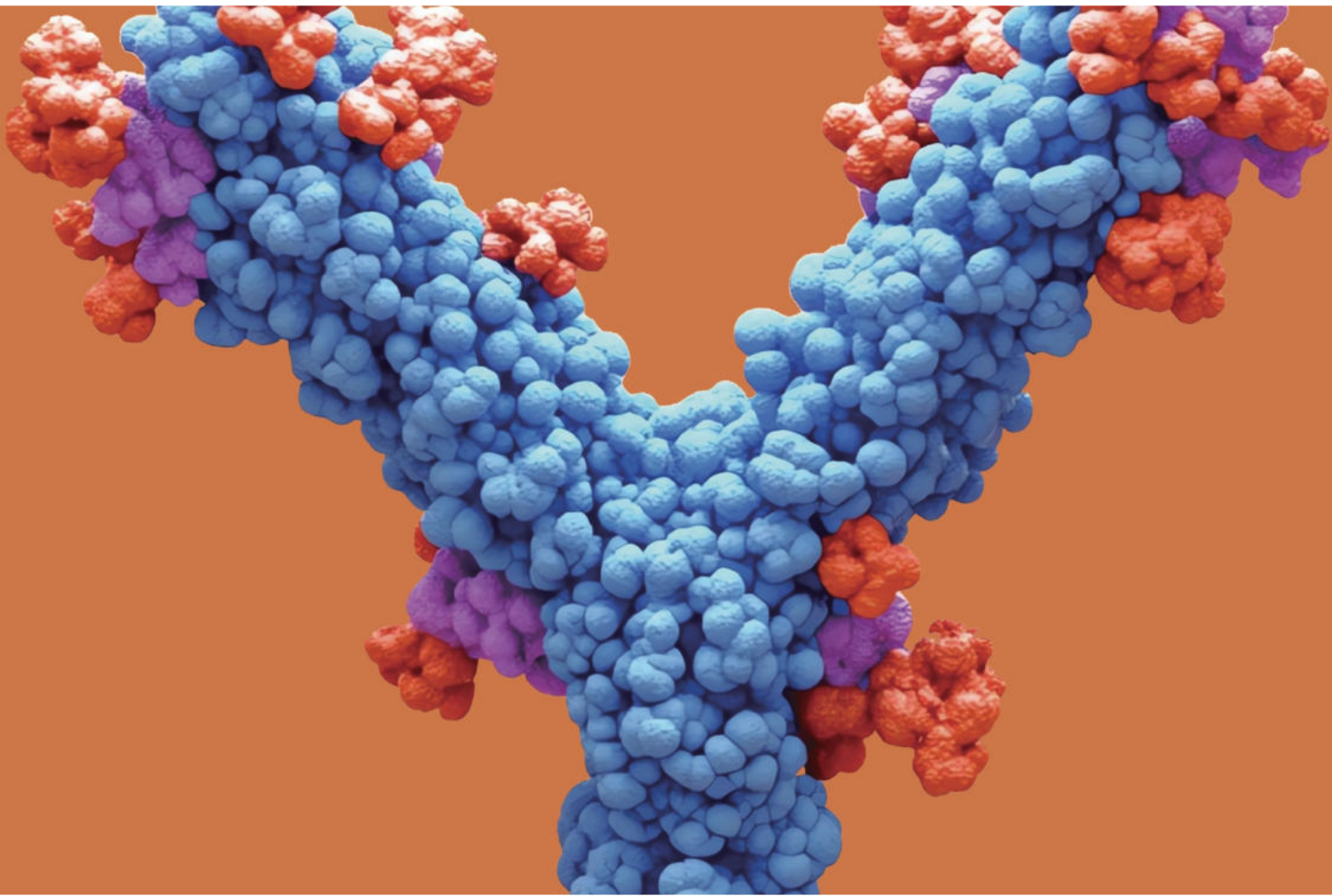


# ADC探索および評価

バイオロジーおよびDMPKにおける統合ソリューションの提供



# ADCスクリーニングおよび評価におけるバイオロジーサービスの概要

当社は創薬のあらゆる段階において ADC スクリーニングおよび評価に特化したサービスを提供しています。抗体評価、ペイロードスクリーニング、包括的な ADC 特性解析を通じて、ヒット化合物からリード化合物、さらには前臨床試験まで、治療候補品の最適化を支援します。

	ヒット化合物から リード化合物へのスクリーニング	リード化合物の最適化 または前臨床候補 (PCC) の選定	前臨床試験
<b>抗体評価</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>親和性評価 (SPR 法・単一濃度)</li> <li>500 種以上のがん細胞バンクおよびゲノム編集細胞株の活用</li> <li>膜抗原の絶対および相対的発現量の定量解析</li> <li>抗体の結合活性評価</li> <li>抗体の細胞内取り込み活性評価</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>親和性評価 (SPR 法・複数濃度による結合動態解析)</li> <li>細胞結合能 (EC<sub>50</sub>) の評価</li> <li>細胞内取り込み活性の評価 (複数の検出法に対応)</li> <li>Fc 領域依存的作用のアッセイ</li> <li>標的関連の下流メカニズム (MOA: 作用機序) の検証</li> </ul>	
<b>ペイロード (リンカー/ペイロード含む) のスクリーニングおよび評価</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>小分子医薬品に関する 10 年以上の生物学的研究経験</li> <li>新規細胞毒性ペイロードのスクリーニング</li> <li>トポイソメラーゼ I 阻害アッセイ</li> <li>DDR (DNA 損傷応答) ペイロードのスクリーニング</li> <li>TPD (タンパク質分解誘導) ペイロードのスクリーニング</li> <li>免疫調節作用を持つペイロードのスクリーニング</li> <li>がん細胞殺傷活性評価</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>薬剤耐性細胞株のスクリーニング</li> <li>セルパネルスクリーニング</li> <li>バイスタンダー効果の評価</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>hERG チャネル/心毒性評価</li> <li>セーフティパネル (安全性評価アッセイ群)</li> <li>キナーゼパネル (標的外キナーゼ活性評価)</li> </ul>
<b>ADC評価 (抗体薬物複合体の評価)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ADC の特性解析 (Characterization)</li> <li>親和性評価 (SPR 法)</li> <li>抗体および ADC の結合活性評価</li> <li>がん細胞殺傷能の評価</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗体および ADC の結合活性評価</li> <li>細胞内取り込み活性の評価※複数の検出手法を実施</li> <li>がん細胞殺傷能の評価</li> <li>レポーターアッセイ※必要に応じて</li> <li>薬剤耐性細胞株を用いた評価</li> <li>バイスタンダー効果の評価 (in vitro および in vivo)</li> <li>CDX モデルにおける有効性評価 (CDX: Cell line-Derived Xenograft)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗体および ADC の結合活性評価</li> <li>細胞内取り込み活性の評価 (複数の検出法に対応)</li> <li>抗体および ADC の細胞内局在化・共局在性の評価</li> <li>がん細胞殺傷能の評価</li> <li>Fc 領域依存的作用のアッセイ</li> <li>細胞周期解析</li> <li>アポトーシス誘導の評価</li> <li>薬剤耐性細胞株を用いた評価</li> <li>バイスタンダー効果の評価 (in vitro および in vivo)</li> <li>CDX モデルにおける有効性評価 (Cell line-Derived Xenograft)</li> </ul>

## ペイロードスクリーニング

当社のペイロードスクリーニングサービスは、細胞毒性ペイロードおよび新規作用機序 (MOA) ペイロードの両面における高度な専門性を有している点で差別化されています。これら両領域における技術力により、ADC 開発に適した有効かつ安全なペイロードのスクリーニングを可能にしています。

### 新規作用機序 (MOA) ペイロードのスクリーニング

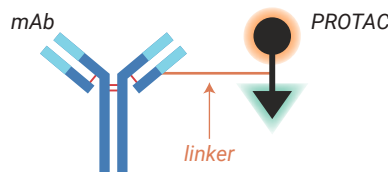
#### ADC ペイロードとしての DDR 阻害剤

当社は、DDR (DNA 損傷応答) 阻害剤を標的としてがん細胞の DNA 修復経路への依存性を利用し、効果的に殺傷する能力を評価・特定するための包括的なスクリーニングサービスを提供しています。(詳細は DDR パンフレットをご参照)

DDR Pathways	Targets
HR	ATM, ATR, BLM, RECQ1, RECQ4, RECQ5
NHEJ and TMEJ	DNA-PK, WRN, POLQ
SSB and BER	PARP1/2/3/6/7/10/11/12/14/15, TNSK1/2, FEN1, Topo I, APE1, XRCC1
Cell Cycle	WEE1/2, MYT1, p53 Y220C, CHK1/2
Others	POLA, POLG, POLH, MAT2A, PRMT5, TREX1/2

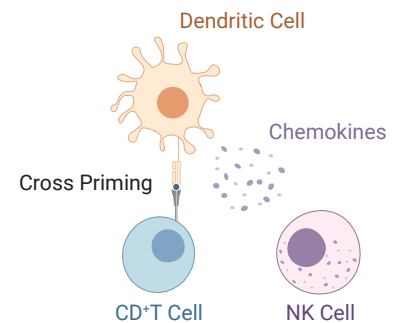
#### ADC ペイロードとしての TPD 分子

当社のターゲットタンパク質分解 (TPD) ペイロードスクリーニングサービスは、従来の手法では創薬が困難であったがん標的に対処することを目的としたソリューションです。(詳細は TPD パンフレットをご参照)



#### ADCにおける免疫活性化型ペイロードとしての STINGアゴニスト

STING アゴニストをペイロードとして導入することで、STING-ISAC は腫瘍微小環境内において強力な免疫応答を直接誘導することが可能です。当社は、STING アゴニストおよび STING-ISAC の両方に対して包括的なスクリーニングサービスを提供しています。(詳細は免疫学パンフレットをご参照)



## 細胞周期停止アッセイ (Cell Cycle Arrest Assay)

細胞周期停止アッセイは、ADC (抗体薬物複合体) の有効性評価において極めて重要です。特に、細胞毒性ペイロードががん細胞の増殖にどのような影響を与えるかを理解する上で不可欠です。このアッセイの原理は、ADC のペイロードが細胞周期の正常な進行を阻害し、がん細胞の分裂を停止させ、最終的に細胞死を誘導する能力を評価することにあります。このような細胞周期の阻害は、ペイロードの作用機序に応じて G1 期、S 期、または G2/M 期といった特定の段階で生じるのが一般的です。

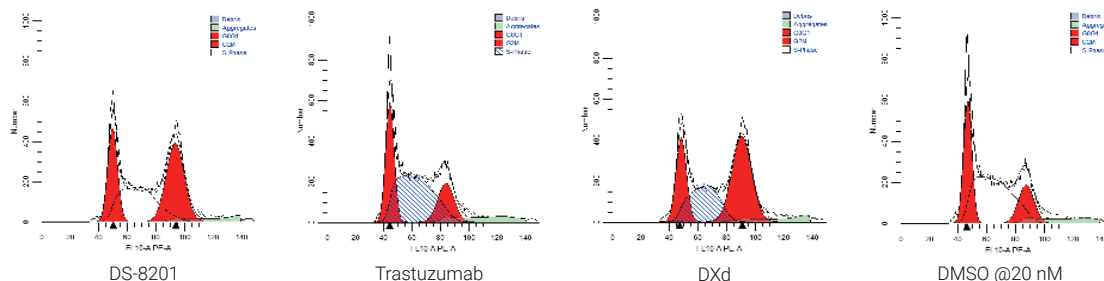


図 1. HCC1954 細胞株における細胞周期は、DS-8201 および DXd 処理により停止し、トラスツズマブおよびネガティブコントロールと比較してフローサイトメトリーで評価。

## アポトーシスアッセイ

フローサイトメトリー解析により、細胞サイズ、構造的複雑性、膜の非対称性の変化に基づいて、集団内のアポトーシス細胞を定量化することが可能です。本解析では、アポトーシスマーカーとして Annexin V FITC-A および PI-PE-A を使用します。Annexin V はホスファチジルセリンに結合し、これはアポトーシス初期において細胞膜内側から外側へ移動するリン脂質です。PI (プロピジウムヨウ化物) は核酸結合性色素であり、生細胞およびアポトーシス初期細胞には透過せず、アポトーシス後期細胞および壊死細胞を染色します。

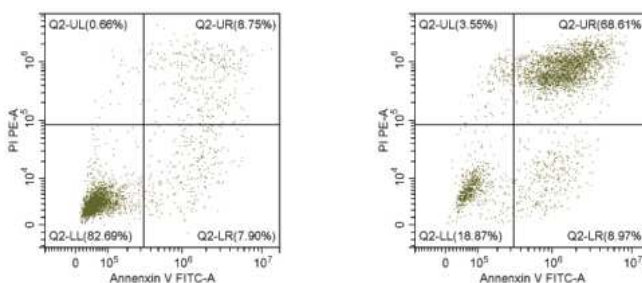


図 2. Annexin V/PI 染色により確認された、試験化合物による細胞アポトーシスの誘導。

## トポイソメラーゼ I 依存的 DNA リラクゼーションアッセイ

トポイソメラーゼ I (Topo I) は、DNA 複製および転写過程において重要な酵素で、一本鎖切断と再結合を介して DNA 二重らせんのねじれ応力を緩和する役割を担っています。このアッセイ (Topo I 依存的 DNA リラクゼーションアッセイ) は、ADC ペイロードが Topo I を阻害する能力を評価するために用いられ、DNA 鎖の再結合を阻止します。本アッセイは、ペイロードが Topo I 阻害剤としての活性および有効性を判定する上で有用です。

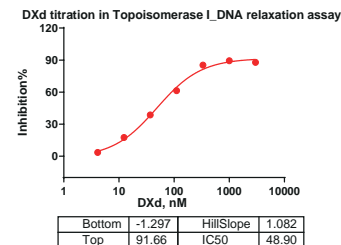
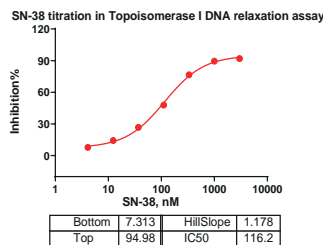
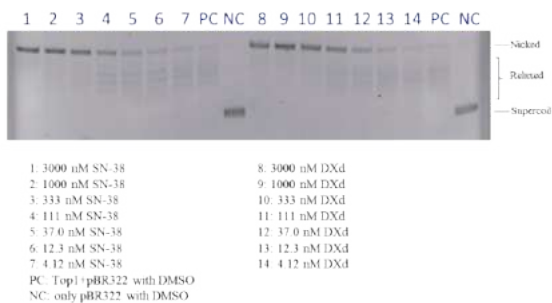


図 3. SN-38 および DXd によるトポイソメラーゼ I (Topo I) 阻害活性の評価。SN-38 および DXd は、組換えヒト Topo I によるスーパーコイル DNA からリラクゼーションされた閉環状 DNA への変換を阻害した。ゲル電気泳動の結果 (左) および SN-38 および DXd の阻害 IC<sub>50</sub> カーブ (右) を示す。

# 抗体／ADCインビトロスクリーニングおよび評価

## ADCのコンジュゲーションおよび特性解析

当社は、ADC (抗体薬物複合体) のコンジュゲーションおよび特性解析に関する包括的なサービスを提供しています。ADC のサイズおよび凝集状態の評価を行うサイズ排除クロマトグラフィー (SEC)、疎水性評価およびコンジュゲーション状態の解析に用いる疎水相互作用クロマトグラフィー (HIC)、および未結合ペイロードやリンカー - ペイロード (LP) の定量・定性を行う分析が含まれます。DAR 解析 (Drug-to-Antibody Ratio 解析) では、各抗体分子に結合した薬物分子の平均数を定量化します。この解析は、ADC の治療効果と安全性プロファイルの最適化において極めて重要です。

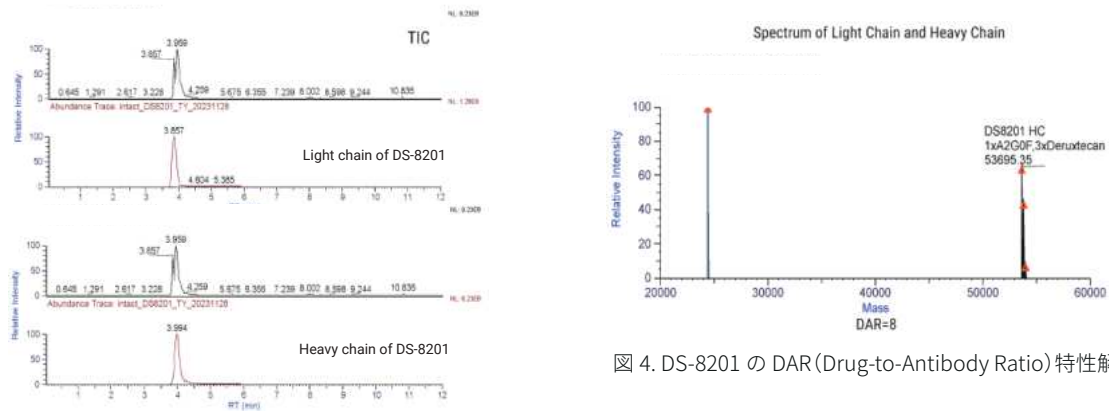


図 4. DS-8201 の DAR (Drug-to-Antibody Ratio) 特性解析。

## 抗原膜発現の定量解析

当社では、細胞表面における標的抗原の発現量を高精度に測定するサービスを提供しており、新規 ADC ターゲットの同定および検証において極めて重要です。先進的なフローサイトメトリー技術を用いて、各種細胞における抗原密度を定量し、ADC 開発に適したターゲット選定を支援します。本解析は、治療効果と安全性の両立を目指す次世代がん治療において、選択的かつ意義ある標的探索を支援します。

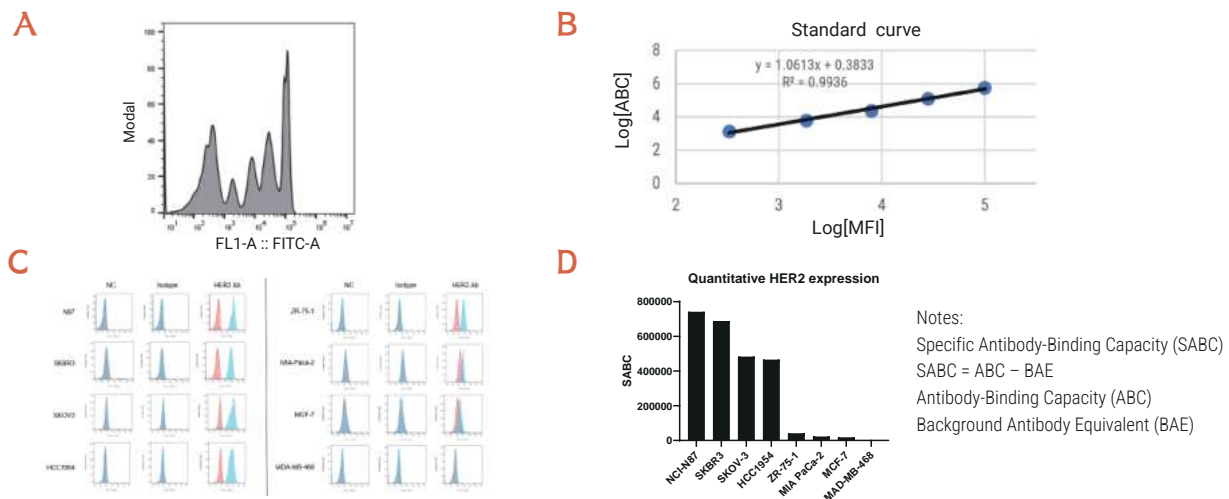
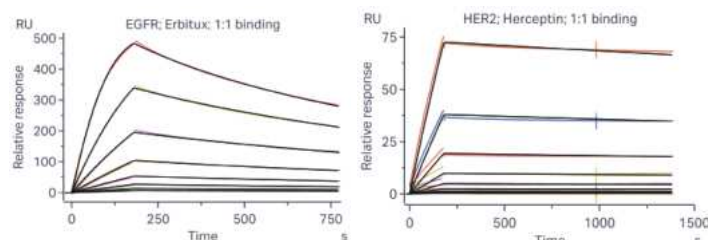


図 5. HER2 抗原の膜発現に関する定量解析。HER2 発現が高／中／低／陰性の各種がん細胞株を用いて評価を実施。A. キャリブレーションビーズ集団のヒストグラム B. 標準曲線。C. 各種がん細胞株における HER2 発現の評価。D. HER2 膜発現の定量解析。SABC: 特異的抗体結合能 (Specific Antibody-Binding Capacity)。

## 表面プラズモン共鳴 (SPR) サービス

SPR (Surface Plasmon Resonance) は、治療用抗体とその標的抗原との間の結合相互作用を詳細に解析する技術であり、効果的な ADC 設計において不可欠です。ADC の親和性は、抗体単体 (ネイキッド抗体) と同等であることが望めます。



Sample	$k_a$ ( $M^{-1} s^{-1}$ )	$k_d$ ( $s^{-1}$ )	$K_D$ (M)
Erbitux	9.87E+05	1.47E-03	1.49E-09
Herceptin	2.04E+04	7.28E-05	3.56E-09

図 6. Trastuzumab (商品名: Herceptin) による HER2-ECD 抗原 (左) への結合親和性および Cetuximab (商品名: Erbitux) による EGFR-ECD 抗原 (右) への結合親和性を、Biacore 8K を用いた SPR (表面プラズモン共鳴) 解析により評価。

## フローサイトメトリーによる抗体結合アッセイ

フローサイトメトリーは、異なる細胞株の細胞表面に存在する標的抗原に対する抗体の結合を解析するための強力な手法です。本サービスは、抗体および ADC の結合親和性および特異性をさまざまな細胞株にわたって評価するために不可欠です。取得されるデータは、ADC 開発の最適化、特定のがん細胞への標的送達の実現、ならびにオフターゲット効果の最小化において重要な役割を果たします。

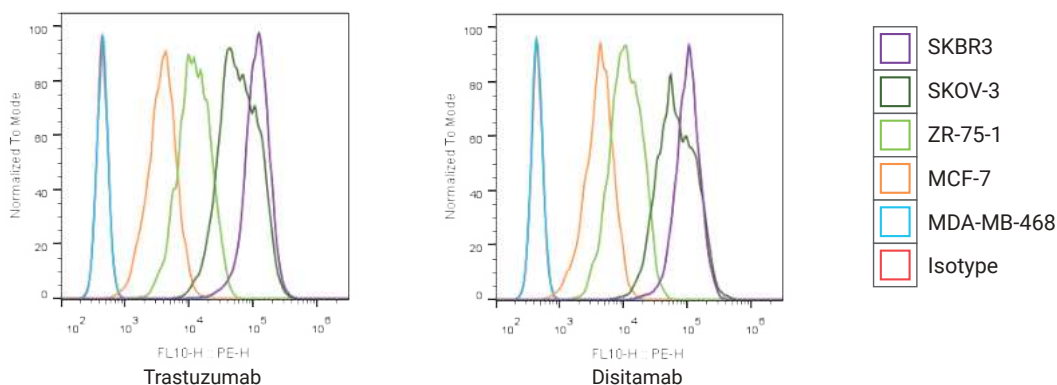


図 7. HER2 発現レベルの異なる各種がん細胞株における、トラスツズマブおよびディシタマブの細胞結合活性の評価。

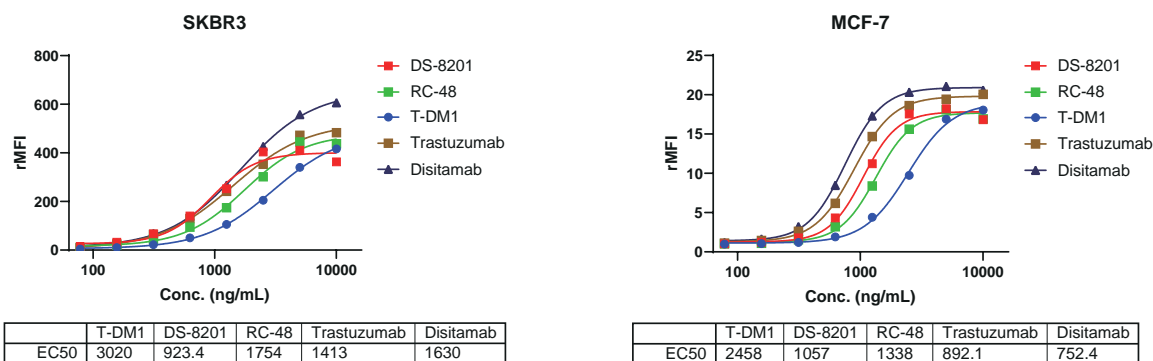


図 8. SKBR3 細胞株(左)および MCF-7 細胞株(右)における、ADC および対応する抗体の細胞親和性比較。評価対象には、T-DM1、DS-8201、RC-48、トラスツズマブ、ディシタマブが含まれる。

## 包括的インターナライゼーションアッセイ(細胞内取り込みアッセイ)

当社のインターナライゼーションアッセイサービスでは、IncuCyte ライブセルイメージング、フローサイトメトリー、およびハイコンテンツ解析を活用し、ADC が標的がん細胞へ取り込まれる過程をリアルタイムで詳細に解析します。これらの先進技術を組み合わせることで、蛍光標識された ADC の取り込みおよび細胞内輸送に関する高精度かつ定量的な解析を提供し、ADC の最適な設計と治療効果の向上に貢献します。

IncuCyte は、生細胞内での ADC インターナライゼーションをリアルタイムかつ継続的にモニタリングするシステムで、長時間にわたる細胞内動態の可視化を可能にします。これにより、ADC 挙動の時間的側面をより分析することができます。

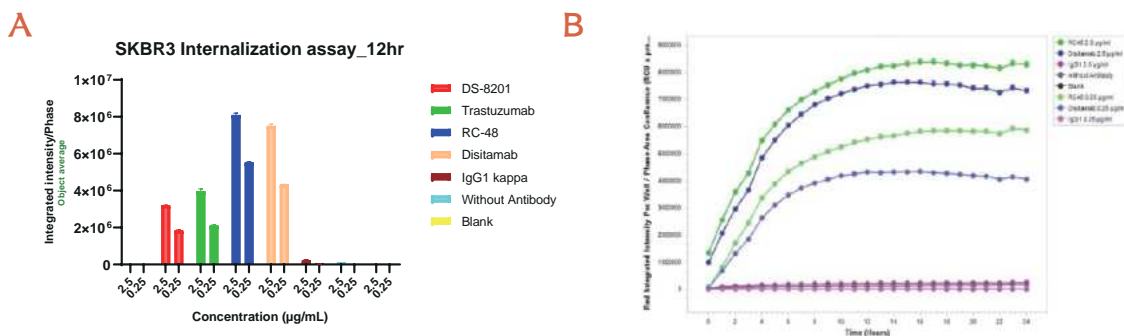


図9.  
(A) SKBR3細胞株におけるADCおよび対応抗体の細胞内取り込み活性(12時間インキュベーション後、IncuCyteにより検出)。評価対象はDS-8201、RC-48、トラスツズマブ、ディシタマブ。  
(B) SKBR3細胞株におけるディシタマブおよびRC-48のインターナライゼーション活性(IncuCyteにより検出)。取り込みの経時的変化は1~24時間の範囲でモニタリングされた。

温度シフト法によるインターナライゼーションアッセイは、抗体の細胞内取り込み速度を評価する古典的な手法です。この方法では、表面抗体の MFI (平均蛍光強度) を 37°C および 4°C の 2 条件下で測定し、その差異に基づいて取り込み率を算出します。

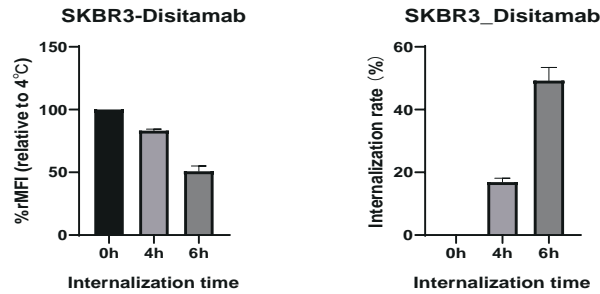


図 10. SKBR3 細胞株におけるディシタマブの細胞内取り込み率を、異なるインキュベーション時間において測定。

抗体の細胞内取り込み効率を、トキシンベースの細胞障害性アッセイを用いて、細胞殺傷効果を測定することで評価することができます。

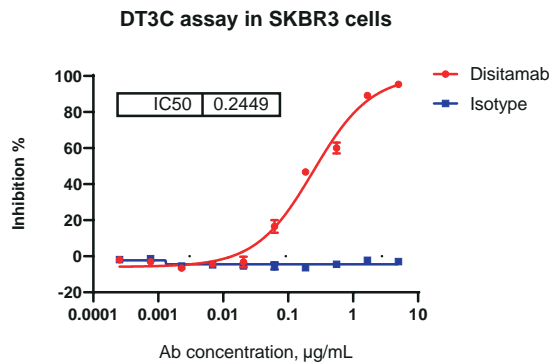


図 11. SKBR3 細胞株におけるディシタマブの細胞内取り込み活性は、DT3C アッセイにより評価。

pH 指示薬を活用したインターナライゼーション解析用フローサイトメトリーアッセイは、ADC (抗体薬物複合体) の細胞内移行を高い特異性と精度で定量評価する技術である。本手法では、pH 感受性色素を用いることで、酸性小胞内に取り込まれた ADC のみを選択的に可視化できるため、ADC の細胞内取り込み効率および輸送過程 (トラフィック) の詳細な解析が可能です。

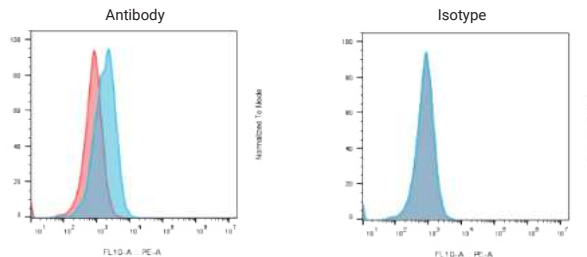


図12. フローサイトメトリーによって検出された、SKBR3細胞株におけるトラスツマブの細胞内取り込み活性。

ハイコンテンツ解析 (High-Content Analysis) は、自動顕微鏡と画像解析を組み合わせることで、単一細胞レベルにおける ADC の細胞内取り込みに関する詳細な多項目データを取得可能とする手法です。本手法により、細胞内局在、オルガネラとの共局在、形態変化などを包括的に解析でき、ADC の細胞内動態や作用機序 (MoA) の解明をおこないます。

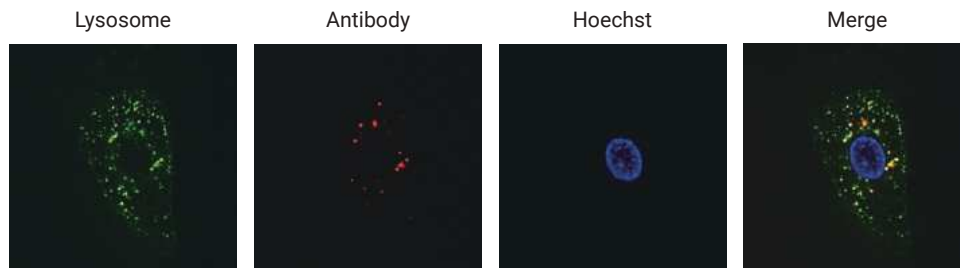


図 13. 細胞における ADC インターナライゼーションのハイコンテンツ解析。画像は、蛍光標識抗体 (赤) およびリソソームマーカー (緑) で処理された細胞を示しており、核は Hoechst 色素 (青) で染色されている。重ね合わせた画像からは、抗体の細胞内取り込みおよび共局在が確認され、細胞内輸送および特定の細胞内区画への蓄積が明らかになっている。

## 細胞毒性アッセイ (Cytotoxicity Assays)

当社のライブセルイメージングを用いた細胞毒性アッセイサービスでは、ADC を含む各種治療薬剤による細胞生存率および細胞障害効果をリアルタイムかつ動的に解析します。IncuCyte ライブセルイメージングシステムを活用することで、ADC ががん細胞集団に与える影響を時間経過とともに詳細かつ動的に可視化することが可能です。

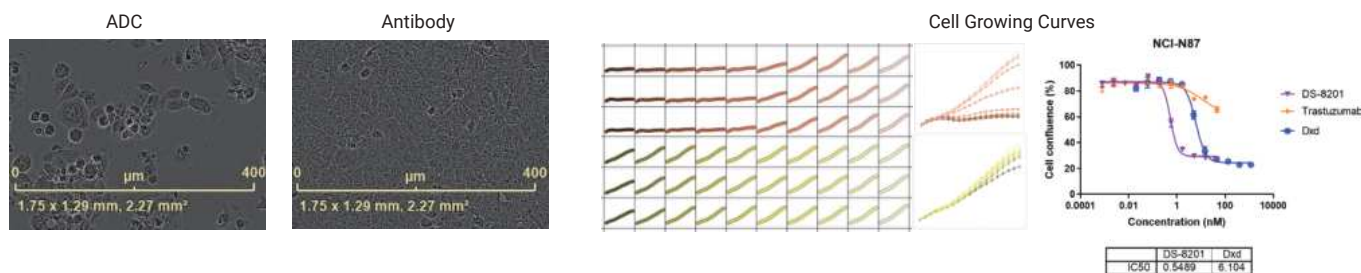
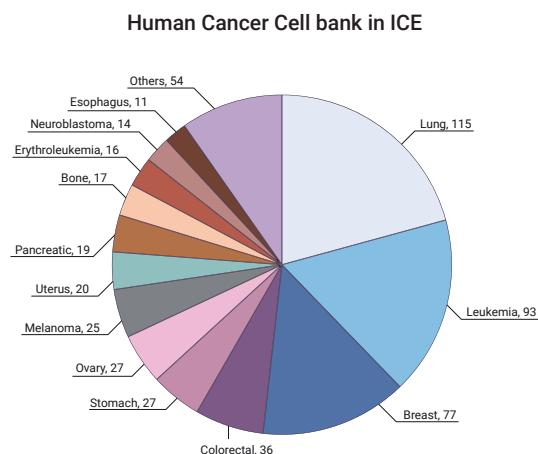


図 14. NCI-N87 細胞株における DS-8201 および DXd の細胞毒性評価。抗体とのコンジュゲーション後、IC<sub>50</sub> 値は約 10 分の 1 に低下した。

## ADC細胞毒性セルパネルスクリーニング

ADC Cytotoxicity Cell Panel は、特定の標的に対する ADC の有効性を細胞生存率アッセイを用いて評価することを目的に設計されています。さまざまな ADC 標的に応じて、異なるがん種および抗原発現レベルを有する腫瘍細胞株を供給可能です。



Frequently Used Cell Lines for HER2-Targeted ADC

Cell Line	Cancer Type	HER2 Expression
SKBR3	Breast	High
HCC1954	Breast	High
NCI-N87	Gastric	High
SKOV-3	Ovarian	High/Medium
JIMT-1	Breast	Medium
ZR-75-1	Breast	Low
MCF-7	Breast	Low
MDA-MB-468-GFP	Breast	None

## インビトロ・バイスタンダー効果アッセイ

当社のバイスタンダー効果アッセイサービスは、標的抗原を発現していない近接がん細胞に対するADCの間接的な細胞障害効果を評価します。高度な細胞培養技術とリアルタイムイメージングを活用することで、ADCから放出された細胞毒性物質の拡散および抗原陰性細胞に対する殺傷メカニズムを可視化・定量化し、治療薬設計におけるバイスタンダー効果の有効性を明確に評価することが可能です。

Bystander Effect Assays	Co-culture of Ag <sup>+</sup> and Ag <sup>-</sup> Cells with GFP and RFP Fluorescence		Co-culture of Ag <sup>+</sup> Cells w/wo GFP/RFP Fluorescence and Ag <sup>-</sup> Cells with Luciferase		Co-culture of Ag <sup>+</sup> and Ag <sup>-</sup> cells without Tag	
	Analyzer	Flow Cytometer	IncuCyte + Microplate Reader	Microplate Reader	Flow Cytometer	Microplate Reader
Assay Feature	Could be real-time; Specific	Specific	Specific	Specific	Could be specific	Cost-effective; Not specific
Testing Options	<ul style="list-style-type: none"> <li>~40 tag-expression reporter cell lines</li> <li>Different project stages</li> <li>Different tumor types</li> <li>Different Ag expression levels</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>Different detection methods</li> <li>Different co-culture combinations</li> <li>Different co-culture ratios</li> <li>Different concentrations or IC<sub>50</sub> of Ag<sup>+</sup> cells</li> </ul>		

## IncuCyte ベース バイスタンダー効果アッセイ

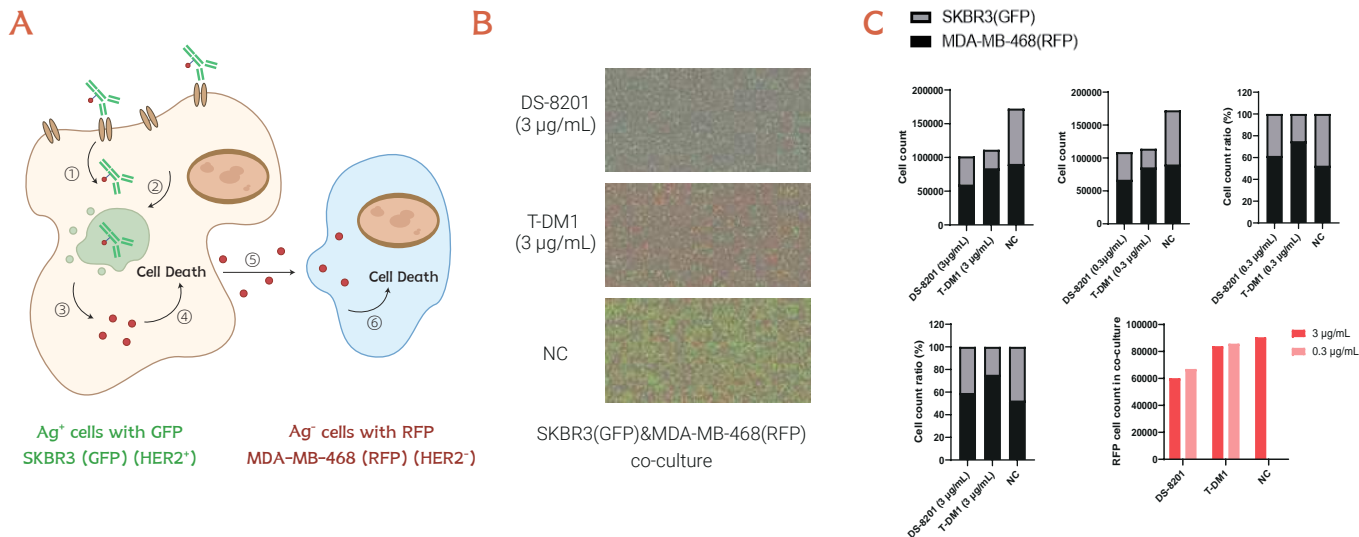


図 15. IncuCyte を用いた、共培養系におけるバイスタンダー効果アッセイ(SKBR3(GFP) および MDA-MB-468(RFP) 細胞株)  
 (A) HER2 陽性の SKBR3(GFP 標識)細胞と、HER2 陰性の MDA-MB-468(RFP 標識)細胞を共培養し、ADC によるバイスタンダー効果を評価。T-DM1 をバイスタンダー効果アッセイのネガティブコントロールとして使用。  
 (B) IncuCyte ライブセルイメージングシステムで取得した画像により、両細胞種間の相互作用および治療 3 日後の細胞障害効果が示された。  
 (C) バイスタンダー効果の評価として、RFP 標識された MDA-MB-468 細胞の減少を指標とした細胞数カウントを実施。

## フローサイトメトリーを用いたバイスタンダー効果アッセイ

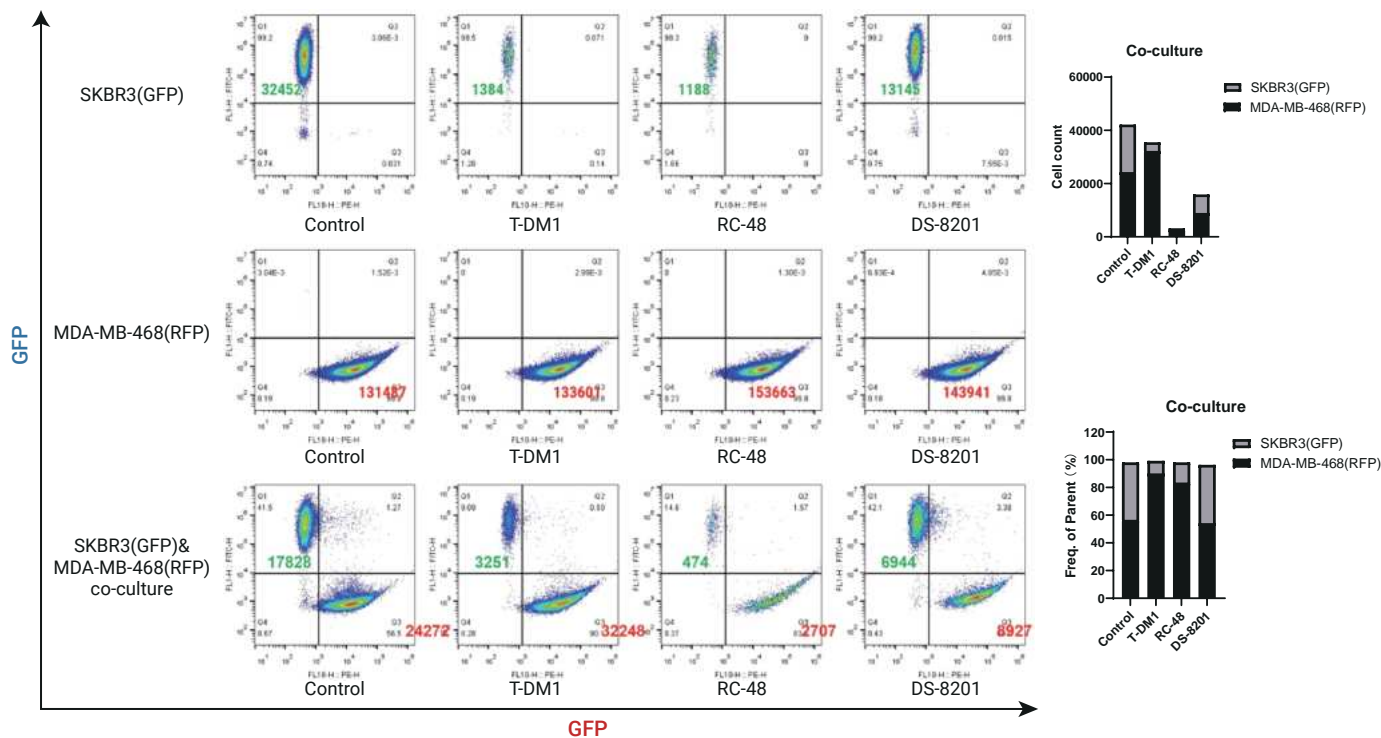


図 16. フローサイトメトリーを用いた、DS-8201 および RC-48 による in vitro バイスタンダー効果アッセイ(遺伝子改変乳がん細胞株を使用)。  
 T-DM1 はバイスタンダー効果アッセイのネガティブコントロール ADC として使用。  
 A. ADC 処理後の SKBR3(GFP) および MDA-MB-468(RFP) 共培養系におけるフローサイトメトリー解析結果。  
 B. 共培養系における GFP および RFP 陽性細胞のカウントおよび細胞数比の評価。

## 即使用可能なタグ発現レポーター腫瘍細胞株

当社のタグ発現レポーター腫瘍細胞株は、蛍光または発光タグを発現するように設計されており、ADC との相互作用および効果の特異的にモニタリングすることが可能です。これらの細胞株により、標的細胞およびバイスタンダー細胞における ADC の作用を定量的かつ視覚的に追跡できるため、評価系の構築が効率化され、前臨床研究のスループットと再現性が向上します。これにより、研究者は ADC のバイスタンダー効果の効率的な評価、リンカー - ペイロード設計の最適化、ならびに作用機序 (MoA) の理解を促進し、標的がん治療の開発を加速させることができます。

## 蛍光タンパク質発現腫瘍細胞株

Cancer Cell Type	GFP Cells	High Expression Targets
Breast cancer	SKBR3-GFP	HER2, TROP2...
Breast cancer	HCC1954-GFP	HER2, TROP2, MUC1, CDH3...
Breast cancer	HCC70-GFP	MUC1, B7-H4, CDH3...
Breast cancer	ZR-75-1-GFP	MUC1, LIV-1, B7-H4...
Ovarian cancer	SKOV-3-GFP	HER2, TROP2, Nectin4, B7-H4...
Ovarian cancer	OVCAR-3-GFP	MSLN, B7-H4, MUC16, CLDN6...
Gastric Cancer	NCI-N87-GFP	HER2, TROP2...
Gastric Cancer	NUGC-4-GFP	CLDN18.2, HER3...
Pancreatic cancer	BXPC-3-EGFP	MET, CEACAM6, CEACAM5, CDCP1, EPHA2...
...		

注：これらの細胞株は、他の低発現標的に対しても使用可能。

Cancer Cell Type	RFP Cells	Low Expression Targets
Breast cancer	MDA-MB-468-RFP	HER2, Nectin4, EGFR, B7-H4, NOTCH3...
Breast cancer	MCF-7-RFP	FOLR1, Nectin4, EGFR, ROR1, PTK7...
Lung cancer	NCI-H1792-RFP	FOLR1, Nectin4, MUC1, ERBB3, CEACAM6...
Lung cancer	NCI_H226-RFP	DLL3, TACSTD2, Nectin-4, CEACAM6, ITGB6...
Colon cancer	SW620-RFP	TACSTD2, CEACAM5...
Pancreatic cancer	MIA-PaCa-2-RFP	CLDN18.2, ITGB6, 5T4...
...		

注：これらの細胞株は、他の高発現標的に対しても使用可能。

## 発光・蛍光タンパク質発現腫瘍細胞株

Cancer Cell Type	Cell Lines
Breast cancer	MDA-MB-231-Luc
Breast cancer	MDA-MB-468-Luc
Breast cancer	MCF-7-Luc-mEGFP
Breast cancer	H1299-Luc-mEGFP
Brain Carcinoma	LN299-Luc-mEGFP
Brain Carcinoma	U251-Luc-mEGFP
Brain Carcinoma	CT2A-Luc-mEGFP
Colorectal Carcinoma	DLD-1-BRCA2-KO-Luc-mEGFP
Colorectal Carcinoma	HCT116-Luc-mEGFP
Lung cancer	NCI-H1975-Luc-mEGFP
Lung cancer	PC-9-Luc
Lung cancer	A549-Luc-mEGFP
Lung cancer	H1299-Luc-mEGFP
Liver Carcinoma	HepG2-Luc
Liver Carcinoma	HepG2-Luc-mEGFP
Hepatoma	HepG2-Luc
Pancreatic cancer	MIA-PaCa-2-Luc
Prostate Adenocarcinoma	PC-3-Luc
Prostate Adenocarcinoma	PANC-1-Luc-mEGFP
Prostate Adenocarcinoma	BXPC-3-Luc-mEGFP
Prostate Adenocarcinoma	MIA PaCa-2-Luc-mEGFP
Leukemia	Jurkat-Luc
Leukemia	K562-Luc
Lymphoma	Raji-Luc

## in vivo バイスタンダー効果とルシフェラーゼ発現CDXモデル

in vivo バイスタンダー効果とは、ADC により直接標的化されたがん細胞から放出された細胞毒性物質が、周囲の非標的がん細胞へ拡散し、それらの細胞死を誘導する現象を指します。ルシフェラーゼを発現させた腫瘍細胞株を用いることで、当社の IVIS in vivo 画像解析システムにより、バイスタンダー効果を可視化・モニタリングすることが可能です。非標識の抗原陽性 (Ag<sup>+</sup>) 細胞と、ルシフェラーゼタグ付き抗原陰性 (Ag<sup>-</sup>) 細胞を同時接種した CDX モデルを用いることで、in vivo バイスタンダー効果の評価が効果的に行えます。

ルシフェラーゼタグにより、Ag<sup>-</sup> 細胞の ADC 応答を高精度かつ特異的に追跡することができ、観察された効果が Ag<sup>+</sup> 細胞を介したバイスタンダー効果によるものであることを明確に示すことが可能です。

この手法は、不均一な腫瘍環境における ADC の有効性を明確かつ定量的に評価する手段として有用です。

Cancer Cell Type	Cell Lines (Ready)	CDX Model-Single Cell Line (Ready)
Breast cancer	4T1-Luc-mEGFP	✓
Colorectal Carcinoma	HT-29-Luc-mEGFP	✓
Glioblastoma (GBM)	U-87 MG-Luc	✓
Lung cancer	PC-9-GFP-Luc	✓
Lung cancer	H460-Luc-mEGFP	✓
Ovarian cancer	SKOV-3-Luc-mEGFP	✓
Prostate Adenocarcinoma	ASPC-1-Luc-mEGFP	✓
Multiple myeloma	H929-Luc-mEGFP	✓
Breast cancer	MDA-MB-231-Luc	✓

# ADC向け非臨床DMPKサービス

	リード化合物の探索と最適化	前臨床候補化合物の選定および評価	IND申請対応試験およびマスバランス試験
<b>バイオトランスフォーメーション</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝 S9 分画、リソソーム、標的抗原発現細胞における ADC からのペイロード放出メカニズム解析</li> <li>血漿中代謝物プロファイリング</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>種差のある肝細胞/ミクロソームを用いたペイロードの代謝解析</li> <li>ラットおよび腫瘍移植マウスにおける放射標識 ADC の組織分布試験</li> <li>代謝酵素マッピング試験</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>動物を用いた放射標識ペイロードの ADME 試験</li> <li>ヒトにおける ADME 予測</li> <li>代謝酵素フェノタイプングの確定試験</li> </ul>
<b>in vitro 薬物動態・DDI解析</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>新規ペイロードの溶解性および透過性評価</li> <li>ADC の血漿中安定性試験 (ペイロード放出および DAR 値の変動評価)</li> <li>ペイロードの代謝安定性試験</li> <li>ペイロードのタンパク結合率解析</li> <li>ペイロードの hERG 試験 (心毒性評価)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ペイロードによる CYP 酵素の阻害および誘導試験</li> <li>ペイロードによる薬物トランスポーター阻害試験</li> <li>ペイロードの P-gp / BCRP 基質性解析</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>トランスポーター基質性評価</li> <li>PBPK モデルを用いたヒトにおける ADC の薬物相互作用 (DDI) リスク予測</li> <li>ADC の血漿中安定性試験 (ペイロード放出および DAR 値の変動評価)</li> </ul>
<b>生体試料分析 / 薬物動態 (PK) 解析</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗体 (Tab)、ADC、ペイロードの薬理モデルにおける薬物動態 (PK) 試験</li> <li>齧歯類を用いた ADC およびペイロードの PK スクリーニング</li> <li>PK サンプル中における DAR (Drug-to-Antibody Ratio) 解析</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>動物を用いた抗体 (Tab)、ADC、アセチル化ペイロード (Ac-payload)、およびペイロードの PK / TK 試験</li> <li>動物における免疫原性試験</li> <li>バイオマーカー探索</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PK サンプル中の DAR (薬物-抗体比) 解析</li> </ul>

## 当社の優位性

- ✓ **未知低分子の同定:** 非標的 LC-HRMS 法を駆使し、ADC 由来ペイロードおよびその代謝物を含む未知の低分子化合物を同定する技術に精通。
- ✓ **ADC 安定性に関する包括的評価:** リソソーム環境から生体マトリックスにおけるペイロード放出、ADC 濃度変動、DAR (抗体あたり薬物比) 変化まで、ADC の安定性を多角的に評価可能。
- ✓ **柔軟性と実績を兼ね備えた DMPK プラットフォーム:** ペイロード、低分子、ペプチド、バイオ医薬品、ADC など多様なモダリティに対応し、創薬プロジェクトのニーズに合わせた最適なソリューションを提供。
- ✓ **トランスポーター評価プラットフォームの完備**
- ✓ **動物モデルを用いた放射性同位元素 ADME 試験の豊富な経験**
- ✓ **バイオアナリシス系 (定量・分析法) 開発の実績**

## ケーススタディ

### 切断不可能型 ADC から放出されたペイロード由来代謝物の多様な形態に関する LC-HRMS 解析

LC-HRMS 解析により、切断不可能型 ADC から生成された代謝物の詳細な情報が得られました。多様な代謝形態を持つペイロードの同定は、ADC の代謝の複雑性を示すとともに、ADC 開発における代謝的特性評価の重要性を浮き彫りにします。こうした代謝情報は、より安定かつ高性能な ADC 製品の開発を可能にします。

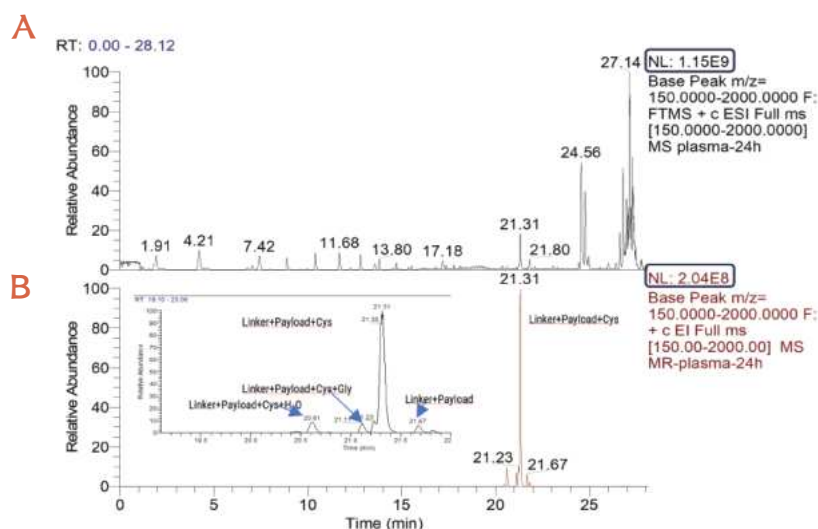


図 17. (A) コントロールのクロマトグラム、および (B) ADC 処理血漿 (24 時間インキュベーション後)。

## LC-MS プラットフォームを用いた DS-8201 の DAR 変動および血漿安定性評価(マウスモデル)

DS-8201 は HER2 を標的とする ADC で、本評価では、薬物 - 抗体比 (DAR) の経時的な変化や、ペイロードおよび抗体成分の血漿中安定性を評価することで、ADC におけるリンカーや分子構造の安定性設計において、初期段階での評価が重要であることを示しています。当社は、低分子毒素、結合型低分子、抗体結合体、抗体総量、DAR (Drug-to-Antibody Ratio) などの解析を網羅した包括的な安定性評価プラットフォームを活用し、ADC 分子の治療効果最大化に向けた合理的な設計最適化を強力にサポートいたします。

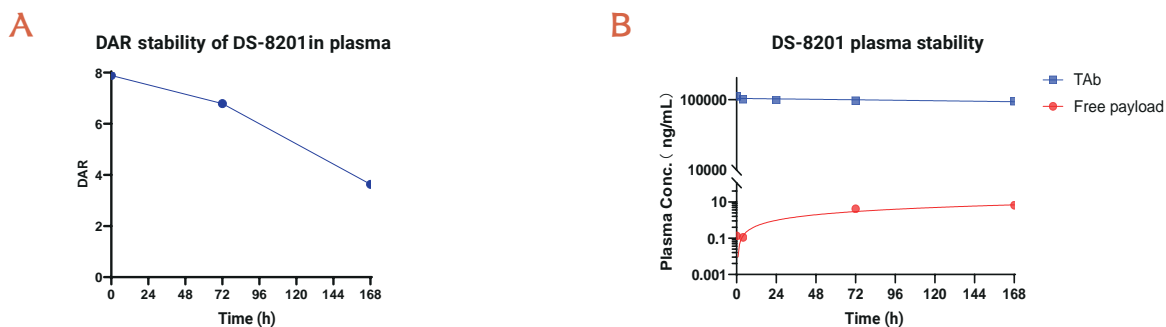


図 18. DS-8201 のマウス血漿における in vitro 安定性。  
 (A) 血漿中における DS-8201 の DAR (Drug-to-Antibody Ratio) 安定性。  
 (B) DS-8201 処理血漿中における遊離ペイロードおよび総抗体 (Tab) の濃度測定  
 DS-8201 はマウス血漿中で 37°C、複数の時間条件でインキュベートされた。

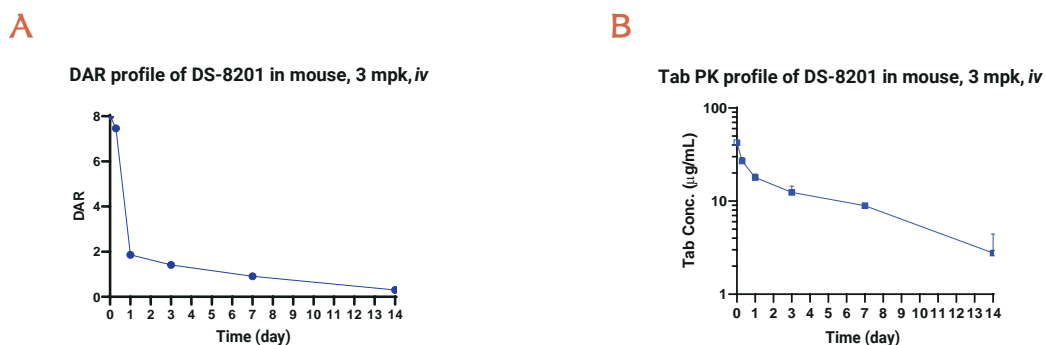


図 19. HR-MS により検出された、マウスにおける DS-8201 の in vivo 薬物動態 (PK) および DAR プロファイル。DS-8201 は 3 mg/kg の用量でマウスに静脈内投与された。  
 (A) マウスにおける DS-8201 の DAR プロファイル。  
 (B) マウスにおける DS-8201 の総抗体 (Tab) の PK プロファイル。

## LC-MS プラットフォームを用いた DS-8201 および Trastuzumab の定量法の確立と ELISA との比較

当社は、DS-8201 (抗体薬物複合体) および Trastuzumab (抗体) に対応した、高精度かつ再現性の高い LC-MS ベースの定量法を開発しました。本 LC-MS 法は、ELISA で得られる結果と高い相関性を示し、さまざまな状況下でのバイオ医薬品の定量ニーズに対応可能です。この比較検証は、当社の LC-MS 法の信頼性と精度の高さを実証しており、ADC および抗体解析における有用なツールとなります。

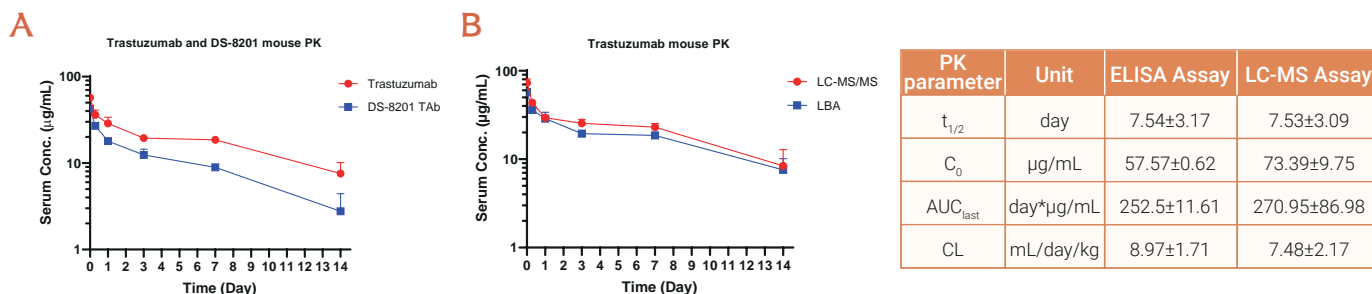


図 20.  
 (A) マウスにおける Trastuzumab および DS-8201 の薬物動態。DS-8201 は 3 mg/kg の用量で静脈内投与。  
 (B) マウスにおける Trastuzumab の薬物動態 (LC-MS/MS および ELISA で測定)。Trastuzumab も 3 mg/kg の用量で静脈内投与。

ICE Bioscienceは、創薬の未来を切り拓くCRO+ Explorer企業として2010年に設立されました。創薬の入り口である標的探索から前臨床候補の導出まで、柔軟かつ科学的根拠に基づく支援を提供しています。

設立以来、新規治療標的の探索において、数多くの研究機関・製薬企業と連携し、多様な疾患領域での新規標的の評価・創薬モダリティ解析に取り組んできました。

クライアントの課題解決に伴走するパートナーとして、創薬の加速とグローバルヘルスへの貢献を目指しています。

