

抗体医薬品の新時代が到来

◆抗体医薬品が標的とする抗原の数は有限

抗体医薬品は、抗原に結合し、その働きを阻害あるいは、免疫の力を借りて疾患を治療する。抗体医薬品の標的となる人体の抗原の数は有限であり、利用可能なものは、ほぼ使い尽くされたと考えられている。また、1990年以降に相次いで登場した抗体医薬品も特許などの保護期間が終了し、安価な後発抗体医薬品（バイオシミラー）に次々と置き換わった。さらに、核酸医薬品などの新しいモダリティ（創薬技術）の存在感も増しつつある。

一方、薬物を抗体に繋げた抗体薬物複合体、2つの抗原を標的とする二重特異性抗体など、既存の抗原を利用した抗体医薬品が次々登場している。また、ウイルスなどの外敵に対する抗体医薬品も登場し、抗体医薬品は新時代を迎えた。

◆取り付けた薬物を標的細胞へと運ぶ抗体薬物複合体

がん細胞を認識する抗体に薬物を結合させた抗体薬物複合体（ADC）では、多くの医薬品が実用化されている（表1）。抗体と薬物とつなげるリンカーの改良が、ADCの発達に大きく寄与した。血液中では切れにくく、がん細胞上の抗原に結合してから切断され、がん細胞内に抗がん剤を放出するリンカーが開発された。

表1 日米で承認された主な抗体薬物複合体医薬品

対象疾患	抗原	結合薬物	医薬品名(一般名)	開発企業	米国承認年	日本承認年
ホジキンリンパ腫	CD30	ベドチン	アドセトリス (ブレンツキシマブ ベドチン)	シアトルジェネティクス/ミレニアム	2011	2014
HER2陽性乳がん	HER2	エムタンシン	カドサイラ (トラスツズマブ エムタンシン)	ジェネンテック	2013	2013
急性リンパ性白血病	CD22	オゾガマイシン	ベスボンサ (イノツズマブ オゾガマイシン)	ファイザー	2017	2018
有毛細胞白血病	CD22	Pseudomonas exotoxin	Lumoxiti (moxetumomab pasudotox-tdfk)	アストラゼネカ	2018	未承認
大細胞型B細胞リンパ腫	CD79b	ベドチン	ボライビー (ボラツズマブ ベドチン)	ジェネンテック	2019	2021
HER2陽性乳がん	HER2	デルクステカン	エンハーツ (トラスツズマブ デルクステカン)	第一三共	2019	2020
ぼうこう尿路上皮がん	Nectin-4	ベドチン	バドセブ(エンホルツマブ ベドチン)	アステラス製薬	2019	2021
三重陰性転移乳がん	TROP-2	govitecan	Trodelvy (sacituzumab govitecan-hziy)	イミュノメディックス	2020	未承認
多発性骨髄腫	BCMA	mafodotin	Blenrep (Belantamab mafodotin)	グラクソスミスクライン	2020	未承認
大細胞型B細胞リンパ腫	CD19	tesirine	Zynlonta (Loncastuximab tesirine)	ADCセラピューティックス	2021	未承認
子宮頸がん	TF	ベドチン	Tivdak (Tisotumab vedotin)	ジェンマブ	2021	未承認

(各種資料を元に ARC 作成)

◆2つの抗原分子と結合する二重特異性抗体

抗体は、Y字型で2つの手（結合部位）を持っており、それぞれ同じ配列である。抗体の2つの手が別の抗原を認識するように改変させた二重特異性（バイスペシフィック）抗体医薬品が実用化された（表2）。エミシズマブは、FIXaとFXという2つの血液凝固因子をつなげるFVIIIの代替として機能する。ファリシマブは、加齢黄斑変性の進行に関わる2つの因子（Ang-2とVEGF-A）を同時に阻害する。

表2 日米で承認された主な二重特異性抗体医薬品

対象疾患	抗原1	抗原2	医薬品名（一般名）	開発企業	米国承認年	日本承認年
急性リンパ性白血病	CD3	CD19	ビーリンサイト (フリナツモマブ)	アムジェン	2014	2018
血友病A	FIXa	FX	ヘムライブラ (エミシズマブ)	中外製薬/ジェネンテック	2017	2018
加齢黄斑変性 糖尿病性黄斑浮腫	Ang-2	VEGF-A	バビースモ (ファリシマブ)	中外製薬/ロッシュ	2022	2022
非小細胞肺がん	EGFR	cMET	Rybrevant (amivantamab)	Janssen-Cilag	2021	未承認
ぶどう膜メラノーマ	CD3	gp100	Kimtrak (tebentafusp-tebn)	Immunocore	2022	未承認
濾胞性リンパ腫	CD3	CD20	Lunsumio (mosunetuzumab)	ロッシュ	未承認	未承認

(各種資料を元に ARC 作成)

◆COVID-19に対して威力を発揮した抗ウイルス抗体医薬品

COVID-19に対する医薬品として、いち早く登場したのが、COVID-19を引き起こすSARS-CoV-2に対する抗体医薬品であり、高い有効性を示した。しかし、その後、新しい変異株が登場し、その有効性は大きく減少した。また、抗体医薬品のコストの高さも問題である。しかし将来、高い致死性を持つウイルスが登場した時、抗ウイルス抗体医薬品が、心強い対抗策となることは間違いないだろう。

表3 日米で承認された主な抗ウイルス抗体医薬品

対象ウイルス	医薬品名（一般名）	開発企業	米国承認年	日本承認年	注記
SARS-CoV2	ロナプリーブ (カシリマブ/イムデビマブ)	ロッシュ/リジェネロン	2020 (緊急時使用許可) 2022 (保留)	2021 (特例承認) 非推奨	オミクロン株には無効
	(Bamlanivimab/Etesevimab)	イーライリリー	2021 (緊急時使用許可) 2022 (保留)	未承認	オミクロン株には無効
	ゼビュディ (ソトロビマブ)	グラクソスミスクライン	2021 (緊急時使用許可) 2022 (保留)	2021 (特例承認) 非推奨	オミクロン株には無効
	エバシエルド (チキサゲビマブ/シルガビマブ)	アストラゼネカ	2021 (緊急時使用許可)	2022 (特例承認)	
	(bebtelovimab)	イーライリリー/アブセラ	2022 (緊急時使用許可)	未承認	BQ. 1、BQ. 1. 11には無効
エボラウイルス (ザイール株)	Inmazeb (atoltivimab/maftivimab/odesivimab)	リジェネロン	2020	未承認	
	Ebanga (Ansuvimab)	リッジバック・バイオセラ ピューティクス	2020	未承認	

(各種資料を元に ARC 作成)

今後、AIや量子コンピュータなどを用いた分子シミュレーションにより、アミノ酸レベルまで人工設計された抗体医薬品の登場も期待される。 【毛利光伸】