

厚生労働行政推進調査事業補助金  
(薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業研究事業)  
総括研究報告書

抗Dヒト免疫グロブリン製剤の代替医薬品開発動向の調査研究

研究代表者 加藤 和則 東洋大学 教授

要旨：本調査研究では、国内外の抗Dヒト免疫グロブリン製剤の代替医薬品開発動向と課題を文献および関連学会等から調査し、我が国での製剤開発研究の支援について検討すると共に、さらに機能性の高い代替抗D抗体を新規に樹立するための国内外の抗体シーズ作製技術の調査を実施した。その結果、抗Dヒト免疫グロブリン抗体の作用機序を理解すると共に、海外で承認されている抗Dヒト免疫グロブリン抗体の情報を得ることができ、CDR配列から抗D抗体（ヒト型IgGおよび単鎖抗体scFv）の作成に成功し、Rh陽性の赤血球との結合性を確認した。今後は様々なRhD亜型への交差反応性や抗体の本調査で習得したCDRデータベースを用いて抗体の最適化を図るとともに、より機能性が高く幅広い反応性を有する代替抗D抗体のシーズ開発、生物活性および物性の評価系の構築、海外医薬品候補も含めた臨床試験に向けた議論がさらに必要であると結論した。

#### A. 研究目的

抗Dヒト免疫グロブリン製剤は、Rh血液型不適合妊娠において、次回以降の妊娠時に胎児重症貧血等胎児に発症しうる致死的な合併症の予防に必要な不可欠な薬剤であり、現時点で他に代替可能な薬剤がない。しかし、当該薬剤の原料となる血漿は、100%海外からの輸入に依存している事に加え、抗D抗体を持ちドナーとなれる者が世界的に高齢化しつつあり、今後、全世界的に安定供給に支障を生じ、日本への供給も逼迫する可能性が極めて高い。なお、日本人におけるRh(-)血液型の全人口に占める割合が0.5%であること等から、当該薬剤の原料（抗血清）を国内でまかなう事は極めて困難である。また原料のロット間差が生じやすい抗血清製剤に代わり、有効性と品質等が安定した抗体製剤または同等の性能を有する組換えタンパク質製剤等の開発が種々の抗血清製剤においても重要な課題となっている。

このような背景の元に、抗Dヒト免疫グロブリン製剤の代替医薬品については過去約20年間、様々な企業や研究所によって代替医薬品を創ることは試みられてきた。しかしながら、作成した抗体に十分な力価が得られない等の理由により未だ上市には到っていないのが現状である。抗体に関しては異種動物への免疫によるモノクローナル抗体や抗D抗体保有ドナーからの抗体クローンの作成など、様々な試みがなされているが、これらの抗体の機能性を評価する試験などが課題となっている。特に抗D抗体の場合は通常の抗ウイルス抗体や抗毒素抗体と異なり、赤血球上のRhD抗原の免疫原性をマスキングする抗体医薬

の開発が必要で、その為には①抗原性の高いエピトープに対する抗体シーズのスクリーニング法の開発、②免疫応答を誘導しない抗体の物性改変（抗体エンジニアリング等）の技術の導入も必要と考えられる。

以上のことを踏まえて本調査研究では、国内外の抗Dヒト免疫グロブリン製剤の代替医薬品開発動向と課題を文献等から調査し、我が国での製剤開発研究の支援についてまずは検討する。さらに機能性の高い抗D抗体を新規に樹立するための国内及び海外の抗体シーズ作製技術の調査と検討、高機能性抗体エンジニアリング（二重特異性抗体やFc改変技術等）による免疫誘導能の制御に関する調査研究を実施し、既存の抗D抗体医薬（抗血清）に代わって臨床使用が可能な抗体シーズを樹立するための手法と技術を検討し提言することが目的である。

#### B. 調査・研究方法

研究代表者（加藤）および分担研究者（浅野、岩澤）は関連する学会として、第72回日本輸血細胞治療学会学術総会（2024年5月30日～6月1日）：東京、第83回日本癌学会学術総会（2024年9月19日～9月21日）：福岡、第47回日本分子生物学会年会（2024年11月27日～11月29日）：福岡、Antibody engineering & therapeutics asia（2024年10月21日～10月23日）：京都、第53回日本免疫学会（2024年12月3日～12月5日）：長崎、日本抗体学会（2024年12月9日～12月11日）：仙台にて機能性の高い抗D抗体を新規に樹立するための国内及び海外の抗体シー

ズ作製技術の調査と検討を行った。また、国内外の抗 D ヒト免疫グロブリン製剤の代替医薬品開発動向と課題を文献および関連学会等から調査し、我が国での製剤開発研究の支援について検討すると共に、さらに機能性の高い代替抗 D 抗体を新規に樹立するための国内外の抗体シーズ作製技術の調査を実施した。

上記の調査報告と研究進捗状況の報告および今後の本研究の進め方について、2024年9月25日および12月13日の2回班会議（オンライン）を開催した。班会議には、研究代表者・分担者に加えて、抗 D ヒト免疫グロブリン製剤について多くの経験を有している研究協力者（浜口先生、水上先生、平瀬先生、永松先生、佐竹先生、安居先生、谷先生、古田先生、手塚先生、池邊先生）も参加し、現状も課題や今後の研究開発について意見交換を行った。

さらに得られた情報（抗 D 抗体の遺伝子配列情報）を元に、リコンビナント抗体の作成をそれぞれの分担研究者が実施した。岩澤は NIH のデータベースからヒト型 IgG 抗体の作成を、浅野は機能性および多様性を高めるために、単鎖抗体の作成を検討し、D 抗原への反応性を検討した。

## C. 調査研究結果

### 【調査結果】

研究代表者（加藤）および分担研究者（浅野、岩澤）は関連する学会として、日本輸血細胞治療学会 学術総会、Antibody engineering & therapeutics Asia、日本免疫学会、日本抗体学会および日本分子生物学会にて機能性の高い抗 D 抗体を新規に樹立するための国内及び海外の抗体シーズ作製技術の調査と検討を行った。さらに国内外の抗 D ヒト免疫グロブリン製剤の代替医薬品開発動向と課題を文献等から調査し、我が国での製剤開発研究の支援について検討した。その結果、インドの製薬会社である BSV 社が開発した抗体医薬（Rhoclon®）および後発品抗体の（Trinbelimab®）が 32 カ国で承認されて使用されていることが明らかとなった。

さらに抗 D ヒト免疫グロブリン製剤の代替医薬品候補を選択する技術として、ハイスループットな抗原-抗体間相互作用解析系 BreviA と Brevity、天然抗体 CDR 配列をベースにより高アフィニティな抗体が設計できるプロットフォーム Specifica Generation 3 の原理と使用方法の情報を得た。また高品質の治療用ヒト化抗体の製造方法については OmniAb 社、AI を用いた抗体設計については Twist Bioscience 社をはじめ多くの企業および海外大学の研究者から有用な情報を得ることができた。可溶状態の抗体やタンパク質の可視化技術を開発した株式会社リガクと、今後の治療薬製造に必要な原材料、抗体精製カラムについ

てはザルトリウス・ステディム・ジャパンとキョーテック株式会社および韓国の Prestige Biologics 社より情報を得ることができた。また抗 D ヒト免疫グロブリン製剤を抗体医薬品で代替する場合には、複数の亜型が知られている抗 D 抗原に対して、カバー率の高い抗体が求められるが、Abwiz Bio 社の Affinity Maturation 技術に関する情報と研究支援を頂けることを確認できた。

### 【実験結果】

研究代表者の加藤および分担研究者の岩澤は、NIH Database 等に公開されている様々な RhD 亜型への反応性 IgG 抗体の CDR 配列を 60 例収集し、反応性が良好と考えられる CDR 配列について、リコンビナント抗体の作製を行った。また、Trinbelimab についてもアミノ酸配列から CDR 配列を設計し、リコンビナント抗体の作製を行った。その結果、ヒト型抗体で設計した抗 D 抗体の RhD 陽性赤血球への反応性をフローサイトメトリーで確認することができた。また産生細胞として HEK293 を用いることで、ヒト特有の糖鎖構造が結合した抗体が産生されていると考えられるために、その機能性の違いに関しても今後検討する予定である。

分担研究者の浅野は、抗 D 抗体の配列情報を基に大腸菌でも調製が可能な一本鎖抗体（scFv）を設計し、組換え体を調製およびフローサイトメトリーによる結合能評価を行った結果、scFv は市販の D 抗原陽性の赤血球に対して結合能を示した。この成果は、反応性の異なる抗 D 抗体と組み合わせた 2 重特異性抗体の作製にも繋がるだけでなく、NK 活性を増強する抗 CD16 抗体との 2 重特性抗体の作製にも繋がる成果である。

### 【研究班会議】

第 1 回目の会議は、ヒト免疫グロブリン製剤の代替医薬品開発に関する調査研究のキックオフミーティングであった。岩澤先生から、抗 D 抗体の開発動向、機能性スクリーニング法の充実、抗 D 抗体の新規樹立に関する提案がなされた。加藤先生からは、抗体作成技術を活用した抗 D 抗体の新規作成の可能性が示された。浅野先生の学生からは、RhD 抗体クローンの選定と機能評価の進捗が報告された。佐竹先生から、日本赤十字社が保有する抗 D 抗体クローンの現状と課題が説明された。安居先生、谷先生からは、抗体の最適化や臨床試験に関する重要な視点が提供された。水上先生、手塚先生からは、抗 D 抗体の評価法の検討状況が報告された。浜口先生からは、本研究の重要性と実用化に向けた期待が示された。会議全体を通して、代替医薬品開発に向けた様々な課題と対策が議論された。

そのなかで佐竹先生（研究協力者）から、パーシャル D などの変異体に対する反応性の違いから、

1種類のクローンでは完全な防御が難しい可能性があることが指摘された。また安居先生（研究協力者）から、抗体の最適化において、ナチュラルな抗体がスタートとして重要であり、自己反応性試験が必須であるという視点が提供された。谷先生からは、パーシャルDの問題や、モノクロー抗体の開発状況に関する情報が共有された。抗体の最適化と臨床試験を進める上での重要な課題が示された。

水上先生、手塚先生からは、抗D抗体の評価法の検討状況が報告された。現在の赤血球凝集法から、国際標準品を用いたEP法への移行を検討中であり、新しい抗体シーズに対する評価も可能になる見込みであると説明された。EP法への移行により、力価の絶対値表記が可能になり、代替医薬品の評価に役立つことが期待されている。最後に浜口先生から、本研究の重要性と実用化に向けた期待が示された。グロブリン製剤の入手が困難になりつつある中で、国内での供給体制の構築が不可欠であり、本研究がその一翼を担うことが期待されている。ただし、ゴールを明確に設定し、実用化に向けた取り組みを加速する必要があると指摘された。

約2ヶ月後に開催された第2回目の班会議ではD抗体の開発と代替医薬品に関する議論が行われた。まずは研究の進捗状況を松川先生（東京農工大学）から、抗体の生産細胞の種類と特徴について報告があり、特にADCC活性が高く、薬効が高い条件について説明がなされた。同じく分担研究者の岩澤先生からは、現状の課題と解決策について報告があった。特に9月から12月にかけて精力的に関連学会に参加し、抗体医薬開発技術や製造そして臨床研究などについて関係する企業、大学研究者と情報交換を行った結果を報告し、倫理的問題、企業参入の可能性、評価系の構築について詳細な説明があった。日赤の宮崎先生からは、現在の抗体開発状況とIC取得の課題について説明があり、現在日赤が保有している56種類の抗体のうち、約半数で遺伝子情報を取得済みとの報告があった。しかしながらこれら抗体を産生するB細胞の提供を受けた当時は、提供者から同意を取っていないために倫理的な観点からこの抗体およびその遺伝情報も医薬品開発には使用することが困難である説明を受けた。安居先生からは、抗体開発ありきではなく、ワクチン等の他の可能性も検討すべきとの重要な指摘があった。

さらに1回目の班会議に続いてインドのBSV社によって開発され、医薬品として32カ国で承認されているTrinbelimab®に関しても、日本への導入の可能性およびこの抗体を基準として他の抗D抗体の開発研究の必要性を議論した。

## D. 考察

本調査研究で得られた成果として、インドのBSV社が開発した抗D抗体医薬品Trinbelimab®が32カ国で承認されていることが明らかとなった。またNIHのデータベースから60種類の抗D抗体のCDR配列情報およびTrinbelimabの配列情報も得ることができ、リコンビナント抗体（1クローン）の作成に成功した。今後、承認されているTrinbelimabの配列情報を元に同等の抗体を調製することが可能であるため、良いコントロールになると共に、素性が良ければ同製剤の導入も考えるべきである。一方、NIHのデータベースから得られた情報を元に、機能的な抗D抗体を順次作成するとともに、AI機械学習を用いて様々な亜型RhDに幅広く反応性を有する抗体を作り出すこと研究に繋がる調査研究成果である。その実現のためには、日本赤十字社が保有している、様々な亜型RhDを発現する抗原が必要となり、お互いに情報を共有しながら研究開発をする必要があると考えられる。

## E. 結論

調査成果としては、抗D免疫グロブリン製剤の代替医薬品TrinbelimabおよびNIH Database等に公開されている様々なRhD亜型への反応性IgG抗体のCDR配列を60クローンの情報を収集することが出来た。

研究成果としては、RhDに反応性が良好と考えられる抗体クローンのCDR配列情報も元に、リコンビナント抗体（ヒトIgG1）の作成を行い、その反応性を確認することができた。また、Trinbelimabについてもアミノ酸配列からCDR配列を設計し、リコンビナント抗体の作成に着手した。さらに、抗D抗体の配列情報を基に大腸菌でも調製が可能な一本鎖抗体（scFv）を設計し、組換え体を作成した結果D抗原陽性の赤血球に対して結合能を示すscFvを作成することに成功した。

## F. 健康危険情報.

本調査研究において、研究代表者および分担研究者・協力者が現時点で把握している健康危険情報は無い。

## G. 研究発表

1. 論文発表、2. 学会発表  
該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし