

Characterization of Aggregated Antibody-Silicone Oil Complexes; From Perspectives of Morphology, 3D Image, and Fcγ Receptor Activation

Journal of Pharmaceutical Sciences. 2020. DOI: 10.1093/jb/mvaa092

Masato Kiyoshi^{1*}, Minoru Tada¹, Hiroko Shibata¹, Michihiko Aoyama¹, Akiko Ishii-Watabe¹.

¹ 国立医薬品食品衛生研究所

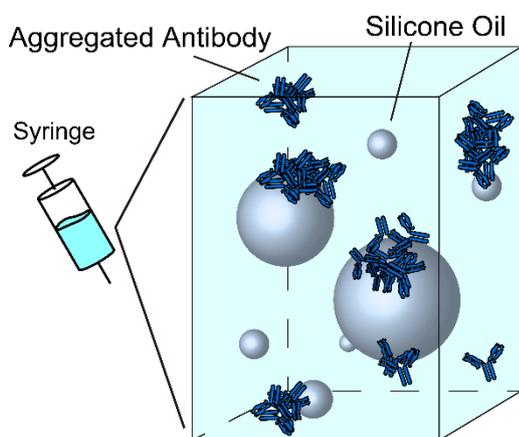
概要

近年、抗体医薬品を投与するデバイスとして、プレフィルドシリンジが広く普及している。一般的に、プレフィルドシリンジの内側には、シリンジの可動性のためシリコンオイル（SO）が塗布されている。シリコンオイルが抗体分子を吸着し、抗体の変性による凝集を引き起こすと、患者の体内で過剰な免疫反応が誘発される可能性が指摘されている。そのメカニズムの一つとして、吸着により形成された凝集抗体-SO複合体において、抗体Fc部分が多価になることで、免疫細胞上のFcγ受容体（FcγR）と強固に結合し、免疫細胞の意図しない活性化を引き起こす可能性がある。しかし、凝集抗体-SO複合体の濃度、形状、立体画像、FcγRの活性化能などの特徴は、未解明のままであった。

本研究では、凝集抗体-SO複合体を攪拌により調製し、フローイメージング、共焦点蛍光顕微鏡、FcγR発現レポーター細胞を用いたFcγR活性化アッセイなどの多面的な手法を用いた解析を行い、その特性を明らかにした。

フローイメージングを用いた解析によって、攪拌刺激に伴い、SOは顕著に抗体の凝集を促進することが示された。共焦点蛍光顕微鏡による解析では、凝集抗体-SO複合体の高解像度の3D画像を得ることができた。また、FcγRレポーター細胞アッセイによって、SO存在下抗体を攪拌することで、単独で攪拌した抗体と比較して多くの凝集体が生じ、より高いFcγR活性化が惹起されることが明らかになった。本研究によって、凝集抗体-SO複合体の構造的性質、及び免疫細胞活性化に関連する性質が明らかになった。本研究で得られた知見、及び特性解析の手法は、デバイスの選択も含めて適切な製剤設計を行う上で重要な情報であり、より安全な抗体医薬品製剤の開発に役立つものと考えられる。

Aggregated antibody-SO complex



Characterized from perspectives of

