REGULGENT™の開発ストーリー

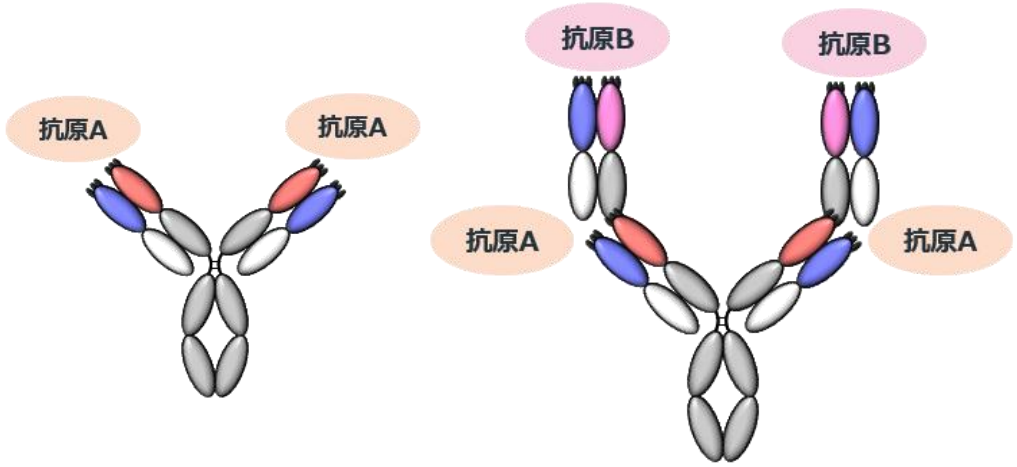
創薬基盤研究所抗体バイオロジクスG

宮城光

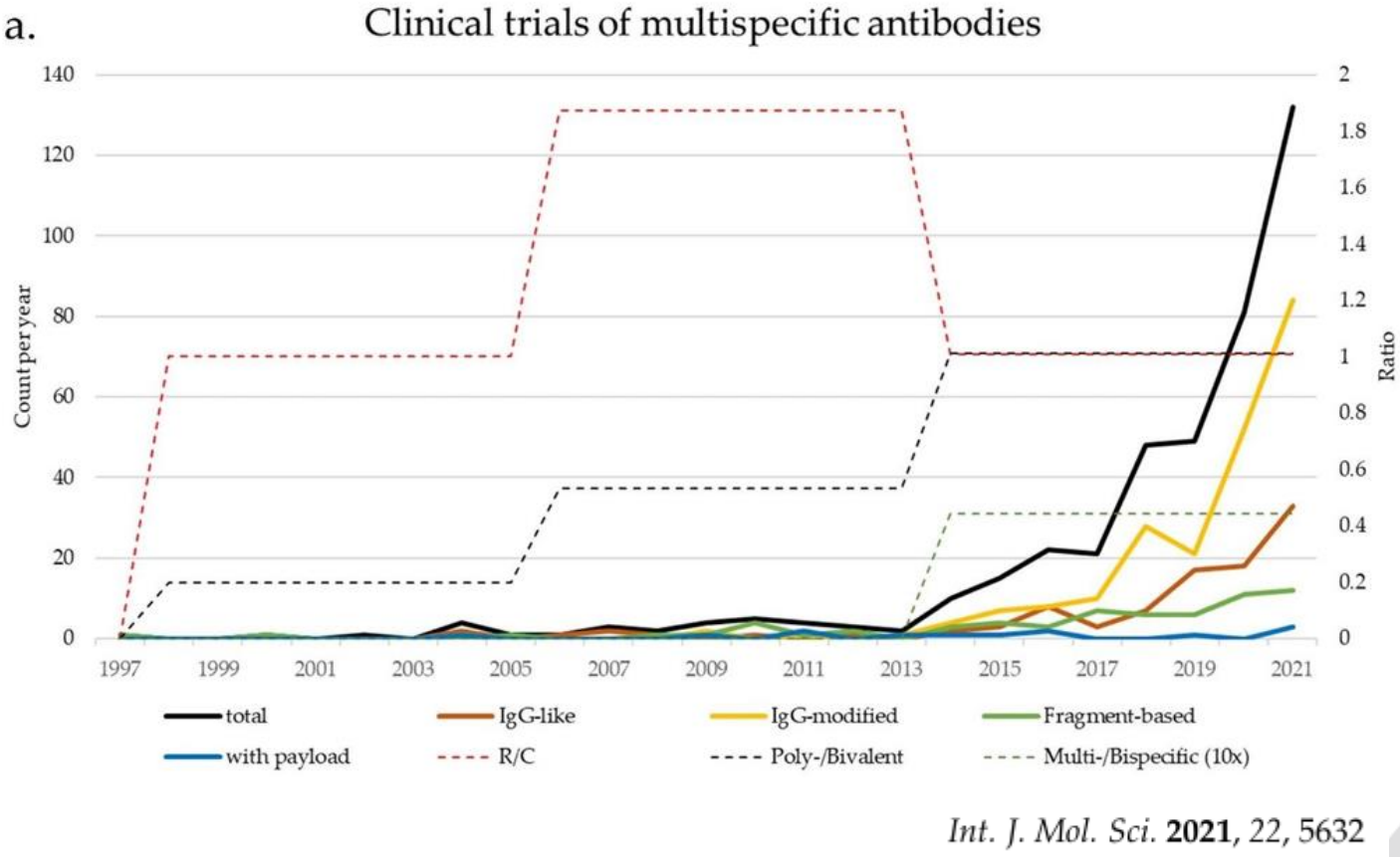
なぜバイスペシフィック(バイスペ)抗体？

通常のモノクロ抗体の限界が指摘されている

- 標的抗原の枯渇
- 単一抗原では限界（薬効、耐性、複数因子）
- 標的選択性、毒性



モノクロ抗体(IgG)　　バイスペ抗体

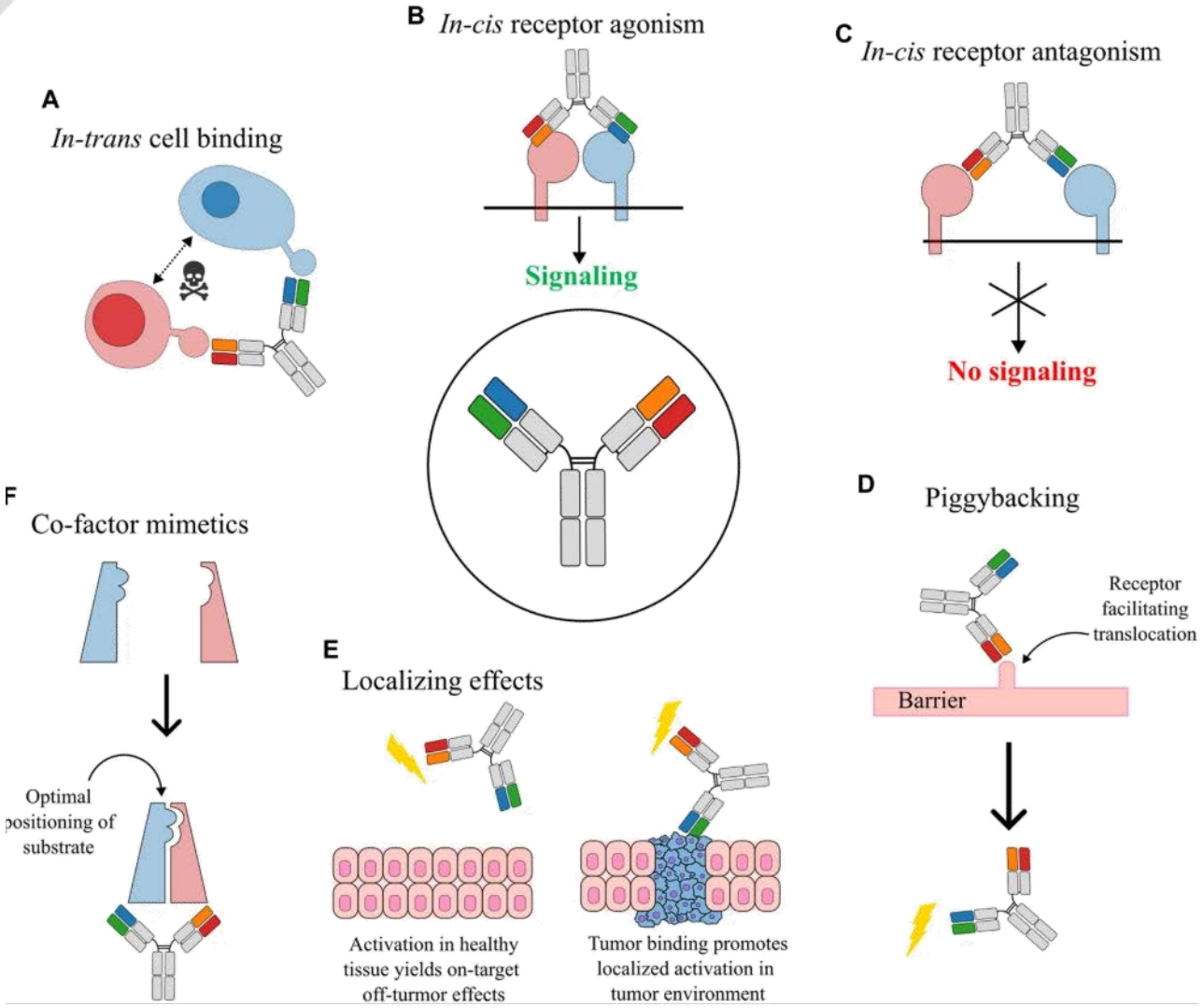


Int. J. Mol. Sci. **2021**, *22*, 5632

この10年でmulti specific antibodiesの臨床試験数が急増

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

バイスペ抗体のメカニズム



Front. Bioeng. Biotechnol., 25 January 2024
Sec. Bioprocess Engineering
Volume 12 - 2024 | https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1352014

Drug Status別 × Mechanism分析

Beaconを基に自作した表

Drug Status	総品目数	Mechanism	品目数	読み取れること
Approved	22	T cell engager	12	上市世代では CD3 engagerが主流
		Two ligand inactivation	6	dual blockade型も成立
		Two ligand recruitment	3	ligand bridging型も一部存在
		その他	1	その他特殊形式
Clinical	613	Two ligand recruitment	232	開発中ではimmune modulationが最大カテゴリ
		T cell engager	210	TCEは依然中心モダリティ
		Two ligand inactivation	101	checkpoint/ligand dual blockade 拡大
		その他	70	trispecific、fusion等

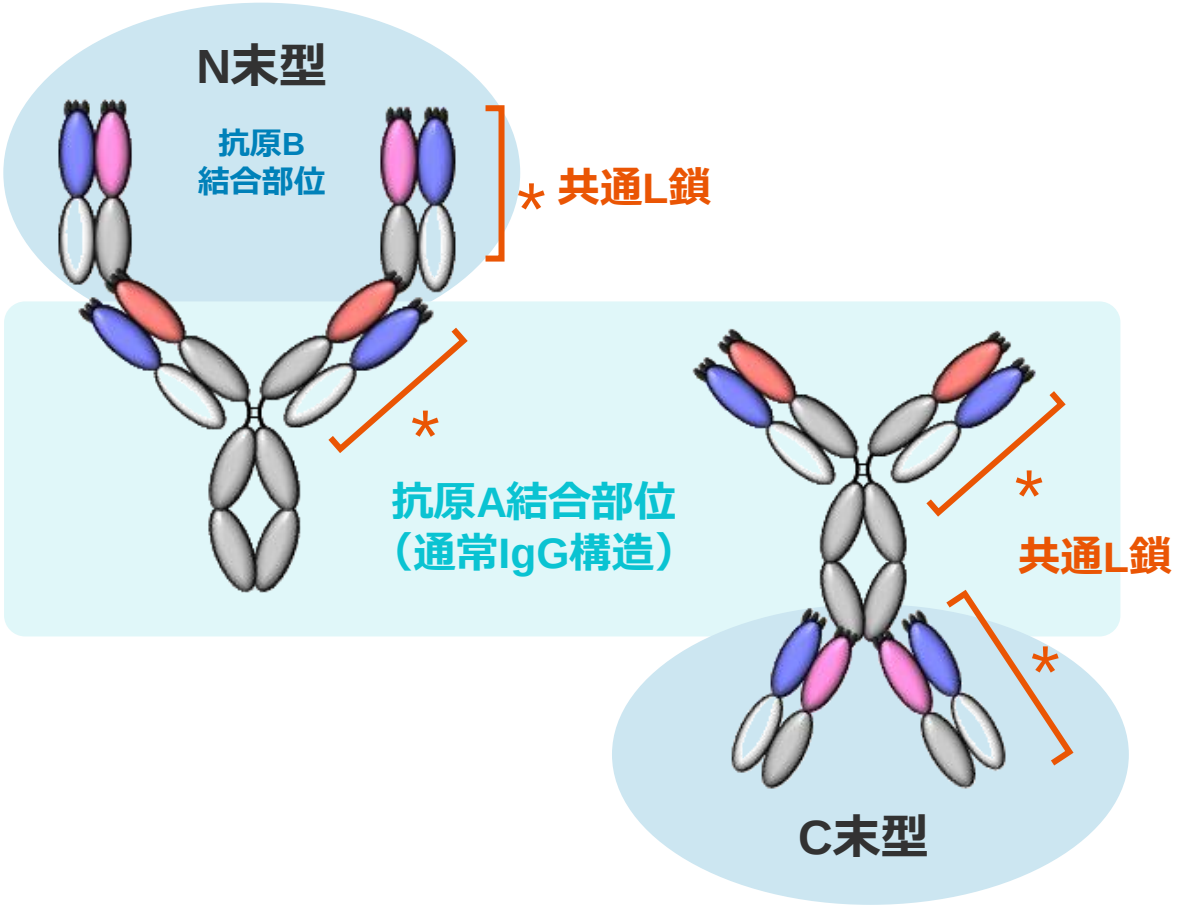
世の中的には、TCE*のような2分子を繋ぐようなMOA*（比較的単純なMOA）が多く開発されている

*TCE：T cell engager（T細胞と標的細胞を架橋する分子）／MOA：Mechanism of Action（作用機序）

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

REGULGENT™ について

共通の軽鎖を用いることにより、軽鎖重鎖の組違いが起こらないフォーマットを開発



REGULGENT™の特徴

シンプルな構造　免疫原性の最小化

- 共通L鎖(*)かつ天然型IgG配列のみを利用
- H鎖ーL鎖の望まない組合わせが生じない均一性
- IgGと同等の物性と動態

2価×2価結合　N末/C末型の2種類

- 多彩な作用機序への展開が可能

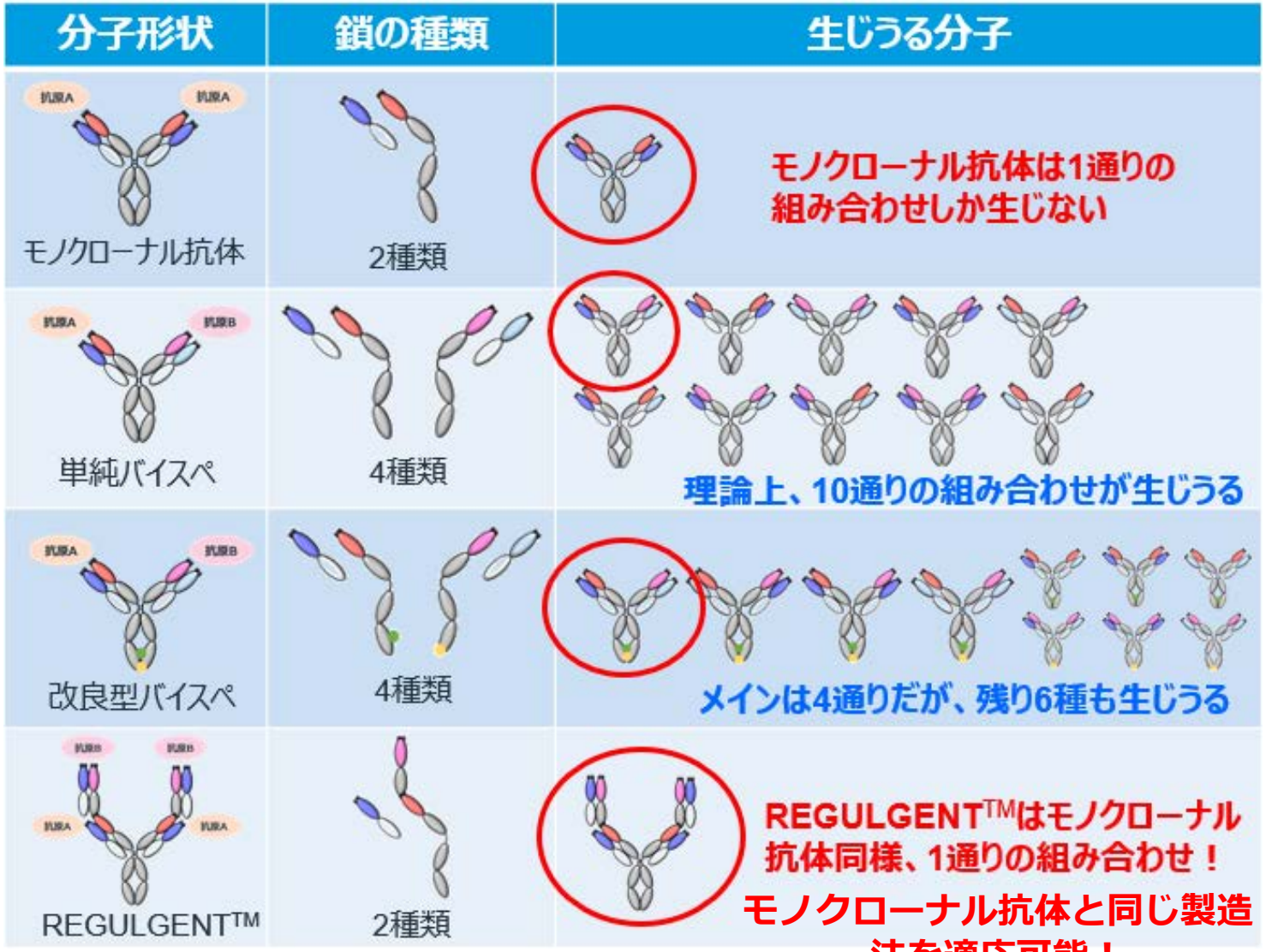
安定した生産プロセスと扱いやすさ

- IgGと同等の生産性
- 従来の抗体製造プロセスの活用

これまでの抗体研究の経験から生み出された独自の
バイスペシフィック抗体技術

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

バイスペ抗体の製造面での課題



構成する鎖が増える

ミスペアリングが生じる（不純物）

生産量の低下
精製効率の低下

コスト増大
技術的ハードルの増加

世の中的に、トリスペ*も増加中
益々分子が複雑化する中、CMC上、
鎖の種類は少ないに越したことはない！

*トリスペ：トリスペシフィック抗体（3つの標的に同時に結合する抗体）

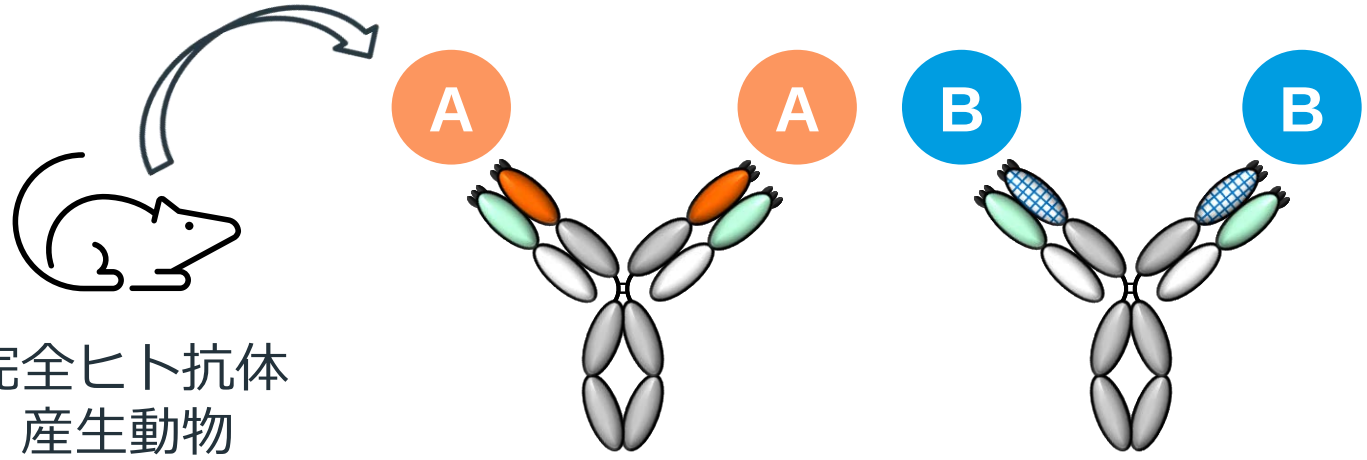
© Kyowa Kirin Co., Ltd.

協和キリンのオリジナル技術からREGULGENT™を着想

協和キリンは世の中に先んじて、完全ヒト抗体産生マウスの開発に成功していた

- ヒトの抗体遺伝子をマウスに導入するHAC*技術を考案
- ヒトと同様の抗体を作製することで、免疫原性の低下が期待できる
- 継続投与可能な抗体を提供できるなど、抗体医薬品としての可能性が大きく広がった

*Human Artificial Chromosome :ヒト人工染色体



完全ヒト抗体
産生動物

**たまたま同じ軽鎖を持っている
異なる標的を認識する
抗体がみつかった**

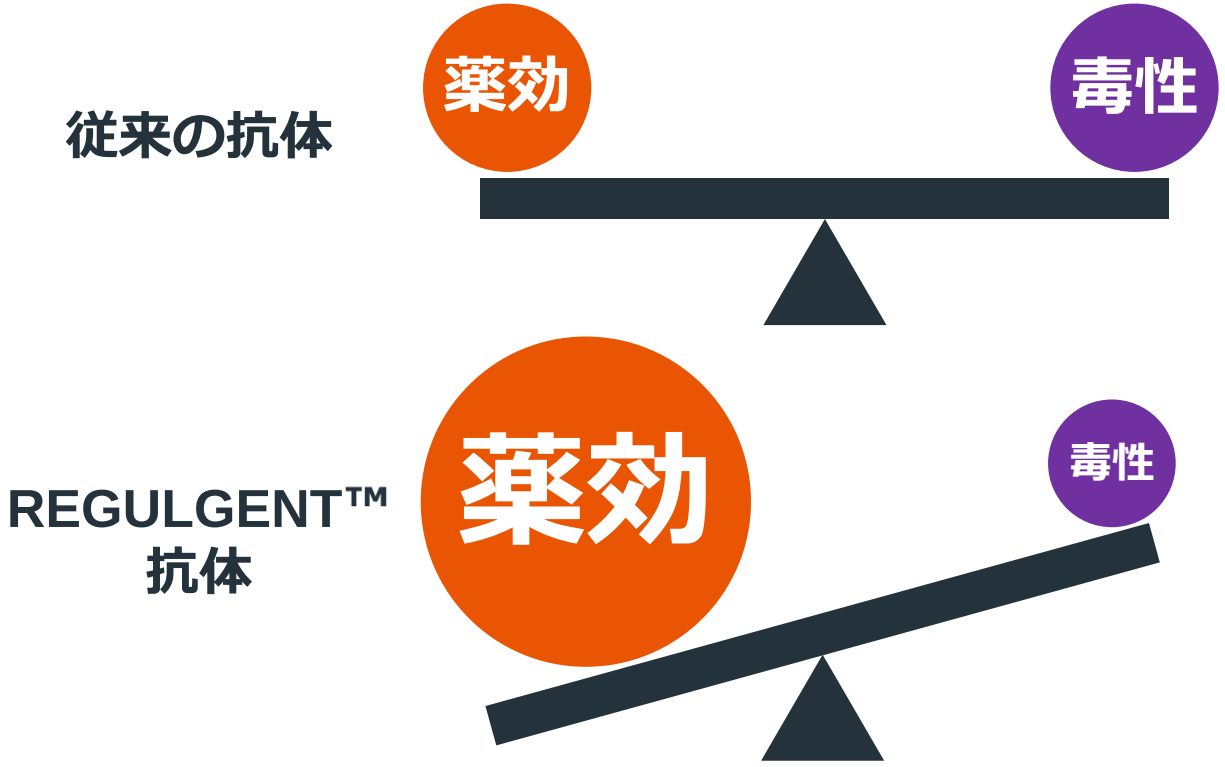
**狙って同じ軽鎖を持つ
抗体をとれるのでは？**

協和キリンのR&Dに蓄積している知識と経験の賜物

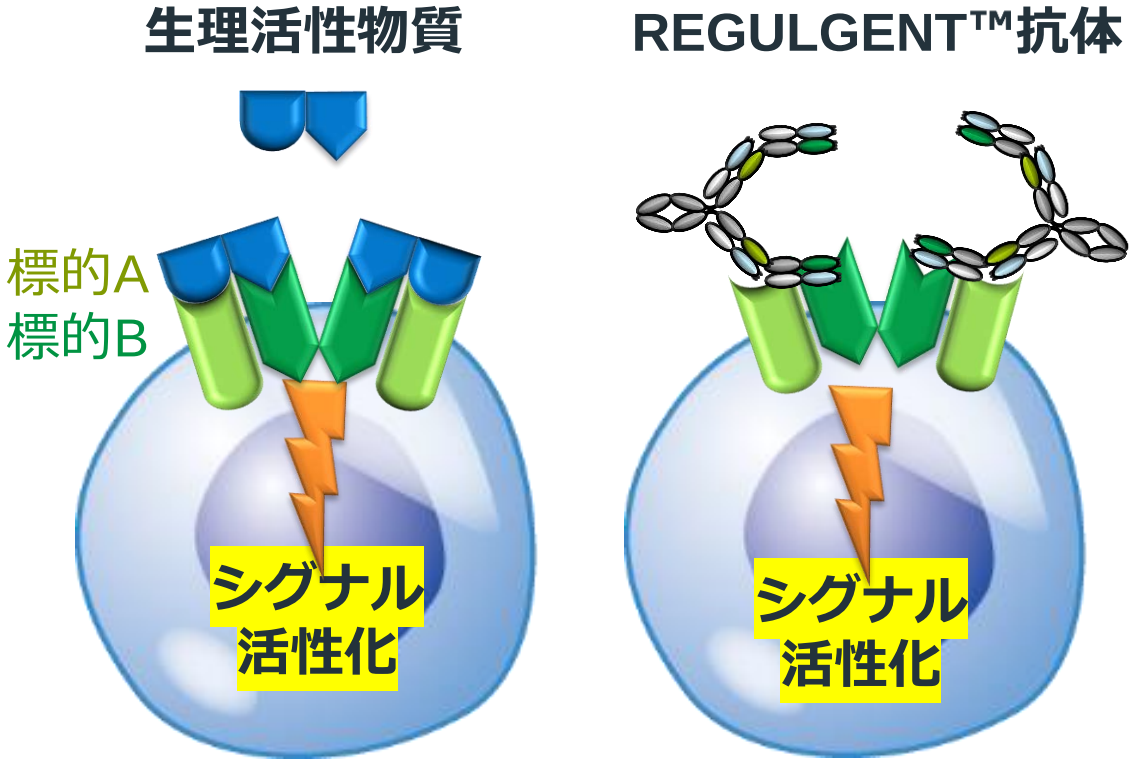
© Kyowa Kirin Co., Ltd.

REGULGENT™が提供する価値

毒性が強くて狙えなかった分子標的に対する創薬



複合体形成が必要な生理活性物質の模倣

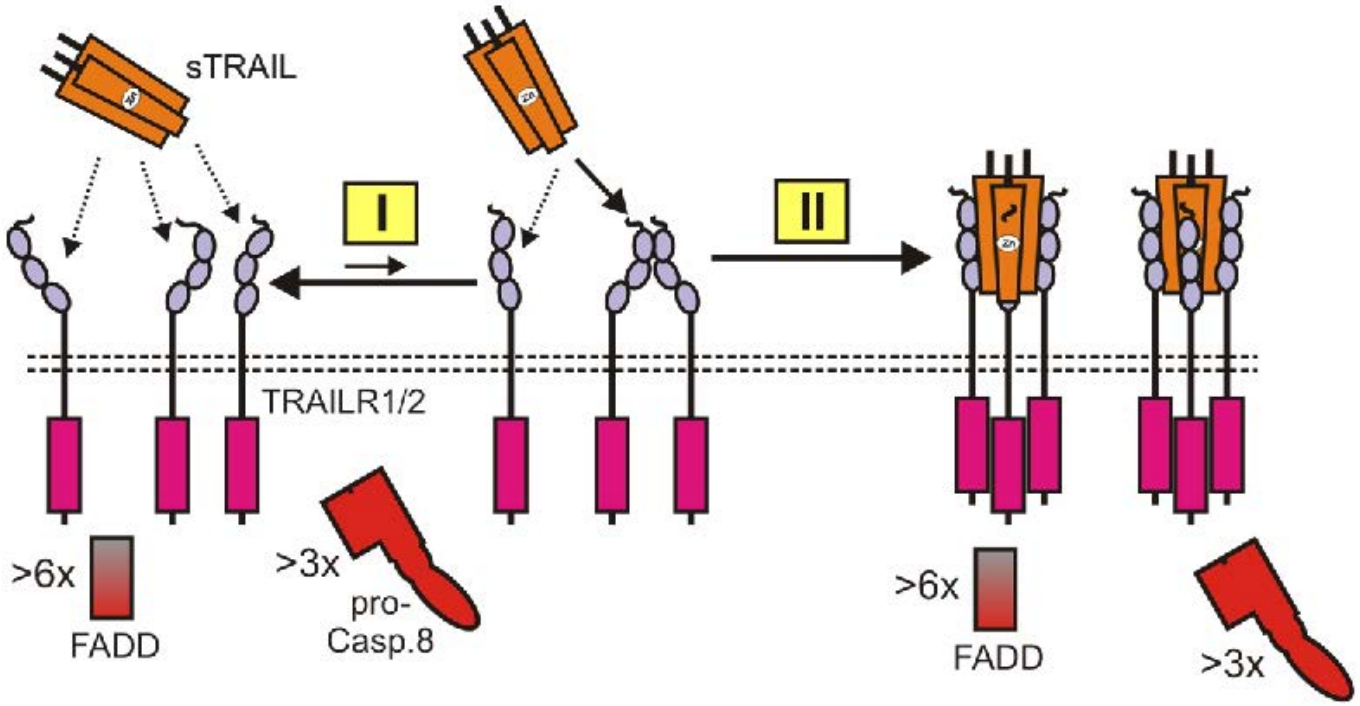


これまで達成できなかった創薬コンセプトが実現可能に！
CMCにも懸念がなく、医薬品としてより早く患者さんに届けられる

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

REGULGENT™ の応用例：TRAIL-R2バイスペ

**TRAIL-R2 (別名：DR5、Death Receptor 5、TNFRSF10B)は、
アポトーシス誘導リガンド(TRAIL)と結合して細胞死(アポトーシス)を誘導する細胞表面受容体**



(modified) Wajant Cancers 2019 Jul 7;11(7):954. Licensed under CC-BY 4.0

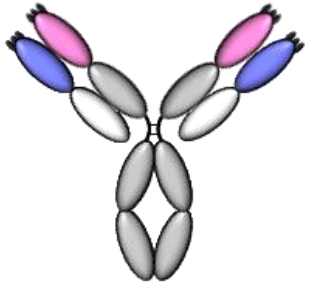
- TNF レセプターファミリーに属する
- 三量体を形成しdeath signalを誘導する
- 正常細胞・固形癌に幅広く発現しているが、がん細胞の方が感受性が高い
- 抗体医薬の標的として期待されている
- 複数のTRAIL-R2薬剤が臨床入りしているが、**薬効不足、または肝毒性で中止**している

がん細胞にのみ強力なdeath signalを誘導するプロダクトが望まれている

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

がん標的抗原 x TRAIL-R2バイスペシフィック抗体

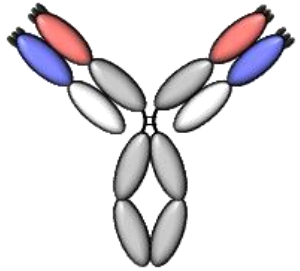
抗TRAIL-R2抗体



TRAIL-R2

細胞死を誘導する
標的抗原

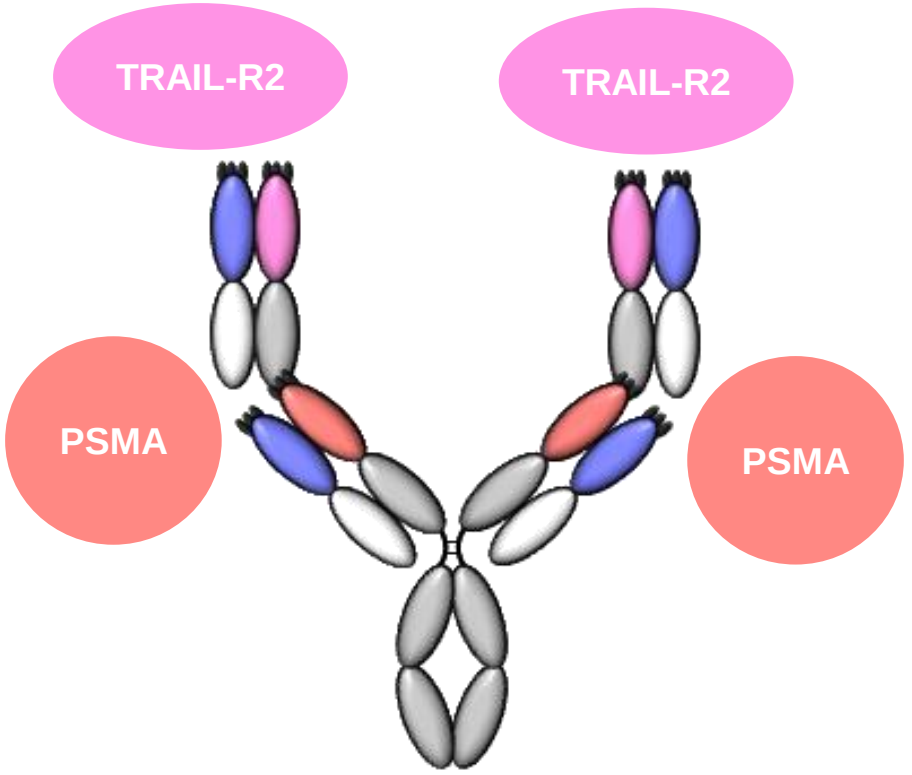
抗PSMA*抗体



PSMA

前立腺がんなどの
標的抗原

抗PSMA/TRAIL-R2抗体



**PSMA抗体側でがん細胞特異的に結合し、
TRAIL-R2抗体側で細胞死を誘導する**

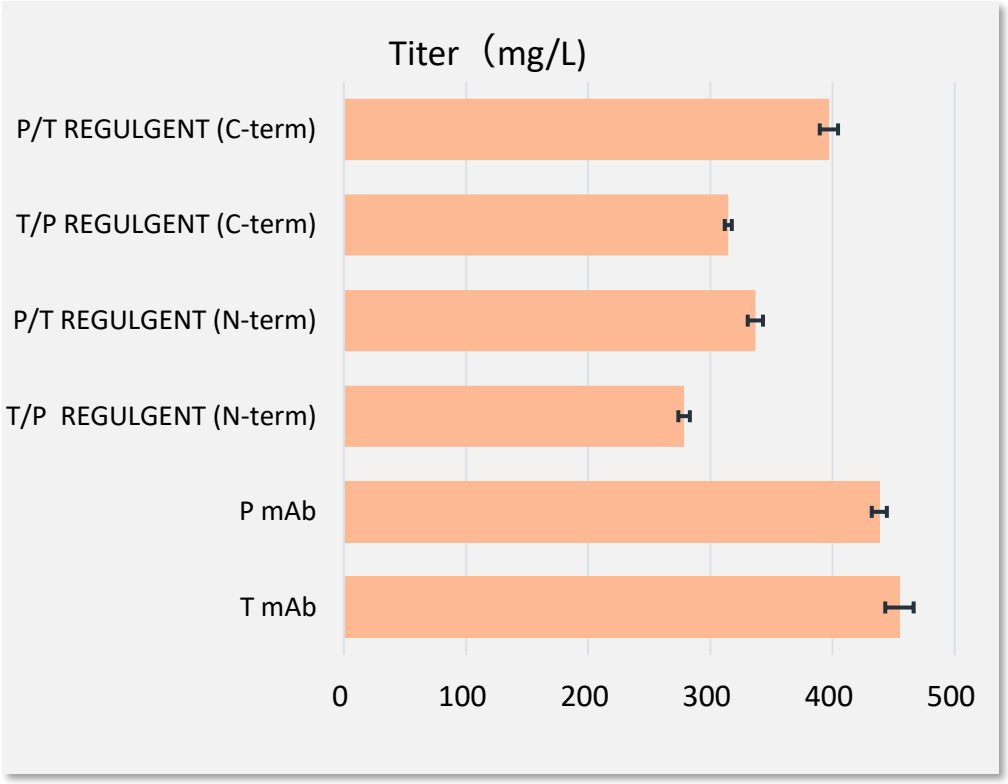
PSMA: Prostate specific membrane antigen

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

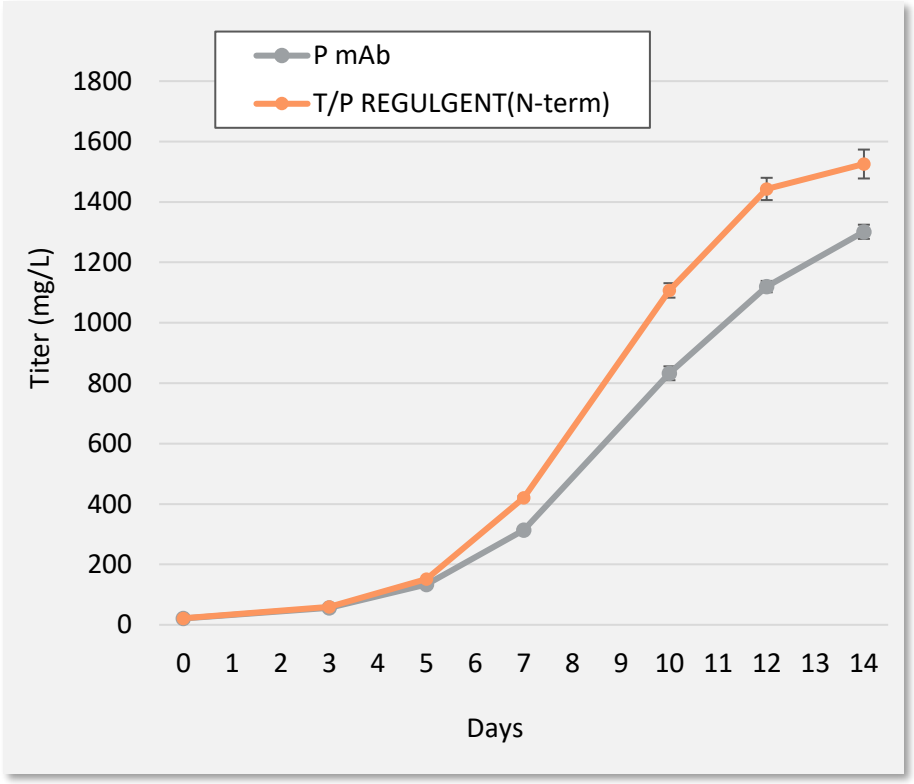
REGULGENT™ の生産性

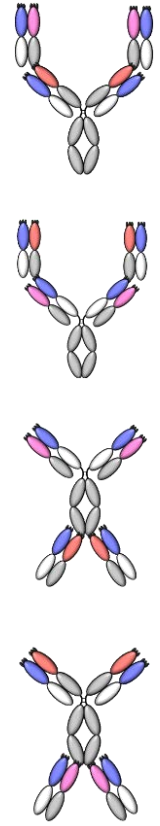
標的T：TRAIL-R2
標的P：PSMA

ExpiCHO-S™細胞を用いた一過性発現（遺伝子導入後8日目）



CHO細胞を用いた安定発現





T/P REGULGENT (N-term)

P/T REGULGENT (N-term)

T/P REGULGENT (C-term)

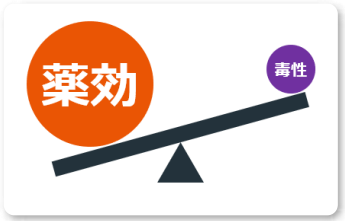
P/T REGULGENT (C-term)

協和キリンR&D説明会2024年9月26日資料を発表者が改変

IgGと同等レベルの高い生産性を示した

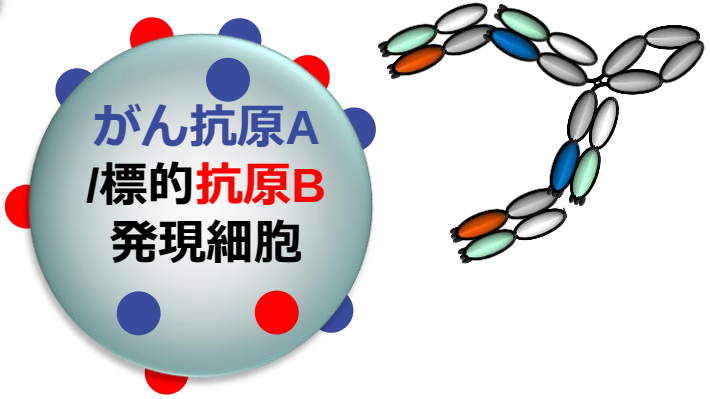
© Kyowa Kirin Co., Ltd.

重層的にREGULGENT™ を活用



KK2260

標的細胞

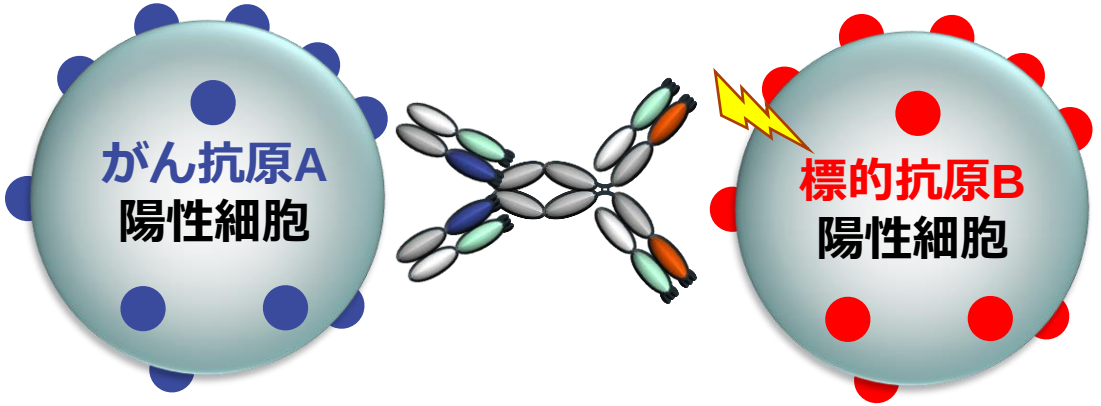


がん抗原に結合したときだけ
細胞内に鉄を取り込む入口を分解する

マウスに植えたがん患者由来の腫瘍が退縮

KK2269

標的細胞　　免疫細胞



がん抗原に結合したときだけ
抗腫瘍免疫応答に関わる免疫細胞を活性化する

抗腫瘍免疫を惹起し、マウスに植えた腫瘍が退縮

技術の応用可能性が広く、多様なプロダクトに展開できたことが臨床試験開始につながった

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

REGULGENT™開発経緯から分かる協和キリンの創薬ポリシー

① 患者さん起点で考える

Unmet Medical Needsから逆算し、
必要な薬効や安全性を起点に
創薬コンセプトを構想する。
（例：TRAIL-R2の強い活性を
腫瘍局所でだけ発揮させたい）

② 技術に溺れず、本質を追求する

新しい技術への関心は高いが、
技術そのものを目的化しない。
データを丁寧に積み重ねながら、
「本当に患者さんのためになるのか」を
問い続ける。

③ 薬効だけでなく、医薬品としての実現性まで設計する

研究初期から、薬効・安全性・品質・製造性・
生産性を同時に考え、「作れる薬」ではなく
「届けられる薬」を目指す。

④ 学び続け、失敗も次の価値に変える

新しい技術やサイエンスを貪欲に学び続ける。
テーマの成否に関わらず、知見・技術・データを蓄積し、
次世代の創薬へつなげる。

⑤ 一つの技術ではなく、創薬基盤を育てる

短期的な成果だけでなく、技術を磨き続ける・
組織で知識を生有する・次の候補品を生み出すことを重視する。
その結果として、継続的な競争優位を生み出す
創薬プラットフォームを構築する。

※生成AI出力画像

⑥

【まとめ】 協和キリンらしさとは、**強い科学への探究心と真面目な研究姿勢**を土台に、
患者さん起点で本質を問い続け、技術をLife-changingな価値へ変換する創薬力である。

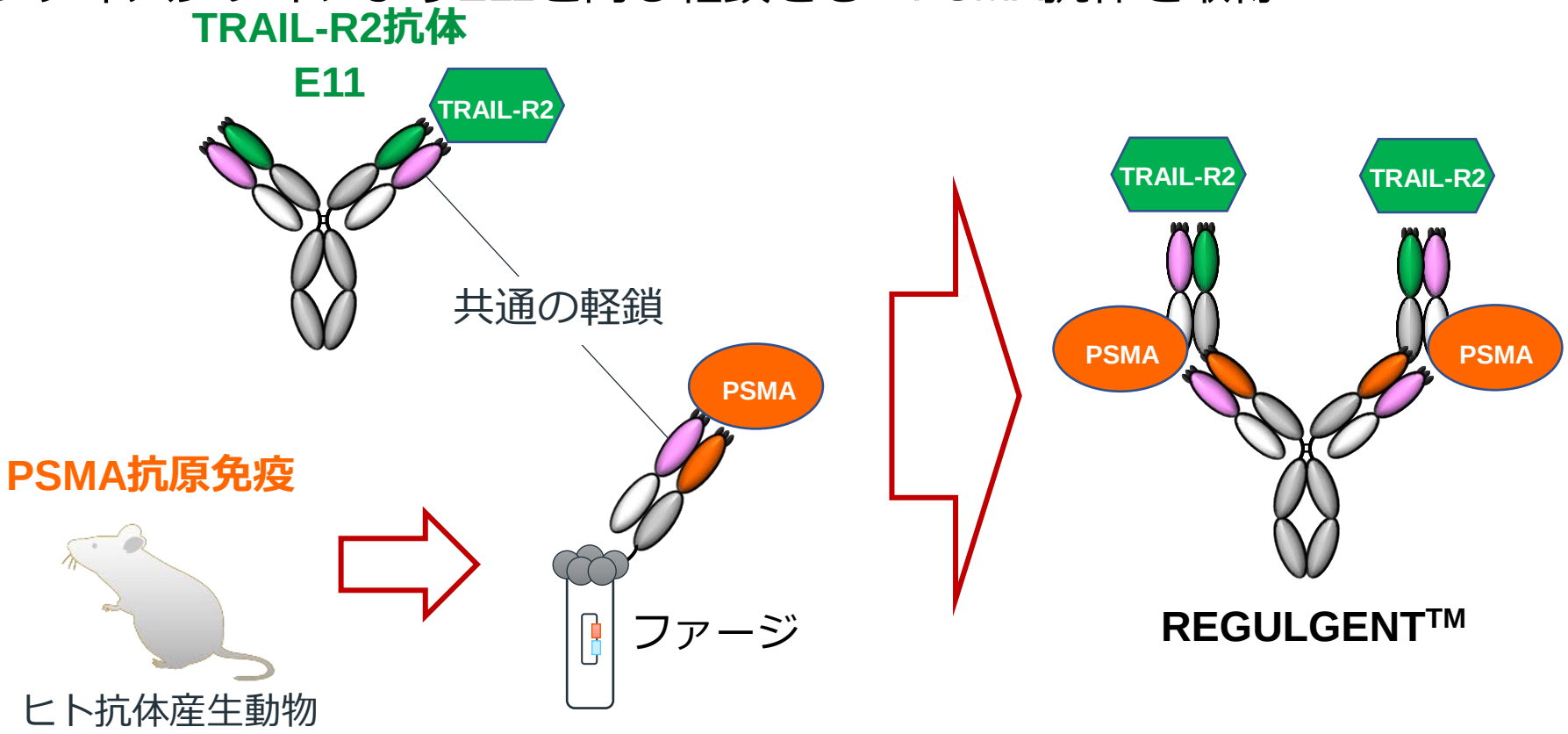
© Kyowa Kirin Co., Ltd.

APPENDIX

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

軽鎖共通抗体取得

ファージディスプレイによりE11と同じ軽鎖をもつPSMA抗体を取得



E11の軽鎖に固定したライブラリからスクリーニング
共通の完全ヒト軽鎖を持つ抗体を取得

© Kyowa Kirin Co., Ltd.

たった一度の、いのちと歩く。