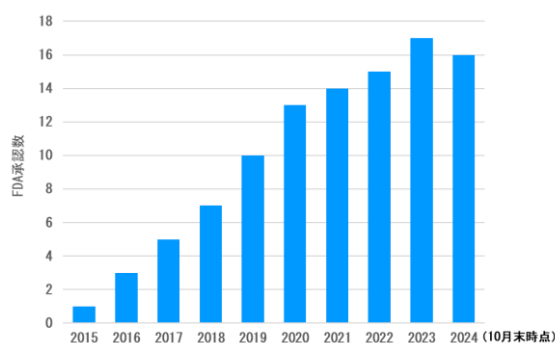


第2世代抗体医薬品の時代到来

◆終わりを迎えつつある第1世代抗体医薬品

抗体は免疫細胞が産生し、病原菌などの外敵の抗原（主にタンパク質）に接着し、その作用を中和するとともに免疫細胞が攻撃する目印を提供する。抗体を人体にとって有害な物質やがん細胞などを除去する手段として開発されたのが抗体医薬品だ。これまで日米欧で、100品目以上の抗体医薬品が承認されており、世界の医薬品市場（約230兆円、23年）の2割弱（約38兆円、23年）を占めている。

抗体が標的とする医療上有用な抗原タンパク質は、約200種類と有限だ。また、初期の抗体医薬品の特許切れにより、バイオシミラーが年々増加している（図1）。つまり第1世代と言われる抗体医薬品の時代は終わりを迎えつつある。



（FDA 発表資料を元に ARC 作成）

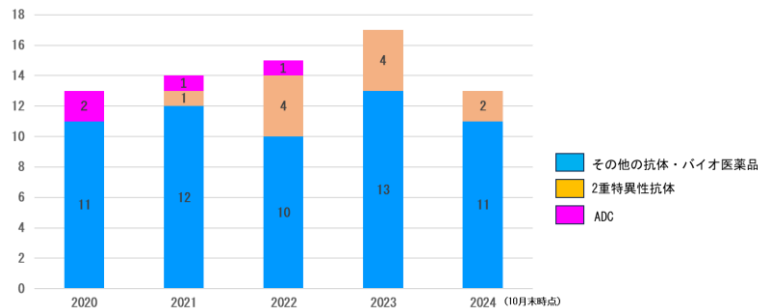
図1 FDAが承認したバイオシミラー数の推移

◆第2世代の抗体医薬品、ADCと2重特異性抗体

一方、第2世代と言われる抗体医薬品が登場し始めている。がん細胞などを認識する抗体に毒物を繋げて、直接攻撃する「抗体薬物複合体」（ADC）と抗体の持つ2つの手を別々の抗原を認識するよう設計した「2重特異性抗体」である。年々、そのウエイトを増しており、それぞれ2～3%を占めるに至っている。CD30というがんの抗原を認識する抗体に毒物を繋げたBrentuximab vedotin（11年FDA承認）を皮切りに、10剤以上のADCが登場している。ADCは、細胞に毒物を運搬するという性格上、適用はがんに留まっており、標的となる抗原も多くない。自己免疫疾患への適用も試みられているが副作用が問題となっている。

2重特異性抗体は、14年にblinatumomabがFDA承認を受けた後、年々承認数を増

やしている（図2）。また、数十を超える薬剤が治験中である。コンピューターを用いたタンパク質の設計技術（24年ノーベル化学賞を受賞）の進歩により、抗体分子をシミュレーションすることが可能になったことが大きい。



（FDA 発表資料を元に ARC 作成）

図2 FDAが承認した抗体・バイオ医薬品数と第2世代抗体医薬品数の推移

◆可能性広がる2重特異性抗体

2重特異性抗体は、作用機序や対応する抗原の種類で3つに分類される（表）。<T細胞エンゲージャー>T細胞抗原CD3とがん細胞の抗原を認識する。T細胞をがん細胞に誘導することで、がん細胞を殺す。<2分子強制会合>emicizumabは血液凝固因子FIXaとFXの両方と結合し、強制的に会合させることで、FVIIIの代用となる。<2分子あるいは1分子2領域認識>病気を治すために2つの分子の働きを止めることが必要な場合がある。また、一つの抗体で複数の部位を認識した方が高い効果が期待できる。抗体医薬品2剤を1剤にする考えだ。

表 FDAが承認した2重特異性抗体（2重特異性分子を含む）

医薬品名（一般名）	FDA承認年	対象疾患	抗原1	抗原2	作用機序
Blinlayto (blinatumomab)	2014	急性リンパ性白血病	CD3	CD19	T細胞エンゲージャー
Hemlibra (emicizumab)	2017	血友病A	FIXa	FX	2分子強制会合
Rybrentav (emivertemab)	2021	非小細胞肺癌	EGFR	cMET	2分子阻害
Kimtrak (tebentafusp-tebn)	2022	ぶどう膜メラノーマ	CD3	gp100	T細胞エンゲージャー (2重特異性分子)
Yebvono (faricimab)	2022	加齢関連黄斑変性 糖尿病性黄斑浮腫	Ang-2	VEGF-A	2分子阻害
Taoveyil (teolitamab-qyqv)	2022	多角性骨髄腫	CD3	BCMA	T細胞エンゲージャー
Lunsumio (mosunetuzumab-exgh)	2022	濾胞性リンパ腫	CD3	CD20	T細胞エンゲージャー
Epkinly (epcoritamab-byap)	2023	大細胞型B細胞リンパ腫	CD3	CD20	T細胞エンゲージャー
Columvi (glofitamab-gxhm)	2023	大細胞型B細胞リンパ腫	CD3	CD20	T細胞エンゲージャー
Telvey (telitumab-tgva)	2023	多角性骨髄腫	CD3	6PRGD	T細胞エンゲージャー
Elroxflo (elranatamab-bomv)	2023	多角性骨髄腫	CD3	BCMA	T細胞エンゲージャー
Tadeltra (tarlatamab-dlio)	2024	濾胞型小細胞肺癌	CD3	DLL3	T細胞エンゲージャー
Zilhera (zanidatamab-hrll)	2024	乳癌がん	HER2	HER2	1分子2領域阻害

（FDA 発表資料を元に ARC 作成）

24年10月、米国のSummit Therapeuticsは、免疫チェックポイントPD-1と血管成長因子であるVEGFに対する2重特異性抗体が優れた抗がん作用を示したとする臨床試験結果を発表した。24年11月、FDAは、HER2分子の異なる2部位を認識する2重特異性抗体を承認した。無数の組み合わせが可能となった2重特異性抗体により、抗体医薬品は2回目の黄金時代を迎えそうだ。 【毛利光伸】