



中外製薬における創薬研究戦略

中外製薬株式会社
研究本部長
根津 淳一

2019.12.9

重要な注意事項

配布資料のコピー・転載および本セミナー以外の目的でのご使用はお控えください。

本プレゼンテーションには、中外製薬の事業及び将来に関する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。

医薬品（開発品を含む）に関する情報が含まれていますが、それらは宣伝・広告や医学的なアドバイスを目的とするものではありません。

新中期経営計画 5つの戦略



グローバル成長ドライバーの創出と価値最大化

戦略1

Value Creation

治癒/疾患コントロールを目指した
革新的新薬の創製

戦略2

Value Delivery

患者中心のソリューション提供による
成長ドライバーの価値最大化

戦略3

個別化医療の高度化

デジタルを活用した高度な個別化医療の実現とR&Dプロセスの革新

事業を支える人財・基盤の強化

戦略4

人財の強化と抜本的な構造改革

イノベーションを支える人財の育成と、
抜本的なコスト・組織・プロセスの改革

戦略5

Sustainable基盤強化

企業の成長と社会の
持続的な発展の同時実現

創薬戦略の基本ポリシー



- バイオロジー上の強み
- 抗体エンジニアリング技術
- 中分子技術(環状ペプチド)
- 低分子技術(Rule of 5の領域外)

バイオロジーと技術の融合による

創薬イノベーション

- 画期的・圧倒的な医療的価値

**Drug discovery innovation through
the fusion of biology and technology**

バイオロジーと技術の融合による 創薬イノベーション



バイオロジー

赤血球増多因子
エリスロポエチンの**発見**

好中球増多因子
G-CSFの**発見**

免疫のキー制御因子
IL-6の**発見**

肺がんの強力なオンコジーン
変異ALKの**発見**

Factor VIII作用を模倣する
メカニズムの**発明**

技術

組み換えDNA技術

CHOによるリコンビナント
タンパクの生産技術

抗体のヒト化

特異性の高いキナーゼ
阻害剤を創製する技術

バイスペシフィック
抗体技術

創薬イノベーション

エポジン[®]

ハイロジン[®]

アクテムラ[®]

アレセンサ[®]

ヘムライブラ[®]

バイオロジー上の強みを構築するための施策



アカデミアとの共同研究

- IFRcC(大阪大学)
- 東京大学COI拠点
- 国立がん研究センター

自社におけるヒト疾患 バイオロジーの深耕

- ターゲットとMoAの深耕
- 疾患統合データベース
- ヒト患者由来フレッシュ検体

TACTICS

*The Autonomous and Constitutive Target Idea
Creating System*

- 研究本部横断的に組織された創薬アイデアを創出する活動
 - ✓ 独自のバイオロジー上の発見の促進
 - ✓ 有効性の高い製品につながる「発明」への昇華

バイオロジー上の強みを構築するための施策



アカデミアとの共同研究

- IFReC(大阪大学)
- 東京大学COI拠点
- 国立がん研究センター

自社におけるヒト疾患 バイオロジーの深耕

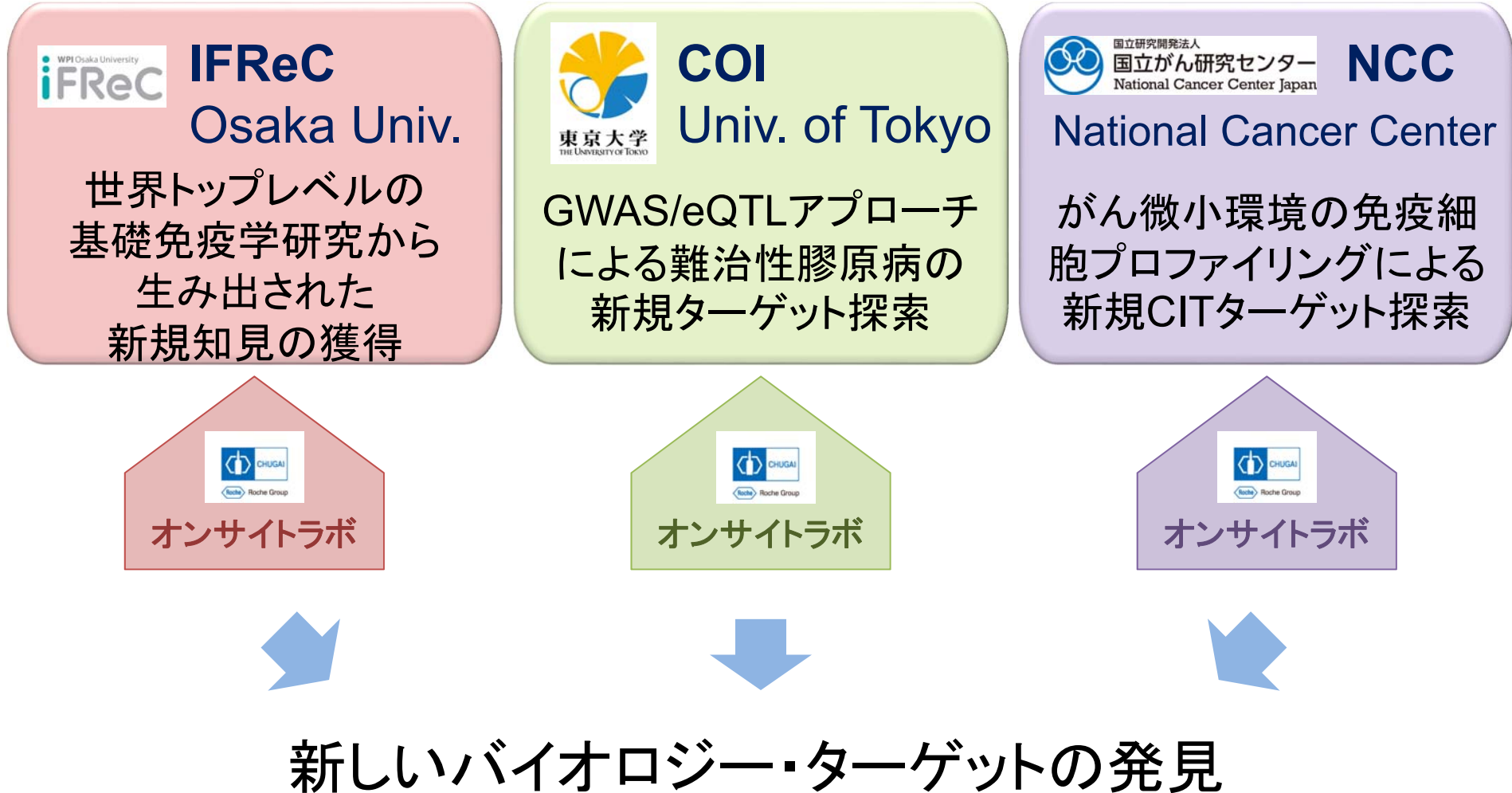
- ターゲットとMoAの深耕
- 疾患統合データベース
- ヒト患者由来フレッシュ検体

TACTICS

*The Autonomous and Constitutive Target Idea
Creating System*

- 研究本部横断的に組織された創薬アイデアを創出する活動
 - ✓ 独自のバイオロジー上の発見の促進
 - ✓ 有効性の高い製品につながる「発明」への昇華

アカデミアとの共同研究



バイオロジー上の強みを構築するための施策



アカデミアとの共同研究

- IFReC(大阪大学)
- 東京大学COI拠点
- 国立がん研究センター

自社におけるヒト疾患 バイオロジーの深耕

- ターゲットとMoAの深耕
- 疾患統合データベース
- ヒト患者由来フレッシュ検体

TACTICS

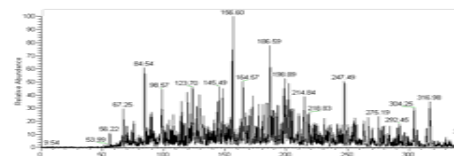
*The Autonomous and Constitutive Target Idea
Creating System*

- 研究本部横断的に組織された創薬アイデアを創出する活動
 - ✓ 独自のバイオロジー上の発見の促進
 - ✓ 有効性の高い製品につながる「発明」への昇華

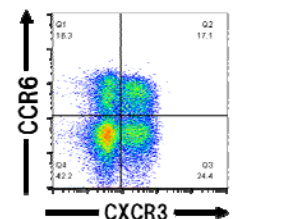
自社におけるヒト疾患バイオロジーの深耕



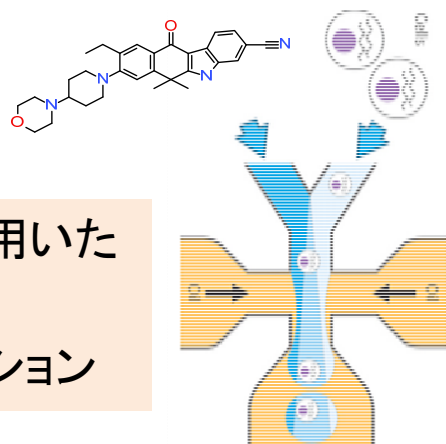
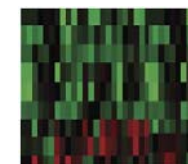
ヒト疾患サンプルの入手



イメージ図



イメージ図



フレッシュサンプルを用いた
化合物の活性評価
ターゲットのバリデーション



各種疾患に関する網羅的・多面的な
解析データの取得とその統合化

バイオロジー上の強みを構築するための施策



アカデミアとの共同研究

- IFReC(大阪大学)
- 東京大学COI拠点
- 国立がん研究センター

自社におけるヒト疾患 バイオロジーの深耕

- ターゲットとMoAの深耕
- 疾患統合データベース
- ヒト患者由来フレッシュ検体

TACTICS

*The Autonomous and Constitutive Target Idea
Creating System*

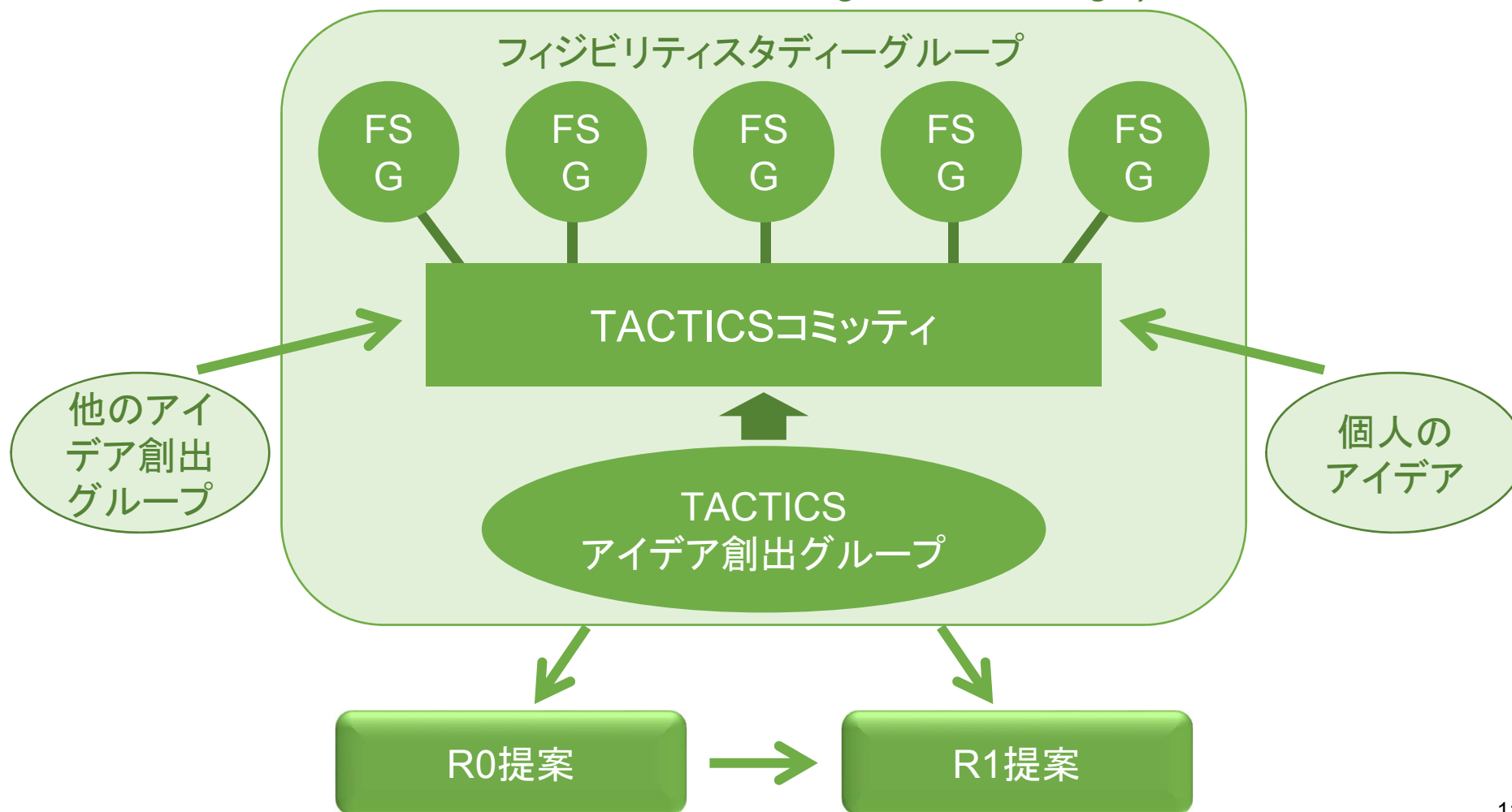
- 研究本部横断的に組織された創薬アイデアを創出する活動
 - ✓ 独自のバイオロジー上の発見の促進
 - ✓ 有効性の高い製品につながる「発明」への昇華

TACTICS: 研究本部横断的に組織化された創薬アイデアを生み出すシステム



TACTICS

The Autonomous and Constitutive Target Idea Creating System



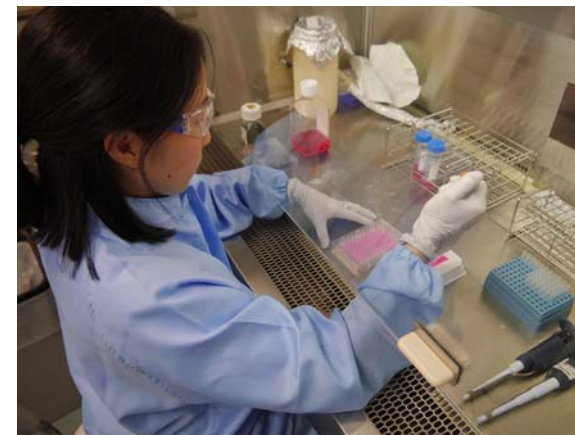
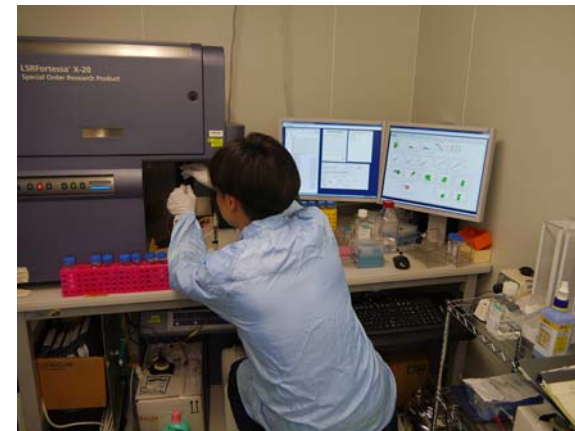
TACTICSにより独自の発見・発明を促進する



Idea
Hypothesis



Experiment
Discovery



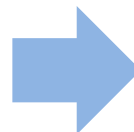
独自の発見に基づいた
独自の発明の組織的な促進

創薬研究のパラダイムシフト 「発見の時代 → 発明の時代へ」

発見の時代

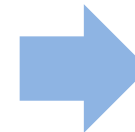
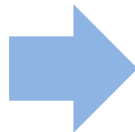


バイオロジー上の発見



医薬品

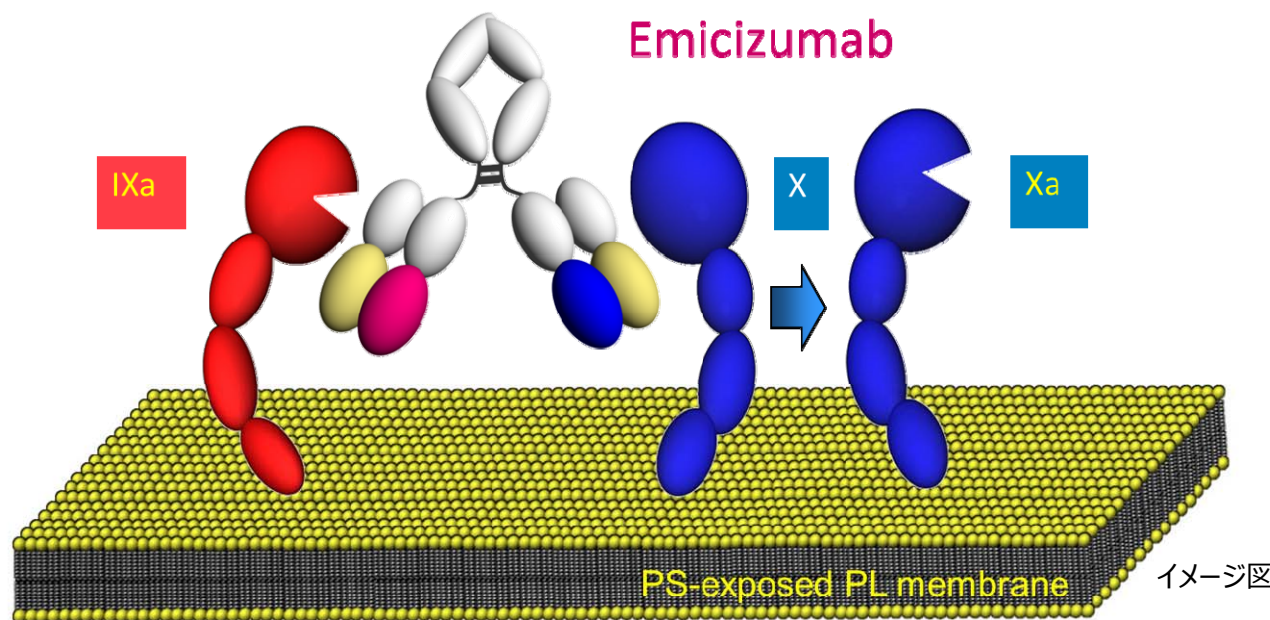
発明の時代



創薬アイデア (MoA) の発明
モダリティ技術の発明

医療上の価値
を生む主体

ヘムライブラ: 独自の発明によりもたらされた



イメージ図

凝固因子IXa/Xによる凝固反応
のメカニズム



既知であった知見

バイスペシフィック抗体



コンセプト: 既知
生産技術: 発明

凝固VIII因子の機能を
バイスペシフィック抗体で模倣する



発明

中外ライフサイエンスパーク横浜（新研究所）



概要

神奈川県横浜市戸塚区に建設予定の中核的研究施設

（2022年竣工予定）

- ・建築面積：35,210m²
- ・延床面積：119,960m²

温暖化対策・地域防災や生物多様性の保全を重視し、環境性能（LEED Gold）認証を目指す

既存施設の統廃合を含めた全体の環境負荷低減

横浜市と環境協定を締結するほか地域との共生を重視



- 創薬研究にかかわる全機能が統合されることにより、より一層の研究の効率化と連携の促進が期待される
- バイオロジーと技術の融合をより強力に推進

中外ファーマボディ・リサーチ(シンガポール)



Roche ロシュグループ



Chugai Pharmabody Research
(CPR)

- 中外の抗体エンジニアリング技術を活用した抗体医薬品の創製
- 新規抗体エンジニアリング技術の開発



2012年開設
100% 中外子会社

当社のミッションステートメント



～すべての革新は患者さんのために～

存在意義/Mission

革新的な医薬品とサービスの提供を通じて新しい価値を創造し、
世界の医療と人々の健康に貢献します

価値観/Core Values

- 1. 患者中心** 患者さん一人ひとりの健康と幸せを最優先に考えます
- 2. フロンティア精神** 自らを磨き、新たな発想で、イノベーションを追求します
- 3. 誠実** 常に誠実な行動で、社会の期待に応えます

目指す姿/Envisioned Future

ロシュとの協働のもと、
独自のサイエンス力と技術力を核として、
患者中心の高度で持続可能な医療を実現する、
ヘルスケア産業のトップイノベーターとなります

創薬戦略の基本ポリシー



- バイオロジー上の強み
- 抗体エンジニアリング技術
- 中分子技術(環状ペプチド)
- 低分子技術(Rule of 5の領域外)

バイオロジーと技術の融合による

創薬イノベーション

- 画期的・圧倒的な医療的価値

**Drug discovery innovation through
the fusion of biology and technology**

Appendix: 各モダリティの特徴



- 抗体・低分子に加え、中分子が創薬モダリティとして加わることにより、創薬の可能性が格段に拡大する

	低分子	中分子	抗体
分子量	MW <500	700 <MW <1600	MW 15000
経口投与	可能	可能	不可能
細胞内標的への作用	可能	可能	困難
タンパク・タンパク相互作用阻害 (PPI)	困難	可能	可能
特異性	低	中～高	高
投与間隔	短(1日1回)	短(1日1回)	長(2週間1回)

革新的な創薬研究をリードする 中外製薬の抗体エンジニアリング技術

中外ファーマボディ・リサーチ
(シンガポール)
CEO 兼 研究部長
井川 智之

2019.12.9

本日より紹介する内容



1. 抗体医薬品の創薬戦略と創薬プラットフォーム
2. リサイクリング抗体[®]技術 および スイーピング抗体[®]技術
3. スイッチ抗体[™]技術
4. 次世代バイスペシフィック抗体技術
5. まとめ

アンメットメディカルニーズから 革新的な抗体医薬の創製まで

アンメットメディカルニーズ

技術

- ・ オンリーワン(類似技術のない唯一の技術)
- ・ ナンバーワン(類似技術の中で一番の技術)
- ・ 独自の権利化可能な技術(自社開発)

バイオロジー

- ・ 病態についての深い理解
- ・ 独自性の高い標的分子および作用機序解明
- ・ 創薬が困難な標的分子および作用機序

プラットフォーム

- ・ 創薬アイデアの実現と評価のための抗体工学、蛋白質科学および薬理学等
- ・ 体系的に整備された研究基盤(IT、自動化、外注等)

革新的な抗体医薬品

革新的抗体医薬品の創製 標的分子 および 作用機序

アンメットメディカルニーズ

技術

- オンリーワン(類似技術のない唯一の技術)
- ナンバーワン(類似技術の中で一番の技術)
- 独自の権利化可能な技術(自社開発)

バイオロジー

- 病態についての深い理解
- 独自性の高い標的分子および作用機序解明
- 創薬が困難な標的分子および作用機序

プラットフォーム

- 創薬アイデアの創出
- TACTICS (創薬アイデア創出) 蛋白質科学および薬理学等との共同研究
- 体系的に整備された研究(IT、自動化、AI等)
- ヒト疾患バイオロジーの深耕

革新的な抗体医薬品

革新的抗体医薬品の創製プラットフォーム

アンメットメディカルニーズ

技術

- オンリーワン(類似技術のない唯一の技術)
- ナンバーワン(類似技術の中で一番の技術)
- 独自の権利化可能な技術(自社開発)

バイオロジー

- 病態についての深い理解
- 独自性の高い標的分子および作用機序解明
- 創薬が困難な標的分子および作用機序

プラットフォーム

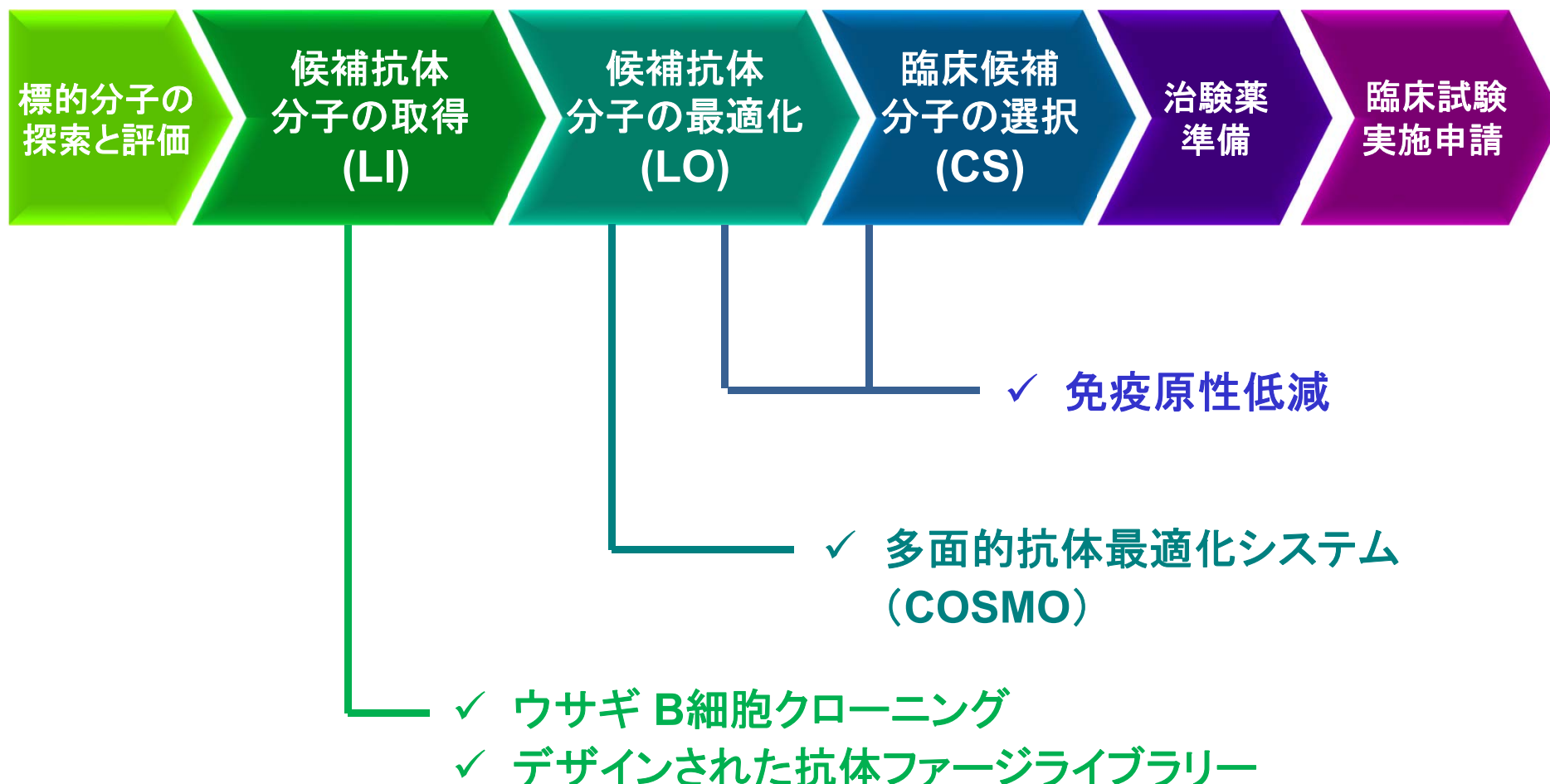
- 創薬アイデアの実現と評価のための抗体工学、蛋白質科学および薬理学等
- 体系的に整備された研究基盤(IT、自動化、外注等)

革新的な抗体医薬品

- ✓ 自社で確立したプラットフォーム
- ✓ ロシュ/ジェネンテックのプラットフォーム

中外製薬の抗体医薬品創製を支える 4つの競合優位なプラットフォーム

抗体医薬品創製プロセス

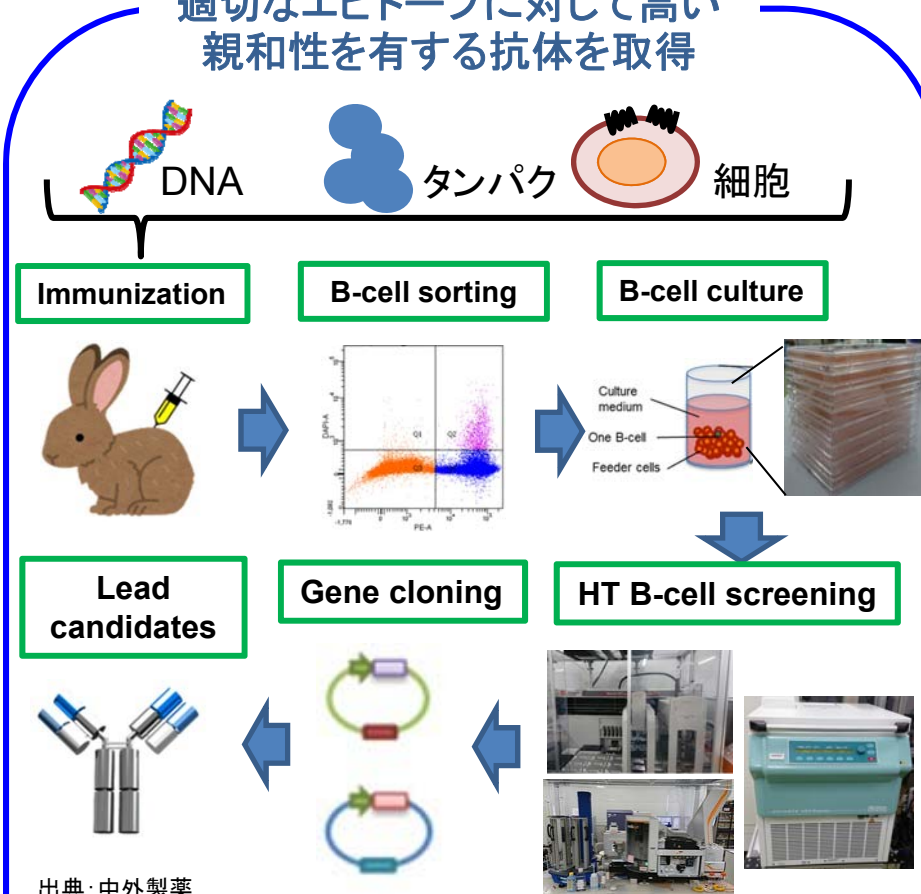


リード抗体分子取得のためのプラットフォーム Lead antibody Identification (LI)



ウサギ B細胞クローニング

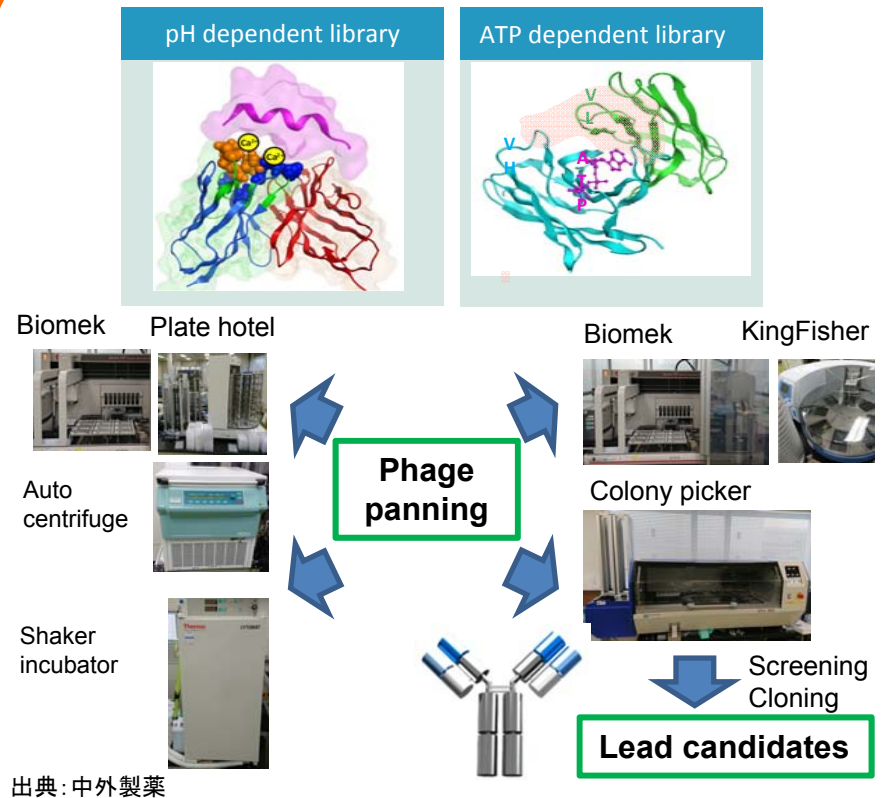
適切なエピトープに対して高い親和性を有する抗体を取得



DNA、蛋白質および細胞を動物に免疫し、自動化されたハイスループットシステムで目的の抗体を取得

デザインされた抗体ファージライブラリー

動物免疫手法では取得不可能なユニークな機能を有する抗体を取得



ライブラリーをデザインし、自動化されたハイスループットシステムで、蛋白質・細胞に対してファージパニング(スクリーニング)を実施

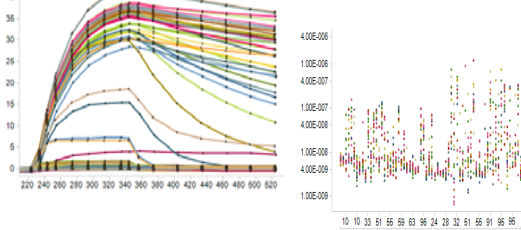
リード最適化のためのプラットフォーム Lead antibody Optimization (LO)



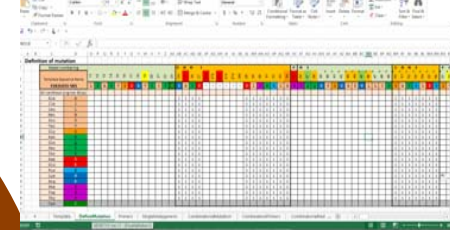
COSMO: 多面的な抗体分子最適化システム COmprehensive Substitution for Multidimensional Optimization

✓ **ハイスループット親和性測定**
約2000 回/週

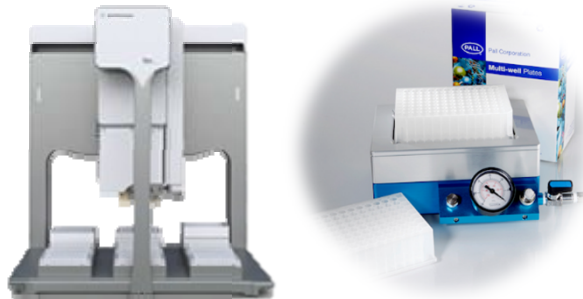
✓ 多面的な評価(安定性、溶解性、免疫原性、非特異的結合など)



✓ **ハイスループットプライマー設計システム**



✓ **ハイスループット抗体精製**
約1500 分子/日



1 週間サイクル



出典: 中外製薬

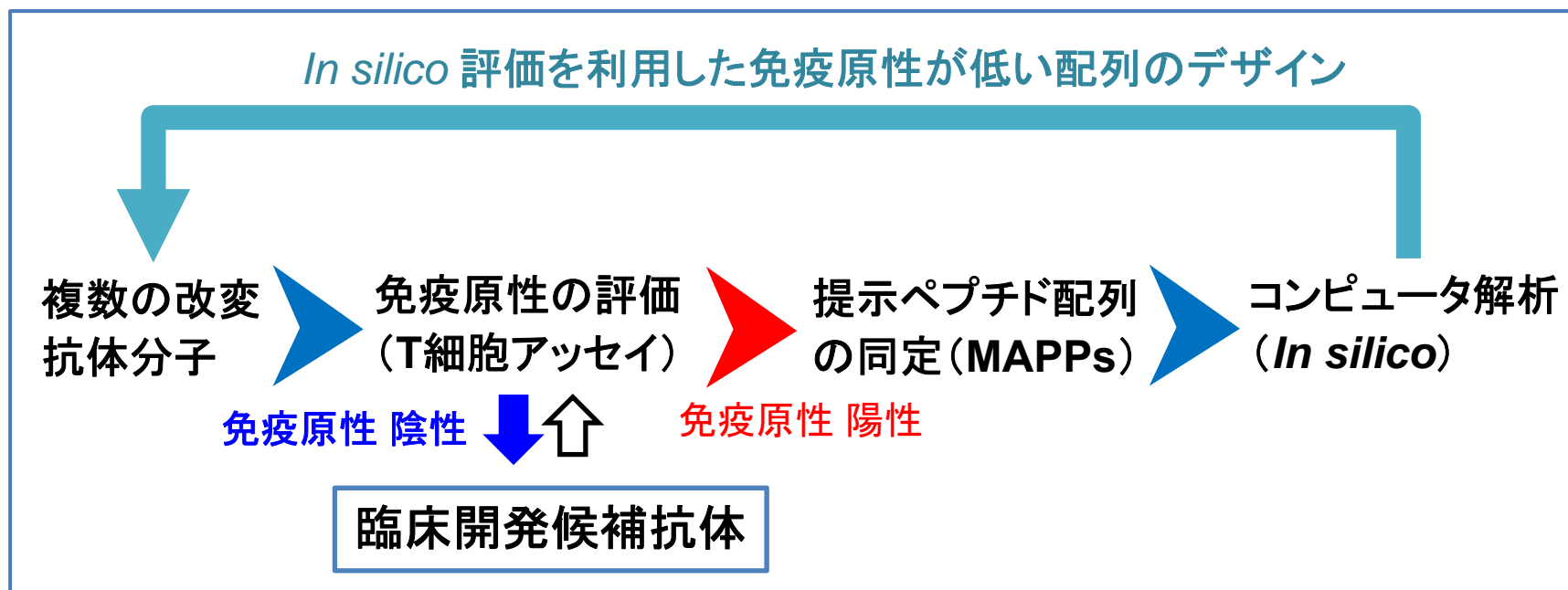


✓ **ハイスループットな遺伝子構築と遺伝子導入**
約3000 分子/週

免疫原性低減プラットフォーム



- 課題: ヒト化抗体あるいはヒトIgG配列を「エンジニアリング(改変)」する際、免疫原性の増悪が大きな不安要素であった
- 解決策: 高度にエンジニアリングされた抗体分子の免疫原性リスクを最小化するために免疫原性低減プラットフォームを確立した



T 細胞アッセイ: ヒトCD4+ T細胞を使用した*in vitro*のアッセイにより免疫原性を予測する

MAPPs: 質量分析を用いて、樹状細胞のMHCクラスII分子上に提示されたペプチドの配列を同定する

In silico: コンピュータ解析によりペプチドのMHCクラスII分子への結合親和性を予測する

革新的抗体医薬品の創製 自社での技術開発



アンメットメディカルニーズ

技術

- オンリーワン(類似技術のない唯一の技術)
- ナンバーワン(類似技術の中で一番の技術)
- 独自の権利化可能な技術(自社開発)

バイオロジー

- 病態についての深い理解
- 独自性の高い標的分子および作用機序解明
- 創薬が困難な標的分子および作用機序

✓ 自社での技術開発

プラットフォーム

- 創薬アイデアの実現と評価のための抗体工学、タンパク質科学および薬理学等
- 体系的に整備されたプラットフォーム(IT、自動化、外注等)

革新的な抗体医薬品

中外製薬の競合優位性の高い 抗体エンジニアリング技術の連続的な進化

標的分子に対する
医薬品の価値最大化



医薬品にすることが困難な
標的分子および作用機序
に対しての創薬



中外ファーマボディ・リサーチ (CPR) のミッション 中外製薬の強みである抗体エンジニアリング力の価値最大化



抗体技術開発 (2017～現在)

医薬品にすることが困難な標的分子
および作用機序に対して創薬するための新
しい抗体エンジニアリング技術を確立する

創薬 (2012～現在)

中外製薬が開発した独自の
抗体エンジニアリング技
術を活用して臨床開発候補
抗体を創製する

抗体が機能する場を拡げる
ことができる技術

疾患組織や細胞特異性を持つ
抗体創製のための技術

独自の作用機序を持つ
抗体創製のための技術

ベストインクラスの
抗体創製のための技術

CPR 2012 ~

CPR 2017 ~

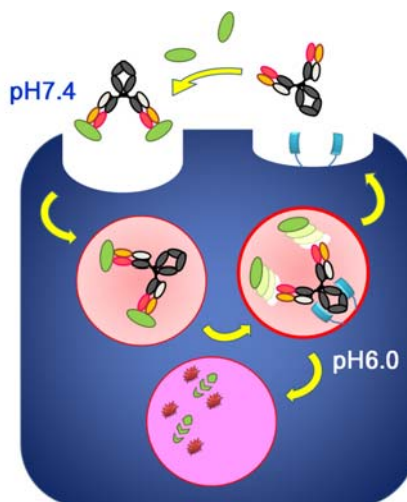
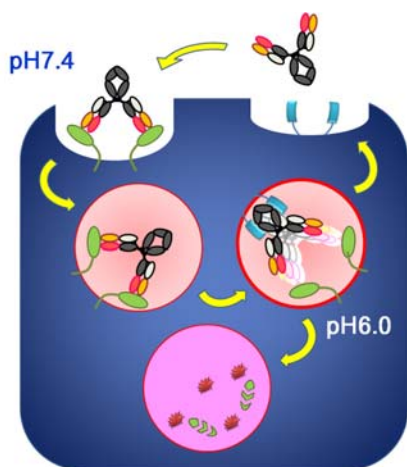
CPR 2018 ~



リサイクリング抗体[®] 技術 スケーピング抗体[®] 技術

リサイクリング抗体[®]

抗体が抗原に繰り返し結合することを可能にする抗体技術



イメージ図

■ サトラリズマブ (抗IL-6Rリサイクリング抗体[®])

- 臨床にて膜型抗原に対するリサイクリング効果確認
- 視神経脊髄炎スペクトラム対象の第3相臨床試験においてポジティブなデータ

SAkuraSky試験

Yamamura et al, N Engl J Med 2019; 381:2114-2124

■ crovalimab (抗C5リサイクリング抗体[®])

- 臨床にて可溶型抗原に対するリサイクリング効果確認
- 発作性夜間ヘモグロビン尿症対象の第1/2相臨床試験においてポジティブなデータ

COMPOSER試験 中間解析 (ASH2018)

■ AMY109 (リサイクリング抗体[®])

- 子宮内膜症対象の第1相臨床試験実施中

JapicCTI183841

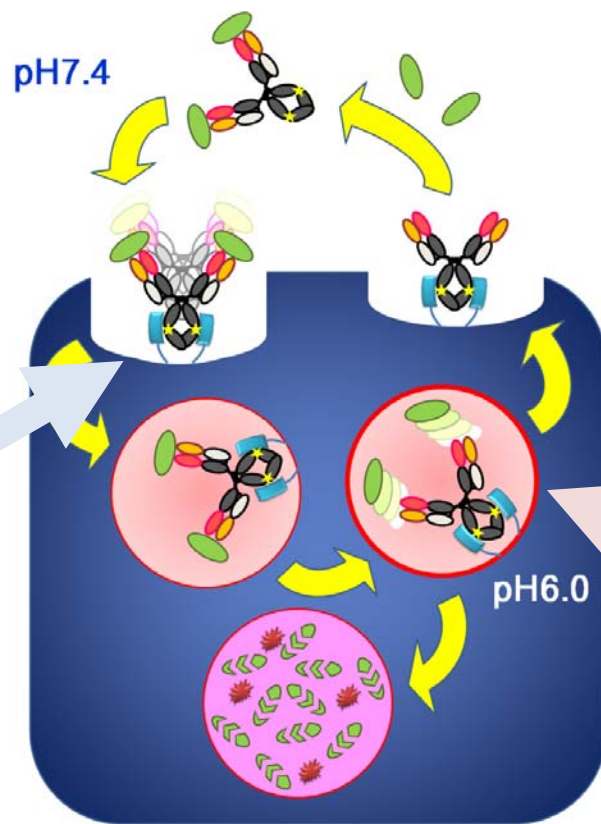
スィーピング抗体[®]

可溶性抗原を血漿中から除去する抗体技術

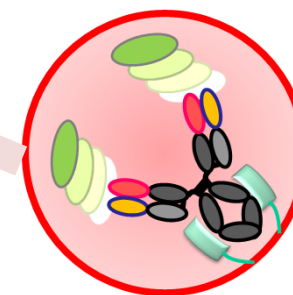
抗体の定常領域への抗体エンジニアリング：
Fcレセプターを介した細胞内への取り込みを高める



イメージ図



抗体の可変領域への抗体エンジニアリング：
pH 依存的な抗原への結合と解離
(リサイクリング抗体[®])



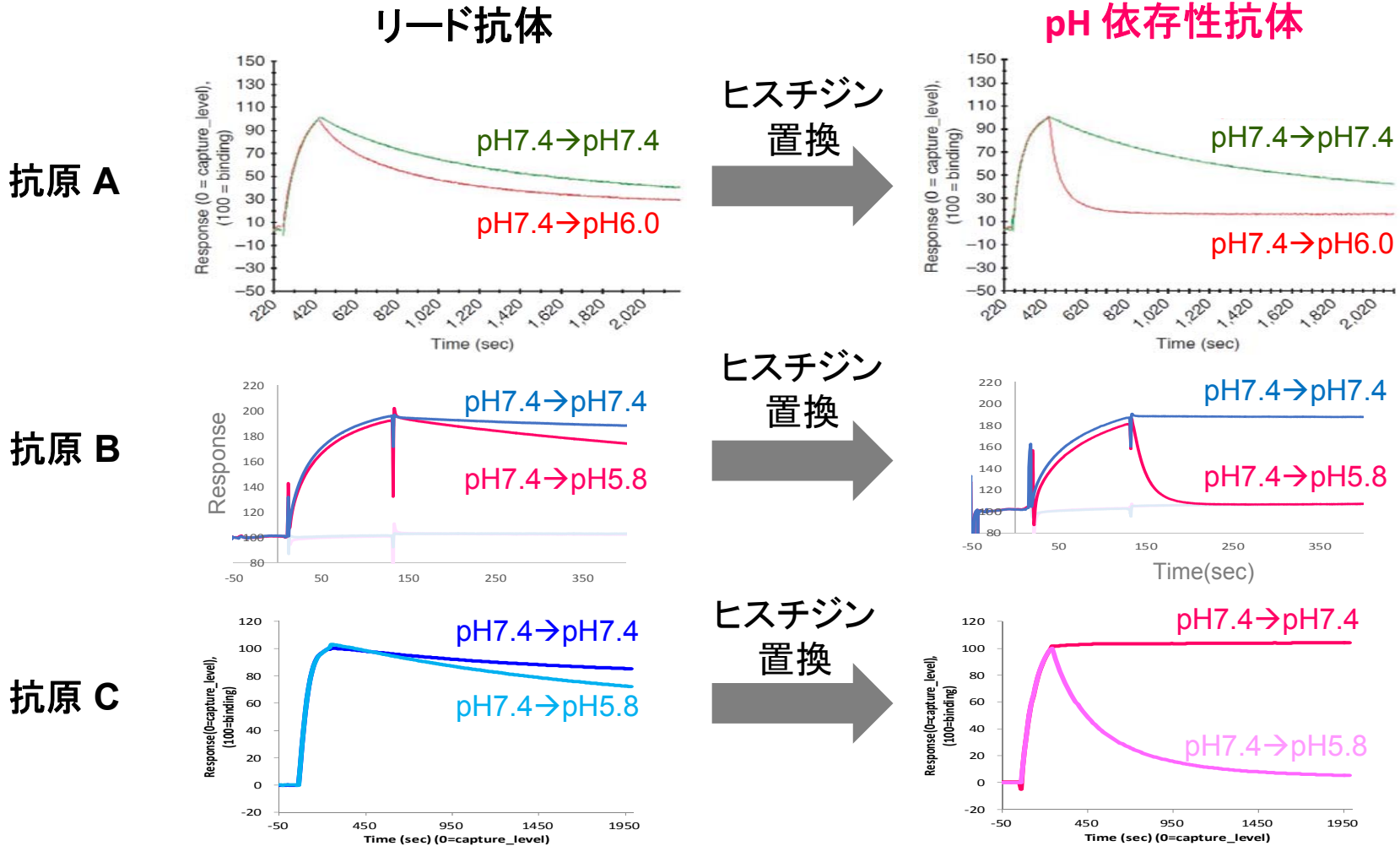
可溶性抗原のエンドソームへの移行とリソソームによる分解を加速することで、可溶性抗原を血漿中から除去することが期待される

Nature Biotechnology, 2010, Igawa et al
PLOS One, 2013, Igawa et al
Biochim Biophys Acta, 2014, Igawa et al
(いずれも著者は中外製薬の社員です)

COSMOによりいかなるリード抗体からでも pH依存性抗体を創製することができる



表面プラズモン共鳴解析



COSMO : Comprehensive Substitution for Multidimensional Optimization

社内データ

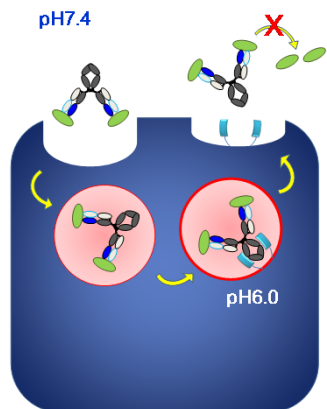
pH依存性抗体はエンドソーム内で可溶性抗原をリリースする



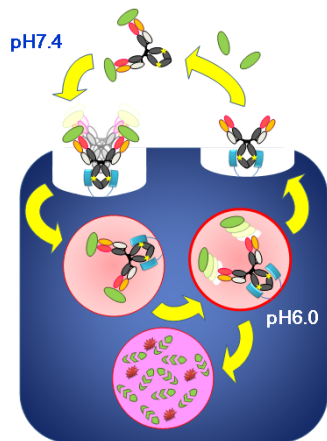
Roche ロシュグループ

In vitro 共焦点顕微鏡

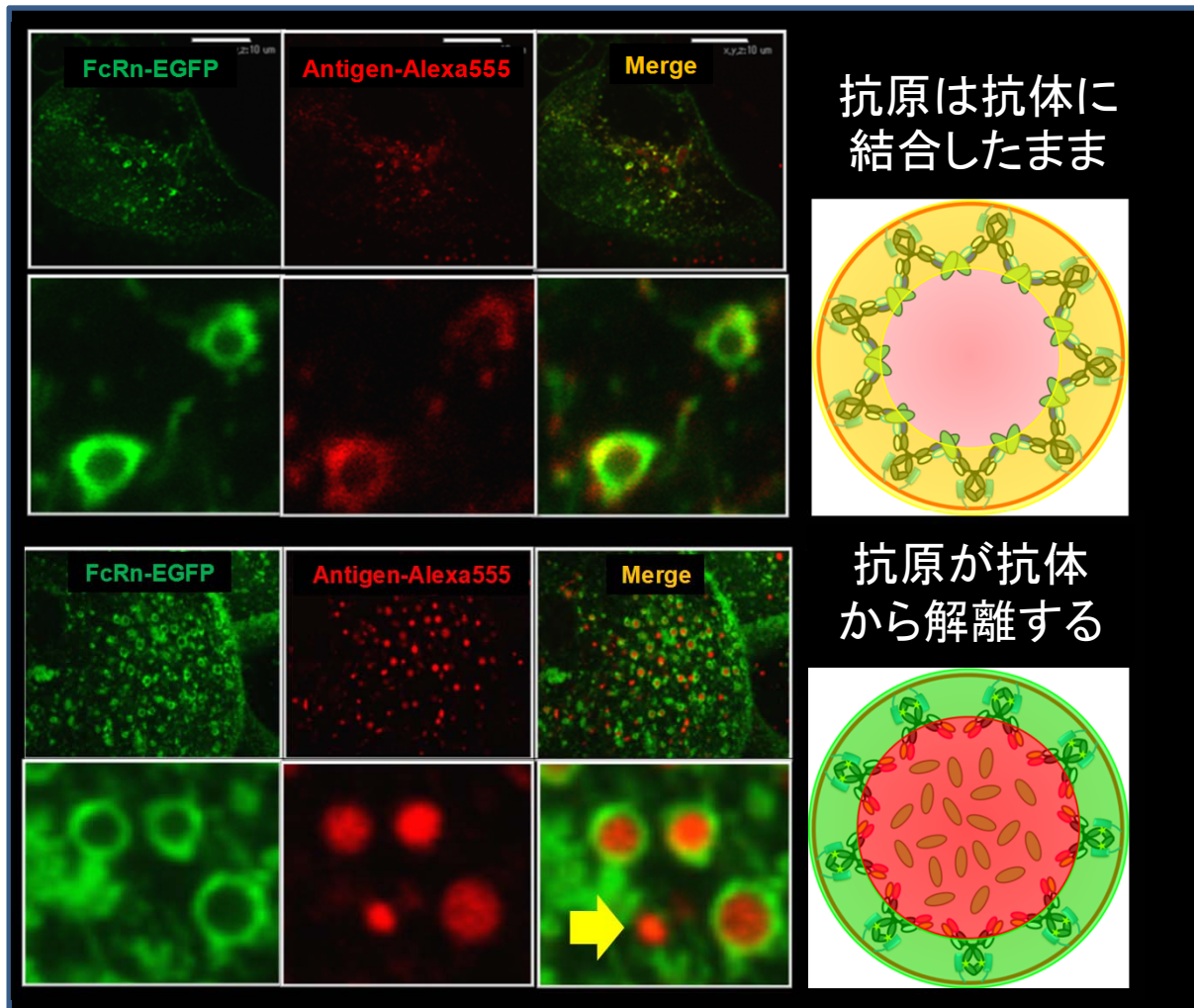
従来の抗体



pH依存性抗体



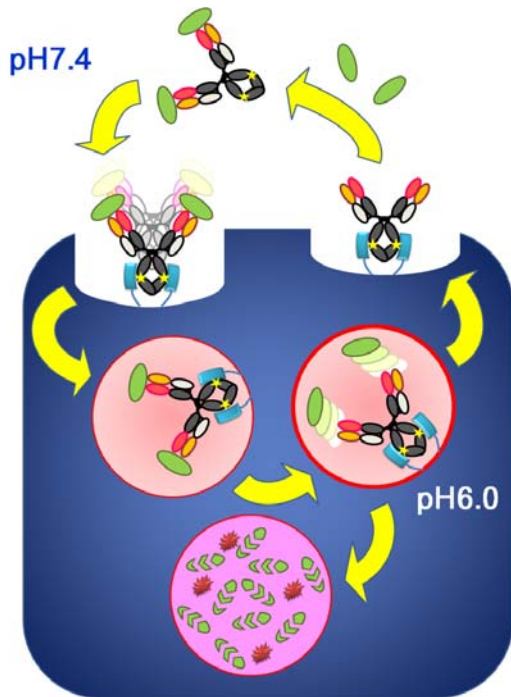
イメージ図



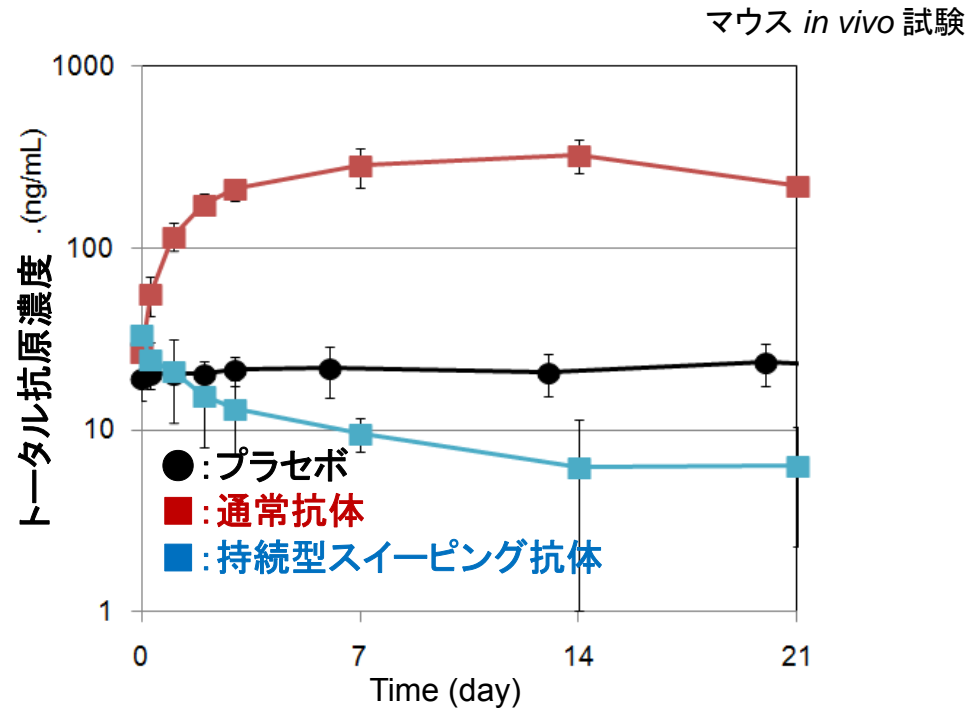
FcRnを用いた第一世代スリーピング抗体[®]技術 における課題



- 細胞への取り込みにFcRnを利用した第一世代スリーピング抗体はマウスにおいて抗原の血漿中濃度を約50倍程度低下させた



イメージ図



PLOS One, 8(5)2013 e63236, Igawa et al
(著者は中外製薬の社員です)

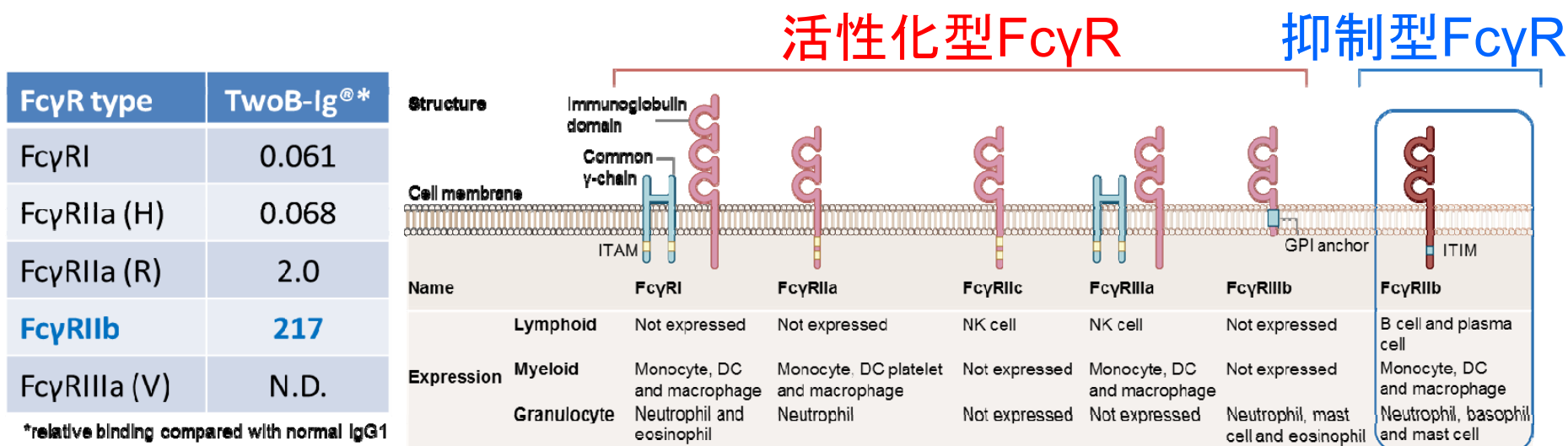
- しかしカニクイザルモデルにおいてはスリーピングが不十分であった
— ヒトにおける効果を外挿するにはサルで十分なスリーピングが必要

TwoB-Ig[®] : FcγRIIbを介した抗体抗原複合体の細胞内への取り込みを増強



- FcγRIIb は肝類洞壁内皮細胞 (LSEC) を介した抗体抗原複合体の生体内からの除去に重要な役割を果たしている
- Fc改変技術であるTwoB-Ig[®] は選択的に FcγRIIb への結合を増強する
 - FcγRIIb を介した LSEC による抗体抗原複合体の取り込みを高める
 - 血小板活性化と ADCC 活性を抑制するため FcγRIIa/IIIa 結合を低減

(LSEC: liver sinusoidal endothelial cells)

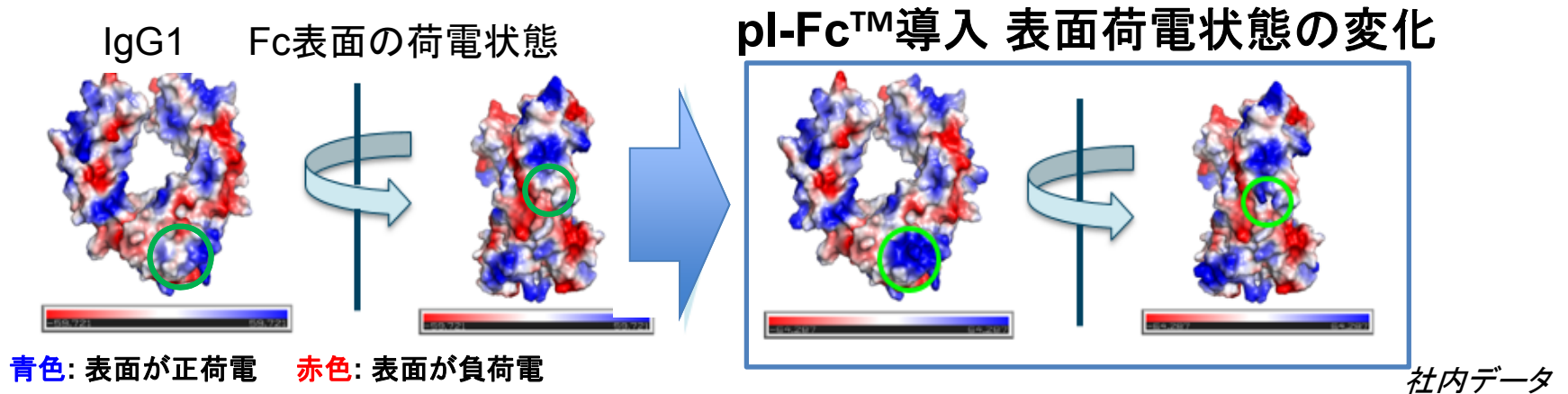


Protein Eng Des Sel, 2013, Mimoto et al
(著者は中外製薬の社員です)

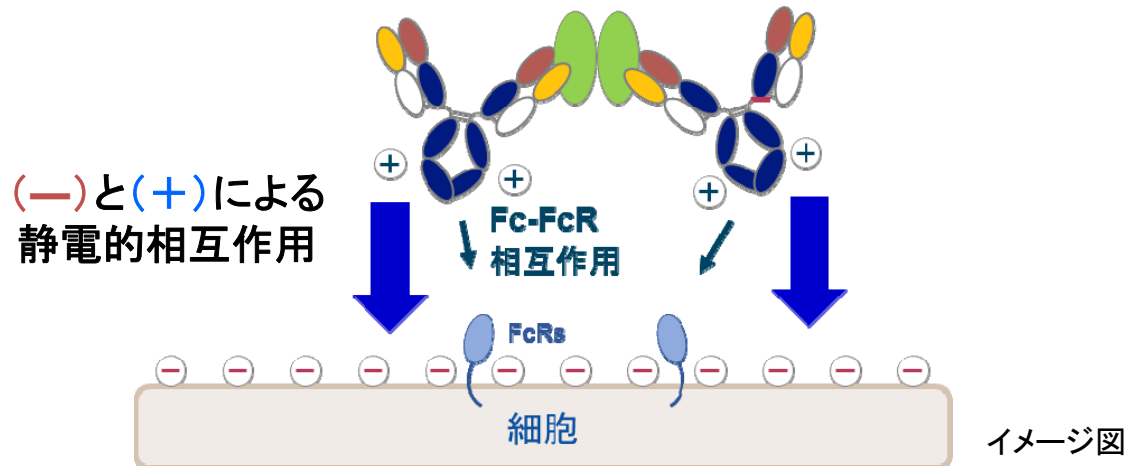
Nat Rev Immunol. 2010, 10, 328-343.

pI-Fc™: Fc領域に正荷電を導入することで 抗原抗体複合体の細胞内への取り込みを増強

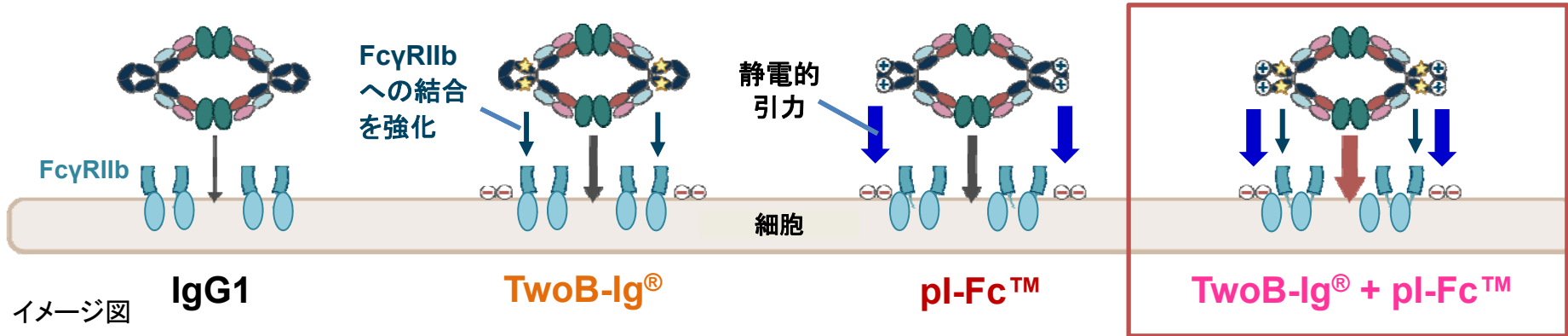
■ Fc領域へ正荷電を導入



■ 正電荷に荷電したFc領域が複合体の細胞内への取り込みを増強

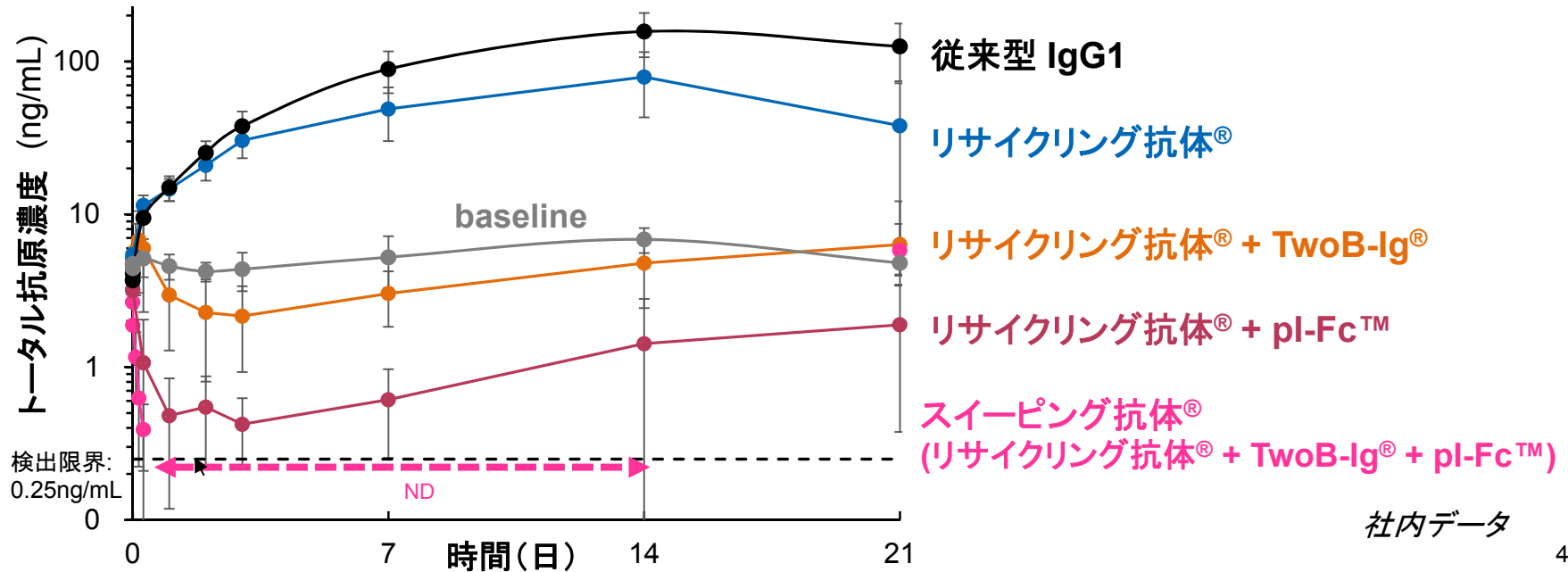


TwoB-Ig[®]とpI-Fc[™]を組み合わせることで カニクイザルにおいて強い抗原のスweepingを達成



カニクイザルにおける抗原のスweeping効果

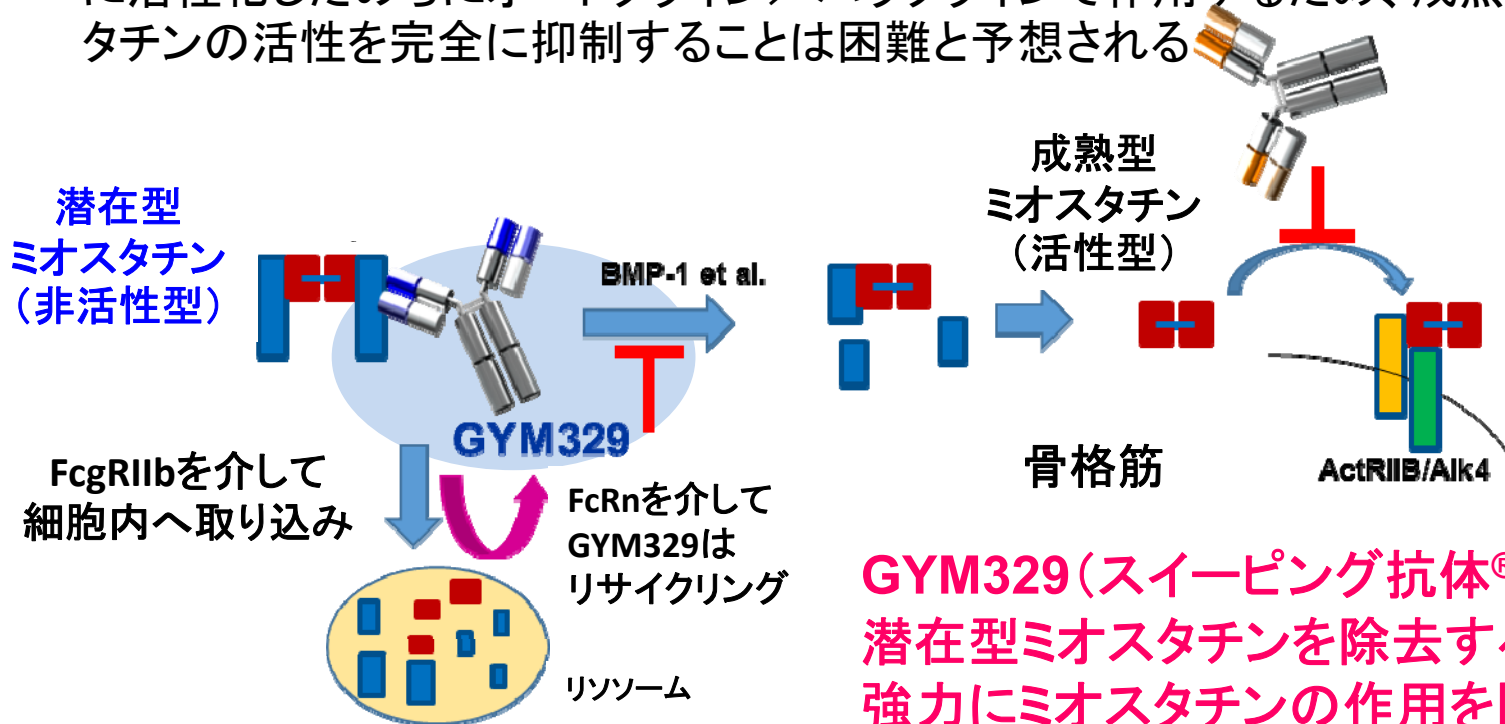
カニクイザル *in vivo* 試験



GYM329/RG6237

抗潜在型ミオスタチンスイーピング抗体®

- 神経筋疾患に対して潜在型ミオスタチンを阻害することにより、筋力低下の進行抑制を目指す
 - ミオスタチンは潜在型／前駆体として骨格筋から分泌され、成熟型ミオスタチンに活性化したのちにオートクライン／パラクラインで作用するため、成熟型ミオスタチンの活性を完全に抑制することは困難と予想される



GYM329 (スイーピング抗体®) により潜在型ミオスタチンを除去することで、強力にミオスタチンの作用を阻害することが期待できる

潜在型ミオスタチンをスイーピング (血漿中から除去)

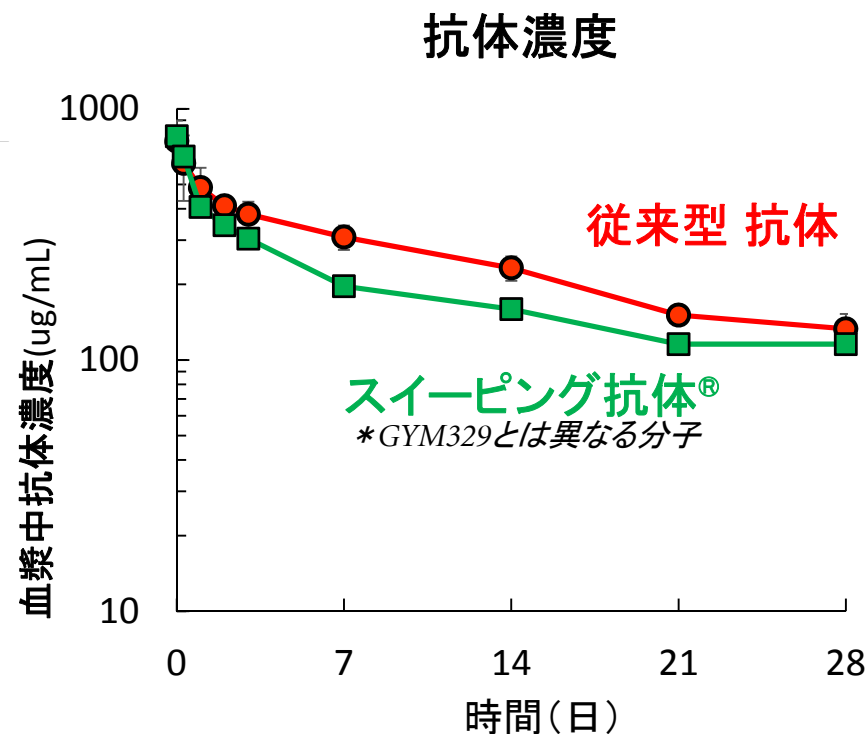
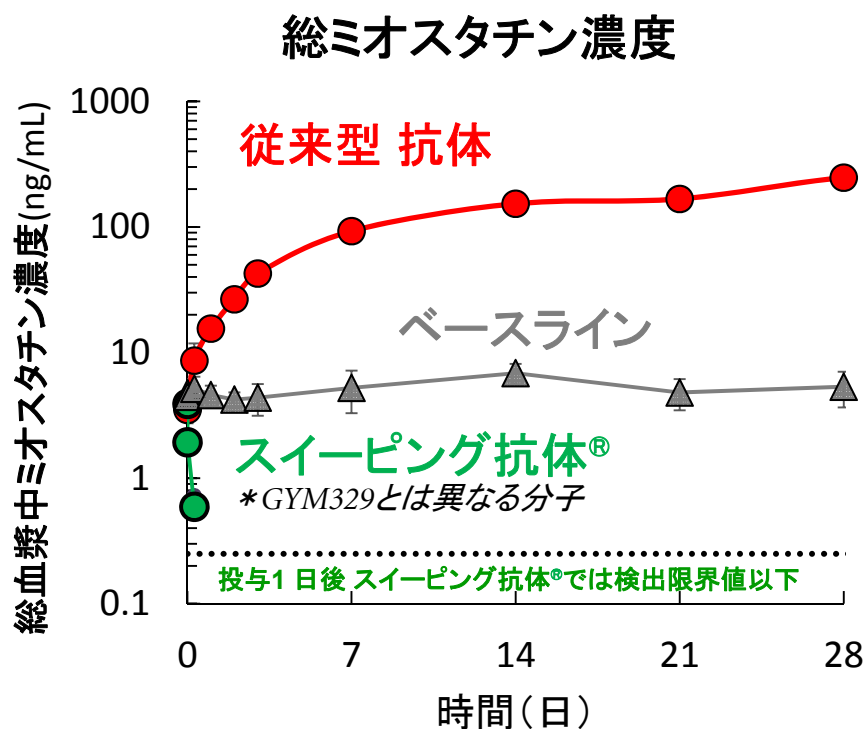
イメージ図

抗潜在型ミオスタチンスイーピング抗体[®]により 血漿中の潜在型ミオスタチン濃度を1000倍以上低下



Roche ロシュグループ

カニクイザル *in vivo* 試験



スイーピング抗体[®]は、カニクイザルにおいて、抗体の薬物動態プロファイルは従来型抗体と同等のまま、潜在型ミオスタチンを血漿中から除去できることが確認された

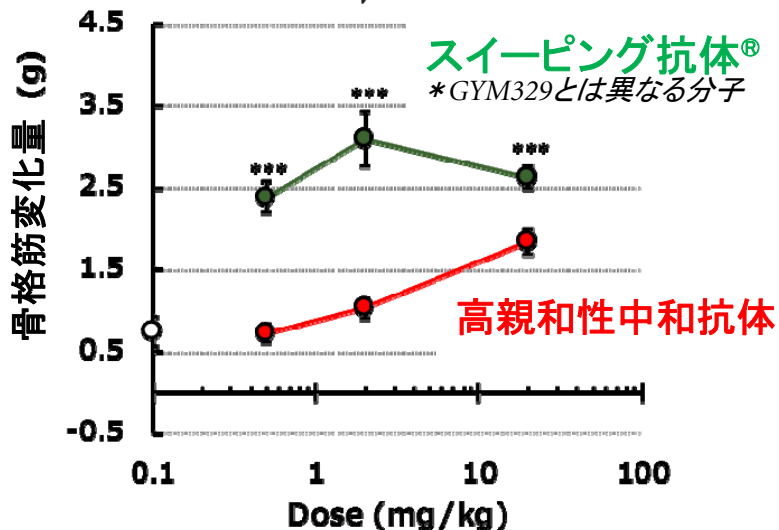
抗潜在型ミオスタチンスイーピング抗体[®]は高親和性中和抗体よりもマウスにおいて優れた効果を発揮



マウス *in vivo* 試験

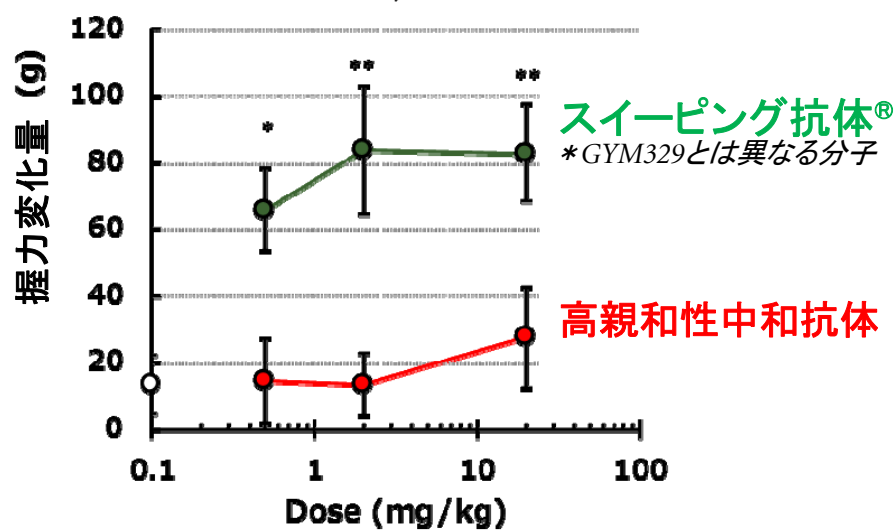
筋量変化

Day 0-28
mean ± SE, N = 6



握力変化

Day -4-27
mean ± SE, N = 6



抗潜在型ミオスタチンスイーピング抗体[®]は、SCIDマウスにおいて骨格筋量の増加と筋肉の機能(握力)の増強に高い効果を示した

リサイクリング抗体[®] および スイーピング抗体[®]の 特徴まとめ



- リサイクリング抗体[®]の効果は臨床において確認された
- スイーピング抗体[®]は TwoB-Ig[®] と pI-Fc[™] 技術を組合せることで確立することが出来た
 - カニクイザルでスイーピング効果を確認することに成功
- 潜在型ミオスタチンに対してスイーピング抗体[®]を適用することで、総抗原濃度は1000倍以上低下し、最大薬効も向上

- リサイクリング抗体[®]およびスイーピング抗体[®]を適用したプロジェクト
 - 臨床開発フェーズにあるプロジェクト:4
 - サトラリズマブ(抗IL-6R リサイクリング抗体[®])
 - crovalimab(抗C5リサイクリング抗体[®])
 - GYM329/RG6237(抗潜在型ミオスタチン スイーピング抗体[®])
 - AMY109(リサイクリング抗体[®])
 - 創薬フェーズにあるプロジェクト:2



Switch-Ig[®] / スイッチ抗体[™]技術

抗体医薬品に残された課題の一つはオンターゲット毒性(標的分子への結合による毒性)である



抗CD44v6 抗体薬物複合体

CD44v6陽性細胞の全身的な傷害



CD44v6 陽性がん細胞の傷害

致命的な皮膚毒性(臨床開発中止)

抗4-1BB アゴニスト抗体

4-1BB陽性免疫細胞の全身性活性化



腫瘍浸潤 4-1BB 陽性T細胞の活性化

致命的な肝毒性(臨床開発中止)

大腸がんに対する抗EGFR 抗体

EGFRの全身的な中和



EGFR依存性のがん細胞の傷害

重篤な皮膚毒性

T細胞バイスペシフィック抗体 キメラ抗原受容体T細胞療法 (CAR-T など)

標的発現細胞に対する傷害活性



標的発現癌細胞に対する傷害
**標的抗原を発現する正常細胞への
障害による重篤な副作用**

メラノーマに対する抗CTLA4 抗体

CTLA4の全身性の中和



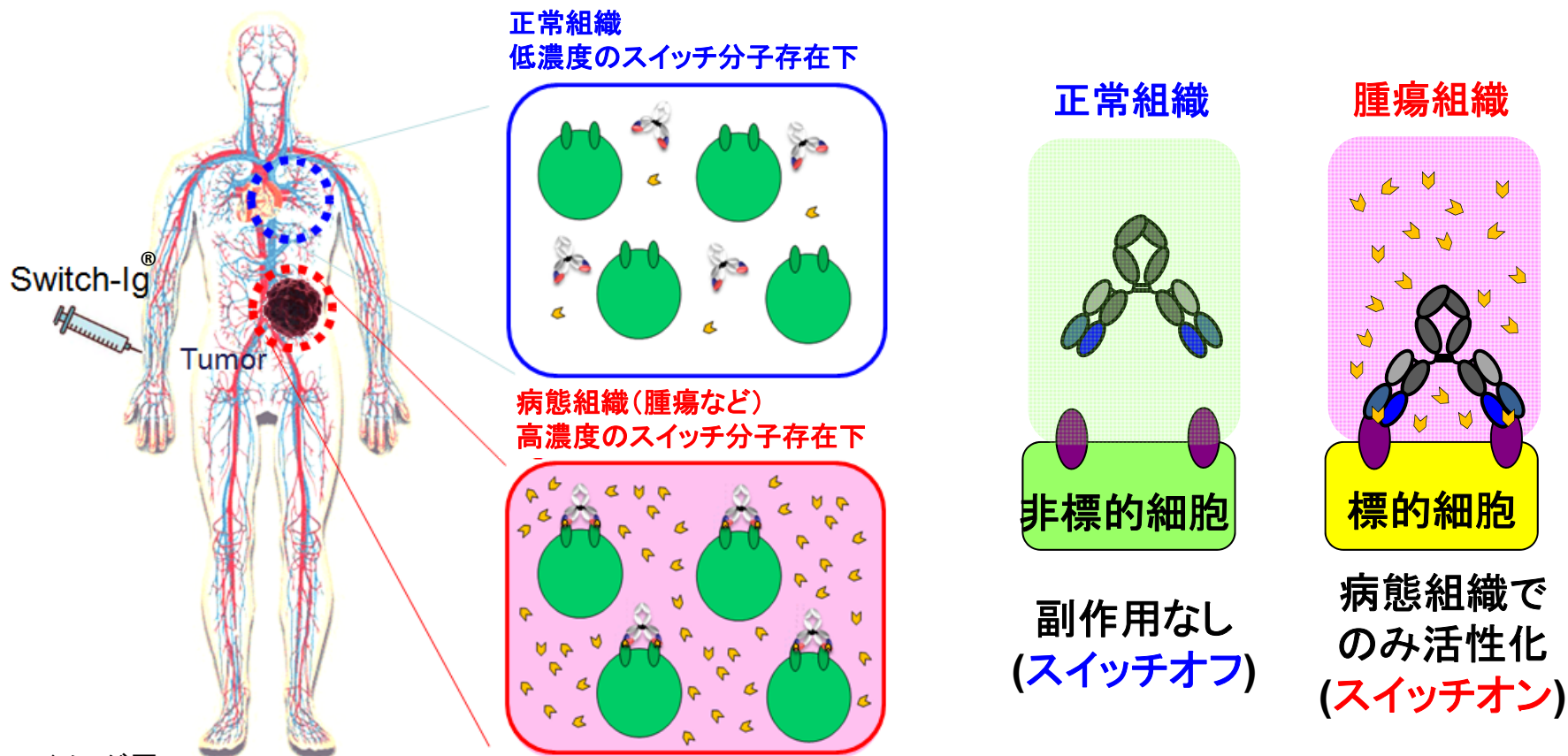
腫瘍浸潤 細胞傷害性T細胞の活性化

重篤な自己免疫副作用

Switch-Ig[®]

病態微小環境に応答するスイッチ抗体[™]技術

“スイッチ抗体[™]”は腫瘍特異的に存在する低分子代謝物(スイッチ分子)の高濃度存在下でのみ抗原に結合する

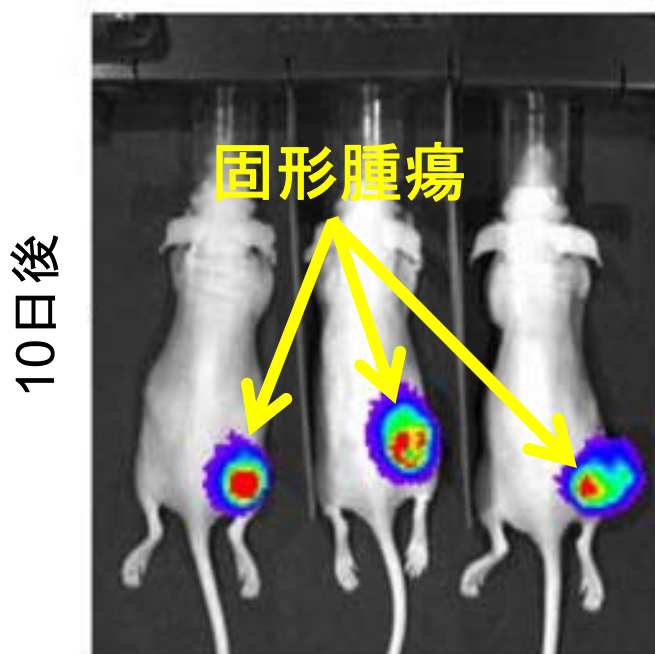


イメージ図

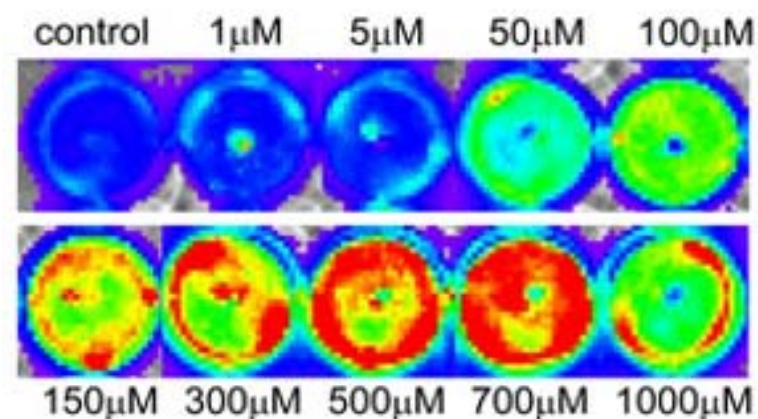
細胞外ATPは腫瘍微小環境で選択的に上昇しておりスイッチ分子として用いることができる



- 細胞内 ATP (アデノシン3リン酸) 濃度は 5-8mM であり、**正常組織と血漿中の細胞外ATP濃度は約30nM程度に制御されている**
- 固形腫瘍の微小環境下では、壊死、細胞死およびストレス下にあるがん細胞から細胞内ATPが放出されている
- マウスの**固形腫瘍**において、**100μM**以上の細胞外ATPが蓄積



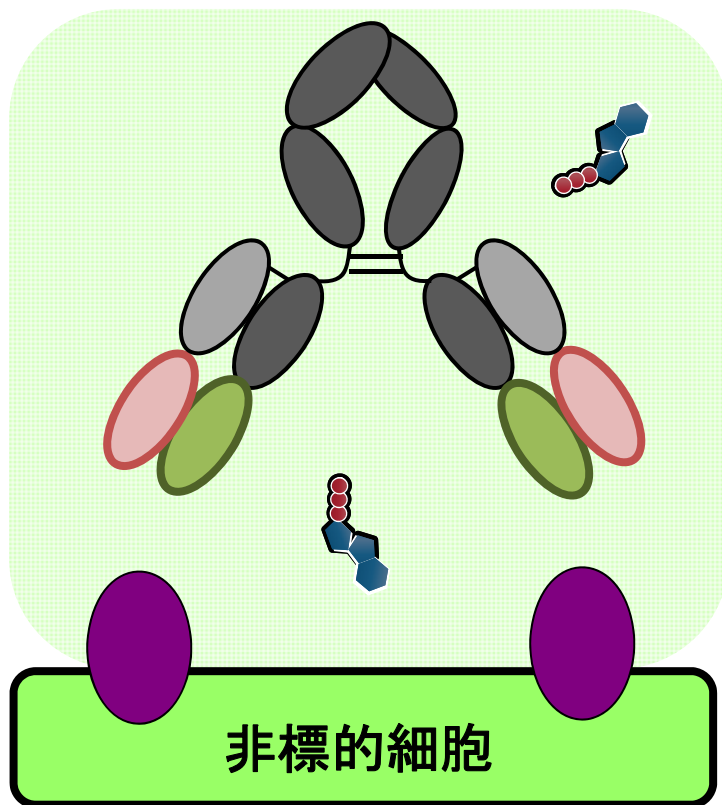
マウス *in vivo* 試験



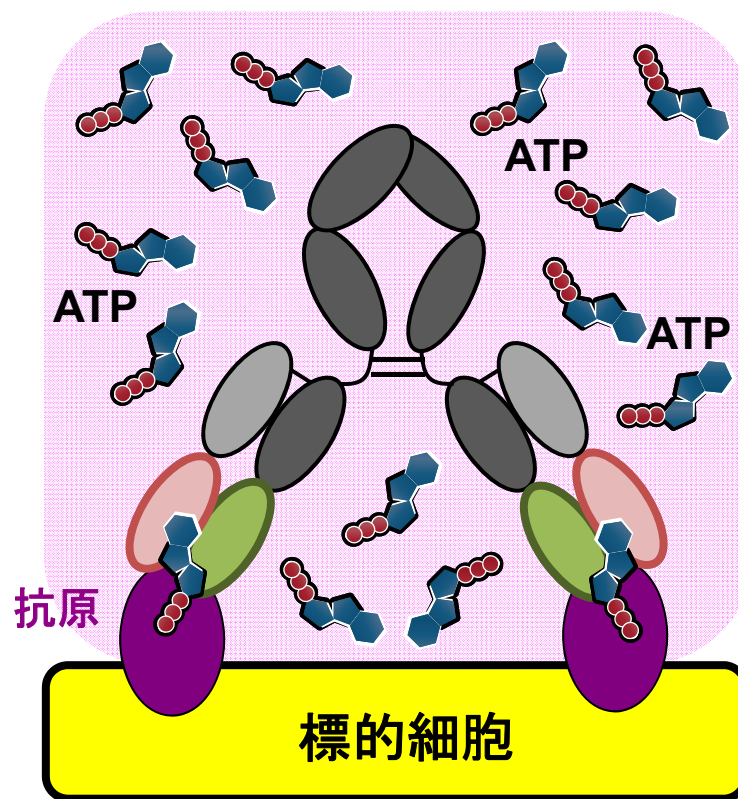
スイッチ抗体™はATP存在下でのみ標的抗原に結合する



正常組織
(低ATP濃度)



固形腫瘍組織
(高ATP濃度)



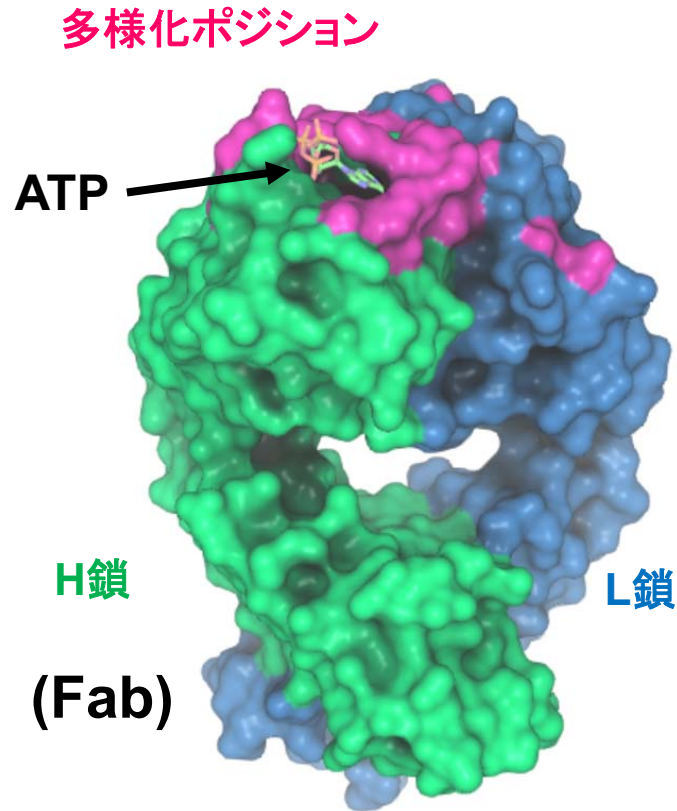
イメージ図

ATP結合モチーフがデザインされた抗体ファージライブラリーによる ATPスイッチ抗体™の創製

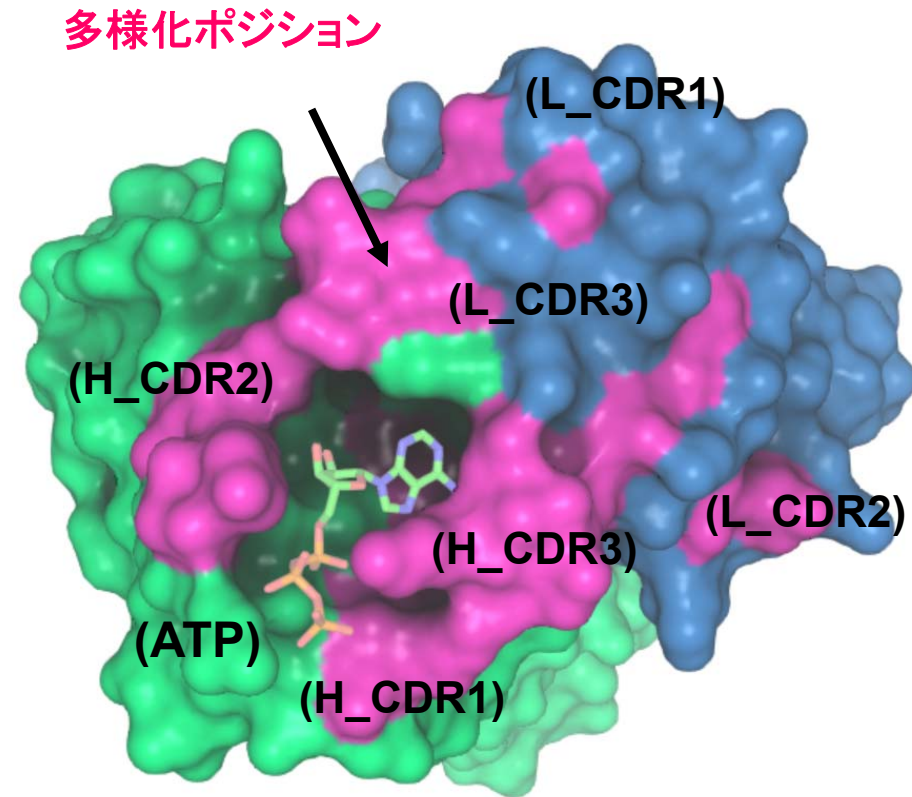


X線結晶構造解析

側面から



上面から



このFabライブラリーをファージに提示し、ATP-依存性結合抗体の選抜を行う

モデル抗原とモデル動物を用いた スイッチ抗体™のコンセプト証明

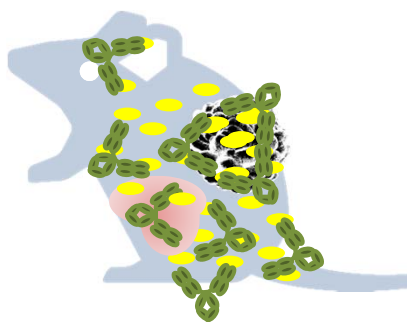
■ モデル抗原

- 抗原: ヒトIL-6 受容体 (hIL-6R) 
- 目的: ATP依存的 **抗hIL-6Rスイッチ抗体™**の創製

■ モデル動物

- マウス: hIL-6Rが全身の正常細胞に過剰発現し、hIL-6R発現固形腫瘍が移植されたトランスジェニックマウス
- 目的: **スイッチ抗体™**が、正常細胞のhIL-6Rには結合せず、腫瘍細胞上に発現したhIL-6Rに結合し、抗腫瘍活性を示すことを証明する

非スイッチ抗体
(従来の抗体)



スイッチ抗体™



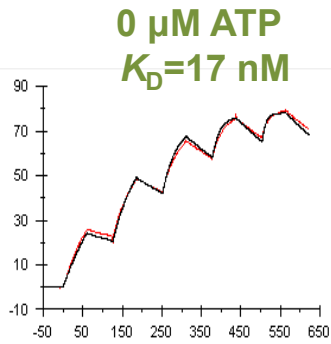
イメージ図

スイッチ抗体™はATP濃度依存的なhIL-6R結合と抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性を示す

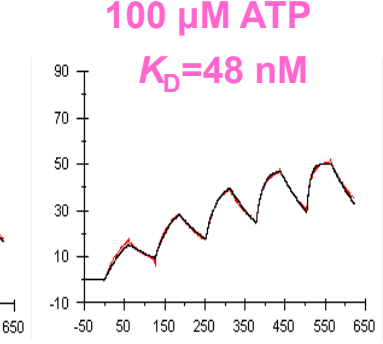
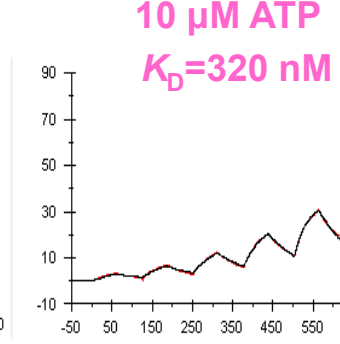
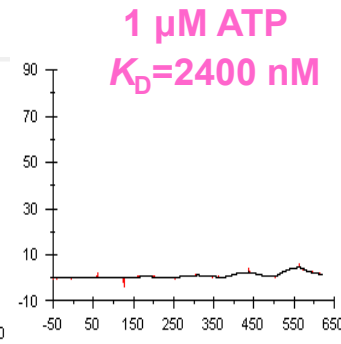
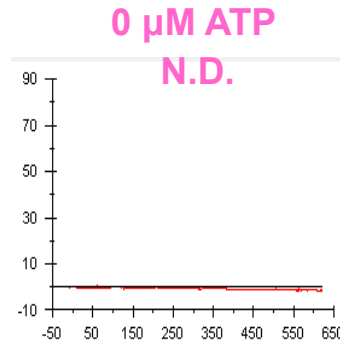


表面プラズモン共鳴解析
In vitro 試験

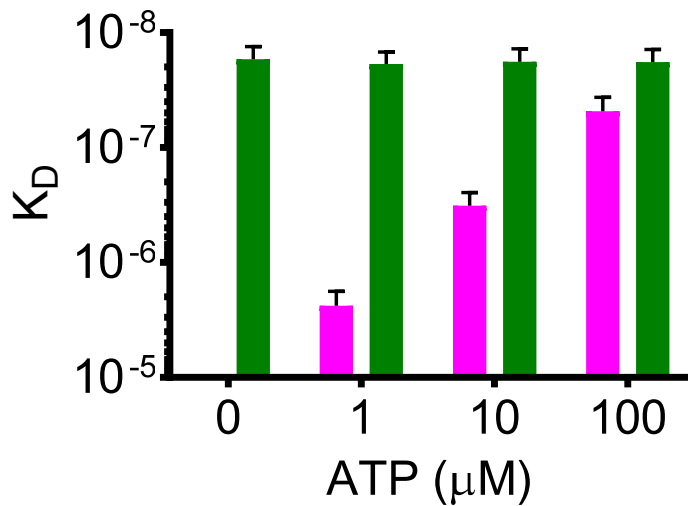
非スイッチ抗体



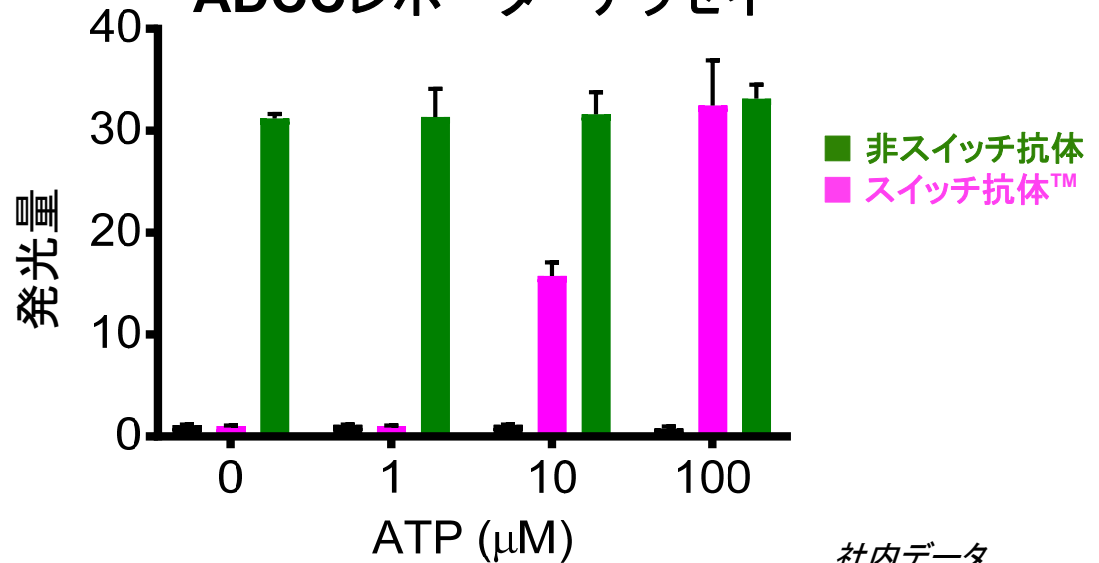
スイッチ抗体™



結合活性(K_D)



ADCCレポーターアッセイ

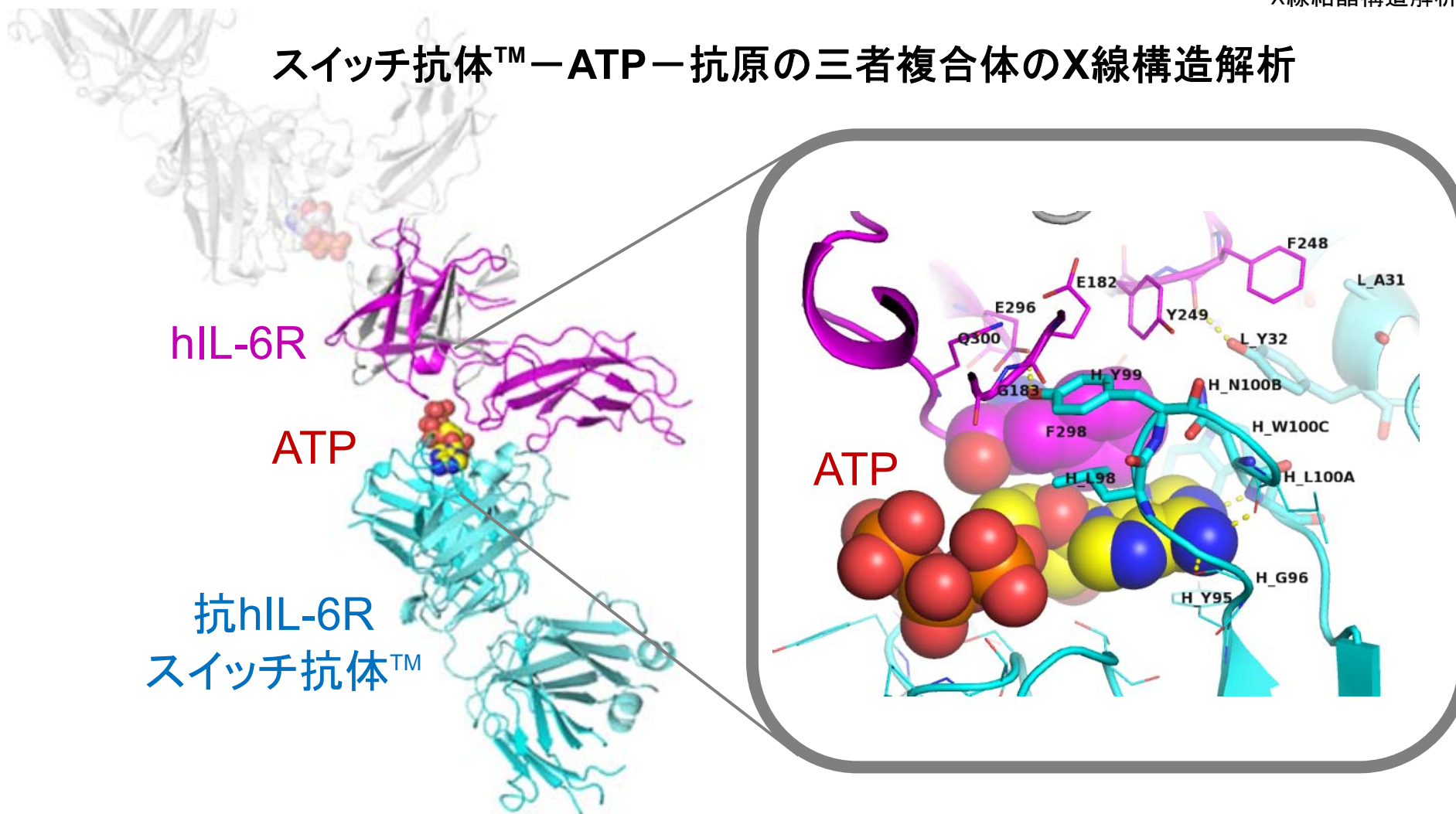


ATPはスイッチ抗体™と抗原の間に挟まれることで スイッチとしての役割を果たす



X線結晶構造解析

スイッチ抗体™-ATP-抗原の三者複合体のX線構造解析

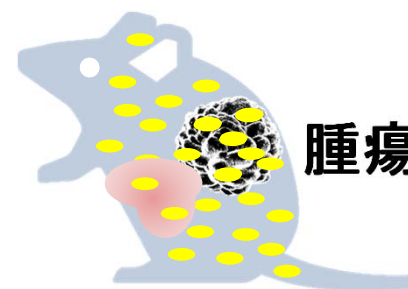




スイッチ抗体™は非スイッチ抗体と同等に hIL-6R発現腫瘍に分布することができる

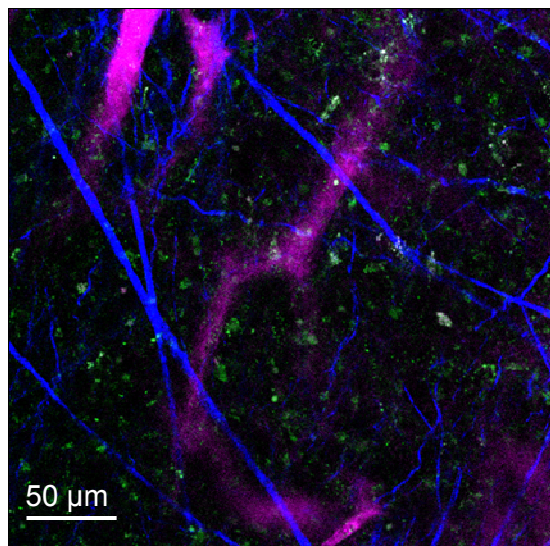
hIL-6R 発現 Hepa 1-6 マウス腫瘍
hIL-6R 組換えマウス
(抗体は3種類とも緑色蛍光ラベルされている)

マウス *in vivo* 試験
生体内イメージング

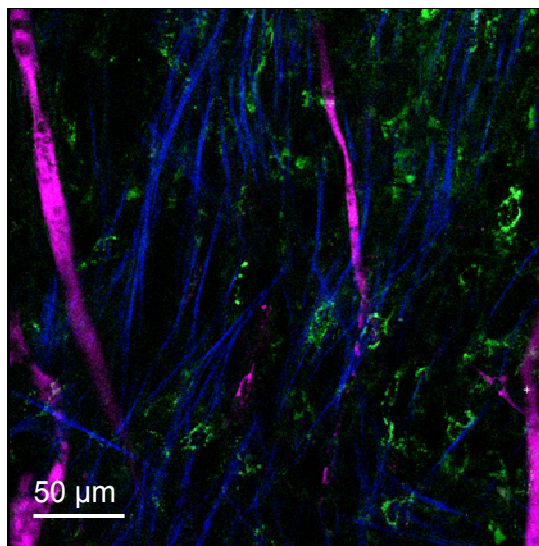


イメージ図

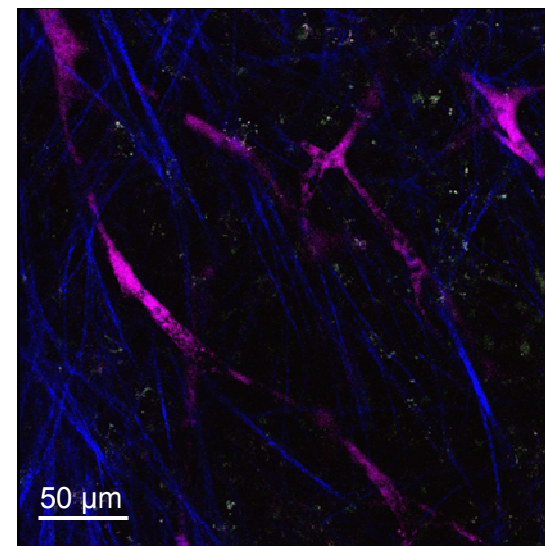
非スイッチ抗体



スイッチ抗体™



アイソタイプコントロール



大阪大学免疫学フロンティア研究センターとの共同研究

緑シグナル：抗体
ピンクシグナル：血管
青シグナル：コラーゲン

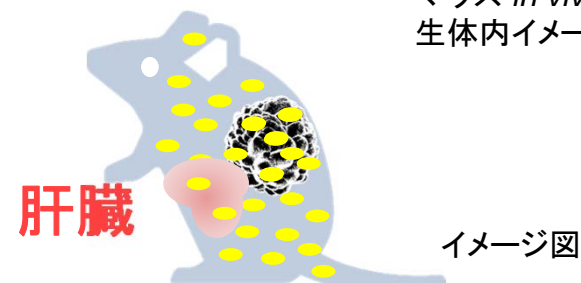
社内データ

スイッチ抗体™はhIL-6Rが過剰発現している 肝臓には分布しない

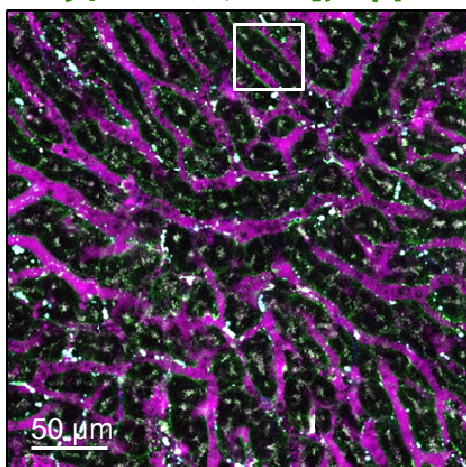


マウス *in vivo* 試験
生体内イメージング

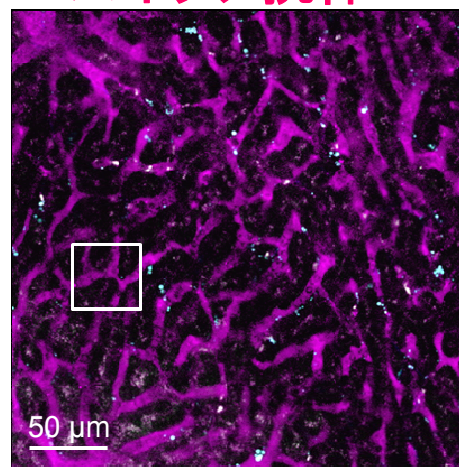
hIL-6R 発現 Hepa 1-6 マウス腫瘍
hIL-6R 組換えマウス
(抗体は3種類とも緑色蛍光ラベルされている)



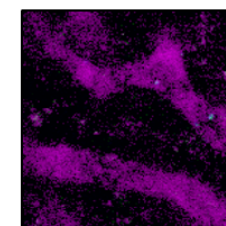
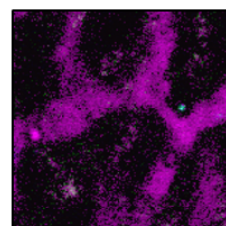
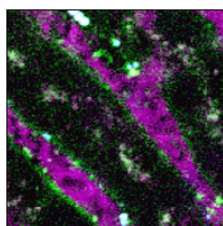
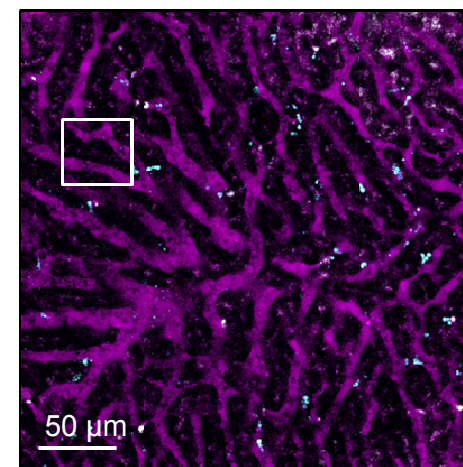
非スイッチ抗体



スイッチ抗体™



アイソタイプコントロール



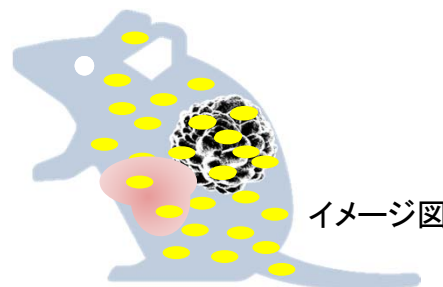
緑シグナル：抗体
ピンクシグナル：血管
青シグナル：コラーゲン

大阪大学免疫学フロンティア研究センターとの共同研究

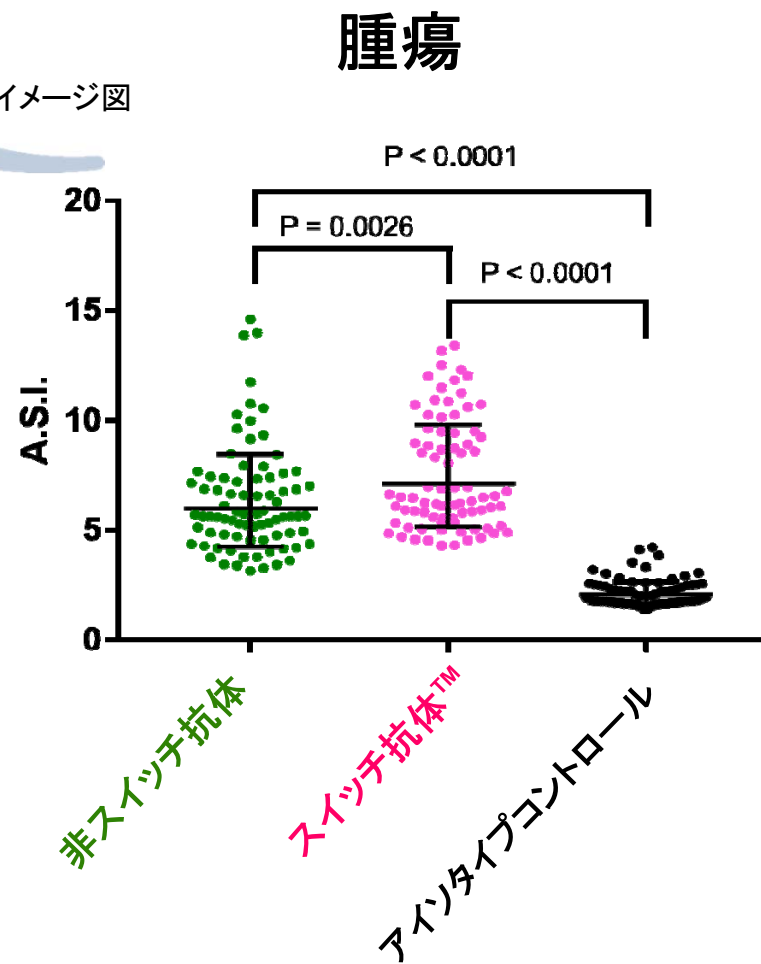
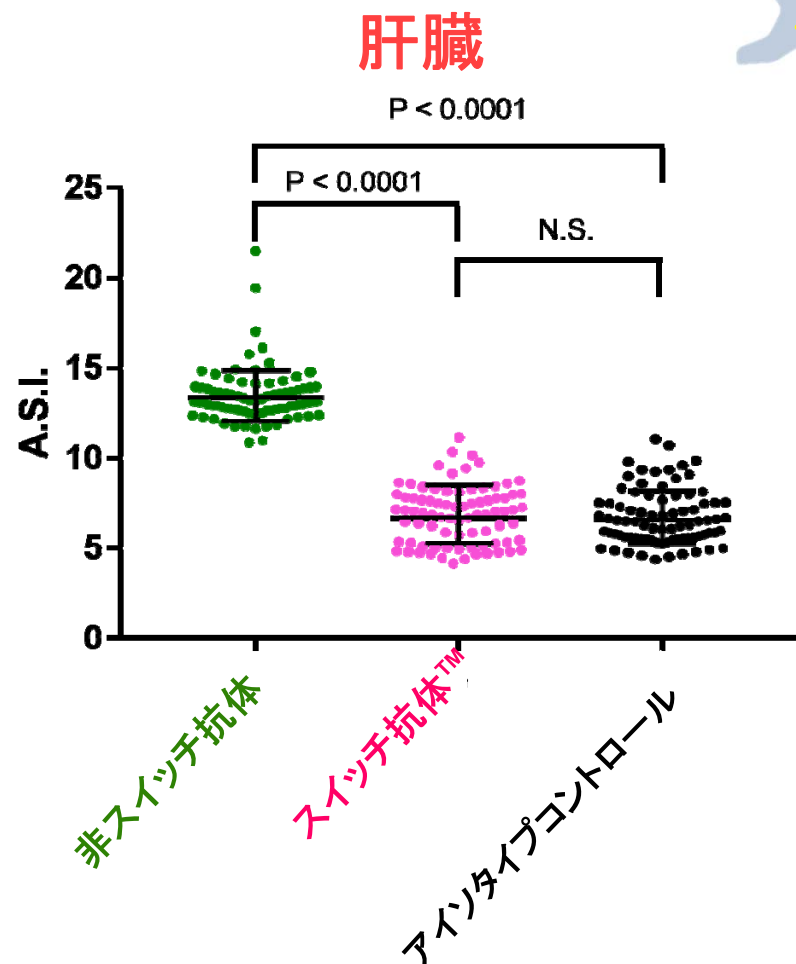
社内データ

スイッチ抗体™は選択的に腫瘍に分布し、 肝臓には分布しない

hIL-6R 発現 Hepa 1-6 マウス腫瘍
hIL-6R 組換えマウス



マウス *in vivo* 試験
生体内イメージング
チューキーの多重比較検定

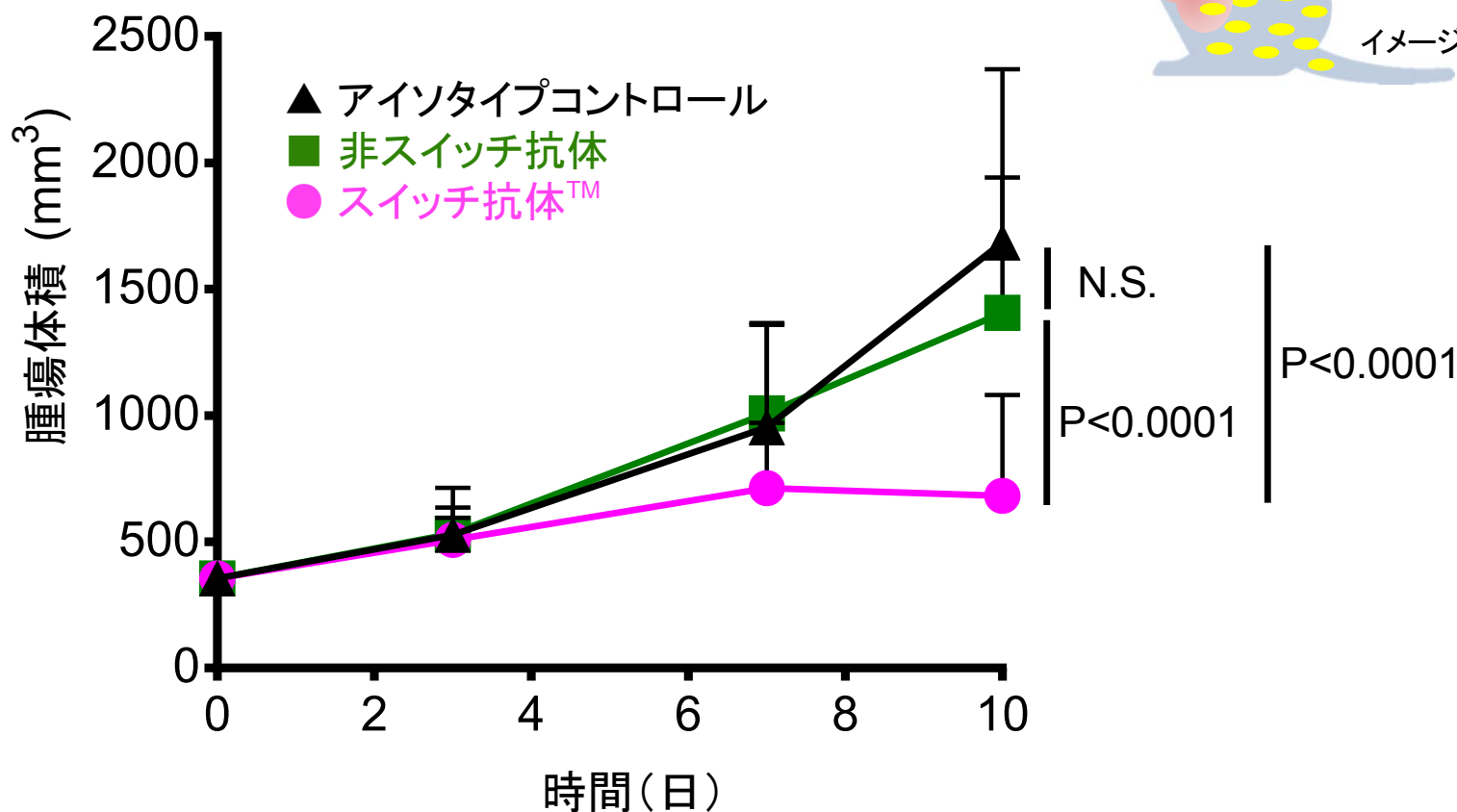
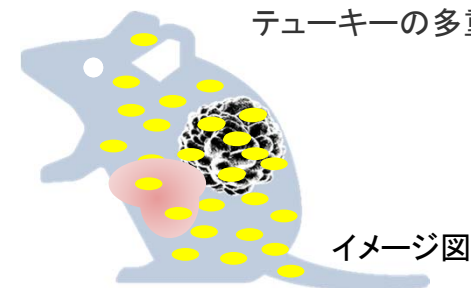


スイッチ抗体™は抗腫瘍効果を示す



hIL-6R 発現 Hepa 1-6 マウス腫瘍
hIL-6R 組換えマウス

マウス *in vivo* 試験
チューキーの多重比較検定

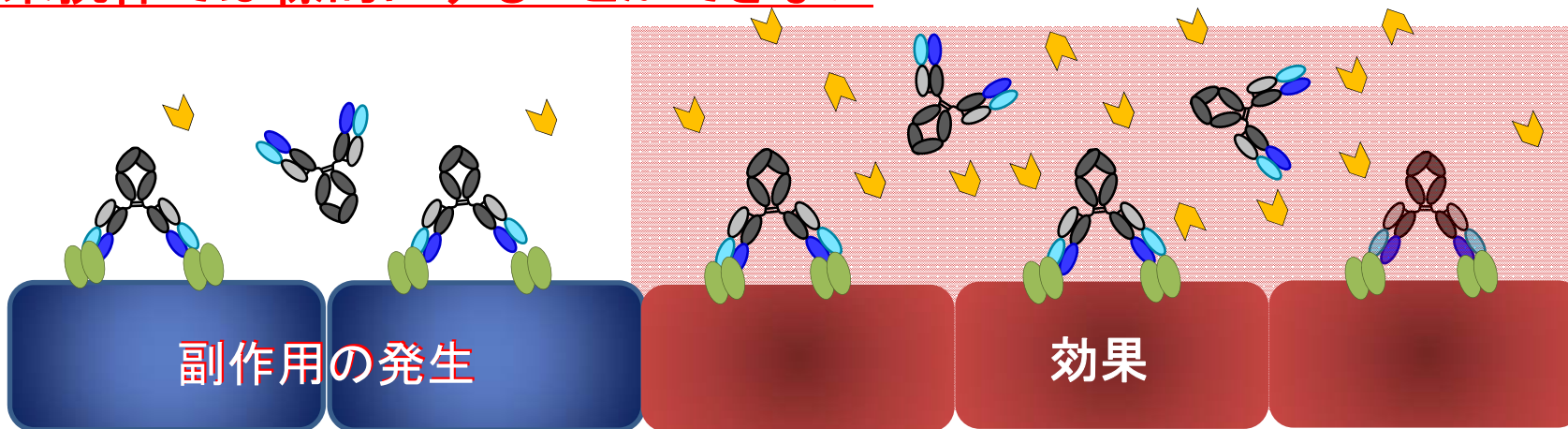


従来抗体が狙えない標的への創薬が可能になる

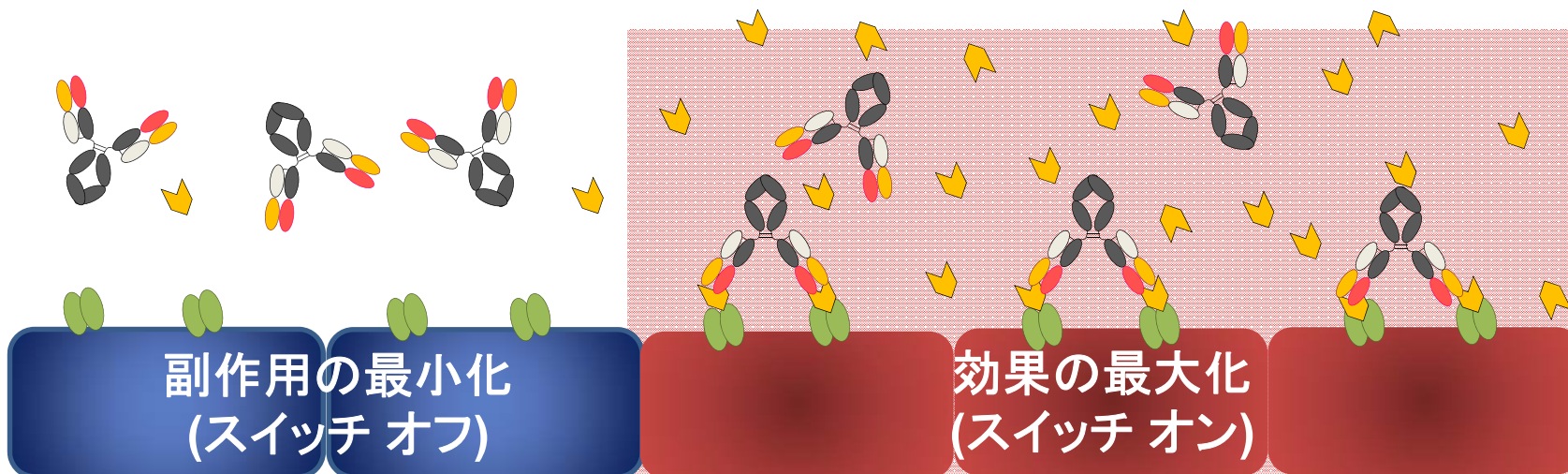


Roche ロシュ グループ

従来抗体では標的にすることができない



スイッチ抗体™では従来は狙えなかった標的に対する創薬が可能



イメージ図

正常組織

高濃度のスイッチ分子が存在する病態組織

スイッチ抗体™技術 特徴まとめ



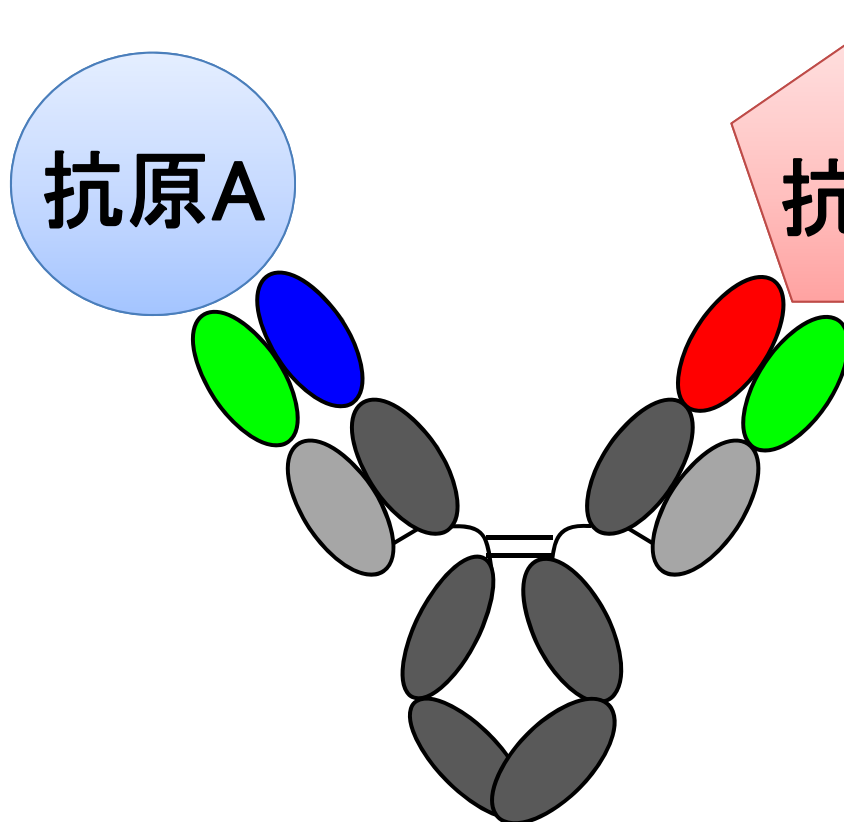
- Switch-Ig®は、腫瘍微小環境において標的抗原に結合し、血漿中や正常組織中ではほとんど抗原に結合しない
- Switch-Ig®技術により、従来は不可能であった標的分子を創薬ターゲットにすることが可能となり、がん領域においてより効果と安全性に優れた抗体医薬品の創製が可能となる
- Switch-Ig®技術を適用したプロジェクト
 - 2020年に臨床開発フェーズへ進むプロジェクト:1
 - 創薬フェーズにあるプロジェクト:6



次世代バイスペシフィック抗体技術

第一世代 バイスペシフィック抗体

共通L鎖を持つ非対称バイスペシフィックIgG抗体



ART-Ig® 技術がヘムライブラ®
創製に適用されている



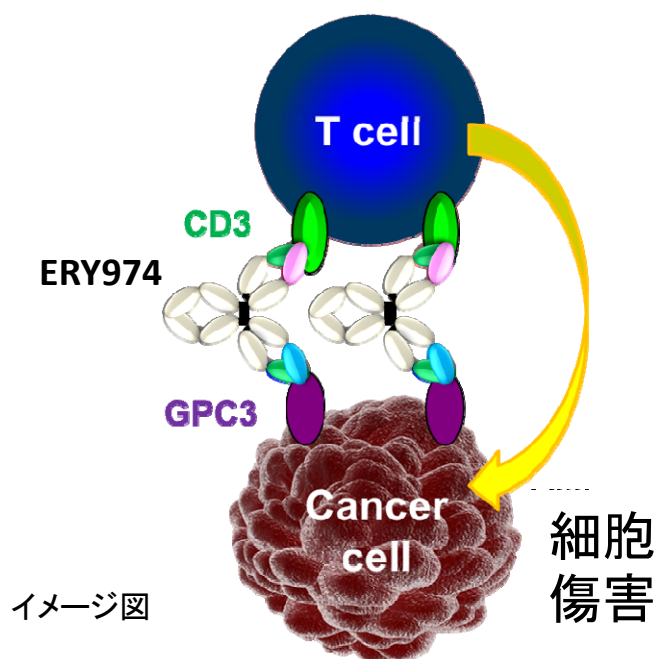
イメージ図

ERY974: T cell Redirecting AntiBody (TRAB®)

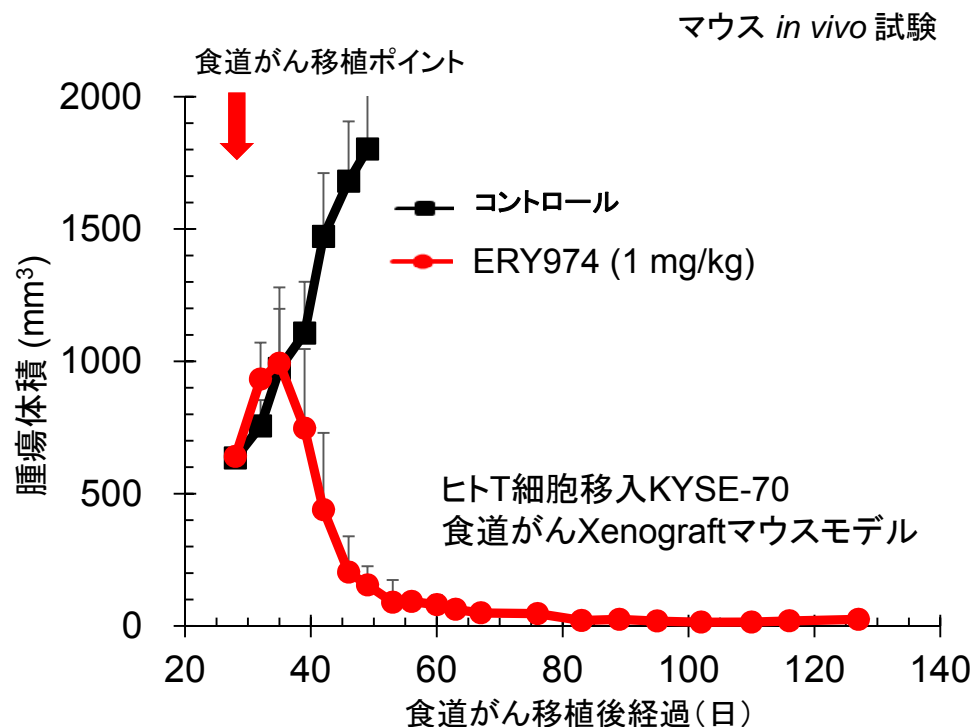
抗GPC3/CD3 バイスペシフィック抗体



- **TRAB®** は中外独自の腫瘍抗原/CD3 バイスペシフィックIgG抗体であり、Fcγレセプターに結合しないようにエンジニアリングされている
- ERY974は中外の最初のTRAB®であり第1相臨床試験で評価中



バイスペシフィック抗体の工業生産のため、**共通L鎖を有するART-Ig®**を適用している



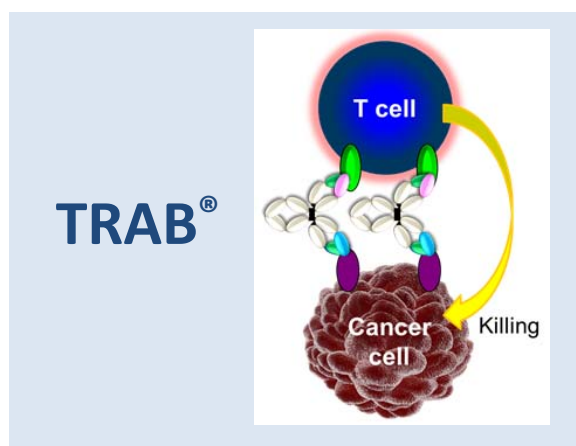
Science Trans Med, 2017, Ishiguro et al
(著者は中外製薬の社員です)

次世代バイスペシフィック抗体

■ 第二世代



NXT007
(次世代エミシズマブ)



1. 他の腫瘍抗原への適用
2. 薬効の増強
3. 安全性の改善

イメージ図

■ 第三世代

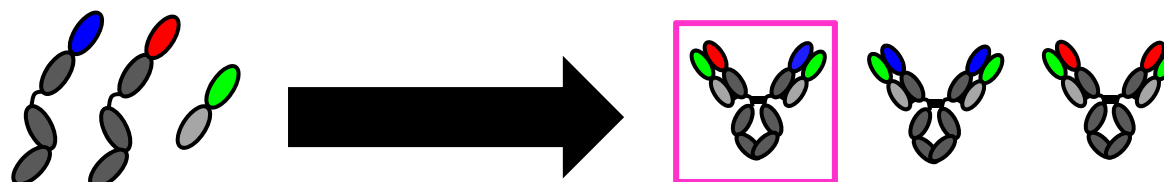
二種の異なる抗原への結合を制御することによる新規作用機序の実現(単に2種類の抗原に結合するだけではない)

第二世代 バイスペシフィック抗体

非共通L鎖を持つ非対称バイスペシフィックIgG抗体

■ 第一世代: ART-Ig[®] 共通L鎖を使用

イメージ図

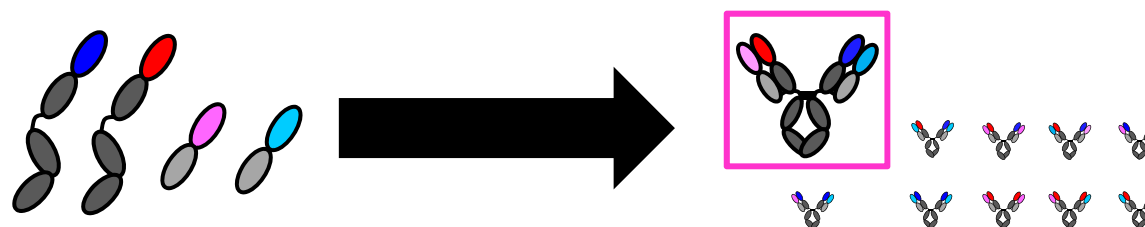


メリット: 工業スケールでの生産が容易に

デメリット: 抗体エンジニアリングに制限あり

■ 第二世代: FAST-Ig[™] 非共通L鎖(2種類のL鎖)を使用

イメージ図



二つのL鎖へそれぞれエンジニアリングすることが可能であり、より複雑な作用機序を持ったバイスペシフィック抗体の構築が可能

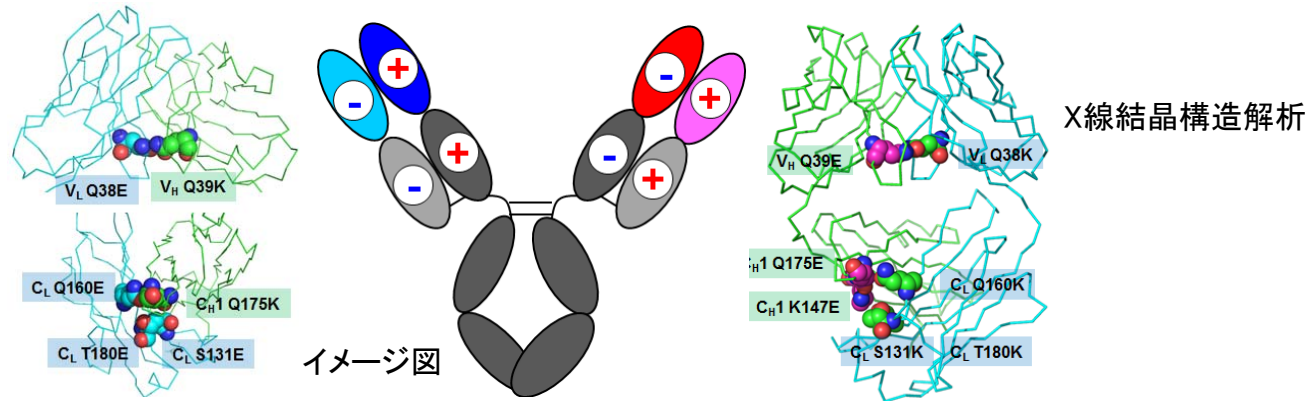
FAST-Ig™

Four-chain Assembly by electrostatic Steering Technology

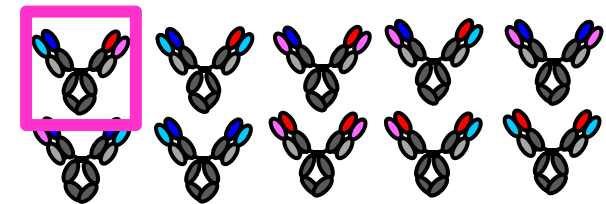
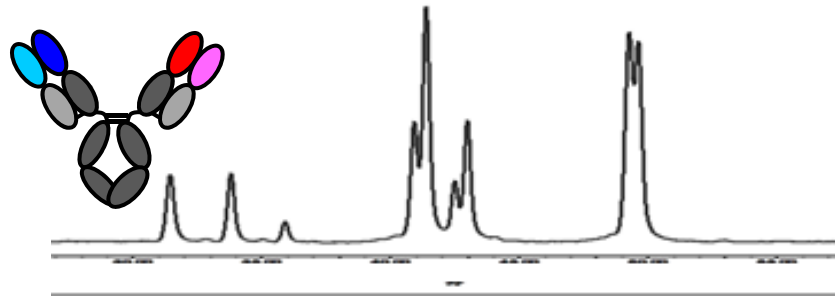


Roche ロシュグループ

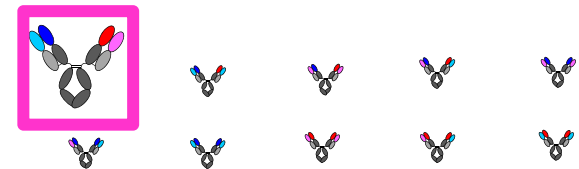
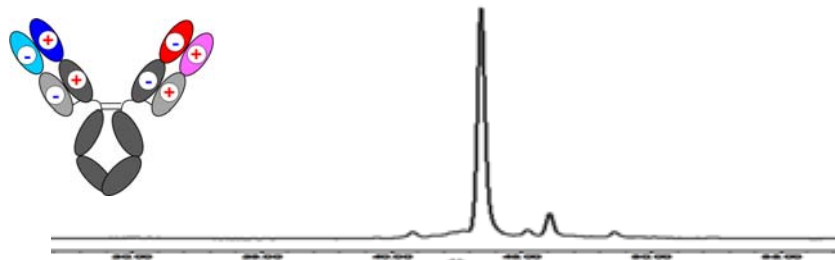
- 静電相互作用を利用し、H鎖とL鎖の目的の組み合わせの会合を促進



野生型
IgG1
(HLL)



FAST-Ig™
(HLL)



プロテインA精製サンプルのイオン交換クロマトグラフィー分析

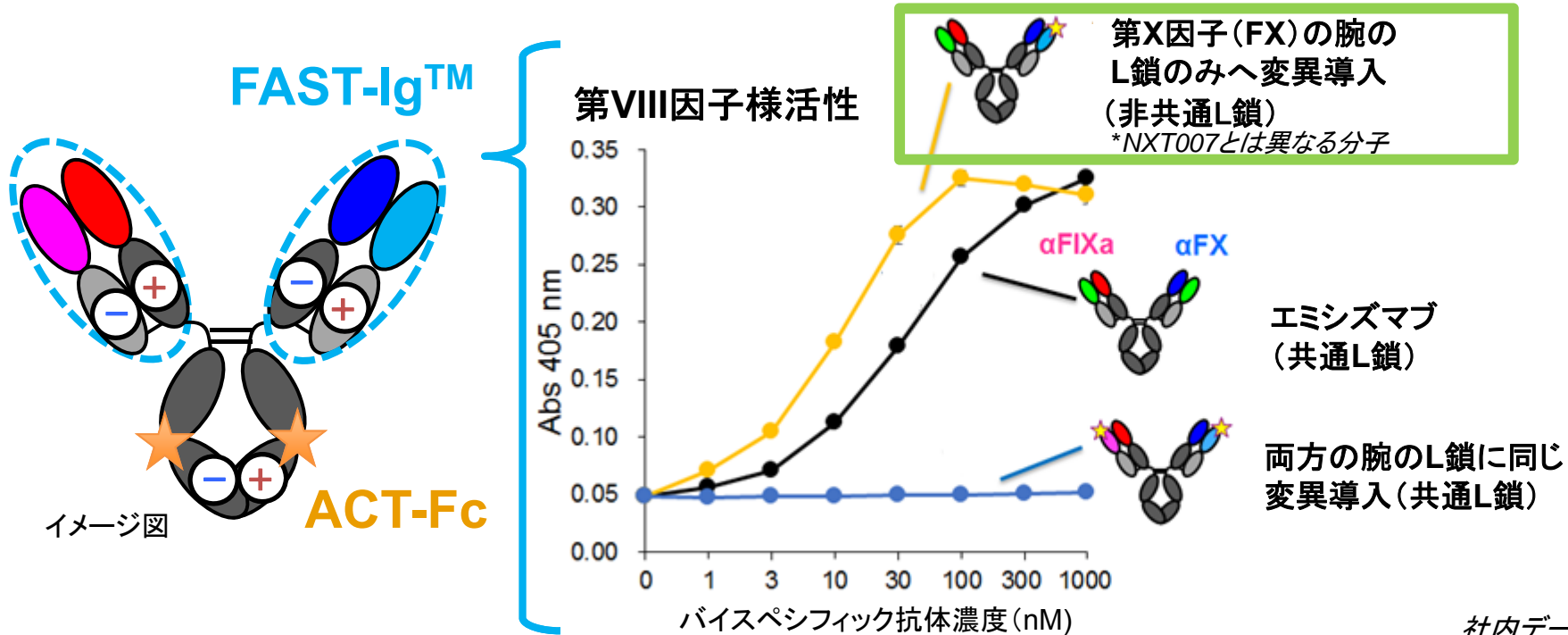
社内データ

NXT007

抗FIXa/FX バイスペシフィック抗体

非共通L鎖の特徴を活かしたエミシズマブの活性増強例

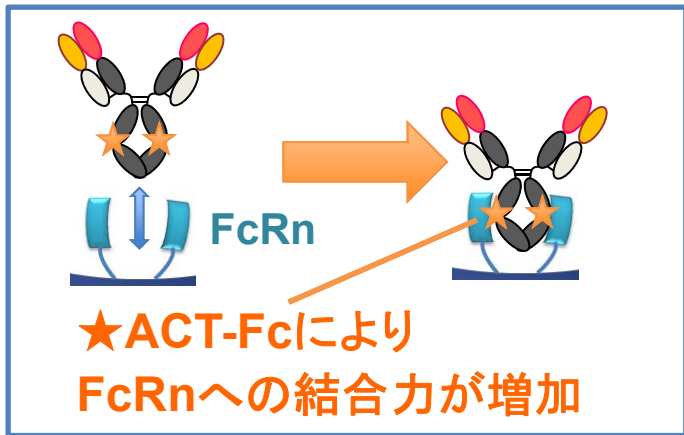
In vitro 試験



NXT007 目標製品プロフィール

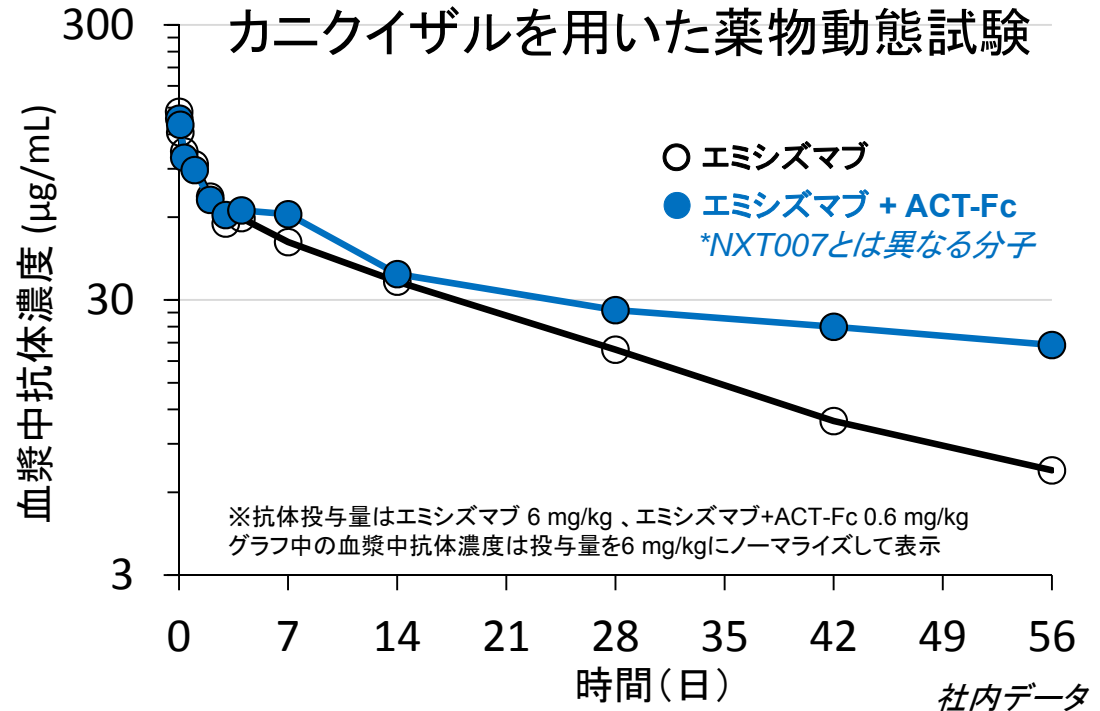
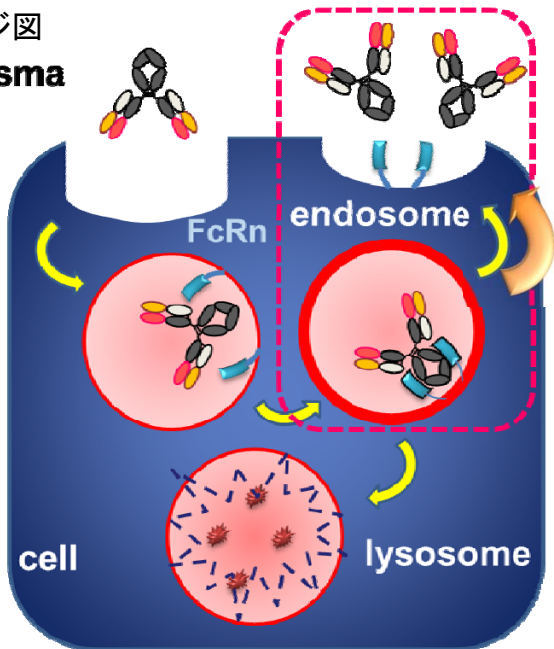
- 健康な成人・小児レベルの血液凝固能
 - ✓ FAST-Ig™により可能となったエミシズマブの可変領域のさらなる最適化
- 投与利便性の向上
 - ✓ ACT-Fc と投与デバイス等による改良

ACT-Fc: FcRnへの結合を増強する改変によりカニクイザルにおいてエミシズマブの薬物動態が向上する



イメージ図

plasma



	半減期(日)	クリアランス (mL/day/kg)
エミシズマブ	19.4	3.69
エミシズマブ + ACT-Fc	54.5	1.70

ACT-Fc技術は、crovalimab、AMY109およびGYM329にも適用

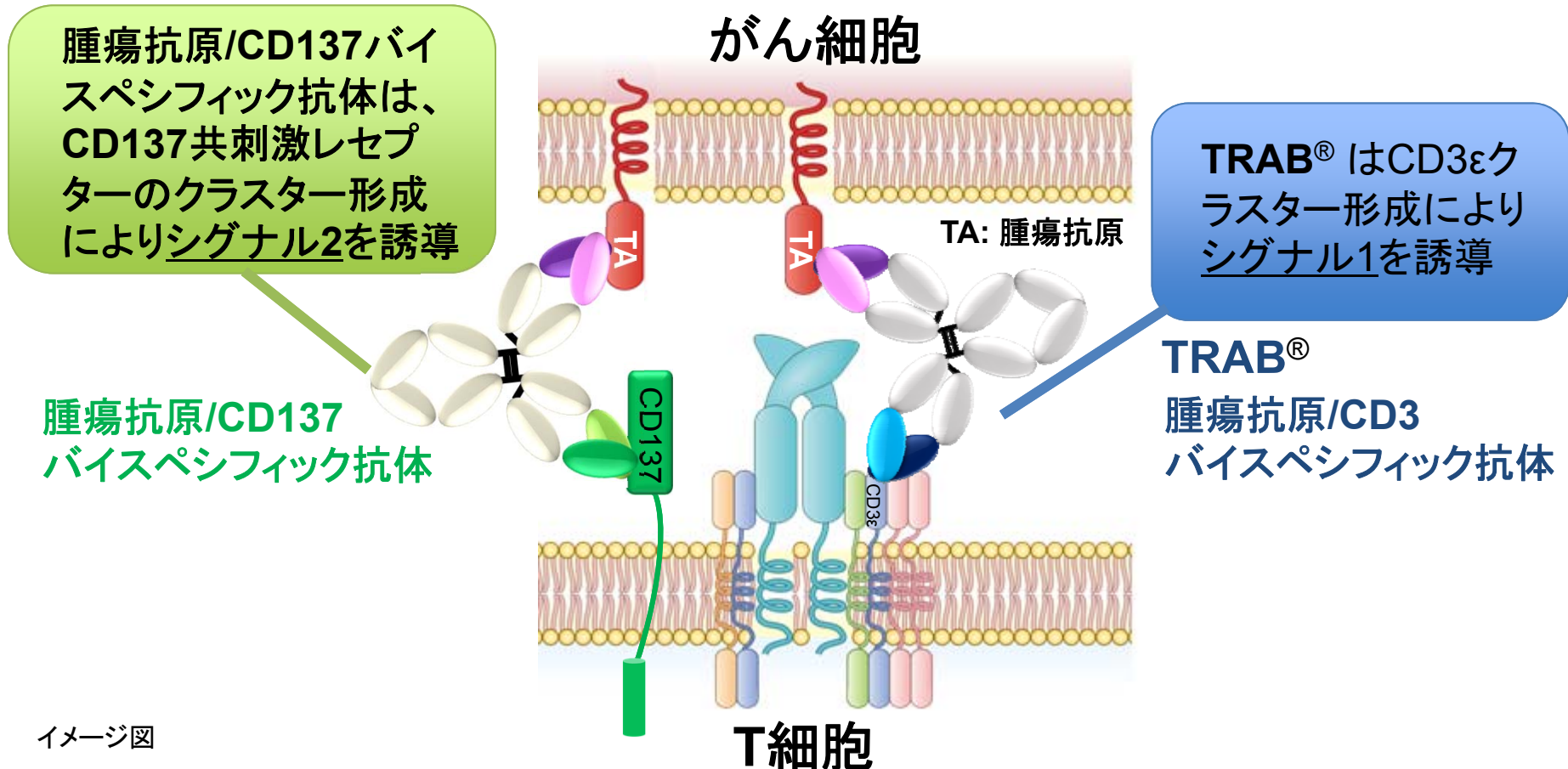
T細胞リダイレクティング抗体創薬戦略

T Cell Redirecting AntiBody (TRAB®)



1. 様々な腫瘍抗原を標的にした複数のTRAB®プロジェクトを創薬パイプラインへ
 - 新規な腫瘍抗原に対するCD3バイスペシフィック抗体
 - 非共通L鎖を可能にするFAST-Ig™ 技術により研究スピードが加速
2. TRAB® と 共刺激シグナルの組合せによる抗腫瘍効果向上を目指す
 - 腫瘍抗原/CD137バイスペシフィック抗体による共刺激シグナルの組合せ
3. スイッチ抗体™技術の適用によるTRAB®の安全性改善を目指す
 - 多くの腫瘍抗原は正常組織にも発現しており、毒性につながる
 - ATP依存的な腫瘍抗原への結合により正常組織における毒性を回避

腫瘍抗原/CD137バイスペシフィック抗体は T細胞への共刺激シグナルを誘導する



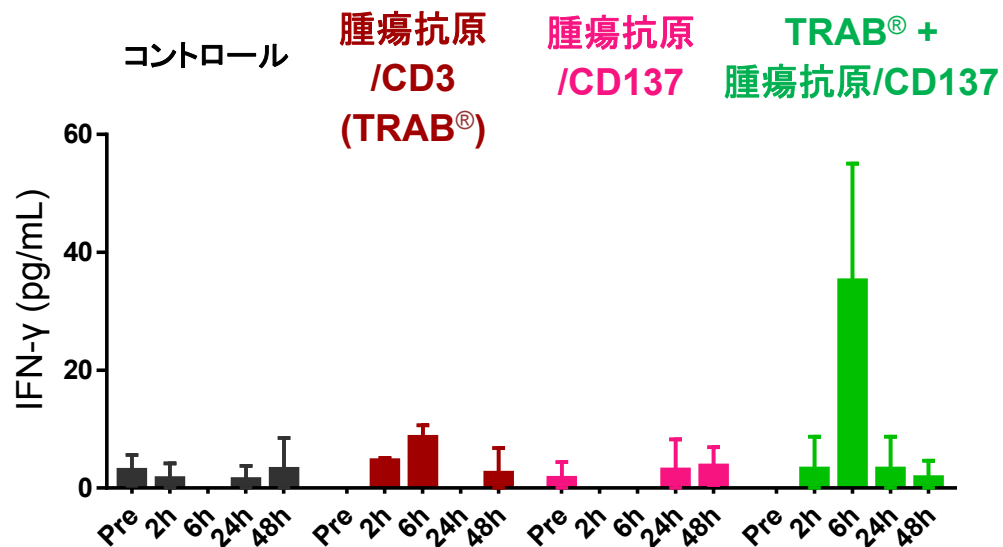
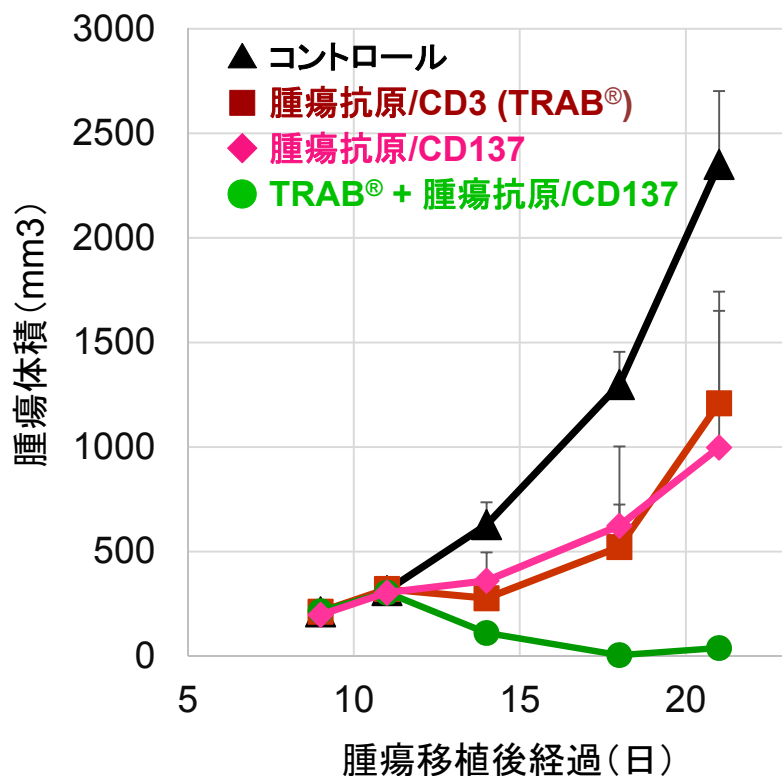
イメージ図

生体内で起こるT細胞活性化プロセスを模倣したシグナル1とシグナル2の組合せにより、T細胞の強力な活性化と長期生存が期待できる

腫瘍抗原/CD3と腫瘍抗原/CD137バイスペシフィック抗体の併用によるマウスにおける相乗的な抗腫瘍効果

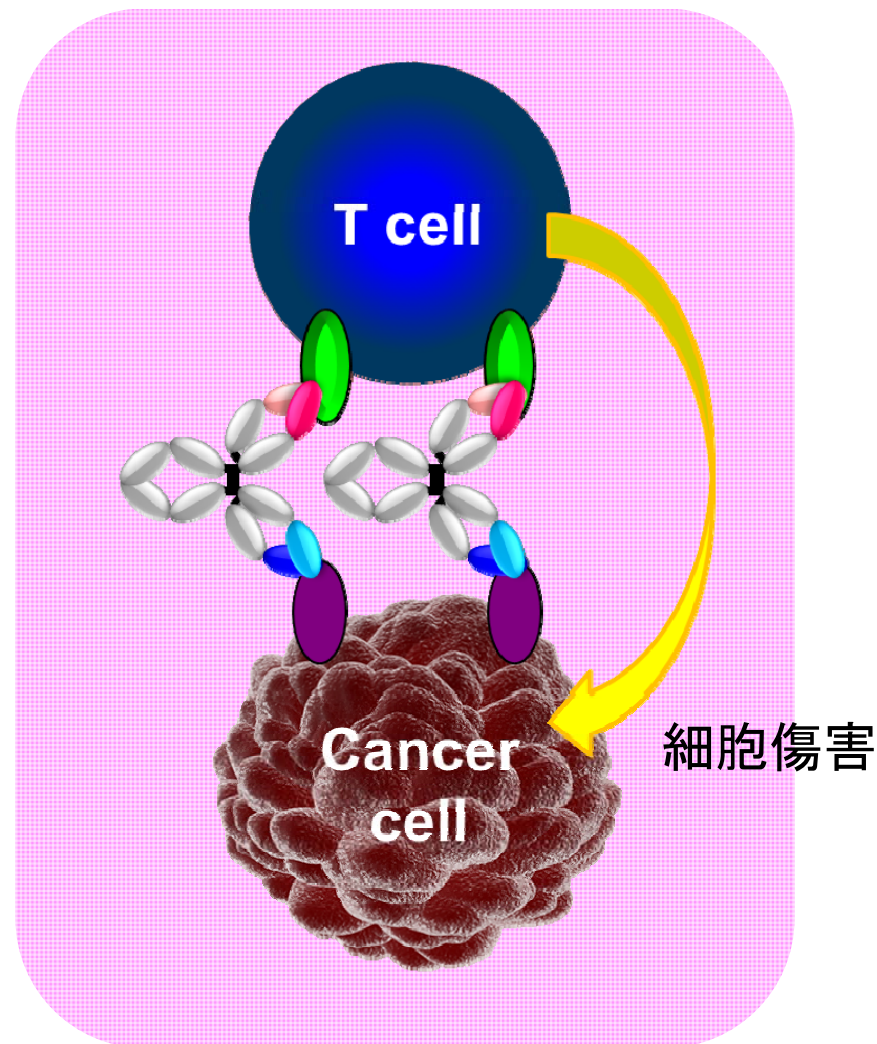
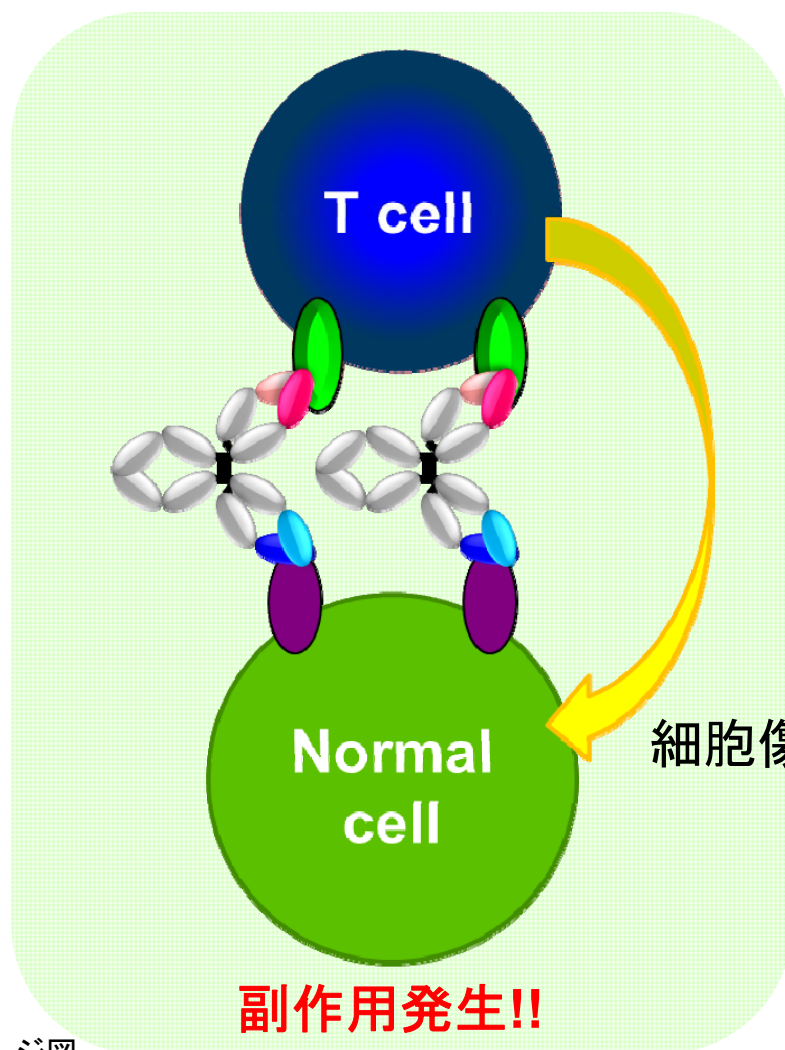


マウス *in vivo* 試験



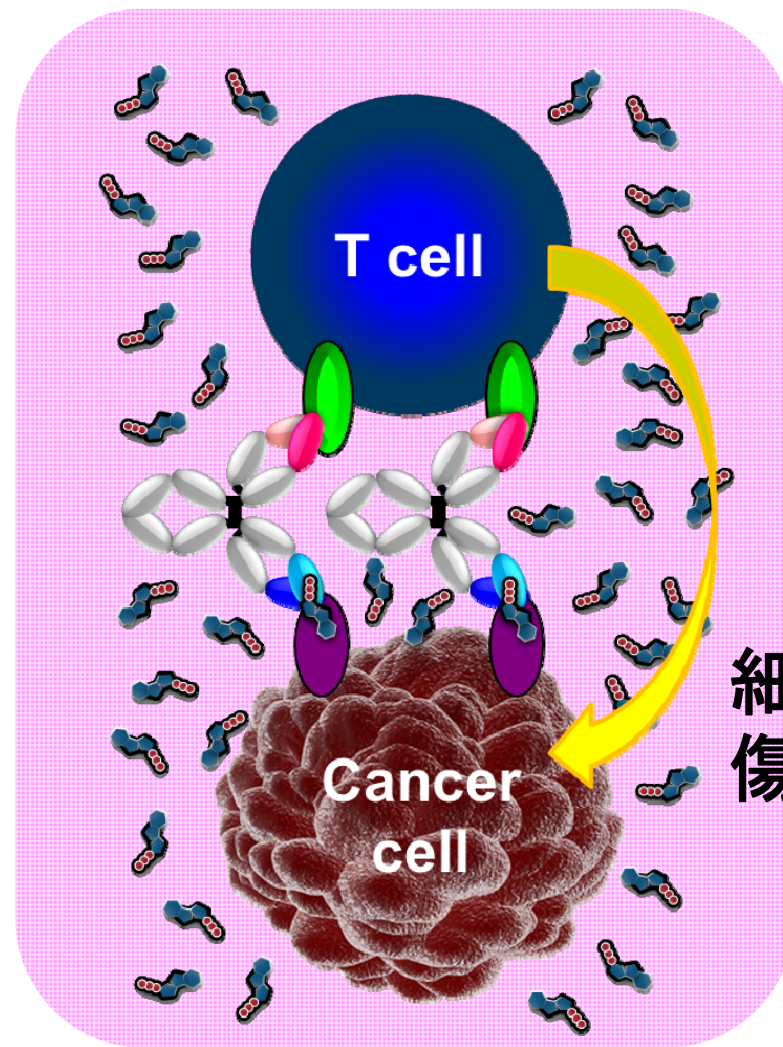
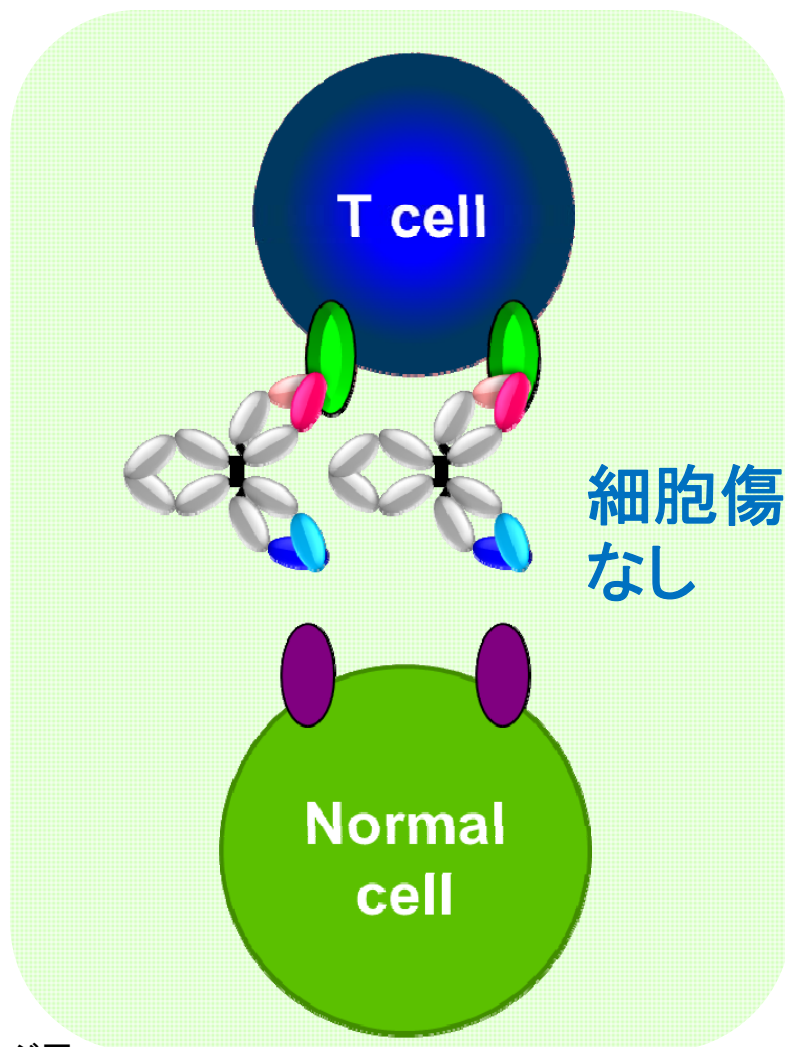
TRAB[®] 抵抗性マウス腫瘍モデルにおいて、腫瘍抗原/CD137 バイスペシフィック抗体と併用することで抗腫瘍効果とIFN γ の産生が改善した

TRAB[®]最大の課題：腫瘍抗原が発現している 正常細胞への傷害 (on target/off tumor毒性)



イメージ図

スイッチ抗体™技術はTRAB®をはじめとして 様々ながん免疫療法に適用することができる

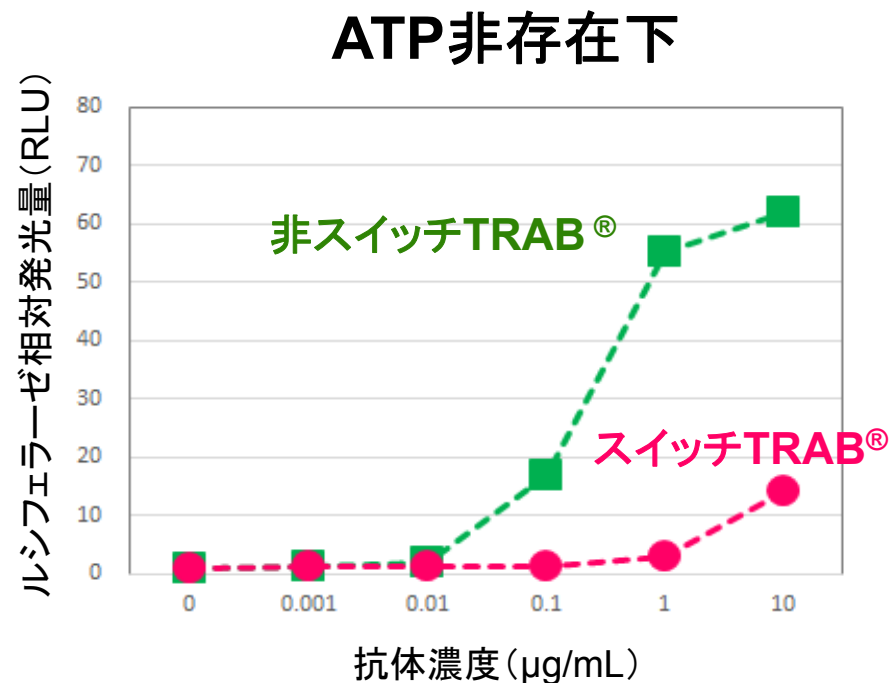
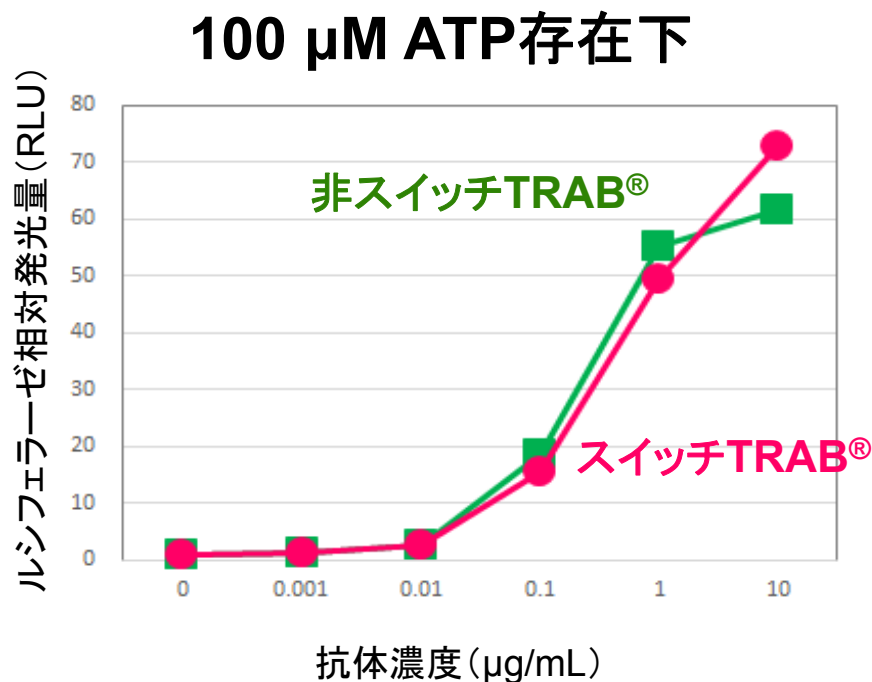


イメージ図

スイッチTRAB[®]はATP高濃度存在下でのみ T細胞を強く活性化することができる



In vitro レポーターアッセイ



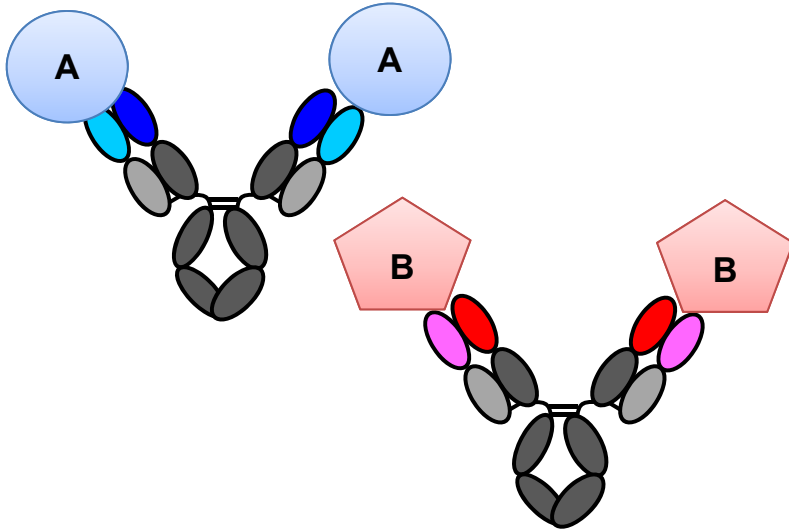
第三世代バイスペシフィック抗体

2種類の抗原に競合的に結合するFabを有する抗体

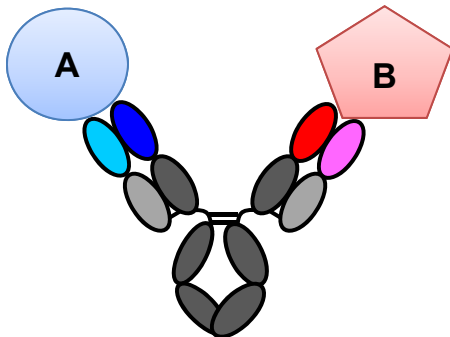


Roche ロシュグループ

従来型 IgG 抗体

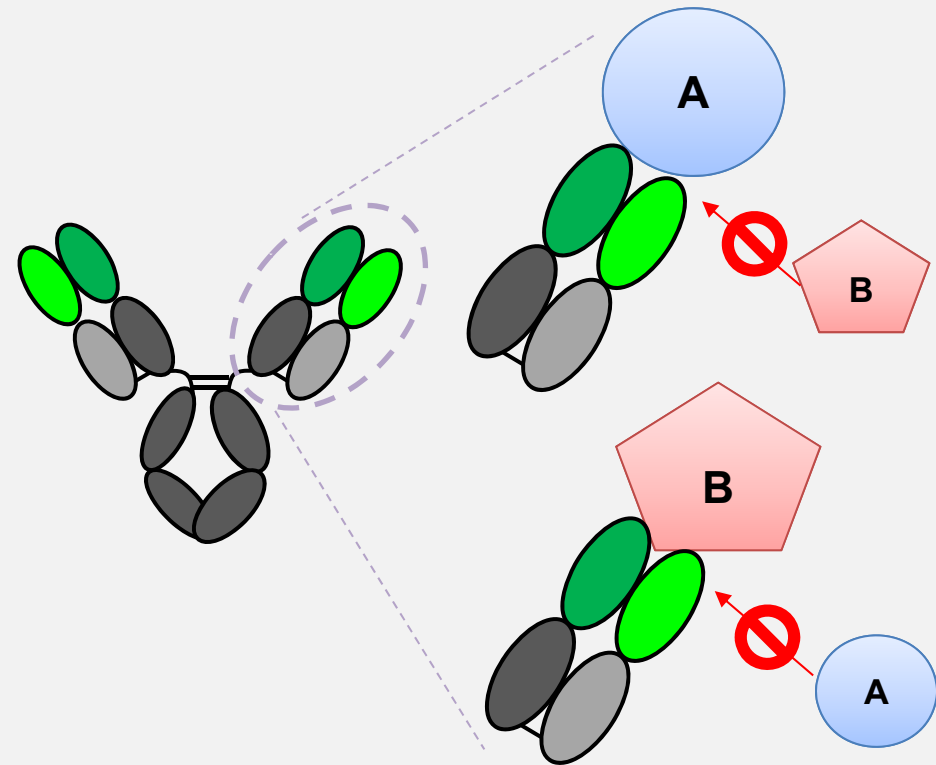


非対称バイスペシフィック IgG 抗体



イメージ図

相互に競合的に結合する
バイスペシフィック Fabを有する抗体

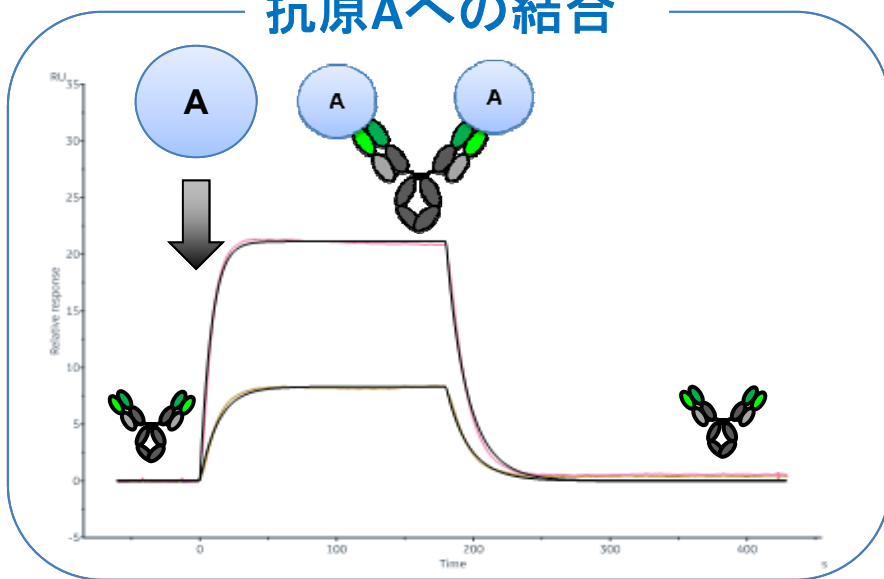


2種類の抗原への結合を制御することで
これまでにない新しい作用機序が可能に

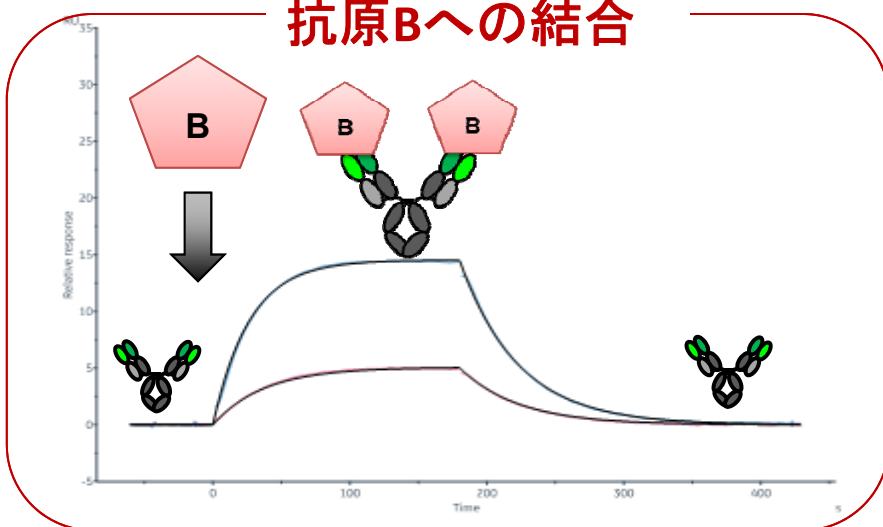
二種類の抗原に結合するが同時には結合することが出来ない新しいタイプのバイスペシフィック抗体



抗原Aへの結合

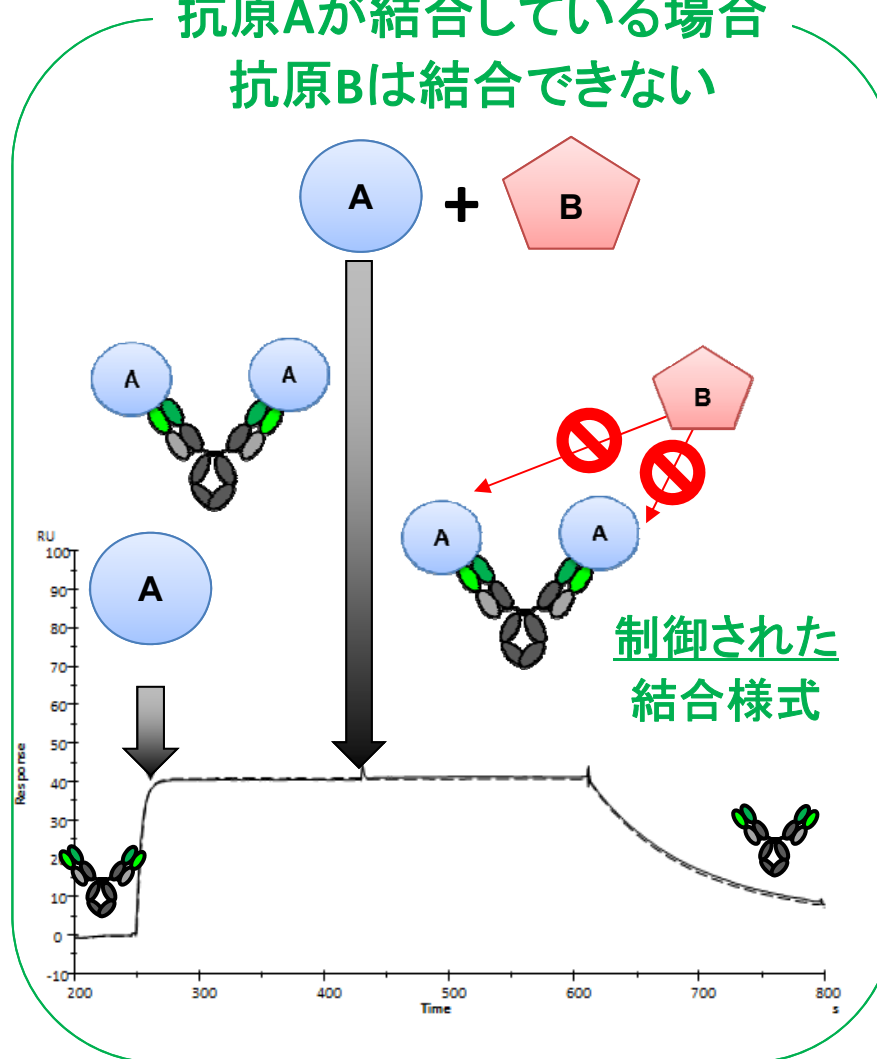


抗原Bへの結合



表面プラズモン共鳴解析

抗原Aが結合している場合
抗原Bは結合できない



次世代バイスペシフィック抗体技術 特徴まとめ



■ 第二世代バイスペシフィック抗体

FAST-Ig™技術では工業生産のための共通L鎖の制限がなく、バイスペシフィック抗体の2本のアームに対して複雑なエンジニアリングが可能

■ FAST-Ig™技術を適用したプロジェクト

- ー 臨床開発フェーズのプロジェクト:1
 - NXT007 (抗FIXa/FX バイスペシフィック抗体)
- ー 創薬フェーズにあるプロジェクト:4

■ 第三世代バイスペシフィック抗体

相互に競合的に結合するバイスペシフィックFabを用いることにより、2種類の抗原への結合を制御することで、これまでに存在しない新しい作用機序を示す抗体の創製が期待できる

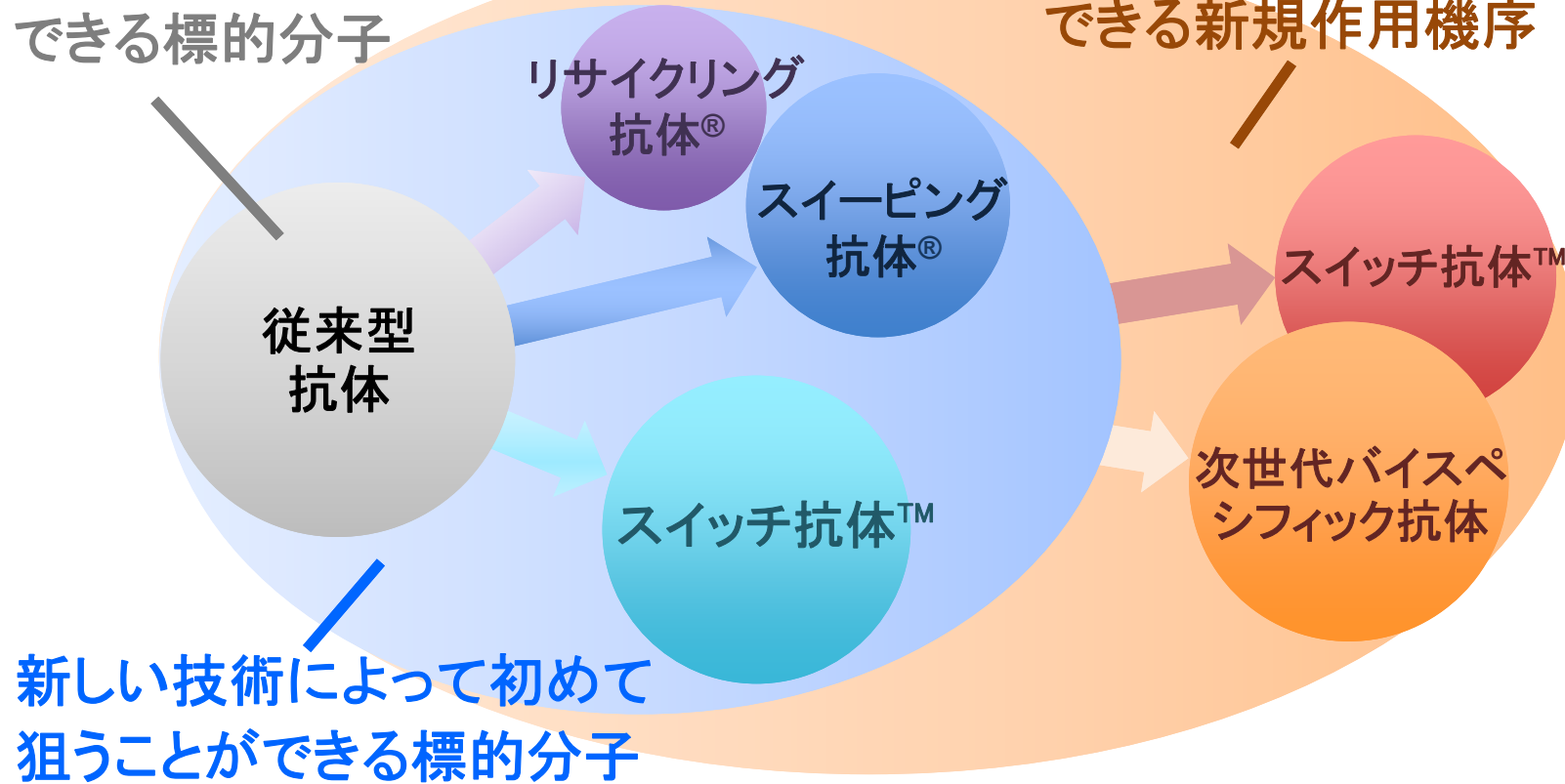
■ 相互競合的結合バイスペシフィックFabを適用したプロジェクト

- ー 創薬フェーズにあるプロジェクト:5

まとめ(1)

従来抗体で狙うことができる標的分子

新しい技術によって実現
できる新規作用機序



新しい抗体エンジニアリング技術によって、狙うことができる標的分子の範囲が拡張されるとともに、これまでにない新しい作用機序を実現することができる



Roche ロシュグループ

まとめ(2)

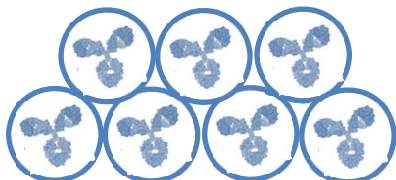
リサイクリング抗体®
スweeping抗体®
その他



- サトラリズマブ
- ネモリズマブ
- SKY59 (crovalimab)
- AMY109
- GYM329/RG6237

- SMART-Ig®
- ACT-Ig®
- SMART-Fc®
- TwoB-Ig®
- pI-Fc™
- ACT-Fc
- ΔGK™

バイスペシフィック抗体(第一、第二、第三世代)

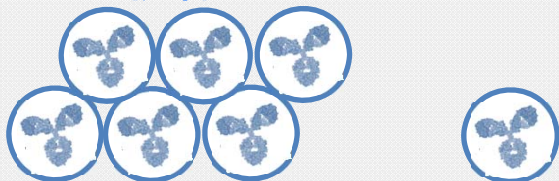


- ERY974
- NXT007



- ART-Ig®
- FAST-Ig™
- TRAB®

スイッチ抗体™



- Switch-Ig®

その他 新規技術適用抗体



その他

- XXX
- YYY
- ZZZ



第三者ライセンス向け中外製薬抗体エンジニアリング技術



Roche ロシュグループ

SMART-Ig®

リサイクリング抗体創製のための技術
標的抗原に対して、繰り返し結合できる能力を増強する事で、一般的な抗体と比較し、長時間にわたり効果を発揮するようデザインされています

ART-Ig®/FAST-Ig™

バイスペシフィック抗体の工業生産性向上技術
いずれも非対称のIgG抗体の効率的な製造・精製を可能にする技術で、生産段階における複雑なステップを簡略化し、高い生産性を可能にします。

SMART-Fc®

スリーピング抗体創製のための技術
疾患の原因となる抗原を、血中から効率よく除去する事を可能にします。

TRAB®

T細胞リダイレクティング抗体技術
腫瘍抗原依存的かつFcγ受容体非依存的にT細胞を活性化させ、腫瘍細胞を死滅させるバイスペシフィックIgG抗体創製技術です。

ACT-Ig®

抗体の血中滞留性を向上する技術
抗体の等電点や電荷特性を改変する事で、抗体クリアランスを制御します。

TwoB-Ig®

Fcγ受容体IIb選択的結合増強技術
特定の受容体への結合能を増強する技術で、自己免疫疾患に対する治療薬への応用などが期待されます。

ART-Fc®

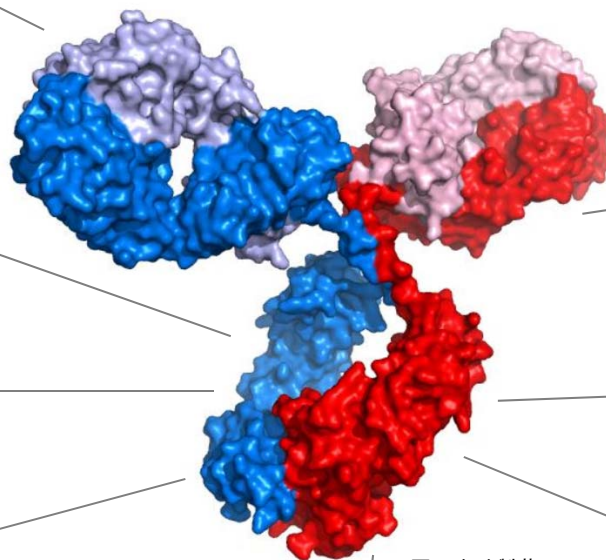
ADCC/ADCP活性増強技術
抗腫瘍抗体として、特定のFcγ受容体との結合能を改良する事で、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性や抗体依存性細胞貪食（ADCP）活性を増強することが期待されます。

pl-Fc™

等電点改変Fc領域を用いる技術
抗体におけるFc領域の等電点/電荷特性を改変することで、細胞膜表面のFcγ受容体との相互作用が促進されます。SMART-Fc®/TwoB-Ig®と併用すると、それら技術の効果をさらに高めます。

ΔGK™

製造工程の品質管理の複雑性を低減する技術
抗体重鎖のC末端にあるアミノ酸配列（グリニンとリジン）を除去します。IgG抗体の不均一性を低減でき、様々なIgG抗体に広く適応可能な技術です。



図：中外製薬

お問い合わせ先：広報IR部

報道関係者の皆様：
メディアリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0881

e-mail : pr@chugai-pharm.co.jp

担当：清水、荒木、三義、山田、横山

投資家の皆様：
インベスターリレーションズグループ

Tel : 03-3273-0554

e-mail : ir@chugai-pharm.co.jp

担当：笹井、櫻井、島村、吉村