Bull. Natl Inst. Health Sci., 132, 36-46 (2014)

**Special Report** 

# モノクローナル抗体医薬品の現状と将来展望

## 山口照英

## Current situations and the future prospect of monoclonal antibody products

Teruhide Yamaguchi

Monoclonal antibody products and monoclonal antibody-based biopharmaceuticals have shown considerable effectiveness in the treatment for variety of diseases; cancer, auto-immune/auto-inflammation diseases and so on. Significant advance in monoclonal antibody products for cancer treatments was made with antibody-drug conjugates (ADC), and antibodies for blockade of immune checkpoints. Already 3 ADCs and 2 anti-immune-checkpoint antibodies products have been approved, and these monoclonal antibody-related product pipelines reach over 30. On the other hand, EU approved first monoclonal-antibody biosimilar, RemsimaTM (infliximab), suggesting that other monoclonal-antibody biosmilars will follow to the market. In this paper, several new issues about monoclonal antibody products will be discussed.

Keywords: monoclonal antibody, antibody-drug conjugate, biosimilar

## 1. バイオ医薬品開発の現状と抗体医薬品開発

モノクローナル抗体医薬品(抗体医薬品と略)として は、1986年に米国食品医薬品局 (FDA) が承認したマウ スハイブリドーマ由来の抗CD3抗体が世界初の製品(我 が国では1991年に承認)であったが、異種抗体であるた めに反復投与ができず抗体医薬品が広く利用されるよう になるためには、さらなる改良が必要とされていた. 1990 年代に入ってモノクローナル抗体作製の技術改良により 反復投与可能な製品が出てくるまでに、さらに10年ほど の期間を要した. すなわちヒト-マウスキメラモノクロー ナル抗体、ヒト化モノクローナル抗体、ヒトモノクロー ナル抗体と次々と抗体医薬品の改良が進み、現在は世界 で50近くのモノクローナル抗体医薬品が承認されてい る. キメラ抗体からヒト抗体への改良は、中和抗体ので きやすさを克服していく努力でもあった. キメラ抗体で あるインフリキシマブは中和抗体が生じやすく,メトト レキサートなどの免疫抑制作用のある薬剤との併用が推 奨されている。一方で、TNF-α受容体ドメインとヒトFc

To whom correspondence should be addressed: Teruhide Yamaguchi; Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo, 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-1141; E-mail: yamagichi@nihs.go.jp 融合タンパク質からなるエタネルセプトではマウス由来 配列がないために中和抗体ができにくいためメトトレキ サートの併用が必要ないとされている.

さらに、抗体作製のための様々な周辺技術(ポテリジェント抗体、FcRn結合活性の改良、Bispecific Antibody) 1-5) が開発され、抗体医薬品の開発がさらに加速されていくと期待されている。特に、ブロックバスターと呼ばれる1製品で年間の売り上げが10億ドル(約1000億円)を超える医薬品のトップ20に占めるバイオ医薬品は抗体医薬品やFc融合たんぱく質が中心となっている。モノクローナル抗体技術の関連技術の改良は続いており、今後の開発においても、少なくとも2010年代後半までは抗体医薬品が承認されていくバイオ医薬品の中心となるであろうと予測されている 6).

抗体を種々の疾患の治療に用いるという発想はヒト血清ガンマグロブリン製剤の開発の頃から進められていた。ガンマグロブリン製剤の対象疾患は無/低ガンマグロブリン血症や重症感染症、ウイルス感染など多くが感染症に対する防御を期待したものである。その一方で、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、ギラン・バレー症候群〔GBS〕、天疱瘡、チャーグ・ストラウス症候群、多発性筋炎・皮膚筋炎、重症筋無力症、川崎病といった多くの自己免疫疾患に対する適用症を持っており、これは免疫グロブリンにより過剰免疫を抑制する作用がある

ことを期待したものである $^{7}$ . このようなガンマグロブリン製剤の適用症とここ20年ほどの間に開発されてきたモノクローナル抗体医薬品を比較すると、がんや種々の生体因子を中和することによる病因の除去といった多様な広がりを見せるようになってきていることがわかる. 臨床試験が行われているモノクローナル抗体の対象疾患としては、がんが圧倒的に多い(図1). ただ後述するように必ずしも臨床試験の数ほどがんを対象疾患とする抗体医薬品が世に出ているわけではない.

本稿では、開発が進む抗体医薬品についての現状を振 り返った上で、抗体医薬品の新たな動きと今後の抗体医 薬品開発がどのような方向に向かうのかについて考えて みたい. またそのために技術的要素としてどのような点 が求められているのかを考察してみたい. 特に、抗体薬 物複合体 (ADC)<sup>8)</sup>, 抗免疫チェックポイント抗体<sup>9)</sup> な どの次世代抗体医薬品についての開発状況とこれらの製 品開発の評価の課題について考えを整理してみる. その 一方で抗体医薬品のバイオ後続品(バイオシミラー)が EUで承認されたのに引き続いてわが国でも承認が近い とされている (薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会で 了承).このような抗体バイオ後続品が承認されることに より、他の抗体医薬品でも同様にバイオ後続品開発のレ ギュラトリーパスが出来上がる可能性がある. このよう な抗体バイオ後続品も、抗体医薬品開発の一つのジャン ルと考えることができる. 抗体医薬品の品質特性に関連 する話題は既に多くの成書で取り上げられていることか ら. 本稿では臨床開発や臨床試験に入っていくための要 件などについて議論を進めてみたい.

## 2. 抗体医薬品の開発の現状

これまで開発されてきた抗体医薬品は適用疾患から, がん(固形がん,白血病)が最も多く,次いで自己免疫 疾患/自己炎症疾患であり、その他の疾患としてRSウイ ルスFタンパク質、IgE、C5a、VEGFなどの疾患メディ

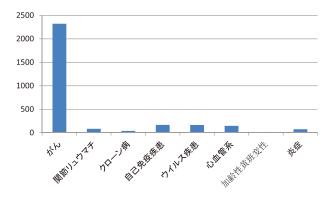


図1 NIH Clinical Trialに登録された抗体医薬品臨床 試験

エーターの中和により、感染症、喘息、発作性夜間血色 素尿症. 加齢黄斑変性症などの多様な疾患の治療に用い られてきている. 大きく分類する場合にはがんとがん以 外の疾患に分類することも可能である. 臨床開発が行わ れているがん/腫瘍試験プロトコール数ほどがんを対象 疾患とする抗体医薬品が承認されているわけではない. というのも米国NIHの臨床試験を登録しているウエブサ イトから抗体医薬品を用いた臨床研究の3/4ほどががん を対象疾患としたもの(図1)であり、がん以外で最も 多く承認されている抗体医薬品の分野である免疫制御分 野(自己免疫疾患を対象とする免疫抑制)は10%未満で あり, 重複も考慮すると免疫制御分野の臨床試験数はあ まり多くないことがよくわかる(図1). ところが承認さ れたがんを対象疾患とする抗体医薬品は4割ほどであ り、次いで自己免疫疾患や乾癬など免疫系に作用するこ とを目指した抗体医薬品が多く承認されていることがわ かる(図2). また抗体医薬品の承認年と効能をがんとそ れ以外に分類するとがん以外を対象疾患とする方が古く から承認されてきている (表1).

がんを対処疾患とする抗体医薬品の60%ほどが非固形がんである血液がんであり、固形がんを対象疾患とする抗体医薬品で、かつがん細胞抗原に対する抗体はEGF受容体とHER2をターゲットするものだけである。一方、非固形がんでは6種類の抗原に対する抗体医薬品が承認されている。これまで数多くのがん/腫瘍抗原が見出されてきており10-12)、また抗原としてはタンパク質のみならず糖鎖抗原や糖脂質抗原なども利用されており、これらの抗原をターゲットとした抗体医薬品の開発が行われてきているが、必ずしもがんに対して期待どおりの効果が得られているわけではない。これはこれまで見出されてきたがん/腫瘍抗原をターゲットとする抗体だけではがんに対してそれほど高い細胞傷害作用が得られなかったことを意味しており、特に固形がんでは多くのがん抗原が抗体医薬品のターゲットにはなりえていないことを

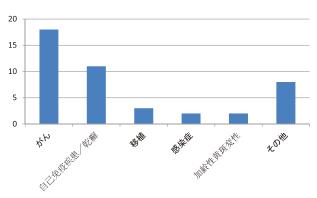


図2 これまで承認された抗体医薬品の対象疾患数

意味している. その大きな要因として固形がんでは抗体がその内部にまで到達できずに効果が限定的なため,十分ながん抑制作用が得られないことがその大きな要因と考えられている.

これらの腫瘍抗原はがん免疫療法のターゲットとするワクチンとしても開発が進められているが、少数例の有効性が報告されるものの、必ずしも期待通りの効果が得られていない。がんワクチンとしての開発にはがん細胞による免疫抑制が、がんワクチンの免疫賦活化効果を減弱してしまっている可能性が考えられる。この点については後述する抗免疫チェックポイント抗体が固形がんに対しても画期的な臨床的効果を示していることから支持されるであろう。

また、がん抗原に抗体が結合してもがんに対して必ずしも細胞傷害性を発揮するわけでないことが別の要因として挙げられる。抗体が関与する抗腫瘍効果には、抗体依存性細胞傷害作用(CDC)、増殖因子結合の阻害やその結果としての細胞増殖阻害作用、受容体のシェディング(排出)、アポトーシスなどが挙げられる。ただアポトーシスは限られた抗原を介して起きる作用である。このような抗体による抗腫瘍活性が全てのがん抗原で起きるわけではない。このような抗がん抗体医薬品の開発をブレイクスルーする技術として抗体に薬物を結合したADCの開発が進んでいる。このADCとがんにおける免疫の役割を再認識させることになった抗免疫チェックポイント抗体について後述する。

### 3. 抗体医薬品ガイダンス

FDAやヨーロッパ医薬品庁 (EMA) はモノクローナ ル抗体医薬品を対象とするガイドラインを発出してお り、その改定版13) も発出している。欧米でモノクローナ ル抗体医薬品ガイドラインを発出する大きな目的の一つ は、抗体医薬品がグロブリン骨格という共通した骨格を 持つ分子であり、開発において必要とされる技術や評価 指標などが共通しており、ガイドラインによりこのよう な共通事項を明確にすることにより開発の促進と審査の 迅速化が図られるということに基づいている. また. 抗 体医薬品開発のスタート時点において目的とするターゲ ット分子の機能や疾患における役割が比較的明確な場合 が多く、コンセプト通りの薬効がヒトで確認できるかが 開発の重要なポイントとなっている. そのために、複数 の抗体医薬品を同時に作製し早期に臨床試験を実施する ことにより目的としたコンセプト通りの結果が得られる かを確認する場合も多い. このために抗体医薬品の臨床 開発初期までの考え方をガイドラインに盛り込むことに より審査の迅速化や開発の促進をめざしていると考えら

れる.

抗体医薬品ガイドラインでは品質等に関する記述の他,重要なコンセプトとしてプラットフォーム技術が挙げられる.抗体医薬品の構造や物理的化学的特性には共通点が多いことや,長年の製造経験から,異なるモノクローナル抗体であっても,共通の精製工程を適用でき,また解析手法や試験法についても共通した技術が適用可能と考えられている.このモノクローナル抗体医薬品に共通して適用できる製造工程や解析技術があるというコンセプトは、プラットフォーム技術と称されている.このプラットフォーム技術が注目されるのは抗体医薬品の臨床試験に必要な特性解析や安全性評価と考えられる.

2012年にわが国でも「抗体医薬品の品質評価のためのガイダンス」が事務連絡として発出されている。多くの部分が品質評価について記載されているが、いくつか臨床開発初期までに明らかにすべき事項や抗体医薬品のプラットフォーム技術についても言及がされている<sup>14)</sup>. 特に、治験に入るまでに明らかにしておくことが望ましいウイルス安全性の考え方やその評価においてプラットフォーム技術をどのように利用することができるのかが記載されている.

## 4. 新しい抗体医薬品技術としての抗体薬物複合体 (Antibody-Drug-Conjugate: ADC)

ここ数年, 抗体医薬品開発の新たな動きが出てきており, 2013年時点で開発が期待される抗体医薬品の新たな分野としてADC, 抗免疫チェックポイント抗体, 2 重特異的抗体の開発動向が取り上げられている<sup>15)</sup>. これらの抗体医薬品は従来の抗体医薬品とは異なる構造特性や新規生物活性を有しており, 抗体医薬品の臨床適用を大きく広げていくものと期待されている製品である. いくつかの臨床試験では従来の抗体医薬品で効果のない対象疾患や従来の抗がん剤にない画期的な有効性を示唆する結果も得られており, 抗体医薬品開発のターニングポイントになる可能性がある.

この中でADCが注目されるのは、これまで抗体医薬品で無効例となっている症例への適用が期待されることである。例えば多くのがん抗原が見出されているがこれらのがん抗原をターゲットとして作製された抗体医薬品が必ずしも期待されるような薬効を示さないことが多い。このようながん抗原であっても強い細胞傷害性を持つ薬剤を抗体に結合させることにより、強力な細胞傷害作用が発揮されてくる可能性があるためである。特に、抗体医薬品としての従来の生物活性と抗体によってデリバーされる薬剤の効果との相乗作用により抗がん剤としての効果が期待できるということである。

ADCはいわゆるミサイル療法として古くから提唱さ

れていた抗体医薬品を用いる治療法の延長ととらえることもできる. 抗体に細胞傷害性の薬剤を結合させる試みは1980年代から行われていたが、期待されるような効果は得られていなかった. ADCとしての本格的な実用化には長い年月が必要であり、特に薬剤を結合させるためのリンカー技術の開発やがん抗原としてのターゲット分子の理解が進んだことがADCの実用化のキーとなっていると考えらえる. また抗体医薬品に結合させる細胞傷害性薬剤の血中での安定性が向上したことも要因と考えられる.

ADCとしてはこれまで3製品が承認されている. ADCとして最初に承認された製品はゲムツズマブオゾガマイシン(マイロターグ)である. マイロターグは急性骨髄性白血病(AML)に多く発現するCD33を認識するヒトモノクローナル抗体に抗がん剤であるカリケアマイシン(図3)を2分子結合させた製品である. CD33を発現するAMLにマイロターグが結合し細胞内へと導入されたのち加水分解によりカリケアマイシンが遊離され、遊離されたカリケアマイシンが核内へと導入されることによりDNAの2重鎖を切断し細胞傷害性を発揮することが期待される製品である.

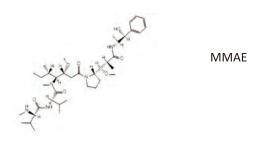
2000年にFDAにより代替エンドポイントによって条件付き承認を受けたマイロターグは、承認条件として市販後の追加臨床試験で真のエンドポイントでの臨床的有効性を示すことが求められていた。このために市販後の試験で、標準的な化学療法に併用されたマイロターグが生存期間の延長を示すかどうかデザインされたが、化学療法単独群に対しマイロターグ併用群で死亡者が多かっ

たため、早期に試験が中止された.このため米国では製薬企業が自主的に承認を取り下げている.

一方、マイロターグの承認から10年以上を経て2つの ADC製品が2011年(我が国では2014年)と2013年に相次 いで承認された、その一つである抗HER2抗体(ハーセ プチン) に抗がん剤であるエムタンシン(図3)を結合 させたトラスツズマブ エムタンシン (カドサイラ) は、 HER2陽性の手術不能または再発乳癌を対象としたADC である. HER2陽性細胞に結合し、トラスツズマブ(ハ ーセプチン) によるHER2シグナルの阻害及び抗体依存 性細胞傷害作用と、エムタンシンによるチューブリン重 合阻害による細胞傷害作用の相乗効果を期待した製品で ある. カドサイラはハーセプチン既治療群 (ハーセプチ ンと化学療法剤との併用)で病勢進行が認められた進行 性乳がん患者を対象とした試験で無増悪生存期間 (PFS) を対照群の6.4ヵ月に対して投与群では9.6ヵ月と、3.2ヵ 月延長させる効果があることが示された. さらに、全生 存期間(OS)も標準治療群の中央値が25.1ヵ月に対し投 与群では30.9ヵ月と、5.8ヵ月の延長が認められることが 示された. この臨床試験から、カドサイラはトラスツズ マブをベースとした抗体医薬品であるが、細胞傷害性薬 剤を抱合させることによりトラスツズマブ無効例にも明 確な臨床効果を示すことが出てきたことに臨床的な意味 がある.

また, 抗CD30抗体にチューブリン重合阻害薬であるモノメチルアウリスタチンE (MMAE) (図3) を結合させたブレンツキシマブ ベドチン (アドセトリス) は, 非常にまれなリンパ腫であるホジキンリンパ種 (HL) と全身

http://npdomainseeker.sdsc.edu//structures/calicheamicin.png



http://nikkajiweb.jst.go.jp/nikkaji\_web/pages/top.jsp?CONTENT=syosai&SN=J1.915.648F

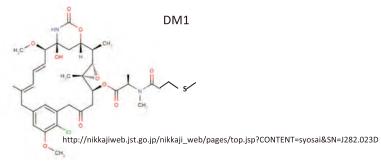


図3 ADCに用いられる代表的な細胞傷害性薬剤

表 1	抗体医薬品の承認年
-7X I	

先進国で	対象疾患		
最初の承認年	がん以外	がん	
1994	1		
1995			
1996			
1997	1	1	
1998	4	1	
1999			
2000		1	
2001		1	
2002	1	1	
2003	3	1	
2004	1	2	
2005	2		
2006	1	1	
2007	1		
2008	3	1	
2009	3	2	
2010	1		
2011	3	2	
2012	1	2	
2013		2	
2014	1	1	

性未分化リンパ腫(ALCL)を対象疾患とした製品であり、シングルアームの臨床試験での奏効率で従来の標準治療に比べて有用性が認められたとしてFDAから代替エンドポイントによる迅速承認が得らえている。この治験ではHL患者を対象とし、73%の患者で部分奏功及び完全奏功が認められた。ALCLの患者でも86%の患者で部分奏功及び完全奏功がえられている。シングルアームでの試験データで迅速承認したのは、代替エンドポイントの奏効率が顕著であるとFDAが認めたと考えてよいであろう。

最近承認された2つのADCについてその臨床効果について見てきたが、このような新たな機能を持った抗体 医薬品の登場により、既存治療の無効例に対する適応が 開発される可能性が示されると共に、希少疾患ではシン グルアームでの臨床試験によってもその有効性が評価す ることが可能になるかもしれない.

これらの製品に引き続いてADCが臨床の現場に登場してくるかはここ数年の間に明確になってくるであろう。表2に臨床開発中のADC製品を示している<sup>8)</sup>。すでにADC製剤に関して多くの臨床試験が進行中であり、これらのADCの臨床試験の結果によってはがんを対象とする抗体医薬品の開発が大きく変わっていく可能性がある。また、抗体医薬品はその分子の大きさや複雑なドメイン構造を持つために多様な生物活性を示すことが知られている。ADCの開発ではこのような抗体医薬品の複雑な生物活性にさらに上乗せする形で細胞傷害活性の発揮が期待される。そのために従来の抗体医薬品の生物活性に加えて抱合した薬剤の影響等を同時に評価することも必要となっていくと考えられる(表3)。

## 5. 抗免疫チェックポイント抗体医薬品

2011年に、再発悪性メラノーマを対象疾患とする抗CTLA4抗体であるイピリムマブをFDAが承認した。CTLA4はT細胞表面に発現する分子であり、活性化T細胞あるいは制御性T細胞(Treg細胞)に強く発現することが知られている(図4)、特にCTLA4はT細胞の負の補助刺激受容体として免疫抑制において重要な働きをするとされている。イピリムマブは制御性T細胞のCTLA4に結合してT細胞の活性化抑制性シグナルをブロックすることによりT細胞の活性化を促す作用があるとされる。治療抵抗性メラノーマ患者で、コントロール群のOSの中間値が6.5ヶ月であるのに対して、イピリムマブの投与を受けた群では、OSの中間値は10ヶ月に延長され、明確な有効性が示された<sup>16</sup>.

一方リンパ球の免疫抑制に関わる他の分子としてリンパ球表面に発現するPD-1(Program-death-1)分子とそのリガンドであるPD-L1が知られている(図4). PD-1は肝臓などに発現するPD-L1リガンドと結合することにより負のシグナルが伝わり、リンパ球の活性化を阻害するとされる. 多くのがん細胞がPD-L1分子を発現しており、がん細胞はPD-L1を介してリンパ球のPD-1を活性化し、リンパ球の活性化を阻害すると考えられている. このため、がんによる免疫抑制作用としてPD-L1/PD-1シグナルが重要な役割を果たしていると考えられている.

この抗PD-1抗体や抗PD-L1抗体による免疫抑制からの解除を目指した臨床研究が進められている。未治療の進行性非小細胞肺がん患者を対象とした試験で、PD-L1陽性患者を対象とした層別解析で、抗PD-1抗体により80%の患者で腫瘍縮小が認められたことが米国腫瘍学会で報告された。抗PD-L1抗体を用いた臨床試験も実施されており、抗PD-1抗体を用いた場合と同様の臨床効果があると報告されている。

表 2 臨床開発中のADC

ADC	適応症	ターゲット分子	薬剤	薬剤作用
Inotuzumab ozogamicin (CMC-544)	侵攻型非ホジキンリンパ腫、急性 リンパ球性白血病	CD22	Calicheamicin	DNA 鎖の切断
RG-7596	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫	CD79b	MMAE	微小管重合阻害 剤
Pinatuzumab vedotin (RG-7593)	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、濾胞性リンパ腫	CD22	MMAE	微小管重合阻害 剤
Glembatumumab vedotin	乳がん	膜貫通糖タンパク 質	MMAE	微小管重合阻害 剤
SAR-3419	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、急性リンパ球性白血病	CD19	DM4	微小管重合阻害 剤
Lorvotuzumab mertansine (IMGN-901)	小細胞肺がん	CD56	DM1	微小管重合阻害 剤
BT-062	多発性骨髄腫	CD138	DM4	微小管重合阻害 剤
PSMA-ADC	前立腺がん	前立腺特異的膜抗 原	MMAE	微小管重合阻害 剤
ABT-414	グリオブラストーマ; 非小細胞肺が ん、固形がん	EGF 受容体	Not disclosed	
Milatuzumab doxorubicin	慢性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫	CD74	ドキソルビシン	DNA/RNA ポリメ ラーゼ阻害
IMMU-132	固形がん	Tumor-Associated Calcium Signal Transducer 2	イリノテカン代 謝物	トポイソメラーゼ I の阻害
Labetuzumab-SN-38	がん; 大腸がん	癌胎児性抗原 CEA	イリノテカン代 謝物	トポイソメラーゼ I の阻害
IMGN-853	卵巣がん、固形がん	葉酸受容体 1	DM4	微小管重合阻害 剤
IMGN-529	B 細胞リンフォーマ、慢性リンパ性 白血病、非ホジキンリンフォーマ	CD37	DM1	微小管重合阻害 剤
RG-7458	卵巣がん	Mucin 16	MMAE	微小管重合阻害 剤
RG-7636	メラノーマ	エンドセリン B 受容 体	MMAE	微小管重合阻害 剤
RG-7450	前立腺がん	前立腺 6 回膜貫通 表皮抗原	MMAE	微小管重合阻害 剤
RG-7600	卵巣がん、膵臓がん	Not disclosed	Not disclosed	
RG-7598	多発性骨髄腫	Not disclosed	Not disclosed	
RG-7599 SGN-CD19A	非小細胞肺がん、卵巣がん 急性リンパ性白血病, 侵攻型非ホ ジキンリンパ腫	Not disclosed CD19	Not disclosed MMAE	微小管重合阻害 剤
Vorsetuzumab mafodotin	非ホジキンリンフォーマ, 腎細胞が ん	CD70	MMAF	微小管重合阻害 剤
ASG-5ME	がん; 膵臓がん、胃がん	SLC44A4 (上皮が ん抗原)	MMAE	微小管重合阻害 剤
ASG-22ME	固形がん	Nectin 4(細胞接 着分子)	MMAE	微小管重合阻害 剤
AGS-16M8F	がん; 腎細胞がん	AGS-16	MMAF	微小管重合阻害
MLN-0264	消化器がん; 固形がん	グアニリルシクラー ゼ C	MMAE	微小管重合阻害 剤
SAR-566658	固形がん	ムチン 1	DM4	微小管重合阻害 剤
AMG-172	がん; 腎細胞がん	CD70	Not disclosed	
AMG-595	グリオーマ	変異 RGF 受容体 vIII	DM1	微小管重合阻害 剤
BAY-94-9343	がん; 中皮腫	メソテリン	DM4	微小管重合阻害 剤

Asher Mullard: Nature Reviews Drug Discovery 12, 329-332 (2013) Table 1: Clinical stage ADC pipeline を元に改変

免疫抑制に関わる分子としてPD-1抗体とイピリムマブの併用療法による臨床効果が調べられ、両剤併用によりRECIST評価により37例中38%で腫瘍縮小効果が認められ、また容量群間別の層別解析によっても高用量ほど効果が高いという結果が得られたと報告されている<sup>17)</sup>.

これらの報告は、PD-1/PD-L1シグナルやCTLA4ががんにより免疫抑制状態がそれぞれ独立したシグナルとして機能していることを示唆しており、こういった免疫チェックポイントシグナルを阻害することにより、抗腫瘍

### 表3 ADCの特徴と生物活性

- 殆どの ADC は IgG1 と IgG 4 サブタイプ
- モノクローナル抗体のエフェクター機能や IgG4 の単鎖抗体 (H1L1)形成を抑制するよう な改変が行われることも多い
  - ▶期待通りの特性を持っていることを示す必要
- モノクローナル抗体のエフェクター活性や他の生物活性の解析.ターゲッティング能,腫瘍への分布,腫瘍内への取り込み能の評価
- モノクローナル抗体がエフェクター活性や他の生物活性を持つ場合には、ADC としての機能を含めどのような抗腫瘍効果に寄与の重要性

効果が期待できることを意味している。さらにTreg細胞表面に発現する分子であるCCR4をターゲットとした抗体医薬品など様々な抗免疫チェックポイント抗体の開発が進められており、モノクローナル抗体によるがん治療が大きく変わる可能性がある。

抗免疫チェックポイント抗体の臨床試験での大きな特 徴はKaplan-Meier法による生存率の解析からも明らか である. 従来の抗体医薬品では初期から抗体医薬品投与 群と非投与群で生存率に差異が認められるが、抗免疫チ エックポイント抗体では臨床試験開始直後の生存率には あまり差異が認められないにも関わらず、後期では明ら かな有意差が認められるようになる(図5). すなわち抗 免疫チェックポイント抗体での有効性の評価には長期に わたる評価が必要であり、従来の抗腫瘍効果の判定とは 異なる視点が必要とされている. また, 抗体投与直後に は腫瘍の増大が認められることも多く従来の固形がんの 腫瘍サイズを指標とするRECIST v1.1を適用すると投与 直後ではがんの増悪を示す結果が得られることにもな る. しかし, 抗免疫チェックポイント抗体医薬品の臨床 試験では、臨床試験開始直後にがんの増大が認められる 患者でも再びがんの縮小が認められるケースもあり、生 存率の評価(全生存率(OS), 無増悪生存率(PFS)) と 共に、RECIST評価を適用するにしてもこれまでの腫瘍 傷害性抗がん剤での評価と異なる考え方が必要になりつ つある.

抗免疫チェックポイント抗体はがんによる免疫抑制作用の異なる分子をターゲットとしていることから、複数の免疫チェックポイント抗体を用いた治験が実施されている. 特にイピリムマブ (CTLA4) と抗PD-1抗体を併用

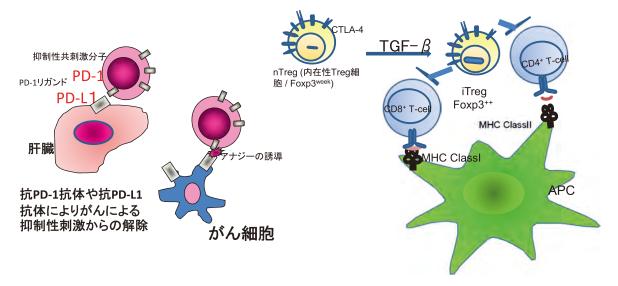
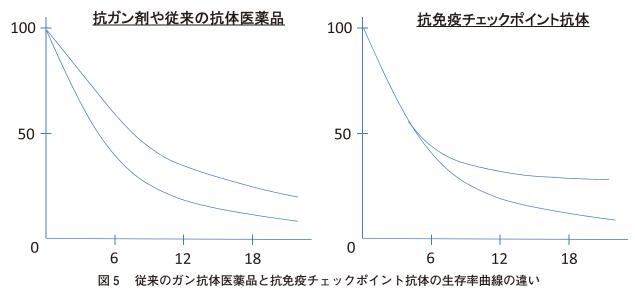


図4 免疫チェックポイント分子によるがんの免疫抑制

免疫制御に係る多様な分子をターゲットとする抗体医薬品によりがんの免疫抑制状態からの解除ができれば新たな抗体医薬品の有用性が期待可能



抗免疫チェックポイント抗体では投与開始直後の生存率は対照群と大きな差異はないが、長期投与での生存率に差異が認められる

した試験では、それぞれ単独での奏効率(ORR)が20-25%であるのに対してこれらの抗体を併用することにより50%ものORRが得られたと報告されている $^{18}$ .

一方、抗免疫チェックポイント抗体の開発における課 題もある. これらの抗体はいわばがん免疫療法ともいえ るが、細胞傷害性のある抗がん剤の多くは免疫応答に抑 制的に作用することが知られており、抗免疫チェックポ イント抗体の効果をより高めるための併用療法の開発が 課題となってくる. また, 通常の抗がん剤療法を行って いるケースで、このような抗免疫チェックポイント抗体 の治療効果がどのように影響するかという問題にもつな がる. すなわち免疫抑制的な治療のあと、どの程度の休 薬期間が必要かも今後の課題である。またイピリムマブ や抗PD-1抗体医薬品の臨床試験では、がんワクチンとの 併用療法が行われている. 例えばイピリムマブでは進行 性メラノーマに多く発現するgp100抗原投与が行われた が、イピリムマブ単独とイピリムマブ/gp100抗原投与 群とでは有効性に差異がみられなかった。これには2通 りの解釈が可能であり、イピリムマブ投与により免疫応 答が亢進したとしてもgp100のみでは不十分であり多様 な免疫応答が必要と考えるか、 あるいはがん抗原の選択 がよくないという考えである. イピリムマブや抗PD-1抗 体の成果を受け、これらの免疫チェックポイント抗体と がんワクチンを併用する様々な治験が実施. あるいは計 画されている。おそらくこれらの成果がでることによっ て、がん治療におけるがんワクチンや抗腫瘍免疫の役割 が明確になってくると考えられる.

免疫チェックポイント分子は自己抗原に対する免疫応 答を抑制する免疫調節機構に関わる分子であり, 抗免疫 チェックポイント抗体の投与により免疫調節機構が抑制

されてしまうために重篤な自己免疫疾患の発症が危惧さ れていた. 進行性メラノーマを対象としたイピリムマブ の臨床試験では、自己免疫疾患による腸炎、皮膚疾患や 肝障害などが認められ、1%の頻度で腸穿孔も起きてお り、イピリムマブの臨床使用では自己免疫疾患の発症に 対する注意深い観察と発症した場合の素早い対応が求め られている<sup>19)</sup>. 一方, 抗PD-1抗体や抗PD-L1抗体の臨床 試験ではイピリムマブほどの重篤な自己免疫反応は見ら れておらず、比較的軽い自己免疫反応で済んでいる. こ れらの解釈として免疫チェックポイント分子は免疫制御 において多様な部位に関与しており、免疫制御への貢献 は分子ごとに大きく異なっているためであろう. ただし, イピリムマブと抗PD-1抗体を併用した臨床試験では甲 状腺機能低下症, 横紋筋融解症などのさらに強い副作用 が認められている. 今後, 抗免疫チェックポイント抗体 の開発で複数のターゲット分子に対する抗体を併用して いく場合には、さらに強い自己免疫疾患が発症する可能 性がある。

免疫チェックポイントをターゲットとする抗体医薬品の実用化に際して、従来の抗体医薬品と異なる視点が考えらえる、従来の抗腫瘍抗体では、主としてがん細胞特異的に発現する分子をターゲットとしており抗腫瘍作用としてはADCCやCDC、さらには増殖シグナルの阻害やアポトーシス誘導などが期待されており、臨床効果に関連する生物活性の特性解析や出荷試験が行われている。一方、抗免疫チェックポイント分子は過剰な免疫応答を抑制する免疫制御系の分子群であり、免疫チェックポイント分子を阻害することにより抗腫瘍効果が発揮されるには多様な免疫系細胞や分子が関与している。またその抗腫瘍効果

を直接評価できる生物活性測定法があるわけではない. 特に動物を用いた評価系では免疫応答の種差もあり、ヒトでの応答性を評価できる保証はない.

#### 6. 抗体医薬品のバイオ後続品

最後に抗体バイオ後続品についても触れておきたい. 2013年に先進国で初となる抗体バイオ後続品としてインフリキシマブ (Remsima) がEUで承認された<sup>20)</sup>. インフリキシマブは、関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎を適応症とする抗TNF-α抗体医薬品である. わが国においてもEU承認品と同じ製品が2013年に承認申請され、2014年7月に承認された. インフリキシマブのバイオ後続品の承認は単に抗体バイオ後続品の1製品が承認されるということのみにとどまらず、抗体バイオ後続品の評価にあたっての評価ポイントが明確にされてきていることを意味する.

抗体医薬品は分子量が大きく、またFabを介して特定の抗原に結合するばかりでなく特定のFc部位の特定配列を介して様々なFc受容体と結合し、ADCC活性等の生物活性を発揮する。また、Fcに存在するFcRn結合配列を介して血中での体内動態が制御されていると考えられている。すなわち抗体医薬品は分子の複雑性と多様な生物活性を持ち、構造解析が従来のバイオ後続品よりもより高度な解析が必要になるといわれてきた。

一方でグロブリン骨格をもつ抗体医薬品はその基本構造が類似しており、製造コントロールや精製方法、特性解析技術などで共通した手法を用いることが可能とされている。このために抗体バイオ後続品の特性の同等性評価では多面的なインビトロ生物活性の評価の重要性が指摘されてきた。

EUで承認されたインフリキシマブバイオ後続品の評価レポート  $^{19)}$  を見てみるとEUでの抗体バイオ後続品の評価の視点が明らかになるように思える. すなわち Remsimaの評価レポートで特徴的な点は、非常に多面的なインビトロ生物活性の比較試験が実施されている. すなわち、Fcy 受容体との結合性に関して表面プラズモン解析に加え、Fcy RIIIaのヘテロ接合体への結合を解析している. また、インフリキシマブのターゲット分子であるヒトTNF- $\alpha$ のみならずヒトTNF- $\beta$ への結合性やヒト以外の動物のTNF- $\alpha$ に対する結合性の解析を行っている. さらには、健常人ドナーのみならずクローン病患者から末梢血単核球を分離し炎症性サイトカイン放出の抑制についての同等性を検証している.

Remsimaの臨床試験ではインフリキシマブと比較した薬物動態試験 (PK試験),薬力学的試験 (PD試験),有効性に関して間接リュウマチのアメリカリュウマチ学会の提唱するACRスコア (ACR20, ACR50, ACR70) と

ヨーロッパリュウマチ学会のDASスコア (DAS28) の両方を用いて評価がされている。有効性の主要評価項目はACR20で評価しており、ACR50やDAS28は副次評価項目となっている。ただ、有効性評価のためのスコアは客観的指標ばかりでなく主観的な指標も含まれており、平行群間比較試験においてはばらつきが大きいと想定されるが、主要評価項目、副次評価項目とも類似性が示されたとしている。主要評価項目の評価ポイントが30週のみであるのに対して、副次評価項目では14週と30週の2つのポイントで評価を行っており、30週で有効性が頭打ちになってくる可能性を考えれば主要評価項目について14週での評価を行うことも考えられる。

一方で抗体医薬品の多くを占めるがん治療用の抗体医 薬品ではどのような課題が想定されるであろうか.がん 患者を対象とする場合に, がんの進行やがん抗原の発現 の違いなどにより患者背景が大きく異なる可能性が高 く、均一な患者集団を対象とした試験の実施が容易では ないことが大きな課題となる. 特に固形がんの治療効果 判定のためのガイドラインとして用いられている RECIST (v1.1)<sup>21)</sup> では、医用画像を用いて腫瘍縮小量を 評価するが、基本的に腫瘍の一次元計測である、このた めに腫瘍の患者ごとの背景の違いや腫瘍の形状がその評 価に大きく影響するために、 ばらつきの大きい評価法と なってしまう可能性がある. さらに有効性のより明確な 評価法として、OSやPFSをエンドポイントとして評価す ることも考えられるが、長期にわたる試験が必要となる ばかりでなく統計的な評価のために多くの患者が必要と なるという側面がある.

抗体バイオ後続品の開発における課題は多いが、抗体のバイオ後続品が承認された意味は大きい。特に品質特性での高い類似性を示すことにより非臨床試験や臨床試験を簡略化できるという考え方が強く出てくる可能性がある。5月に韓国で行われたバイオ医薬品/バイオ後続品に関するAPECの会議で欧米の規制当局からバイオ後続品の類似性について4つのレベルに分類できるという考え方を示し、1)not similar、2)similar、3)highly similar、4)super highly similarとして、特に4のケースでは先行バイオ医薬品との類似性を示すための臨床試験データの必要性がより少なくて済むとしている。このような考え方にコンセンサスが得られていくのかまだ結論はでないが、薬理的な類似性をインビトロ生物活性に求めていく方向性は既にEU内ではコンセンサスが形成されてきているように考えられる。

## 7. まとめ

抗体医薬品について従来とはかなり異なった視点で現 状とこれからの動向について考えをまとめてみた. 抗体 医薬品開発が今後ともバイオ医薬品開発の中心的な役割を担っていくことは間違いないであろうが、従来の開発ストラテジーでは限界が出てきていた面もあり、ADCや抗免疫チェックポイント抗体などの開発はそれをブレイクスルーする治療法として期待されている。特に免疫チェックポイント抗体の現時点で得られている奏効率などは従来の固形がん治療から考えると大きな期待が持てるといえる。ただし、これらの免疫チェックポイント抗体はその作用メカニズムから自己免疫疾患等のリスクが高い。しかし副作用の発現をできるだけ低減化しつつ複数の抗体医薬品を組み合わせる療法の開発も進められている。

一方で、このような先進的な抗体医薬品の開発と並行してバイオ後続品の開発が進むと考えられる。ADCの開発では従来の抗体医薬品の無効例に対しても有効性が期待され、バイオ後続品の開発が進むとしても従来の抗体医薬品をより改良していく動きは続いていくと考えられる。そのことがより良い製品を国民に届けるということにつながることを期待したい。

### 引用文献

- Shinkawa, T.; Nakamura, K.; Yamane, N.; Shoji-Hosaka, E.; Kanda, Y.; Sakurada, M.; Uchida, K.; Anazawa, H.; Satoh, M.; Yamasaki, M. The absence of fucose but not the presence of galactose or bisecting N-acetylglucosamine of human IgG1 complex-type oligosaccharides shows the critical role of enhancing antibody-dependent cellular cytotoxicity. J. Biol. Chem., 278, 3466-3473. (2003)
- 2) Niwa, R.; Sakurada, M.; Kobayashi, Y.; Uehara, A.; Matsushima, K.; Ueda, R.; Nakamura, K.; Shitara, K. Enhanced natural killer cell binding and activation by low-fucose IgG1 antibody results in potent antibody-dependent cellular cytotoxicity induction at lower antigen density. Clin. Cancer Res., 11, 2327-2336 (2005)
- 3) Naoko Yamane-Ohnuki and Mitsuo Satoh; Production of therapeutic antibodies with controlled fucosylation. mAbs., 2009, 1(3): 230-236
- 4) Igawa et. Al., Nature Biotechnology, 28, 1203-1207 (2010)
- 5) Kitazawa et al; A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. Nature Medicine 18, 1570-1574 (2012)
- 6) Schuurman, J. Graus, Y.F., Labrijn, A.F., Ruuls, S.R., Parren, P.W.: Opening the door to innovation.

- mAbs., 6, 812-819 (2014)
- 7) Furusho,K., Nakano,H., Shinomiya,K., Tamura,T.: High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. The Lancet 324, 1055-1058 (1984)
- 8) Mullard,A.: Maturing antibody-drug conjugate pipeline hits 30. Drug Discovery (Nature review), 12, 329-333 (2013)
- Lipson,E.J., Drake,C.G.: Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. Clin.Cancer Res., 17, 6958-6962 (2011)
- 10) Rosenberg,S.A., Restifo,N.P., Yang,J.C., Morgan,R.A., Mark E. Dudley,M.E.: Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. Nature Reviews Cancer 8, 299-308 (2008)
- 11) Seremet, T, Brasseur, F, Coulie, PG.: Tumor-specific antigens and immunologic adjuvants in cancer immunotherapy. Cancer J., 17(5):325-330 (2011)
- 12) Coulie,P.G., Van den Eynde,B.J., van der Bruggen,P., Boon,T.: Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. Nature Reviews Cancer 14, 135-146 (2014)
- 13) http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/ document\_library/Scientific\_guideline/2009/09/ WC500003073.pdf
- 14) http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/guideline/quality/koutai-hyouka\_guidance.pdf
- 15) Morrow,K.J. Jr., Rathin C. Das,R.C.: Therapeutic Antibodies in Review. Innovative products and a range of indications drive the therapeutic antibody market. BioPharm International 26, 34-40 (2013)
- Lipson EJ, Drake CG.; Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. Clin Cancer Res. 17, 6958-6962. 2011
- 17) Yi-chi M. Kong and Jeffrey C. Flynn: Opportunistic autoimmune disorders potentiated by immune-checkpoint inhibitors anti-CTLA-4 and anti-PD-1. Front. Immunol., 10.3389/fimmu.2014.00206 (2014)
- 18) Ignacio Melero, Antonio M. Grimaldi, Jose L. Perez-Gracia, Paolo A. Ascierto: Clinical Development of Immunostimulatory Monoclonal Antibodies and Opportunities for Combination. Clin Cancer Res. 19, 997-1008, 2013
- 19) Weber, J.S., Kähler, K.C., Hauschild, A.: Management of immune-related adverse events and kinetics of response with Ipilimumab. Am. Soc. Clin. Oncol., 30, 2691-2697 (2012)
- 20) http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/

- document\_library/EPAR\_-\_Public\_assessment\_report/human/002576/WC500151486.pdf
- 21) Eisenhauera, E.A. et al: New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur. J. Cancer 45, 228-247 (2009)