

## 資料2 最終案

応答性を解析することも有用と考えられる。このように、目的とするがん抗原以外の既知抗原に対する患者の免疫応答性を解析することは、患者の免疫状態（免疫抑制状態）のモニタリングや抗体医薬品等の併用薬を用いた免疫抑制からの解除を目指した治療の有効性の評価にも有用な情報が得られる可能性がある。

### 4. 非臨床安全性試験で考慮すべき事項

非臨床試験でがんワクチンの免疫応答の時間経過を評価することは、がんワクチンに想定される有効性を示唆することにつながり、がんワクチンの用法及び用量選択の助けとなるであろう。

一般的に、動物で得られた安全な投与量がヒトでの安全性のある投与開始量として設定されるような、がんワクチンで予測される作用機序と免疫応答の種特異性の差異に基づく変換係数のようなものは現時点で無い。開発者は、必要な科学的データと共に、提案する臨床試験における開始用量、用量の増量法、投与スケジュールの決定に用いた考え方の妥当性を説明する必要がある。

タンパク質がんワクチンの毒性評価については、ICH S6R「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」を参照することが望ましい。化学合成ペプチドでは、ペプチドは体内で速やかに分解されることや核内への移行が想定されにくいこと等を考慮して合理的な評価を行うべきであろう。

### 5. 臨床試験

#### 5.1. 臨床試験計画にあたって考慮すべき事項

がんワクチンの早期臨床試験では、最適投与量、投与スケジュール、生物学的及び臨床的効果、安全性プロファイルを明らかにすることが目的となる。一方、後期臨床試験では、対象とする患者集団での有効性と安全性を確認することが目的となる。

##### 5.1.1 臨床試験での被験者（患者）の選択

従来の抗悪性腫瘍剤の初期臨床開発では、他に治療法のない進行又は転移性の各種がん患者を対象とし、最大耐容量（MTD）と最適投与スケジュールの設定と共に、がんの縮小（あるいは対象とするがんの反応性）を通じての臨床効果を含めた評価が行われている。したがって、通常、一般的には、従来の細胞毒性を有する抗悪性腫瘍剤を用いた臨床試験での最大耐容量の評価は、一定の短期間の観察期間で実施され、最適な用法・用量の探索に関しては、早期の臨床効果の評価ポイントであるがんの縮小効果で評価される。その後の臨床開発では、特定のがん種を対象として、有効性と安全性の評価を目的として大規模

## 資料2 最終案

なランダム化比較試験が実施される。他に治療法のない既治療の進行がん患者を対象とした有用性が評価されてから、未治療患者に対する有用性や術前・術後の補助療法としての有用性が評価されることが多い。

以上のような従来の抗悪性腫瘍剤と異なり、がんワクチンの臨床開発で、抗腫瘍免疫反応による活性や有効性を示すためには、一般的に数カ月の時間を要すると考えられており、他に治療法のない既治療のがん患者を開発対象とする場合には、がんワクチンの遅延性の効果が発揮されてくるまでに腫瘍の増大が起きる可能性があり、結果的にがんワクチンの免疫賦活化作用を確認する前に臨床試験の継続が困難になるといった懸念点がある。場合によってはがんワクチンの作用機序に拮抗しない抗悪性腫瘍剤腫瘍等との併用も考慮する必要がある。また、他に治療法のない既治療のがん患者は、細胞毒性や免疫抑制作用を有する化学療法や放射線治療などの前治療やがんの進行により免疫応答性が低下している可能性があり、目的とするがんワクチンに対する反応性を抑制し、適切な評価を行うことが困難になりかねない。

一方、手術等で病巣を切除し、一定期間の間は再発が想定されない切除可能ながん患者を開発対象とする場合、がんワクチンによって誘導される免疫反応を検出できるだけの十分な試験期間の確保が可能となる。しかし、有効性の検証で疾患の再発までの期間を評価するためには、試験期間が非常に長期間にわたることになる。

したがって、再発又は転移性のがん患者を開発対象とする場合と術後の再発防止を目的とする患者を対象とする場合と比較検討し、治験計画を検討する必要がある。

細胞毒性を有する抗悪性腫瘍剤の初期臨床開発では、他に標準的な治療薬が存在しない様々ながん種の患者集団を対象として臨床試験が実施される場合がある。初期臨床試験の主要な目的は最大耐容量の決定と被検薬の安全性プロファイルを明らかにすることである。したがって、がん種ごとに異なる臨床効果が得られる可能性があるが、そのような差異については受け入れ可能とされ、被検薬の毒性が忍容可能であることが示されれば、次相の臨床試験に移行することができる。がんワクチンの開発においても、共通のがん抗原を有する複数のがん種の患者集団を対象とした初期臨床を実施することも可能と考えられるが、がん種によってはがんワクチン投与後に増悪したと判断せざるを得ないデータが得られることも想定されるが、必ずしも試験を中止する必要があるとい

## 資料2 最終案

うわけではない。さらに、がんにおける臨床ステージの違いやがんワクチンの臨床試験以前における治療の内容はがんワクチンの効果や安全性の判断に大きく影響を与える可能性があることを留意するべきである。がんワクチンの開発初期での患者集団の選択や様々な患者集団を対象として試験を実施する場合にはがんワクチンの特性及びがんワクチンの免疫応答性や併用する医薬品の特性から、前治療薬の投与からの休薬期間の設定など考慮する必要がある。

がんワクチンの開発では、特定のがん組織抗原を発現している患者を対象とする場合がある。臨床試験での免疫応答性のモニタリングにおいて特定の主要組織適応抗原（MHC）を利用した解析が行われる場合には、当該 MHC を有する患者を対象とする場合もある。あるいは特定の MHC を持つ患者との層別解析を行うこともありえる。

### 5.1.2 目的抗原等による患者集団のエンリッチメントと患者選択のための診断手法の開発

がんワクチンの臨床開発にあたっては、患者の選択や治療経過でのモニタリングのために、目的とするがん抗原の発現やその定量的な変化を測定可能な試験法を同時に開発することも考慮する必要がある。特にがんワクチンの免疫反応性の評価に使用可能な試験を開発する場合には、定量性が高く、治療経過の変化を測定可能な試験法を開発することが必要とされる。なお、当該試験法の開発に際しては、「コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品の承認申請に係る留意事項について」（薬食審査発 0701 第 10 号 平成 25 年 7 月 1 日）及び「コンパニオン診断薬等及び関連する医薬品に関する質疑応答集（Q&A）について」（事務連絡 平成 25 年 7 月 1 日）等を参照する必要がある。

### 5.1.3 投与経路及び用法・用量

臨床開発初期では、投与量及び投与スケジュールの最適化、併用薬を含めた被検薬による目的とする免疫反応の誘導又は増幅の確認、免疫寛容及び免疫寛容からの離脱の評価、並びに有効性に相関することが期待される免疫応答データの取得が目的となる。

投与方法としては主に皮下投与が行われているが、皮内投与や腫瘍内投与、場合によってはリンパ節投与なども試みられている。最適な投与方法については治験薬の投与量やアジュバントとの併用の有無など様々な要因によって左右されると考えられるが、開発初期では期待する免疫応答性との相関を指標として探索する必要がある。がんワクチンの有効性を評価するための臨床試験では、

## 資料2 最終案

免疫応答性の程度や応答性の時間経緯と臨床的有効性の指標との相関性について評価を行うことが必要である。

### 5.1.4 併用薬剤

がんワクチンの抗原性を増強するために、製剤化の過程でアジュバントが用いられる場合がある。アジュバントとしては水酸化アルミニウムのような沈降性アジュバント、フロイントアジュバントのような油性アジュバントや油性アジュバントから精製された製品と多様なものが用いられている。更に、トールライクレセプター（TLR）を活性化する核酸なども用いられている。がんワクチンとアジュバントを組み合わせる前に、アジュバント単独での毒性及びアジュバントとがんワクチンを抱合させた時の毒性を適切に評価するために非臨床試験を実施しておく必要がある。これらの非臨床試験のデザインは臨床試験のレジメンや投与法に沿って実施される必要がある。がんワクチンの初期臨床試験で用いる前に、当該アジュバントによる免疫反応の昂進又は抗原性発揮の促進に関する証拠及び投与量の選択に必要な用量反応性を見ておく必要がある。

従来のアジュバントとは異なる免疫賦活活性を持つ製剤や添加剤をがんワクチンの抗原性を増強するために使用する場合には、非臨床試験を通じて、期待される免疫賦活能を示すデータや安全性データを示さなければならない。

一方、がんワクチンの適用において大きな課題とされるのが、がん患者でのがんによる免疫抑制効果とされている。このためにがんワクチンの臨床試験ではがんによる免疫抑制を解除するための併用薬が用いられていることが多い。あるいはがんに対するより高い免疫応答を惹起するためにアジュバントの使用やマクロファージ・顆粒球コロニー刺激因子などのような免疫賦活化作用のある薬剤の併用も行われることもある。免疫抑制解除を目指した薬剤とがんワクチンを併用した臨床試験では再発又は転移性のがん患者を対象とする場合に、併用薬によってどの程度有効に免疫抑制解除が達成されているかをモニタリングすることが重要である。

### 5.1.5 複数の抗原ワクチン

がん細胞は宿主からの攻撃を逃れるために自身のがん特異抗原を隠すことが知られており、これを回避するために複数のがん抗原をカクテルのように混合して投与する、カクテルがんワクチンの開発も行われている。カクテルがんワクチンの開発では、カクテルの抗原ごとに免疫応答性が異なる可能性があり、

## 資料2 最終案

また患者ごとに各抗原に対する応答性が異なる可能性があるが、各抗原について、必ずしも個別に投与して有効性や安全性を評価する必要はないと考えられる。しかしながら、各抗原について、投与する合理的な根拠が説明される必要がある。また、特定の抗原に対する応答性が大きく異なる場合にはカクテル化の妥当性を検証する必要がある。

### 5.1.6 がんワクチン投与の臨床試験開始直後のがんの進行や再発についての対応（ワクチンの遅発効果）

通常のがん化学療法では、治療開始後のがんの増大などにより患者の病状が進行した場合には、有効性が認められないと判断される。一方、がんワクチンによる治療では、その免疫誘導メカニズムから抗腫瘍免疫が発揮されるようになるまで一定の期間が必要とされる。したがって、がんワクチンの臨床試験では従来のがん化学療法とは異なる試験の継続判断が必要となるであろう。臨床試験において、腫瘍の進行が認められた場合にどの程度の進行であれば試験の継続を可とするのかはあらかじめ基準の設定が必要であろう。一方、中枢神経系への転移など被験者に生命を脅かすような病態の進行が認められた場合には試験の継続を中止すべきである。

このような状況に対応する一つのアプローチの仕方としては、治療中のがんワクチンの投与を継続するとき、臨床上の症状の進行の程度やどの部位でがんが進行したかにより試験の継続を判断するための基準をあらかじめ試験プロトコールに設定しておくことが望ましい。病態進行の兆候が見られたとしても試験を継続する患者救済措置を提供するような臨床状態としては次のようなものがあげられる：

- 用量制限毒性（DLT）が認められないこと。全ての毒性所見がプロトコールの適格性基準から逸脱していないこと
- 試験の実施により全身状態の悪化が認められないこと
- 目的とする効能に関して代替となる治療法がないこと
- がんが進行したとしても、緊急治療に遅れが生じないこと
- 試験の開始に際してがんワクチンの効果が発揮されるまでに一定の期間が必要であることを示唆するデータ

### 5.1.7 がんワクチン治療に付随して実施されるがん治療

最新のがん免疫療法に関する様々な知見から、がんワクチンが患者にがん抗原に対する免疫応答を惹起するのに対して、腫瘍による様々な免疫抑制効果がと

## 資料2 最終案

がんワクチンの効果を減弱したり、効果をなくしてしまうと考えられている。したがって、がんワクチンの臨床試験で併用される抗悪性腫瘍薬に関して、想定される抗腫瘍効果の相互作用を十分に考慮して、投与スケジュールや投与量などを検討する必要がある。

がんワクチンが適用対象とするがん種によっては、すでに標準的な化学療法等が確立している場合がある。その化学療法によりがんワクチンの効果が影響を受けることが十分予測できる場合には、標準治療との治療スケジュールのタイミングを十分に検討する必要がある。特にがん化学療法に引き続いてがんワクチンの臨床試験を実施する場合には、化学療法による免疫抑制効果がどの程度持続するのかを考慮するべきである。一方がんワクチンの臨床試験に引き続いてがん化学療法を実施する場合には、がんワクチンの効果を減弱しないようなタイミングで標準治療を開始することが望ましい。

### 5.2 がんワクチンの早期臨床試験

がんワクチンの早期臨床試験での主要な目的は、1) 薬剤の局所刺激性などの安全性を評価すること、2) 薬剤の最適投与量及び投与スケジュールを決定すること、3) がんワクチンとしての開発を継続するに足る免疫応答がおきていることを示すデータを提供すると共にそれによる効果が期待されることを確認することである。

#### 5.2.1 治験開始投与量と投与スケジュール

がんワクチンの臨床試験での投与開始量及び投与スケジュールに加えて、投与量の増量スキームに関しては、非臨床試験で得られたデータに基づいてデザインすること。一方で、既に同様の製剤でヒトでの臨床試験が行われており、当該製品について外挿することが可能な場合にはその臨床経験に基づいてデザインすることもできる。

In vitro 及び in vivo での非臨床試験によるがんワクチンの有効性の根拠となる試験 (POC) データが得られており、そのデータに基づいて臨床試験デザインの妥当性を示すことが望ましい。非臨床試験では、がんワクチンの毒性試験ではその安全性を明確にできるようにデザインされている必要がある。その結果を踏まえ、臨床試験における投与開始量やその後の投与スケジュールが示される必要がある。非臨床試験でがんワクチンの生物学的効果を示すために用いられた投与量と同等及びそれを超える安全域を非臨床試験の毒性評価試験から担保する必要がある。非臨床試験の目的は、可能な限り無毒性用量 (NOAEL) と

## 資料2 最終案

しての投与量のレベルを確認することであり、そのことによって関連する生物学的あるいは生理学的パラメーター（体重、抗原の発現、臨床病態、病理学など）を考慮して臨床試験での開始投与量を示すことが必要である。

正常組織に発現している目的抗原や正常組織にがんワクチンペプチドと類似のペプチド配列を持つタンパク質が存在する場合に、がんワクチンによりそれぞれの関連するタンパク質を介して毒性が発揮される可能性がある。したがって、ヒト正常組織に目的とする抗原が存在するかを網羅的に解析することが安全性の予測に有用である。ペプチドワクチンでは、ターゲット分子のペプチド配列のホモロジー検索が、がんワクチンに関連する毒性の予測に有用と考えられる。

臨床研究等で既に開発しようとしているがんワクチンがヒトへの投与経験がある場合には、既に主要なヒトでの安全性や活性データが得られている主張できる場合もある。しかし、医薬品開発での臨床試験の安全性や有効性評価の参考に出来るかどうかは、実施される臨床研究のデザインや投与量、投与スケジュールなどがどのように設定されたかにもよる。

### 5.2.2 追加免疫と免疫維持

開発者は、長期に亘る免疫原性を維持し、また臨床効果をより高めるために追加免疫により免疫状態を維持するための投与方法を開発することを目指す場合も想定される。その様な治療法を評価するための非臨床試験の実施が推奨され、さらに治療法の安全性及び効果を支持するための追加の臨床試験をデザインする必要がある。

がんワクチンの臨床開発では、持続的な免疫活性化を目指して、長期にわたる追加免疫が行われることもありえる。このような場合に非臨床安全性試験には動物の寿命による限界も考慮すること。

### 5.2.3 最適投与量の設定

現時点では、僅かな例外を除いてがんワクチンで最大耐性毒性が同定されたことは無いと考えられる。このような臨床試験では、投与可能な最大投与量は毒性というより製品の製造上の限界や物理的な観点（解剖学的な）からの制限を受けることになり、従来<sup>3</sup>+<sup>3</sup>用量試験が必ずしも妥当な方法とはいえないことが多い。合理的な理由があれば、他の試験デザインを考慮することも可能であり、その方が妥当である場合もある。

## 資料2 最終案

ある種のがんワクチンの比較的受容可能な安全性プロファイルを得るためには、用量をさらに上げた増量や継続的な再評価を行うなど、3+3用量試験に代わる別の投与量の増量法を考慮すべきである。新たに用量設定を行うような試験デザインを実施する場合には、プロトコールに増量の最終ポイント（データによって支持される）を決めるための受け入れ可能な基準を設定しておく必要がある。どのような投与量の増量方法を採用するにしても、試験プロトコールには用量制限毒性を明確にしておく必要があり、治療停止基準や被験者の安全性を確保する観点から試験の中止のためのルールを決めておく必要がある。用量制限毒性が示されないと想定される場合や達成できなかった場合には、免疫応答性などの他の結果から投与量を最適化しておくことが続いての試験での投与量を決定するために有用である。

がんワクチンを他の治療薬や医療機器とあわせて試験する場合、あるいは侵襲的な手法で投与する場合、さらには特別な安全性上の懸念があるような手術部位からの投与を行う場合などでは、がんワクチンそのものよりも併用薬や機器との安全性プロファイルの方が重要な要素になる場合があり、検討が必要とされる。

### 5.2.4 開発初期における単群試験とランダム化第Ⅱ相試験

早期臨床試験においてがんワクチンの生物活性を理解するための試験デザインでは、その後の大規模なランダム化された有効性評価のための臨床試験へ移行していくために十分にデータを提供できるように設計する必要がある。

「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECISTガイドライン改訂版1.1）」は固形がんに対する治療の奏効率を判定するためのガイドラインとして広く利用されているが、腫瘍縮小を主な評価項目として設定されている。

がんワクチンのように臨床試験開始直後では腫瘍縮小を期待できないような製品の場合に従来の標準治療薬を対照として、がん縮小を比較すると効果をしめせるようなデータが得られない可能性がある。もし腫瘍縮小を主要評価項目とする場合には、期待される免疫応答等を考慮し適切な効果判定に必要な期間を設定することが望ましい。RECISTガイドラインではヒストリカルな比較についても記載されているが、がんワクチンの作用メカニズムから、がんワクチンを非対照試験として実施することは次の有効性評価のための臨床開発へとつなげていくための意味のある臨床データが得られない可能性もある。



## 資料2 最終案

初期臨床試験では比較的少数の患者集団を対象として試験が行われることが多く、患者集団サイズの制限より、ランダム化比較試験では、治療薬としての治療効果を十分に示すほどの統計的な検出力を保持することが難しい可能性がある。しかしながら、有効性を評価するための大規模な臨床試験を行うための適切な治験集団サイズの決定や治療効果の推定などを行うために、ランダム化された初期臨床試験が有用なデータを提供してくれる可能性があり、また免疫寛容などのネガティブな効果が想定される場合には、得られたデータを免疫寛容の有無を議論するために用いることも可能である。

また後期臨床試験で、がんワクチンの有効性を評価する場合には、全生存期間や場合によっては無増悪生存期間（PFS）を全生存期間の代替評価項目とするなど通常の抗がん剤と同様の評価を用いることができると考えられる。もし、がんワクチンの特性として、有用性が見られるまでに時間を要するために評価期間をより長期にわたって見る必要がある場合には、その適切性を説明されなければならない。

### 6.その他

本文書ではがんワクチンの臨床評価について主としてペプチド/タンパク質を用いた製品を対象として議論されているが、がんワクチンの開発は、細胞治療、遺伝子治療、核酸医薬品など多様な製品が開発中である。これらの製品ではターゲットなるがん抗原が特定されている場合と、がん細胞全体を投与するといった抗原が必ずしも特定されていない製品もある。そのような多様な製品の評価では免疫応答性の評価や有効性の評価は製品の特性に応じたケースバイケースの判断をせざるを得ない場合も多いと想定される。本文書はそのような製品の評価において参考になる部分については利用されることが望ましい。

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	頁
	なし						

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	頁	出版年
山口照英	再生医療の安全性確保法と薬事法改正	レギュラトリーサイエンス学会誌 (RSMP)	4(3)	237-247	2014
Maeda, D., Yamaguchi, T., Ishiduka, K., Takekita, T., Sato, D.	Regulatory Frameworks for Gene and Cell Therapies in Japan. in "Regulatory Aspects of Gene Therapy and Cell Therapy Products in Japan.	Springer, Serbian, M. & Galli, M. C. eds.			in press
Hashii, N., Nakazawa, S., Tada, M., Yamaguchi, T.	Analysis of aggregation-prone regions in monoclonal antibody by hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry.	J. Pharma. Sci			in press
内田恵理子, 古田美玲, 菊池裕, 窪崎敦隆, 遊佐精一, 宮原美知子, 佐々木裕子, 小原有弘, 大谷梓, 松山晃文, 大倉華雪, 山口照英	日本薬局方参考情報収載マイコプラズマ否定試験のPCR法改正のための共同研究	マイコプラズマ学会雑誌			印刷中
内田恵理子, 古田美玲, 菊池裕, 窪崎敦隆, 遊佐精一, 宮原美知子, 佐々木裕子, 小原有弘, 大谷梓, 松山晃文, 大倉華雪, 山口照英	細胞基材に対するマイコプラズマ否定試験のPCR法の見直しに関する研究	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	45(5)	442-451	2014

## 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, Remsima<sup>TM</sup> (infliximab), suggesting that other monoclonal-antibody biosimilars 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- $\alpha$ 受容体ドメインとヒトFc

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（ボテリジェント抗体、FcRn結合活性の改良、Bispecific Antibody）<sup>1-5)</sup>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<sup>6)</sup>。

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、チャージ・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

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

ことを期待したものである<sup>7)</sup>。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

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ェ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<sup>10-12)</sup>、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

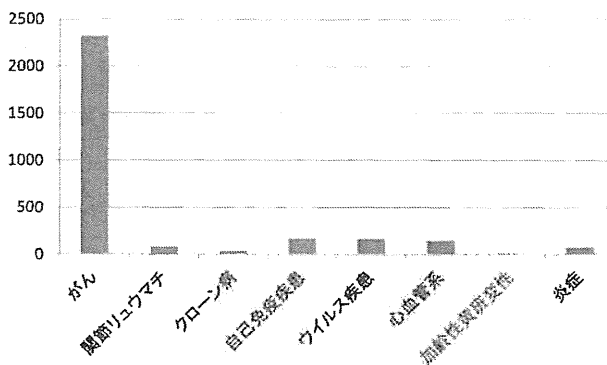


図1 NIH Clinical Trialに登録された抗体医薬品臨床試験

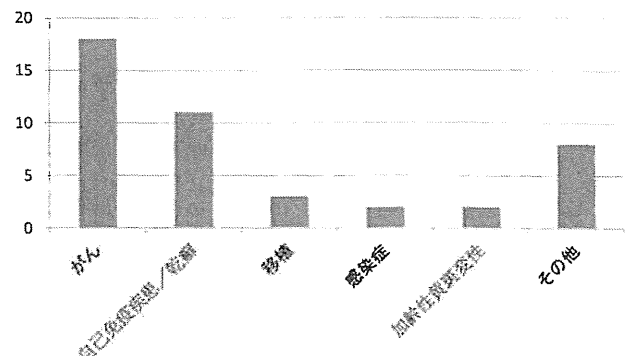


図2 これまで承認された抗体医薬品の対象疾患数

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させ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 (ADCC)、補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. 抗体医薬品ガイドランス

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<sup>13)</sup>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リ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れる。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。

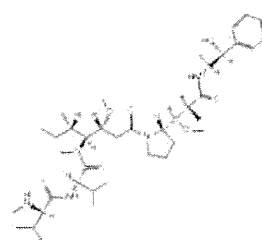
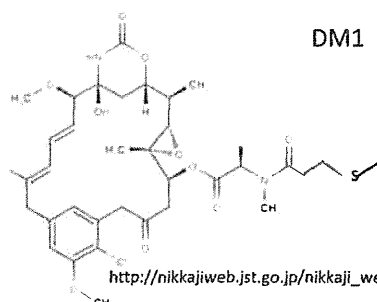
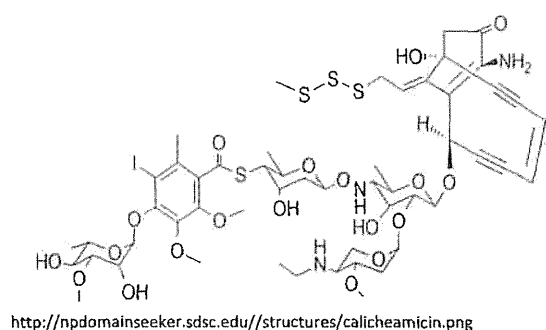
ADCとしてはこれまで3製品が承認されている。ADCとして最初に承認された製品はゲムツズマブオゾガマイシン（マイロターゲット）である。マイロターゲットは急性骨髄性白血病（AML）に多く発現するCD33を認識するヒトモノクローナル抗体に抗がん剤であるカリケアマイシン（図3）を2分子結合させた製品である。CD33を発現するAMLにマイロターゲットが結合し細胞内へと導入されたのち加水分解によりカリケアマイシンが遊離され、遊離されたカリケアマイシンが核内へと導入されることによりDNAの2重鎖を切断し細胞傷害性を発揮することが期待される製品である。

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ゲットは、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ゲット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ゲット併用群で死亡者が多かつ

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、マイロターゲットの承認から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、細胞傷害性薬剤を結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）を結合させたプレントキシマブベドチン（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://nikkajiwab.jst.go.jp/nikkaji\\_web/pages/top.jsp?CONTENT=syosai&SN=J1.915.648F](http://nikkajiwab.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

先進国で 最初の承認年	対象疾患	
	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れている。この治療では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乘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癌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)	侵襲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	ドキシソルピシン	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	非小細胞肺がん、卵巣がん	Not disclosed	Not disclosed	
SGN-CD19A	急性リンパ性白血病、侵襲型非ホジキンリンパ腫	CD19	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	微小管重合阻害剤
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

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、抗免疫チェ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療が実施されている。特にイピリムマブ(CTLA4)と抗PD-1抗体を併用

表3 ADCの特徴と生物活性

● 殆どのADCはIgG1とIgG4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

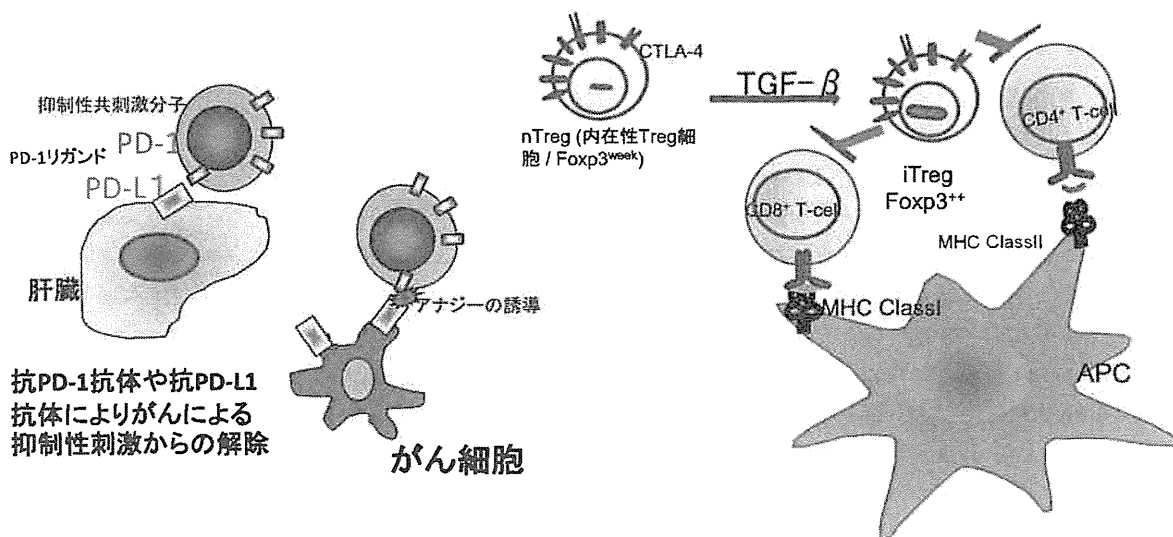


図4 免疫チェックポイント分子によるがんの免疫抑制

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

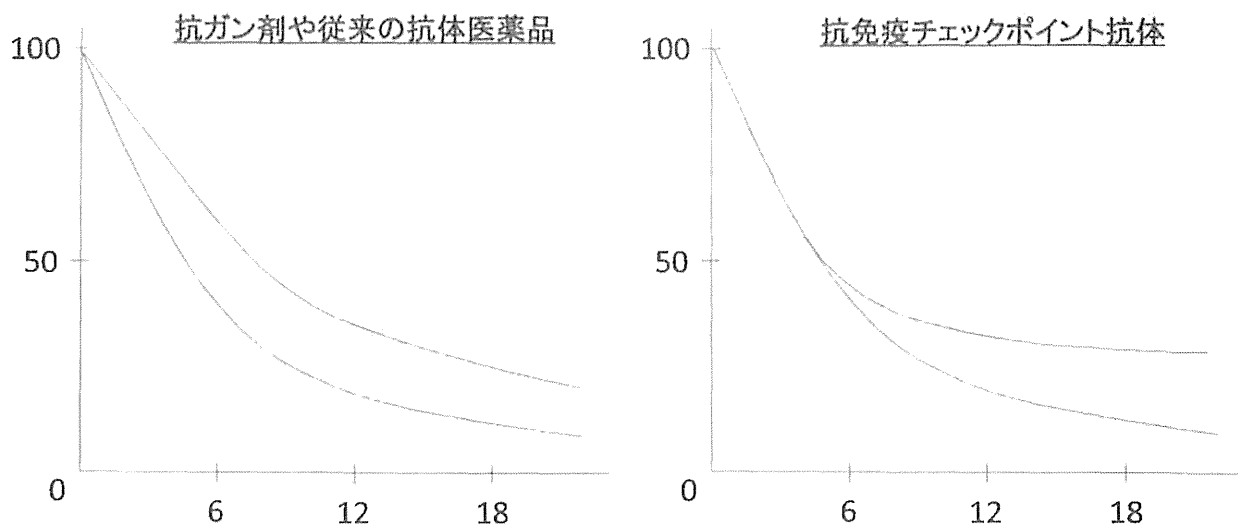


図5 従来のガン抗体医薬品と抗免疫チェックポイント抗体の生存率曲線の違い

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<sup>18)</sup>。

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れる。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抗体がターゲットする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- $\alpha$ 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<sup>19)</sup>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、Fc $\gamma$ 受容体との結合性に関して表面プラズモン解析に加え、Fc $\gamma$ 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、健康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ウマチのアメリカリウマチ学会の提唱するACRスコア (ACR20, ACR50, ACR70) と

ヨーロッパリウマチ学会の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に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

- 1) 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)
- 9) 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, P.G.: 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](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](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)
- 16) 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/](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/)