と CAR-T では規制が異なるため、例えば、臨床試験に求められる症例数が BsAb では CAR-T に比べて多くなることで臨床試験の期間が長くなることに影響していると考えられる。

しかしながら、アメリカおよび日本で 2023 年に承認されたエプキンリは、日米で同時開発が進められ、全体の開発期間が 6 年と大幅に短縮されていることが分かった。このように、BsAb および CAR-T との開発期間の差は縮まる傾向にあることが確認された。

2.3. BsAb の特徴

BsAb の代表的なプラットフォーム技術について、表 4 に示した [17] [18]。

表 4 BsAb の代表的なプラットフォーム技術

Type	Difference	Platform
------	------------	----------

IgG-like	Large molecular (Having Fc domains)	Knobs-into-holes, SEED, DEKK, ART-Ig (Asymmetric re-engineering technology-immunoglobulin), Orthogonal Fab, DuoBody, DVD-Ig (Dual variable domain immunoglobulin), FIT-Ig (Fabs-in-tandem immunoglobulin), DAF, Cross Mab, Wuxibody™, XmAb™, Dual-Ig®, Probody®
Non-IgG-like	Small molecular (No Fc domain)	BiTE® (Bispecific T cell engager), DARTs (Dual-affinity re-targeting proteins), Diabodies, ImmTACs (Immune-mobilising monoclonal T cell receptors against cancer), TriTAC® (Tri-specific T cell activating construct), COBRA® (Conditional bispecific redirected activation), TRACTr® (Tumor activated T cell engager)

BsAb は、大きく分けて 2 つのタイプに分類される。1 つは、Fragment crystallizable (Fc) 領域を有する IgG 様タイプであり、もう 1 つは Fc 領域を有さない、2 つの Single-chain variable fragments (ScFv) で構成され、IgG 様タイプに比べて分子量が小さい非 IgG 様タイプである。

BsAb の IgG 様タイプおよび非 IgG 様タイプについて、それぞれを比較した場合の長所と短所について表 5 に示した [17] [18]。

表 5 IgG 様タイプおよび非 IgG 様タイプの比較による利点と欠点

タイプ	利点	欠点
IgG-like	・ 血中半減期が長い ・ アフィニティーが高い	・ 腫瘍組織への透過性が低い ・ Fc の正しいマッチングについて検討が必要

Non-IgG-like	・ 腫瘍組織への透過性が高い ・ Fc がないシンプルな構造	・ 血中半減期が短い
--------------	---	--

IgG 様タイプは、非 IgG 様タイプに比べ、血中半減期が長く、アフィニティーが高いといった利点がある一方で、腫瘍組織への透過性が低いことや、Fc の正しいマッチングについて検討しなければならないため、開発期間・費用の増大、製造に技術的課題がある [17]。一方、非 IgG 様タイプは、IgG 様タイプに比べ、腫瘍組織への透過性が高く、構造がシンプルなことから免疫原性が低いため、検討が複雑はないといった利点がある一方で、Fc を有さないことから血中半減期が短くなるため、点滴静注や頻回投与による治療が必要になる点に課題がある [18]。

2.4. BsAb の開発状況

欧米における BsAb 既承認薬

これまでに欧米で承認された非 IgG 様タイプおよび IgG 様タイプの BsAb について、表 6-1 および 6-2 に示した。

表 6-1 欧米で承認された非 IgG 様タイプの BsAb

Drug (Brand name)	Company	Target 1 (T cell)	Target 2 (Tumor cell)	Key indication	Approval year
Blinatumomab (Blincyto)	Amgen	CD3	CD19	B-ALL	2014
Tebentafusp (Kimmtrak)	Immunocore	CD3	gp100 (HLA-A*02:01- positive)	Uveal melanoma	2021 ^{*1}
Tarlatamab (Imdelltra)	Amgen	CD3	DLL3	SCLC	2024

^{*1}: Not approved in Japan

B-ALL: B-cell acute lymphoblastic leukemia, SCLC: small-cell lung cancer

DLL3: delta like canonical notch ligand 3

表 6-2 欧米で承認された IgG 様タイプの BsAb

Drug (Brand name)	Company	Target 1 (T cell)	Target 2 (Tumor cell)	Key indications	Approval year
Talquetamab (Talvey)	Janssen Pharmaceuticals	CD3	GPRC5D	MM	2022* ¹
Mosunetuzumab (Lunsumio)	Roche / Chugai	CD3	CD20	FL	2022* ²
Glofitamab (Columvi)	Roche/ Chugai	CD3	CD20	DLBCL, LBCL	2023* ²
Teclistamab (Tecvayli)	Janssen Pharmaceuticals	CD3	BCMA	MM	2023
Epcoritamab (JP, USA: Epkinly, EU: Tepkinly)	JP, USA: Genmab EU: AbbVie	CD3	CD20	LBCL, FL, DLBCL	2023
Elranatamab (Elrexio)	Pfizer	CD3	BCMA	MM	2023

*1: Under regulatory review in Japan

*2: Not approved in Japan

MM: multiple myeloma, FL: follicular lymphoma, DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma, LBCL: large B-cell lymphoma

GPRC5D: G-protein coupled receptor family C group 5 member D,

BCMA: B-cell maturation antigen

これまでに欧米で承認された非 IgG 様タイプの BsAb は 3 剤あり、うちブリナツモマブ（商品名ビーリンサイト）およびタルラタマブ（商品名イムデトラ）は日本でも承認済である。3 剤とも T 細胞側は CD3 をターゲットとしている。

世界初の BsAb 承認薬は、Amgen 社が非 IgG 様タイプの BiTE[®]プラットフォームとして開発したブリナツモマブである。がん細胞の CD19 を標的とした B 細胞性急性リンパ性白血病（B-cell acute lymphoblastic leukemia、B-ALL）の適用として 2014 年にアメリカで承認され、日本でもすでに承認済である。

その後、2021年にアメリカで Immunocore 社が開発した Tebentafusp（商品名 Kimmtrak）が、がん細胞の gp100 を標的としたぶどう膜悪性黒色腫の適応で、世界初の固形がんに対する非 IgG 様タイプの BsAb として承認された。Tebentafusp のプラットフォームは、Immune-mobilising monoclonal T cell receptors against cancer（ImmTACs）と呼ばれるものであり、gp100 を標的としていることから、HLA 拘束が入る。なお、本報告時点で同剤は日本未承認である。

次いで、2024年にアメリカで Amgen 社が開発したタルラタマブが、がん細胞のデルタ様カノニカル Notch リガンド 3（Delta like canonical notch ligand 3、DLL3）を標的とした小細胞肺癌（Small-cell lung cancer、SCLC）の適用として承認され、日本でも承認された。世界初の BsAb 承認薬のブリナツモマブは、ScFv のみの構造上の欠点として血中半減期が短い。そのため、28 日間の持続点滴静注による投与となることで、患者への治療負担も大きい。一方、タルラタマブは、エフェクター機能を持たない Fc を ScFv に結合することで、血中半減期を長くすることに成功した [19]。

これまでに欧米で承認された IgG 様タイプの BsAb は 6 剤あり、うちテクリスタマブ（商品名：テクベイリ）、エプコリタマブ（商品名エプキンリ）およびエルラナタマブ（商品名エルレフィオ）の 3 剤は日本でも承認済みであり、Talquetamab（商品名 Talvey）は日本申請中、Mosunetuzumab（商品名 Lunsumio）および Glofitamab（商品名 Columvi）の 2 剤は日本未承認である。また 6 剤すべてが、T 細胞側は CD3 をターゲットとしている。

がん細胞の CD20 を標的とした BsAb としては、Mosunetuzumab が濾胞性リンパ腫（以下、FL）を適用として、Glofitamab がびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（Diffuse large B-cell lymphoma、DLBCL）および大細胞型 B 細胞リンパ腫（Large B-cell lymphoma、LBCL）の適用として、いずれも Roche 社と中外製薬で開発され、それぞれ 2022 年および 2023 年にアメリカで承認された。いずれも日本では未承認であるが、2025 年以降に申請を予定している [20]。同じくがん細胞の CD20 を標的とした BsAb として、エプコリタマブ（商品名は、アメリカおよび日本ではエプキンリ、欧州では Tepkinly）が、DLBCL、LBCL および FL の適用として、アメリカおよび日本では Genmab 社が、欧州では AbbVie 社が開発し、2023 年にアメリカ、日本および欧州で承認された。

がん細胞の B 細胞成熟抗原（B-cell maturation antigen、BCMA）を標的とした BsAb としては、テクリスタマブが Janssen Pharmaceuticals 社の開発で、エルラナタマブが Pfizer 社の開発で、いずれも多発性骨髄腫（Multiple myeloma、MM）の適用として、欧米では 2023 年に、日本では 2024 年に承認された。

がん細胞の G タンパク質共役型受容体ファミリー C グループ 5 メンバー D（G-protein coupled receptor family C group 5 member D、GPCR5D）を標的とした BsAb としては、Talquetamab（商品名 Talvey）が、Janssen Pharmaceuticals 社で開発され、MM の適用として、欧米で 2023 年に承認された（日本では申請中）。

これら IgG 様タイプの BsAb は、いずれも血中半減期が長く、Mosunetuzumab および

Glofitamab の 2 剤が静脈内投与であるが、それ以外の 4 剤については皮下投与が可能である。

主要ながんターゲットについて

国内外で開発済みおよび臨床開発段階にある BsAb について、主要ながん標的ごとの件数をグラフ化した [21] (図 2)。

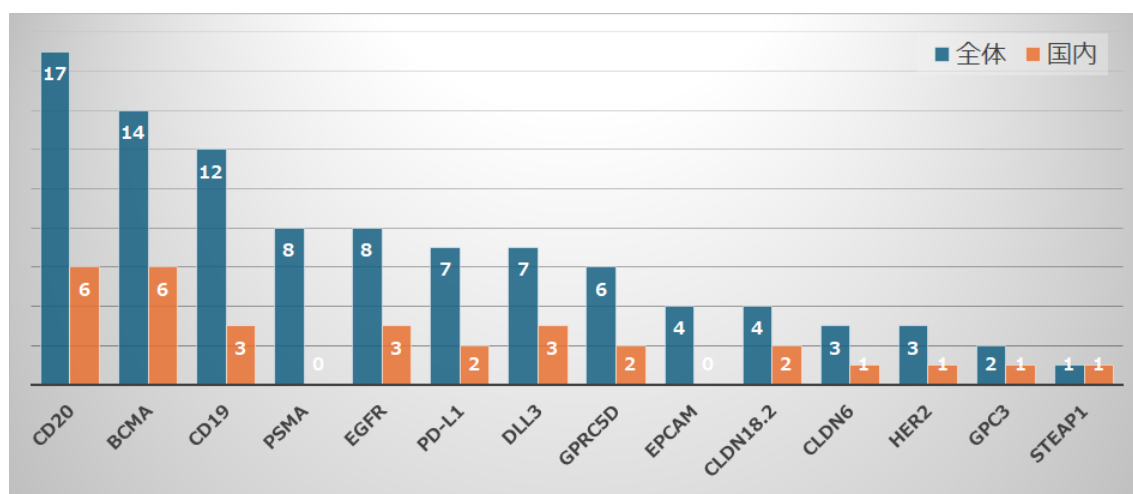


図 2 国内外で開発済みおよび開発中の BsAb の主要ながん標的

がん標的としては、CD20 がもっとも多く、次いで、BCMA、CD19 と続く。国外では、前立腺がんのターゲットである前立腺特異的膜抗原 (Prostate specific membrane antigen、PSMA) が CD19 に次いで多いが、国内で開発中の BsAb は該当なしであった。前立腺がんのターゲットとして、国内では Amgen 社が前立腺 6 回膜貫通型上皮抗原 1 (Six-transmembrane epithelial antigen of prostate 1、STEAP1) 標的の BsAb の開発を進めている。

日本の内資系製薬会社で BsAb の開発を進めているのは、中外製薬、武田薬品、アステラス製薬である。外資系製薬会社で日本開発を進めているのは、Regeneron Pharmaceuticals 社、Novartis 社、Janssen Pharmaceuticals 社、AbbVie 社、AstraZeneca 社、Genmab 社、Amgen 社、Pfizer 社などがある。

新規開発中の BsAb

次に、臨床開発段階にある新規開発中の BsAb において、標的ごとに開発状況 (開発会社、適用症、開発段階) についてまとめた。

CD20 および CD19

臨床開発段階にある新規開発中の BsAb において、がん細胞の CD20 を標的とした薬剤の開発状況について、表 7-1 に示した。

表 7-1 CD3 x CD20 を標的とした新規開発中の BsAb

Type	Drug (Brand name)	Company (Country)	Key indications	Phase
IgG-like	REGN1979 (odronextamab)	Regeneron Pharmaceuticals (JP, US, EU, CHN)	DLBCL, FL, NHL	PII, III
	GB-261	Genor BioPharma (CHN, AUS)	B-ALL	PII
	XmAb13676 (plamotamab)	Xencor (US, EU)	DLBCL	PII

DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma, FL: follicular lymphoma, NHL: B-cell non-Hodgkin lymphoma, B-ALL: B-cell acute lymphoblastic leukemia

CD20 を標的とした新規開発中の BsAb は 3 剤あり、いずれも T 細胞の CD3 を標的とした IgG 様タイプの薬剤であり、リンパ腫の適用を目指している。

XmAb13676 を開発する Xencor 社の XmAb™ は、Fc 領域のアミノ酸配列を変えることで、がん細胞を殺傷する作用を向上させる技術を保有している [22]。また同社は、XmAb™ について中外製薬と技術導入契約を締結している [23]。

がん細胞の CD19 を標的とした BsAb の開発状況について、表 7-2 に示した。

表 7-2 CD3 x CD19 を標的とした新規開発中の BsAb

Type	Drug	Company (Country)	Key indications	Phase
Non- IgG-like	GNR-084	GENERIUM Pharmaceuticals (RUS)	ALL	PII

	YK-012	Yikesite (Beijing) Pharmaceutical Technology Development (CHN)	B-ALL	PI/II
IgG-like	AZD0486/ TNB-486	AstraZeneca/TeneoTwo (US, EU, CHN)	NHL, B-ALL	PI/II

ALL: Acute lymphoblastic leukemia, B-ALL: B-cell acute lymphoblastic leukemia, NHL: B-cell non-Hodgkin lymphoma

CD19 を標的とした新規開発中の BsAb は 3 剤あり、いずれも T 細胞の CD3 を標的としており、リンパ腫の適用を目指している。

GNR-084 および YK-012 の 2 剤は、非 IgG 様タイプであり、AZD0486/TNB-486 は IgG 様タイプの BsAb であった。なお、AZD0486 (TNB-486) は、AstraZeneca 社で現在開発中であるが、開発起源は TeneoTwo 社である。

なお、CD19 をターゲットとした CAR-T 療法では、既にキムリア、イエスカルタ、Tecartus、ブレヤンジなどが承認されており、新規開発品としても YTB323 や Kite から 3 剤、タカラバイオから 2 剤の開発が進められている。

また CD19 および CD20 を標的とした新規開発中の三重特異抗体について、表 7-3 に示した。

表 7-3 CD20 および CD19 を標的とした新規開発中の特異三重抗体
[CD3/CD2 x CD19]

Type	Drug	Company (Country)	Key indications	Phase
IgG-like	PIT565	Novartis (JP, US, EU)	NHL, B-ALL	PI

[CD3 x CD19/CD20]

Type	Drug	Company (Country)	Key indications	Phase
IgG-like	CMG1A46	Chimagen Biosciences (US)	NHL, ALL	PI

[CD3 x CD20/CD79b]

Type	Drug	Company (Country)	Key indications	Phase
IgG-like	JNJ-80948543	Janssen Pharmaceuticals (JP, US, EU, CHN)	NHL, CLL	PI

NHL: B-cell non-Hodgkin lymphoma, B-ALL: B-cell acute lymphoblastic leukemia, ALL: Acute lymphoblastic leukemia, CLL: Chronic Lymphocytic Leukemia

CD20 および CD19 を標的とした新規開発中の特異三重抗体は 3 剤あり、いずれも IgG 様タイプであり、リンパ腫の適用を目指している。

PIT565 は、T 細胞の CD3 および CD2、がん細胞の CD19、CMG1A46 は、T 細胞の CD3、がん細胞の CD19 および CD20、JNJ-80948543 は、T 細胞の CD3、がん細胞の CD20 および CD79b をそれぞれ標的としている。

BCMA

同様にがん細胞の BCMA を標的とした BsAb の開発状況について、表 8 に示した。

表 8 CD3 x BCMA を標的とした新規開発中の BsAb

Type	Drug (Brand name)	Company (Country)	Key indication	Phase
Non-IgG-like	MK4002/HPN217	Merck/ Harpoon Therapeutics (US, EU)	MM	PI

IgG-like	REGN5458 (Linvoseltamab)	Regeneron Pharmaceuticals (JP, US, EU, AUS etc)	MM	PIII, Under regulatory review
	ABBV-383/ TNB-383B	AbbVie (JP, US, EU, AUS etc)	MM	PIII
	REGN-5459	Regeneron Pharmaceuticals (US)	MM	PI/II
	CM-336	KeyMed Biosciences (CHN, AUS)	MM	PI/II
	EMB-06	EpimAb Biotherapeutics (CHN, AUS)	MM	PI/II

MM: Multiple myeloma

BCMA を標的とした新規開発中の BsAb は 6 剤あり、いずれも T 細胞の CD3 を標的としており、MM の適用を目指している。これらのうち、MK4002 (HPN217) の 1 剤だけが非 IgG 様タイプの薬剤であり、それ以外の 5 剤は IgG 様タイプであった。

MK4002 (HPN217) は、構造内にアルブミン結合部位を構造内に付与することで血中半減期を延長する Tri-specific T cell activating construct (TriTAC®) というプラットフォーム技術 [24] を保有する Harpoon Therapeutics 社が開発起源であるが、同社の買収により、Merck 社で開発を進めている。

BCMA をターゲットとした CAR-T については、アベクマとカービクティが既に承認されており、新規開発品としては Kite 社/Arcellx 社による PHE885 の 1 剤が開発中である。

GPRC5D

同様にがん細胞の GPRC5D を標的とした BsAb の開発状況について、表 9-1 に示した。

表 9-1 CD3 x GPRC5D を標的とした新規開発中の BsAb

Type	Drug (Brand name)	Company (Country)	Key indication	Phase
------	----------------------	----------------------	-------------------	-------

IgG-like	RG-6234/RO-7425781 (Forimtamig)	Roche (US, EU, AUS etc)	MM	PII
----------	------------------------------------	----------------------------	----	-----

MM: Multiple myeloma

GPRC5D を標的とした新規開発中の BsAb は 1 剤であり、T 細胞の CD3 を標的とした IgG 様タイプの薬剤で、MM の適用を目指している。

またがん細胞の GPRC5D および BCMA を標的とした新規開発中の三重特異抗体について、表 9-2 に示した。

表 9-2 CD3 x GPRC5D/BCMA を標的とした新規開発中の三重特異抗体

Type	Drug	Company (Country)	Key indication	Phase
IgG-like	JNJ-79635322	Janssen Pharmaceuticals (JP, US, EU)	MM	PI

MM: Multiple myeloma

GPRC5D および BCMA を標的とした新規開発中の三重特異抗体は 1 剤であり、T 細胞の CD3 を標的とした IgG 様タイプの薬剤で、MM の適用を目指している。

DLL3

同様にがん細胞の DLL3 を標的とした BsAb の開発状況について、表 10-1 に示した。

表 10-1 DLL3 を標的とした新規開発中の BsAb
[CD3 x DLL3]

Type	Drug (Brand name)	Company (Country)	Key indication	Phase
Non-IgG-like	MK6070/HPN328	Merck/Harpoon Therapeutics (US)	SCLC	PI/II

	QLS31904	Qilu Pharmaceutical (CHN)	SCLC	PI
IgG-like	BI 764532 (Obrixtamig)	Boehringer Ingelheim (EU)	SCLC	PII

SCLC: Small-cell lung cancer

Amgen 社の既承認薬タルラタマブと同じ DLL3 を標的とした新規開発中の BsAb、T 細胞の CD3 を標的とした薬剤 3 剤が開発されており、いずれも SCLC の適用を目指している。T 細胞の CD3 を標的とした薬剤のうち、MK6070 (HPN328) および QLS31904 の 2 剤は非 IgG 様タイプの薬剤であり、BI 764532 (商品名 Obrixtamig) は IgG 様タイプである。

また DLL3 を標的とした新規開発中の三重特異抗体について、表 10-2 に示した。

表 10-2 CD3/CD137 x DLL3 を標的とした新規開発中の三重特異抗体

Type	Drug	Company (Country)	Key indication	Phase
IgG-like	ALPS12/RG6524/ RO7616789	Chugai/Roche (JP, US, EU)	SCLC	PI

SCLC: Small-cell lung cancer

DLL3 を標的とした新規開発中の三重特異抗体は 1 剤であり、T 細胞の CD3 および CD137 を標的とした IgG 様タイプの薬剤で、SCLC の適用を目指している。

ALPS12 は、Dual-Ig®技術を適用した三重特異抗体である。当該技術は、CD3 に加え、共刺激分子である CD137 シグナルの誘導が可能としているため、T 細胞の浸潤が少ない難治性のがんに対して、より強力な抗腫瘍効果を示すことが期待されており [20]、中外製薬および Roche 社の共同開発で進められている。

なお、同標的に関しては、他のモダリティでの開発も試みられており、AbbVie 社が抗体薬物複合体 (Antibody-drug conjugate、ADC) として Rova-T の開発を進めていたが、PIII (セカンドライン及びファーストラインの維持療法) で生存期間の延長が示せず開発中止となった。また、Amgen 社も同標的の CAR-T の開発を進めていたが、中止となっている [25]。

CLDN6

同様にがん細胞のクロードイン 6 (Claudin6、CLDN6) を標的とした BsAb の開発状況に

ついて、表 11-1 に示した。

表 11-1 CD3 x CLDN6 を標的とした新規開発中の BsAb

Type	Drug	Company (Country)	Key indication	Phase
IgG-like	BNT142	BioNTech (US, EU)	Solid cancer	PI
	XmAb541	Xencor (US)	Ovarian cancer	PI

CLDN6 を標的とした新規開発中の BsAb は 2 剤あり、いずれも T 細胞の CD3 を標的とした IgG 様タイプの薬剤である。BNT142 は固形がん、XmAb541 は卵巣がんの適用を目指している。

また CLDN6 を標的とした新規開発中の三重特異抗体の開発状況について、表 11-2 に示した。

表 11-2 CD3/CD137 x CLDN6 を標的とした新規開発中の三重特異抗体

Type	Drug	Company (Country)	Key indication	Phase
IgG-like	SAIL66	Chugai (JP, US)	Solid cancer	PI

CLDN6 を標的とした新規開発中の三重特異抗体は 1 剤であり、T 細胞の CD3 および CD137 を標的とした IgG 様タイプの薬剤で、固形がんの適用を目指している。

SAIL66 も、DLL を標的とした ALPS12 と同様、Dual-Ig® 技術を適用した三重特異抗体である。

CLDN18.2

同様にがん細胞のクローディン 18.2 (Claudin18.2、CLDN18.2) を標的とした BsAb の開発状況について、表 12-1 に示した。

表 12-1 CD3 x CLDN18.2 を標的とした新規開発中の BsAb

Type	Drug	Company (Country)	Key indications	Phase
------	------	-------------------	-----------------	-------

IgG-like	AZD-5863 /HBM-7022	AstraZeneca/Harbour BioMed (JP, US, EU, CHN)	Advanced/Metastatic solid cancer	PI/II
	ASP2138	Astellas (JP, US)	Stomach cancer, GEJ cancer, Pancreatic cancer	PI
	QLS-31905	Qilu Pharmaceutical (CHN)	Solid cancer	PI/II
	IBI-389	Innovent Biologics (CHN)	Solid cancer	PI

GEJ cancer: Gastroesophageal junction cancer

CLDN18.2 を標的とした新規開発中の BsAb は 4 剤あり、いずれも IgG 様タイプの薬剤であった。AZD-5863 (HBM-7022) は進行性／転移性固形がん、ASP2138 は胃がん、食道胃接合部がん (Gastroesophageal junction cancer、GEJ cancer) および膵がんの適用を目指している。QLS-31905 および IBI-389 は固形がんの適用を目指している。

なお、Amgen は CD3 x CLDN18.2 を標的とした BiTE[®]である AMG910 の開発を PI まで進めていたが、現在は中止となっている [26]。

また CLDN18.2 を標的とした新規開発中の BsAb のうち、T 細胞の CD3 以外を標的とした薬剤について、表 12-2 に示した。

表 12-2 CLDN18.2 を標的とした新規開発中の BsAb (T 細胞の CD3 以外を標的とした薬剤)

Target	Drug	Company (Country)	Key indications	Phase
CD137	TJ-CD4B	I-Mab Biopharma (US)	Advanced/Metastatic solid cancer	PI

CLDN18.2 を標的とした新規開発中の BsAb のうち、T 細胞の CD3 以外を標的とした薬剤は 1 剤であり、進行性／転移性固形がんの適用を目指している。TJ-CD4B は T 細胞の活性化と生存を促進する共刺激分子である CD137 (4-1BB) を標的とした薬剤である。

また BsAb 以外のモダリティとして、ADC や CAR-T など、約 9 剤の開発が進められている [27]。

EGFR

同様にがん細胞の上皮成長因子受容体（Epidermal growth factor receptor、EGFR）を標的とした BsAb の開発状況について、表 13-1 に示した。

表 13-1 CD3 x EGFR を標的とした新規開発中の BsAb

Type	Drug	Company (Country)	Key indication	Phase
Non-IgG-like	TAK-186 /MVC-101	Takeda/Maverick Therapeutics (US, EU, AUS etc)	Solid cancer	PI/II
	JANX-008	Janux Therapeutics (US)	Solid cancer	PI
IgG-like	CX-904 /AMG-651	CytomX Therapeutics/Amgen (US)	Solid cancer	PI
	JNJ-6358/ JNJ-78306358	Johnson&Johnson/Zymeworks (EU)	Solid cancer	PI
	SMET-12	Centrymed Pharmaceutical /Zhejiang Shimai Pharmaceutical (CHN)	Solid cancer	PI

EGFR を標的とした新規開発中の BsAb は 5 剤あり、うち 2 剤（TAK-186 および JANX-008）が非 IgG 様タイプ、3 剤（CX-904、JNJ-6358 および SMET-12）が IgG 様タイプの薬剤である。いずれも固形がんの適用を目指している。

TAK-186 は、Conditional bispecific redirected activation（COBRA®）と呼ばれるプラットフォーム技術を用いた薬剤である。本技術は、Maverick Therapeutics 社によって開発され、武田薬品の買収により [28]、その後の開発が進められている。COBRA®は、BsAb をプロドラッグ化して、がんプロテアーゼをトリガーとして薬効を示すよう設計されている [29]。また同様に、CX-904 もがんプロテアーゼをトリガーとした薬剤であり、認識部位をペプチドでマスクする Probody®というプラットフォーム技術 [30]を開発した CytomX 社と Amgen 社が共同で開発を進めている。なお、CytomX 社は、アステラスと共同研究および

商業化に関する契約を締結している [31]。

また EGFR および T 細胞の CD28 を標的とした新規開発中の BsAb について、表 13-2 に示した。

表 13-2 CD28 x EGFR を標的とした新規開発中の BsAb

Type	Drug	Company (Country)	Key indication	Phase
IgG-like	REGN7075	Regeneron Pharmaceuticals (US, EU)	Solid cancer	PI/II

EGFR および CD28 を標的とした新規開発中の BsAb は 1 剤であり、IgG 様タイプの薬剤で固形がんの適用を目指している。

PD-L1

同様にがん細胞のプログラム細胞死リガンド 1 (Programmed cell death-ligand 1、PD-L1) を標的とした BsAb の開発状況について、表 14-1 に示した。

表 14-1 CD3 x PD-L1 を標的とした新規開発中の BsAb

Type	Drug	Company (Country)	Key indication	Phase
IgG-like	BS-006	Wuhan Binhui Biopharmaceutical (CHN)	Cervical cancer	PI

PD-L1 標的および T 細胞の CD3 を標的とした BsAb は 1 剤であり、IgG 様タイプの薬剤で子宮頸がんの適用を目指している。

また PD-L1 を標的とした新規開発中の BsAb のうち、T 細胞の CD3 以外を標的とした薬剤について、表 14-2 に示した。

表 14-2 PD-L1 を標的とした新規開発中の BsAb (T 細胞の CD3 以外を標的とした薬剤)

Target	Drug (Brand name)	Company (Country)	Key indications	Phase
--------	----------------------	----------------------	-----------------	-------

CD137	GEN1046 (Acasunlimab)	Genmab (JP, US, EU)	Solid cancer, NSLC	PI/II
	MCLA-145	Merus (US, EU)	Solid cancer	PI
PD-1	LY3434172 /IBI318	Eli Lilly (US, EU)	Solid cancer	PI

NSCLC: non-small-cell lung cancer

PD-1: Programmed cell Death 1

PD-L1 を標的とした新規開発中の BsAb のうち、T 細胞の CD3 以外を標的とした薬剤は 3 剤である。GEN1046 (Acasunlimab) および MCLA-145 は、T 細胞の CD137 (4-1BB) を標的とし、LY3434172 (IBI318) も同じくプログラム細胞死 1 (Programmed cell death 1、PD-1) を標的とした薬剤であり、いずれも主に固形がんの適用を目指している。これらは、いずれも T 細胞の活性化と生存を促進する共刺激分子を標的としている。

がん微小環境を標的とする BsAb

他にも、PD-L1 と他の分子を組み合わせた開発は活発に行われており、T 細胞の標的以外にサイトカインの形質転換増殖因子 β (Transforming growth factor- β 、TGF- β) を標的とする Y101D は、固形がんおよび前立腺がんの適用を目指している (表 15-1)。

本剤は、TGF- β にアプローチすることで、腫瘍浸潤リンパ球 (Tumor-infiltrating lymphocytes、TIL) や樹状細胞を含むがん微小環境 (Tumor microenvironment、TME) を調節し、抗腫瘍効果を発揮する [32]。

表 15-1 PD-L1 を標的とした新規開発中の BsAb (T 細胞以外を標的とした薬剤)

Target	Drug (Brand name)	Company (Country)	Key indications	Phase
TGF- β	Y101D	Wuhan YZY Biopharma (CHN)	Solid cancer, Pancreatic cancer	PI/II

次に、T 細胞とがん細胞の両方をターゲットとする BsAb 以外に TME を標的とした BsAb の開発状況に関して、T 細胞の PD-1 を標的とした BsAb について調べたところ、中国で承認済みの薬剤が 2 剤あった (表 15-2)。

表 15-2 T 細胞の PD-1 を標的とした承認済み（中国）の BsAb

Target	Brand name	Company (Country)	Key indications	Approval year
VEGF	Ivonescimab	Akeso (CHN)	NSCLC	2024
CTLA4	Cadonilimab	Akeso (CHN)	Stomach cancer, GEJ cancer, Cervical cancer	2022

NSCLC: non-small-cell lung cancer, GEJ cancer: Gastroesophageal junction cancer

VEGF: Vascular endothelial growth factor

CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4

Ivonescimab は、血管内皮細胞増殖因子（Vascular endothelial growth factor、VEGF）を標的とした薬剤であり、非小細胞肺癌（non-small-cell lung cancer、NSCLC）の適用を目指している。本剤は、VEGF を標的とすることで腫瘍血管新生を阻害し、PD-1 阻害による抗腫瘍免疫応答の回復と合わせて抗腫瘍効果を発揮する [33]。

Cadonilimab は、細胞傷害性 T リンパ球抗原 4 (Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4、CTLA4) を標的とした薬剤であり、胃がん、食道胃接合部がんおよび子宮頸がんの適用を目指している。本剤は、TIL 上に共発現する PD-1 および CTLA4 に結合することで TME の TIL に選択的に作用して抗腫瘍免疫応答を回復させる [34]。

同様に、T 細胞の PD-1 を標的とした新規開発中の BsAb について、表 15-3 に示した。

表 15-3 T 細胞の PD-1 を標的とした新規開発中の BsAb

Target	Drug (Brand name)	Company (Country)	Key indications	Phase
LAG-3	RG6139 (Tobemstomig)	F. Hoffmann-La Roche (US, EU, CHN)	Urothelial cancer	PII
	MGD013 (Tebotelimab)	MacroGenics (US, EU)	Solid cancer	PI

CTLA4	MEDI5752 (Volrustomig)	AstraZeneca (JP, US, EU, CHN)	Pleural mesothelioma, HNSCC, NSCLC	PIII
	MGD019 (Lorigerlimab)	MacroGenics (US, EU)	mCRPC	PII

HNSCC: head and neck squamous cell carcinoma, NSCLC: non-small-cell lung cancer,
mCRPC: metastatic castration-resistant prostate cancer

LAG-3: Lymphocyte activation gene-3, CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4

RG6139 (Tobemstomig) および MGD013 (Tebotelimab) は、リンパ球活性化遺伝子 3 (Lymphocyte activation gene-3、LAG-3) を標的としており、それぞれ尿路上皮がんおよび固形がんの適用を目指している。これらの剤は、エフェクターT 細胞や Treg に発現している LAG-3 を阻害することで、TIL の抗腫瘍活性を高める。

MEDI5752 (Volrustomig) および MGD019 (Lorigerlimab) は、CTLA4 を標的としており、前者は胸膜中皮腫、頭頸部扁平上皮がん (Head and neck squamous cell carcinoma、HNSCC) および NSCLC、後者は mCRPC の適用を目指している。

今後、T 細胞とがん細胞の双方を標的とする BsAb 以外に、TME をターゲットとした BsAb の開発が活発化することが考えられる。

開発中止となった BsAb

主に開発中止となった BsAb について、表 16 に示した。

表 16 主に開発中止となった BsAb
[CD3 x PSMA]

Drug (Brand name)	Company	Key indications	Phase	Discontinuation period
AMG-340 ²⁶⁾	Amgen	mCRPC	PI	23Q2
AMG-160 ²⁶⁾ (Acapatamab)	Amgen	mCRPC, NSCLC	PI/II	22Q4
AMG-212 ²⁶⁾ (Pasotuxizumab)	Amgen	mCRPC	PI	-
HPN424 ²⁶⁾	Harpoon Therapeutics (Merck)	mCRPC	PI/II	22Q1
JNJ-63898081 (Voxalutamab)	Johnson&Johnson	mCRPC	PI	21
APVO0414	Aptevo Therapeutics	mCRPC	PI	18Q3

[CD3 x BCMA]

Drug (Brand name)	Company	Key indications	Phase	Discontinuation period
BMS-986349/ CC-93269/EM-901	Bristol Myers Squibb/EngMab	MM	PIII	24Q2
AMG-420/ BI 836909	Amgen/Micromet/ Boehringer Ingelheim	MM	PI	24Q1
AMG-701 (Pavurutamab)	Amgen	MM	PI	22Q3

[CD3 x EGFR]

Drug (Brand name)	Company	Key indications	Phase	Discontinuation period
RG-6156/RO-7428731	Roche	Glioblastoma	PI	24Q1

mCRPC: metastatic castration-resistant prostate cancer,

NSCLC: non-small-cell lung cancer, MM: Multiple myeloma

がんの PSMA を標的とした BsAb で開発中止となった薬剤は、Amgen 社で 3 剤、Harpoon Therapeutics 社（Merck 社）Johnson&Johnson 社および Aptevo Therapeutics 社でそれぞれ 1 剤ずつあり、いずれも主に mCRPC の適用を目指していた。

同様に BCMA を標的とした BsAb で開発中止となった薬剤は、Bristol Myers 社（Squibb 社、EngMab 社）、Amgen 社（Micromet 社、Boehringer Ingelheim 社）および Amgen 社でそれぞれ 1 剤ずつあり、いずれも MM の適用を目指していた。

同様に EGFR を標的とした BsAb で開発中止となった薬剤は、Roche 社で 1 剤あり、膠芽腫の適用を目指していた。

開発中止の理由として、公表されているものは、以下の通りであった。

- ・ AMG-160 (Acapatamab)： 他剤 AMG340 の開発を優先するため [35]（ただし、AMG340 も開発中止となっている）
- ・ AMG-212 (Pasotuxizumab)： 副作用の発生率の重篤度高さから [35]
- ・ HPN424： 効果が中程度の一方、忍容性プロファイルが良くなかったため [35]
- ・ JNJ-63898081 (Voxalatamab)： ADA (Anti-drug antibody、抗薬物抗体) の発現によるもの [36]
- ・ APVO0414： ADA の発現によるもの [37]

2.5. BsAb プラットフォーム技術の特許に関する状況

BsAb プラットフォーム技術の特許状況に関する状況として、まず Amgen 社が開発した世界初の BsAb 承認薬ブリナツモマブについて調べた。BiTE®プラットフォーム技術と推察される特許の内容を表 17-1 および 17-2 に、またブリナツモマブに関する特許の内容を表 17-3 に示した。

表 17-1 BiTE®プラットフォーム技術と推測される特許 1

タイトル					出願人
Method for the production of antihuman antigen receptors and uses thereof (抗ヒト抗原受容体を産生するための斬新な方法およびそれらの使用)					Micromet
特許の主な内容					
クレーム 1： 抗ヒト抗原受容体を生成する方法であって、前記方法は、 (a) 非ヒト標的抗原特異的抗体のV鎖と共にヒト抗原に結合するヒトV L鎖又はV H鎖を選択するステップと、 (b) その次に、機能的に再構成された前記V H免疫グロブリン鎖とV L免疫グロブリン鎖との組合せを選択するステップであり、ここで、少なくとも前記V H鎖が刺激されていない成熟したヒトBリンパ球に由来し、前記V L鎖が天然のヒトB細胞レパートリーに由来し、前記V H鎖と前記V L鎖とが組換えベクターから発現し、 (c) 前記ヒト抗原への結合にインビトロディスプレイ系を使用するステップと、を含む、抗ヒト抗原受容体を生成する方法。					
国・地域 (担当機関)	特許番号	出願日	発行日 (公開)	発行日 (登録)	失効日
米国 (UPSTO)	US7227002B1	1998.4.14	-	2007-6-5	2018.4.14
国際出願	WO1998046645A2		1998.10.22	-	
	WO1998046645A3		1999.4.14	-	
欧州 (EPO)	EP0970126B1		2000.1.12	2001.4.18	2018.4.14
日本 (特許庁)	特許第 3876002 号		2001.10.13	2007.1.31	

表 17-2 BiTE®プラットフォーム技術と推測される特許 2

タイトル					出願人
CD19xCD3 SPECIFIC POLYPEPTIDES AND USES THEREOF (CD19×CD3 特異的ポリペプチドおよびその使用)					Micromet
特許の主な内容					
クレーム 1： (a) CD19 抗原を特異的に認識する免疫グロブリン鎖または抗体の結合部位を含有してなる第 1 のドメイン；ならびに (b) ヒト T 細胞の CD3 抗原を特異的に認識する免疫グロブリン鎖または抗体の結合部位を含有してなる第 2 のドメイン、 を含有してなり、前記ドメインが、VL CD19－VHCD19－VH CD3－VL CD3 の順で配列されている単鎖多機能性ポリペプチド。					
国・地域 (担当機関)	特許番号	出願日	発行日 (公開)	発行日 (登録)	失効日
米国 (UPSTO)	US7575923B2	2006.5.5	2006.8.31	2009-8-18	2019-5-5
国際出願	WO1999054440A1	1999.4.21	1999.10.28	-	
欧州 (EPO)	EP1348715A2	1999.4.21	2003.10.1	-	2007.7.4 申請中止
日本 (特許庁)	特許第 4169478 号	1999.4.21	2002.4.23	2008.10.22	2024.4.24 存続期間満了 により消滅

表 17-3 ブリナツモマブに関する特許

タイトル					出願人
Bispecific antibodies（二重特異性抗体）					Micromet
特許の主な内容					
クレーム 1： 単一ポリペプチド鎖上に 3 つの抗体可変ドメインを含む二重特異性抗体であって、 該二重特異性抗体の第一部分が、ヒト免疫エフェクター細胞上に位置するエフェクター抗原に特異的に結合することによりヒト免疫エフェクター細胞の活性を補充する能力があり、該第一部分が 1 つの抗体可変ドメインからなり、かつ、該二重特異性抗体の第二部分が、エフェクター抗原以外の標的抗原に特異的に結合する能力があり、該標的抗原が該ヒト免疫エフェクター細胞以外の標的細胞上に位置しており、かつ該第二部分が 2 つの抗体可変ドメインを含み、 該エフェクター抗原がヒト CD3 抗原であり、該標的抗原がヒト EpCAM 抗原であり、かつ、SEQ ID NO:1 に示された配列を含む、二重特異性抗体。					
国・地域 (担当機関)	特許番号	出願日	発行日 (公開日)	発行日 (登録日)	失効日
米国 (UPSTO)	US7235641B2	2003.12.22	2005.6.23	2007.6.26	2024.9.30
国際出願	WO2005061547A2	2004.12.22	2005.7.7	-	
	WO2005061547A3		2005.11.24	-	
欧州 (EPO)	EP1697421B1	2004.12.22	2006.9.6	2010.9.1	2024.12.22
日本 (特許庁)	特許第 5376759 号	2004.12.22	2008.7.10	2013.12.25	2018.10.4 年金不納により消滅

ブリナツモマブは、Amgen 社によって開発された BsAb であるが、BiTE®プラットフォーム技術の特許は、Micromet 社が所有しており、ブリナツモマブの開発起源も同社であった。Amgen 社は、Micromet 社と本剤の研究に関する提携を結んでいたが、2012 年に Amgen 社は Micromet 社を買収し [38]、その後の開発を進めた。

今回の調査において調べた本剤に関する特許は、本報告作成時点ですべて失効していることが分かった。

同様に、他の BsAb プラットフォーム技術についても特許の状況について調べた [39] (表 18)。

表 18 BsAb プラットフォーム技術の特許状況

プラットフォーム技術	特許番号	出願した年	会社名	失効する年 (予定)
ART-Ig	WO2006106905A1	2005	Chugai	2025
XmAb™	WO2011028952A1	2009	Xencor	2029
Duobody	WO2011131746A3	2010	Genmab	2030
Probody®	US-9309510-B2	2012	CytomX	2032
TriTAC®	US-20210355219-A1	2018	Harpoon Therapeutics	2038
TRACTr®	US-20230220109-A1	2019	Janux Therapeutics	2039
COBRA® [40]	WO2022130013	2020	Takeda	2040

これらの状況から、BsAb のプラットフォーム技術については、その多くがバイオベンチャーで開発され、大手製薬企業との技術提携や買収によりその後の開発が進められていることが分かった。

また、国内でのプラットフォーム技術の研究開発の状況について調べた。近年の BsAb に関する特許情報を調べたところ、三重大学の珠玖洋特定教授らが HLA-A2/NY-ESO に結合する抗体として「二重特異的抗体」の特許を 2024 年に出願していることが分かった (特開 2024-102162)。他に、国内ベンチャーのカイオム・バイオサイエンス社は、Tribody™ という多重特異抗体作製技術を有していることが分かった [41]。

2.6. BsAb の受託製造について

次に BsAb 開発において、BsAb を受託製造できる主な医薬品開発製造受託機関 (Contract development and manufacturing organization、CDMO) について調べた (表 19)。

表 19 BsAb を受託製造できる主な CDMO

企業名	本拠地	BsAb 製造 受託	受託 実績	治験薬 製造	商用 生産
Lonza	スイス	◎	あり	○	—
WuXi AppTec	中国	◎	—	○	—
AGC Biologics ³⁵⁾	日本	◎	あり	○	○
富士フイルム	日本	◎	—	—	—
Boehringer Ingelheim	ドイツ	◎	あり	—	—
JSR	日本	◎	あり	—	—

BsAb の製造には高度な技術が必要とされており、現在では複数の CDMO が製造能力を有していることが分かった。Lonza は Blinatumomab の製造実績を持ち [42]、AGC Biologics は Immunocore 社が開発したプラットフォーム技術である ImmTAC を用いた brenetafusp 製造をサポートした実績を有している [43]。また、WuXi AppTec は GSK と TCE のライセンス契約を締結し、独自の技術プラットフォームを提供している [44]。Boehringer Ingelheim 社は、CDMO 事業も展開しており、TandAb や Ig DART といった BsAb の製造を行った経験を有している。また同社は、製薬企業として CD3 x DLL3 を標的とした BsAb を開発している。JSR のグループ企業である KBI Biopharma は、BsAb の DART のタンパク質発現および細胞株開発の経験がある [45]。他に、味の素は、独自プラットフォーム「AJICAP」を用いて CD3 x EGFR を標的とした BsAb を作製した論文を発表している [46]。Catalent 社は、25 種類以上の BsAb の細胞株開発から製造の経験を持っている [47]。

2.7. CAR-T の新規開発状況

BsAb の開発状況との比較として、CAR-T の新規開発状況についても調べた（表 20-1 および表 20-2）。

表 20-1 主な新規開発中の CAR-T

Target	Drug (Brand name)	Company (Country)	Key indications	Phase
BCMA	PHE885 (Durcabtagene autoleucel)	Novartis (JP, US, EU)	MM	PII
	Anitocabtagene autoleucel	Kite, Arcellx (US)	MM	PII
CD19/20	KITE-363	Kite (US, EU)	DLBCL	PI
	KITE-753	Kite (US, EU)	DLBCL	PI
CD19	YTB323 (Rapcabtagene autoleucel)	Novartis (JP, US, EU)	DLBCL, ALL	PII
	Cemacabtagene anagedleucel	Allogene Therapeutics (US)	LBCL	PII
	KITE-197	Kite (US)	LBCL	PI
	TBI1500	Takara Bio (JP)	B-ALL	PI/II
	TBI2001	Takara Bio (CAN)	BCL, CLL, SLL	PI
CD20	JNJ-90014496	Janssen Pharmaceuticals (US, EU)	NHL	PI
GPC5D	BMS-986393	Bristol-Myers Squibb (US, CHN)	MM	PII
	CT071	CARsgen Therapeutics (US, CHN)	MM	PI

MM: multiple myeloma, DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma, ALL: Acute lymphoblastic leukemia, LBCL: large B-cell lymphoma, BCL: B-cell lymphoma, CLL: Chronic Lymphocytic Leukemia, SLL: Small Lymphocytic Lymphoma, NHL: B-cell non-Hodgkin lymphoma

表 20-2 主な新規開発中の CAR-T

Target	Drug (Brand name)	Company (Country)	Key indications	Phase
CLDN18.2	CT041 (Satri-cel)	CARsgen Therapeutics (US, CHN)	Stomach cancer, Pancreatic cancer	PII/III
PSMA	PD1-PSMA- CART cells	Bioray Laboratories (CHN)	CRPC	PI
GPC3	CT011	CARsgen Therapeutics (CHN)	Hepatocellular carcinoma	PI
	NIB102	Noile-Immune Biotech (-)	Solid cancer	PI
GM2	NIB101	Noile-Immune Biotech (JP)	Solid cancer	PI
CD70	ALLO-316	Allogene Therapeutics (US)	ccRCC	PI

CRPC: Castration-resistant prostate cancer, ccRCC: Clear cell renal cell carcinoma

-: Not Available

BsAb と同様に、CAR-T の新規開発についても血液腫瘍の適用を目指した開発が進められてきたが、固形がんを対象とした CAR-T の開発も進められていることが分かった。

3. 考察

BsAb の開発について調べた結果、非 IgG 様タイプよりも IgG 様タイプの方が開発品数は多かった。がん標的としては、現在、既承認含め開発中の BsAb では、CD20 がもっとも多く、次いで、BCMA、CD19 というように血液腫瘍関連が先行して進められているが、固形がんの適用を目指した薬剤も増えている傾向にあることが分かった。今後 BsAb の開発の対象は、固形がんシフトしていくと考えられ、それに応じてがん標的も細分化していくことが予想される。また T 細胞とがん細胞の双方をターゲットとする BsAb 以外に、TME を狙った BsAb も多く開発されていることが分かった。

BsAb のプラットフォーム技術について調べた結果、その多くがバイオベンチャーで開発され、大手製薬企業との技術提携や買収によりその後の開発が進められていることが分かった。こうした開発の流れは、今後もしばらく続くことが予想される。

BsAb の製造技術について調べた結果、国内外に関わらず、多数の企業が保有していることが分かった。

比較のため、CAR-T についても開発状況について調べた結果、BsAb と同様に、固形がんや TME をターゲットにした開発が進められていることが分かった。

今後は、これら新規標的やプラットフォーム技術の開発により、患者個々の状況に応じた最適な治療法の選択が可能となることが期待され、さらなる治療効果の改善が見込まれる。

参考文献等

1. **Edeline.** CAR-T cells and BiTEs in solid tumors: challenges and perspectives. 14:65. : J. of Hematol. & Oncol., 2021.
2. **Zhou.** The landscape of bispecific T cell engager in cancer treatment. 9:38 : Biomarker Research, 2021.
3. **タカラバイオ株式会社.** 「がん細胞への殺傷効果の高い CAR-T 細胞を短期間で製造する方法を確立」. (https://www.takara-bio.co.jp/ja/news/newsr_23m0905ctr.html)
4. **Jo.** Risk factors for CAR-T cell manufacturing failure among DLBCL patients: A nationwide survey in Japan. 202: 256–266 : Br. J. Haematol., 2023.
5. **Kageyama et al.** Adoptive Transfer of MAGE-A4 T-cell Receptor Gene-Transduced Lymphocytes in Patients with Recurrent Esophageal Cancer. 21(10) May 15 : Clin. Cancer Res., 2015.
6. **Donk.** T-cell-engaging bispecific antibodies in cancer. 402: 142–58 : Lancet , 2023.
7. **Haydu et al.** The Rules of T-cell Engagement: Current State of CAR T-cells and Bispecific. Sep 10; 8(17): 4700-4710 : Blood Advances , 2024.
8. **Goebeler.** T cell-engaging therapies — BiTEs and beyond. vol.17 418–434 : Review Nat. Rev. Clin. Oncol. , 2020.
9. **Kantarjian.** Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. Mar 2;376(9):836-847 : N. Engl. J. Med. , 2017.
10. **一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会.** 「CAR-T 細胞療法について 6-2. 実際にかかる平均的な費用と概要」. (https://www.jstct.or.jp/modules/cart_t/index.php?content_id=35)
11. **Maude.** Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. Feb 1;378(5):439-448 : N. Engl. J. Med. , 2018.
12. **ノバルティスファーマ.** 医療関係者向けサイト.
13. **Lesokhin.** Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. Sep;29(9):2259-2267 : Nat. Med. , 2023.
14. **Rodriguez-Otero.** Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. Mar 16;388(11):1002-1014 : N. Engl. J. Med., 2023.
15. **Munshi.** Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. Feb 25;384(8):705-716 : N. Engl. J. Med. , 2021 .
16. **ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社.** CAR T 療法に特化した情報メディア. (<https://www.car-t.jp/treatment-center#abecma>)
17. **Tian.** Bispecific T cell engagers: an emerging therapy for management of hematologic malignancies. 14:75 : J. of Hematol. & Oncol., 2021.

18. **Ma.** Bispecific Antibodies: From Research to Clinical Application. 12:626616 : Front. Immunol. , 2021 .
19. **Rudin.** Emerging therapies targeting the delta-like ligand 3 (DLL3) in small cell lung cancer. 16:66 : J. of Hematol. & Oncol., 2023.
20. **中外製薬株式会社.** 「開発パイプライン」 . (<https://www.chugai-pharm.co.jp/ir/product/pipeline.html>)
21. **日経バイオテック法人版.** 「T 細胞エンゲージャー、標的抗原は CD3×BCMA が最多で 3 剤目が承認審査中」 .
(https://bizboard.nikkeibp.co.jp/bp_bto/atcl/report/16/082300008/103000177/?ST=pharma&SRV=pharma&bzb_pt=0)
22. **Xencor.** Technology: The Key to Antibody Immune Function and Structure.
(<https://xencor.com/technology/#tab-id-3>)
23. **中外製薬株式会社.** 「中外製薬、米ゼンコア社と技術導入契約を締結 」 . (chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.chem-t.com/fax/images/tmp_file1_1106213649.pdf)
24. **Tapia-Galisteo.** Bi- and trispecific immune cell engagers for immunotherapy of hematological malignancies. 16:83 : J. of Hematol. & Oncol., 2023.
25. **日経 BP.** 「第 59 回日本肺癌学会より 小細胞肺癌に 20 年ぶりの治療薬候補 免疫療法や抗体-薬物複合体などに期待」 .
(https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/cancernavi/report/201812/559247_4.html)
26. **ApexOnco.** Reality Bites again for Amgen.
(<https://www.oncologypipeline.com/apexonco/reality-bites-again-amgen>)
27. **Inamoto.** Claudin18.2 in Advanced Gastric Cancer. 15, 5742. : Cancers, 2023.
28. **Business Wire.** 「武田薬品が固形がんに対する T 細胞誘導療法を進展させ、新規がん免疫療法のポートフォリオを拡大すべく、マーベリック・セラピューティクスを買収へ」 .
(<https://www.businesswire.com/news/home/20210311005744/ja/>)
29. **Chen.** Conditionally active T cell engagers for the treatment of solid tumors: rationale and clinical development. 22:8, 955-963 : Expert Opinion on Biological Therapy, 2022.
30. **CytomX.** Probody therapeutics: Destroying Cancer, Differently.
(<https://cytomx.com/probody-therapeutics/>)
31. **アステラス製薬株式会社.** 「アステラス製薬と CytomX 社 がん治療を対象とした二重特異性 T 細胞誘導抗体の 共同研究開発、商業化に関する提携」 .
(<https://www.astellas.com/jp/news/22276>)
32. **Fendl.** Macrophage and monocyte subsets as new therapeutic targets in cancer immunotherapy. Volume 8, Issue 1 : ESMO Open, 2023.
33. **Matairi.** Efficacy and Safety of Ivonescimab in the Treatment of Advanced Non-small Cell

- Lung Cancer (NSCLC): A Systematic Review. . 17(1): e77381 : Cureus.
34. **Frentzas.** A phase 1a/1b first-in-human study (COMPASSION-01) evaluating cadonilimab in patients with advanced solid tumors. Volume 4, Issue 11, 101242 : Cell Reports Medicine, 2023.
 35. **Palecki.** T-Cell redirecting bispecific antibodies: a review of a novel class of immunoncology for advanced prostate cancer. May 27;25(1):2356820 : Cancer Biol. Ther., 2024.
 36. **Lim.** Phase 1 Study of Safety and Preliminary Clinical Activity of JNJ-63898081, a PSMA and CD3 Bispecific Antibody, for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Feb 28:S1558-7673(23)00043-5. : Clin. Genitourin Cancer, 2023.
 37. **Aptevo Therapeutics Inc.** "Quarterly Report". (<https://aptevotherapeutics.gcs-web.com/static-files/a39b1dcc-ae2e-4e9a-aa76-c108373f52fd>)
 38. **NewsEngineering & BiotechnologyGenetic.** “Amgen Ponies Up \$1.16B to Buy Micromet for Its mAb Technology ” . (<https://www.genengnews.com/topics/drug-discovery/amgen-ponies-up-1-16b-to-buy-micromet-for-its-mab-technology/>)
 39. **Godar.** Therapeutic bispecific antibody formats: a patent applications review (1994-2017). Mar;28(3):251-276 : Expert Opin. Ther. Pat., 2018.
 40. **(WIPO)World Intellectual Property OrganizationThe.**
(<https://patentscope2.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=CA399948118>)
 41. **株式会社カイオム・バイオサイエンス.** カイオムニュースレター (Vol.6) 「がん治療用抗体 CBA-1535、Tribody 抗体として世界初の臨床試験始動～2022 年 5 月 16 日 CBA-1535 の治験開始に向けてキックオフミーティングを実施しました～」.
(<https://www.chiome.co.jp/newsletter/013.html>)
 42. **ブリナツモマブ薬理試験 PMDA 資料.**
(https://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20181015001/112292000_23000AMX00811_H100_1.pdf)
 43. **BiologicsAGC.** "AGC Biologics to Prepare Late-Phase and Commercial Runs for Immunocore". (<https://www.agcbio.com/news/agc-biologics-to-prepare-late-phase-and-commercial-runs-for-immunocore>)
 44. **BiologicsWuXi.** "WuXi Biologics and GSK Enter into License Agreement on Multiple Novel Bi- & Multi-specific T Cell Engagers". (<https://www.wuxibiologics.com/wuxibiologics-and-gsk-enter-into-license-agreement-on-multiple-novel-bi-multi-specific-t-cell-engagers/>)
 45. **BiopharmaKBI.** "Integrated Solutions for Bispecific Antibodies". (<https://www.kbibipharma.com/capabilities/mammalian/bispecifics>)
 46. **Fujii.** Bispecific Antibodies Produced via Chemical Site-Specific Conjugation Technology: AJICAP Second-Generation. 14, 12, 1767–1773 : ACS Med. Chem. Lett., 2023.

47. **Catalent.** "Bispecifics". (<https://biologics.catalent.com/specialty/bispecifics/>)

用語・略語

ADA (Anti-drug antibody) : 抗薬物抗体
ADC (Antibody-drug conjugate) : 抗体薬物複合体
Advanced/Metastatic solid cancer : 進行性／転移性固形がん
ALL (Acute lymphoblastic leukemia) : 急性リンパ性白血病
ART-Ig (Asymmetric re-engineering technology-immunoglobulin)
Autoimmune disorder : 自己免疫疾患
B-ALL (B-cell acute lymphoblastic leukemia) : B細胞性急性リンパ性白血病
BCL (B-cell lymphoma) : B細胞リンパ腫
BCMA (B-cell maturation antigen) : B細胞成熟抗原
BiTE (Bispecific T cell engager)
BsAb (Bispecific antibody) : 二重特異抗体
ccRCC (Clear cell renal cell carcinoma) : 淡明細胞型腎細胞がん
CDMO (Contract development and manufacturing organization) : 医薬品開発製造受託機関
Cervical cancer : 子宮頸がん
Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell : キメラ抗原受容体 T 細胞
CLDN6 (Claudin6) : クローディン 6
CLDN18.2 (Claudin18.2) : クローディン 18.2
CLL (Chronic lymphocytic leukemia) : 慢性リンパ性白血病
COBRA (Conditional bispecific redirected activation)
CRPC (Castration-resistant prostate cancer) : 去勢抵抗性前立腺がん
CRS (Cytokine release syndrome) : サイトカイン放出症候群
CTLA4 (Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) : 細胞傷害性 T リンパ球抗原 4
DLBCL (Diffuse large B-cell lymphoma) : びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLL3 (Delta like canonical notch ligand 3) : デルタ様カノニカル Notch リガンド 3
DVD-Ig (Dual variable domain immunoglobulin)
EFS (Event-free survival) : 無事象生存率
FIT-Ig (Fabs-in-tandem immunoglobulin)
FL (Follicular lymphoma) : 濾胞性リンパ腫
GEJ cancer (Gastroesophageal junction cancer) : 食道胃接合部がん
Glioblastoma : 膠芽腫
GPRC5D (G-protein coupled receptor family C group 5 member D) : G タンパク質共役型受容体ファミリー C グループ 5 メンバー D
HLA (Human leukocyte antigen) : ヒト白血球型抗原

Hepatocellular carcinoma： 肝細胞がん
HNSCC (Head and neck squamous cell carcinoma)： 頭頸部扁平上皮がん
ICI (Immune checkpoint inhibitor)： 免疫チェックポイント阻害薬
LBCL (Large B-cell lymphoma)： 大細胞型 B 細胞リンパ腫
mCRPC (Metastatic castration-resistant prostate cancer)： 転移性去勢抵抗性前立腺がん
MHC (Major histocompatibility complex)： 主要組織適合複合体
MM (Multiple myeloma)： 多発性骨髄腫
NHL (B-cell non-hodgkin lymphoma)： B 細胞性非ホジキンリンパ腫
NSCLC (non-small-cell lung cancer)： 非小細胞肺癌
Ovarian cancer： 卵巣がん
Pancreatic cancer： すい臓がん
PD-1 (Programmed cell death 1)： プログラム細胞死 1
PD-L1 (Programmed cell death-ligand 1)： プログラム細胞死リガンド 1
PFS (Progression-free survival)： 無増悪生存期間
Pleural mesothelioma： 胸膜中皮腫
PSMA (Prostate specific membrane antigen)： 前立腺特異的膜抗原
SCLC (Small-cell lung cancer)： 小細胞肺癌
SLL (Small lymphocytic lymphoma)： 小リンパ球性リンパ腫
STEAP1 (Six-transmembrane epithelial antigen of prostate 1)： 前立腺 6 回膜貫通型上皮抗原 1
TCE (T cell engager)
T-cell receptor (TCR) T-cell： T 細胞受容体 T 細胞
TME (Tumor microenvironment)： がん微小環境
TGF- β (Transforming growth factor- β)： 形質転換増殖因子 β
Urothelial cancer： 尿路上皮がん
Uveal melanoma： ぶどう膜悪性黒色腫
VEGF (Vascular endothelial growth factor)： 血管内皮細胞増殖因子