



Roche ロシュグループ

# 中外製薬における独自の革新的抗体技術

中外製薬株式会社  
執行役員 研究本部長  
岡部 尚文

2012.12.18

# 将来見通し

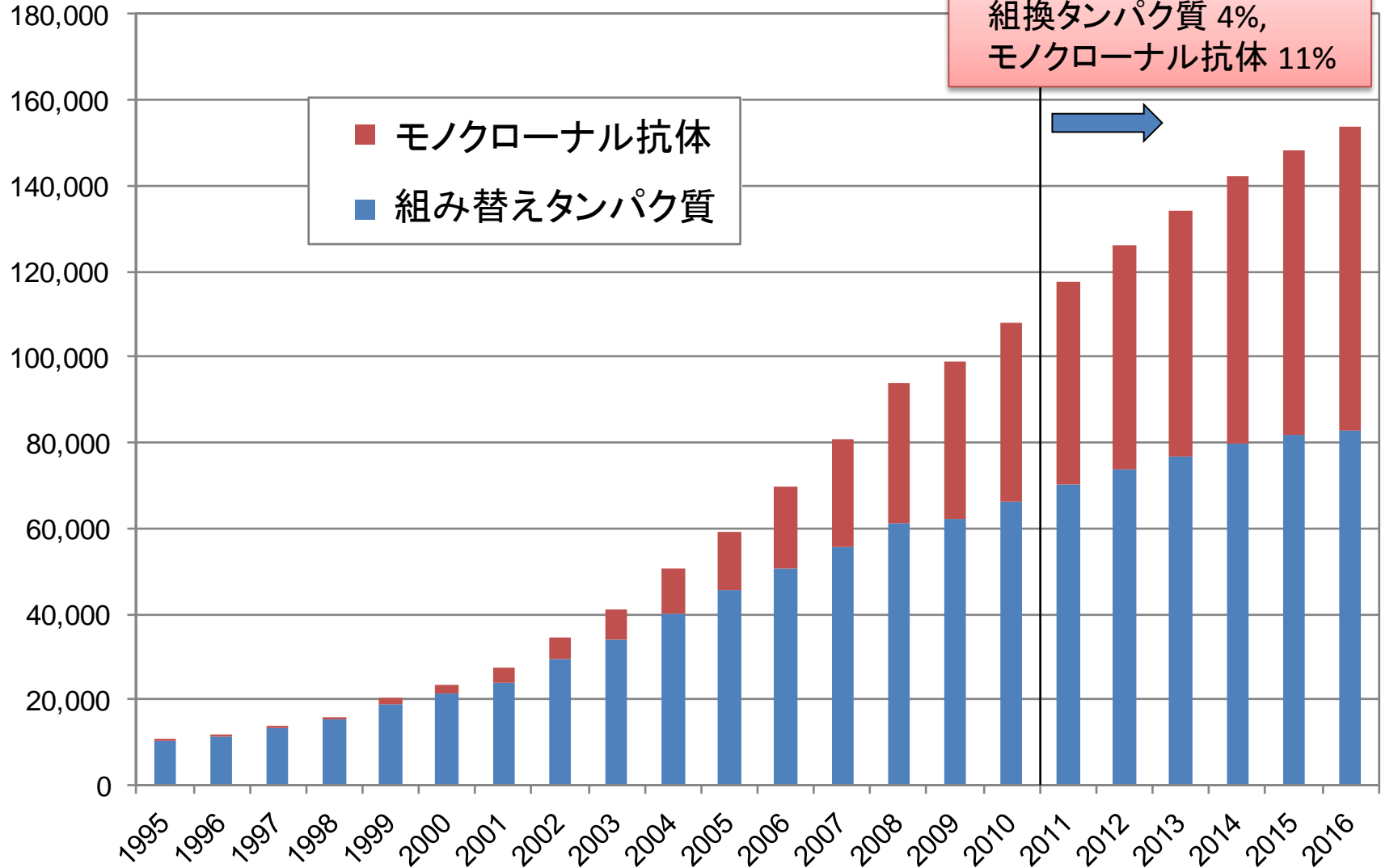
---

本プレゼンテーションには、中外製薬の事業及び展望に関する将来見通しが含まれていますが、いずれも、既存の情報や様々な動向についての中外製薬による現時点での分析を反映しています。

実際の業績は、事業に及ぼすリスクや不確定な事柄により現在の見通しと異なることもあります。

# バイオ市場の成長を牽引する抗体医薬

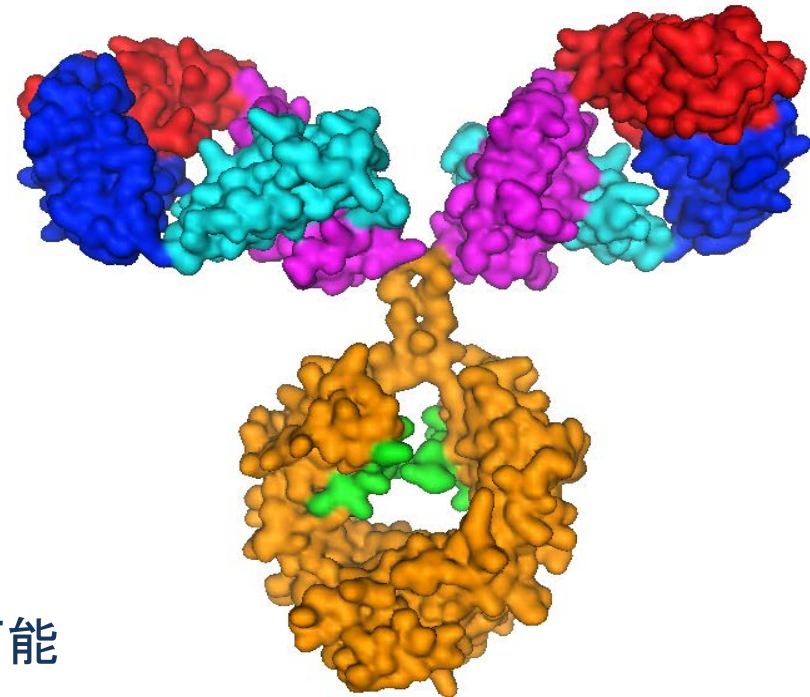
(million USD)



予測成長率:  
 組換えタンパク質 4%,  
 モノクローナル抗体 11%

# 抗体医薬の特徴

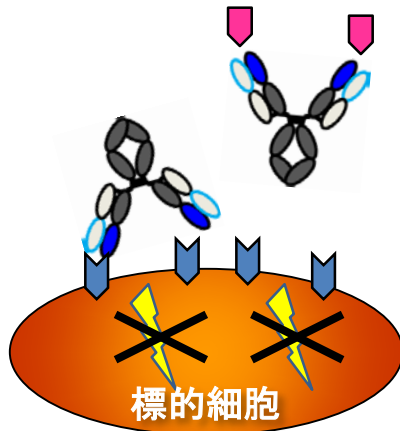
- 高い効果、少ない副作用、良好な血中滞留性
  - 標的抗原に対する高い特異性と親和性
  - 生体内分子であることによる高い安全性
  - 良好な血中滞留性による長い作用時間
  
- 多様な薬剤ターゲットへの応用
  - 標的抗原の多様性
  - 作用メカニズムの多様性
  
- 分子最適化および工業生産
  - 遺伝子工学的に改変・改良が容易
  - 組換え蛋白の製造技術の確立
  
- 個別化医療 (PHC) の適用
  - 抗原そのものがバイオマーカー候補
  - 抗体そのものが評価ツールとして利用可能



# 抗体医薬品の作用機序

## 抗原の機能を阻害する 抗体医薬品

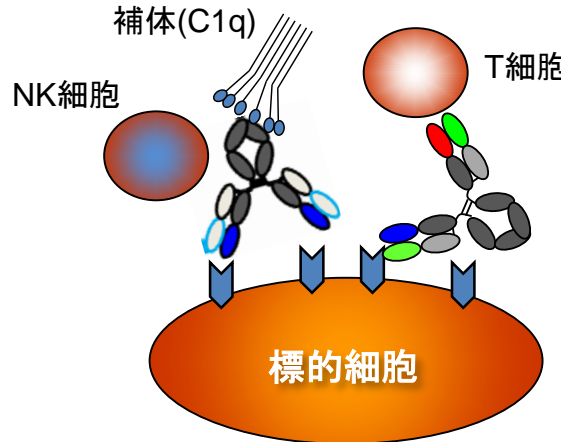
リガンド／受容体  
結合阻害



- tocilizumab
- bevacizumab
- daclizumab
- basiliximab
- abciximab
- efalizumab
- belimumab
- palivizumab
- natalizumab
- ipilimumab
- denosumab
- infliximab
- golimumab
- adalimumab
- panitumumab
- omalizumab
- ranibizumab
- ustekinumab
- eculizumab
- canakinumab

## 標的細胞を傷害する抗体医薬品

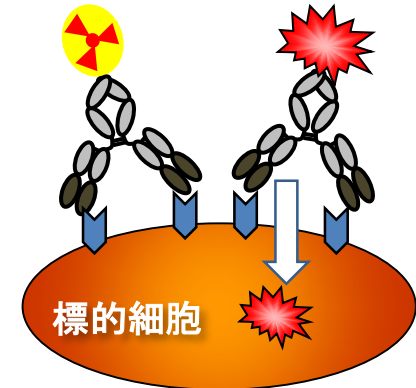
抗体依存性細胞傷害作用(ADCC)  
補体依存性細胞傷害作用(CDC)  
T細胞リダイレクティング傷害作用



- trastuzumab
- pertuzumab
- cetuximab
- rituximab
- ofatumumab
- alemtuzumab
- mogamulizumab
- catumaxomab

RI標識抗体／  
抗体薬物複合体 (ADC)  
によるミサイル療法

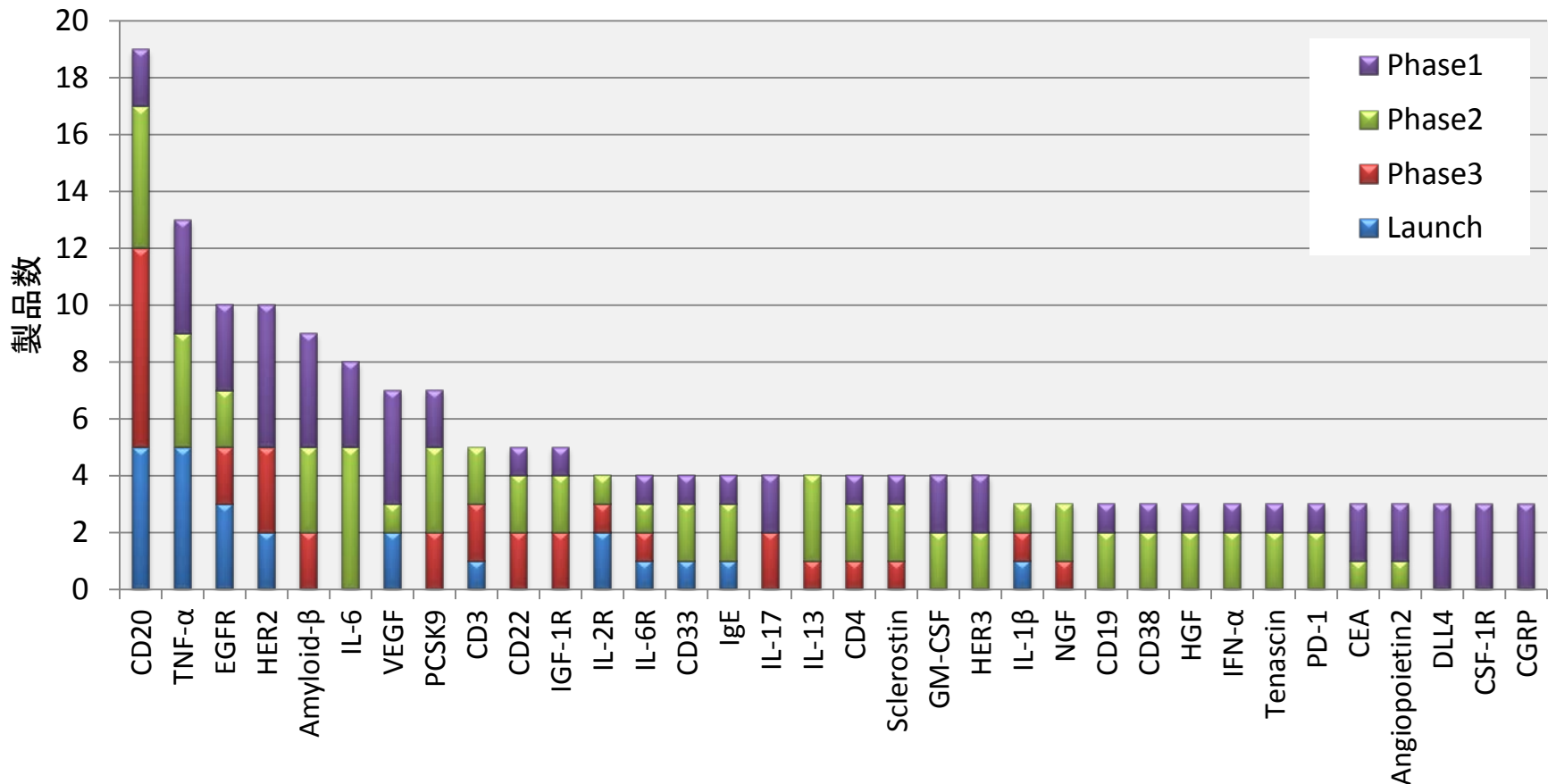
RI (放射性同位体)    薬物(低分子化合物)




- ibritumomab tiuxetan
- iodine 131 tositumomab
- gemtuzumab ozogamicin
- brentuximab vedotin

# 抗体医薬品開発における熾烈な競争

- 抗体医薬の成功と市場拡大を受けて全てのメガファーマが抗体医薬に注力
- 400以上の抗体医薬が現在臨床開発中
- 有望な標的抗原34個に対して174個の抗体が開発中



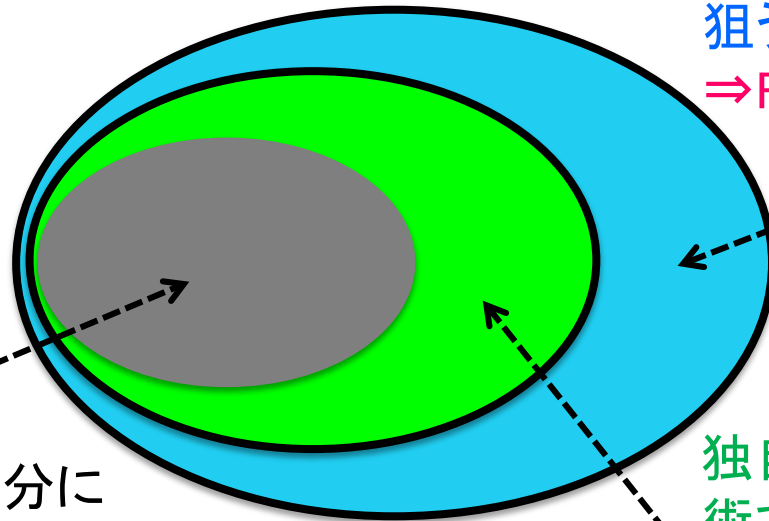
# 従来技術のみでは優位性確保は困難

- 抗体医薬を創製する技術は日進月歩で発展し、速やかに普及して一般化する
    - 高親和性抗体作製技術: ファージディスプレイ等、多数の技術あり
    - ADCC活性増強技術: Potelligent™、Glycomab™、Xmab™等、多数の技術あり
    - 半減期延長技術: Xtend™、アルブミン結合、PEG化等、多数の技術あり
    - その他、多様な技術が普及
  - これらの一般化した技術を利用して抗体医薬を創製しても競合品との差別化は困難
  - これらの一般化した技術を利用するだけでは、狙うことができない抗原が存在する
- 
- 競合優位性を確保するためには、継続して独自の技術を開発し続けなければならない

# 技術革新による効果

- 中外製薬は、オンリーワン、ナンバーワンの独自技術を開発し、特許権やノウハウを確保することで、競合他社には真似できない抗体医薬を創製します

抗体医薬の標的抗原スペース



独自技術により初めて創薬の標的として狙うことができる抗原  
⇒ First in class 戦略が可能

通常の抗体技術で、十分に医療上の価値が高い医薬品が創製できている抗原  
⇒ 差別化は困難

独自技術により通常抗体技術では達成できない医療上の価値を提供できる抗原  
⇒ Best in Class 戦略が可能

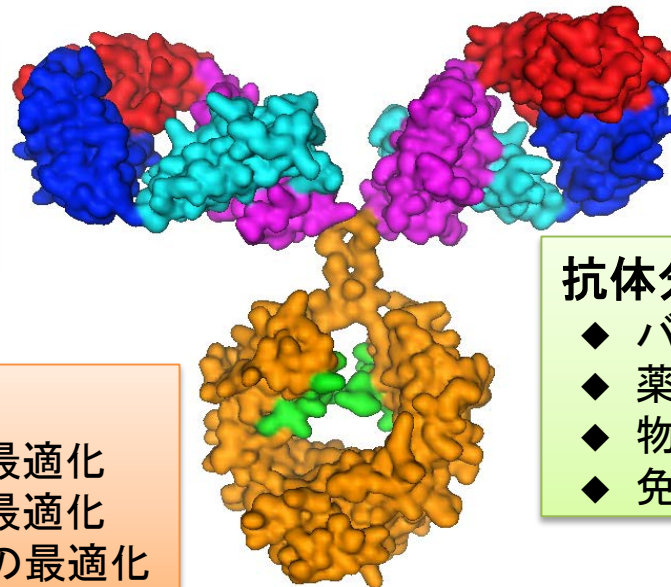


# 多面的な技術力の重要性

- 中外製薬は、薬効・安全性・利便性の全てにおいて最高の品質の医薬品を提供します
  - ひとつの特性に優れていても他の特性に課題を残せば、アンメットニーズを十分に満たしたことにはならない
  - 抗体医薬創製に必要な多様な技術を常に最高レベルで維持・強化する

## 抗原分子との結合の制御

- ◆ 親和性の最適化
- ◆ pH依存的抗原結合特性 (リサイクリング抗体技術)



## Fc受容体との結合の制御

- ◆ 活性化受容体との結合の最適化
- ◆ 抑制性受容体との結合の最適化
- ◆ 胎児性Fc受容体との結合の最適化

## 抗体分子の特性改良

- ◆ バイスペシフィック抗体
- ◆ 薬物動態の制御
- ◆ 物理化学的特性の最適化
- ◆ 免疫原性の最小化

# 本日紹介する中外独自の革新的抗体技術

**SMART-Ig** (Sequential Monoclonal Antibody Recycling Technology - Immunoglobulin)

➢リサイクリング抗体技術およびスウィーピング抗体技術

**ART-Ig** (Asymmetric Re-engineering Technology - Immunoglobulin)

➢バイスペシフィック抗体技術

**ART-Fc** (Asymmetric Re-engineering Technology - Fc domain)

➢活性型Fc $\gamma$ 受容体選択的結合増強技術(ADCC活性増強技術)

**TRAB** (T cell Redirecting Antibody)

➢T細胞リダイレクティング抗体技術

**TwoB-Ig** (Fc $\gamma$ RIIB selective binding technology - Immunoglobulin)

➢抑制型Fc $\gamma$ 受容体選択的結合増強技術

**ACT-Ig** (Antibody Charge engineering Technology - Immunoglobulin)

➢抗体の血中滞留性を向上する技術



Roche ロシュグループ

# SMART-Ig の技術紹介とアクテムラへの応用

中外製薬株式会社  
研究本部 探索研究部  
技術開発チームリーダー  
井川 智之

2012. 12.18

# SMART-Ig 技術の特徴まとめ

---

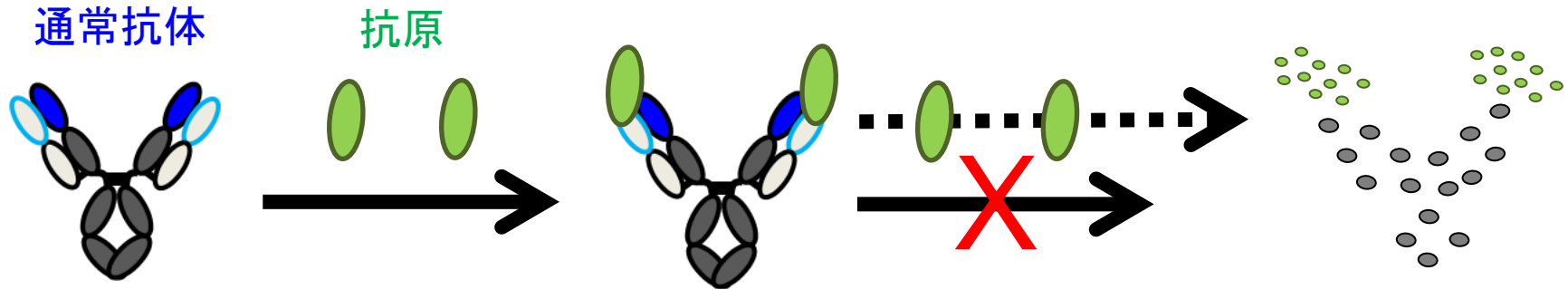
- これまでの技術で作製された通常抗体は、如何に標的抗原に対する親和性が高くても、
  - 抗原に1回しか結合することができない
  - 抗原に結合するだけで、抗原を除去することができないことによる限界が存在した。
- SMART-Ig技術はこの限界を克服し、
  - 抗体が抗原に繰り返し結合する(リサイクリング抗体)
  - 抗体が抗原を血漿中から除去する(スweeping抗体)ことを可能にし、従来では狙うことができなかった標的抗原を狙うことや製品プロファイルを達成することを可能にした。

# SMART-Ig

Sequential Monoclonal Antibody Recycling Technology Immunoglobulin

リサイクリング抗体

# 従来技術（通常抗体）の限界



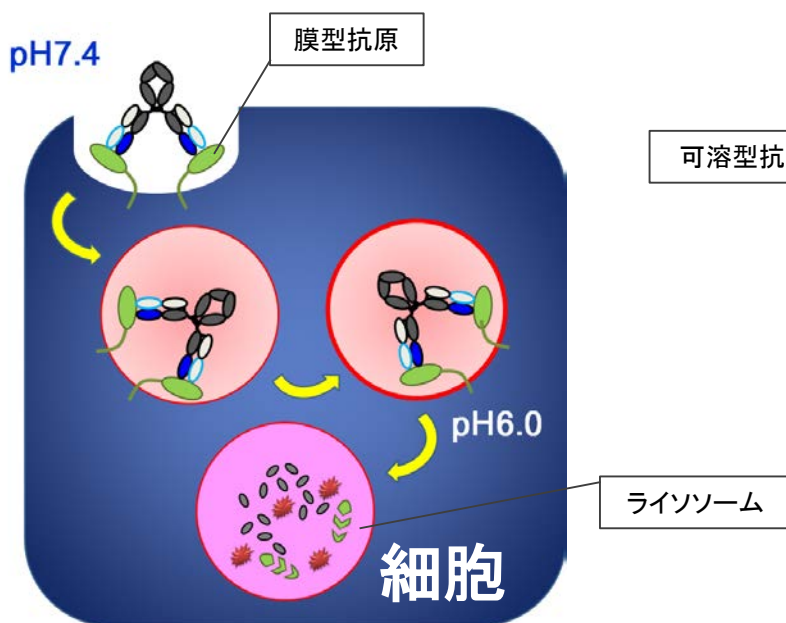
- 抗体は抗原に1回しか結合できない
- 抗体と抗原の複合体は、いずれライソソームで分解される
- 抗原に対する親和性が無限大の抗体でも1回しか抗原に結合できない
- 半減期が無限大の抗体でも1回しか抗原に結合できない



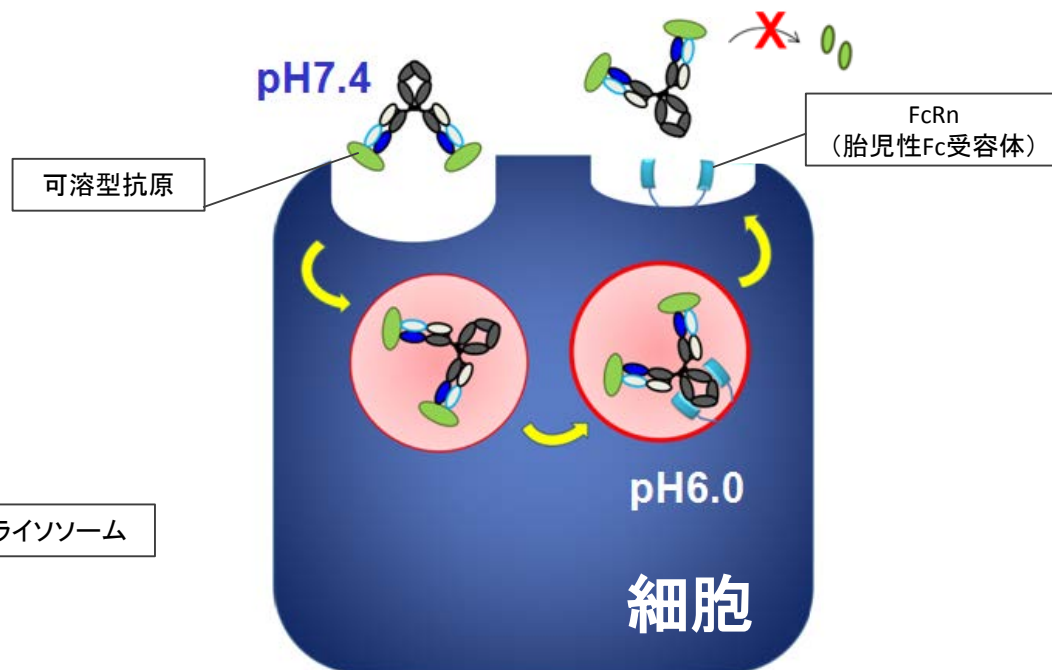
従来の通常抗体の限界

# 膜型抗原および可溶型抗原に対する通常抗体の限界

膜型抗原  
(受容体等)  
に対する通常抗体



可溶型抗原  
(サイトカイン等)  
に対する通常抗体



標的抗原が膜型抗原、可溶型抗原、いずれの場合であっても、通常抗体は抗原に1回しか結合できない

# リサイクリング抗体のコンセプト

リサイクリング抗体



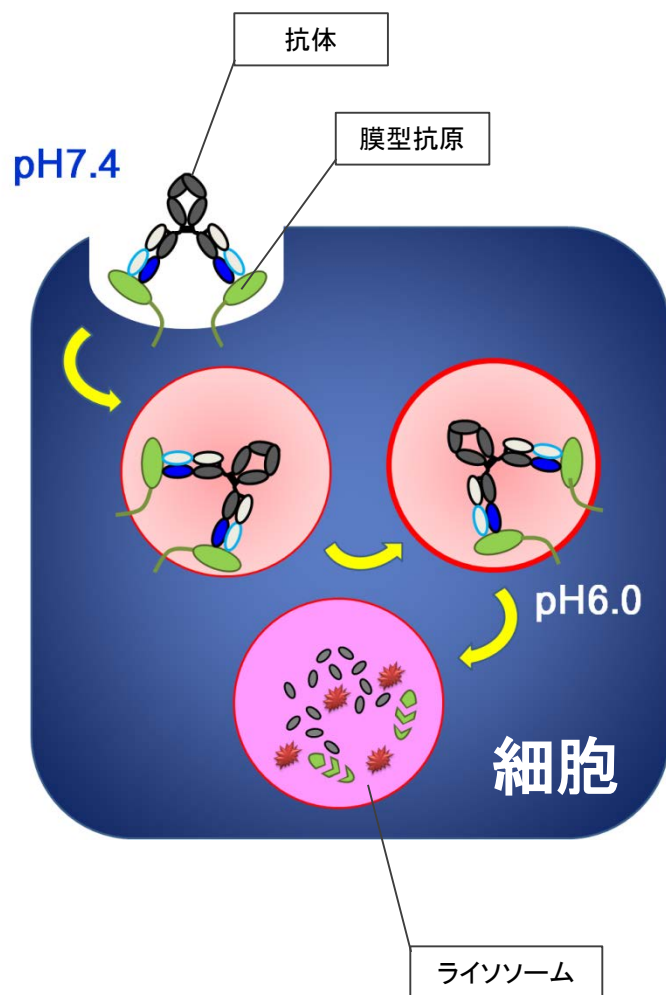
- 抗原のみが選択的に分解され、抗体は分解はされない
- 1分子の抗体が何回も抗原に結合することができる



通常抗体の限界を克服可能



# 膜型抗原（受容体等）に対する 通常抗体の問題点および限界



抗体は膜型抗原に1回しか結合できない



抗原に結合した抗体はライソソームに移行し、タンパク質分解酵素によって分解される



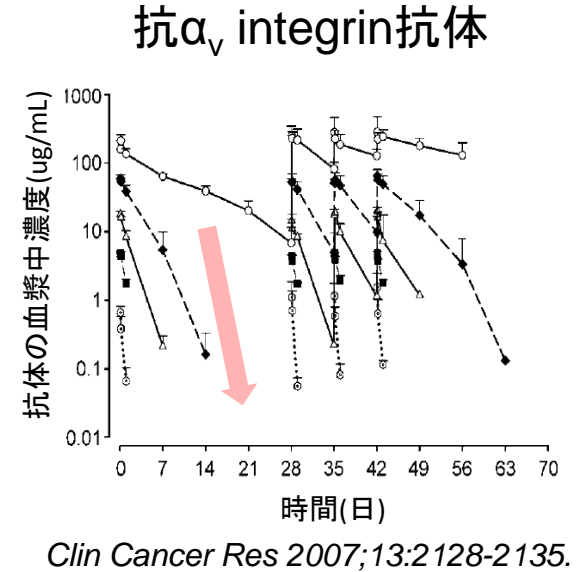
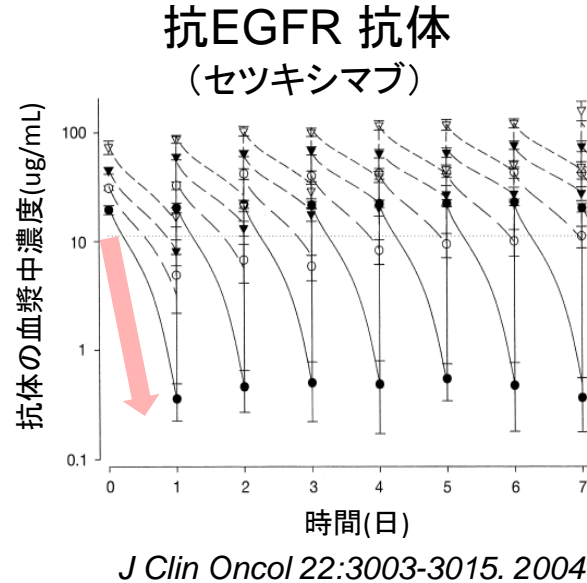
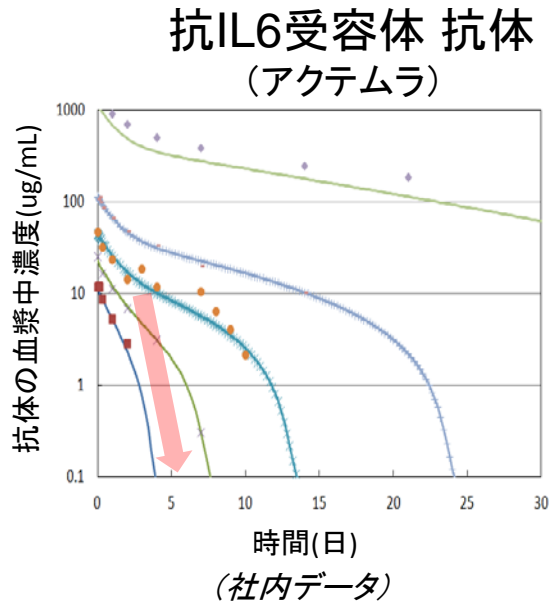
抗体は膜型抗原に結合すると、細胞内に取り込まれ血漿中から消失する



標的とする膜型抗原が生体内に多く存在すると、投与された抗体は速やかに消失することになる

# 膜型抗原に対する通常抗体の課題

- 膜型抗原に対する抗体の薬物動態(抗体濃度経時変化)



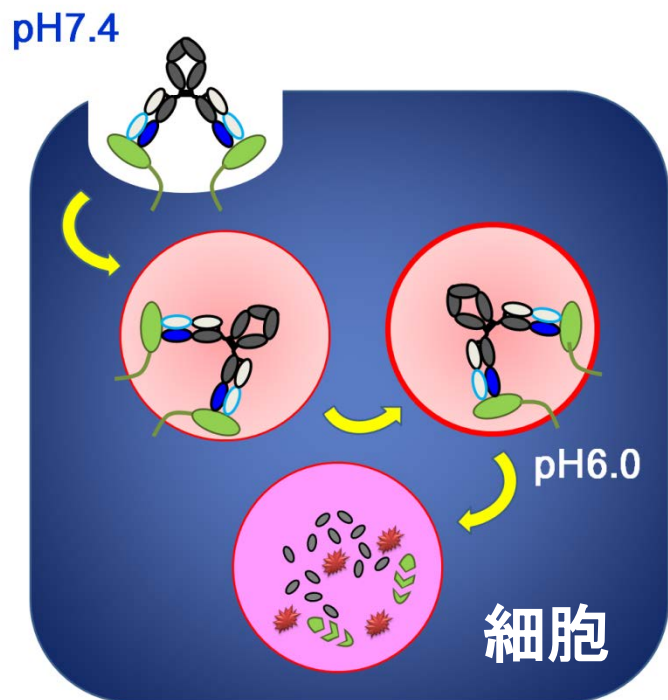
通常抗体は、膜型抗原に結合し、細胞内に取り込まれ分解することで、速やかに血漿中から消失してしまう

→長期間抗原の作用をブロックするには大量の抗体を投与する必要がある

→リサイクリング抗体技術により解決可能

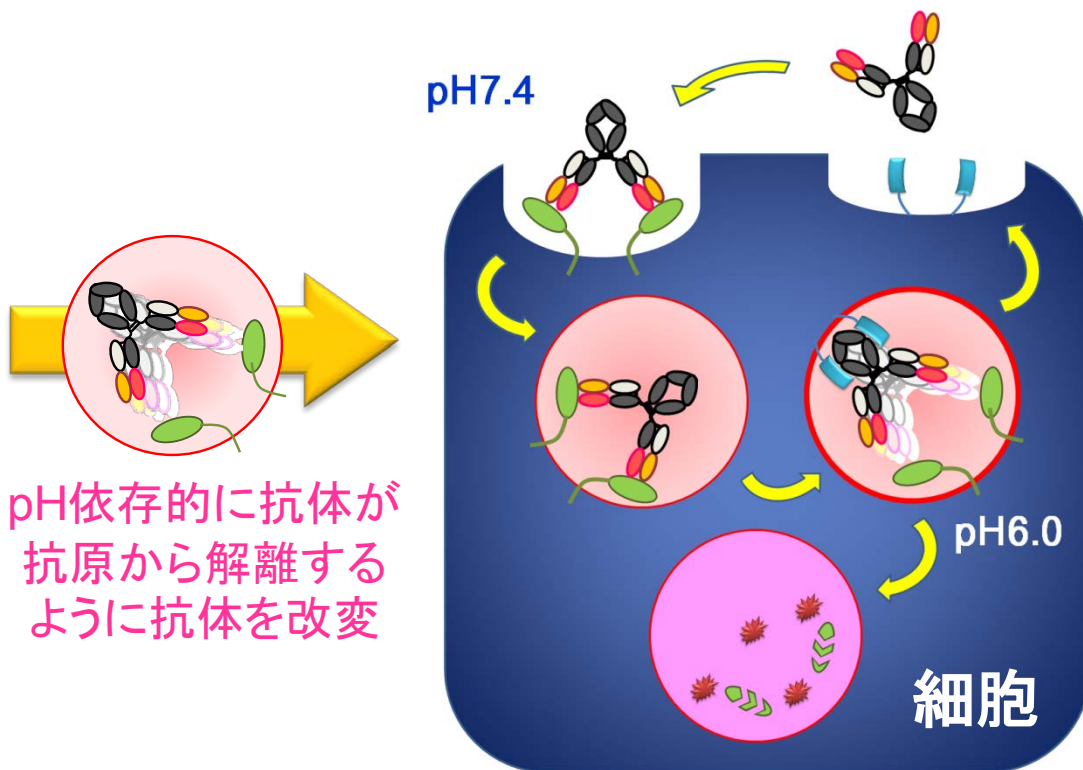
# 細胞膜上に存在する抗原（受容体等）に対するリサイクリング抗体の効果

## 通常抗体



- ✓抗体は抗原に1回しか結合できない
- ✓抗体は抗原に結合して速やかに消失する

## リサイクリング抗体



pH依存的に抗体が  
抗原から解離する  
ように抗体を改変

- ✓抗体は抗原に何度も結合できる
- ✓抗体の消失を低減できる

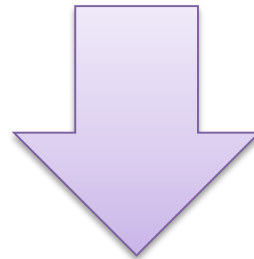
# リサイクリング抗体SA237の製品コンセプト

## ■ アクテムラ

IL6受容体に1回だけ結合し、速やかに消失する

「1回/月の静脈内投与（承認済）」

「1回/週or1回/2週の皮下投与（国内申請中／海外申請準備中）」



アクテムラを抗体工学技術により改良し、IL6受容体にpH依存的に結合するSA237を創製

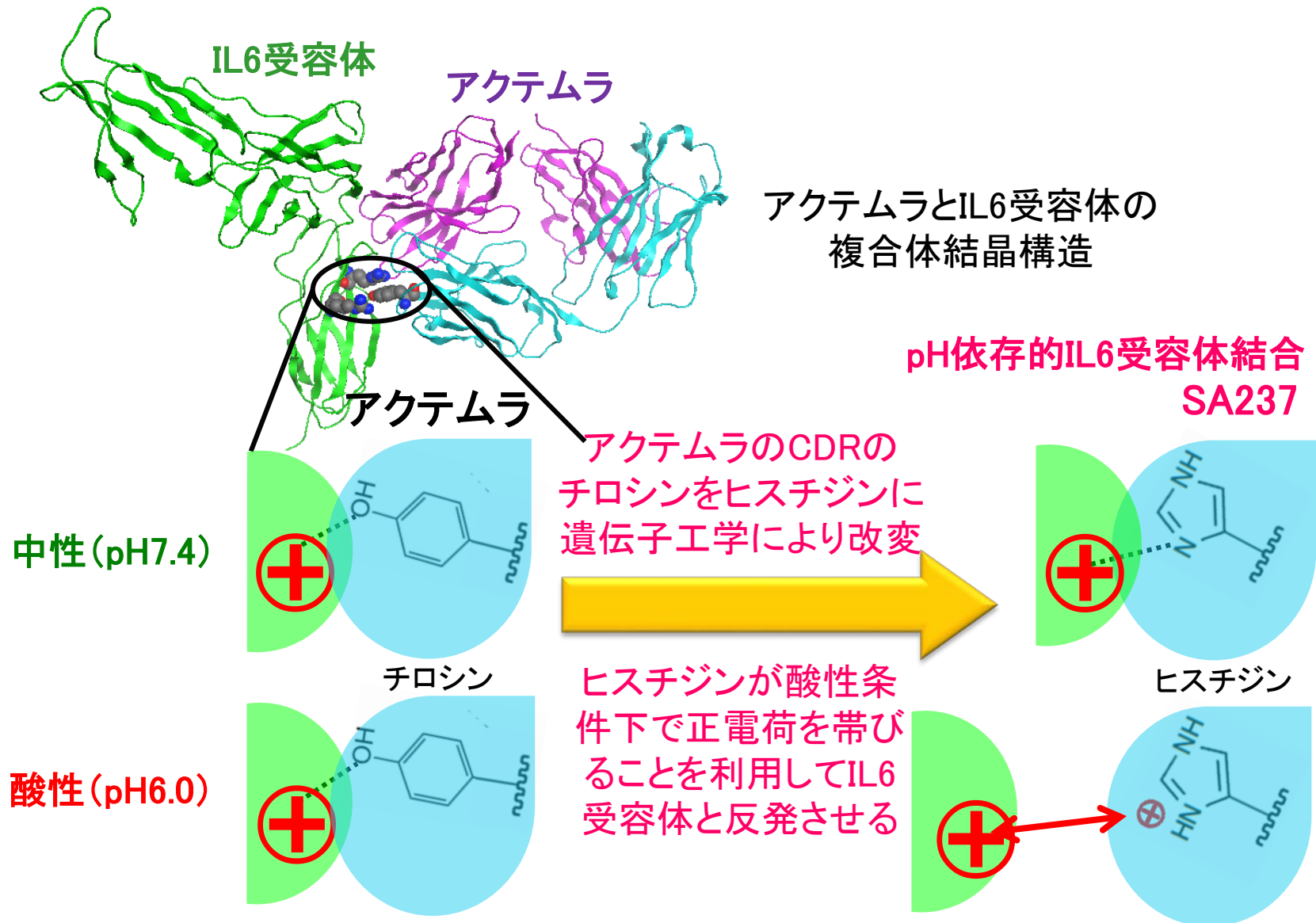
## ■ SA237

IL6受容体に複数回結合し、抗体の消失を低減する

「1回以下/月の皮下投与」

月1回以下の皮下投与製剤により患者の利便性を向上

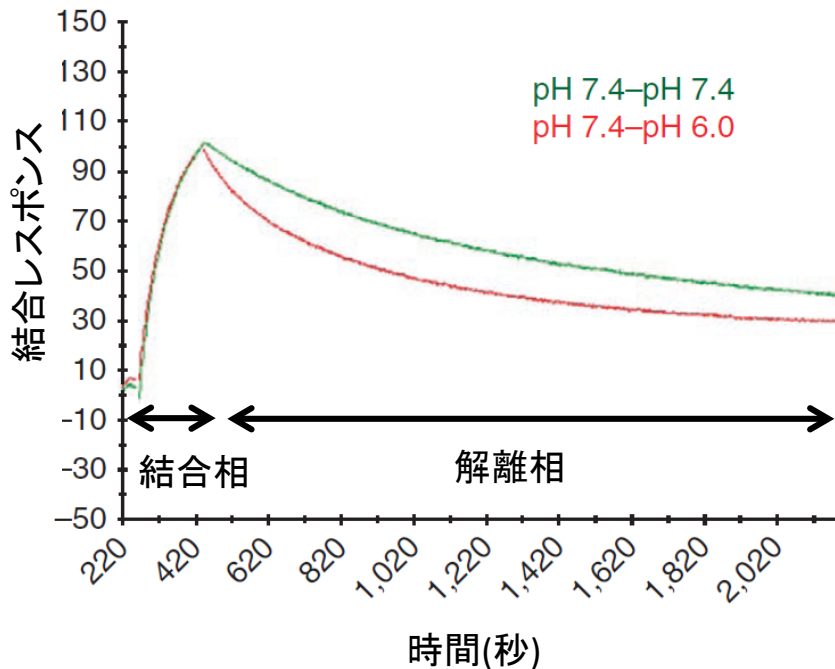
# アクテムラの改良によるSA237の創製



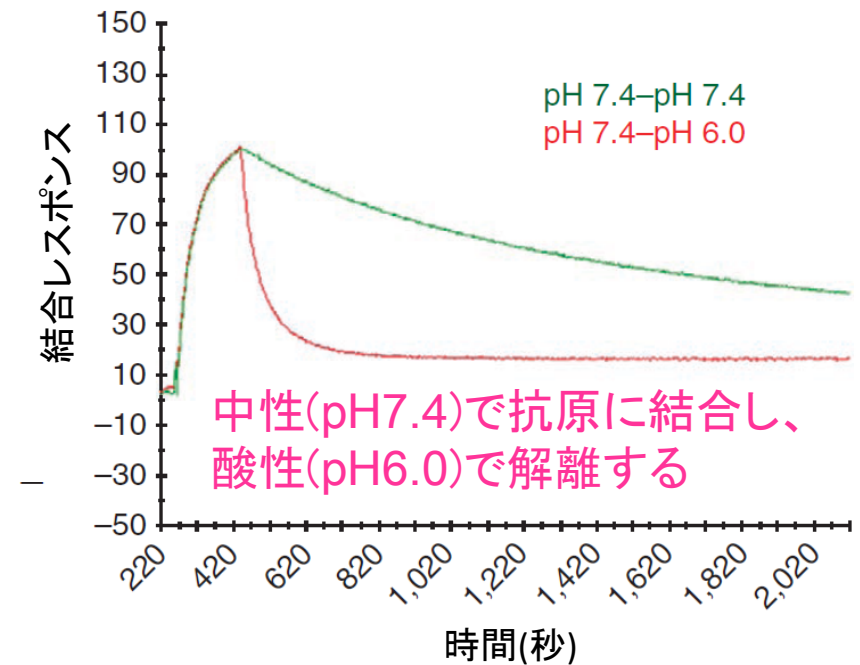
# IL6受容体にpH依存的に結合する リサイクリング抗体(SA237)の創製

抗体とIL6受容体の結合と解離を分析したセンサーグラム

アクテムラ  
(通常抗体)



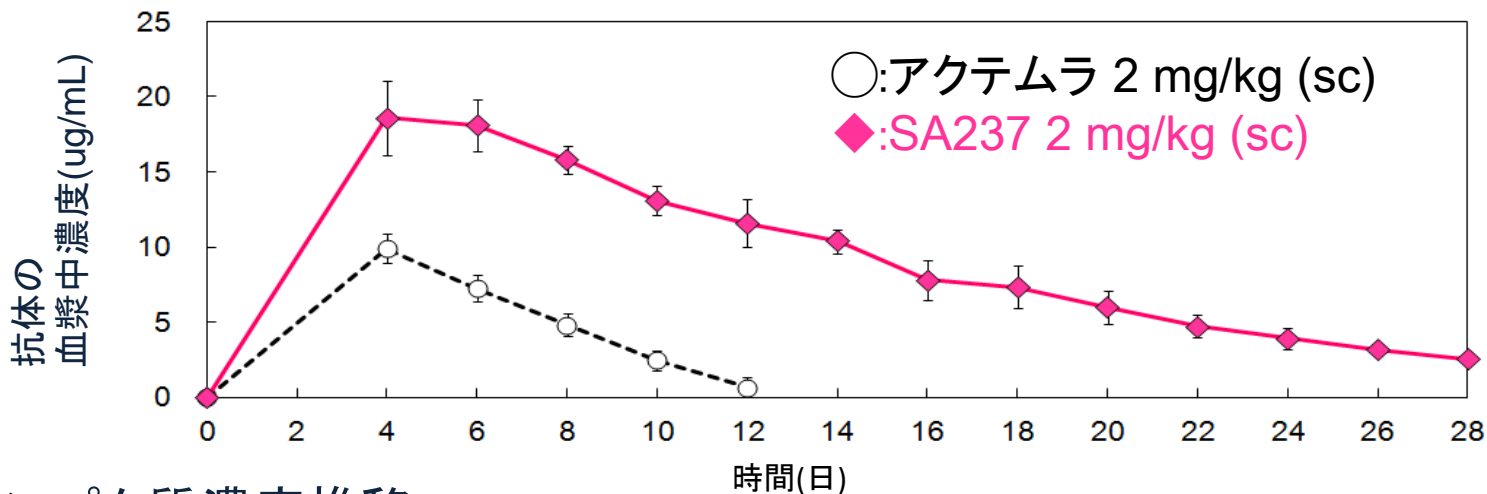
SA237  
(リサイクリング抗体)



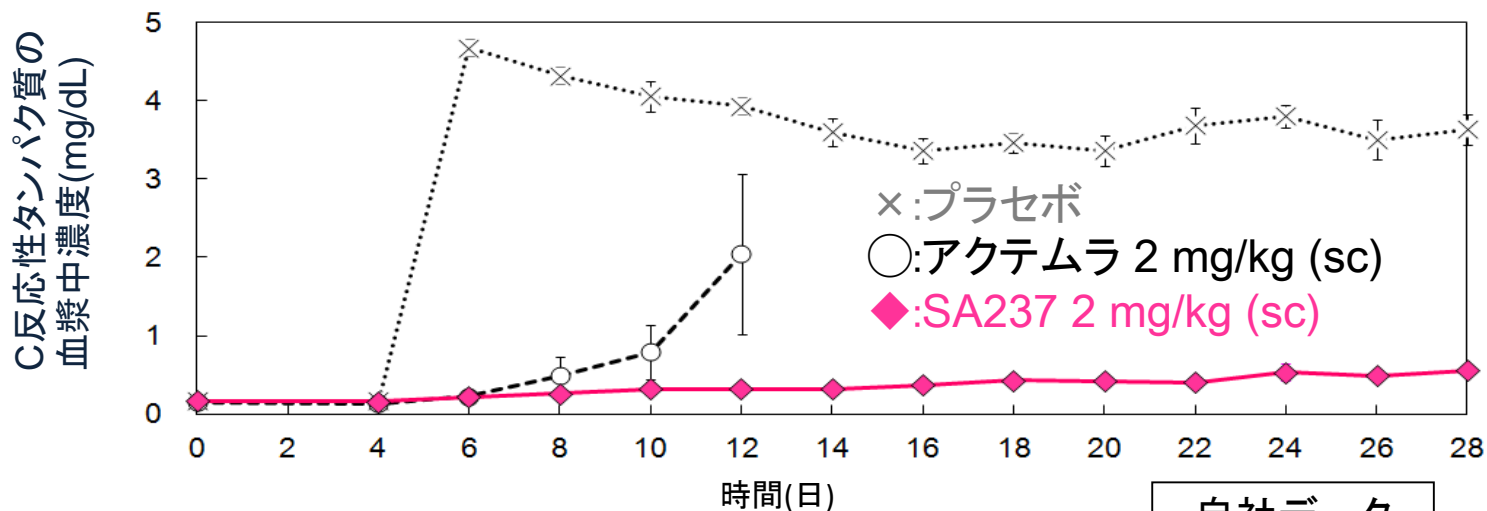
自社データ

# SA237はアクテムラより大幅に長い 血中滞留性と薬効持続性を示す(カニクイザル)

## ●抗体の血漿中濃度推移

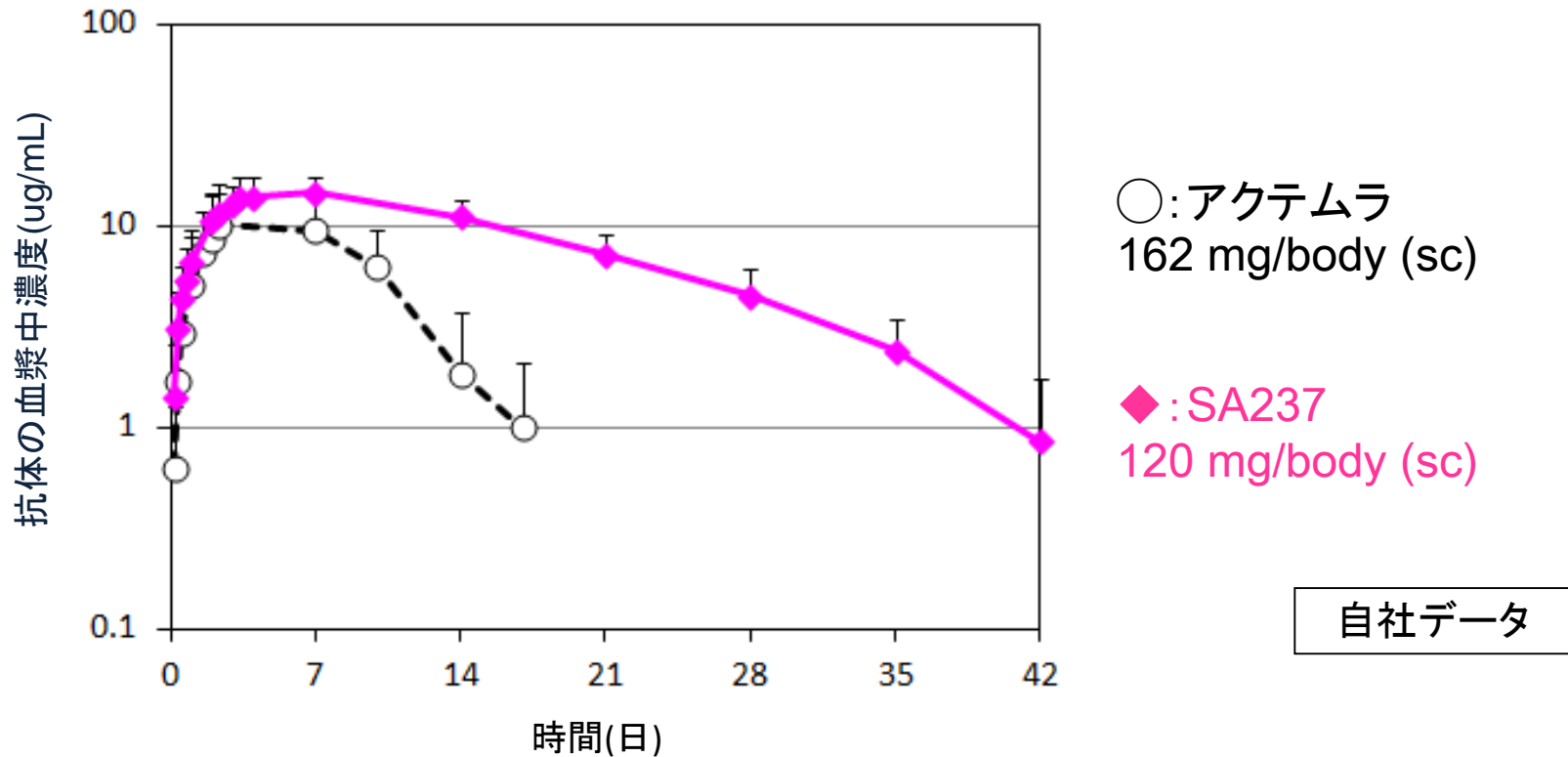


## ●C反応性タンパク質濃度推移



自社データ

# 健康成人第1相臨床試験結果: SA237は アクテムラよりも長い血中滞留性を示す



リサイクリング抗体であるSA237 120 mg(約2.0 mg/kg)は、通常抗体であるアクテムラ 162 mg(約2.9 mg/kg)よりも大幅に長い持続性を示した

→ リサイクリング抗体技術の臨床におけるPoCを取得

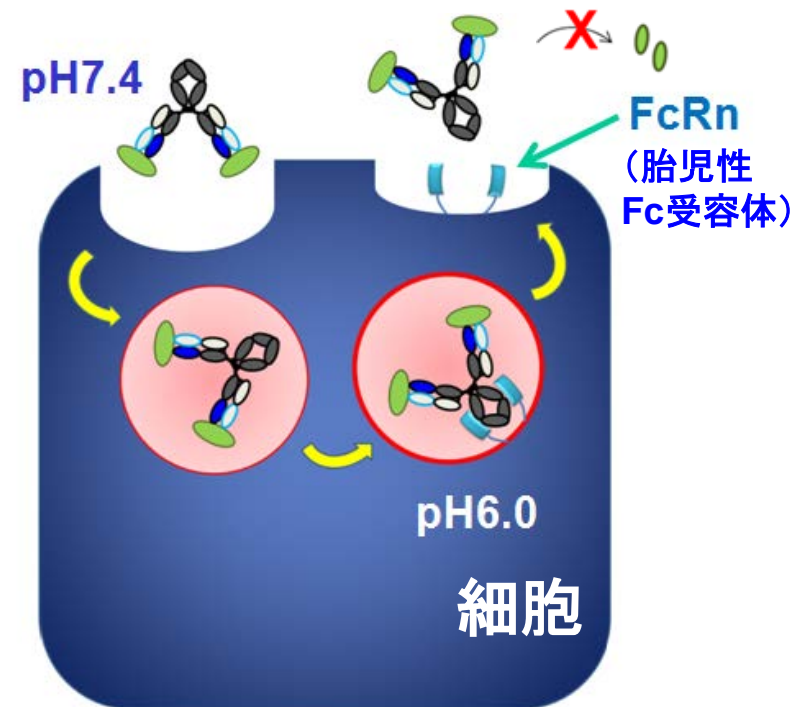


# 可溶性抗原(サイトカイン等)に対する 通常抗体の問題点および限界

抗原(抗体なし)



通常抗体



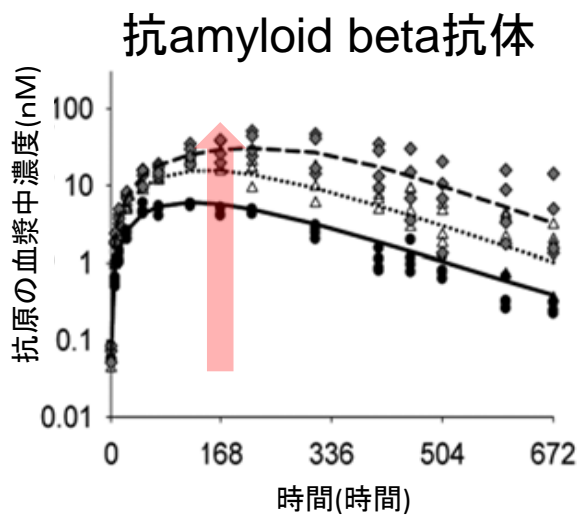
抗体は可溶性抗原に1回しか結合できない

→抗原は抗体に結合したまま分解されずに血漿中に滞留する

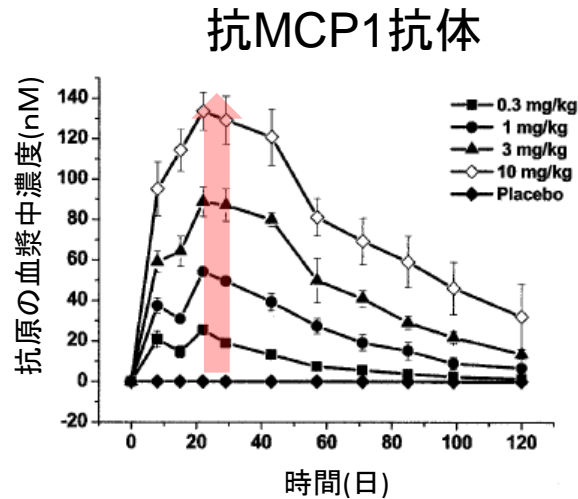
→抗体投与により血漿中に抗原が蓄積し、血漿中の抗原濃度が上昇する

# 可溶性抗原に対する通常抗体の課題

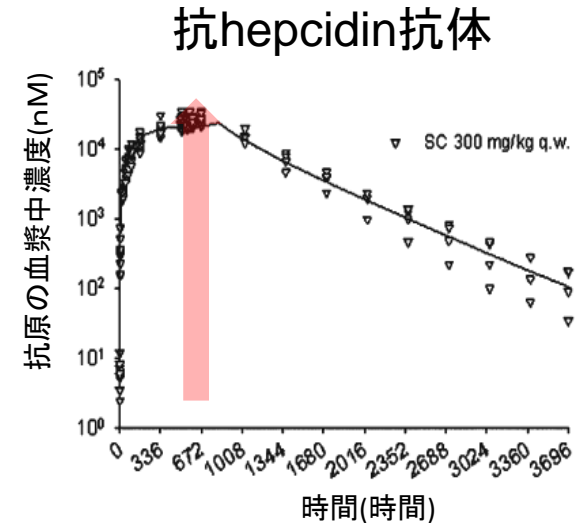
- 可溶性抗原に対する抗体を投与後の血漿中の抗原濃度経時変化



*mAbs, 2010, 2:5, 1-13*



*ARTHRITIS & RHEUMATISM  
2006, 54,2387-92*



*AAPS J. 2010, 4, 646-57.*

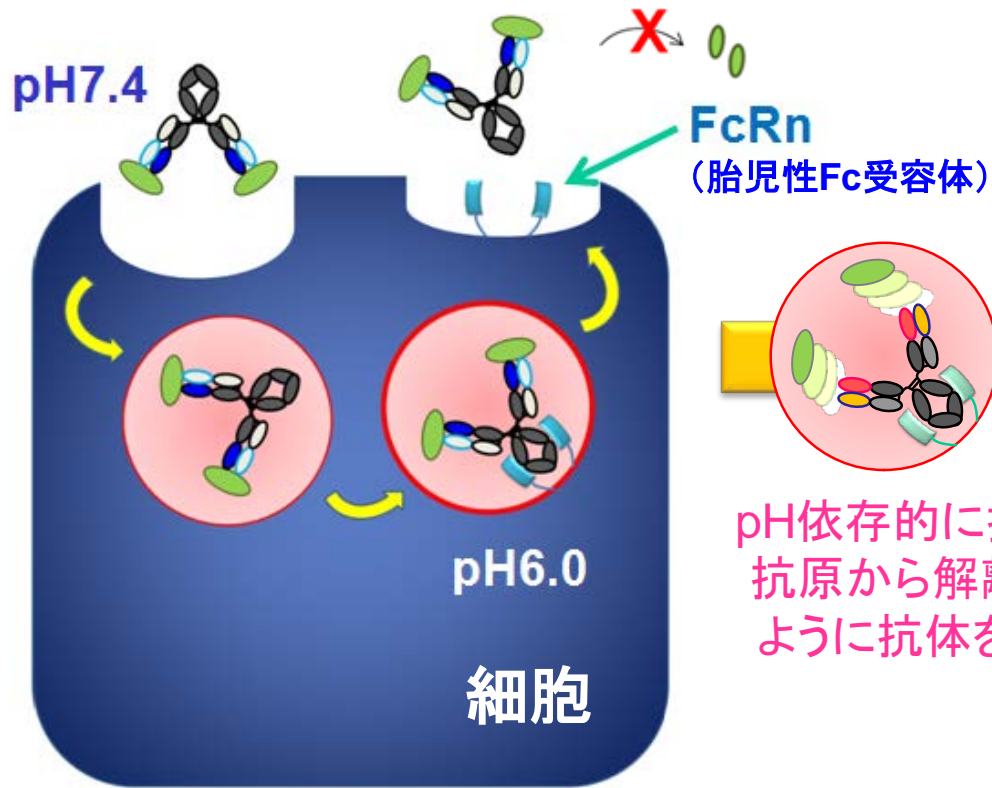
通常抗体を投与することによって、抗原が抗体に結合したまま血漿中を滞留し、血漿中の抗原濃度が1000倍以上、上昇(蓄積)してしまう

→大量に蓄積した抗原をブロックするには大量の抗体を投与する必要がある

→リサイクリング抗体技術およびスリーピング抗体技術により解決可能

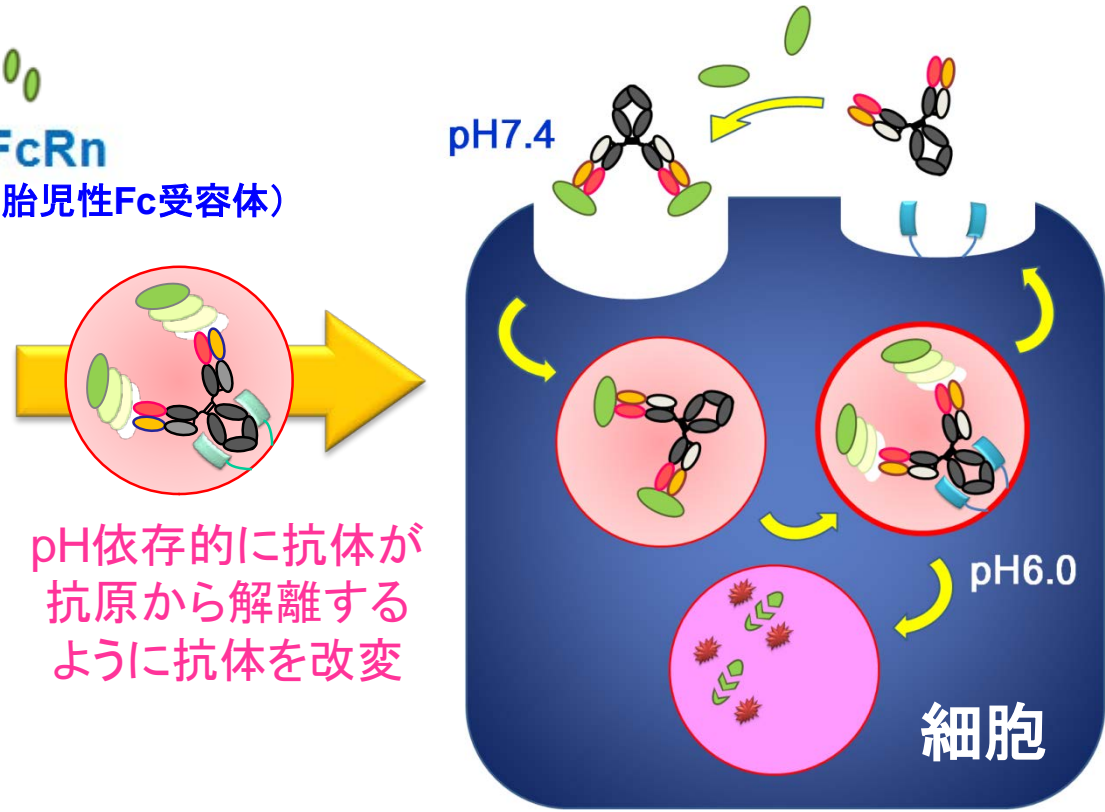
# 可溶性抗原(サイトカイン等)に対する リサイクリング抗体の効果

## 通常抗体



- ✓抗体は抗原に1回しか結合できない
- ✓抗原は抗体に結合した状態で滞留し、抗原が血漿中に蓄積する

## リサイクリング抗体



- ✓抗体は抗原に何度も結合できる
- ✓抗原を細胞内で捨てることにより、抗原が蓄積するのを抑制する

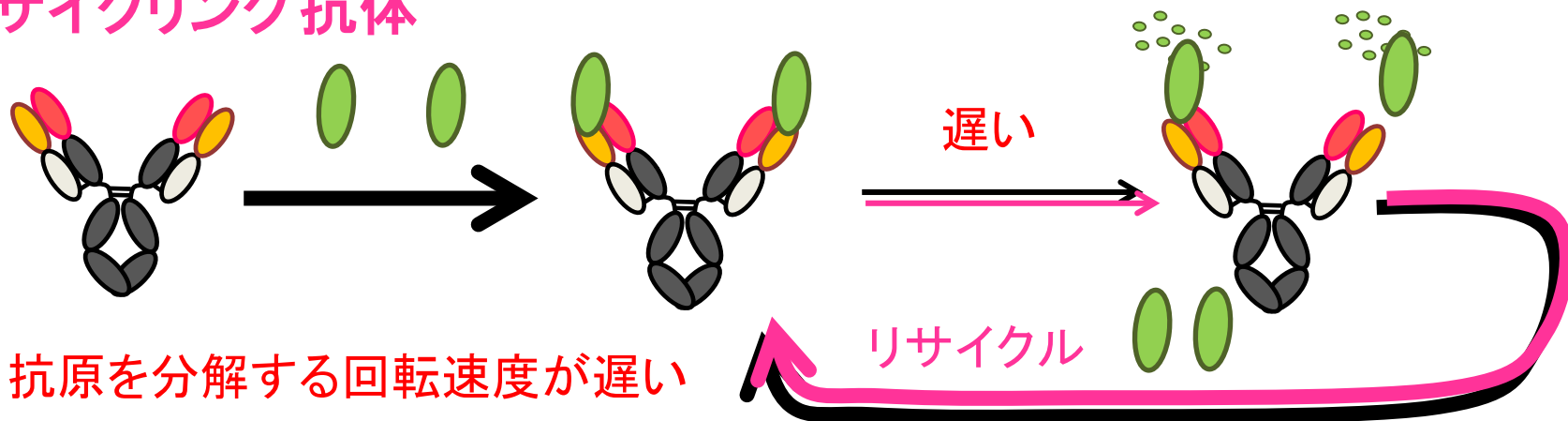
# SMART-Ig

Sequential Monoclonal Antibody Recycling Technology Immunoglobulin

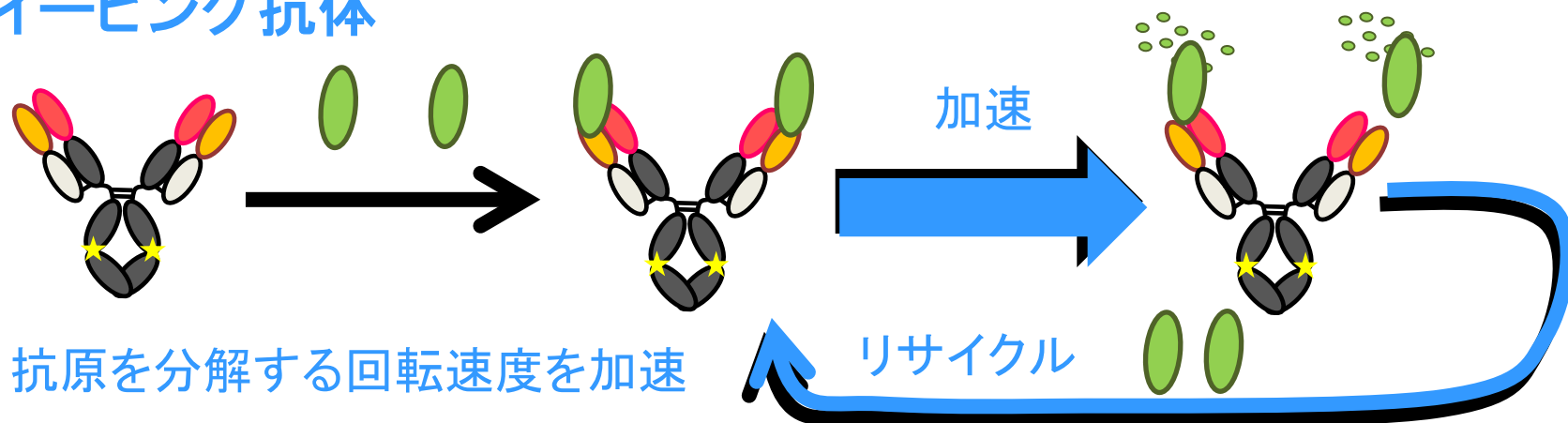
スィーピング抗体

# スリーピング抗体のコンセプト

## リサイクリング抗体

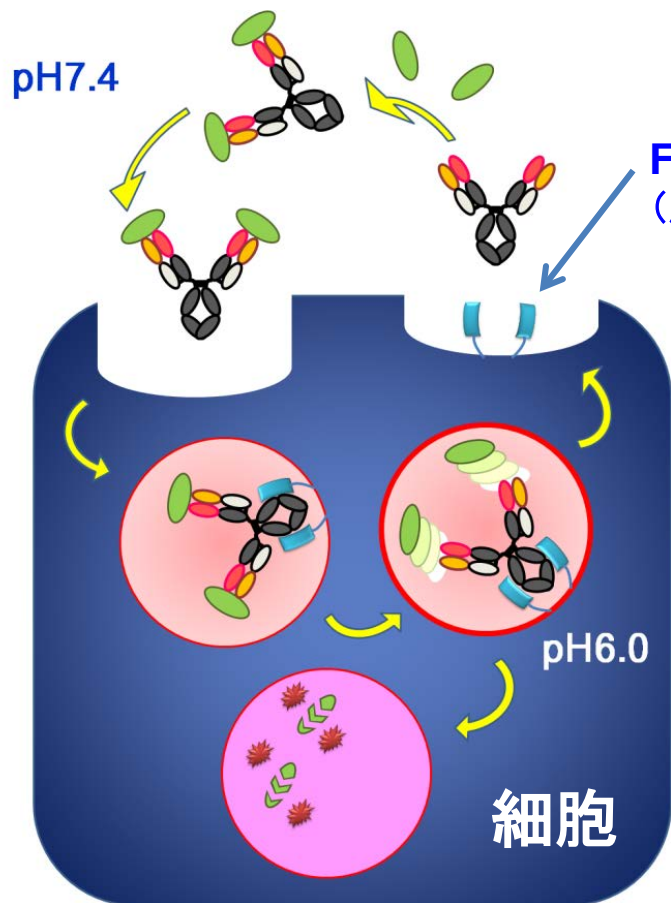


## スリーピング抗体

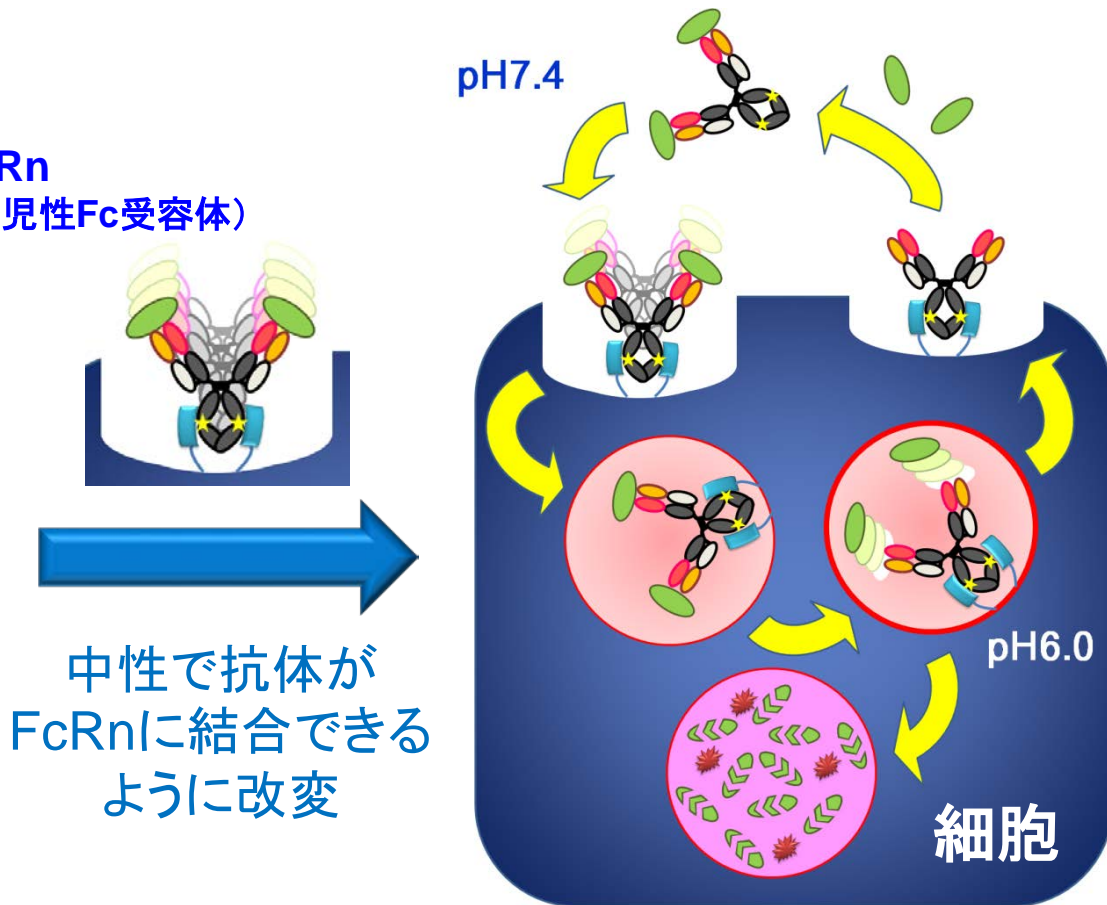


# 可溶性抗原(サイトカイン等)に対する スイーピング抗体の効果

## リサイクリング抗体

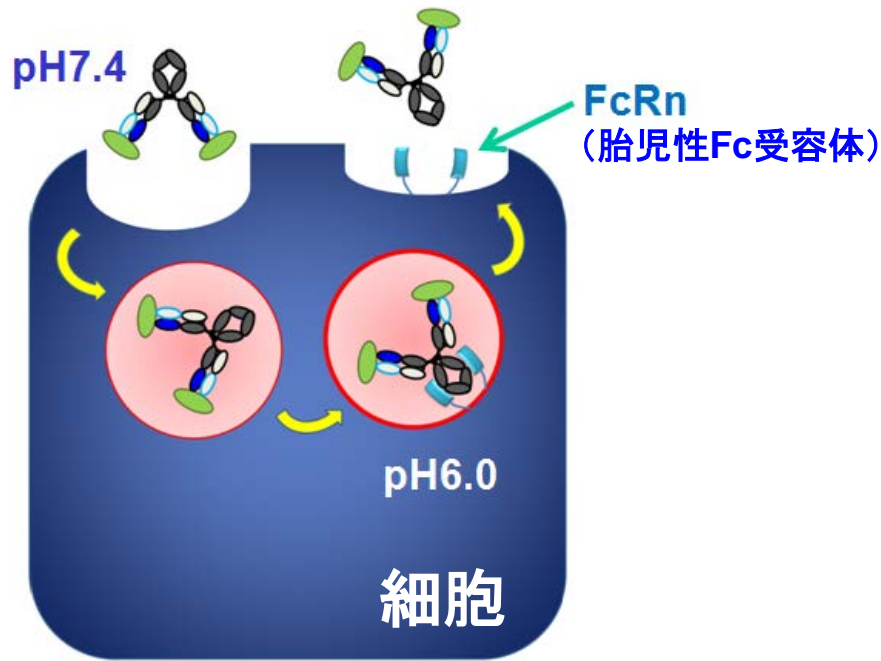


## スイーピング抗体



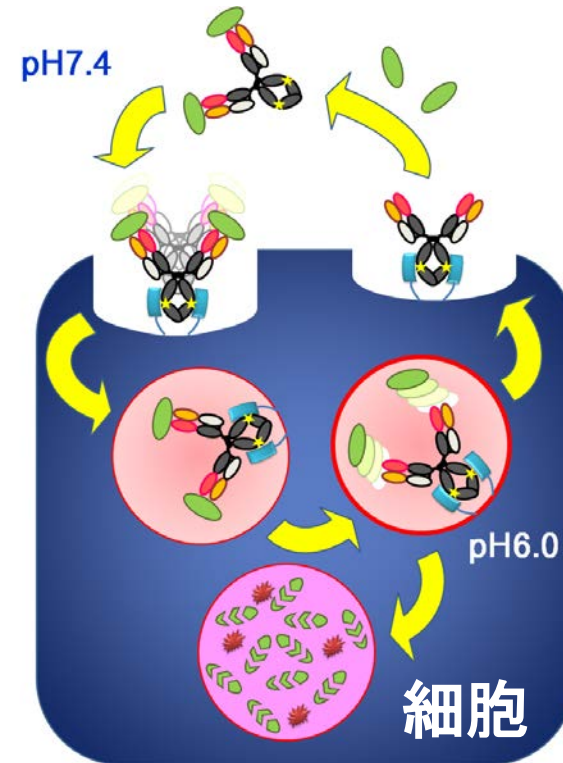
# 通常抗体とスウィーピング抗体の違い

## 通常抗体



- ✓抗体は抗原に1回しか結合できない
- ✓抗原は抗体に結合した状態で滞留し、抗原が血漿中に蓄積する

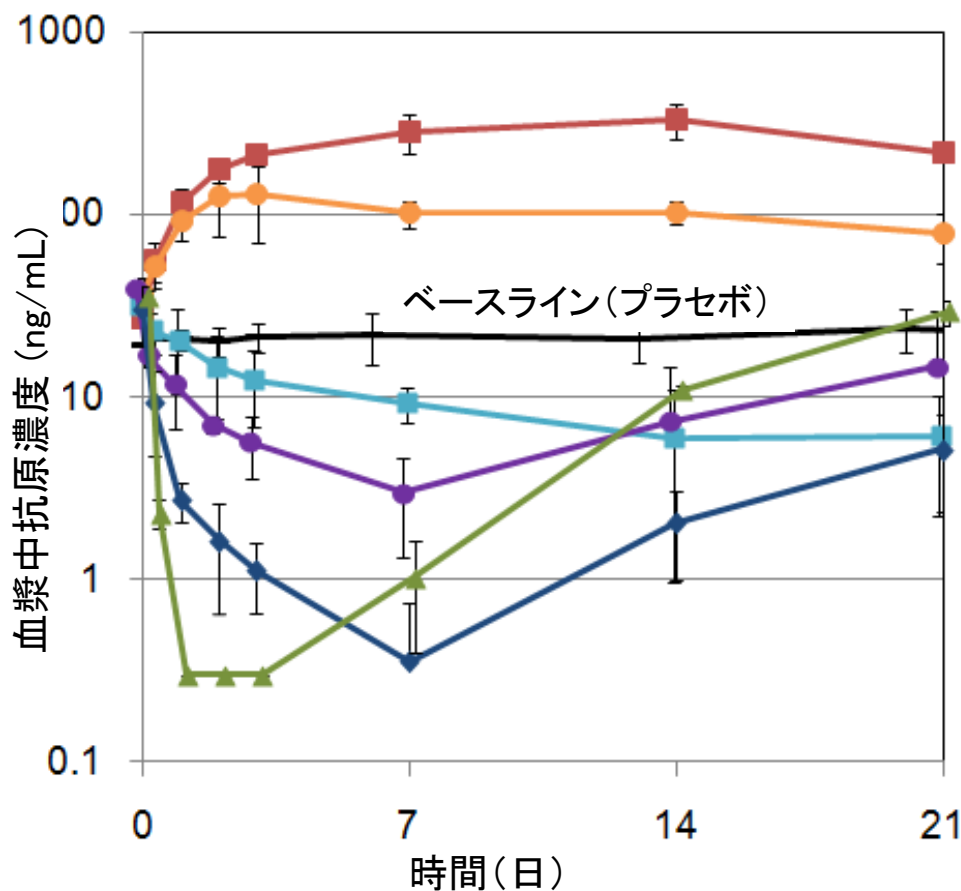
## スウィーピング抗体



- ✓抗体は抗原に何度も結合できる
- ✓抗原を積極的に分解することができる
- ✓血漿中から抗原を除去することができる
- \* スウィーピング(Sweeping): 一掃する

# FcRnへの結合を調節することで様々なタイプのスリーピング抗体を作製可能

## 抗体投与後の「抗原」の血漿中濃度推移



自社データ

- : 通常抗体
- : リサイクリング抗体
- ◆▲: 各種スリーピング抗体

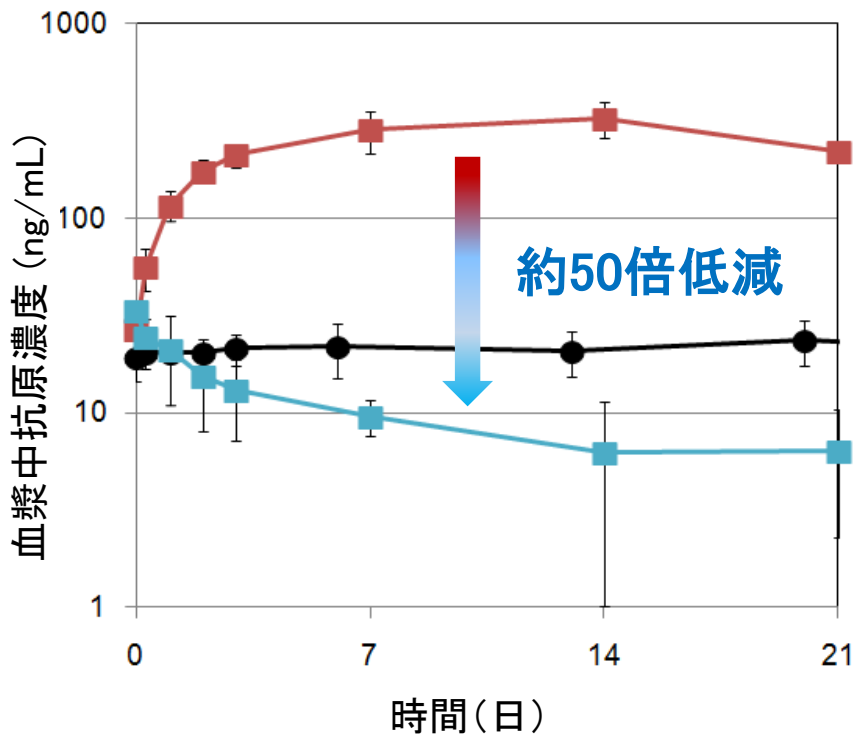


FcRnへの結合を変えることで、適用する抗原や疾患の種類に応じた適切なプロファイルを有するスリーピング抗体を創製することが可能

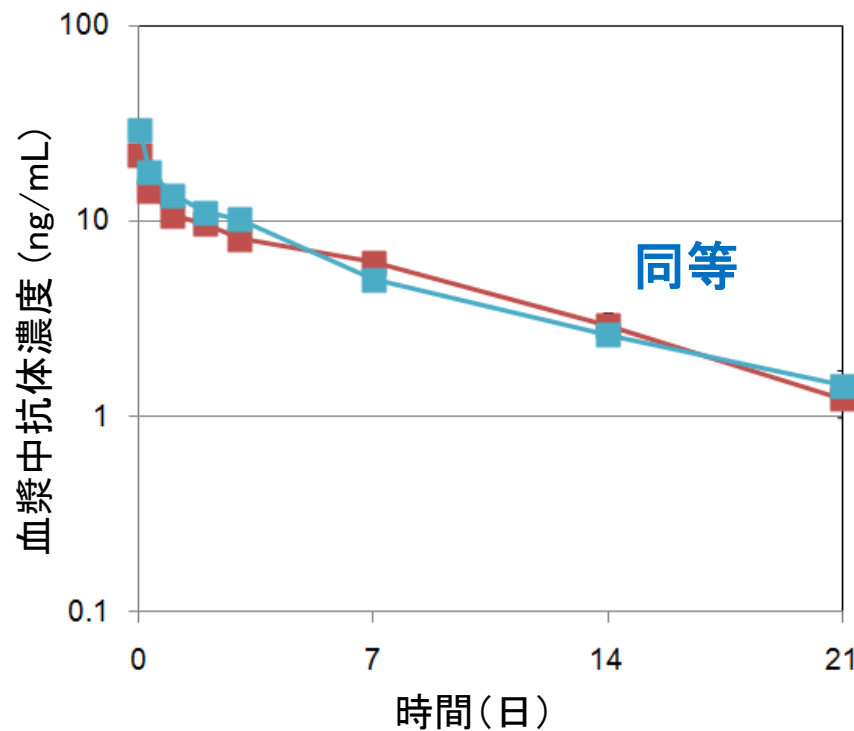


# 持続型スーピング抗体は、選択的に抗原の血漿中濃度を約50倍低下させる(マウスモデル)

## 「抗原」の血漿中濃度推移



## 「抗体」の血漿中濃度推移

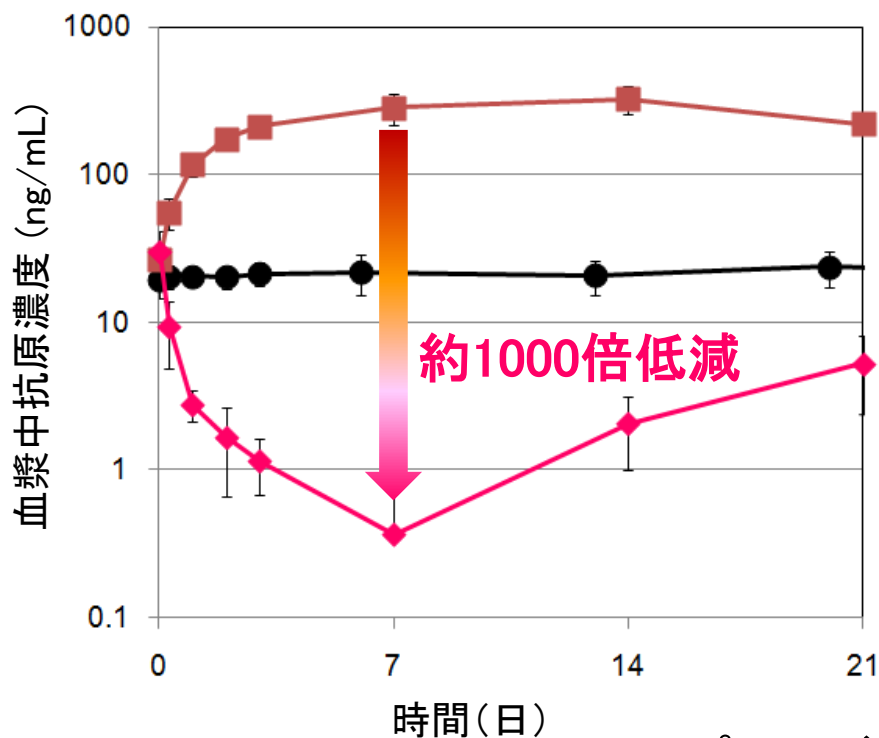


- : プラセボ
- : 通常抗体
- : 持続型スーピング抗体

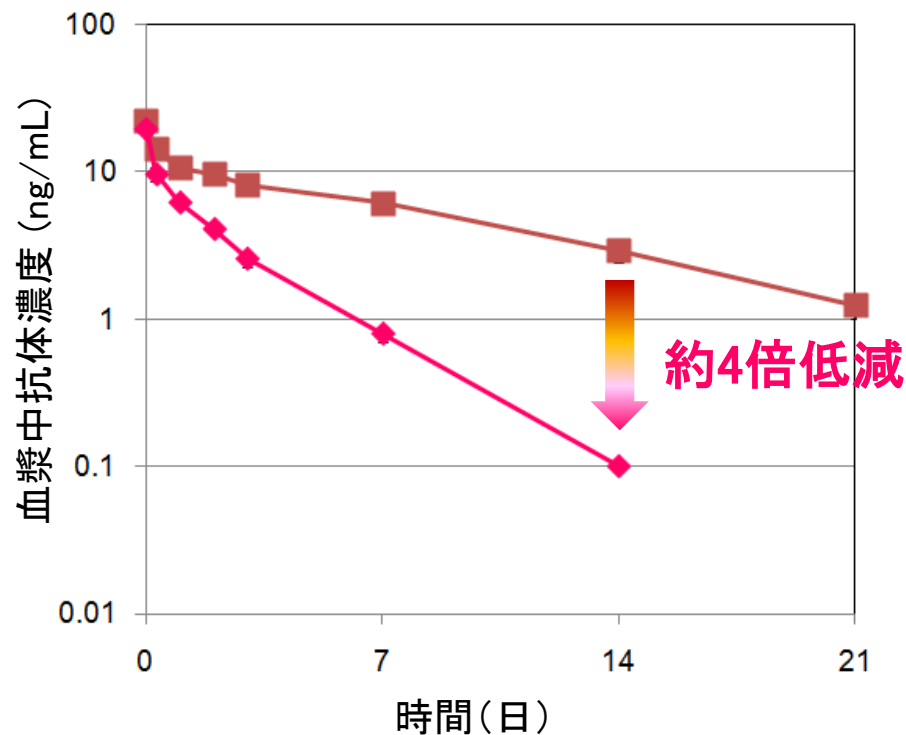
自社データ

# 速効型スーピング抗体は、速やかに短期的に血漿中濃度を約1000倍低下させる(マウスモデル)

## 「抗原」の血漿中濃度推移



## 「抗体」の血漿中濃度推移



- : プラセボ
- : 通常抗体
- ◆ : 速効型スーピング抗体

自社データ

# SMART-Ig

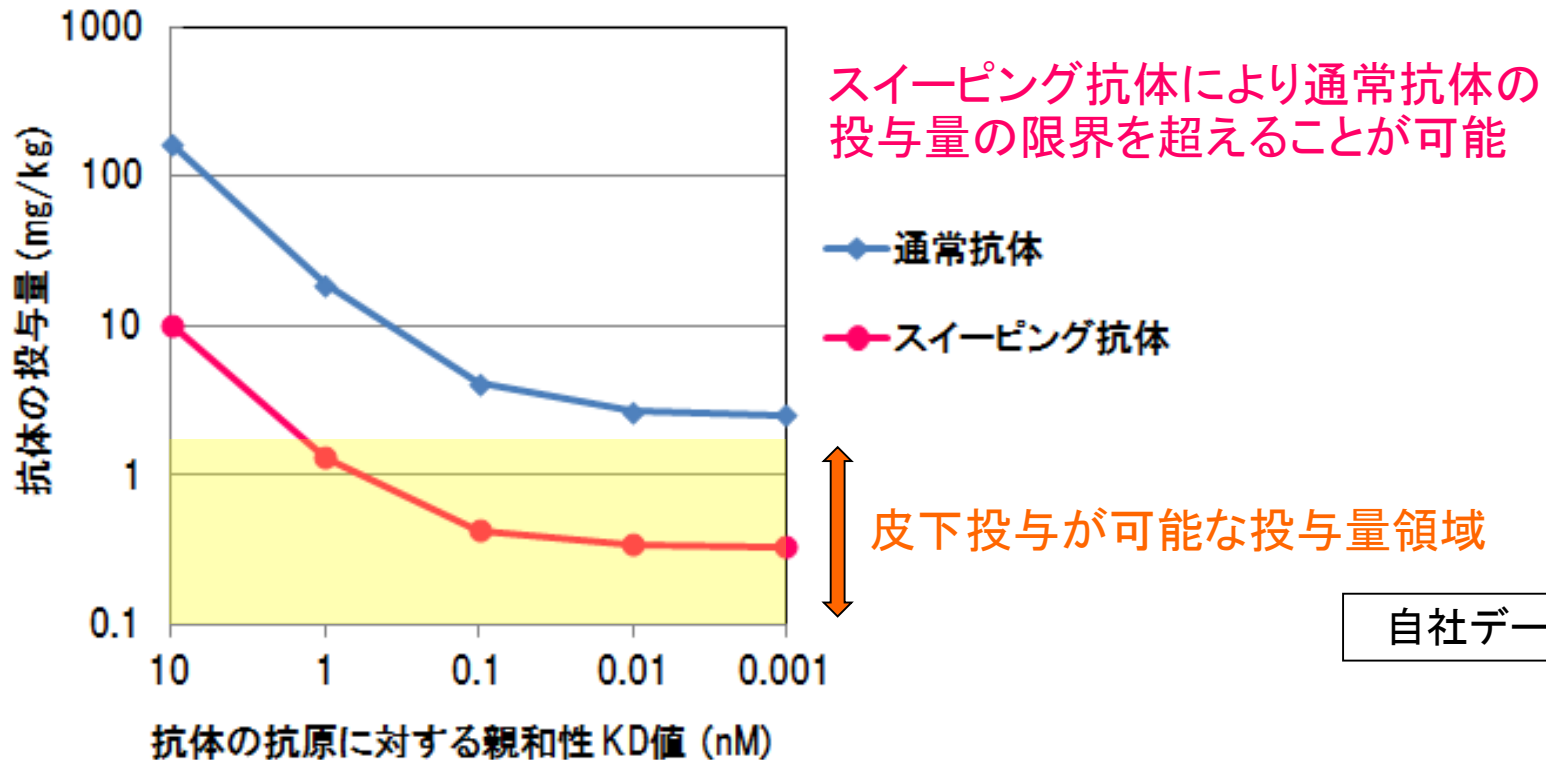
Sequential Monoclonal Antibody Recycling Technology Immunoglobulin

*技術の創薬への応用*

# 持続型スリーピング抗体により、通常抗体では達成しえない低い投与量を実現できる

## •通常抗体とスリーピング抗体の投与量の比較

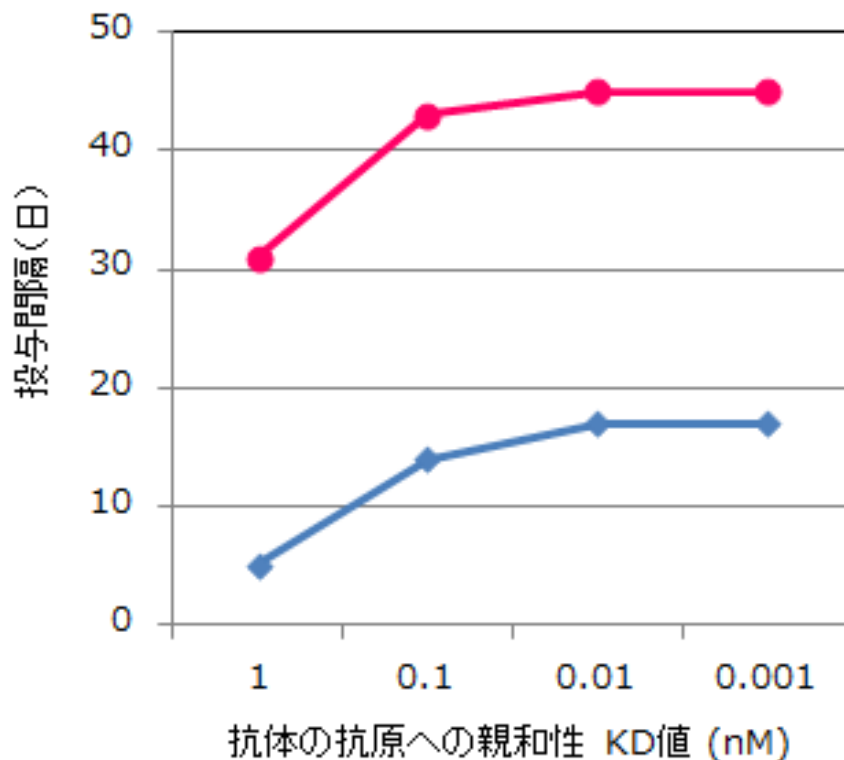
月1回の投与で抗原Xの作用を90%阻害するために必要な抗体の投与量をシミュレーションにより算出



# 持続型スリーピング抗体により、通常抗体では達成しえない長い投与間隔を実現できる

## •通常抗体とスリーピング抗体の投与間隔の比較

2mg/kgの投与で抗原Yの作用を90%阻害することができる期間(投与間隔)をシミュレーションにより算出



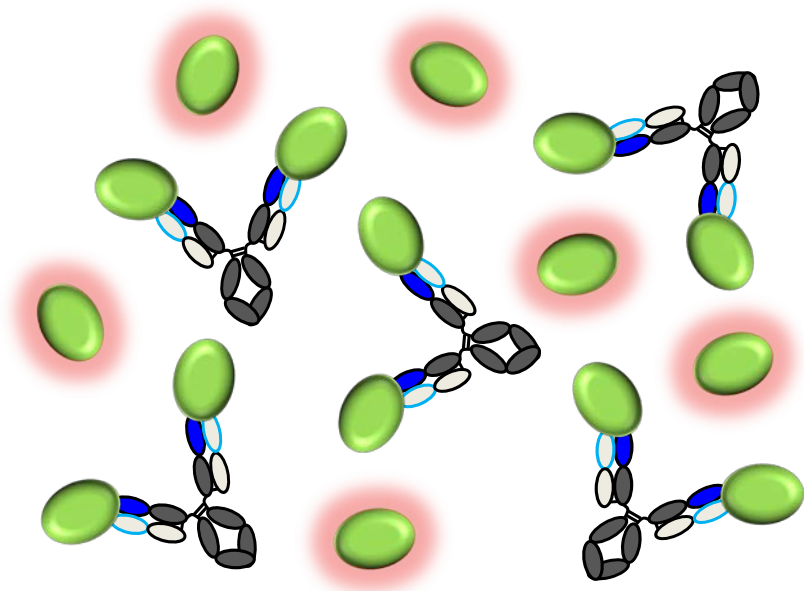
◆ 通常抗体  
● スリーピング抗体

スリーピング抗体により通常抗体では不可能な投与間隔を実現することが可能

自社データ

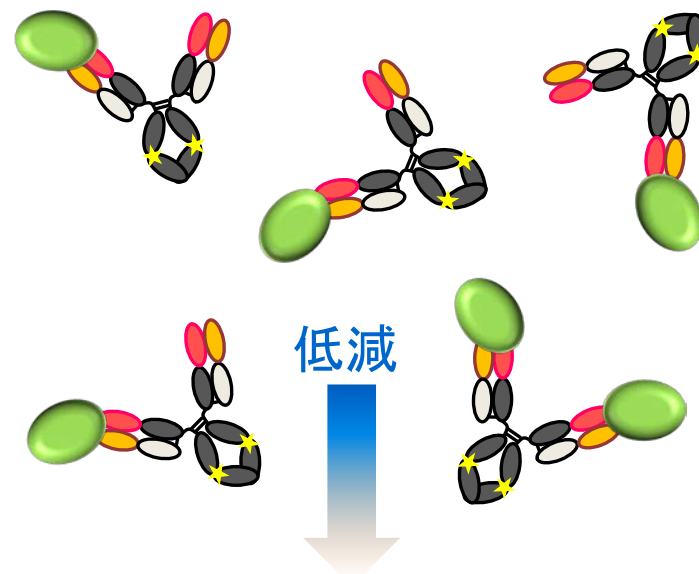
# スイーピング抗体は血漿中に大量に存在する抗原の作用もブロックすることが可能

## 通常抗体



通常抗体では現実的な投与量で大量に存在する抗原をブロックできない

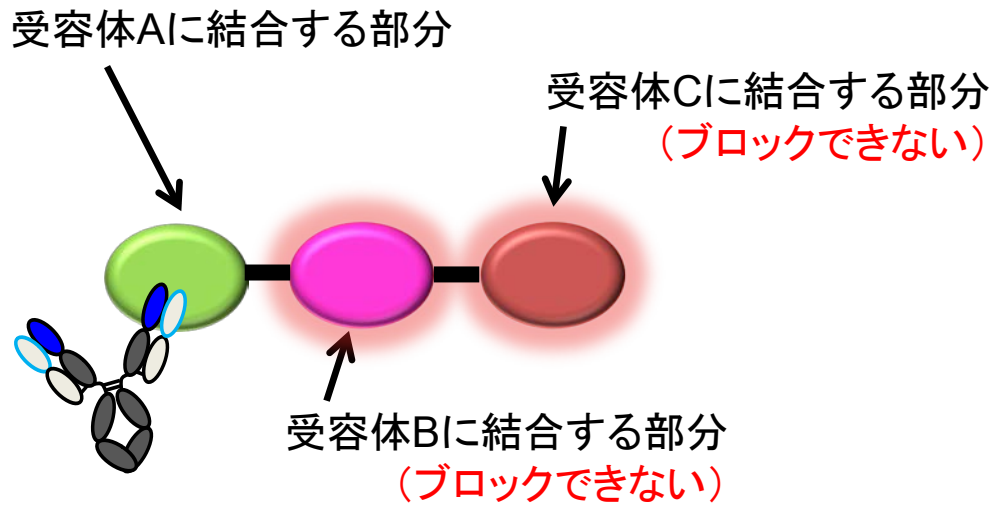
## スイーピング抗体



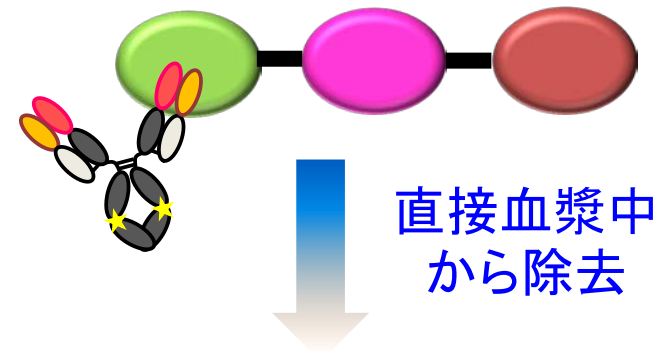
抗原濃度を低減させることで現実的な投与量でブロック可能

# スイーピング抗体は複数の機能ドメインを有する抗原の作用をブロックすることができる

## 通常抗体



## スイーピング抗体



# スイーピング抗体は毒性を有するタンパク質を血漿中から除去することで効果を発揮できる

## 通常抗体



## スイーピング抗体





# 抗体医薬における SMART-Ig の市場機会

## ■ 上市済の抗体医薬品に対する次世代品

IL-6R (tocilizumab), TNF (adalimumab), IgE (omalizumab), VEGF (bevacizumab), EGFR (cetuximab),  $\alpha 4 \beta 1$  integrin (natalizumab), RSV (pavilizumab), C5 (eculizumab), IL-1 (anakinra), IL-12/23 (ustekinumab), Blys (belimumab), RANKL (denosumab), etc

## ■ 臨床試験で有用性が確認された抗原に対するベストインクラス

PSCK9 (hypercholesterolemia), IL-13 (asthma), sclerostin (osteoporosis), INF  $\alpha$  (SLE), GM-CSF (autoimmune disease), IL-17 (psoriasis), DKK1 (osteoporosis),  $\alpha 4 \beta 7$  integerin (Crohn disease, ulcerative colitis), IL-20 (psoriasis), IL-5 (asthma), etc

## ■ 通常抗体では狙うことが困難と考えられる抗原に対するファーストインクラス

tau protein (Alzheimer disease), oxLDL (atherosclerosis), GM-CSFR (autoimmune disease), MCP-1 (cancer etc), hepcidin (anemia), CD4 (autoimmune disease), CD23 (asthma), etc



Roche ロシュ グループ

# ART-Ig の技術紹介と血友病治療薬への応用

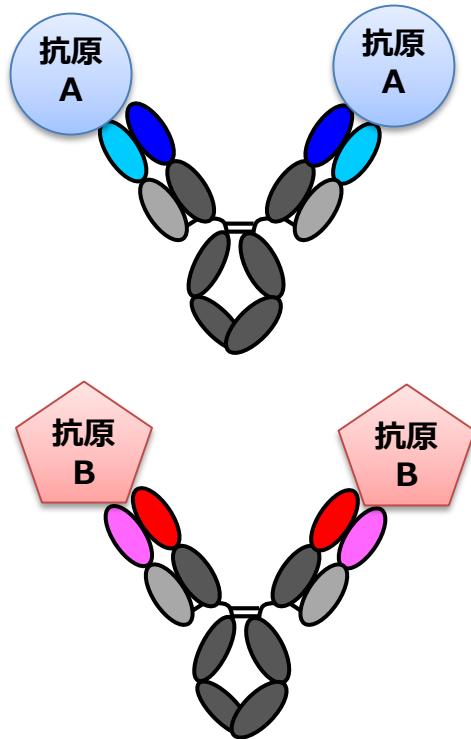
中外製薬株式会社  
研究本部 探索研究部長  
服部 有宏

2012. 12.18

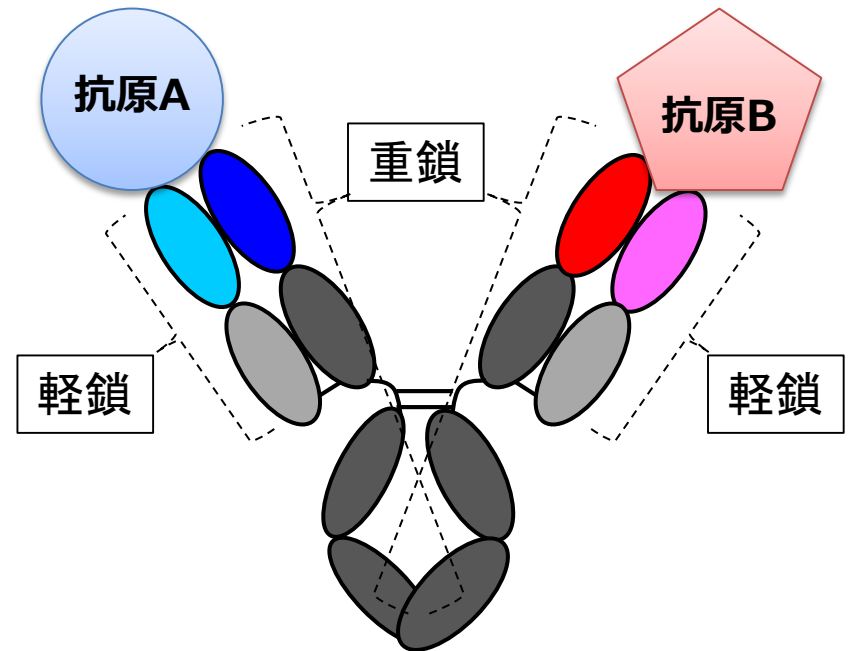
# バイスペシフィック抗体 ( BiAb ) とは

- バイスペシフィック抗体(非対称型)は、2つの重鎖と2つの軽鎖から成り、左右の抗原結合部位で異なる抗原に結合できる
- 通常の抗体では達成できない、新たな機能を発揮できる

通常のIgG抗体



バイスペシフィック抗体 (BiAb)



# 血友病Aとは

## ■ 血友病Aの定義

- 血液凝固因子第VIII因子 (FVIII)の先天的欠損または機能異常に起因する止血機能異常疾患(出血性疾患)

## ■ 原因

- X染色体上のFVIII遺伝子の異常による伴性劣性遺伝(頻度:200万人当たり105人)

## ■ 症状

- 打撲や関節への負担などが原因で生じた出血が止血困難なため大きな血腫となったり、外傷や手術・抜歯時の止血が困難となる
- 血友病患者さんのQOLを低下させる重要な要因が、合併症としての関節症

	重症	中等症	軽症
FVIII活性(正常を100%)	< 1 %	1~5 %	5~50 %
患者数の割合	60%	15%	25%
出血イベントの頻度	年に30回程度	数ヶ月に1回	年に1~2回

### 【血友病にみられる出血】

関節内出血(左膝)



皮下に広がった筋肉内出血(左前腕)

# 血友病Aの治療法とアンメット・ニーズ

## ■ 治療法

- FVIII製剤による補充療法
  - ✓ 出血時の止血(オンデマンド療法)
  - ✓ 定期補充療法(出血をコントロールし、血友病性関節症の予防に有効)

## ■ 現行治療法の課題

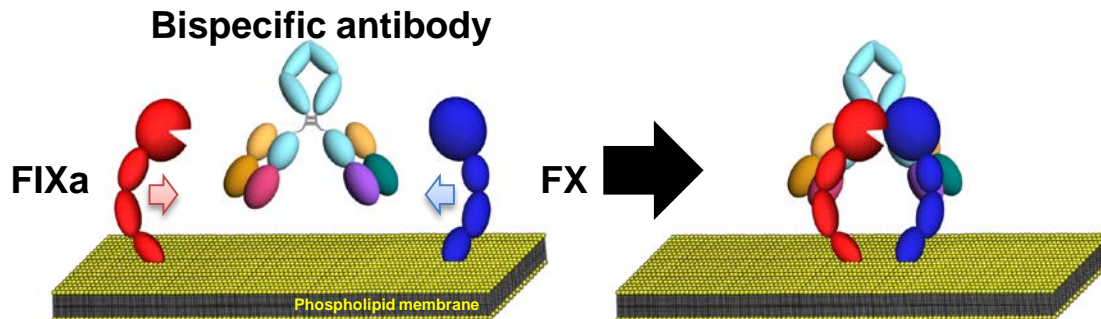
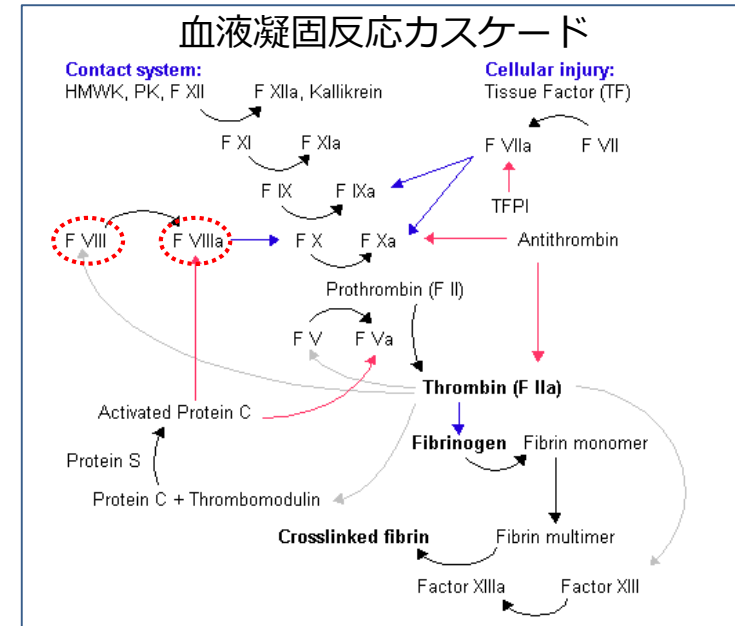
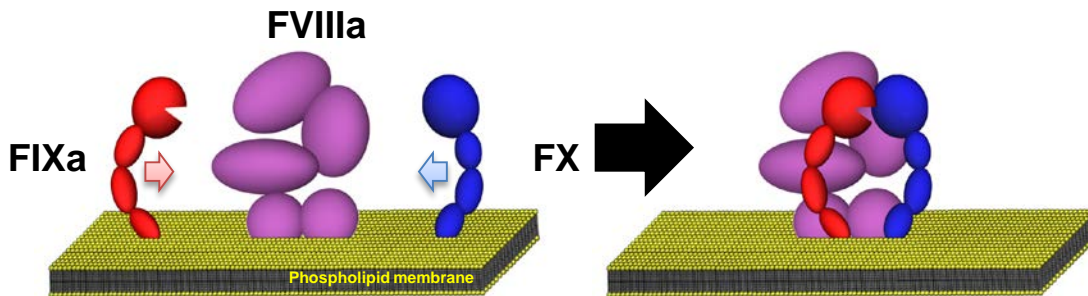
- FVIII活性を中和するインヒビター(抗FVIII抗体)の出現
  - ✓ 「インヒビター」が発生した患者さんにはFVIII製剤による止血管理が困難となる
  - ✓ バイパス製剤の効果は十分とは言えず、免疫寛容療法は成功率が低い
- 定期補充療法における頻回(週3回)の静脈内投与
  - ✓ 家庭療法が普及しているが、技術的な困難さ(特に乳幼児への投与)に起因する患者さん・ご家族への肉体的、精神的負担



- 止血効果の持続性に優れ、インヒビター存在下でも有効で、皮下投与が可能な治療薬が望まれている

# バイスペシフィック抗体 (BiAb) による FVIIIの代替

- 活性型血液凝固第IX因子 (FIXa) と第X因子 (FX) に同時に結合することで FVIIIと同様の機能を発揮するバイスペシフィック抗体を創製し、患者さんの QOL向上に貢献する画期的新薬を提供する



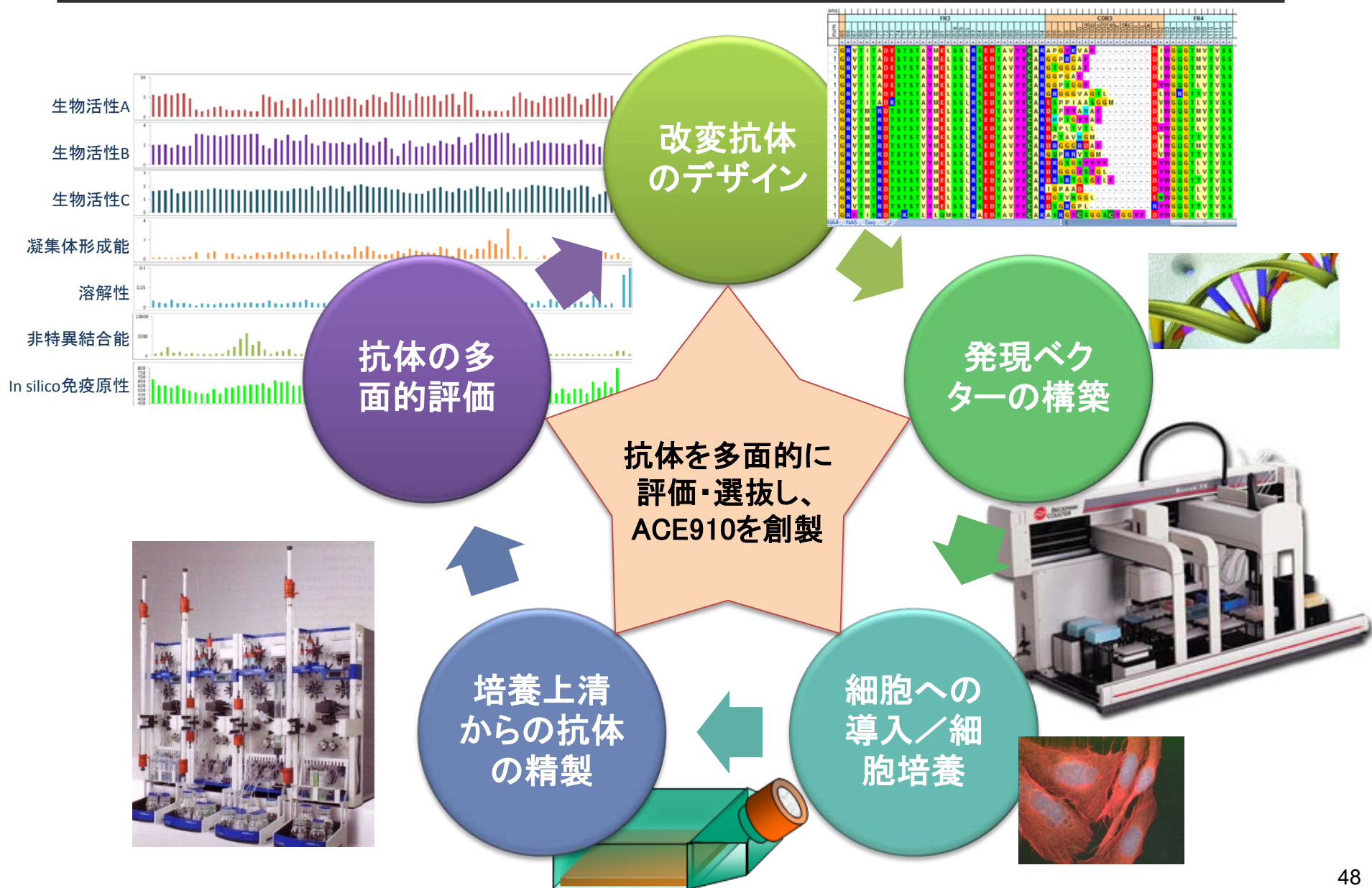
## BiAbの特長

- ✓ 簡便な投与経路 (皮下投与)
- ✓ 長い血中半減期 (効果の持続)
- ✓ インヒビターを誘発せず
- ✓ インヒビター存在下でも有効

# FVIIIa代替活性を持つBiAbのスクリーニング



# 多面的に最適化したBiAbを創製





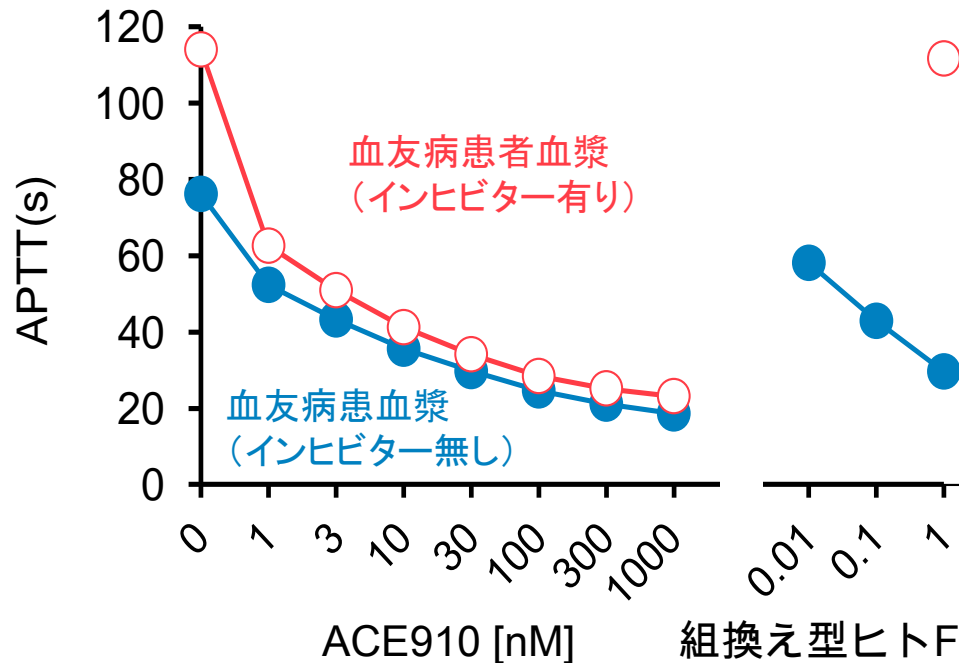
# FVIII代替BiAbのin vitro活性

## ■ ACE910は、hBS23(Nature Medicine 18, 2012)を以下の特性について改良した抗体である

- ✓血漿凝固促進活性(FVIII代替活性)
- ✓血中滞留性
- ✓免疫原性
- ✓物理化学的特性(溶解度、粘度等)
- ✓工業生産性(産生量、精製難度等)

## ■ 血友病A患者血漿を用いた凝固促進活性の評価

- ACE910はFVIIIと同様に血漿凝固促進活性を示した
- インヒビター(抗FVIII抗体)の存在下でも奏功した



自社データ

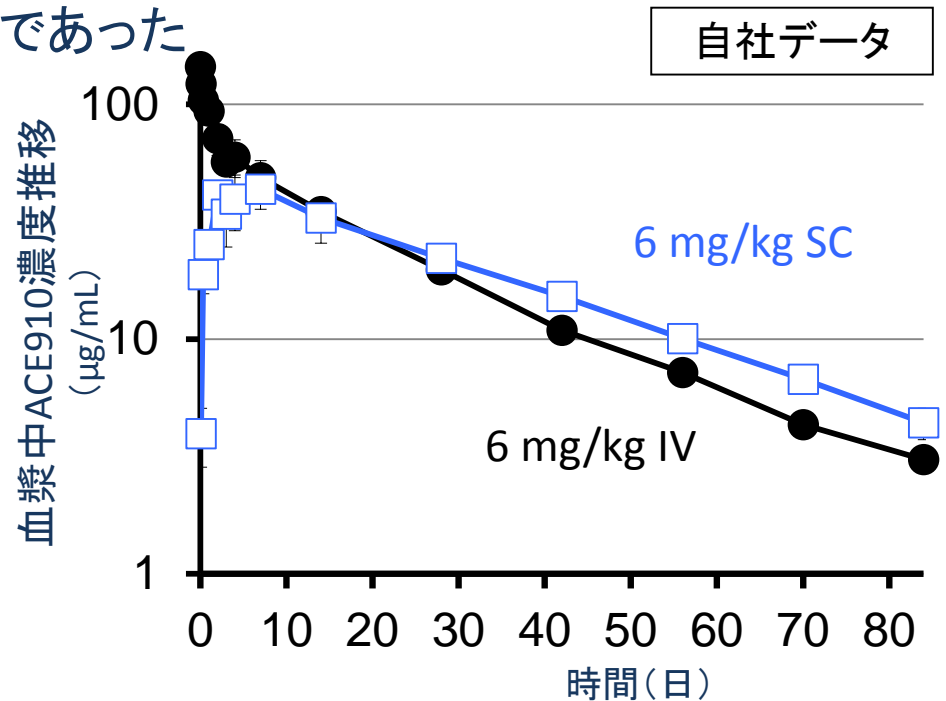
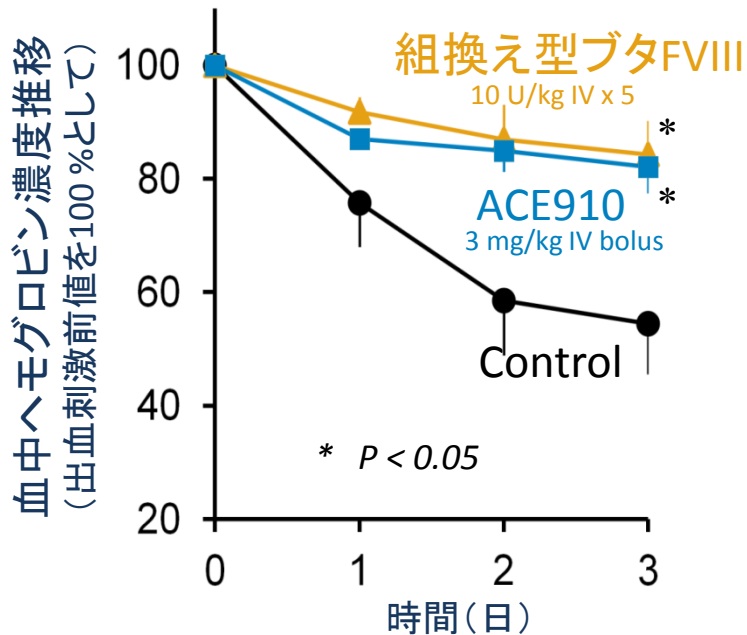
# FVIII代替BiAbのin vivo活性

## ■ カニクイザル血友病Aモデルでの止血効果（左図）

- ACE910は、FVIIIと同様に止血効果を示した

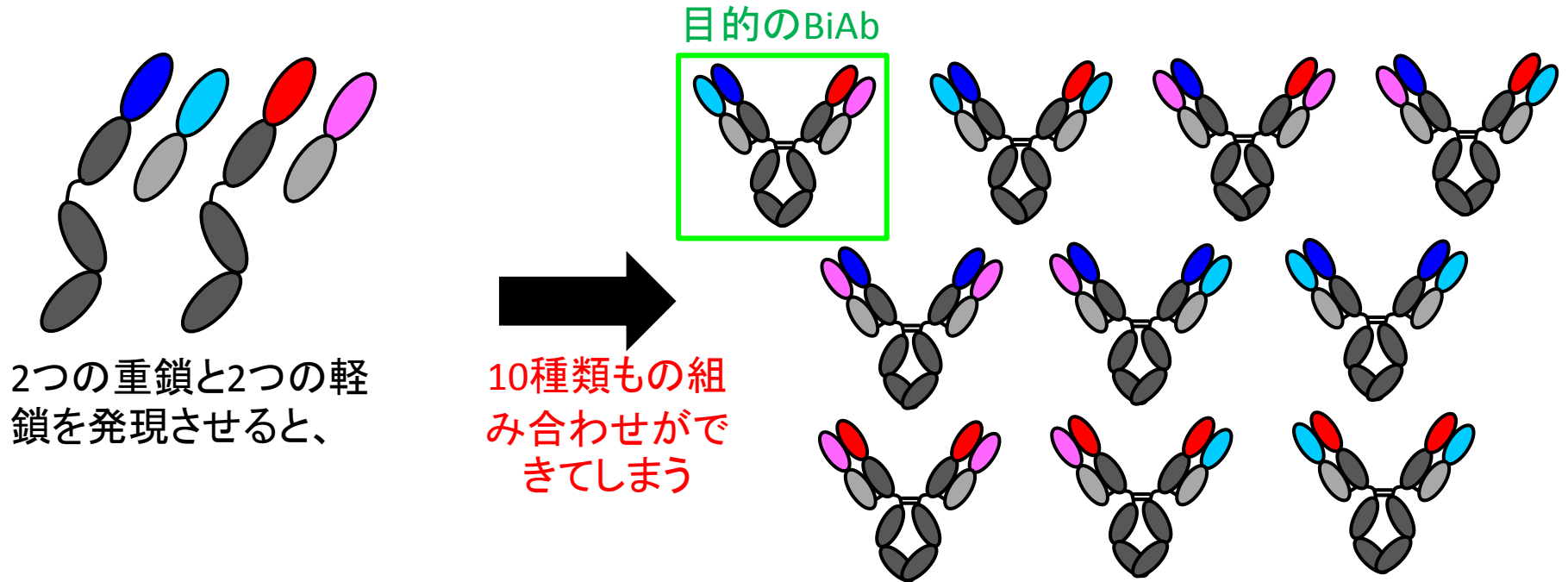
## ■ サルでの静脈内及び皮下投与後の抗体の体内動態（右図）

- 皮下投与におけるACE910の生物学的利用率はほぼ100%であった
- ACE910の血中半減期は約3週間であった



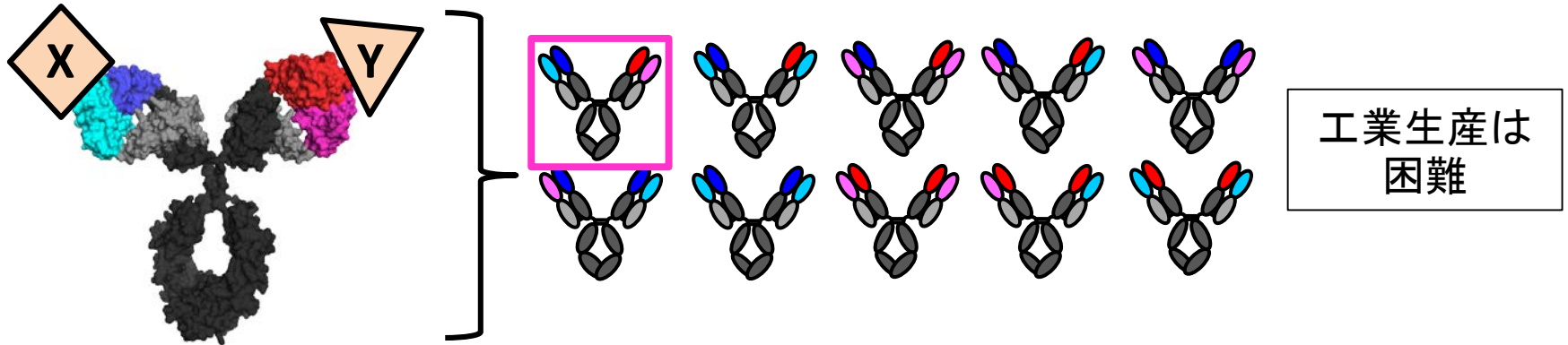
ACE910は、作用の持続性に優れ、またインヒビターの存在下でも有効な血友病A治療薬となることが期待される

# BiAbの課題は工業生産



- 2つの重鎖と2つの軽鎖を発現させると10種もの異なる組合せの抗体が産生され、目的のBiAbはその一つに過ぎない
- 他の間違った組合せの抗体は不純物として存在するだけでなく、目的のBiAbの作用を阻害する場合がある
- どの組合せの抗体も物理化学的特性は類似しているため、この混合物から目的のBiAbを高い純度で精製するのは極めて困難である

# ART-Ig はBiAbの工業生産の課題を解消



## ①BiAbの軽鎖を共通化する技術

✓軽鎖可変領域のCDRをシャッフリングして効率的に共通化

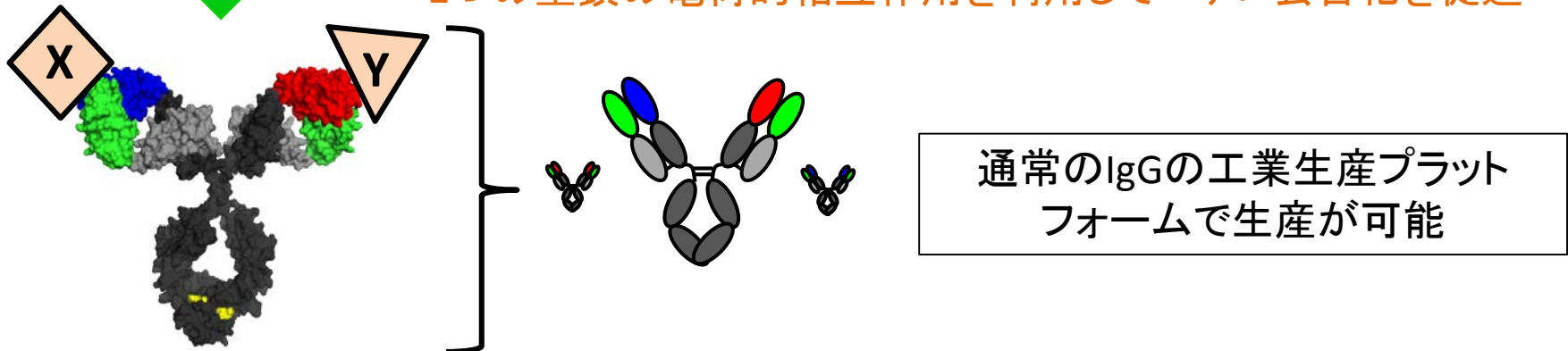
## ②BiAbを効率的に精製する技術

✓2つの重鎖に電荷的違いを導入して精製を容易にする

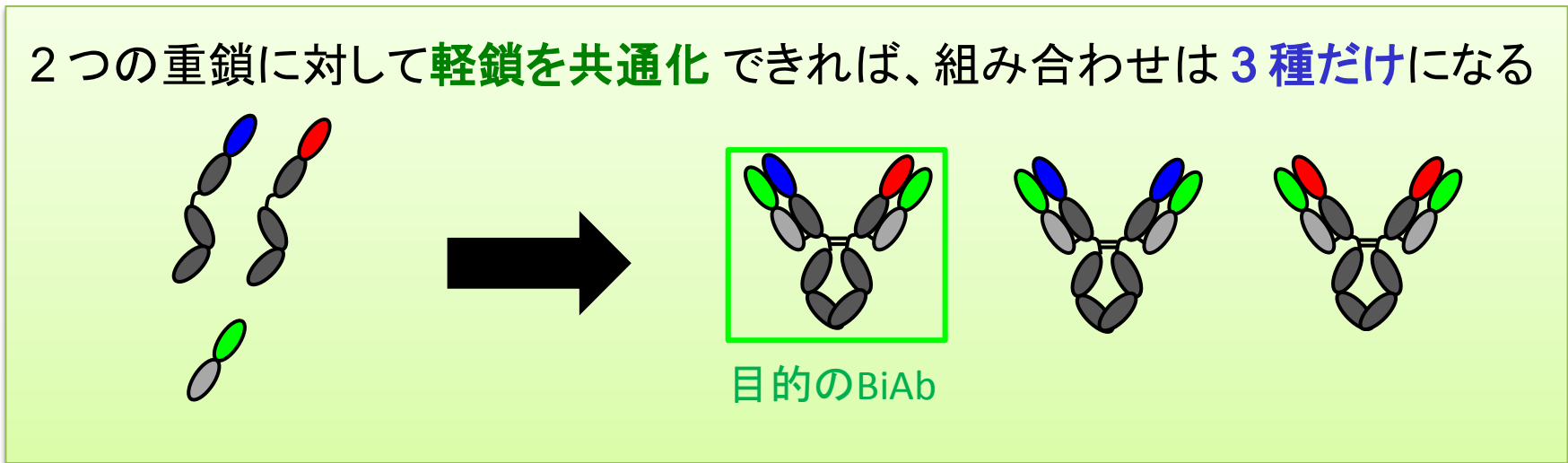
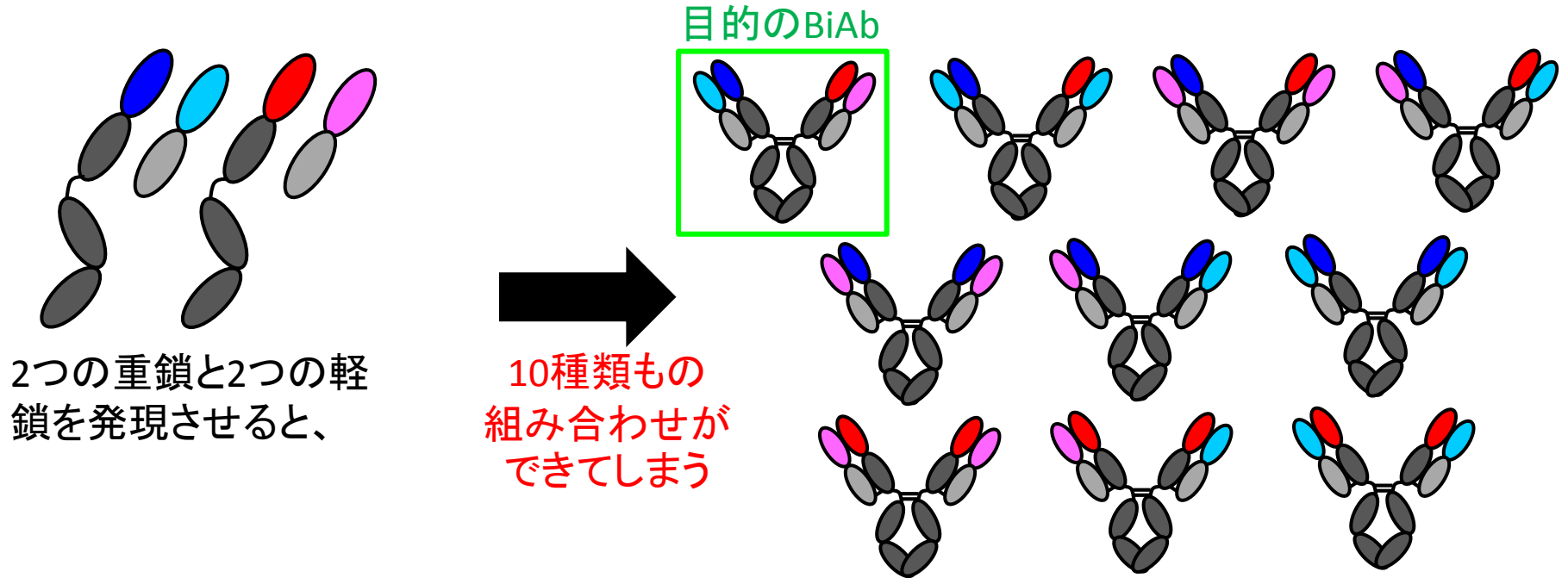
## ③BiAbを優先的に産生させる技術

✓2つの重鎖の電荷的相互作用を利用してヘテロ会合化を促進

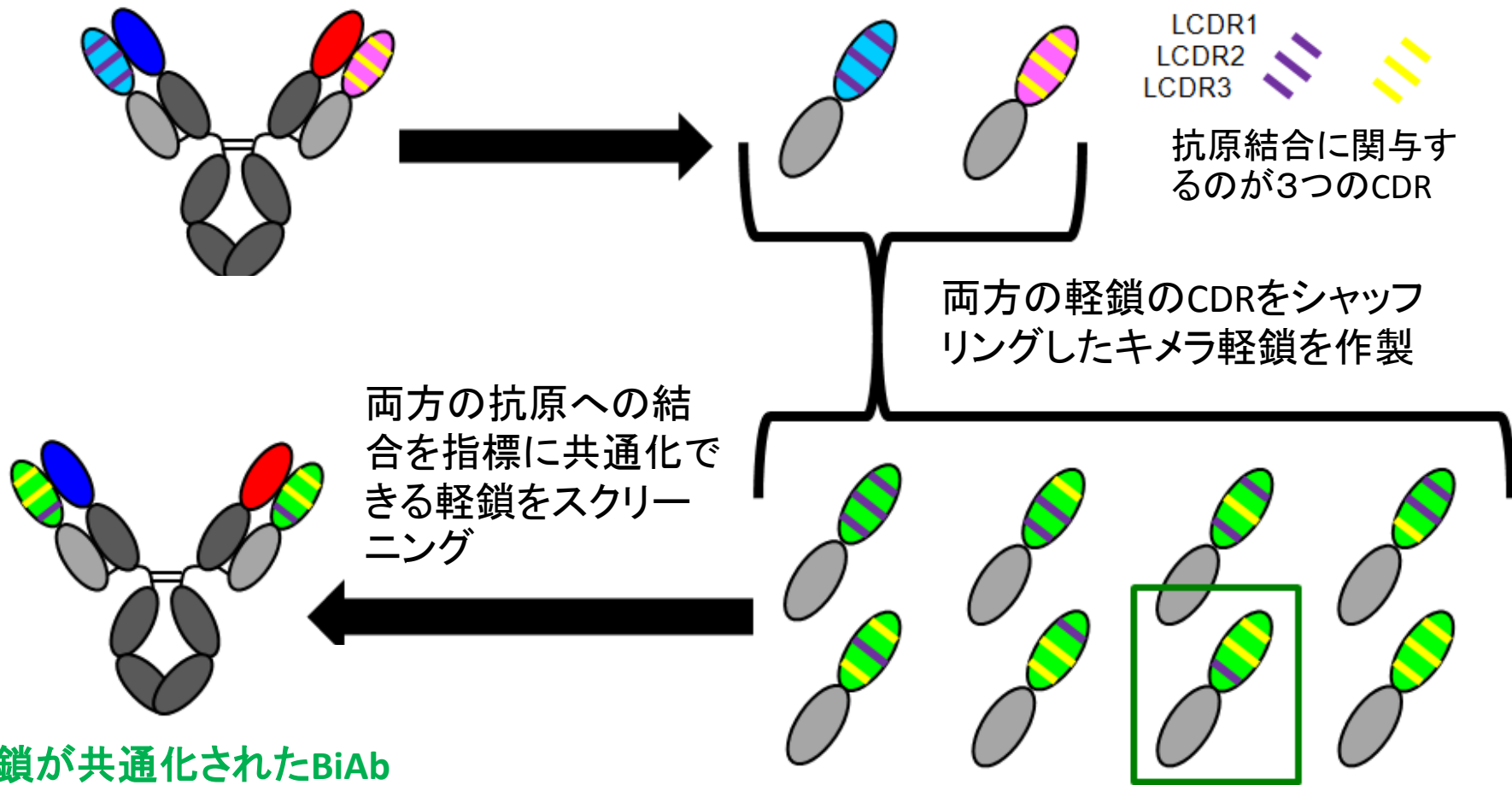
ART-Ig



# ART-Ig ① : BiAbの軽鎖を共通化する技術

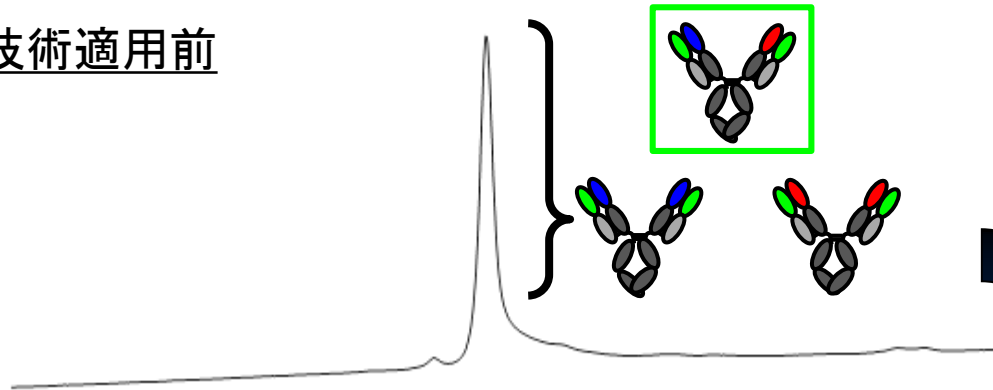


# ART-Ig ① : BiAbの軽鎖を共通化する技術



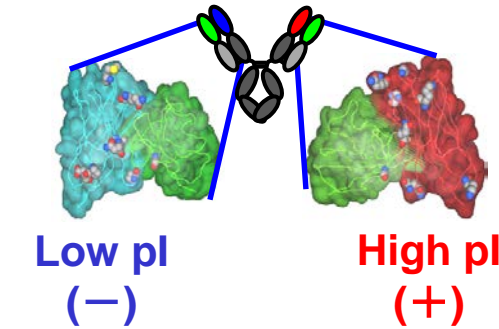
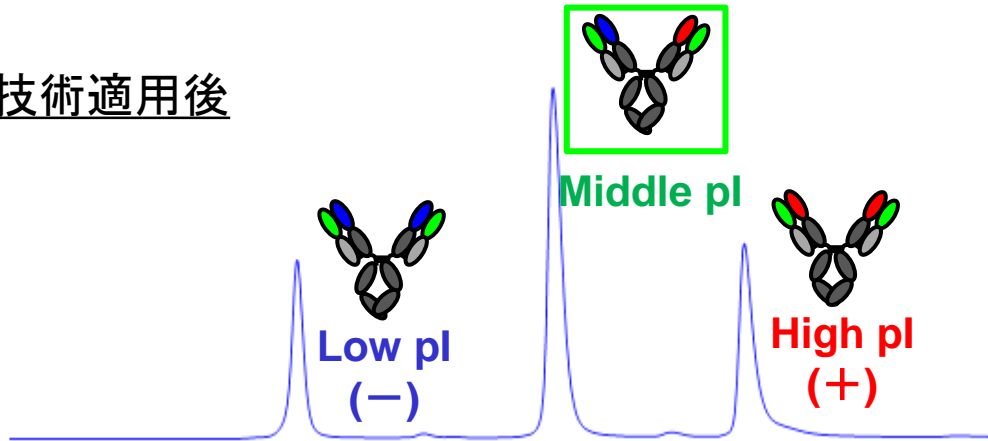
# ART-Ig ② : BiAbを効率的に精製する技術

技術適用前



通常のBiAbは、イオン交換  
クロマトグラム(IEC)では  
ホモ抗体と分離できない

技術適用後



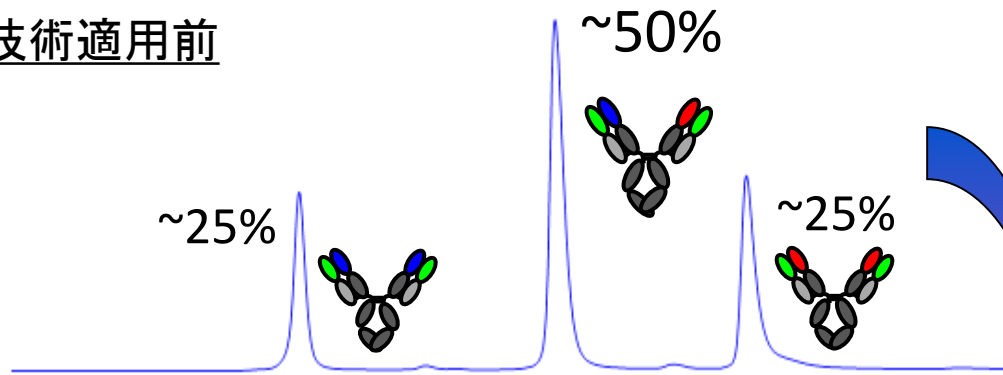
重鎖の可変領域にアミノ酸  
置換で電荷の違いを導入

BiAbと他のホモ抗体は  
IECで異なるピークとして  
分離可能となった

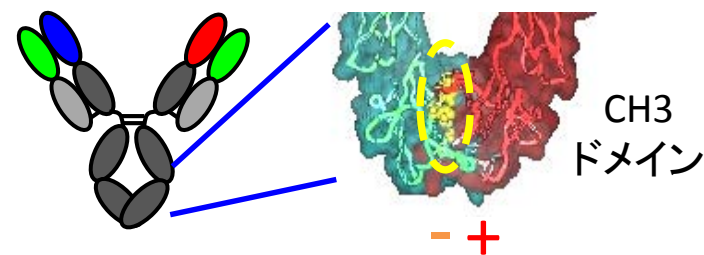
自社データ

# ART-Ig ③ : BiAbを優先的に産生させる技術

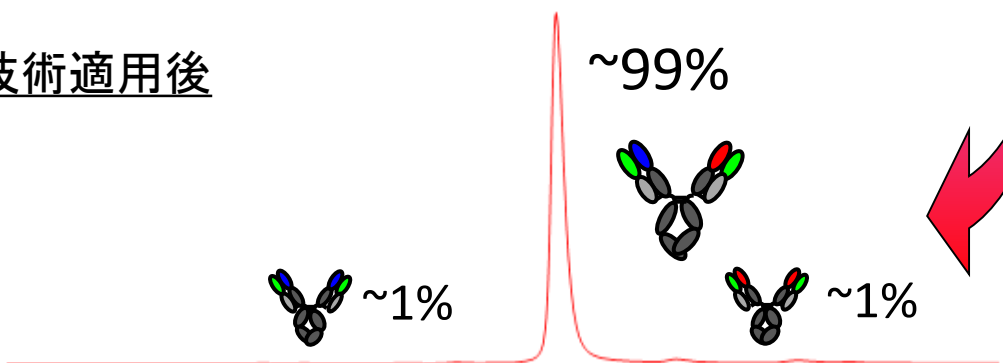
技術適用前



理論的にはBiAbの産生率は  
全体の抗体の50%



技術適用後



両重鎖の界面領域(CH3)の  
アミノ酸を置換し、ヘテロ会  
合を促進することで、BiAbが  
優先的に産生された

自社データ

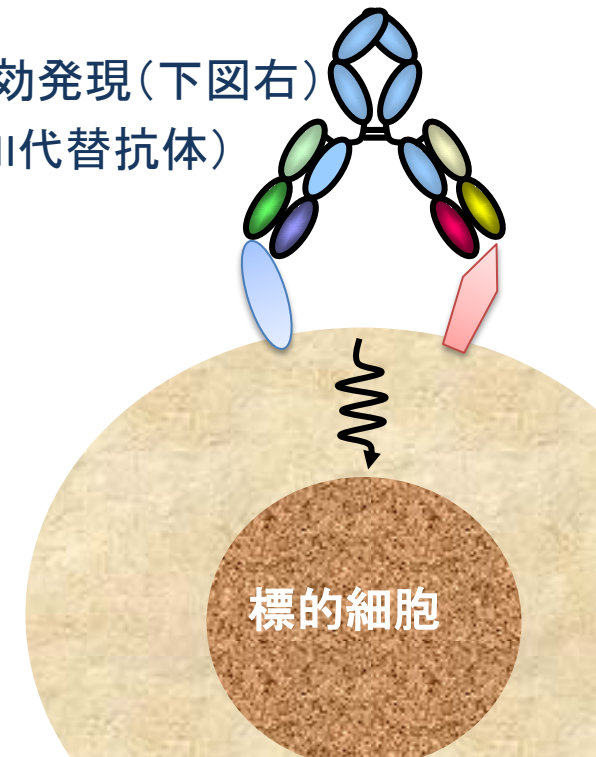
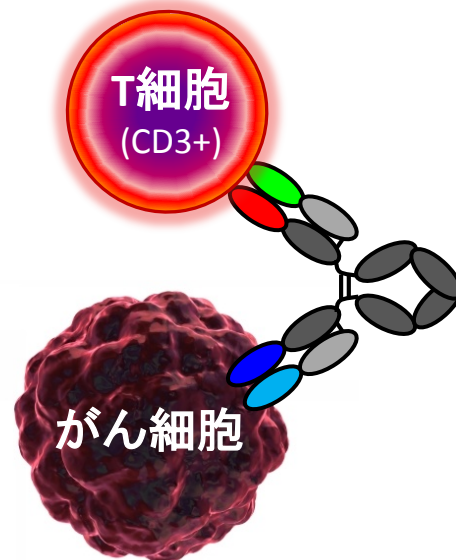
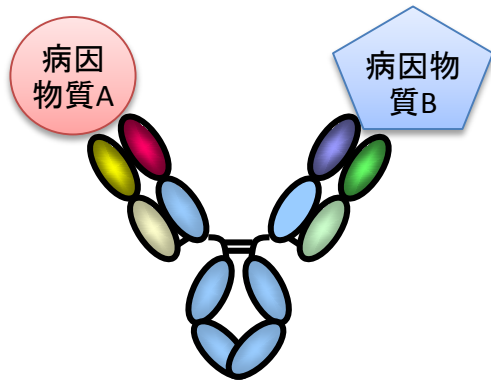
ART-Ig(①+②+③)を適用することにより、実績として2500L規模の製造プロセスで、通常抗体レベルの産生量と高い純度でBiAbを製造することに成功



# バイスペシフィック抗体の医薬への応用

## ■ 新規な機能の付与・標的抗原の拡大に有効

- 2種の抗原の同時結合による薬効増強
  - ✓ 2種の病原物質の同時阻害による薬効増強(下図左)
    - 癌関連増殖因子の組み合わせ、免疫系因子の組み合わせ、など
  - ✓ 同一抗原の異なるエピトープに結合することによる薬効増強
- 2種の抗原の架橋による新規薬効の発現
  - ✓ 2種の細胞を架橋することによる薬効発現(下図中)
  - ✓ 同一細胞上の2種の膜蛋白質を架橋することによる薬効発現(下図右)
  - ✓ 2種の蛋白質を接近させることによる薬効発現(例:FVIII代替抗体)





Roche ロシュグループ

# ART-Fc, TRAB, TwoB-Ig, ACT-Ig の技術紹介とその応用例

中外製薬株式会社  
研究本部 探索研究部  
グループマネジャー  
角田 浩行

2012. 12.18

# がん領域に適用する抗体技術

**ART-Fc**

(**A**symmetric **R**e-engineering **T**echnology-**Fc** region)

**TRAB**

(**T** cell **R**edirecting **A**nti**B**ody)

# 細胞膜上のがん抗原数に対応した抗体技術が必要

## 1個のがん細胞上の抗原発現数

$10^3$

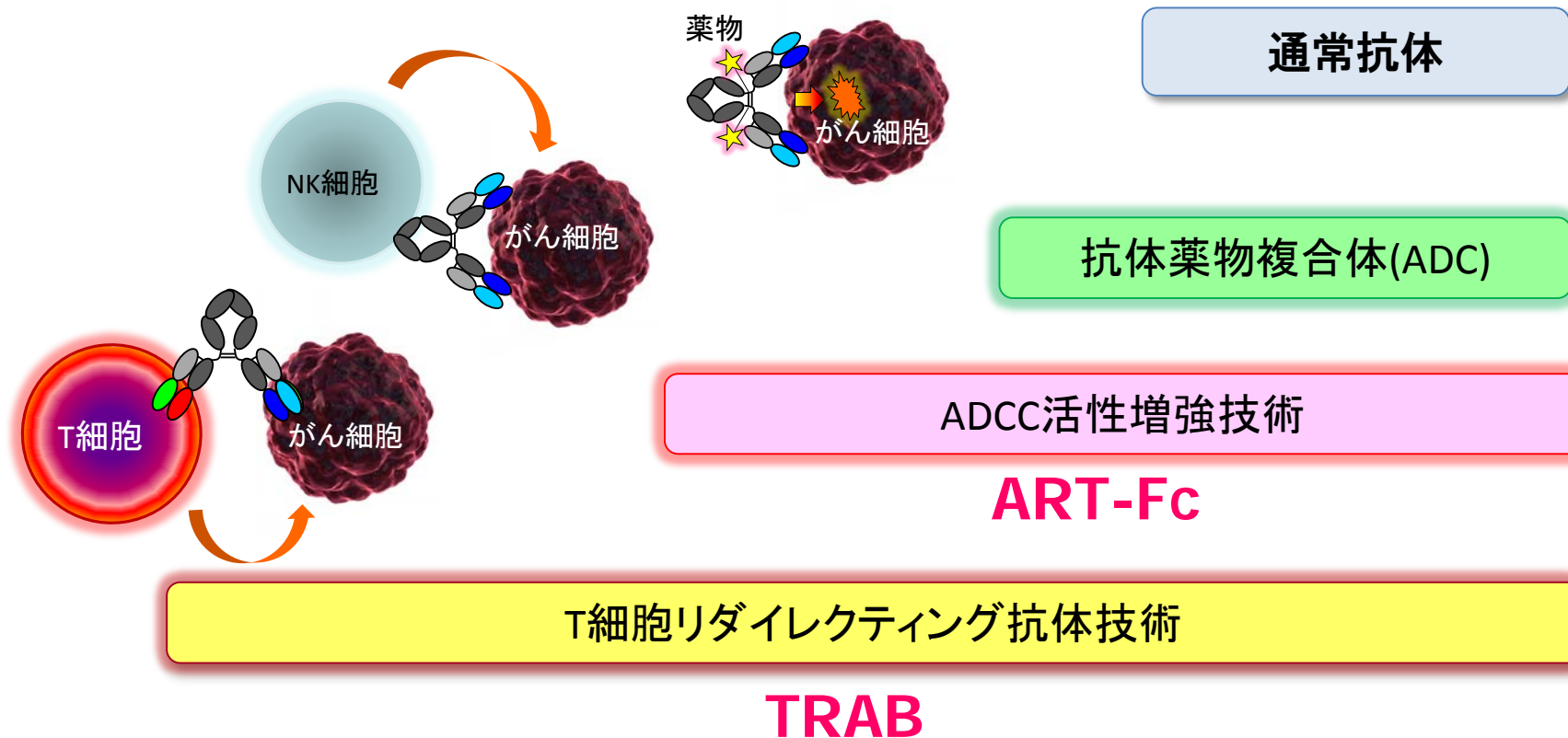
$10^4$

$10^5$

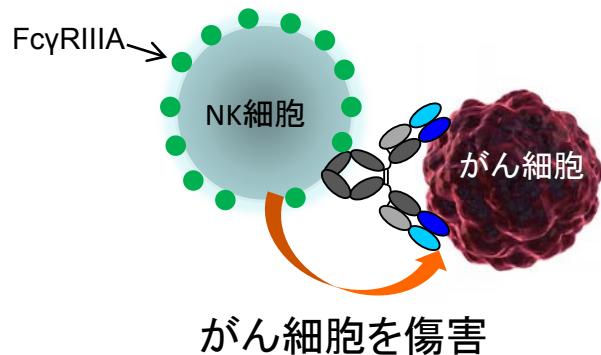
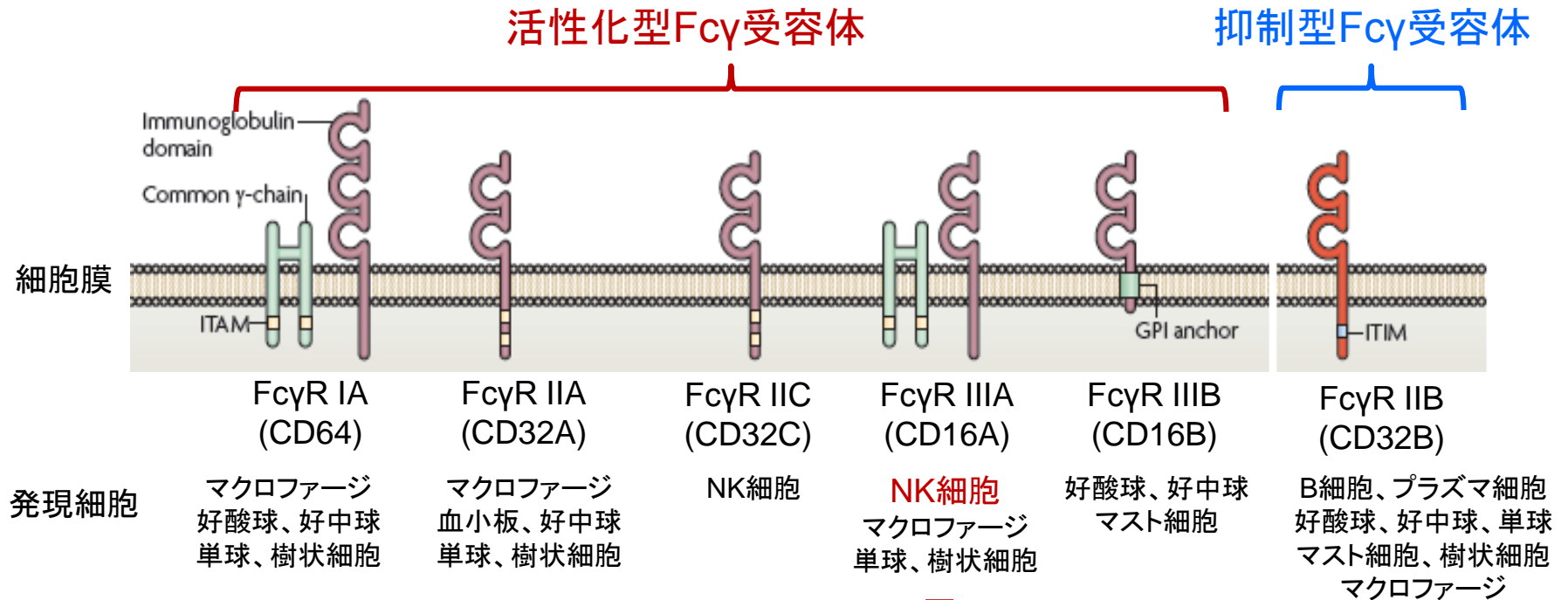
$10^6$

低

高



# Fcγ受容体の構造と機能



NK細胞と抗体が結合することによりNK細胞を活性化

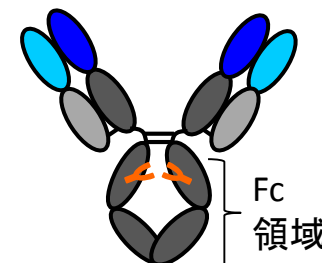
↓  
標的細胞を傷害  
(抗体依存性細胞傷害作用: ADCC)

Nat. Rev. Immunol. (2010)

# Fcγ受容体III A結合向上による 既存のADCC活性増強技術

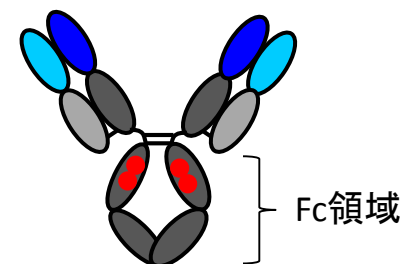
## ■ Fc領域の糖鎖構造の改変（低フコース抗体）

- Roche / Glycart: Glycomab™技術
- 協和発酵キリン / BioWa: Potelligent™技術



## ■ Fc領域のアミノ酸配列の改変

- Xencor : XmAb™技術
- MacroGenics

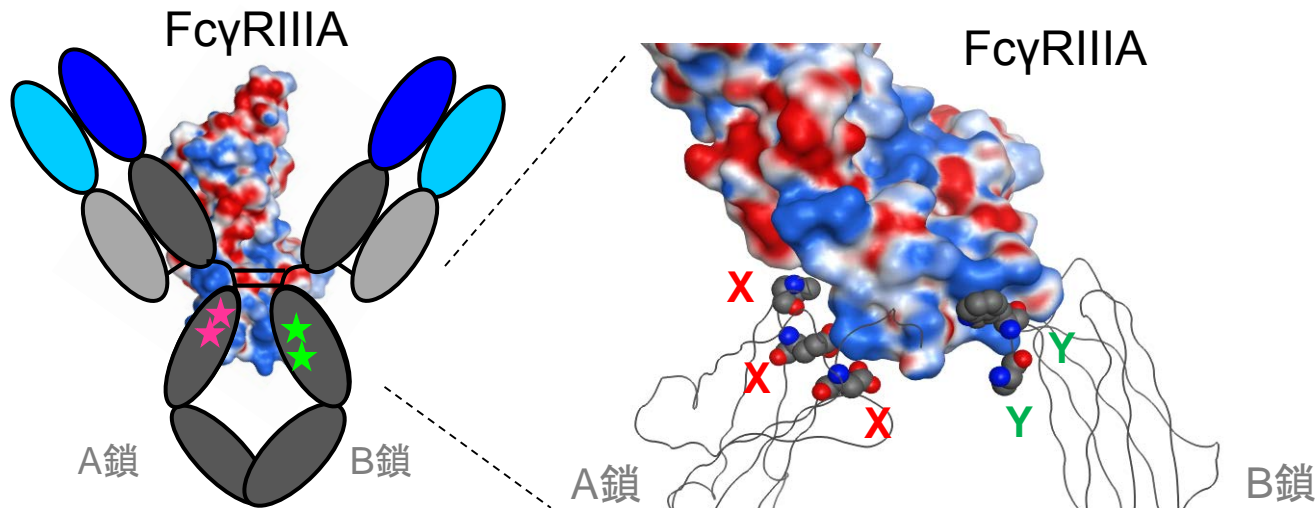


**ART-Ig** (バイスペシフィック抗体技術)を用いて  
より強力なADCC活性増強技術を検討

# ART-Igを利用した独自のADCC活性増強技術

## ■ FcγRIIIAとFc領域の結合様式に着目

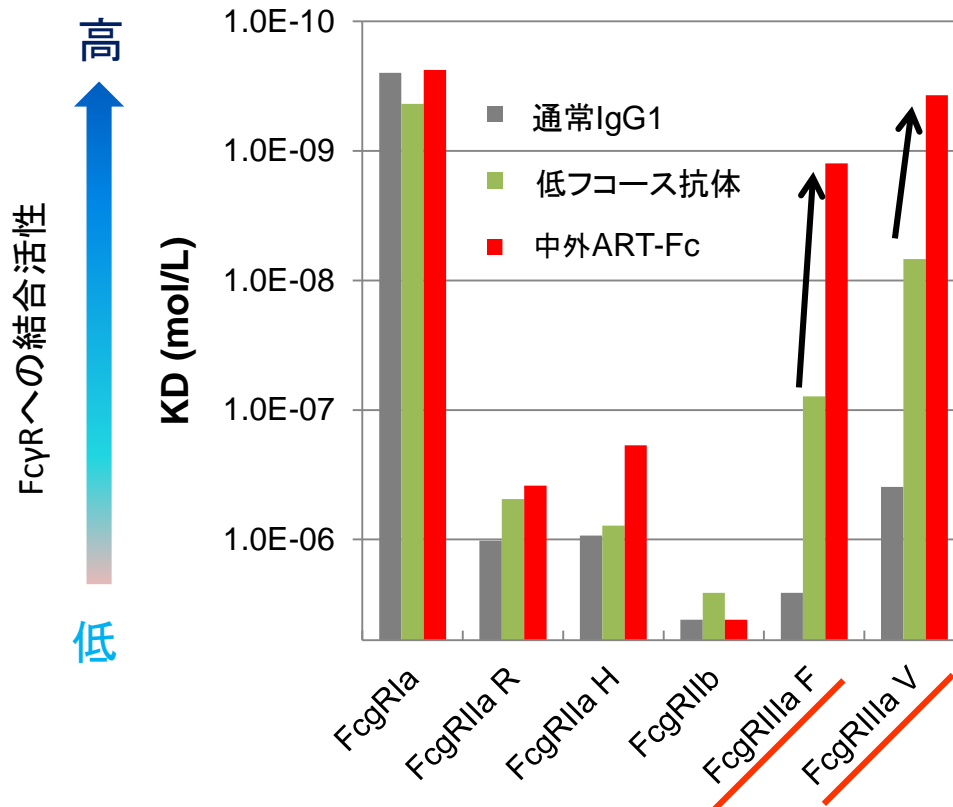
- 抗体Fc領域の左右の重鎖の異なるアミノ酸が結合に関与
- 左右の重鎖の異なるアミノ酸を改変すれば、FcγRIIIAとFc領域の結合は更に上昇する可能性がある (**ART-Ig**を利用)
- FcγRIIIA結合に関与している領域のアミノ酸を網羅的に改変
- **1000抗体以上**を作製し、各種Fcγ受容体への結合活性や改変抗体の安定性を解析



# ART-Fc：各種Fcγレセプターへの結合活性

- **ART-Fc\***のFcγRIIIA結合活性は、2種類のアロタイプともに低フコース抗体を大きく上回った

\* **ART-Fc: Asymmetric Re-engineering Technology-Fc**



低フコース抗体と比較して、FcγRIIIAのアロタイプ(F)に対しても高い結合が観察された

ART-Fcの適用によりFcγRIIIAのタイプに関わらず強い効果を示すことが可能となる

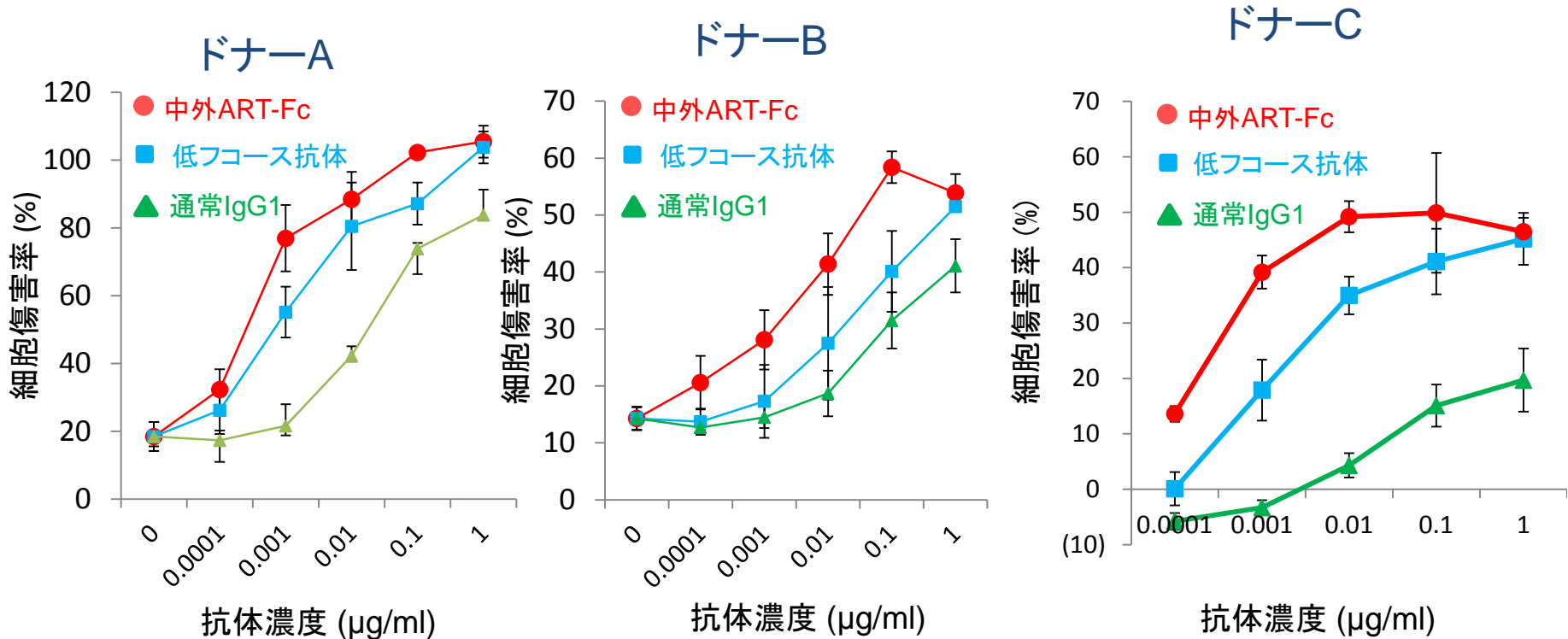
自社データ



# ART-Fc : in vitroでのADCC活性

ヒト末梢血細胞を用いたADCC活性評価 (E/T=50)

自社データ



既存技術に比べ、FcγRIIIAの親和性を大幅に向上し、強力なADCC増強活性を誘導できる改変Fcの創製に成功した

# TRAB: ART-Igを用いた独自の T細胞リダイレクティング抗体技術

## 1個のがん細胞上の抗原発現数

10<sup>3</sup>

10<sup>4</sup>

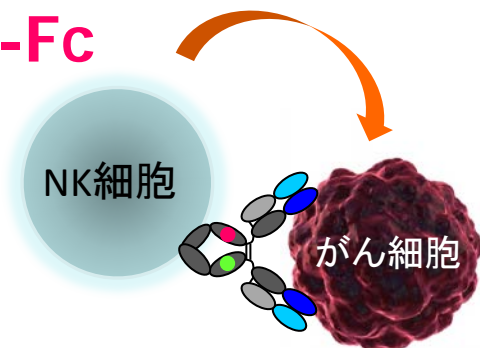
10<sup>5</sup>

10<sup>6</sup>

低

高

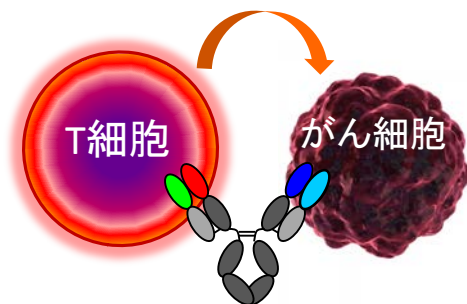
ART-Fc



ADCC活性増強技術

T細胞リダイレクティング抗体技術

TRAB



抗体の片腕でがん細胞上の抗原に結合し、もう一方の腕でT細胞上のCD3に結合することで、T細胞とがん細胞の距離を近づけ強力にがん細胞を傷害する

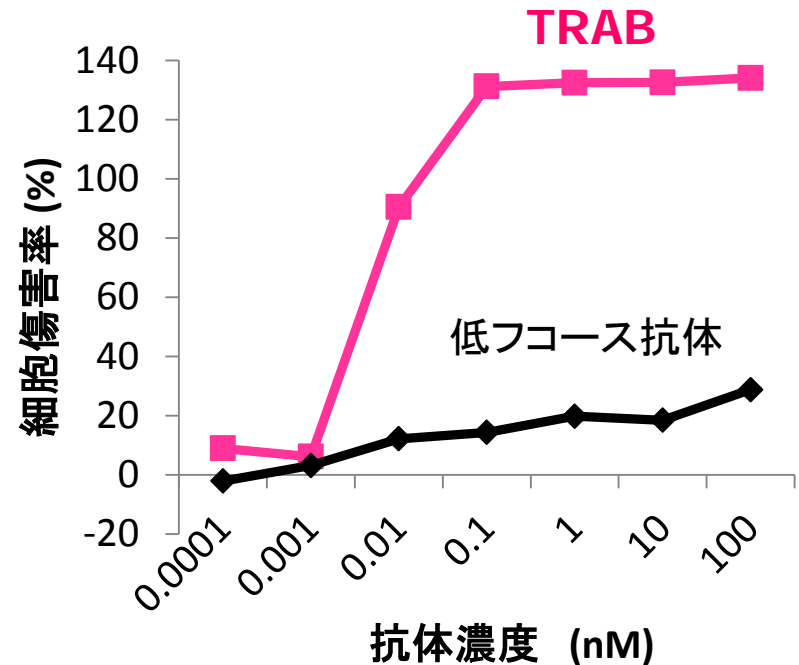
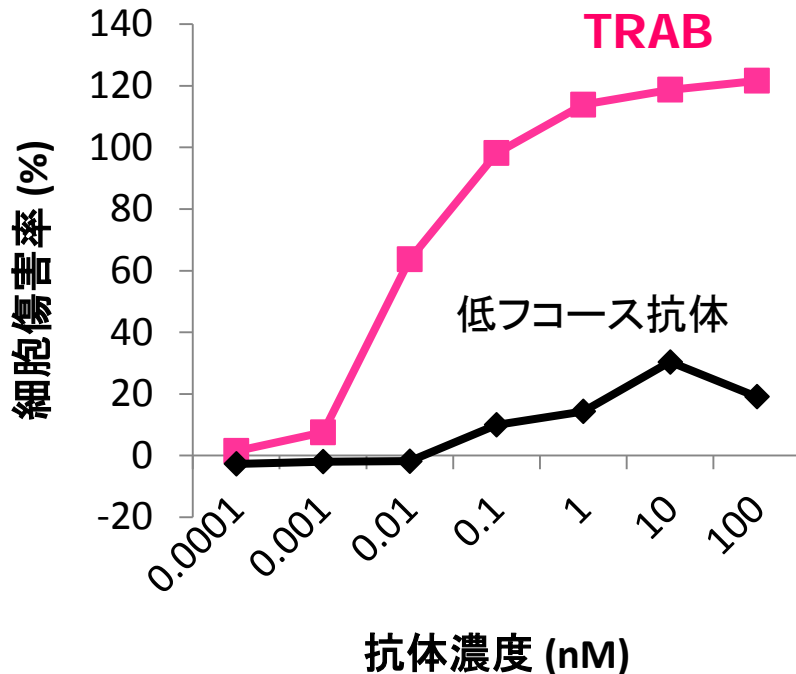
# TRAB : in vitroにおける細胞傷害活性

## ヒト末梢血細胞を用いた細胞傷害活性評価

自社データ

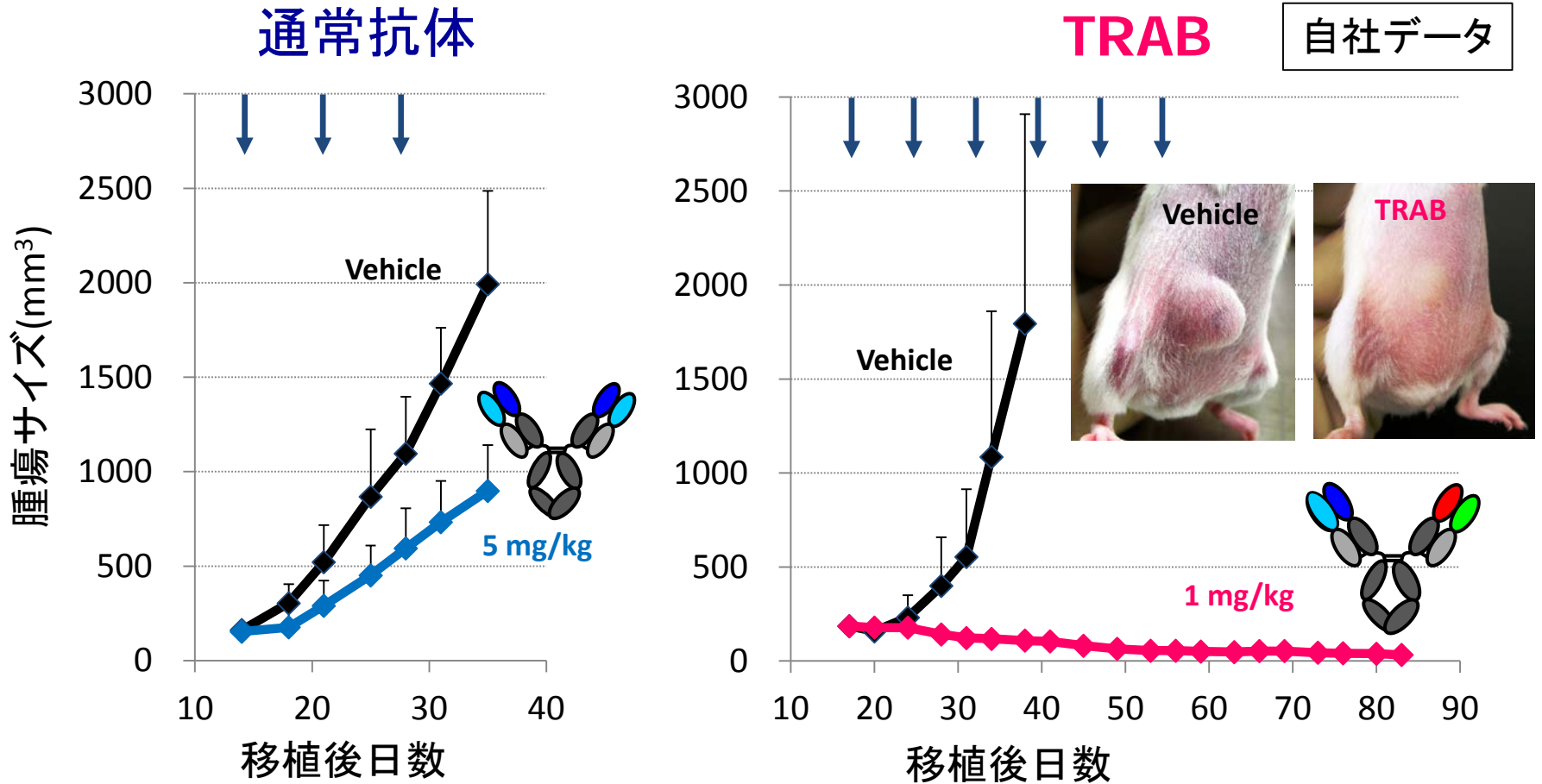
がん細胞上の抗原発現数 ( $10^3$ レベル)

がん細胞上の抗原発現数 ( $10^4$ レベル)



TRABは低フコース抗体が効果を示さない低発現細胞でも高い細胞傷害活性を示した

# TRAB : 腫瘍移植マウスでの抗腫瘍効果



TRABは、通常抗体より少ない投与量で、移植した腫瘍を完全に消失させる強力な抗腫瘍効果を示した

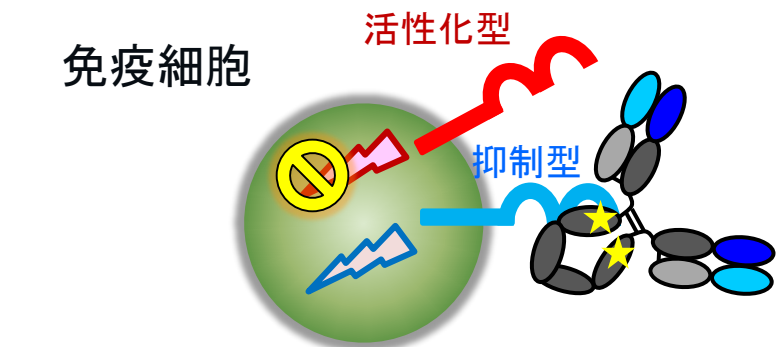
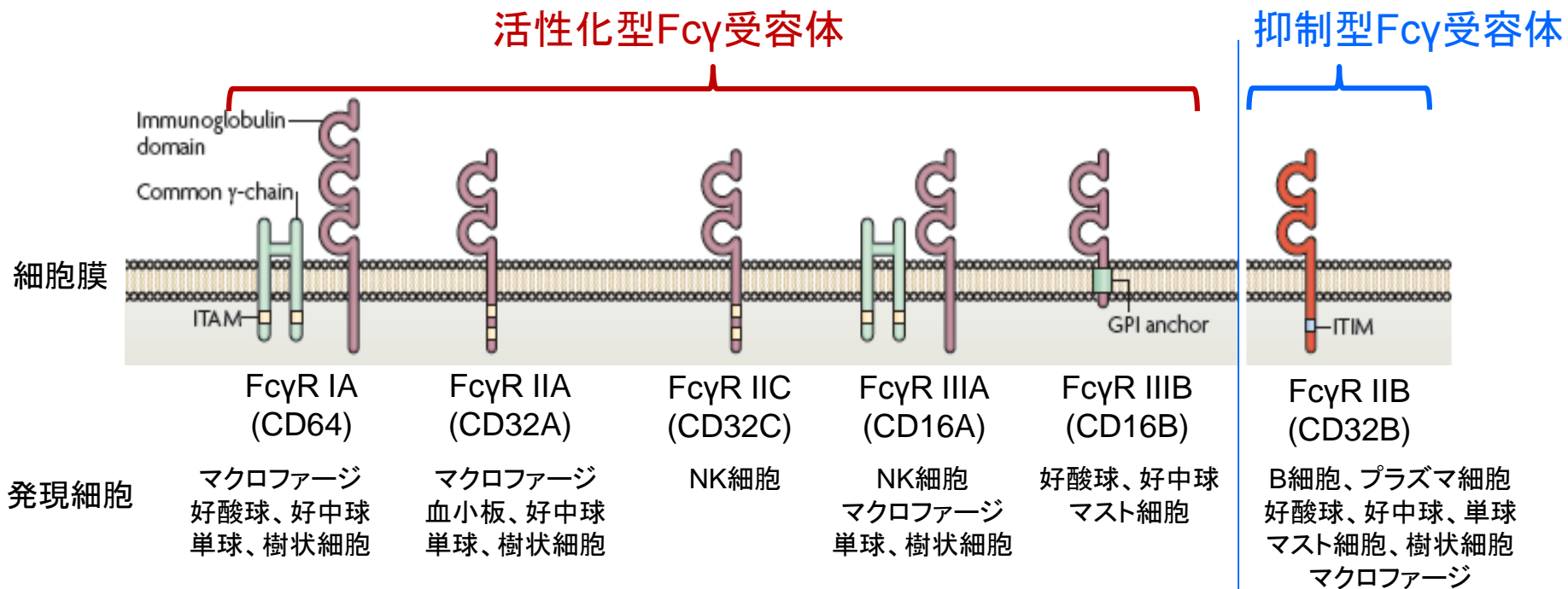


# 自己免疫疾患領域に適用する抗体技術

## TwoB-Ig

(FcγRIIB selective binding technology-Immuno**g**lobulin)

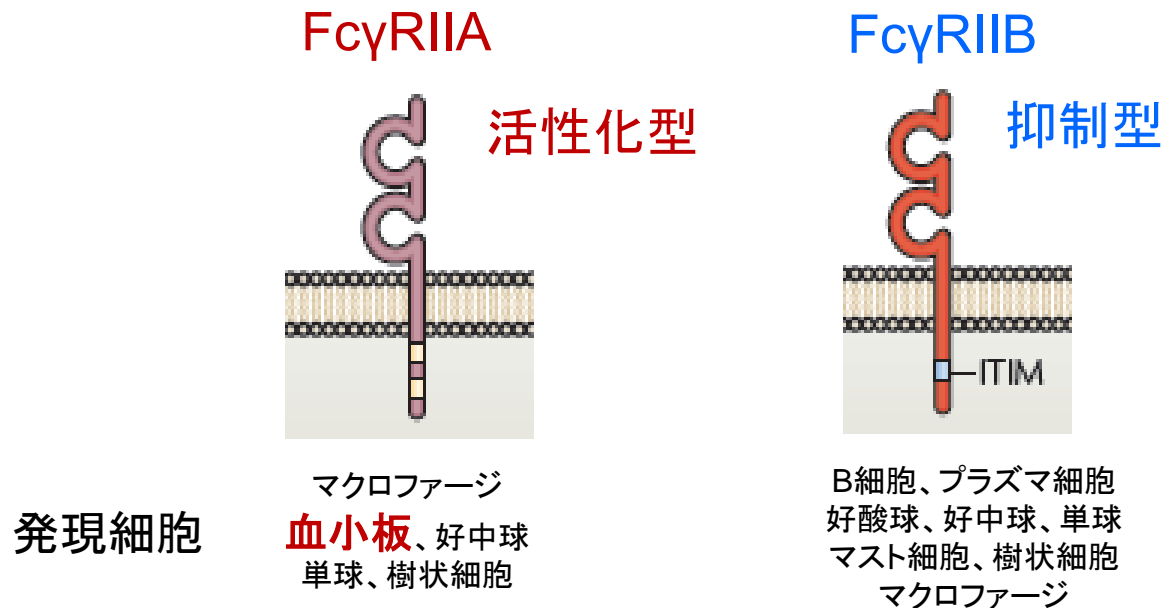
# Fcγ受容体の構造と機能



抗体が免疫細胞 (FcγRIIB 発現細胞) に結合することにより、免疫細胞に抑制シグナルを導入

# 抑制型FcγRIIBに選択的に結合を増強した 改変Fcはこれまで存在しなかった

- 活性化型FcγRIIAと抑制型FcγRIIBのアミノ酸配列は非常に  
相同性が高く、これまで選択性を出すことは難しかった
  - FcγRIIAは血小板上に発現しているため、抗体がFcγRIIAに  
強く結合すると、血小板を活性化するリスクがある

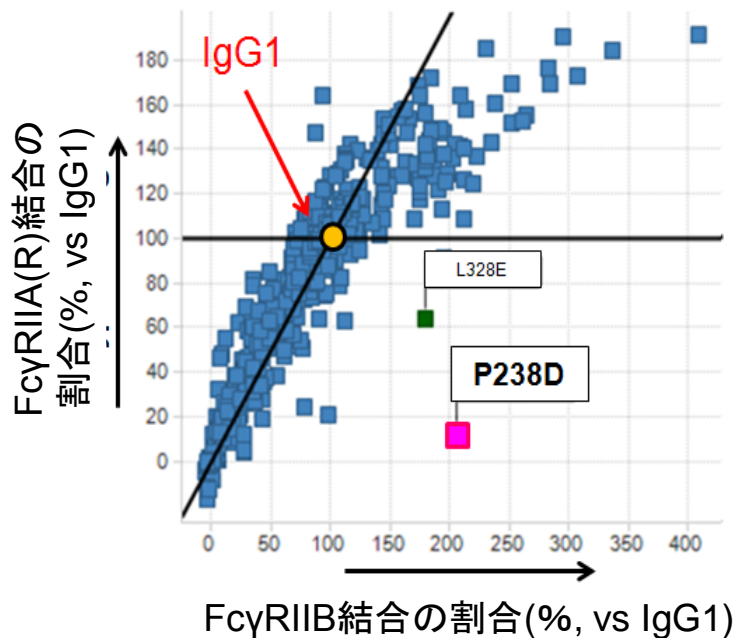




# FcγRIIB選択的結合Fc (TwoB-Ig)の創製

- 1000種類以上の抗体を作製し評価。FcγRIIBに選択的に結合を増強したFc領域を有するTwoB-Ig\*の創製に成功

\* TwoB-Ig: FcγRIIB selective binding technology-Immunoglobulin



FcγR	IIA(H)	IIA(R)	IIB
ヒト IgG1	1	1	1
<b>TwoB-Ig</b>	0.1	1.6	<b>130</b>

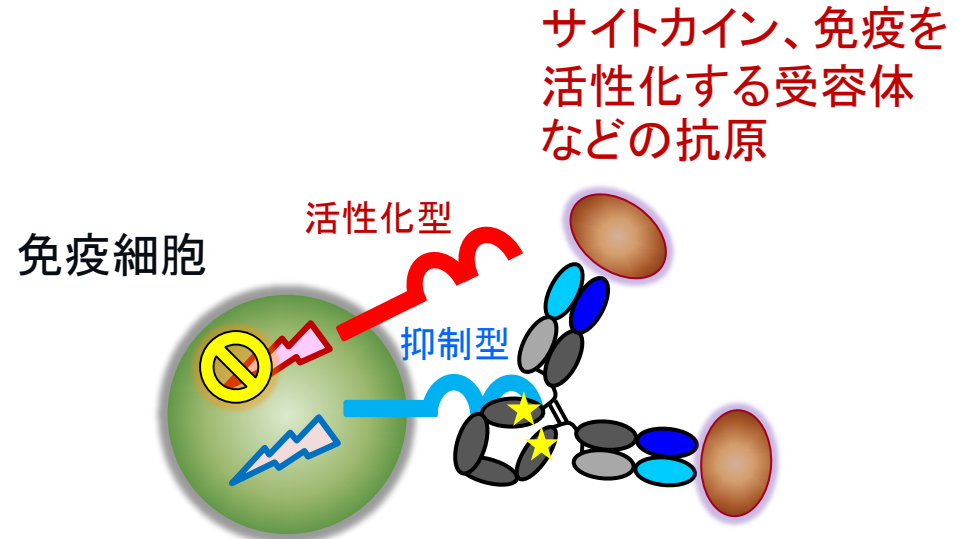
活性化型のFcγRIIAへの結合性を上昇させることなく、抑制型FcγRIIBにのみ結合性上昇するFcの創製に成功した

自社データ

# TwoB-Igは自己免疫疾患領域に適用できる抗体技術である

## ■ 自己免疫疾患

- 全身性エリテマトーデス
- I型糖尿病
- 潰瘍性大腸炎
- 関節リウマチ
- 乾癬
- クローン病
- 天疱瘡
- 重症筋無力症
- 等々



サイトカインや免疫を活性化する受容体などの抗原の中和だけでなく、FcγRIIBの結合増強により免疫細胞を抑制シグナルの導入することで、さらに薬効を向上できる可能性がある

# ライセンス対象の汎用抗体技術

---

**ART-Ig** (A**symmetric R**e-engineering **T**echnology - I**mmunog**lobulin)

➤ バイスペシフィック抗体技術

**TwoB-Ig** (FcγR**IIB** selective binding technology - I**mmunog**lobulin)

➤ 抑制型Fcγ受容体選択的結合増強技術

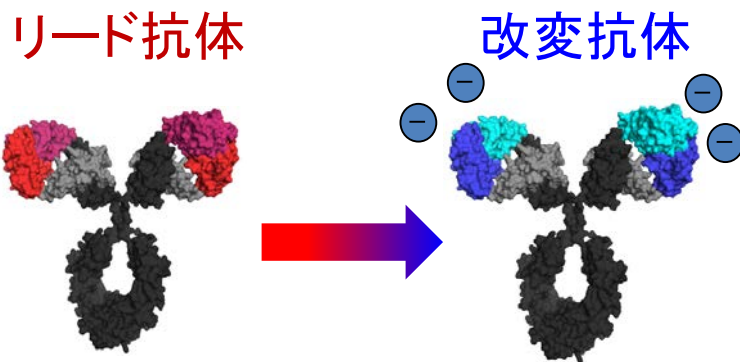
**ACT-Ig** (A**ntibody C**harge engineering **T**echnology - I**mmunog**lobulin)

➤ 抗体の血中滞留性を向上する技術

# ACT-Ig: 抗体の半減期を延長する技術

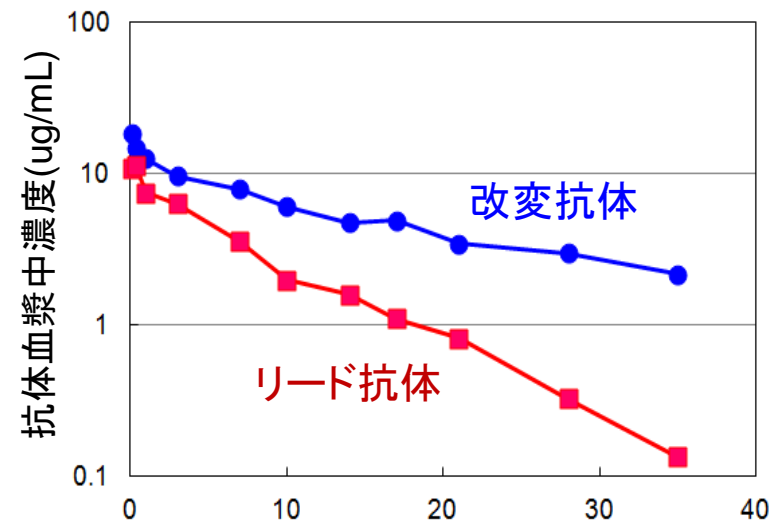
Antibody Charge engineering Technology-Immunoglobulin

- 抗体を負電荷に改変し、負電荷を有する血管内皮の細胞と反発させることにより抗体の細胞内への取り込みを抑制する
  - 抗体の血中半減期が延長する
  - 多数の抗体に適用し、同様の効果が確認されている



抗体の結合活性、安定性を変えずに  
表面を「負」電荷に改変

抗体濃度推移(カニクイザル)

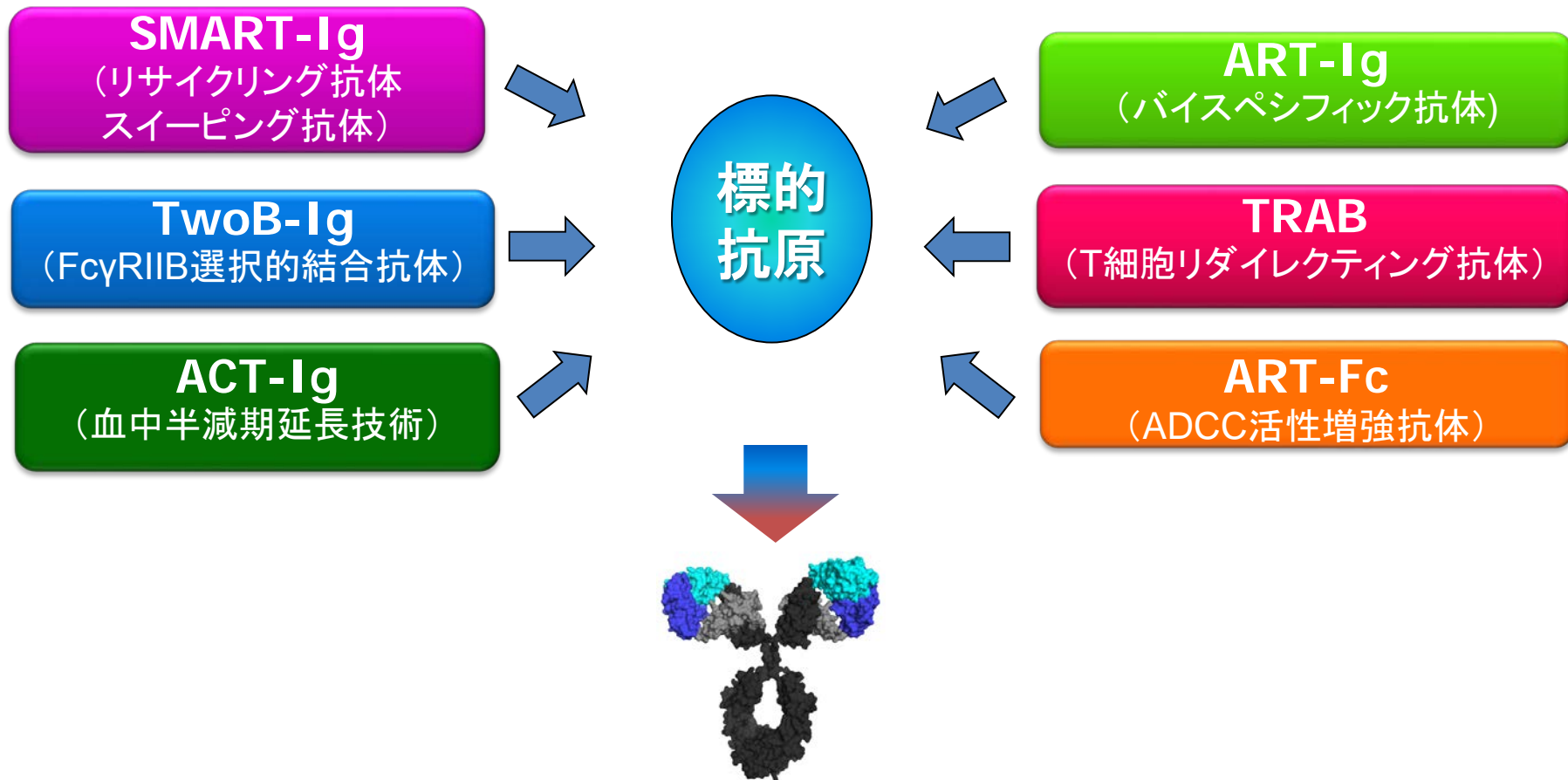


時間(日)

自社データ

# 競合優位性のある抗体技術により革新的な抗体医薬品を創製します

当社は、オンリーワン、ナンバーワンの独自技術を用いて、革新的な抗体医薬を創製し、世界の医療と人々の健康に貢献します



**お問い合わせ先：広報IR部**

**報道関係者の皆様：広報グループ**

Tel : 03-3273-0881

e-mail : [pr@chugai-pharm.co.jp](mailto:pr@chugai-pharm.co.jp)

**担当：相川、河原、宮田、荒木**

**投資家の皆様：IRグループ**

Tel : 03-3273-0554

e-mail : [ir@chugai-pharm.co.jp](mailto:ir@chugai-pharm.co.jp)

**担当：内田、時田、喜多村、蓑島**