

抗体医薬品の種類に依存しない血中濃度 モニタリング技術の開発 (質量分析を用いた血液濃度測定技術)

株式会社島津製作所 ライフサイエンス研究所
産学連携研究室 嶋田 崇史

2013年12月18日

抗体医薬品の血中濃度自動測定システム開発を目的とした、 抗体可変領域の限定分解法を考案

● 抗体医薬品の動向

- 上市されている抗体医薬40種、臨床開発品目300種、前臨床1,000種程度
- 研究開発段階、後発抗体医薬を含むと5,000種以上
- 品目別割合：抗がん剤50%、自己免疫疾患15%

● 抗体の多様性に依存しない分析手法の開発が必須

- 構造同定と定量の同時測定が可能な質量分析を用いた分析手法
- 抗体分子の“構造類似性”と“アミノ酸配列特異性”を利用した分析法

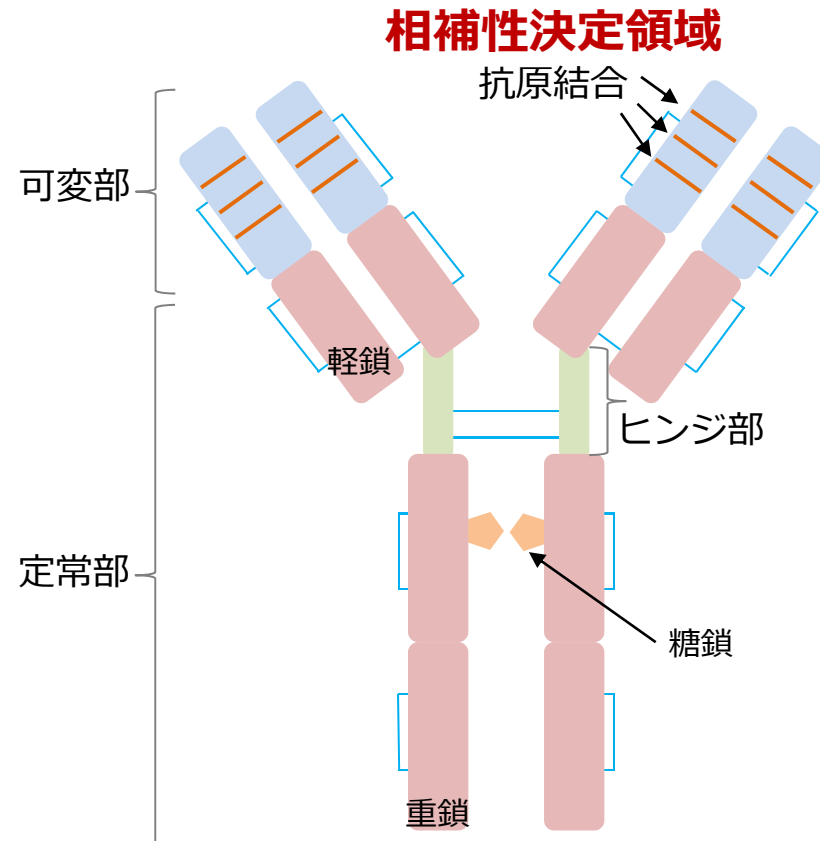
● 抗体医薬品の正確な血中濃度モニタリング(Therapeutic Drug Monitoring: TDM)の必要性

- 早期の毒性、薬効評価による医薬品開発の効率化
- TDM情報を用いた個別化医療への適用を加速

抗体医薬品の血中濃度自動測定システム開発を目的とした、 抗体可変領域の限定分解法を考案

● 抗体医薬品の基本構造

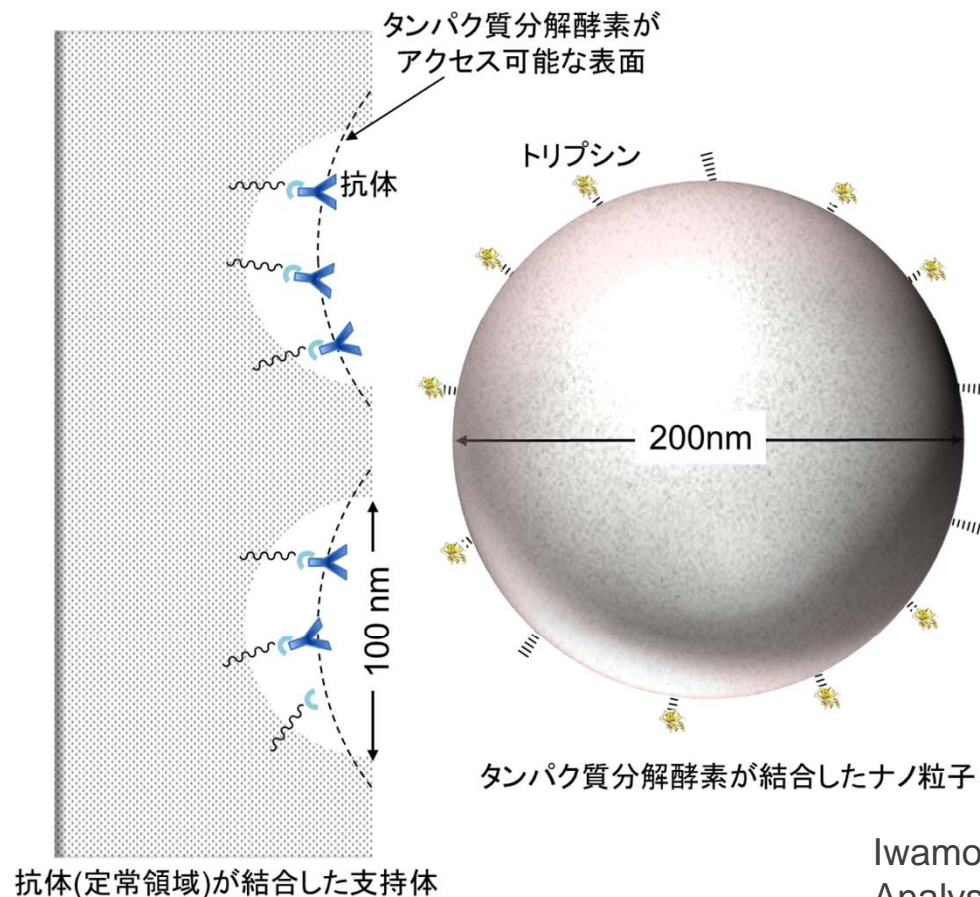
- 分子量150 kDaの巨大分子で、重鎖、軽鎖2本ずつから成る
- 相補性決定領域(Complementarity-Determining Region: CDR)が抗体の多様性を規定する



抗体医薬品の血中濃度自動測定システム開発を目的とした、 抗体可変領域の限定分解法を考案

● タンパク質分解酵素の抗体への接触を立体的に制限

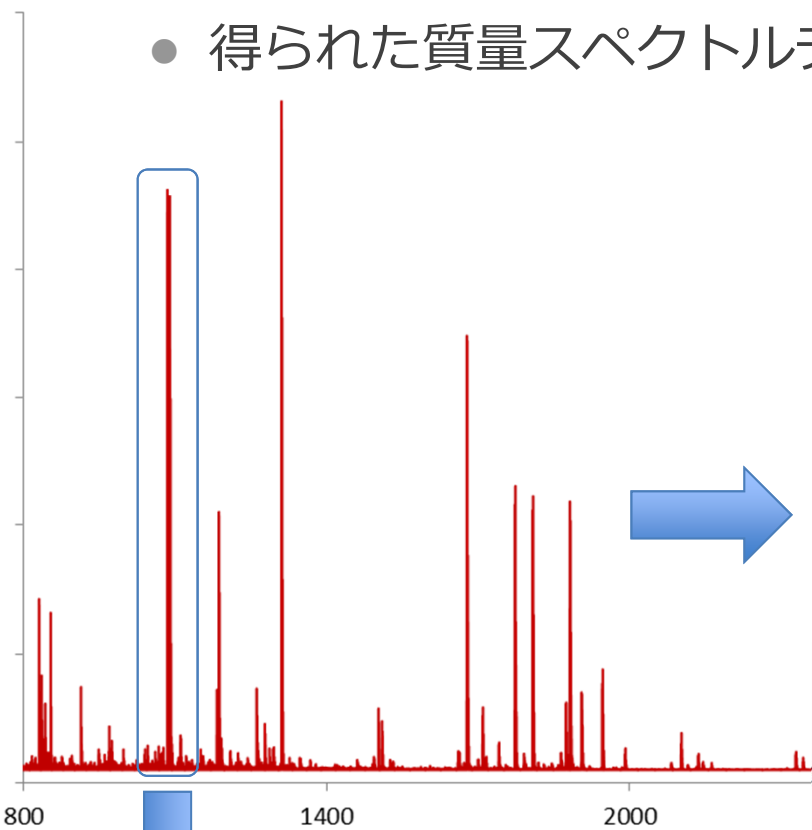
- ナノ粒子表面と抗体分子の向き(配向)を利用したタンパク質限定分解法
- nSMOL法 : nano-surface and molecular-orientation limited proteolysis



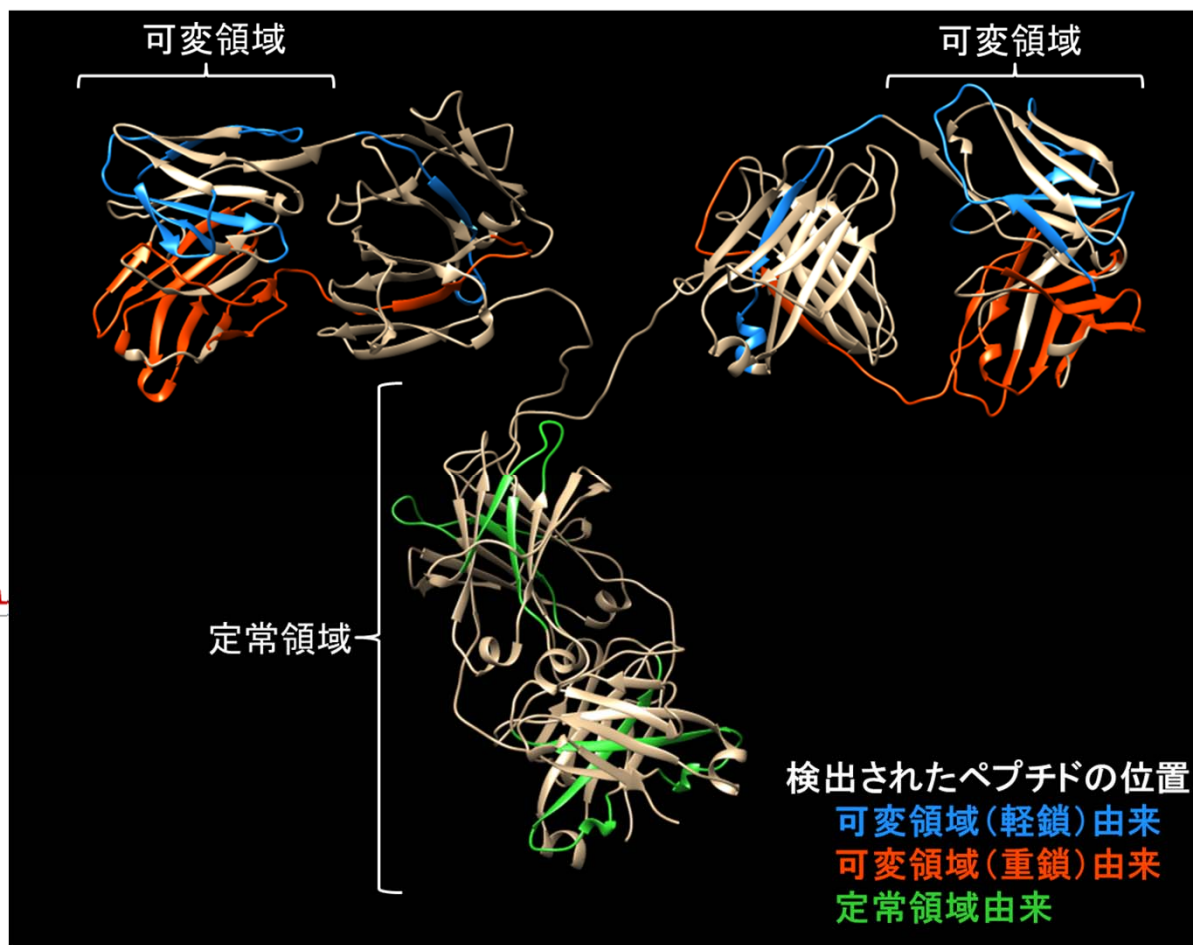
抗体医薬品の血中濃度自動測定システム開発を目的とした、 抗体可変領域の限定分解法を考案

● 抗体医薬品の可変領域ペプチドを効率的に検出

- 得られた質量スペクトルデータを、抗体医薬品の立体構造に配置



CDRを含むペプチドを用いた
抗体医薬の血液中濃度定量

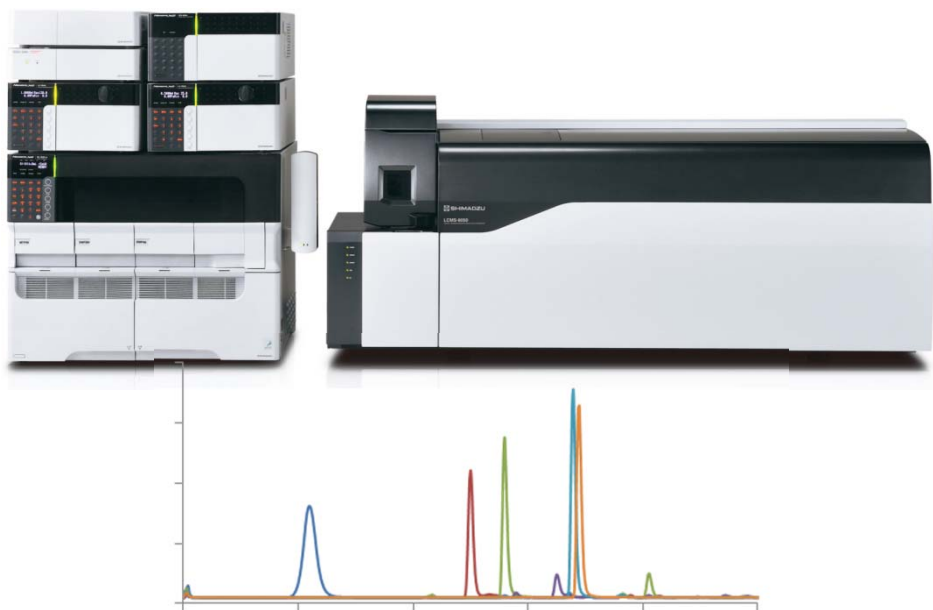


抗体医薬品の血中濃度自動測定システム開発を目的とした、 抗体可変領域の限定分解法を考案

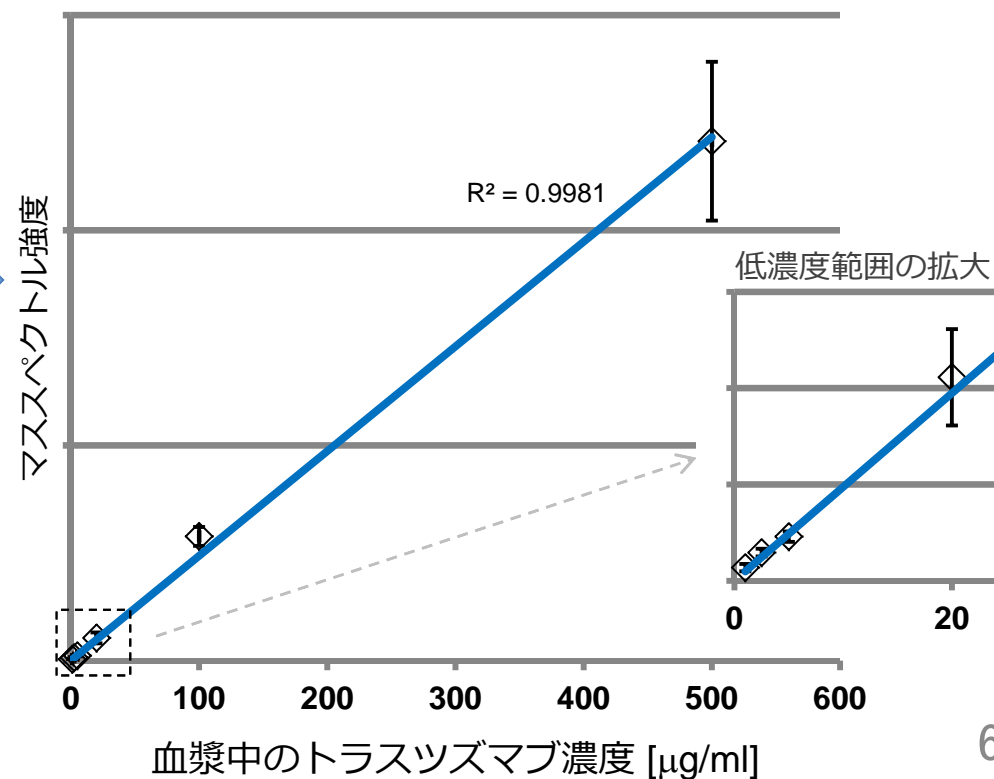
● 血中抗体医薬品の定量解析

- nSMOL法を用いることで、抗体の種類に依存しない血中濃度測定が可能
- 質量分析によって抗体特異的な”アミノ酸配列の同定”と”定量”が同時に可能
- これまで測定が困難であった病巣組織中の抗体医薬品濃度測定に応用が可能

質量分析(分子の形と量を、同時に連続的に測定)



抗体医薬品CDRペプチドの定量解析



抗体医薬品の血中濃度自動測定システム開発を目的とした、 抗体可変領域の限定分解法を考案

● 自動化へ向けて

- 血液中からの抗体医薬品を定量する手法の標準化
- 前処理の自動化装置の開発、質量分析を用いた抗体医薬TDMシステムの開発

● 臨床研究への応用

- 薬効評価、副作用予測が可能な指標の探索
- 自動化装置を用いた臨床試験

これからの医療の形を創る

患者さんへのメリット

抗体医薬の投薬量の調整、迅速な選択ができるようになる
薬効や副作用の予測が可能となる

医療技術開発、創薬研究の加速

抗体医薬品の標準的な濃度測定、品質管理技術

新しい抗体医薬(抗体薬－小分子化合物結合体)の特性評価