

シンポジウム | イノベーション共創プログラム (CIP) : バイオ医薬品の最前線を支えるスマートケミストリー

📅 2024年3月18日(月) 9:00 ~ 11:40 📍 A1433(14号館 [3階] 1433)

[A1433-1am] バイオ医薬品の最前線を支えるスマートケミストリー

座長、シンポジウム関係者：菅崎 敦司、田中 賢

低分子医薬品では満たされなかったニーズを満たす新時代の医薬品として期待され、抗体医薬や核酸医薬そして細胞などのバイオ医薬品の新薬上市が近年急増している。本セッションでは、これらバイオ医薬品の開発・生産を支える先端材料や技術に関する化学とバイオ医薬品の安全性評価や社会実装に関して議論します。

聴講後の[アンケート](#)へのご協力をお願いいたします。

9:00 ~ 9:05

開会挨拶

🎤 日本語 🎤 依頼講演

9:05 ~ 9:40

[A1433-1am-01]

フォールディングとアンフォールディングの自在操作の実現

○奥村 正樹¹ (1. 東北大学)

🎤 日本語 🎤 依頼講演

9:40 ~ 10:15

[A1433-1am-02]

中外製薬における抗体技術

○倉持 太一¹ (1. 中外製薬株式会社)

10:15 ~ 10:25

[1A143301-03-4add]

インキュベーションタイム

🎤 日本語 🎤 基調講演

10:25 ~ 11:20

[A1433-1am-03]

バイオ医薬品のレギュラトリーサイエンス ～化学修飾の有用性と課題

○石井 明子¹、青山 道彦¹、柴田 寛子¹ (1. 国立医薬品食品衛生研究所)

11:20 ~ 11:40

[1A143301-03-6add]

インキュベーションタイム

フォールディングとアンフォールディングの自在操作の実現
Recent Advances in Operating Protein Folding

(東北大学際研¹⁾) ○奥村 正樹¹

Understanding the dynamic assembly of protein disulfide isomerase enzymes during their catalytic reaction (¹*Frontier Research Institute for Interdisciplinary Sciences, Tohoku University*)○Masaki Okumura¹

ヒト小胞体内は、ジスルフィド結合の形成を伴った立体構造形成を触媒する 20 種類以上もの酵素群 PDI family が存在し、抗体等が品質管理される。本発表では、PDI family 酵素群の生物学的理解に立脚しデザインし化合物が酵素と匹敵する機能について紹介し、バイオ医薬品の品質を支えるスマートケミストリーの今後について議論したい。

In the human endoplasmic reticulum, there are more than 20 types of enzymes, the Protein Disulfide Isomerase (PDI) family, which catalyze the disulfide-coupled protein folding. Therefore, PDI family control the quality of a large number of proteins such as IgG and insulin. In this presentation, I would like to introduce the de novo designed compounds based on biological understanding of the PDI family enzymes, and discuss the future of smart chemistry that supports the quality of biopharmaceuticals.

1) A unique leucine-valine adhesive motif supports structure and function of protein disulfide isomerase P5 via dimerization. M. Okumura, S. Kanemura, M. Matsusaki, M. Kinoshita, T. Saio, D. Ito, C. Hirayama, H. Kumeta, M. Watabe, Y. Amagai, Y.H. Lee, S. Akiyama, K. Inaba K, *Structure*. **2021**, 29, 1357.

2) Dynamic assembly of protein disulfide isomerase in catalysis of oxidative folding. M. Okumura, K. Noi, S. Kanemura, M. Kinoshita, T. Saio, Y. Inoue, T. Hikima, S. Akiyama, T. Ogura, K. Inaba K, *Nat Chem Biol*. **2019**, 15, 499.

3) Semi-enzymatic acceleration of oxidative protein folding by N-methylated heteroaromatic thiols. S. Okada, Y. Matsumoto, R. Takahashi, K. Arai, S. Kanemura, M. Okumura, T Muraoka, *Chem. Sci*. **2023**, 14, 7630.

中外製薬における抗体技術

(中外製薬株式会社) 倉持太一

Antibody Engineering in Chugai (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.) Taichi Kuramochi

Chugai Pharmaceutical has established a competitive edge in the growing antibody drug market by developing innovative antibody technologies. Recycling antibody[®], which dissociates from antigens under acidic conditions, and Sweeping antibody[®], which reduces antigen concentrations by enhancing the uptake of antibody-antigen complexes, in the blood improves patient convenience by enabling intravenous (iv) to subcutaneous injection (sc). Switch antibody[™] binds to antigens only in ATP's presence, potentially minimizing side effects. We have also developed bispecific antibodies like Hemlibra and TRAB[™], which offer unique mechanisms of action by binding to more than one antigen. The Dual-Ig[®] technology, capable of binding to two different antigens, is being used to develop a next-generation TRAB[™] for enhanced antitumor efficacy. Chugai has also created an antibody that binds various peptides associated with Celiac disease. In this presentation, in addition to an overview of these antibody technologies, examples of the application of these antibody technologies in projects will be presented.

Keywords : Antibody; Engineering

中外製薬は、革新的な抗体技術を開発することで、急成長している抗体医薬品市場における競争優位を確立してきた。酸性条件下で抗原から解離するリサイクリング抗体[®]や、抗体-抗原複合体の取り込みを強化して血中の抗原濃度を減少させるスイーピング抗体[®]は、静脈内注射から皮下注射への投与経路の変更を可能にし、患者の利便性を向上させている。スイッチ抗体[™]は ATP の存在下でのみ抗原に結合し、副作用を最小限に抑える可能性がある。また、Hemlibra や TRAB[™]などの二重特異性抗体は、一つ以上の抗原に結合することで独自の作用機序を実現した。1つの抗原結合ドメインが2つの異なる抗原に結合する能力を持つ Dual-Ig[®]技術は、抗腫瘍効果を強化する次世代の TRAB[™]の開発に利用されている。さらに、セリアック病に関連する様々なペプチドに結合するユニークな機能を持つ抗体の作製に成功した。本プレゼンテーションでは、これらの抗体技術の概要に加えて、プロジェクトでのこれらの抗体技術の応用例も紹介する。

バイオ医薬品のレギュラトリーサイエンス ～化学修飾の有用性と課題

(国立衛研¹) ○石井 明子¹・青山 道彦¹・柴田 寛子¹

Regulatory science for biopharmaceuticals -Usefulness and issues of chemical modification- (¹*National Institute of Health Sciences*) ○Akiko Ishii-Watabe¹, Michihiko Aoyama¹, Hiroko Shibata¹

As suggested by the fact that many products have been developed and approved to date, biopharmaceuticals often have excellent pharmacokinetics as drugs in addition to high target specificity because the active ingredients are high molecular weight recombinant proteins. However, there are also products with chemical modification intending to improve their efficacy and safety. Typical examples are modification with acyl chains or PEG to improve pharmacokinetics, and modification of cytotoxic drugs to enhance antitumor effects. The development of biopharmaceuticals, which are complex and generally unstable molecules, requires advanced technology, and one of the challenges in ensuring quality is the evaluation and control of protein aggregates. This is also applicable to chemically modified products, which require appropriate evaluation of aggregates in addition to the selection of more stable molecules and formulations during the development. This presentation will outline the regulatory science approach to ensure the quality and safety of biopharmaceuticals and introduce recent research results on methods for evaluating aggregates and the off-target cytotoxicity of antibody-drug conjugates, which are representative examples of chemically modified biopharmaceuticals.

Keywords : Biopharmaceuticals, Chemical modification, Regulatory science, Antibody-drug conjugate, Protein aggregates

これまで多くの製品が開発・承認されている実績からも類推されたとおり、バイオ医薬品は有効成分が高分子量の組換えタンパク質であるため、標的特異性が高いことに加え、医薬品としての体内動態にも優れている場合が多い。しかし、化学修飾により有効性・安全性の向上が図られている製品もあり、体内動態の改良を目的としたアシル鎖や PEG による修飾、抗腫瘍効果の増強を目的とした細胞傷害性薬物の修飾が代表例である。複雑かつ一般に不安定な分子であるバイオ医薬品の開発には高度な技術が必要となり、品質確保における課題の一つに、タンパク質凝集体の評価・管理が挙げられる。この点は化学修飾された製品においても同様であり、開発過程でより安定な分子や処方を選択することに加え、凝集体の適切な評価と管理戦略の構築が必要である。本講演では、バイオ医薬品の品質安全性確保に関する規制科学的な考え方を概説すると共に、バイオ医薬品に含まれるタンパク質凝集体の評価法、並びに、化学修飾されたバイオ医薬品の代表例である抗体薬物複合体の非標的細胞傷害性等に関する研究成果を紹介する。