

## 抗体医薬品の特性改良技術の進歩

中外製薬株式会社 研究本部 探索研究部

服部 有宏

1975 年に Köhler と Milstein が細胞融合技術を応用したモノクローナル抗体作製法を報告して以来、モノクローナル抗体は、医学・生物学の研究材料として、また臨床診断薬として、多大な貢献をしてきた。一方、モノクローナル抗体を医薬品に応用する研究も 1980 年代から盛んに行われたが、当時は必ずしも良好な結果を得ることが出来なかった。その原因の一つはマウス等のげっ歯類で作製した抗体のヒトでの免疫原性であったが、飛躍的な進歩を遂げた抗体工学技術によってこの問題は解消した。その結果、1990 年代後半から現在に至るまでに数多くの抗体医薬品が研究開発され、既に 40 品目近いモノクローナル抗体が医薬品として認可されている。そして、今後の医薬品市場の成長は、この抗体医薬品によって牽引されるとさえ言われている。抗体医薬品の候補として臨床研究段階にあるものは 400 以上にも上り、それらを分析すると、競合の激しい 20 種程の抗原に対して 150 近い抗体が犇めき合っているのである。低分子医薬品では、側鎖のわずかな違いでも副作用や代謝に影響するため差別化の余地が有り、第 2、第 3 世代のフォロワーの医薬品が登場する。抗体医薬品も現状は次世代の製品が開発されているが、これは抗体医薬品の黎明期、成長期にあり技術が未成熟だったことに起因している。しかし、この領域における技術開発は日進月歩で、一般的な IgG 分子に関する改

良技術は成熟しつつある。今後、技術がますます成熟し普遍化すると、技術による差別化は容易ではなくなるだろう。すなわち、近い将来に開発される抗体医薬品は、フォロワーの余地を残さない完成度の高いものがいきなり市場に投入されると考えられる。しかし、完成度の高いもの、差別化可能な製品価値を有する抗体医薬品を作るには、抗体分子の特性を熟知し、常に最先端の技術とノウハウを確保し、独自の技術を磨いていなければならない。抗体の分子としての複雑さや生体機能における役割の複雑さゆえに、一朝一夕に獲得できるものではない。また、抗体医薬品創製において、成功の最大の鍵は、良い標的抗原の選択と、それに対する抗体にどのような機能を付与するか、それらを最良に組み合わせる独自のアイデアであると演者は考えている。標的抗原と病態との関連を深く知る医学・薬学の研究者と、抗体分子の限界と可能性を熟知した抗体創薬研究者の密接な連携こそが重要である。

このフォーラムでは、時間の関係もあり概要のみにとどまるが、抗体医薬品の特性改良に関する以下の技術の最近の進歩を、中外製薬での実例として紹介したいと考えている。

1. 抗原および抗体の体内動態制御技術
2. バイスペシフィック抗体創製技術
3. Fc 受容体との結合制御技術