

●細胞を用いたヒト血中の中和抗体測定

TN363

Cell-Based Assay for Neutralizing Antibodies in Human Serum

【概要】

体内に投与されたバイオ医薬品（生物学的製剤）が抗原として作用し、そのバイオ医薬品を標的に抗薬物抗体（ADA: Anti-Drug Antibody）が発現する場合があります。ADAの中にはバイオ医薬品に対して中和活性を示す中和抗体（NAbs: Neutralizing antibodies）があり、投薬での治療効果を失わせるのみならず、内因性の類似物質の活性を弱めることよって、自己免疫型欠損症候群を引き起こす可能性も懸念されます¹⁾。

当社では、各種細胞を使用し、血中の中和抗体測定の試験法設定、バリデーションおよび検体測定を実施致します。バイオ医薬品における非臨床安全性試験および臨床試験における免疫原性（抗体）測定については多くの受託実績がございます。

【背景】

FDAの免疫原性 Developing and Validating Assayのガイダンスでは、ADA検出アッセイの、多層試験アプローチを推奨しています。すなわち、高感度のスクリーニングアッセイ（抗体を検出）、確認アッセイ（治療用タンパク質製品に対する特異性確認）、抗体価アッセイ（反応の程度を特徴付ける）および中和アッセイ（中和活性を評価）による評価を、各アッセイの陽性検体を用いて順次実施することが求められます²⁾。

また、中和アッセイの形式は、治療用タンパク質製品の作用機序、アッセイの選択性、感度、精度、堅牢性等を考慮のうえ、選択するとされておりますが、FDAは一般に非細胞ベースの競合的LBA（リガンドバイディングアッセイ）より、セルベースのバイオアッセイを推奨しています²⁾。

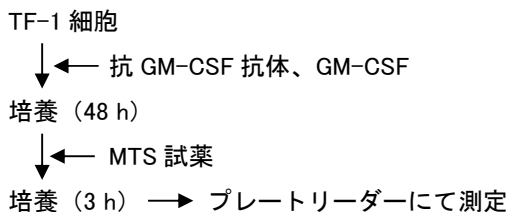
【事例】

TF-1（GM-CSF依存性増殖）細胞を用いて、ヒト血清中の抗GM-CSF抗体の中和抗体価を評価しました。

1. 試料

バイオ医薬品を投与後のヒトまたは動物の血清、血漿

2. 測定法



※アッセイデザインや検出法など、ご要望に応じます。

その結果を Fig. 1 に示します（アッセイは 1%血清下で実施）。

当該例において、0.5～10 µg/mL の評価域を確保できました。

FDA の免疫原性 Developing and validating Assay のガイダンスでは、スクリーニングアッセイおよび確認アッセイでは少なくとも 0.25～0.5 µg/mL の検出感度を推奨しておりますが、中和アッセイではその感度を達成できない可能性も許容はされています²⁾。

本事例において 0.5～10 µg/mL の評価域を確保できました。

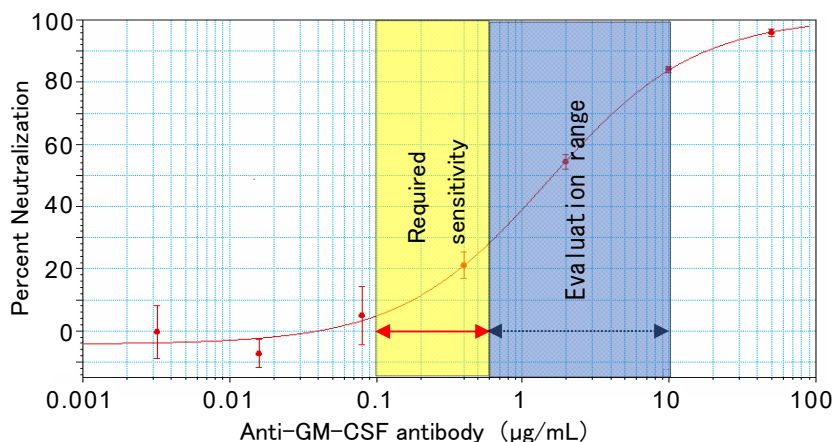


Fig.1 Neutralizing effect of anti-GM-CSF antibody on GM-CSF growth using TF-1 cell

[参考文献]

- 1) Anthony R. Mire-Sluis, Yu Chen Barrett, Viswanath Devanarayan, Eugen Koren, Hank Liu, Mauricio Maia, Thomas Parish, George Scott, Gopi Shankar, Elizabeth Shores, Steven J. Swanson, Gary Taniguchi, Daniel Wierda, Linda A. Zuckerman : *J. Immunol. Methods*, **289**, 1 (2004).
- 2) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration : “Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products – Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection, (January 2019)” <
<https://www.fda.gov/media/119788/download> > (Accessed 2025.7.3)

[住化分析センターの分析メニューと技術事例]

生体試料中の高分子（抗体、糖タンパク、ADC)濃度測定

<https://www.scas.co.jp/services/lifescience/pharmaceuticals/concentration/new-modality.html>

[関連技術]

TN371 ECL 法を用いたバイオ医薬品の免疫原性アッセイ

<https://www.scas.co.jp/technical-informations/technical-news/pdf/tn371.pdf>

TN376 ECL 法を用いた薬物共存下における抗薬物抗体測定

<https://www.scas.co.jp/technical-informations/technical-news/pdf/tn376.pdf>

TN270 表面プラズモン共鳴法を用いた血清中抗体濃度測定

<https://www.scas.co.jp/technical-informations/technical-news/pdf/tn270.pdf>