慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	抗体医薬品に対する抗薬物抗体の機能特性解析
Sub Title	Functional analysis of anti-drug antibody against therapeutic antibody
Author	米澤, 淳(Yonezawa, Atsushi)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2025
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2024.)
JaLC DOI	
Abstract	TNFαに対する抗体であるインフリキシマブ（IFX）とエタネルセプト（ETN）に対する抗薬物抗体（ADA）を対象として機能解析を実施した。本研究は、慶應義塾大学薬学部 人を対象とする研究倫理委員会の承認を受けて実施した。 IFXを投与された関節リウマチおよび炎症性腸疾患の患者計6名（ADA陽性症例）から採取された血清を測定対象とした。ADAの認識エピトープはIFXのFab領域に存在することが強く示唆された。加えてFab領域に該当する合成ペプチド混合物はADAとの結合を阻害しなかったことから、認識エピトープは非直線的な配列である可能性があり、その特定のためにはさらなる検討が必要である。 また、ETNを対象に、先行バイオ医薬品（RP）とバイオシミラー（BS）の免疫原性を比較評価する手法を検討した。ETN RPおよびBSをそれぞれビオチンもしくはルテニウムで標識して検出試薬として用い、電気化学発光法にてADAを検出した。RPを投与された関節リウマチ患者から採取した血清試料を用いた。患者の血清試料中のADA測定においては、RPを検出試薬とした場合においてのみシグナルが検出された。バイオ医薬品の免疫原性の評価において、RPとBSのどちらの検出試薬を用いるかで異なる結果が得られるため、測定試料と検出試薬の組み合わせが重要となることが示唆された。 We conducted a functional analysis of anti-drug antibodies (ADA) against infliximab (IFX) and etanercept (ETN), both of which are antibodies targeting TNFα. This study was conducted with the approval of the Research Ethics Committee for Human Subjects at the Faculty of Pharmacy, Keio University. Serum samples were collected from six patients (ADA-positive cases) with rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease who had received IFX treatment. The results strongly suggested that the epitope recognized by ADA is located in the Fab region of IFX. Furthermore, a synthetic peptide mixture corresponding to the Fab region did not inhibit binding with ADA, indicating that the recognized epitope is likely non-linear. Further investigation is required for its precise identification. Additionally, we explored a method for comparative evaluation of the immunogenicity of reference products (RP) and biosimilars (BS) of ETN. ETN RP and BS were labeled with biotin or ruthenium, respectively, and used as detection reagents for ADA measurement via electrochemiluminescence. Serum samples from rheumatoid arthritis patients treated with RP were analyzed. ADA signals were detected only when RP was used as the detection reagent. These findings suggest that different results may be obtained in immunogenicity assessments of biopharmaceuticals depending on the combination of detection reagents and serum samples, highlighting the importance of selecting appropriate measurement conditions.
Notes	申請種類 : 福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20240051-0021

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2025年4月1日

2024年度　福澤基金研究補助研究成果実績報告書

研究代表者	所属	薬学部	職名	教授	補助額	1,500千円
	氏名	米澤 淳	氏名（英語）	Atsushi Yonezawa		

研究課題（日本語）

抗体医薬品に対する抗薬物抗体の機能特性解析

研究課題（英訳）

Functional analysis of anti-drug antibody against therapeutic antibody

研究組織

氏　　名 Name	所属・学科・職名 Affiliation, department, and position
米澤淳 （Atsushi Yonezawa）	薬学部・教授
増井翔 （Sho Masui）	薬学部・助教

１．研究成果実績の概要

TNFαに対する抗体であるインフリキシマブ（IFX）とエタネルセプト（ETN）に対する抗薬物抗体（ADA）を対象として機能解析を実施した。本研究は、慶應義塾大学薬学部 人を対象とする研究倫理委員会の承認を受けて実施した。

IFXを投与された関節リウマチおよび炎症性腸疾患の患者計6名（ADA陽性症例）から採取された血清を測定対象とした。ADAの認識エピトープはIFXのFab領域に存在することが強く示唆された。加えてFab領域に該当する合成ペプチド混合物はADAとの結合を阻害しなかったことから、認識エピトープは非直線的な配列である可能性があり、その特定のためにはさらなる検討が必要である。

また、ETNを対象に、先行バイオ医薬品（RP）とバイオシミラー（BS）の免疫原性を比較評価する手法を検討した。ETN RPおよびBSをそれぞれビオチンもしくはルテニウムで標識して検出試薬として用い、電気化学発光法にてADAを検出した。RPを投与された関節リウマチ患者から採取した血清試料を用いた。患者の血清試料中のADA測定においては、RPを検出試薬とした場合においてのみシグナルが検出された。バイオ医薬品の免疫原性の評価において、RPとBSのどちらの検出試薬を用いるかで異なる結果が得られるため、測定試料と検出試薬の組み合わせが重要となることが示唆された。

２．研究成果実績の概要（英訳）

We conducted a functional analysis of anti-drug antibodies (ADA) against infliximab (IFX) and etanercept (ETN), both of which are antibodies targeting TNFα. This study was conducted with the approval of the Research Ethics Committee for Human Subjects at the Faculty of Pharmacy, Keio University.

Serum samples were collected from six patients (ADA-positive cases) with rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease who had received IFX treatment. The results strongly suggested that the epitope recognized by ADA is located in the Fab region of IFX. Furthermore, a synthetic peptide mixture corresponding to the Fab region did not inhibit binding with ADA, indicating that the recognized epitope is likely non-linear. Further investigation is required for its precise identification.

Additionally, we explored a method for comparative evaluation of the immunogenicity of reference products (RP) and biosimilars (BS) of ETN. ETN RP and BS were labeled with biotin or ruthenium, respectively, and used as detection reagents for ADA measurement via electrochemiluminescence. Serum samples from rheumatoid arthritis patients treated with RP were analyzed. ADA signals were detected only when RP was used as the detection reagent. These findings suggest that different results may be obtained in immunogenicity assessments of biopharmaceuticals depending on the combination of detection reagents and serum samples, highlighting the importance of selecting appropriate measurement conditions.

３．本研究課題に関する発表

発表者氏名（著者・講演者）	発表課題名（著書名・演題）	発表学術誌名（著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月（著書発行年月・講演年月）
矢島広大	インフリキシマブに対する抗薬物抗体の認識エピトープの探索	日本薬学会第145年会	2025年3月
岡本恵理子	エタネルセプト先行品・バイオ後続品を用いた抗薬物抗体測定系の比較評価	日本薬学会第145年会	2025年3月