抗体医薬の創薬から承認まで

坂中 千恵†

Antibody Therapeutics: Bench to Bedside

Chie Sakanaka†

*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA); 3-3-2 Kasumigaseki,
Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013, Japan.*

(Received October 22, 2016)

Monoclonal antibodies have been considered promising therapeutic entities due to their highly specific binding to antigens. For oncology in particular, the tumor specific binding of an antibody, without affecting normal tissue, is considered an ideal cancer therapy. Although the proposed mechanism of action of antibody therapeutics varies by targets and indications, antibody-dependent cytotoxicity (ADCC), complement-dependent cytotoxicity (CDC), ligand neutralization and inhibition of the signaling pathway are commonly used. Recent advances in genomic information, genetic engineering, and transgenic technology have greatly accelerated drug development processes. It is also possible to add new functions to antibody molecules through molecular engineering. For example, antibody-drug conjugates (ADC), which combine a monoclonal antibody and a small-molecule cytotoxic drug, have been successfully used for cancer treatment. It has been more than 20 years since the first therapeutic antibody was approved in Japan, and there are now more than 30 antibodies on the market, with many new molecules under development. Despite some drawbacks and challenges, antibody therapeutics hold great promise as we advance our knowledge and technologies in the coming years.

Key words——monoclonal antibody; antibody therapeutics; drug development; regulatory approval

はじめに

抗体医薬は、抗原に対する親和性の強さと特異性の高さという抗体分子の持つ特徴から、分子標的薬の1つとしての可能性が注目され、様々な疾患に対して開発が進んでいる。特に腫瘍細胞特異的な作用への期待から、抗がん剤としての開発が多い。さらに、ゲノム情報の充実、遺伝子工学、遺伝子改変動物作製技術などの科学技術の革新的な進歩が、適切な標的分子の探索、抗体のヒト化、高機能性抗体分子の作製、ハイスループットのスクリーニングなど、医薬品開発のあらゆるステージでのスピードアップを支えている。また、こうした技術的な進歩により、抗原の中和、結合分子の機能阻害、抗体依

存性細胞傷害作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; ADCC) や補体依存性細胞傷害作用 (complement-dependent cytotoxicity; CDC) といった抗体本来の有する機能に加えて、新たな作用機序を抗体医薬に持たせることも可能になってきた。抗体に細胞傷害性のある低分子化合物を結合させた、抗体薬物複合体 (antibody drug conjugates; ADC) はその一例である。わが国で最初の抗体医薬が承認されてから20年以上がたち、現在30品目近い抗体医薬品が承認されている。開発中の薬剤も多数あり、抗体技術の進歩と相まって、抗体医薬品の臨床使用が増えていくと思われる。

抗体医薬の特徴

抗体医薬の特徴として、まず抗体分子そのものがある。抗原分子への高い結合性と特異性が挙げられる。抗体は、生体内に自然に存在する分子であり、その本来の機能を利用したり、あるいは分子改変技術を用いて新たな機能を付け加えたりすることが可能である。また抗体医薬品の標的分子としては、受容体などの細胞膜表面タンパクのほかに、リ

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (〒100-0013 東京都千代田区霞が関 3-3-2)

現所属: †東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター (〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1)

e-mail: sakanaka-chie@umin.org

本総説は、日本薬学会第136年会シンポジウム S18 で発表した内容を中心に記述したものである。

ガンド、ウイルス抗原、細菌性抗原、薬物など多様であり、作用機序も、ADCC、CDC、抗原中和作用、シグナル伝達阻害作用など様々で対象疾患も多岐にわたる。さらに分子改変により、Fab 断片や、ADC、多重特異性抗体の作製なども可能であり、臨床応用範囲の拡大が期待される。

既承認の抗体医薬

現在（2016 年 3 月時点）、日米欧で 48 の治療用抗体が承認、販売されており、その内訳は、日本 32、欧州 43、米国 45 となっている。48 抗体のうち、25 品目が抗悪性腫瘍薬であり、次に多いのは免疫関連の疾患となっている。悪性腫瘍以外の適応としては関節リウマチ、乾癬、多発性硬化症、喘息、全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus; SLE）、骨病変、加齢黄斑変性、RS ウイルス感染、炭疽、高コレステロール血症などがある。

日米欧で既承認の抗体医薬をまとめた表を示す（Table 1）。

抗体医薬の標的

抗体医薬の開発において、標的の選択は非常に重要なポイントであり、標的の機能、各組織や対象疾患での発現状況などの情報が有用となる。抗体医薬は細胞内の分子を標的にすることは困難なため、受容体、リガンドなどの細胞膜表面上のタンパクが主な標的となっている。また、血中のリガンド（TNF、IL-6、VEGF など）や、細菌抗原（炭疽菌）も標的となり得る。生物分子以外も抗体の抗原となるため、例えば抗凝固薬である dabigatran に対する抗体は、速やかに dabigatran の抗凝固作用を中和し止血機能を回復できる中和剤（いわゆる解毒剤）として用いられている。

疾患の発症や進行に重要な分子やシグナル経路に対しては、同一分子を標的とする抗体（CD20、PD1、EGFR など）や、同一シグナル経路の異なる分子を標的とした抗体（VEGF と VEGFR、PD-1 と PD-L1 など）が作製されている。同じ標的、同じシグナル経路に対する抗体であっても、アミノ酸配列が異なり生物学的特性は異なるため、同一の作用が得られるとは限らない。

抗体医薬の作用機序

上述したように抗体医薬は様々な標的分子に結合し、作用機序も多様であるが、大きくは、抗体本来

の作用を用いた機序と、分子改変などによる新規の機序に分けられる。抗体本来の作用を用いた機序には、抗体分子の補体や Fc 受容体への結合による ADCC 及び CDC という細胞傷害活性がある。この作用機序は多くの抗腫瘍抗体薬で用いられている。また、抗原に対する高い親和性により、標的分子とその結合パートナー分子の結合阻害や標的分子の中和作用を介して、細胞内シグナル伝達を阻害し生体機能の調節や抑制を起こすことが可能である。細胞増殖因子受容体（VEGFR、EGFR など）に対する抗体やリガンドに対する中和抗体などが含まれる。また、抗体分子の改変により、作用の増強や新規機序の作用を付加する試みも進んでいる。例えば抗体分子に結合している糖鎖を改変することにより、ADCC 作用を増強した抗体 mogamulizumab が作製されている。また近年、HER2 に対する抗体に細胞傷害性薬剤を結合させた ADC、trastuzumab emtansine が、同じ標的に対する既存の抗体（trastuzumab）に耐性となった症例にも有効性を示して注目され、今後も開発が進む分野と考えられる。

抗体のフォーマット

抗体のフォーマットもテクノロジーの進歩により変化してきている。過去にはマウスモノクローナル抗体も臨床使用されており、ヒトでの異種タンパクに対する免疫反応による有害事象が問題であったが、その後マウス抗体とヒト抗体のハイブリッドであるマウス／ヒトのキメラ抗体が主流となった。ただしキメラ抗体にも、一部マウス抗体のアミノ酸配列が含まれているため、異種反応の懸念があり、最近ではヒト化抗体、さらにファージディスプレイを用いたヒト型抗体やトランスジェニックマウスによるヒト型抗体が主流となってきている（Tables 1 and 2）。抗体のサブクラスについては、補体結合性や Fc 受容体親和性の高い IgG1 が主流ではあるが、そうした機能を持たないことが利点となり得る IgG2 や IgG4 抗体も使われている。¹⁾ また、IgG4 抗体は、Fab のアーム交換が起こることによる抗原特異性の変化が懸念されていたが、S228P 変異を導入することにより、分子が安定化しアーム交換が阻害されることが示され、²⁾ 多くの IgG4 抗体で S228P 変異が用いられている。

抗体医薬の安全性

抗体医薬は、抗原特異性が高いため、標的以外へ

Table 1. Approved Antibody Therapeutics (As of March 2016)

Brand name (INN)	Approval year (*: withdrawn)			Target	Format	Indication
	US	EU	JPN			
MabThera, Rituxan (Rituximab)	1997	1998	2001	CD20	Chimeric IgG1	Cancer
Herceptin (trastuzumab)	1998	2000	2001	HER2	Humanized IgG1	Cancer
Zevalin (ibritumomab tiuxetan)	2002	2004	2008	CD20	Murine IgG1	Cancer
Erbitux (cetuximab)	2004	2004	2008	EGFR	Chimeric IgG1	Cancer
Avastin (bevacizumab)	2004	2005	2007	VEGF	Humanized IgG1	Cancer
Vectibix (panitumumab)	2006	2007	2010	EGFR	Human IgG2	Cancer
Arzerra (ofatumumab)	2009	2010	2013	CD20	Human IgG1	Cancer
Yervoy (ipilimumab)	2011	2011	2015	CTLA-4	Human IgG1	Cancer
Adcetris (brentuximab vedotin)	2011	2012	2014	CD30	Chimeric IgG1	Cancer
Perjeta (pertuzumab)	2012	2013	2013	HER2	Humanized IgG1	Cancer
Kadcyla (ado-trastuzumab emtansine)	2013	2013	2013	HER2	Humanized IgG1	Cancer
Gazyva (obinituzumab)	2013	2014	NA	CD20	Humanized IgG1	Cancer
Cyramza (ramucirumab)	2014	2014	2015	VEGFR2	Human IgG1	Cancer
Opdivo (nivolumab)	2014	2015	2014	PD1	Human IgG4	Cancer
Keytruda (pembrolizumab)	2014	2015	in review	PD1	Humanized IgG4	Cancer
Blincyto (blinatumomab)	2014	2015	NA	CD19, CD3	Murine bispecific tandem scFv	Cancer
Unituxin (dinutuximab)	2015	2015	NA	GD2	Chimeric IgG1	Cancer
Portrazza (necitumumab)	2015	2016	NA	EGFR	Human IgG1	Cancer
Darzalex (daratumumab)	2015	in review	NA	CD38	Human IgG1	Cancer
Empliciti (elotuzumab)	2015	NA	in review	CS1 (SLAMF7)	Humanized IgG1	Cancer
Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin)	2000*	NA	2005	CD33	Humanized IgG4	Cancer
Lemtrada (alemtuzumab)	2001*, 2014	2013	2014	CD52	Humanized IgG1	Cancer
Removab (Catumaxomab)	NA	2009	NA	EPCAM/CD3	Rat/mouse bispecific mAb	Cancer
Poteligeo (mogamulizumab)	NA	NA	2012	CCR4	Humanized IgG1	Cancer
Prolia, Xgeva (denosumab)	2010	2010	2012	RANK-L	Human IgG2	Bone loss, Cancer
Simulect (Basiliximab)	1998	1998	2002	IL-2R	Chimeric IgG1	Autoimmune
Humira (adalimumab)	2002	2003	2008	TNF	Human IgG1	Autoimmune
Xolair (omalizumab)	2003	2005	2009	IgE	Humanized IgG1	Autoimmune
Tysabri (natalizumab)	2004	2006	2014	$\alpha 4\beta 7$ integrin	Humanized IgG4	Autoimmune
Stelara (ustekinumab)	2008	2009	2011	IL-12/23	Human IgG1	Autoimmune
Cimzia (certolizumab pegol)	2008	2009	2012	TNF	Humanized Fab	Autoimmune
Simponi (golimumab)	2009	2009	2011	TNF	Human IgG1	Autoimmune
Actemra (tocilizumab)	2010	2009	2005	IL-6R	Humanized IgG1	Autoimmune
Benlysta (belimumab)	2011	2011	NA	BLyS	Human IgG1	Autoimmune
Entyvio (vedolizumab)	2014	2014	NA	$\alpha 4\beta 7$ integrin	Humanized IgG1	Autoimmune
Cosentyx (secukinumab)	2015	2015	2014	IL-17a	Human IgG1	Autoimmune
Nucala (Mepolizumab)	2015	2015	NA	IL-5	Humanized IgG1	Autoimmune
Remicade (infliximab)	1998	1999	2002	TNF	Chimeric IgG1	Autoimmune
Repatha (evolocumab)	2015	2015	2016	PCSK9	Human IgG2	Metabolic
Praluent (alirocumab)	2015	2015	in review	PCSK9	Human IgG1	Metabolic
Soliris (eculizumab)	2007	2007	2010	C5	Humanized IgG2/4	Genetic disease
Ilaris (canakinumab)	2009	2009	2011	IL-1 β	Human IgG1	Genetic disease
Sylvant (siltuximab)	2014	2014	NA	IL-6	Chimeric IgG1	Genetic disease
Lucentis (ranibizumab)	2006	2007	2009	VEGF	Humanized IgG1 Fab	Eye disease
Praxbind (idarucizumab)	2015	2015	NA	Dabigatran	Humanized Fab	Antidote
Synagis (Palivizumab)	1998	1999	2002	RSV	Humanized IgG1	Anti-virus
Reopro (Abciximab)	1994	1995	NA	GPIIb/IIIa	Chimeric IgG1 Fab	Anti-platelet
Abthrax (raxibacumab)	2012	NA	NA	<i>B. anthracis</i> PA	Human IgG1	Anti-bacteria

Table 2. Format of Antibody Therapeutics

Antibody format	Subtype	<i>n</i>
Human IgG		17 (Total)
	IgG1	13
	IgG2	3
	IgG4	1
Humanized IgG		20 (Total)
	IgG1	13
	IgG2/4	1
	IgG4	3
	Fab	3
Human/Mouse Chimera		8 (including 1 Fab)
Mouse/Rat Chimera		1
Mouse IgG		2

の作用が少ないと考えられ、副作用がより少ないと謳われる場合も多い。しかしながら、予測性の有無にかかわらず薬剤の投与による副作用・有害事象は起こり得る。2006年に英国でのFIH試験で発生した重篤な有害事象は、早期臨床試験実施施設のみならず、抗体医薬開発現場に大きな衝撃を与えた。本件では、CD28分子に対するアゴニスト抗体、TGN1412が投与された健康成人男性被験者に、呼吸器症状、多臓器不全、血管浮腫を伴う全身の炎症反応、いわゆるサイトカインストームが発現し、実薬が投与された6名全員がICUでの管理を受けることとなった。この事例を受けて、ヒト初回投与量の設定にあたっては、従来から用いられていた無毒性量 (no-observed adverse event level; NOAEL) だけではなく、推定最小薬理作用量 (minimum anticipated biological effect level; MABEL) も検討することを勧めるガイドラインが European Medicines Agency (EMA) から発出された。³⁾

健康人対象の第I相試験の結果は公表されない場合も多く、情報は限られるが、論文などを基に抗体医薬品の第I相試験の安全性を調査した研究によると、生命を脅かす有害事象が発現するリスクは425–1700人の被験者あたり1例と推定されている。そして、この推定の基となった生命を脅かす有害事象のすべては上述したTGN1412試験によるものであり、他の抗体薬の試験では認められていなかった。⁴⁾

Table 3. PML due to Antibody Therapeutics

Antibody	Format	Target	PML
rituximab	chimera	CD20	unknown
basiliximab	chimera	CD25	unknown
bevasilizimab	humanized	VEGF	<0.1%
ofatumumab	human	CD20	0.40%
brentuximab vedotin	chimera	CD30	unknown
alemtuzumab	humanized	CD52	unknown
natalizumab	humanized	α 4 integrin	0.40%
ramcirumab	human	VEGFR2	unknown

抗体医薬の副作用

抗体医薬の副作用として、まず抗体の作用機序に関連した作用が挙げられる。例えば、免疫系に作用する抗体薬による免疫抑制、感染症、血球減少や過剰な免疫反応 (免疫関連有害事象) などがある。免疫抑制作用によるものとして、問題となった副作用の1つに進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy; PML) がある。これは、免疫抑制状態となった人において、JCウイルスが再活性し、進行性かつ致死性の脳内病変がおこる疾患である。現在のところ治療法はなく、わが国では難病に指定されている。JCウイルスは健康人に対しては全く問題がないが、HIV感染者での発症は1000人あたり1–3人と高頻度である。近年、抗体医薬の使用中にPMLの発症が報告されており、注意が必要である (Table 3)。⁵⁾ 反対に免疫の活性化により起こる免疫関連有害事象は、最近登場したがんに対する免疫チェックポイント阻害剤による、全身の各臓器に多様な作用を及ぼす特徴的な副作用として注目されている。

また抗体の標的に関係する作用としては、HER2に対する抗体による心障害、VEGFRに対する抗体による出血、血栓・塞栓症、EGFRに対する抗体による皮膚障害がある。EGFR阻害による皮膚障害は、皮膚に発現しているEGFRに抗体が結合して起こると考えられており、抗体以外のEGFR阻害剤でもみられる。皮膚障害と薬剤の有効性には関連があるとされ、皮膚障害の発現が予測される薬理作用を発揮していることの裏付けとも言えるため、対応は十分に検討する必要がある。

抗体医薬ではよく知られているインフュージョン

Table 4. Infusion Reaction due to Approved Antibody Therapeutics

Antibody	Format	Infusion Reaction (Japanese Package Insert)
rituximab	mouse/ human chimera	~90%
infliximab	mouse/ human chimera	unknown
cetuximab	mouse/ human chimera	<0.5–10%
brentuximab vedotin	mouse/ human chimera	11%
trastuzumab	humanized	~40%
gemtuzumab ozogamicin	humanized	47.90%
bevacizumab	humanized	unknown
eculizumab	humanized	unknown
panitumumab	human	<1%
mogamulizumab	humanized	58.80%
ofatumumab	human	49.80%
trastuzumab emtansine	humanized	1.20%
pertuzumab	humanized	8.80%
alemtuzumab	humanized	96.90%
nivolumab	human	unknown
ipilimumab	human	1%
ramucirumab	human	0.40%

リアクション (infusion reaction, infusion-related reaction, 投与時反応) は、薬剤、特に分子標的薬の静脈内投与に伴って起こる免疫関連反応である。多くの場合、薬剤投与から 30 分–2 時間以内に発現し、初回投与時に起こることが多いが、2 回目以降の投与時に起こる場合もある。症状は、顔面紅潮、心拍数増加、血圧変化、呼吸困難、気道攣縮、背部痛、発熱、掻痒、浮腫、吐気、発赤等の全身反応として現れる。アナフィラキシー、アレルギー反応として発症することもあり、注意が必要である。軽度の infusion reaction は、薬剤の投与中断や投与時間の変更、予防的な前投薬（抗ヒスタミン剤、消炎鎮痛剤、ステロイド剤など）の投与により軽減することが可能である。⁶⁾ 既承認の抗体薬の infusion reaction の頻度を、日本の添付文書の記載を基にまとめた (Table 4)。キメラ抗体である rituximab では、非常に頻度が高く前投与が必要とされているが、同じキメラ抗体であっても発現頻度の低い抗体もある

一方、ヒト抗体であっても高頻度で infusion reaction が認められているものもあり、異種反応が原因であると結論づけることは難しく、現在でもその発現機序の詳細は不明である。

抗体医薬の副作用は、ときに全身性の重篤な障害を惹起する場合もあり、使用時には薬剤のリスクとベネフィットを検討しつつ、中断・減量といった判断を行う必要がある。

最後に

1980 から 2000 年の間に 186 の抗体医薬が治験に入り、10 品目が承認された。⁷⁾ 現在、約 500 の抗体が治験中であり、うち 80 近くが開発の後期の相にある (Thomson Reuters Integrity による)。今後もさらに臨床現場で使用される抗体医薬は増えていくと考えられる。その作用機序、標的の多様性に加えて、技術革新や新しいアイデアによる、革新的な抗体医薬の登場を期待したい。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Salfeld J. G., *Nat. Biotechnol.*, **25**, 1369–1372 (2007).
- 2) van der Neut Kolfshoten M., Schuurman J., Losen M., Bleeker W. K., Martinez-Martinez P., Vermeulen E., den Bleker T. H., Wiegman L., Vink T., Aarden L. A., De Baets M. H., van de Winkel J. G., Aalberse R. C., Parren P. W., *Science*, **317**, 1554–1557 (2007).
- 3) European Medicines Agency, Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). “Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-in Human Clinical Trials with Investigational Medical Products.”: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002988.pdf, cited 25 September, 2016.
- 4) Tranter E., Peters G., Boyce M., Warrington S., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **76**, 164–172 (2013).
- 5) Health Labour Sciences Research Grant, Research on Measures for Intractable Diseases, Prion-byo oyobi chihatusei uirusukan-sensho ni kansuru chosakenkyuhan. “Progressive multifocal leukoencephalopathy

- Clinical Practice Guideline 2013”.
- 6) LaCasce A. S., Castells M. C., Burstein H., Meyerhardt J. A., “Infusion reactions to therapeutic monoclonal antibodies used for cancer therapy.”: <http://www.uptodate.com/contents/infusion-reactions-to-therapeutic-monoclonal-antibodies-used-for-cancer-therapy> UpToDate®, cited 25 September, 2016.
 - 7) Reichert J. M., *Nat. Biotechnol.*, **19**, 819–822 (2001).