

# FOCUS 1

## 抗体エンジニアリング技術の進化



\*1 抗体依存性細胞傷害 (Antibody-dependent cellular cytotoxicity)  
 \*2 抗体依存性細胞貪食 (Antibody-dependent cellular phagocytosis)

### 中外製薬における抗体エンジニアリング技術の位置づけ

中外製薬の創薬研究において、創薬モダリティ (治療手段の分類) は、従来、強み・実績を持つ低分子や抗体と、新たな技術確立に注力している中分子の3つがあります。この中で、抗体医薬品では、多くの革新的医薬品の創製や独自技術の開発などにより、中外製薬の創薬力の高さを示してきましたが、現在、さらなる進化を遂げています。

抗体医薬品の革新に向けては、抗体エンジニアリングなどの「技術」と「バイオロジー」「プラットフォーム」それぞれの進化が必要になります。「バイオロジー」とは、病態についての深い理解や標的分子・作用機序の解明などを指し、「プラットフォーム」とは、体系的に整備された研究基盤を指します。特に、中外製薬が保有する候補抗体分子取得のためのハイスループットシステムや、数年前と比較して10倍以上のスピードで候補抗体分子最適化を実現する「COSMO\*1」、免疫原性低減プラットフォーム\*2などは明確な競合優位性を有しています。これらの基盤があることで、独自技術を活かした創薬アイデアの実現・評価を迅速かつ効率的に行うことが可能となっています。

抗体エンジニアリング技術は、1990年にヒト化抗体の創製に取り組んで以降、着実に変化・進展してきています。これまでが薬理活性や薬物動態などを改良するもの

であったのに対し、近年の取り組みは、独自の作用機序や細胞特異性を持つような、創薬アプローチ自体を大きく変化させるものであり、抗体医薬品による新たな医療の可能性を広げています。

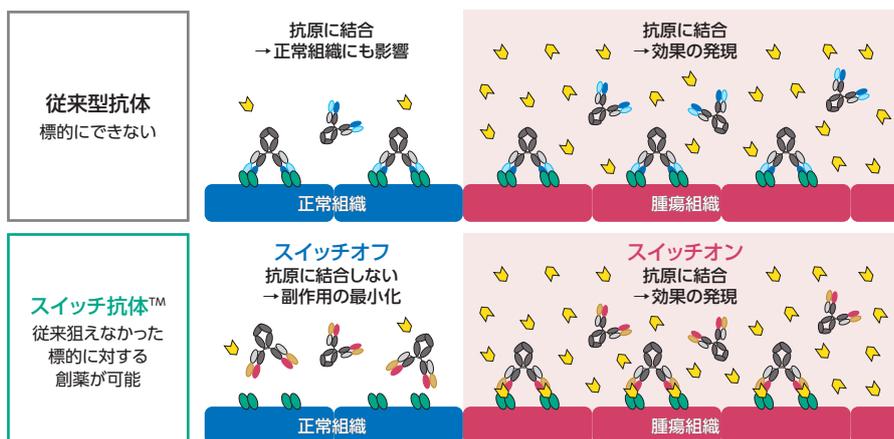
\*1 多面的にタンパク質分子を最適化するための手法 (COMprehensive Substitution for Multidimensional Optimization)  
 \*2 抗体を含むタンパク質の免疫原性を評価し、臨床における抗薬物抗体産生のリスクを最小化するための研究基盤技術

### 新規抗体エンジニアリング技術の適用

#### ①創薬範囲拡張の実現

中外製薬の新規抗体エンジニアリング技術によって、今後期待できる創薬には、2つの方向性があります。一つは、これまでのリサイクリング抗体やバイスペシフィック抗体などでは狙えなかった、新たな標的分子

#### スイッチ抗体™



▽: スイッチ分子。腫瘍組織で高濃度に存在する

#### 新規抗体エンジニアリング技術を活用したプロジェクト

創薬	前臨床	臨床	上市
リサイクリング抗体® スリーピング抗体® その他	2	1	・サトラリズマブ ・SKY59 (crovalimab) ・AMY109 ・GYM329/RG6237
バイスペシフィック抗体 (第一～第三代)	7		・ERY974 ・NXT007
スイッチ抗体™	6	1	・「ヘムライブラ」
その他新規技術適用抗体	2	1	

へのアプローチを可能とすることです。

リサイクリング抗体技術をさらに進化させた、血漿中の抗原を除去するスリーピング抗体技術も進化を遂げており、FcγRIIbという受容体への結合を選択的に増強するTwoB-Igなどとの組み合わせにより、自社創製品のGYM329が2018年に臨床入りを果たしています。

2019年に新たに公表した技術として、特筆すべきはスイッチ抗体技術(小分子依存的抗原結合)です。従来、標的分子に結合することで毒性が高まってしまう「オンターゲット毒性」は、抗体医薬品の残された課題の一つであり、多くの製薬企業によるプロジェクトで重篤な毒性発現を認め、一部は開発中止となっています。スイッチ抗体技術は、このオンターゲット毒性を解決に導く技術で、腫瘍組織で細胞外濃度が高くなるATPという低分子(スイッチ分子)に着目し、正常組織(細胞外ATP低濃度)では抗原に結合せず(スイッチオフ)、腫瘍細胞微小環境下(細胞外ATP高濃度)でのみ標的抗原に結合(スイッチオン)するようにデザインされています。これにより、これまで毒性が高まることで狙えなかった標的分子を創薬ターゲットにすることができ、その創薬範囲は格段に広がります。現在、当該技術を用いた創薬プロジェクトも進んでおり、1プロジェクトは2020年中に臨床入りを目指すほか、6つが創薬フェーズにあります。

### 抗体エンジニアリング技術の適用イメージ

従来抗体で狙うことができる標的分子

- ・従来型抗体による創薬

新しい技術によって初めて狙うことができる標的分子

- ・リサイクリング抗体<sup>®</sup>による創薬
- ・スリーピング抗体<sup>®</sup>による創薬
- ・スイッチ抗体<sup>™</sup>による創薬

新しい技術によって実現できる新規作用機序

- ・次世代バispesific抗体による創薬
- ・次世代バispesific抗体とスイッチ抗体<sup>™</sup>を組み合わせた創薬

## ②新たな作用機序創出の実現

新規抗体エンジニアリング技術によって実現していきたい、もう一つの方向性が、これまでにない作用機序の創出です。次世代バispesific抗体技術やスイッチ抗体技術などを組み合わせることで、さらに新しい創薬の可能性が広がり、治癒や完全疾患コントロールを目指すことが期待されます。

「ヘムライブラ」に適用された第一世代のバispesific抗体技術は共通の軽鎖を持つものですが、異なる軽鎖を使用する第二世代技術は、より多様な抗体デザインができ、第三世代技術は2種類の抗原に単に結合するだけでなく、2種類の抗原の結合様式の制御が可能となります。そして、スイッチ抗体技術は、上述したATPに限らず、特定の環境下で濃度に変化する低分子をスイッチとすることで、がんだけでなく幅広い疾患がターゲットとなり、画期的な創薬アイデアを具現化することができるようになります。

こうした創薬アプローチが実現できるようになると、ますますアイデアの着想が重要になってきます。中外製薬では、さらなる技術進化とともに、バイオロジー研究への注力やTACTICSなどを通じた新規アイデア創出の加速に取り組んでいますが、これは今後、より一層の可能性が広がる抗体創製技術を最大限に活かすためにも不可欠なことと考えています。

☒ [2019/12/9 抗体技術説明会]  
[https://www.chugai-pharm.co.jp/ir/reports\\_downloads/presentations.html#sec\\_94](https://www.chugai-pharm.co.jp/ir/reports_downloads/presentations.html#sec_94)

## 研究員が語る 抗体エンジニアリング技術 進化の背景と可能性

どのような優れた技術も、長く競合優位性を保てるものではありません。技術は進化し続けなければならず、そのためには、蓄積された技術・ノウハウの活用・連鎖が重要です。例えば、スイッチ抗体技術は、リサイクリング抗体技術(pH依存的抗原結合)を独自で開発してきた経験があったからこそ実現しています。

また、こうしたイノベーションは、多くの困難を乗り越えなければ生み出せませんが、それを可能にするのは患者さんへの想いです。「ヘムライブラ」の創製においても、「これは血友病の方やご家族にとって本当に価値の高いものになる」「絶対に届けなくてはならない」という強い想いこそが創薬研究の原動力でした。「ヘムライブラ」を使用された方からお手紙をいただいたとき、研究当時の想いが実現したことを改めて認識し、本当にうれしく思いました。

私たちの創薬の目的は、患者さんと社会に真に価値の高い医療を提供することです。新たな抗体エンジニアリング技術は、これまで治療薬がなかった疾患に対する創薬も期待できるうえ、まだ誰も知らないバイオロジーの発見や治療方法の革新につながる可能性もあります。革新的な医薬品の創製のみならず、技術力と生命科学の進歩をも通じて、患者さんや社会に貢献し、ヘルスケア産業のトップイノベーターを目指していきたいと思えます。

### 三瓶 全次郎

バイオ医薬研究部  
バイオ医薬3グループマネジャー

