

Fc γ RIIIa-158V/F polymorphism affects the performance of Fc γ RIIIa-related bioassay
Biochemical and Biophysical Research Communications. 2022 Apr 5;608:149-155.
 doi: 10.1016/j.bbrc.2022.04.001.

Michihiko Aoyama¹, Minoru Tada¹, Akiko Ishii-Watabe¹

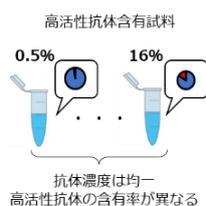
国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部

概要

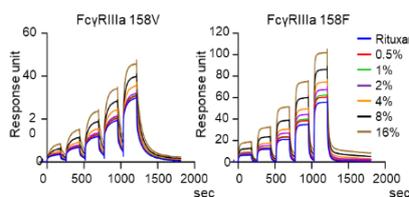
抗体医薬品を含むバイオ医薬品の開発において、生物活性を評価するためのバイオアッセイは不可欠であり、特に、バイオシミラーの開発においてはバイオアッセイを含めた品質評価系による先行品との同等性/同質性評価が重要である。Fc 領域を介した免疫細胞の活性化は抗体医薬品の有効性・安全性に関わる重要な生物活性の一つであり、抗体医薬品のバイオシミラーの開発では、様々なバイオアッセイを用いて Fc 領域の介在する生物活性について先行バイオ医薬品との同等性/同質性評価が実施される。抗体 Fc 領域と結合する Fc γ 受容体には遺伝子多型が存在しており、抗体との結合、及び、抗体による免疫細胞の活性化に影響を及ぼすことが知られている一方で、抗体医薬品の生物活性評価においてこれらの遺伝子多型が考慮されることは少なく、Fc γ 受容体の遺伝子多型がバイオアッセイの性能に及ぼす影響については明らかになっていない。そこで、本研究では抗体依存性細胞傷害活性等の発揮に関与する Fc γ RIIIa に着目し、Fc γ RIIIa の遺伝子多型 (158V/F) がバイオアッセイの性能 (生物活性の差異の識別能) に及ぼす影響を評価した。

アフコシル糖鎖含量が異なる 2 種類の抗 CD20 抗体を異なる比率で混合し、Fc γ RIIIa 活性化能が異なる試料を作製した。これらの試料について、リコンビナントタンパク質を用いた Fc γ RIIIa 結合能、レポーター細胞を用いた Fc γ RIIIa 活性化能、ヒト末梢血単核細胞 (hPBMC) を用いた抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性を評価した結果、リコンビナントタンパク質やレポーター細胞を用いたバイオアッセイでは 158F variant が 158V variant よりも優れた生物活性の識別能を示した。以上の結果から、Fc γ RIIIa の遺伝子多型 (158V/F) はバイオアッセイの性能に影響を与えることが明らかとなり、抗体医薬品のバイオシミラーの同等性/同質性評価においては各バイオアッセイの生物活性の識別能を考慮することが重要であることが示された。

samples



Recombinant protein (SPR)



K_D (M)	158V ($\times 10^{-7}$)	158F ($\times 10^{-6}$)
Rituxan	4.83 \pm 0.11	2.44 \pm 0.04
0.5%	4.73 \pm 0.21	2.18 \pm 0.04
1%	4.55 \pm 0.20	2.20 \pm 0.08
2%	4.29 \pm 0.19	1.82 \pm 0.08
4%	3.89 \pm 0.18	1.55 \pm 0.05
8%	3.05 \pm 0.12	1.16 \pm 0.04
16%	2.33 \pm 0.10	0.80 \pm 0.02

※ %は高活性抗体の割合を示す
 Rituxanと有意な差がある場合、ハイライト

Reporter cells

