

## 血液凝固第 VIII 因子機能を代替するバイスペシフィック抗体医薬の創出と今後の展望

中外製薬株式会社 参与 シニアフェロー

中外製薬株式会社 創薬薬理研究部長

服部有宏

北沢剛久

演者らは、血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) の先天性欠損・欠乏を起因とする出血性疾患「血友病 A」に対し、FVIII とは全く異なる分子構造のバイスペシフィック抗体で FVIII の機能を代替するという他に類を見ない抗体医薬の作用機序 (右図) を着想し、研究開発を進め、血友病 A 治療薬エミシズマブの創出を成し遂げた。

エミシズマブ以外の抗体医薬 (上市品) は、抗原の機能の阻害、あるいは抗原の発現した細胞を傷害するといった抗体生来の機能を応用して薬効を発揮する。エミシズマブは、抗体生来の機能とは異なる作用を、抗体分子を以て実現したものであり、抗体医薬の従来の「枠」を破る新たな抗体医薬概念を提唱するものである。

本着想から約 10 年の研究の末、目的のバイスペシフィック抗体「エミシズマブ (一般名)」を同定。エミシズマブはその後、本邦で臨床試験が開始され、国際共同試験を経て、血友病 A 治療薬「ヘムライブラ®皮下注 / HEMLIBRA®」として承認された (米国: 2017 年 11 月、本邦: 2018 年 3 月)。研究段階から中外製薬は、血友病基礎 / 臨床研究第一人者の奈良県立医科大学小児科と協働。この協働は、研究に留まらず臨床開発でも「日本発」を体現する原動力となった。

エミシズマブは、患者さん及びご家族に生活の質 (quality of life, QOL) の劇的向上をもたらす画期的から、発売実質 2 年目の 2019 年にブロックバスターに成長。2020 年売上は 21 億 9000 万スイスフラン (日本円換算で約 2500 億円) に達した。

創薬アイデアの着想から発売までに 18 年以上の歳月を要した。その間にプロジェクトの中止と再提案など波瀾万丈であったが、優れた仲間たちと「患者さんのために」を合言葉に研究を楽しみながら障害を乗り越え、正に『人事を尽くして天命を待った』と言える達成感であった。

エミシズマブでの経験を基に、中外製薬では抗体医薬に付加価値を付与する技術の開発に積極的に挑戦するようになり、薬効・安全性・利便性のそれぞれに寄与する多様な独自技術の開発とその応用に成功している。

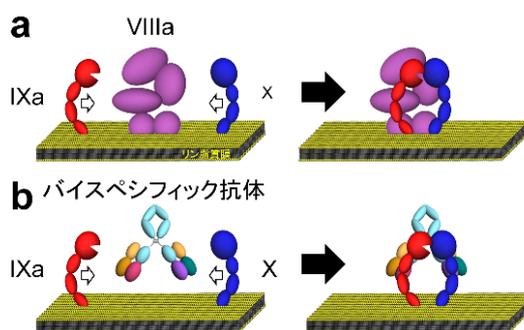


図: FVIII機能代替バイスペシフィック抗体医薬の作用機序

(a) FVIII機能仮説

FVIIIが活性化されると(FVIIIa: aは活性型を示す)、活性化血小板膜などホスファチジルセリンが露出したリン脂質上で、酵素(プロテアーゼ)である第IXa因子(FIXa)と基質である第X因子(FX)を空間的に適切な位置に配向させ、FX活性化反応を飛躍的に促進する。

(b) 目指すバイスペシフィック抗体

FIXa及びFXを絶妙な位置と角度で架橋し、両者を空間的に適切な位置に配向させることにより、かかるFVIIIaの機能を発揮する。

出典: Kitazawa T, ..., Hattori K. Nat Med. 18, 1570~1574 (2012)

<略歴>

服部有宏(はっとり くにひろ)

1984年3月大阪大学薬学部 卒業

1984年4月中外製薬株式会社 入社

2004年4月中外製薬株式会社 ゲノム抗体医薬研究部長

2011年10月中外製薬株式会社 探索研究部長

2016年4月中外製薬株式会社 参与 研究本部フェロー

2017年4月大阪大学免疫学フロンティア研究センター 招へい教授 現在に至る

2019年4月中外製薬株式会社 参与 研究本部シニアフェロー 現在に至る

北沢剛久(きたざわ たけひさ)

1993年3月東京大学農学部獣医学科 卒業

1993年4月中外製薬株式会社 入社

2017年4月中外製薬株式会社 バイオ医薬研究部長

2019年1月中外製薬株式会社 創薬薬理研究部長 現在に至る