

Oncology領域の医薬品開発 T cell engager概論

医薬品開発のためのPPK/PDセミナー2025
上級者コース

Contents

01

Oncology領域の医薬品開発

- Oncology領域の医薬品開発の基本
- Project optimus
- M&Sの活用事例

02

T cell engager (TCE) 概論

- 癌免疫療法とTCE
- TCEにおけるtoxicityの発現
- TCEにおけるtoxicityのコントロール
- 固形癌におけるTCE開発

Contents

01

Oncology領域の医薬品開発

- Oncology領域の医薬品開発の基本
- Project optimus
- M&Sの活用事例

02

T cell engager (TCE) 概論

- 癌免疫療法とTCE
- TCEにおけるtoxicityの発現
- TCEにおけるtoxicityのコントロール
- 固形癌におけるTCE開発

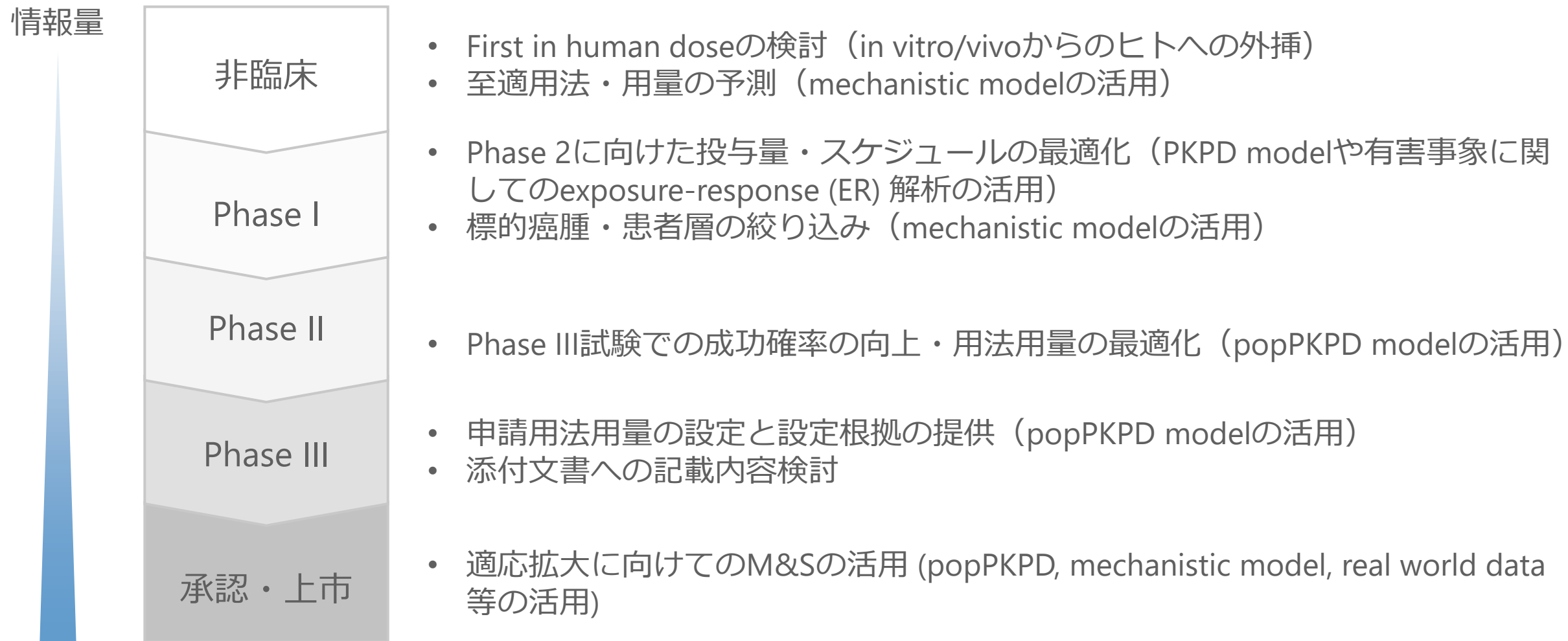
基本的なoncology領域での医薬品開発の流れと臨床試験の主目的

情報量



- 忍容な用量と薬物動態の確認（用量漸増試験）
- Oncology領域の場合，Phase Iから癌患者を対象に試験を実施
- Phase Iで忍容と認められた用量での有効性の確認
- 固形癌の場合，Phase Iは癌腫を絞らない場合が多いが，Phase IIでは標的癌腫に絞り，標的癌種・ラインごとの評価を実施
- 大規模な人数（数十～数百人単位）での有効性の確認

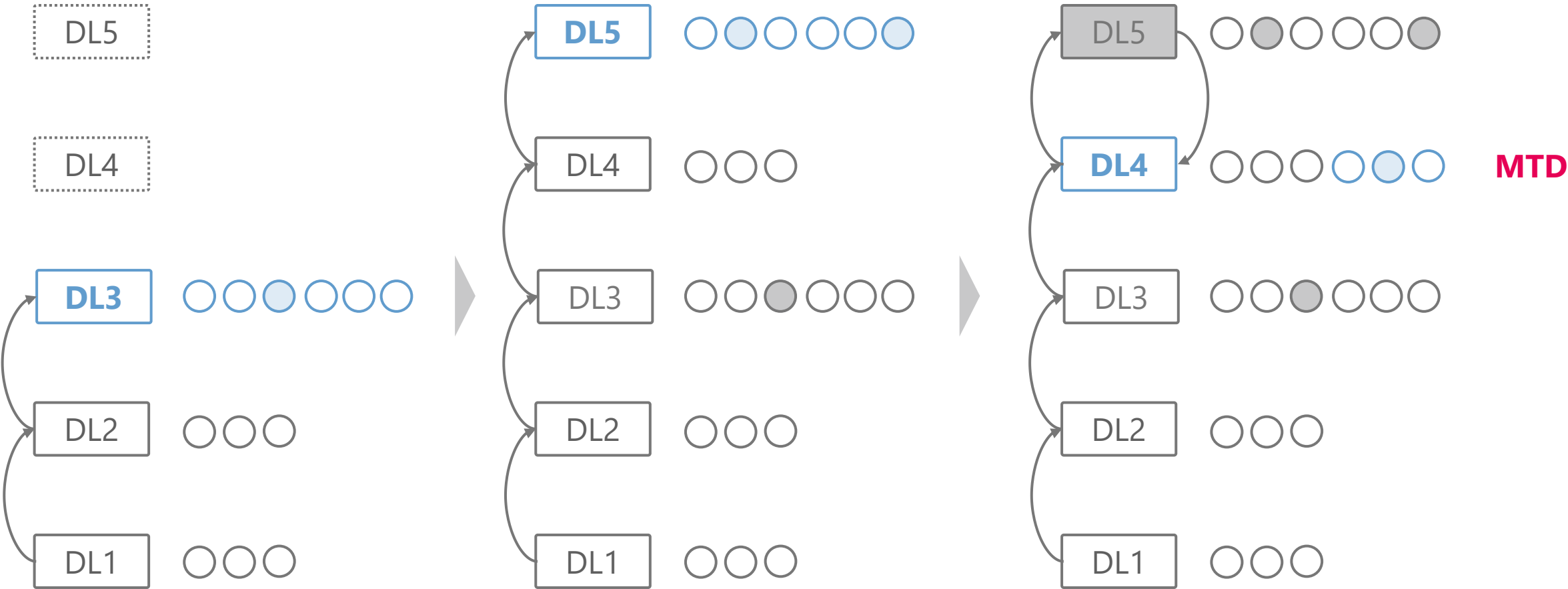
基本的なoncology領域での医薬品開発の流れとmodeling & simulationの活用



Oncology領域の典型的な用量漸増試験：3 + 3 design

Concept

毒性が許容可能な範囲の最大の用量（最大耐用量, Maximum Tolerated Dose (MTD)) を探索する。

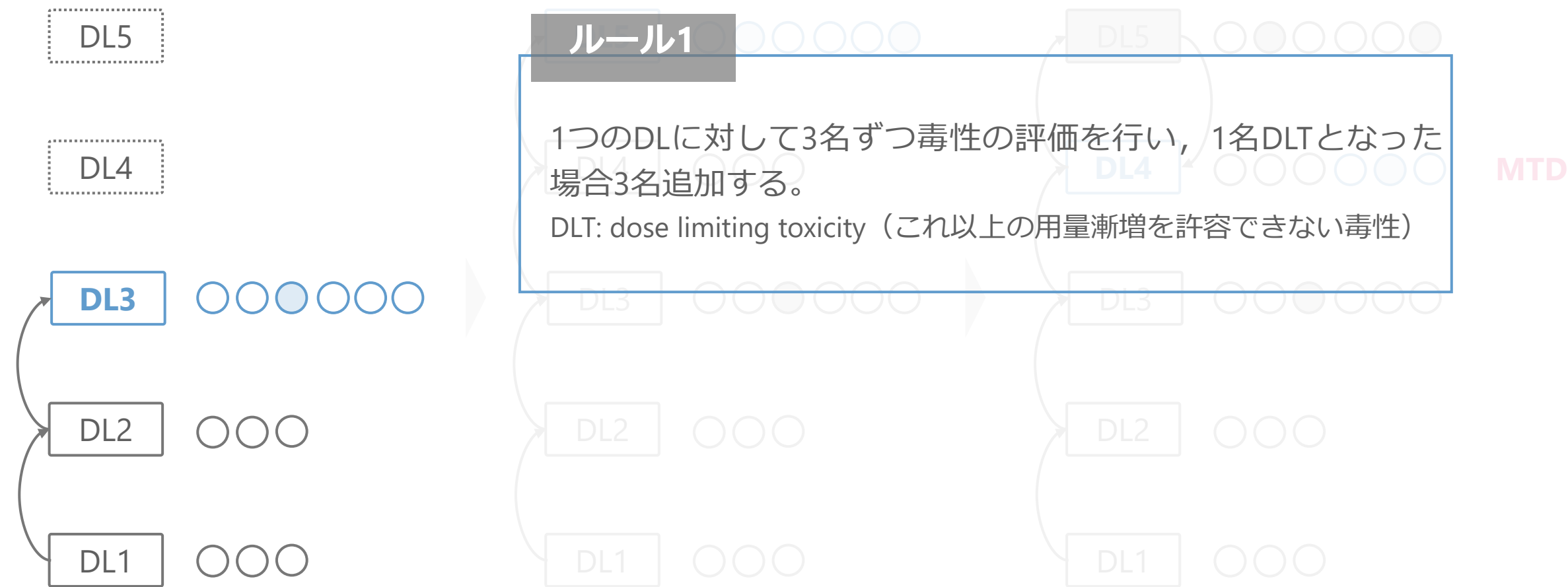


DL: dose level

Oncology領域の典型的な用量漸増試験：3 + 3 design

Concept

毒性が許容可能な範囲の最大の用量（最大耐用量, Maximum Tolerated Dose (MTD)) を探索する。

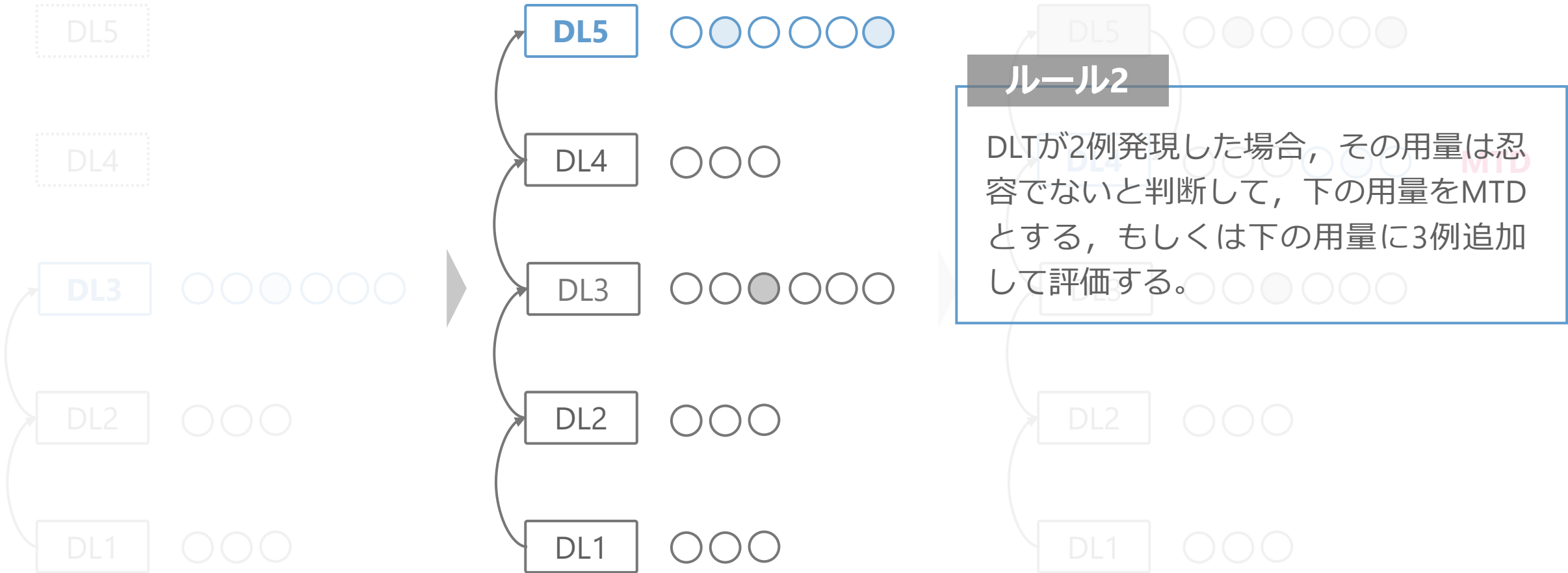


DL: dose level

Oncology領域の典型的な用量漸増試験：3 + 3 design

Concept

毒性が許容可能な範囲の最大の用量（最大耐用量, Maximum Tolerated Dose (MTD)) を探索する。



DL: dose level

Oncology領域の典型的な用量漸増試験：3 + 3 design

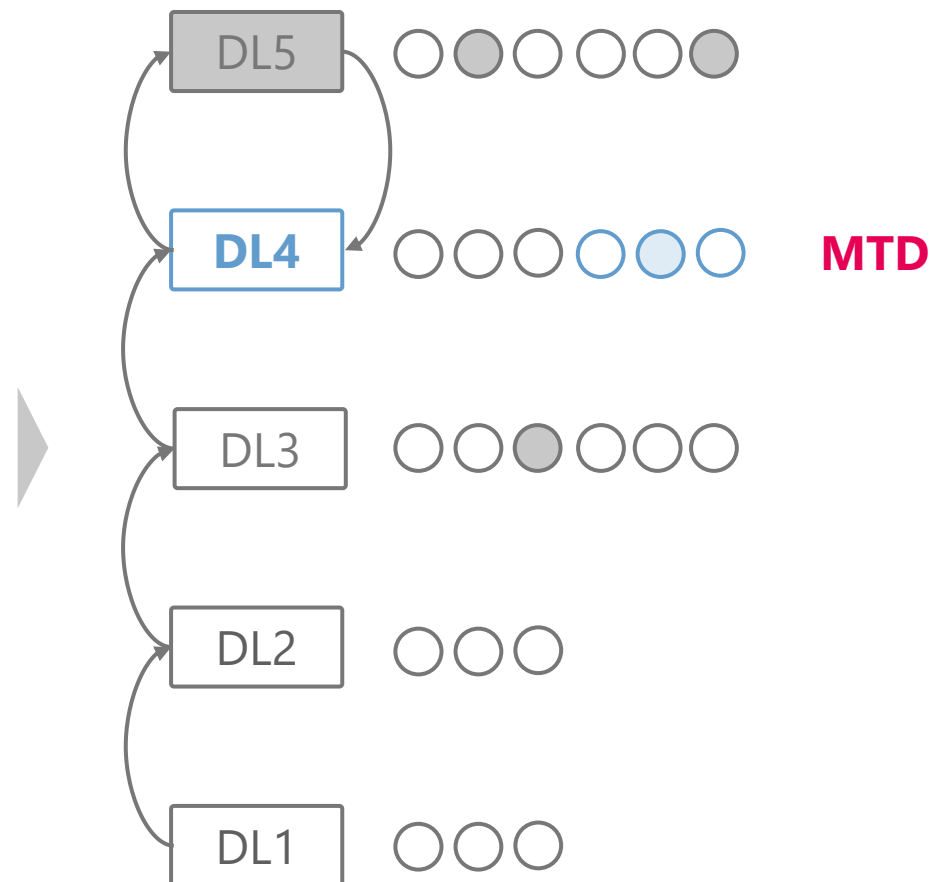
Concept

毒性が許容可能な範囲の最大の用量（最大耐用量, Maximum Tolerated Dose (MTD)) を探索する。

ルール3

2例のDLTが出た用量から1つ下の用量での評価が3名の場合...
3名追加して評価を行い，DLT1/6名以下の場合この用量がMTDとなる。追加時に2例のDLTが出た場合，さらに下の用量で同様の評価を行う。

2例のDLTが出た用量から1つ下の用量での評価が6名の場合...
1つ下の用量をMTDとする。



Contents

01

Oncology領域の医薬品開発

- Oncology領域の医薬品開発の基本
- Project optimus
- M&Sの活用事例

02

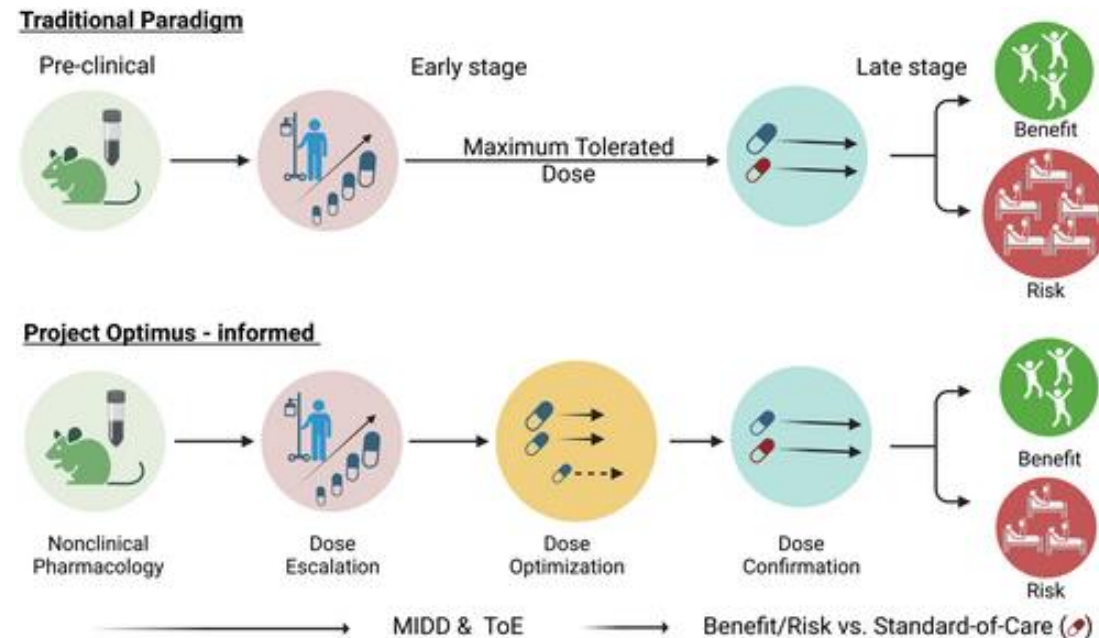
T cell engager (TCE) 概論

- 癌免疫療法とTCE
- TCEにおけるtoxicityの発現
- TCEにおけるtoxicityのコントロール
- 固形癌におけるTCE開発

Project optimus: FDAから出されているoncology領域の用量最適化に対する提言

何が書かれているか端的に述べると...

MTD（およびそれより低い近い用量）が患者に対するベネフィット/リスクの最大とは限らない
 ので、Phase II実施前にベネフィット/リスクが最大となるような用量をしっかりと検証するように。
 という内容。



Project optimus: FDAから出されているoncology領域の用量最適化に対する提言

何が書かれているか端的に述べると...

MTD（およびそれより低い近い用量）が患者に対するベネフィット/リスクの最大とは限らない
ので、Phase II実施前にベネフィット/リスクが最大となるような用量をしっかりと検証するように。
という内容。



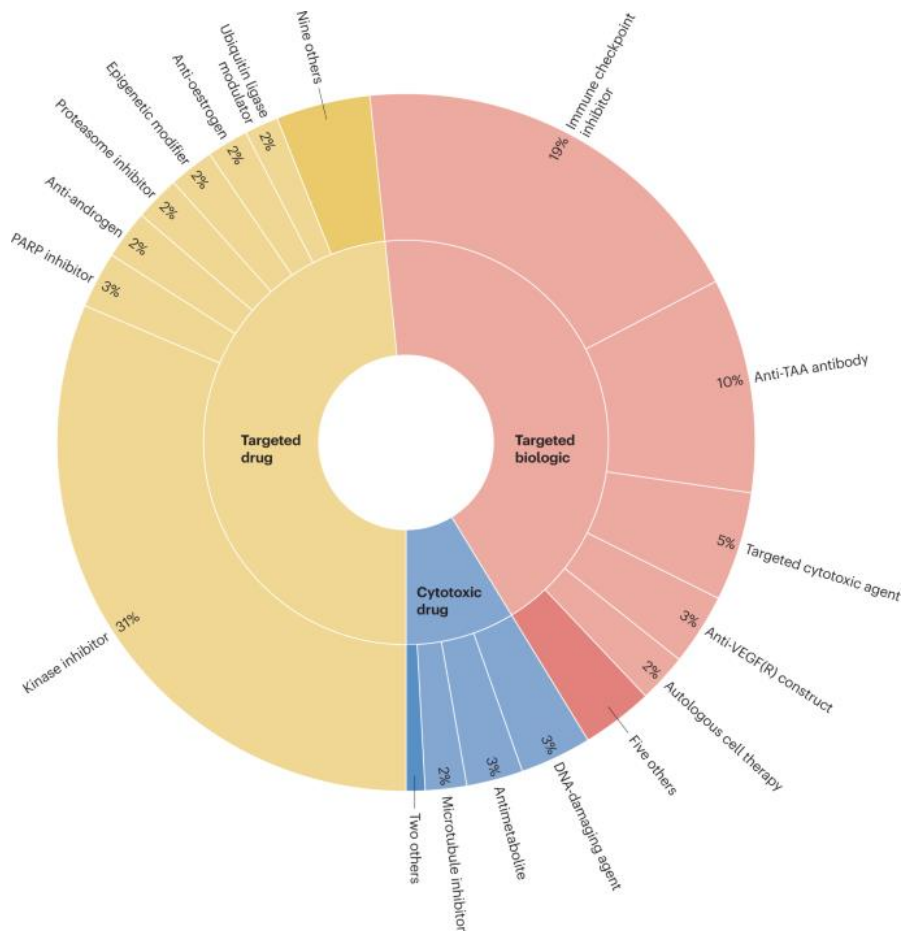
複数の用量を振って有効性を評価する試験を実施することが求められる。



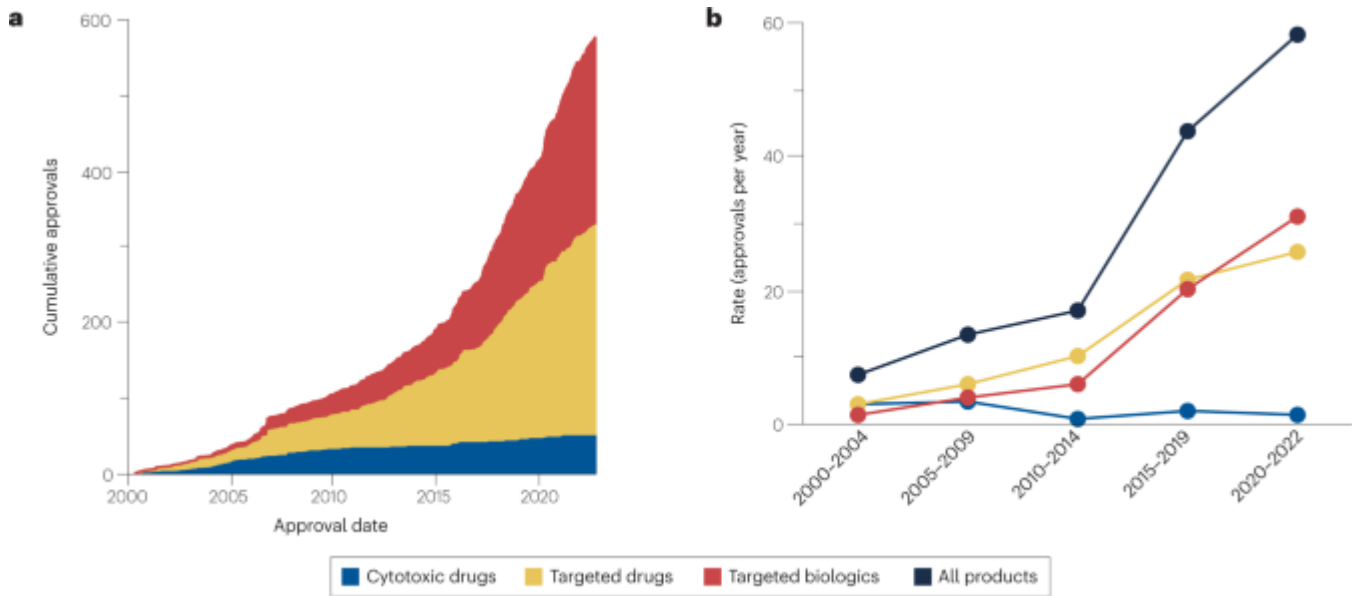
試験実施に必要な費用が増大し開発期間が延長する。➡ **M&Sでのサポートが重要。**

Project optimusの背景は開発される医薬品の多様化

2000-2022年に承認された薬剤の
mechanism of action



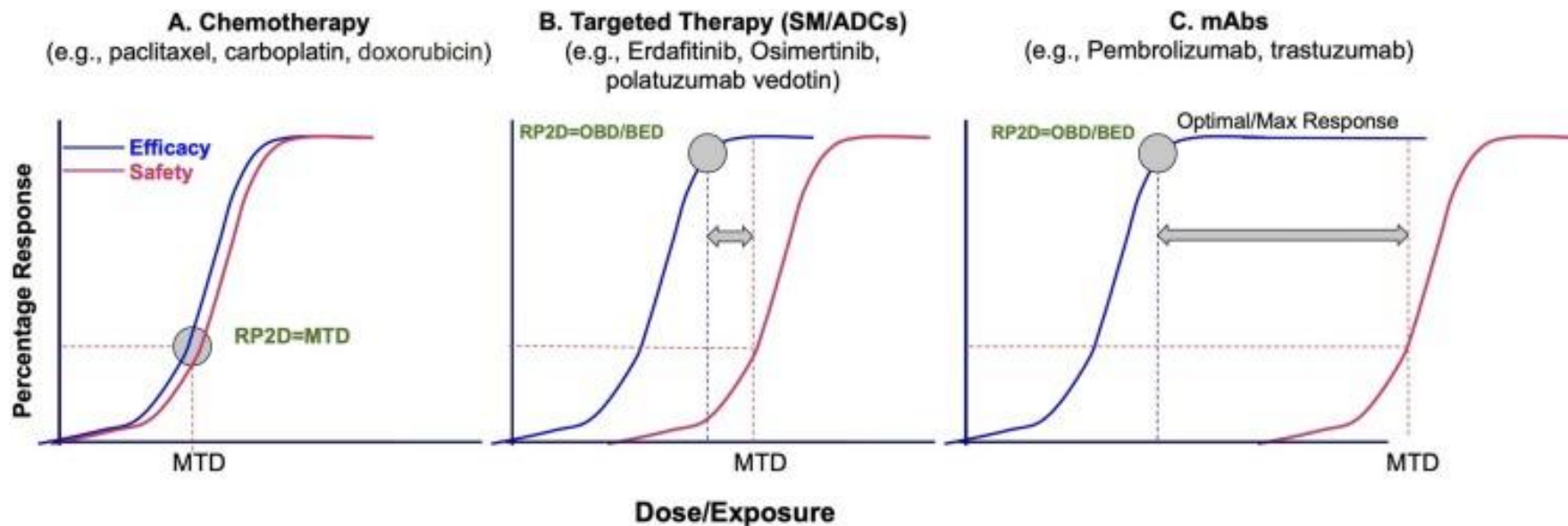
2000-2022年に承認された薬剤の種類



- MTDによる用量選択は，殺細胞作用（プラチナ系製剤など）の薬剤の評価に基づく考え方
- 標的分子薬や癌免疫療法など，開発される医薬品の種類が多様化したことから，**MTDがベストな用量選択ではないケースが増えてきた**

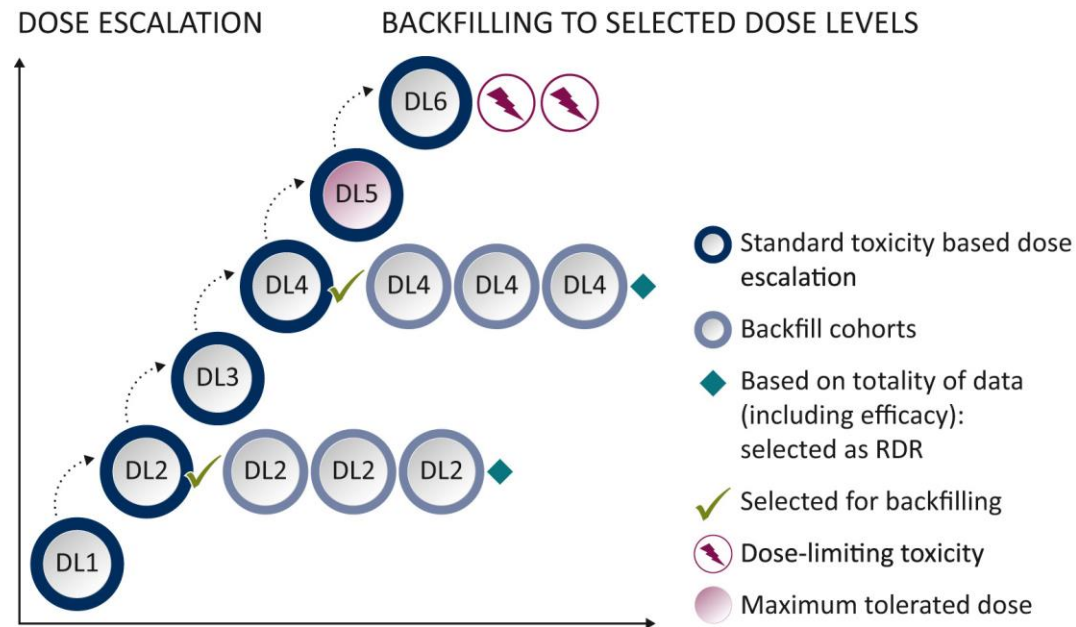
有効性と毒性が同じように上がる薬剤とギャップのある薬剤

- ・ 殺細胞性の抗癌剤は、有効性が高い用量ほど毒性も強い ➡ 投与できる最大の用量が最も有効性の高い用量
- ・ MTDよりも低い用量で有効性が頭打ちになる薬剤 ➡ 有効性が頭打ちになる最も低い用量がベネフィット/リスクが最大の用量（これを検討するのがproject optimus）
- ・ 十分な有効性が出ていないのに許容できない毒性が出る薬剤 ➡ 基本的に開発中止。投与スケジュールや投与経路の工夫で上手く進められる場合もある



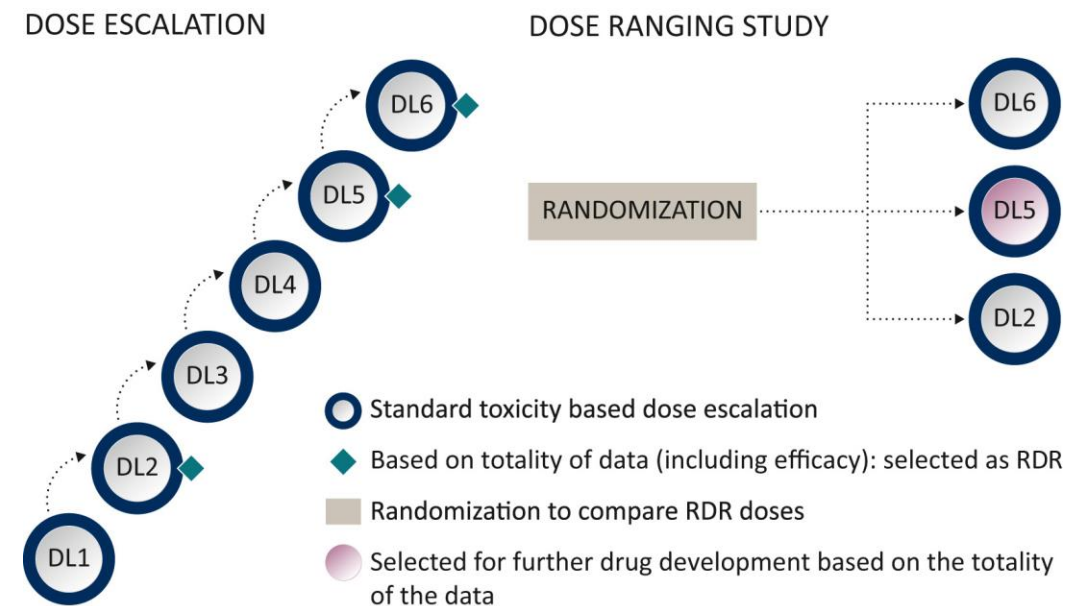
複数の用量における有効性・毒性を検討できるように試験デザイン（特にPhase I）の工夫が必要

用量漸増試験と並行して忍容性の認められた用量に被験者を追加



- 既に忍容性の確認できている用量に被験者を追加し，同時にctDNAなどのバイオマーカーを含む有効性評価項目を追加して実施

用量漸増試験後に複数の用量でランダム化試験を実施



- Phase IIで複数用量，もしくはPhase Iに拡大コホートとして複数用量の有効性が評価可能なコホートを追加して実施

Contents

01

Oncology領域の医薬品開発

- Oncology領域の医薬品開発の基本
- Project optimus
- M&Sの活用事例

02

T cell engager (TCE) 概論

- 癌免疫療法とTCE
- TCEにおけるtoxicityの発現
- TCEにおけるtoxicityのコントロール
- 固形癌におけるTCE開発

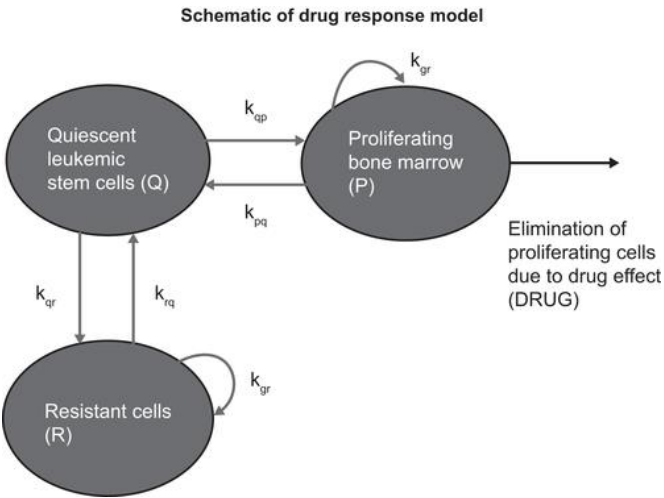
M&S活用事例1: Asciminibの承認用量に対する妥当性をpopPKPD modelを用いて示した

- Phase IおよびPhase III試験の結果を用いて, popPKPD modelを構築・シミュレーションを実施し, 承認用量である1日80 mg投与とT315I変異患者における200 mgの1日2回投与の妥当性を示した

SCEMBLIX® (asciminib) tablets, 添付文書

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Recommended Dosage in Ph+ CML in CP: 80 mg orally once daily or 40 mg orally twice daily. (2.1)
- Recommended Dosage in Ph+ CML in CP with the T315I Mutation: 200 mg orally twice daily. (2.2)
- Avoid food for at least 2 hours before and 1 hour after taking SCEMBLIX. (2.5)
- Swallow tablets whole. Do not break, crush, or chew the tablets. (2.5)

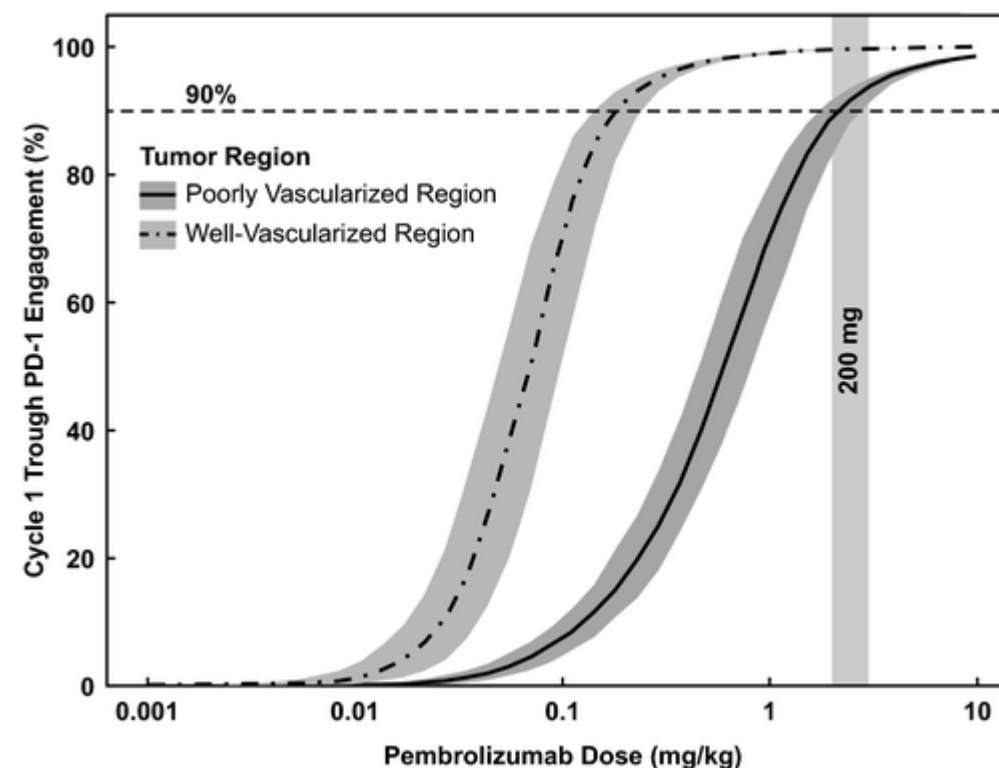
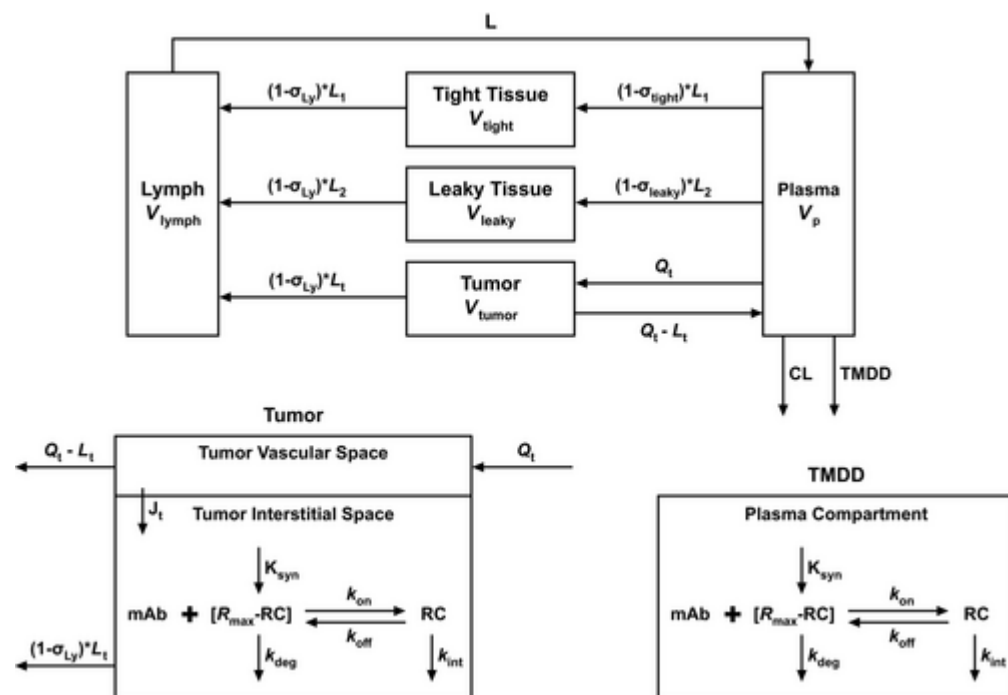


T315I変異のある患者におけるRC50-99達成率予測

EC _F	AUC (ng·h/mL) Mean (SD), (%)				
	40 mg b.i.d.	80 mg q.d.	120 mg b.i.d.	160 mg b.i.d.	200 mg b.i.d.
EC ₅₀	99.6 (0.7)	99.6 (0.7)	100 (0)	100 (0)	100.0 (0)
EC ₉₀	1.7 (1.3)	1.7 (1.3)	84.5 (3.6)	96.8 (1.8)	99.42 (0.8)
EC ₉₅	0.01 (0.1)	0.01 (0.1)	27.0 (5.1)	58.6 (4.8)	80.93 (3.9)
EC ₉₇	0.0	0.0	3.8 (1.9)	17.9 (3.9)	38.8 (5.3)
EC ₉₉	0.0	0.0	0.0	0.0 (0.2)	0.4 (0.6)

M&S活用事例2: PembrolizumabのRP2D¹をmPBPK model²から決定

- Phase Iで得られたデータを用いてmPBPK modelのfittingを実施後、血中・腫瘍組織中のPD-1占有率をシミュレーションし、RP2Dを提案 ➡ Phase II試験の結果この用量がPhase IIIの用量としても採用



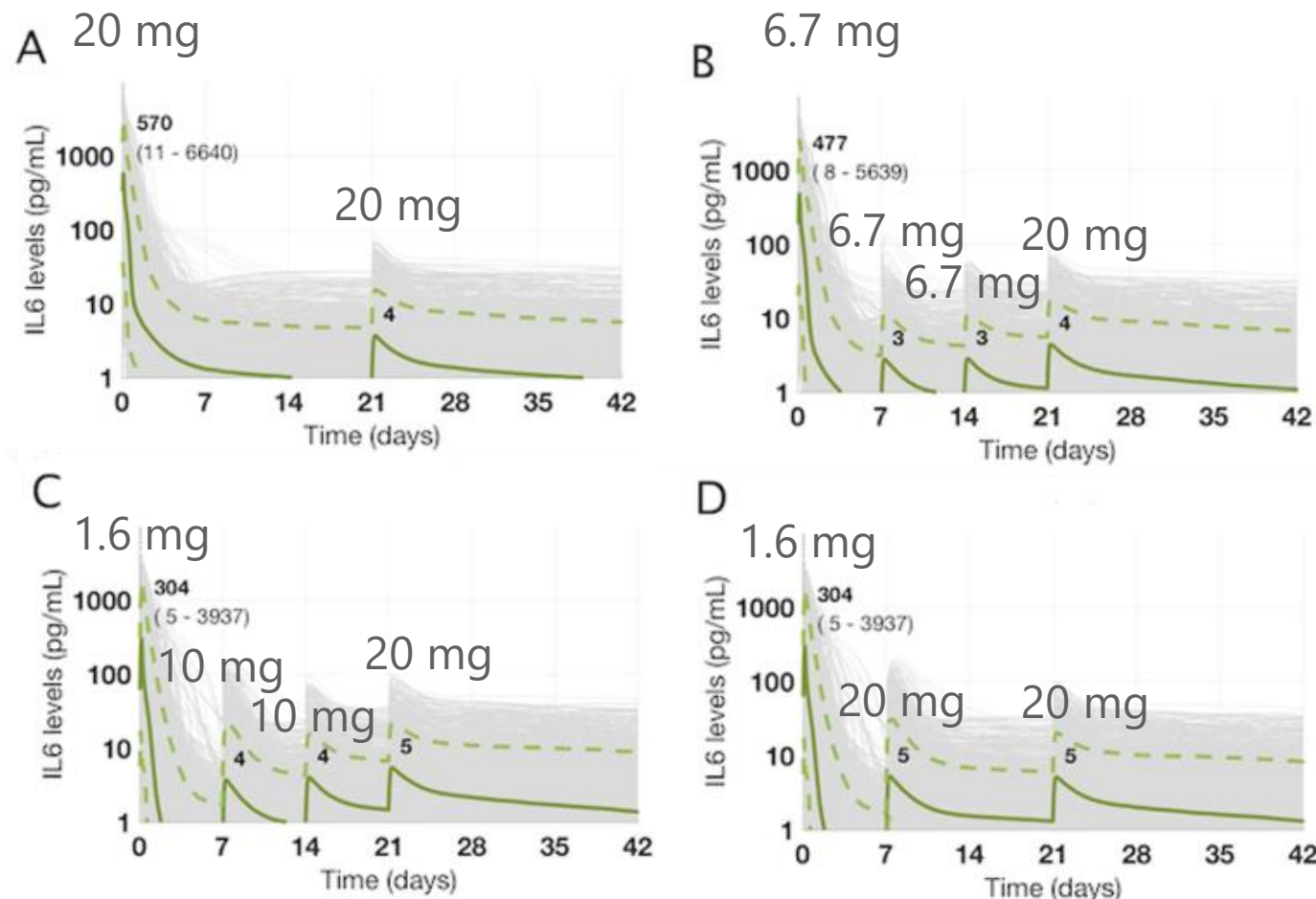
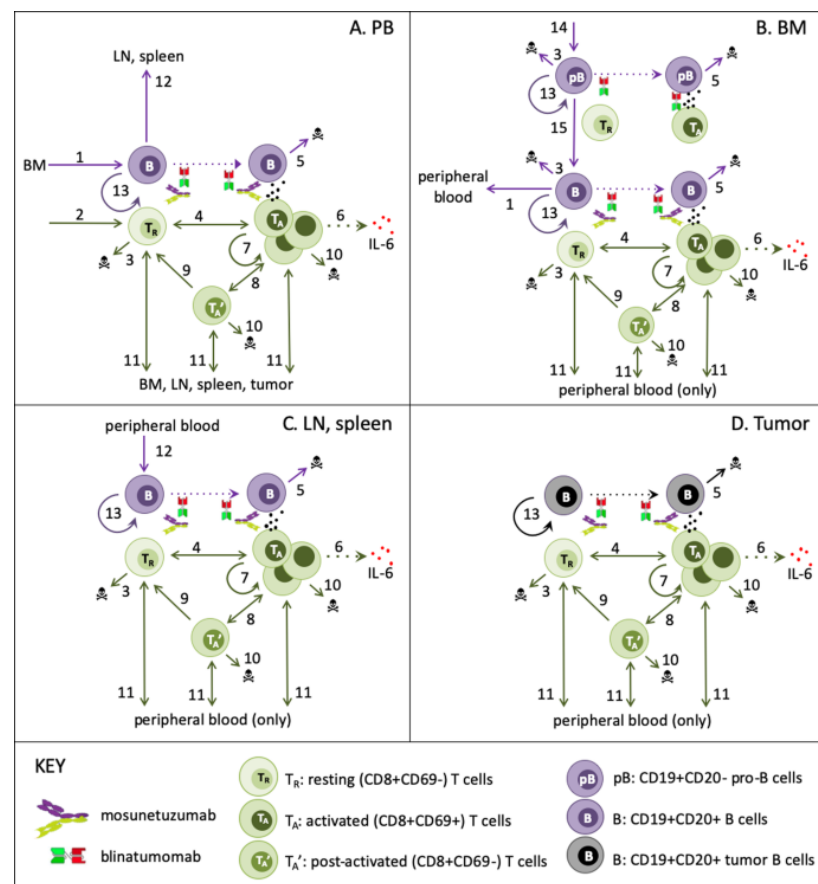
¹recommended phase II dose

²minimal physiologically-based pharmacokinetic model

※RP2D選択後にRP2Dの2 mg/kgとより高い用量の10 mg/kgでランダム化試験を実施し、その結果を受けてPhase IIIの用量が最終決定

M&S活用事例3: mechanistic modelを用いてCRS¹リスクを予測し用量漸増試験の時点でflat dosingとstep-up dosingの両方を評価するようなコホート設定を実施

- Blinatumomabの臨床試験結果を再現可能なmechanistic modelを構築し, mosunetuzumabにおけるCRSリスクを予測 ➡ 初回投与が血中のサイトカイン上昇に大きく影響しており, 初回用量を下げて分割投与することでCRSリスクを下げられることを示唆



¹Cytokine release syndrome (サイトカイン放出症候群)

Contents

01

Oncology領域の医薬品開発

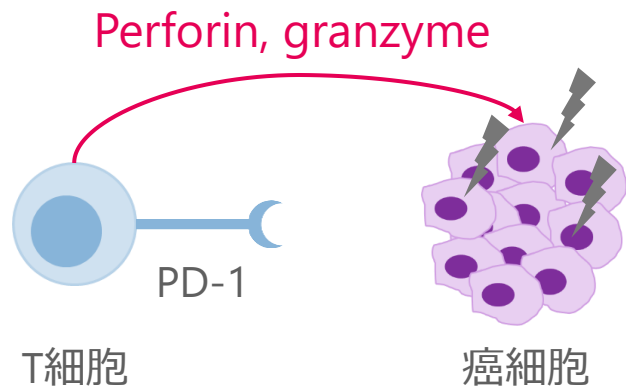
- Oncology領域の医薬品開発の基本
- Project optimus
- M&Sの活用事例

02

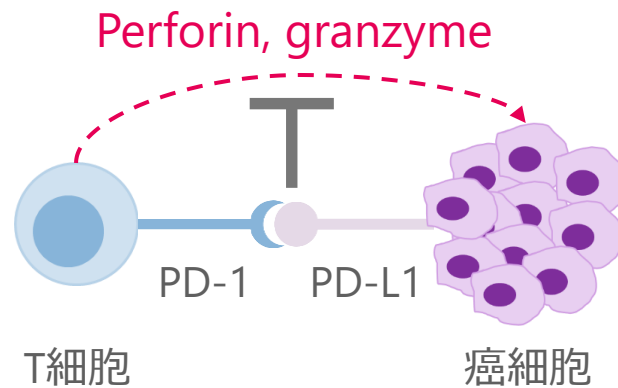
T cell engager (TCE) 概論

- 癌免疫療法とTCE
- TCEにおけるtoxicityの発現
- TCEにおけるtoxicityのコントロール
- 固形癌におけるTCE開発

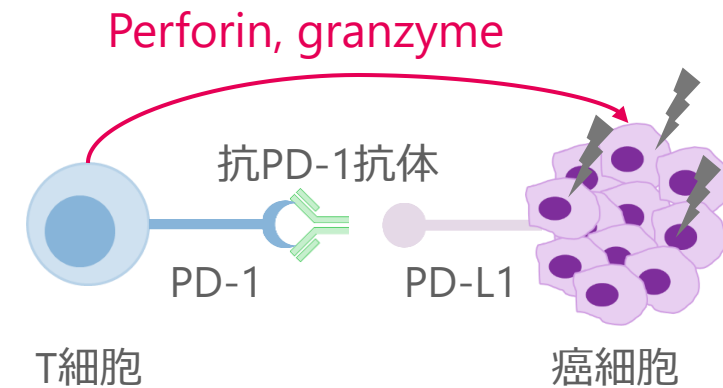
チェックポイント阻害剤による癌免疫療法（抗PD-1抗体）



癌抗原を認識して活性化したT細胞（細胞障害性T細胞）が、がん細胞を攻撃する。



癌細胞は、免疫の調整機構である免疫チェックポイントを利用し、PD-L1抗原をPD-1受容体に結合させることでT細胞からの攻撃を逃れようとする。



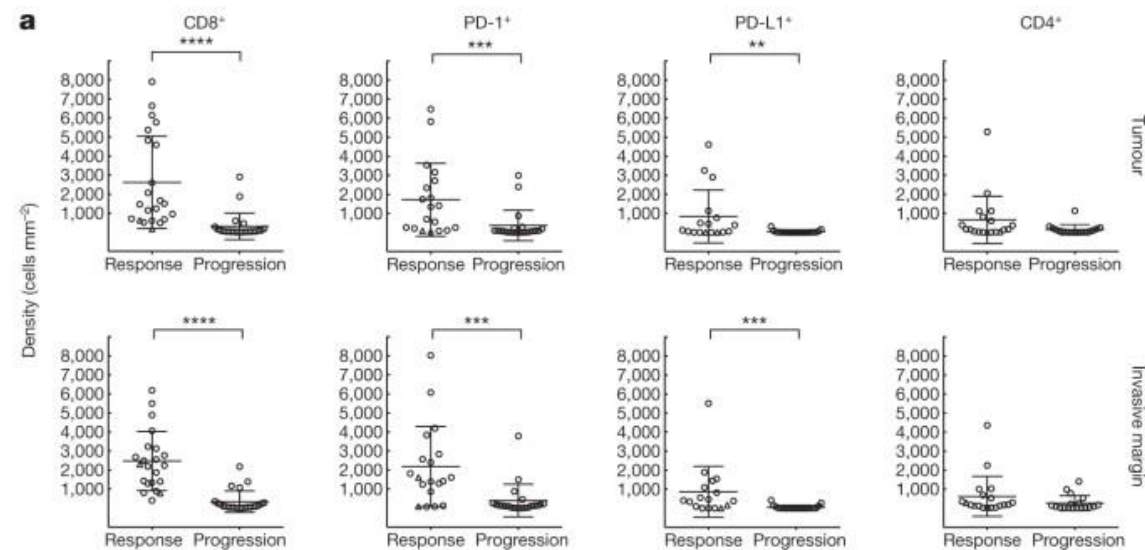
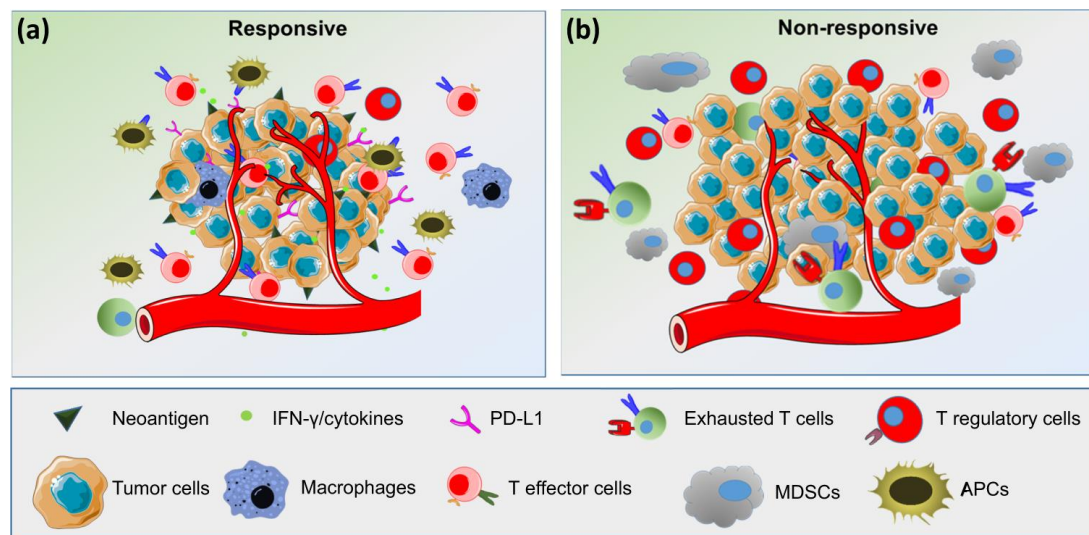
抗PD-1抗体がPD-1に結合することで、PD-L1が結合できなくなり、T細胞のブレーキが解除される。

チェックポイント阻害剤の有効性は腫瘍微小環境の影響を受ける

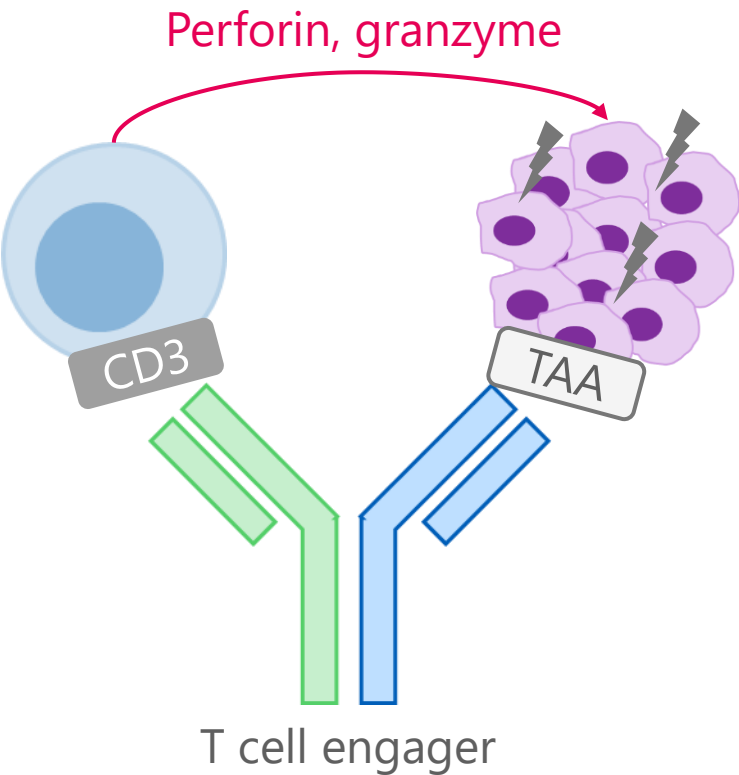
- 同じ癌腫・同じステージの患者を対象にしたとしても腫瘍微小環境によってチェックポイント阻害剤の有効性が異なる
- ➡ チェックポイント阻害剤以外の癌免疫療法も必要

効果を発揮するためには腫瘍微小環境内
へのT細胞の浸潤が必要

Pembrolizumab奏功群では腫瘍内の細胞
障害性T細胞の密度が高い



T cell engagerはT細胞とがん細胞の距離を近づけてがん細胞を攻撃する



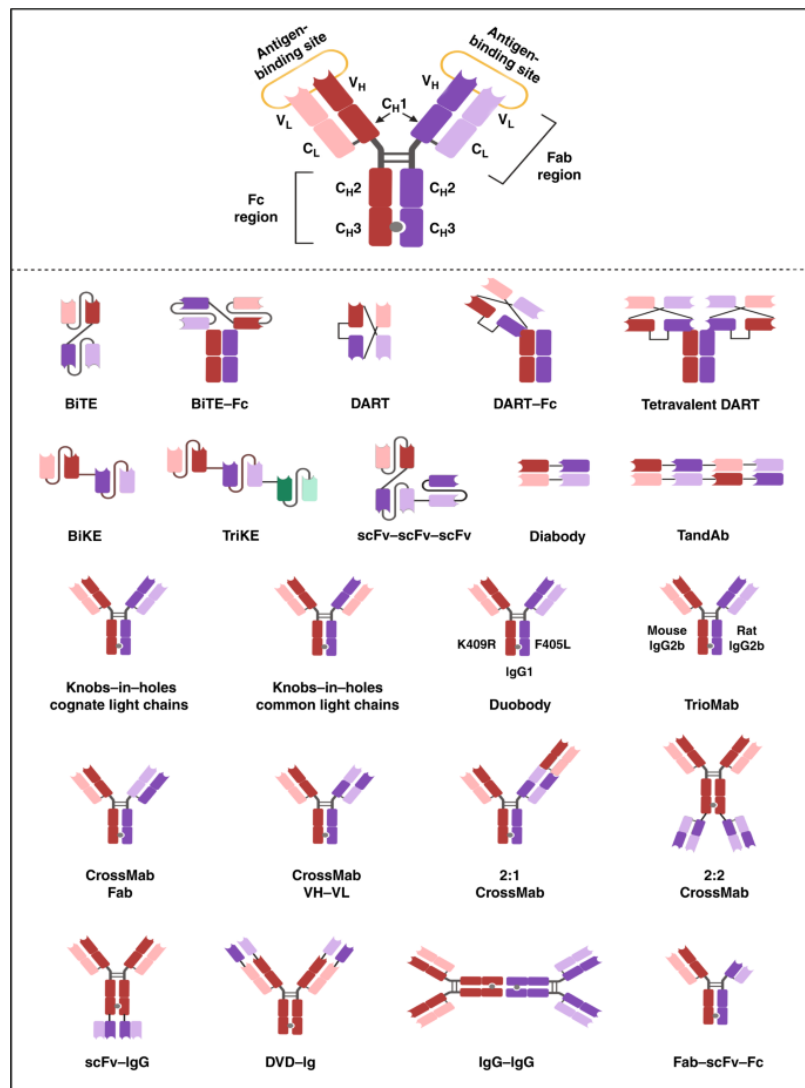
承認済みのT cell engager

TAA	薬剤名	適用
CD19	Blinatumomab	B-ALL
CD20	Mosunetuzumab	FL
	Glofitamab, epcoritamab	DLBCL
BCMA	Teclistamab, elranatamab	MM
GPRC5D	Talquetamab	MM
gp100	Tebentafusp	Metastatic uveal melanoma
DLL3	Tarlatamab	SCLC

※血液癌は2024年の論文情報に基づく

- TAA: tumor-associated antigen
- B-ALL: B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia（前駆B細胞急性リンパ性白血病）
- FL: follicular lymphoma
- DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma
- MM: multiple myeloma
- SCLC: small cell lung cancer

様々な構造のT cell engagerが開発されている



なぜ様々な構造が開発されているのか？

- Neonatal Fc receptor (FcRn) と結合することによる off target toxicity を避けるため
- 腫瘍に対する結合特異性を強めることにより, on target/off tumor toxicity を抑制して有効性を高めるため
- より望ましい薬物動態特性を得るため
...e.t.c.

Contents

01

Oncology領域の医薬品開発

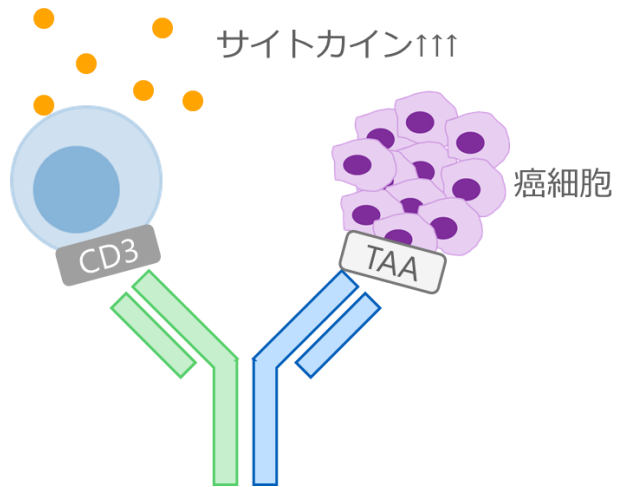
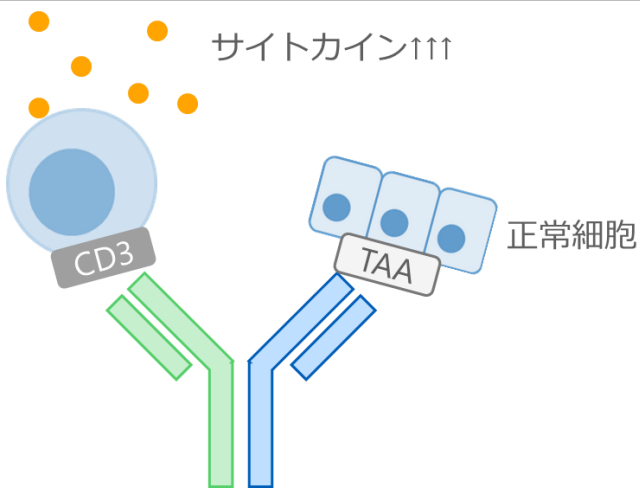
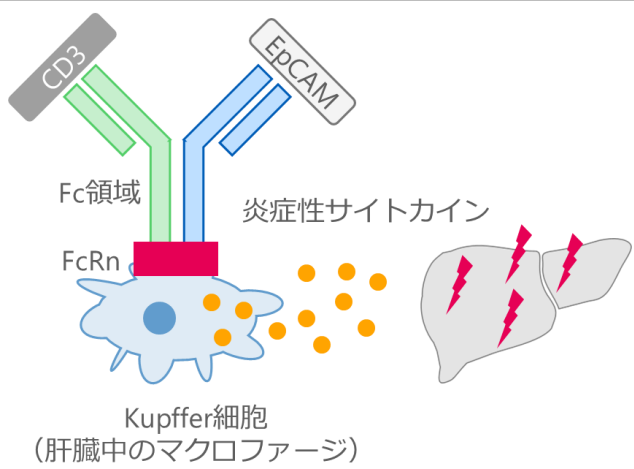
- Oncology領域の医薬品開発の基本
- Project optimus
- M&Sの活用事例

02

T cell engager (TCE) 概論

- 癌免疫療法とTCE
- TCEにおけるtoxicityの発現
- TCEにおけるtoxicityのコントロール
- 固形癌におけるTCE開発

用語解説: on/off target toxicity, on/off tumor toxicity

	On target toxicity	Off target toxicity
On tumor toxicity	 <p>サイトカイン↑↑↑</p> <p>癌細胞</p> <p>CD3</p> <p>TAA</p>	
Off tumor toxicity	 <p>サイトカイン↑↑↑</p> <p>正常細胞</p> <p>CD3</p> <p>TAA</p>	 <p>CD3</p> <p>EpCAM</p> <p>Fc領域</p> <p>FcRn</p> <p>炎症性サイトカイン</p> <p>Kupffer細胞 (肝臓中のマクロファージ)</p>

TCEの主なon target toxicityはcytokine release syndrome (CRS)

Grade 1

- 全身症状の有無は問わない発熱.

Grade 2

- 輸液に反応する低血圧
- <40%の酸素投与に反応する低酸素症

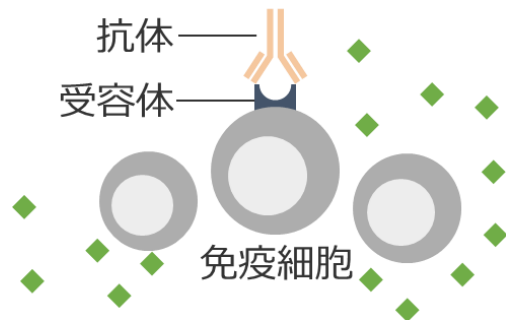
Grade 3

- 昇圧剤単剤で管理できる低血圧
- ≥40%の酸素投与を要する低酸素症

Grade 4

- 生命を脅かす
- 緊急処置を要する

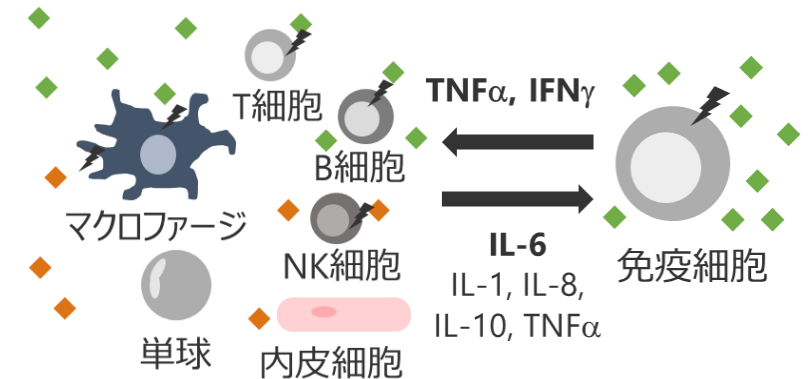
標的と周囲の免疫細胞からTNF α やIFN γ が放出



TNF- α やIFN γ による刺激でマクロファージや単球などからIL-6やIL-1が放出



各サイトカインの刺激によりさらにサイトカイン放出



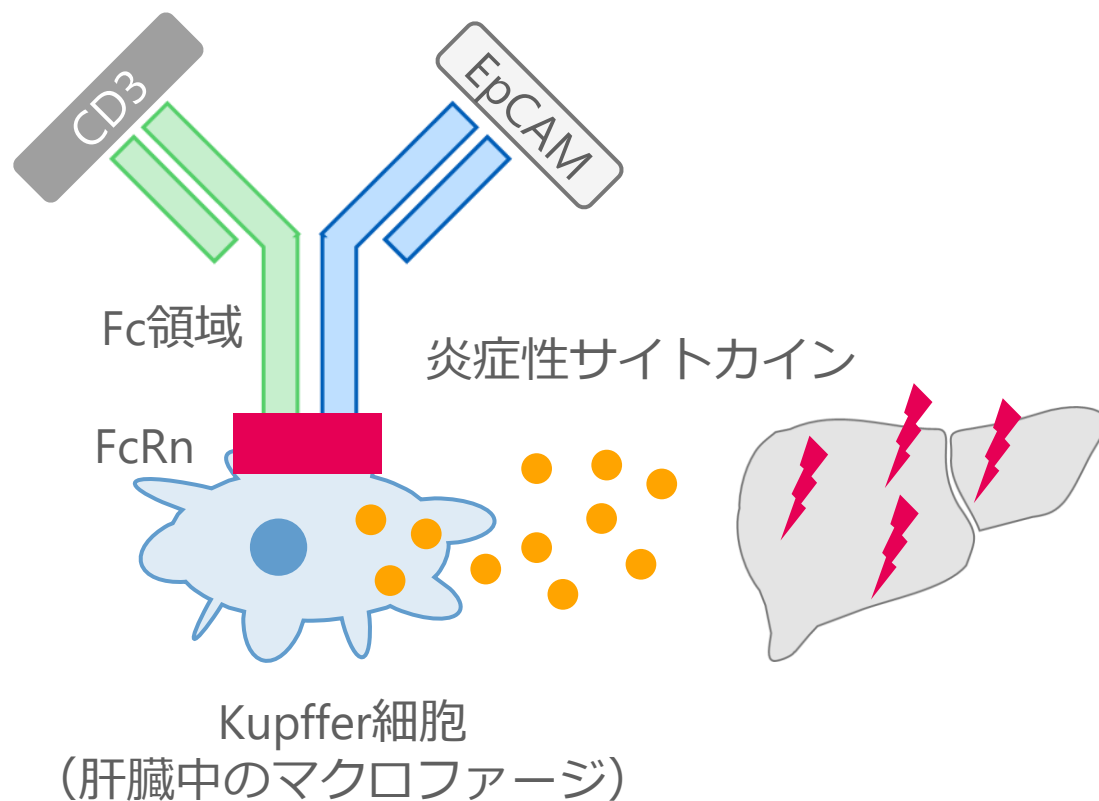
血液癌のTCEではImmune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) の発現も認められている

薬剤名	ICANSもしくは Grade 1-4の神経毒性発現率
Teclistamab	3.0%
Talquetamab	10.7%
Elranatamab	0%
Linvoseltamab	5.6%
ABBV-383	1.6%
Alnuctamab	3.0%
Forimtamig	9.8%
Cevostamab	13.1%

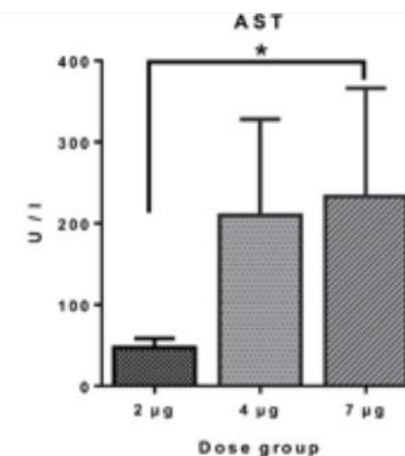
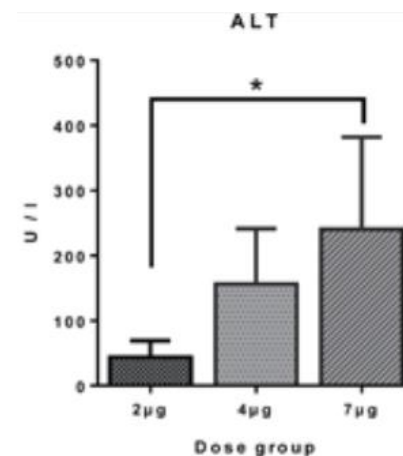
Grade	症状
1	反応の遅れ, 見当識障害, 軽度の注意力低下, 筆記能力の障害
2	表出性失語, 筆記能力の障害, 錯誤, 言語保持
3	重度の全般性失語, 過度の眠気, 臨床的発作・脳波状の発作, 神経画像検査で浮腫が認められる
4	覚醒不能, 昏迷・昏睡状態

※CTCAE gradeではなく, ICE scoreによる分類

Catumaxomab¹: off target toxicityで発現する肝毒性が発現 → 開発中止



- EpCAM陽性癌を対象にPhase Iを実施したところ肝毒性が発現
- 肝臓の免疫染色の結果からFc領域が肝臓中のKupffer細胞に結合することにより、炎症性サイトカインが放出され、免疫依存性の肝毒性が発現したと考えられる



¹Catumaxomabは悪性腹水に対して2009年に承認されていたが、2017年にcommercial reasonで承認取り下げとなっている

Contents

01

Oncology領域の医薬品開発

- Oncology領域の医薬品開発の基本
- Project optimus
- M&Sの活用事例

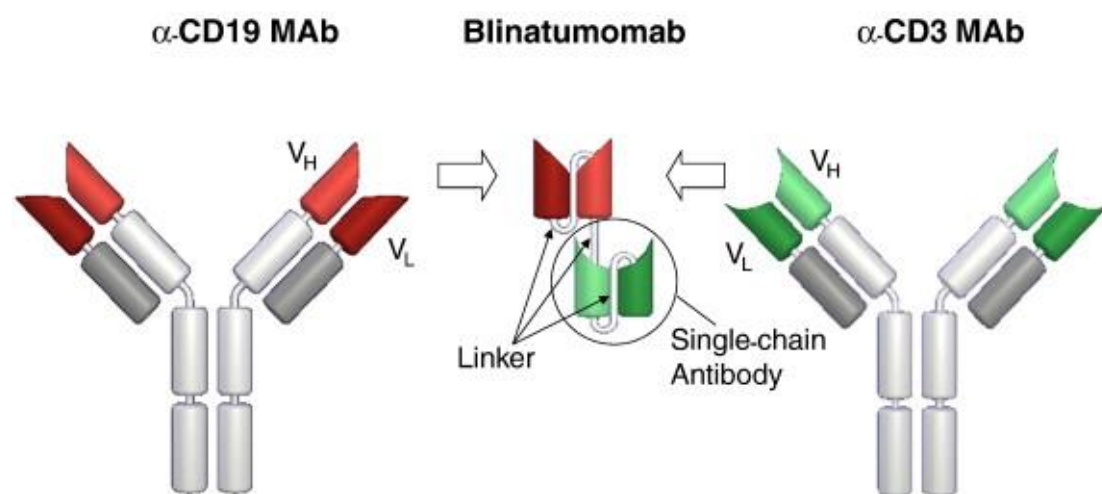
02

T cell engager (TCE) 概論

- 癌免疫療法とTCE
- TCEにおけるtoxicityの発現
- TCEにおけるtoxicityのコントロール
- 固形癌におけるTCE開発

FcRnに結合することによる毒性を回避したい → BiTE®

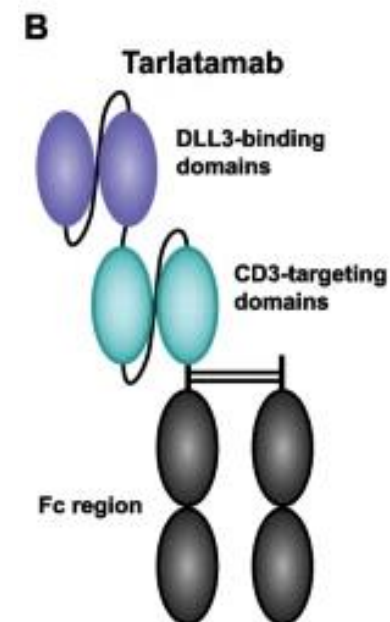
Blinatumomab Fc部分を持たなければFcRnと結合しない



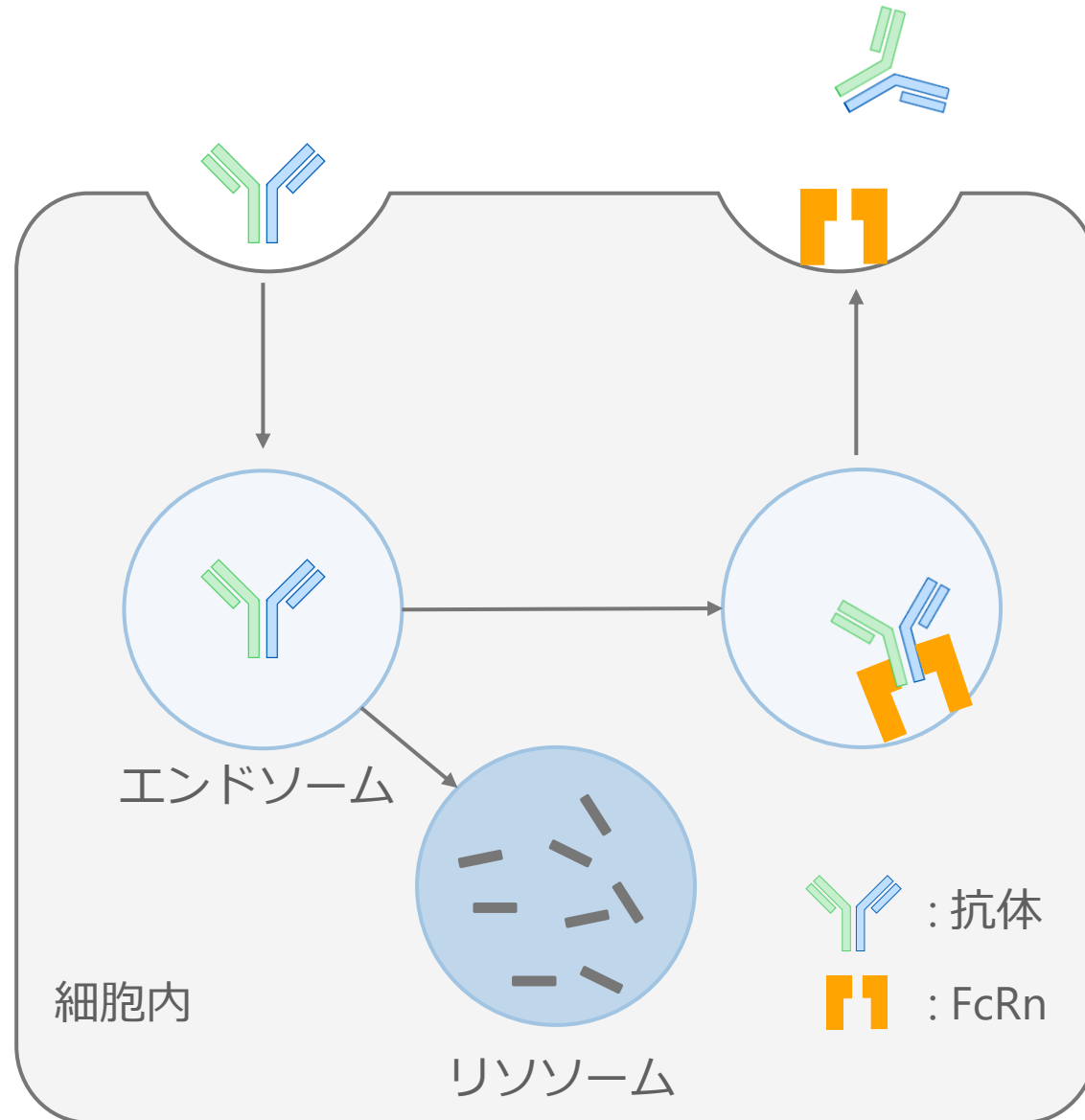
問題: Fc領域は抗体の消失半減期を延長させる方向に機能しているため, 半減期が短くなる。

Blinatumomabの半減期 ≤ 2 hour

Tarlatamab 機能をなくしたFc領域を追加して 半減期を延長



FcRnと抗体の消失



- 抗体は、低分子の薬剤とは異なり肝臓や腎臓から体外へ排出されるのではなく、
 - (1) 内皮細胞内へ取り込まれて分解される
 - (2) 標的分子へ結合することで細胞内に取り込みや免疫細胞による貪食等が起こり消失する
- 細胞内へ取り込まれた抗体はFcRnに結合すると分解されずに血中へと戻ってくる

CRSを抑制しつつTCEの投与量を上げる方法

基本的な考え方

サイトカインが過剰に産生されすぎないようにコントロールする。

コンセプト	具体的な手法	リミテーション
サイトカインの産生・シグナル伝達を抑制する薬剤を予防的に投与もしくはは並行して投与する。	ステロイド投与 Tocilizumab投与	<ul style="list-style-type: none">ステロイド投与は、TCEの効果を減弱させる可能性が報告されているTocilizumabは、IL-6以外のサイトカインの影響は止められない
Cmaxを下げることで、急激にサイトカインが産生されるのを回避する。	皮下投与	<ul style="list-style-type: none">重度なCRSは静脈内投与と比較して発現が低くなる傾向が認められているが、曝露量を合わせたの評価が不十分
初回投与時に急激にサイトカイン濃度が上がりCRSが発現するのを回避する。	Step-up dosing, fractionated dosing	<ul style="list-style-type: none">何ステップでtarget doseに到達させるのか、適切なdoseの組み合わせ、投与間隔はどのパターンか、膨大な選択肢の中からベストを探索する必要がある

[Geraud A et al. Eur J Cancer \(2024\);205::114075.](#)
[Kauer J et al. J Immunother Cancer \(2020\);8\(1\):e000621.](#)
[Radtke KK et al. Clin Cancer Res \(2025\);31\(2\):245-257.](#)

CRSを抑制しつつTCEの投与量を上げる方法

基本的な考え方

サイトカインが過剰に産生されすぎないようにコントロールする。

コンセプト	具体的な手法	リミテーション
サイトカインの産生・シグナル伝達を抑制する薬剤を予防的に投与もしくは 演習で扱います する。	ステロイド投与 Tocilizumab投与	<ul style="list-style-type: none">ステロイド投与は、TCEの効果を減弱させる可能性が報告されているTocilizumabは、IL-6以外のサイトカインの影響は止められない
Cmaxを下げることで、急激にサイトカインが産生されるのを回避する。	皮下投与	<ul style="list-style-type: none">重度なCRSは静脈内投与と比較して発現が低くなる傾向が認められているが、曝露量を合わせたの評価が不十分
初回投与時に急激にサイトカイン濃度が上がりCRSが発現するのを回避する。	Step-up dosing, fractionated dosing	<ul style="list-style-type: none">何ステップでtarget doseに到達させるのか、適切なdoseの組み合わせ、投与間隔はどのパターンか、膨大な選択肢の中からベストを探索する必要がある

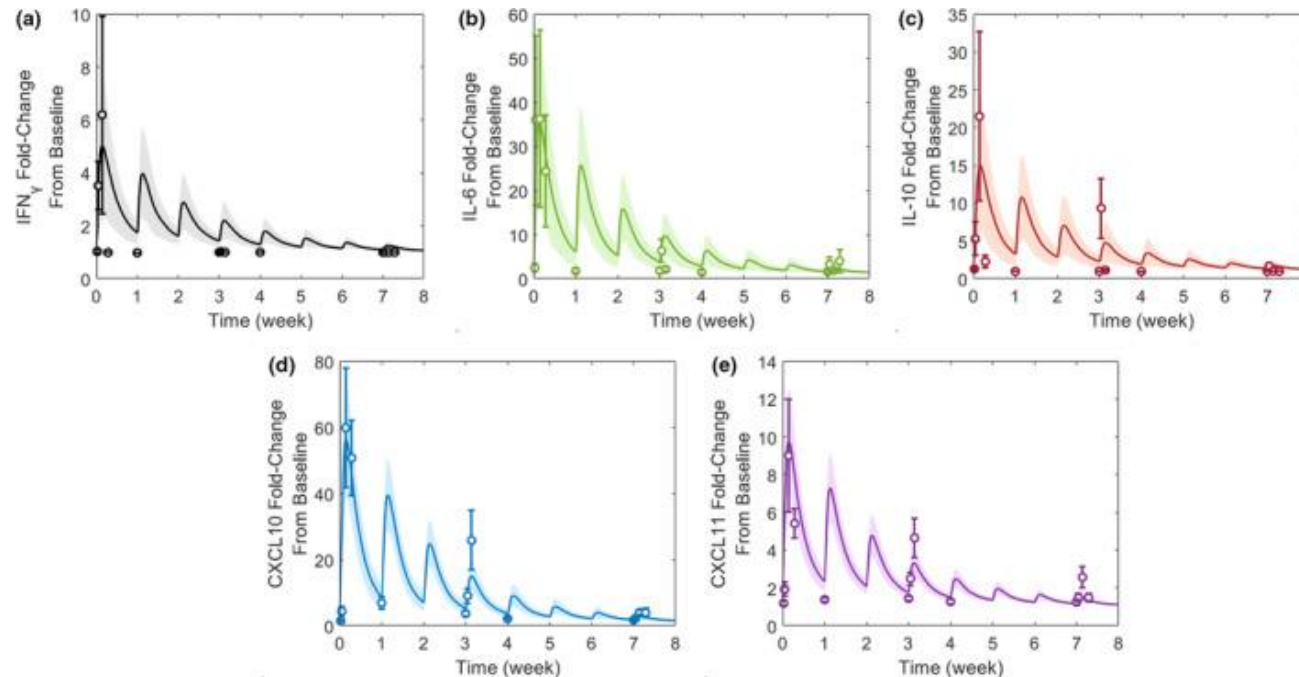
[Geraud A et al. Eur J Cancer \(2024\);205::114075.](#)
[Kauer J et al. J Immunother Cancer \(2020\);8\(1\):e000621.](#)
[Radtke KK et al. Clin Cancer Res \(2025\);31\(2\):245-257.](#)

同じ用量を投与した場合でもサイトカイン上昇は初回がピークで続く投与では減衰する ➡ step-up dosingの提案に繋がる

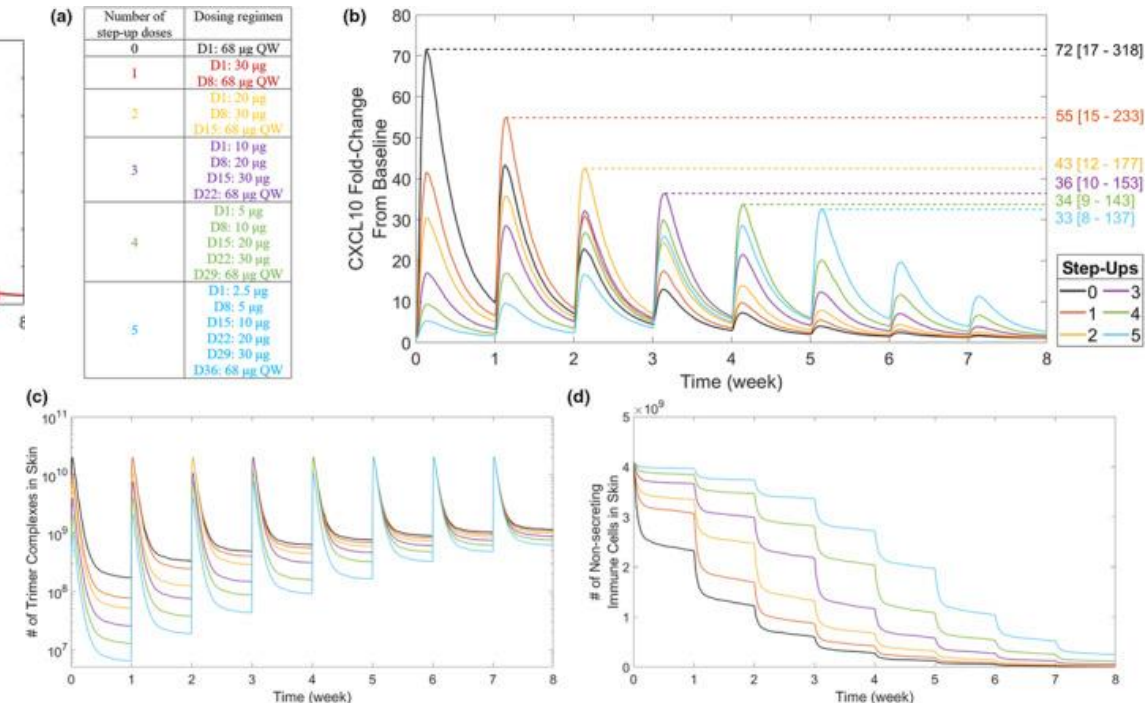
Step-up dosing: 標的用量 (target dose) よりも低い用量 (priming dose) で投与を開始し, stepを刻んで target doseに向けて用量を上げていく投与方法。

Primingが1回の場合1 step-up, 2回の場合 (e.g. 0.1 -> 3 -> 10 mg) は2 step-upと表現される。

Tebentafuspのflat dosingにおけるサイトカインの変化



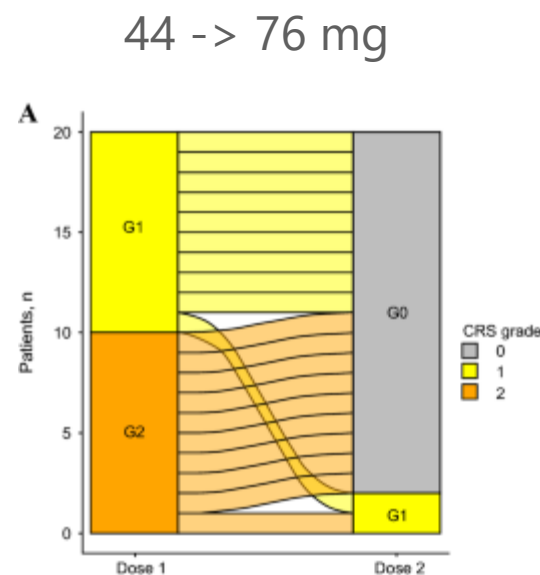
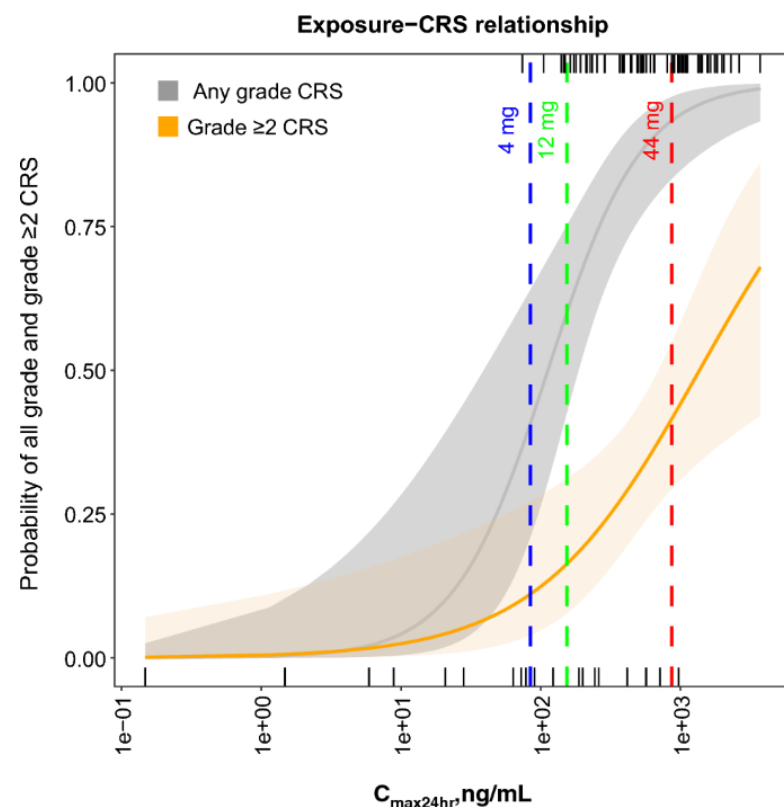
Tebentafuspのstep-up dosing実施時の
サイトカイン変動の予測



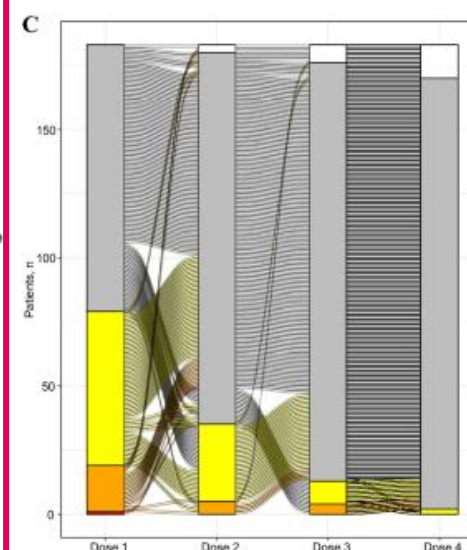
ErlanatamabにおけるCmaxとCRSの関係およびstep-up dosingの効果

- 初回投与時のCRS発現とerlanatamabのCmaxの間に相関が認められた
- 複数のstep-up dosingレジメンで臨床試験を実施したところ, 12 -> 32 -> 76 mgの2 step-up dosingが最もCRS発現をコントロールできていた

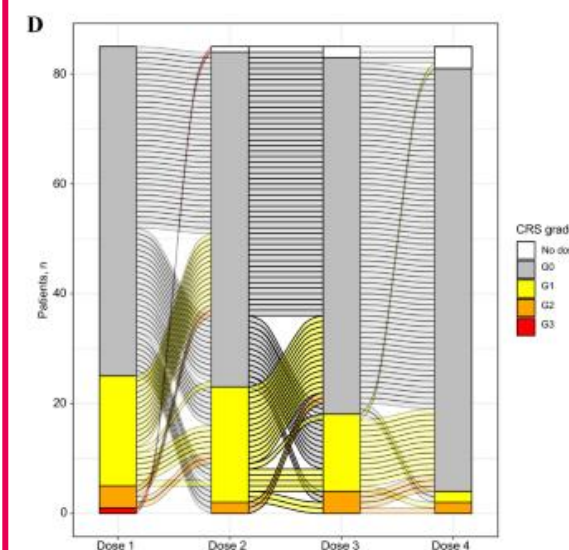
承認用量



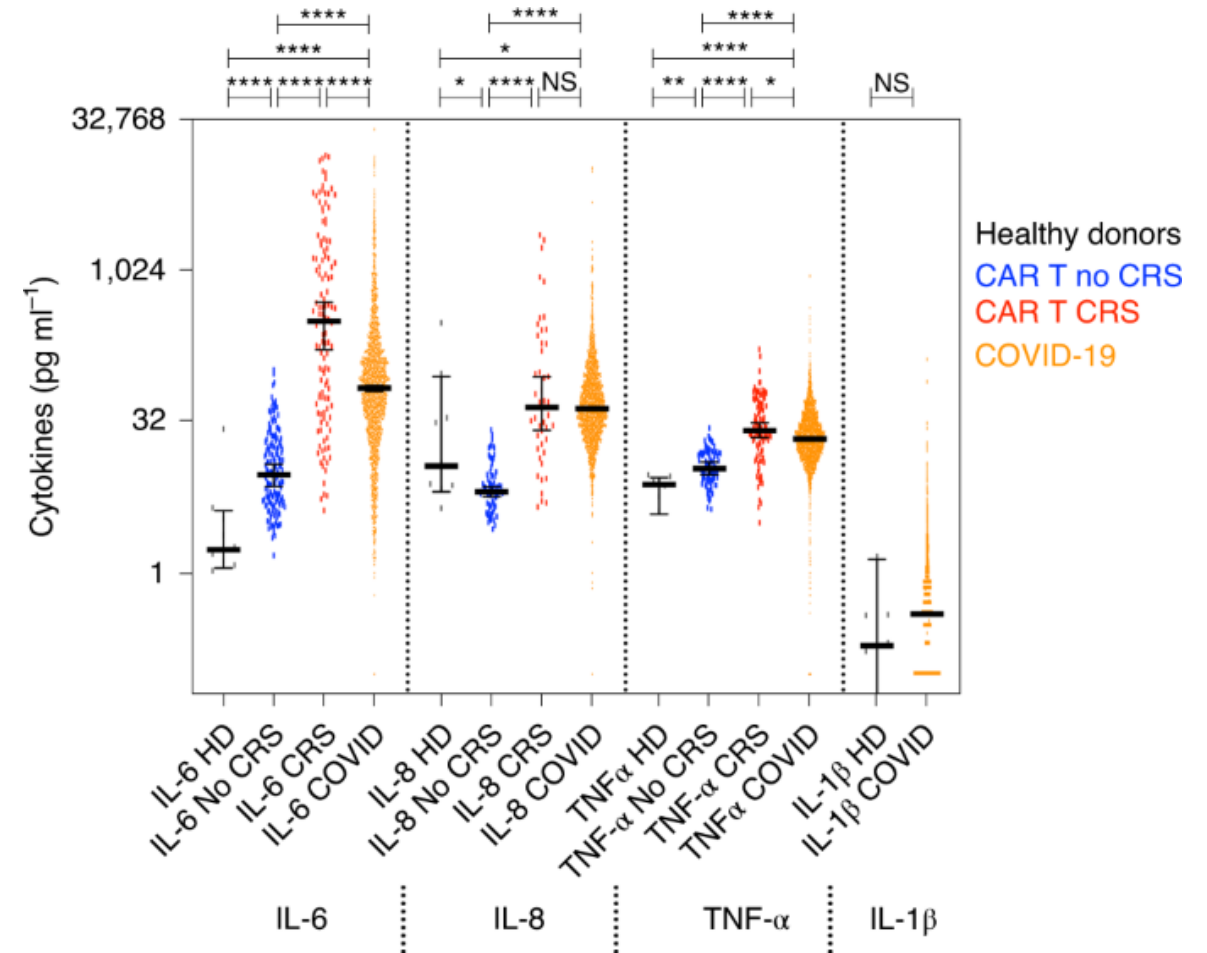
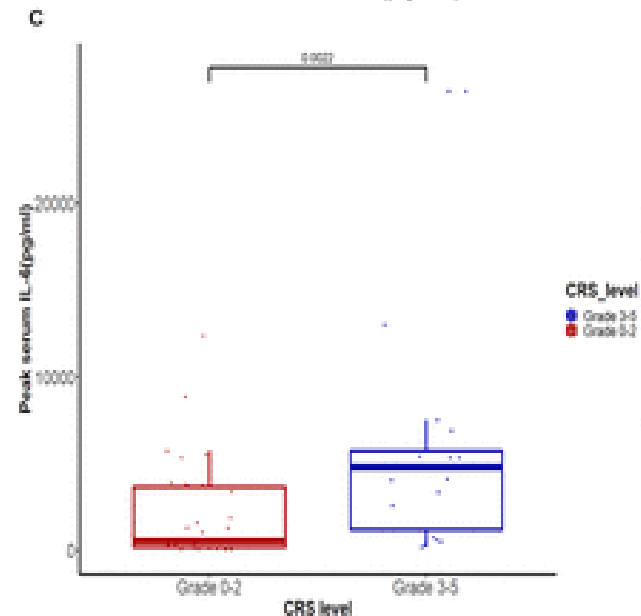
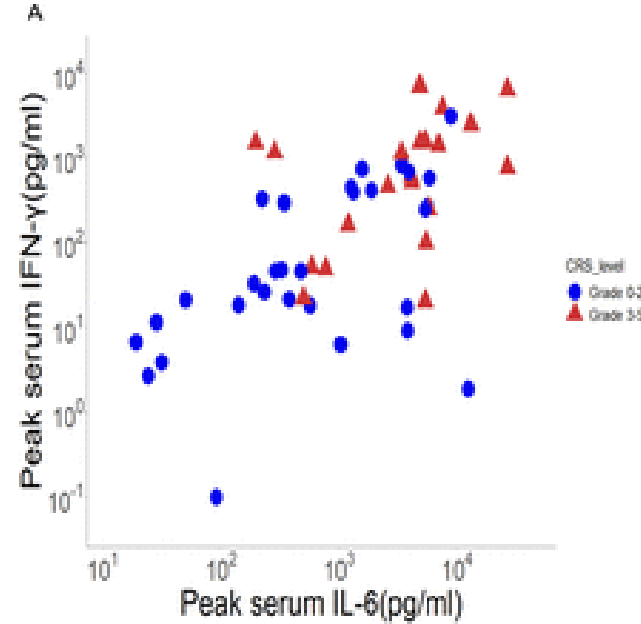
12 -> 32 -> 76 mg



4 -> 20 -> 76 mg



CAR T細胞治療においてはIL-6が高い被験者でCRSの発現率や重度のCRSの発現率が高い



[Song F et al. J Immunother Cancer. \(2023\);11\(2\):e005701.](#)

[Valle DMD et al. Nat Med. \(2020\);26\(10\):1636-1643.](#)

Contents

01

Oncology領域の医薬品開発

- Oncology領域の医薬品開発の基本
- Project optimus
- M&Sの活用事例

02

T cell engager (TCE) 概論

- 癌免疫療法とTCE
- TCEにおけるtoxicityの発現
- TCEにおけるtoxicityのコントロール
- 固形癌におけるTCE開発

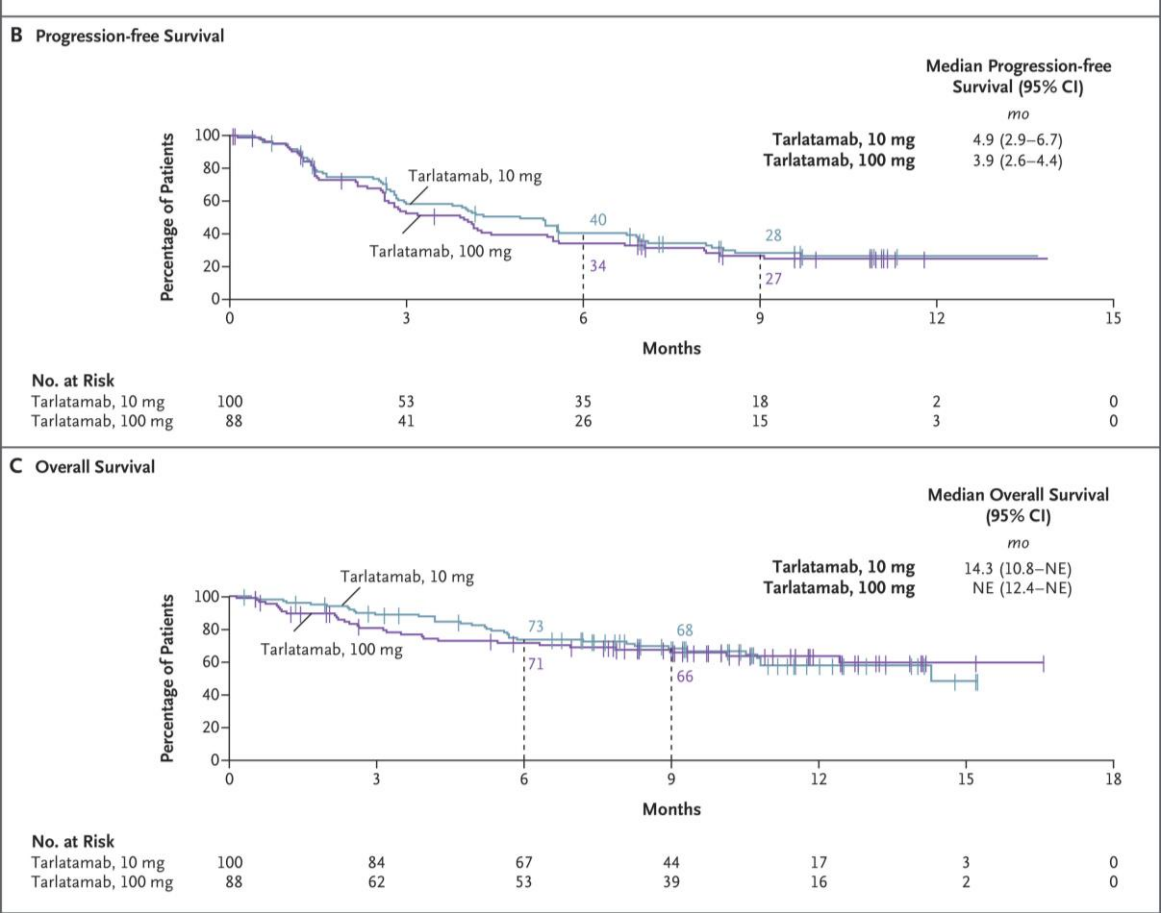
固形癌（演習のシナリオ）において承認されているTCEは2つしかない（2025年7月）

	Tebentafusp	Tarlatamab
適応	HLA-A*02:01陽性の切除不能もしくは転移性のぶどう膜黒色腫	白金系化学療法中もしくは後に病勢進行した進展型小細胞肺癌
標的抗原	CD3/gp100	CD3/DLL3
用法用量	静脈内投与 Day 1: 20 mg Day 8: 68 mg Day 15以降は68 mgを週に1回	静脈内投与 Day 1: 1 mg Day 8: 10 mg Day 15: 10 mg Day 21以降は10 mgを2週間に1回
CRS発現率	All grade: 89% Grade 2以上: 77%	All grade: 55% Grade 2以上: 19%
CRS発現に対する説明因子	CRSが発現していない患者では，CavgおよびCmaxが低い傾向が認められた。	Grade 1および2のCRS発現と曝露量との間にわずかに傾向が認められたものの，step-up dosingと交絡。

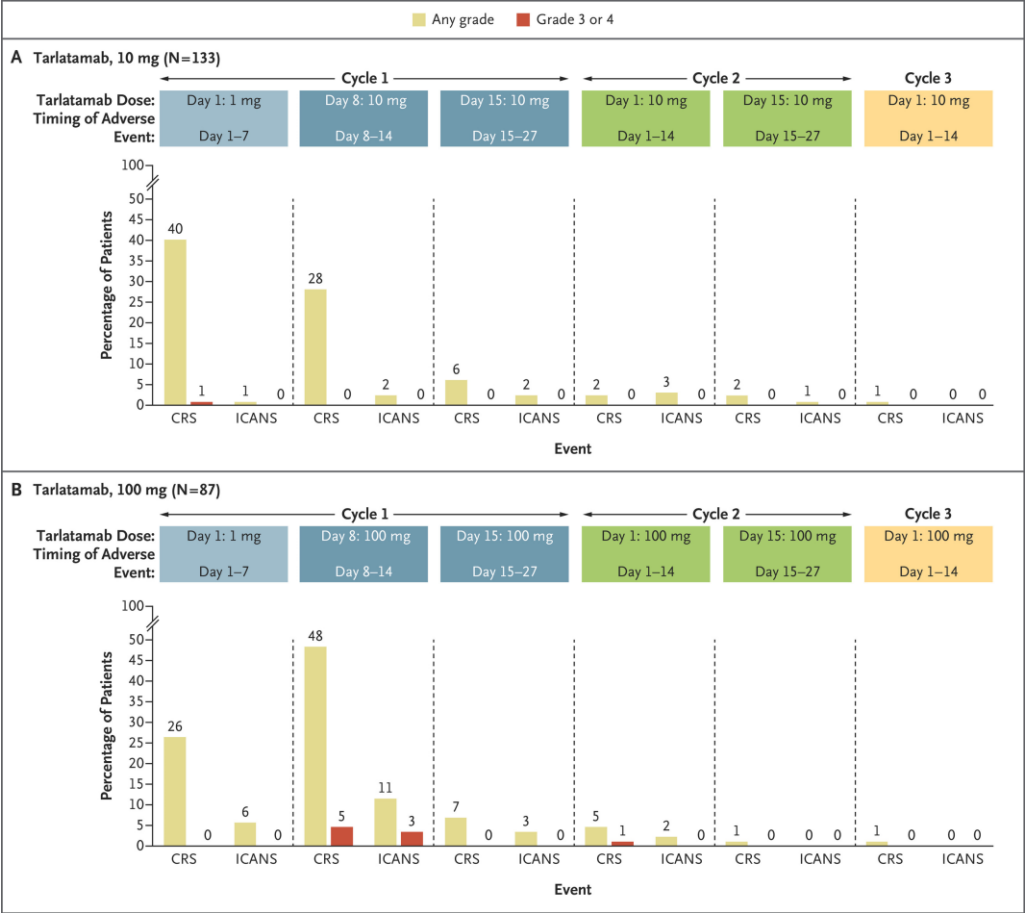
[KIMMTRAK® \(tebentafusp-tebn\) injection, 添付文書](#)
[IMDELLTRATM \(tarlatamab-dlle\) for injection, 添付文書](#)
[Radtke KK et al. Clin Cancer Res. \(2025\);31\(2\):245-257.](#)

TarlatamabはPhase IIにおいて10 mgと100 mgの2週間に1回投与の2つの用量を評価し10 mgが承認用量となった

10 mg投与群で目標の有効性を達成かつ
100 mg群と有意な差はなかった



CRSの発現は100 mg投与群で発現率が
高く重度のCRS発現が認められた



なぜ固形癌で承認済みのTCEが少ないのか？ 開発が難しい原因は？

適切な癌特異的抗原の選択

Off tumor toxicityを回避し有効性を得るために癌特異的に発現する抗原を選択する必要がある。癌で発現が高いタンパクは多いが，癌以外の細胞でほぼ発現していないタンパクを見つけるのが難しい。

適切なTCEの設計

様々なデザインのTCEが開発されていることから分かる通り，十分な有効性と忍容性のTCEを開発するには，TCEそのもののデザインや癌抗原・CD3へのaffinityが適切である必要がある。

適切な標的癌腫・患者集団の選択

癌抗原の発現量と腫瘍微小環境を加味して，開発するのに適切な標的癌腫・患者集団を絞り込む必要がある。

適切な用法用量の設計

Step-up dosingをはじめとして，考慮すべき用法用量のパターンが多く，臨床試験で評価すべき用法用量を絞り込み，最適なレジメンを見つけるのが大変。

なぜ固形癌で承認済みのTCEが少ないのか？開発が難しい原因は？

適切な癌特異的抗原の選択

Off tumor toxicityを回避し有効性を得るために癌特異的に発現する抗原を選択する必要がある。癌で発現が高いタンパクは多いが、癌以外の細胞でほぼ発現していないタンパクを見つけるのが難しい。

適切なTCEの設計

様々なデザインのTCEが開発されていることから分かる通り、十分な有効性と忍容性のTCEを開発するには、TCEそのもののデザインや癌抗原・CD3へのaffinityが適切である必要がある。

適切な標的癌腫・患者集団の選択

今回の演習はここにフォーカス 味して、開発するのに適切な標的癌腫・患者集団を絞り込む必要がある。

適切な用法用量の設計

Step-up dosingをはじめとして、考慮すべき用法用量のパターンが多く、臨床試験で評価すべき用法用量を絞り込み、最適なレジメンを見つけるのが大変。

資料内の略語一覧

略記	用語
TCE	T cell engager
PKPD model	
ER	Exposure-response
popPKPD model	Population pharmacokinetic pharmacodynamic model
MTD	Maximum tolerated dose
DLT	Dose limiting toxicity
RP2D	Recommended phase II dose
mPBPK model	Minimal physiologically-based pharmacokinetic model
CRS	Cytokine release syndrome
TAA	tumor-associated antigen
B-ALL	B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia
FL	Follicular lymphoma
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
MM	Multiple myeloma
SCLC	Small cell lung cancer
FcRn	Neonatal Fc receptor