

マルホ皮膚科セミナー

2017年9月28日放送

「第80回日本皮膚科学会東京支部学術大会 ⑨

特別講演3 **Biologics** 時代の光と影」

日本医科大学大学院 アレルギー膠原病内科
教授 桑名 正隆

生物学的製剤（バイオロジクス）とは

本日は近年診療に導入された生物学的製剤、いわゆるバイオロジクスがもたらした医療の進歩と現状で残された課題についてお話します。バイオロジクスは、遺伝子工学のテクノロジーを用いて作成、生産した生体内に存在する成長因子、抗体、受容体などのタンパク質です。本来が生理活性物質であるため、標的分子に特異的に結合し、ピンポイントに作用することが特徴です。免疫や神経難病、悪性腫瘍に対し幅広く活用され、その高い臨床効果から様々な医学領域で大きな進歩をもたらしてきました。



生物学的製剤 (バイオ医薬品・バイオロジクス)

- ◇遺伝子工学のテクノロジーを用いて生産した生体内に存在する成長因子、抗体、受容体などのタンパク質
- ◇**標的分子**のみと結合し、その活性を抑制
→**ピンポイント**に作用
- ◇免疫／神経難病・悪性腫瘍に対して幅広く活用されている



低分子化合物と生物学的製剤の比較

バイオロジクスは従来の低分子化合物に比べて複雑な高次構造を有する高分子蛋白です。開発には多額のコストがかかるため高価で、また経口投与ができないために静脈あるいは皮下注射が必要です。一方、バイオロジクスは標的に対する特異性がきわめて高く、低分子化合物でみられる細胞内を含めた全身への移行、標的外の機序を介した作用

は原則みられません。また、代謝、分解、排泄が生体内に存在する生理活性物質と同じため、低分子化合物でみられる腎機能や肝機能障害時、あるいは薬物相互作用に伴う作用増強は起こりません。ただし、バイオロジクスは蛋白であることから免疫原性を有し、それ自身に対する抗体、すなわち抗製剤抗体が産生される場合があります。このようなバイオロジクスの特性を理解し、さらに使用経験の蓄積により得られた安全性プロファイルを最大限活用すれば、セーフティーマネージメントはむしろ低分子化合物より容易と考えられます。

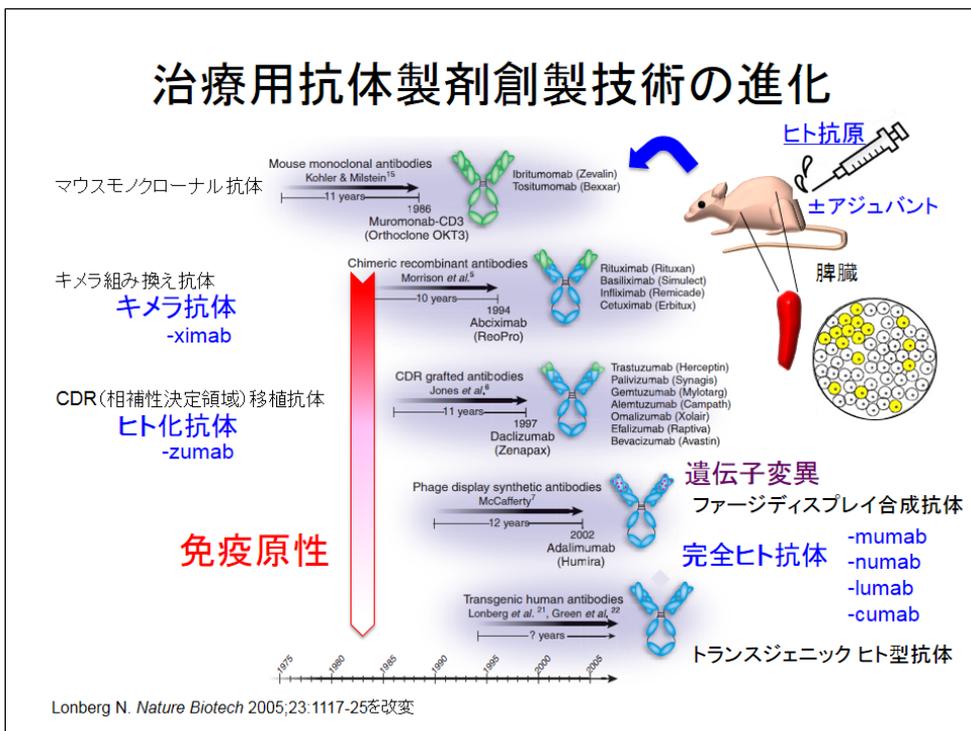
低分子化合物と生物学的製剤の比較

	低分子化合物	生物学的製剤 (バイオロジクス)
構造	化学結合した2種以上の元素から成る純物質	ペプチド/蛋白
分子量	<1000	>10,000
製造	化学合成(細胞フリー)	細胞培養+遺伝子操作
大量生産	容易	困難
プロダクト品質管理	容易	きわめて困難
特許(知財)	限定的	多い
製造コスト	安価	高価
投与方法	吸収良好なため経口、静脈/皮下注など多彩な投与可能	静脈/皮下注射 経口不可
組織以降	細胞内を含めた全身への移行	血中および一部の組織 細胞内には入らない
代謝・分解・排泄	代謝後に腎や肝より排泄	抗体などと同様に生体内で分解
作用	様々な標的分子と作用するため多彩かつ予測不能	オンターゲットのみ
免疫原性	なし(ハプテンとして作用する場合あり)	あり(製剤により異なる)

抗体製剤創製技術の進化

バイオロジクスはまず大腸菌で生産が可能な単純なペプチド構造の成長因子、例えばエリスロポエチンやG-CSFから診療に応用されました。その後、遺伝子工学の進歩により、より構造が複雑な抗体や可溶性受容体が第二世代として広く使用されるようになりました。現時点で最も広く使用され、開発中のバイオロジクスは抗体製剤です。これらは、マウスに対してヒト抗原を免疫すること

治療用抗体製剤創製技術の進化

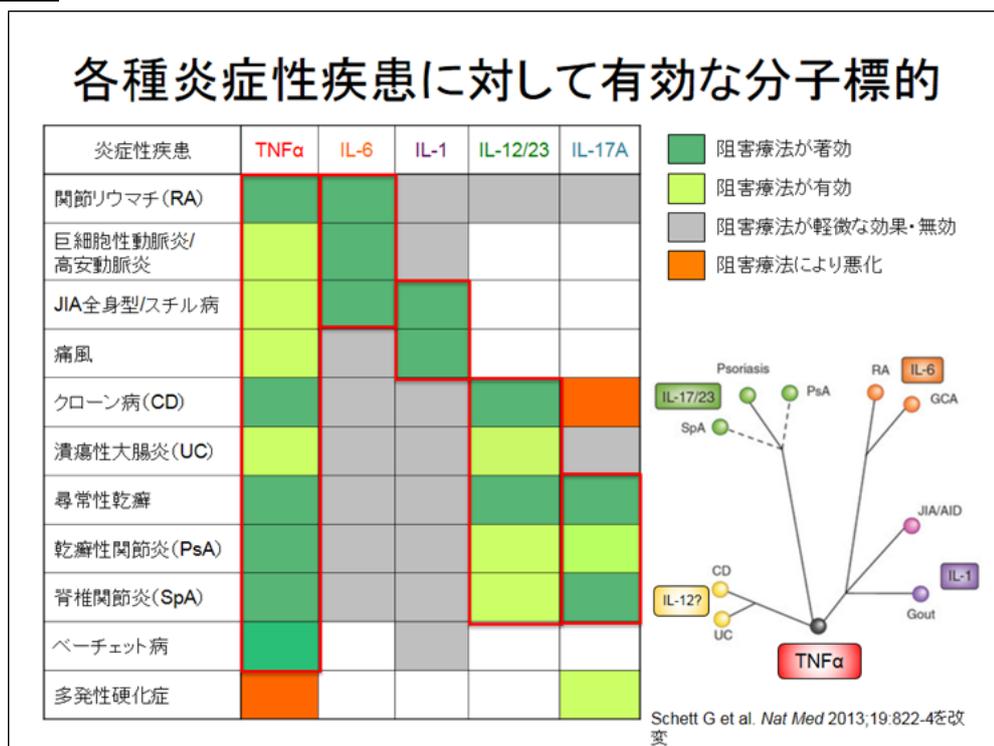


で作成したモノクローナル抗体を起源とし、マウスに由来する成分を減らすことで進歩を遂げてきました。定常領域をヒト由来としたキメラ抗体、さらに超可変領域のみを残し、他を全てヒト由来にしたヒト化抗体が開発されました。さらに、ファージディスプレイ法や免疫グロブリン遺伝子をヒトに置き換えた Xeno マウスを用いたトランスジェニック法など新しいテクノロジーの導入により完全ヒト抗体の作成が可能になりました。こ

のようなマウス由来成分を減らす努力により、免疫原性の低い抗体製剤が普及しています。さらに、抗体製剤のFc部分の改変によって、Fc受容体を介した細胞障害活性の増強、あるいは低減が可能になっています。前者は主に抗腫瘍作用の強化、後者は安全性向上に役立っています。

それぞれの分子標的の有効性

バイオロジクスを適正な容量、用法で使用することにより、特定の分子のノックアウトあるいはトランスジェニック状態をヒト体内で実現できます。従来の低分子化合物では、特異性の低さに起因する安全性の懸念のため、ノックアウト状態を達成するだけの高用量投与は不可能でした。当然ながら、バイオロジクスによりノックアウトまたはトランスジェニック状態を実現できるわけです



から、単一の分子あるいはシグナルが制御する病態に対して絶大な効果をもたらします。例えば、関節リウマチには TNF α 阻害、キャッスルマン病には IL-6 阻害、尋常性乾癬には IL-17 阻害が劇的な効果を示します。ただし、従来の基礎研究、特にマウスを用いた実験系で得られた知見が必ずしもヒト疾患で再現できない事例が相次ぎました。例えば、関節リウマチではマウスモデルを用いた研究や患者滑膜組織の解析から IL-1 が最有力な治療標的候補でした。しかし、IL-1 阻害の効果はきわめて限定的で、むしろトランスジェニックマウスで関節炎を誘導しない IL-6 の阻害療法が、TNF α 阻害に匹敵する高い効果を示しました。このように、バイオロジクス使用はヒト疾患の病態解明にも大きく貢献するとともに、従来のマウスモデルでの知見は必ずしもヒト疾患に応用できないことが明らかになりました。

炎症性疾患では、バイオロジクスを用いたサイトカイン阻害の効果によって、病態の中心となるサイトカインに基づいた分類が可能になりました。TNF α は多発性硬化症を悪化させますが、それ以外の炎症性疾患には幅広く有効です。一方、IL-6 阻害は関節リウマチ、巨細胞性動脈炎、スチル病、IL-1 阻害は痛風で高い有効性を示します。IL-17 阻害

はクローン病を悪化させますが、尋常性乾癬、脊椎関節症に有効で、IL-12/IL-23 阻害はクローン病に有効性を示します。これらバイオリジクス投与により得られた知見は、病態解明、新たな創薬につながっています。

一方で、バイオリジクス使用による特定の分子のノックアウトあるいはトランスジェニック状態が新たな病態を惹起する場合があります。CTLA4 や PD-1 など免疫チェックポイントの阻害による I 型糖尿病など自己免疫疾患の誘発、TNF α 阻害での結核菌などの細胞内寄生体感染症、 $\alpha 4$ インテグリン阻害での進行性多巣性白質脳症は標的分子の機能から予測可能です。しかし、TNF α 阻害療法中にサルコイドーシスや尋常性乾癬が誘発される場合があります。元来これら疾患は TNF α が病態に関わるため、TNF α 阻害療法が有効です。この不思議な現象は paradoxical effect と呼ばれています。TNF α 阻害が形質細胞様樹状細胞の分化を促進することで I 型インターフェロン産生を増やし尋常性乾癬を誘発するメカニズムが解明されています。このように生体内ではサイトカインが相互に密接なネットワークを形成していることから、バイオリジクス投与中は慎重なモニタリングが必要です。

抗製剤抗体が治療に及ぼす影響

最後に、バイオリジクスの効果を長期に渡って維持するために必要な免疫原性について説明いたします。抗体製剤はキメラ抗体からヒト化抗体、完全ヒト抗体と進化を遂げることで免疫原性は低下しましたが、蛋白であることから抗製剤抗体の産生をなくすことはできません。抗製剤抗体が産生されると製剤の標的分子への結合を阻害するだけでなく、免疫複合体を形成することで薬剤クリアランスが促進され、効果を失います。一度効果が得られても、ある時期から効果が減弱または消失する、いわゆる二次無効の原因の多くは抗製剤抗体によります。したがって、バイオリジクス投与中は抗製剤抗体を産生させない対策が必要です。そのために有効な方法として、トラフ濃度を維持するための適正な用量・用法、免疫抑制作用を有する薬剤の併用が示されています。実際に、最近承認あるいは効能追加されたバイオリジクスの多くが導入初期に高用量投与や投与間隔を短縮するローディングを採用している理由のひとつは抗製剤抗体の産生抑制です。

バイオリジクスの導入は私たちの診療体系を大きく変えました。今後も診療で得られ

抗製剤抗体が治療効果に及ぼす影響

▶ 効果減弱→ 二次無効

—生物学的製剤に対する中和作用

抗イデオタイプ抗体のみ

全てのIgGサブクラス (IgG1, IgG4) が活性を持つ

受容体製剤に対する抗製剤抗体には中和作用はない

—免疫複合体の形成→血中半減期の短縮

中和活性の有無に関わらず全ての抗製剤抗体

大きな複合体ほどクリアランスが早い(肝>脾)

クリアランス活性はIgG1 > IgG4



る貴重な知見を集積し、有効性予測、最大限の効果を得るための投与方法の最適化、さらには疾患そのものの病態解明につなげる絶え間ない努力が大切と考えられます。