厚生労働行政推進調査事業補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

抗Dヒト免疫グロブリン代替医薬品開発動向の調査研究

研究分担者　加藤 和則　東洋大学 教授

研究要旨：本分担研究では、抗Dヒト免疫グロブリン製剤の代替医薬品開発動向について、文献、公開情報および関連学会等を通じて調査した。海外で承認・使用されている抗Dヒトモノクローナル抗体Trinbelimabを中心に、RhD亜型への反応性、安全性、Fc機能、糖鎖修飾および品質管理上の課題を整理した。その結果、Trinbelimabは短期的安全性に大きな懸念は認められない一方、一部のRhD亜型への反応性不足やADCC活性の低さが課題となる可能性が示された。今後、国内導入または国産代替抗体開発に向けて、RhD亜型反応性、力価、Fc機能および品質一貫性を評価する非臨床評価系の整備が必要であると考えられた。

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ける胎児・新生児溶血性疾患の予防に不可欠であるが、原料となる抗D抗体含有血漿は海外供給に依存しており、将来的な供給逼迫が懸念される。本分担研究では、抗Dヒト免疫グロブリン製剤に代替し得る抗D抗体医薬品の国内外の開発動向を調査し、特にTrinbelimabを中心とした海外代替候補の有効性、安全性、品質上の課題を整理することを目的とした。また、国内で新規代替抗D抗体を開発するために必要な技術的課題および評価項目を検討した。

B．調査・研究方法

国内外の文献、公開データベース、企業公開情報、学会発表資料等を用いて、抗Dヒト免疫グロブリン製剤の代替医薬品開発動向を調査した。主な調査対象は、Trinbelimab、Rhoclone、Roledumab、Rozrolimupab/SYM001、ならびにFc改変・糖鎖改変抗RhD抗体に関する研究とした。また、第98回日本生化学会大会、第4回日本抗体学会学術大会、第54回日本免疫学会学術集会において、抗体シーズ作製技術、AI抗体設計、Affinity Maturation、Fc機能制御、糖鎖制御、抗体品質評価技術に関する情報収集を行った。得られた情報をもとに、国内導入時に必要な非臨床評価項目および開発上の課題を整理した。

C．研究結果

調査の結果、Trinbelimabは海外で承認・使用されている抗Dヒトモノクローナル抗体であり、抗Dヒト免疫グロブリン製剤の代替候補として重要な位置づけにあることが確認された。市販後安全性評価では、注射部位紅斑、疼痛、腫脹等の治療関連有害事象が認められたものの、重篤な有害事象、死亡例、または有害事象による試験中止例は確認されず、短期的安全性について大きな懸念は示されていなかった。

一方で、非臨床評価情報から、TrinbelimabではDVa、DVI、DFR、DBT、RoHarなど一部のRhD亜型に対する反応性が不十分である可能性が示された。また、血漿由来抗Dヒト免疫グロブリン製剤中のポリクローナル抗体と比較して、糖鎖修飾の違いによりADCC活性が低い可能性が課題として抽出された。Trinbelimab以外の候補としてRoledumabやRozrolimupab/SYM001等も確認されたが、現時点で開発が継続し直ちに国内導入可能と判断できる候補は限定的であった。

さらに、AI抗体設計、Affinity Maturation、Fc改変、糖鎖制御、LC/MSを用いた品質評価等の技術が、今後の高機能抗D抗体開発に有用であると考えられた。

D．考察

Trinbelimabは抗Dヒト免疫グロブリン製剤の代替候補として重要であるが、単一モノクローナル抗体であるため、ポリクローナル製剤と比較して認識エピトープが限定される。このため、RhD亜型への反応性不足は国内導入時の大きな課題となる。特に日本人集団では、Asia-type DEL、DBT、DHK、weak D/weak partial Dなどを考慮する必要があり、Trinbelimabの導入可能性を判断するには、これらを含むRhD亜型パネルでの評価が不可欠である。

また、抗D抗体ではRhD抗原への結合性だけでなく、RhD陽性赤血球の除去に関わるFc受容体依存的機能も重要である。糖鎖修飾、特にFc領域のコアフコースはFcγRIIIa結合性およびADCC活性に大きく影響するため、代替抗D抗体の開発では、抗原認識能とFc機能の両面から最適化する必要がある。今後は、Trinbelimabの改変体、新規抗D抗体、または複数抗体の組み合わせによる開発戦略が重要になると考えられた。

E．結論

本研究により、Trinbelimabは抗Dヒト免疫グロブリン製剤の代替候補として有望である一方、RhD亜型への反応性、ADCC活性、糖鎖修飾、力価、血中安定性および品質一貫性に関する追加評価が必要であることが明らかとなった。また、Trinbelimab以外に直ちに国内導入可能な代替候補は限定的であり、国内で高機能な抗D抗体シーズを開発する必要性が示された。今後は、RhD亜型反応性評価系、Fc機能評価系、糖鎖・品質評価系を整備し、既存製剤に代替し得る国産抗D抗体医薬品の開発につなげることが重要である。

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（予定を含む）

該当なし