

FcRnヒト化マウスを用いた 抗体医薬品のPK評価サービス

FcRnヒト化マウスを用いた抗体医薬品の PK評価サービスを始めました。

ジャクソン研究所 (JAX) で開発されてきたヒトFcRnを発現する一連のトランスジェニックマウス系統は、ヒト抗体医薬品の薬物動態 (PK) の評価プラットフォームです。ヒト抗体医薬品をより迅速に臨床現場へ届けられるようにサポートいたします。



標準的なFcRnヒト化マウス

Tg32 マウス

B6.Cg-*Fcgrt*^{tm1Dcr} Tg[FCGRT]32Dcr/DcrJ

- マウス*Fcgrt* 遺伝子が欠損
- 内在性プロモーター駆動のヒトFCGRT 遺伝子を発現
- ヒトと類似性の高いIgG保護

Tg276 マウス

B6.Cg-*Fcgrt*^{tm1Dcr} Tg[CAG-FCGRT]276Dcr/DcrJ

- マウス*Fcgrt* 遺伝子が欠損
- CAGプロモーター駆動のヒトFCGRT 遺伝子を発現
- 抗体バリエーションのPKの微妙な違いを検出

豊富なFcRnヒト化マウス系統のラインナップ

マウス系統	内在性プロモーター	最大半減期予測	抗体バリエーション間の微妙な違いの評価	免疫不全	アルブミンPK
FcRn Tg32 (#014565)	Yes	Yes	No	No	No
FcRn Tg276 (#004919)	No	No	Yes	No	No
Tg32 Scid (#018441)	Yes	Yes	No	Yes	No
Tg276 Scid (#021146)	No	No	Yes	Yes	No
Tg276 Rag1 (#016919)	No	No	Yes	Yes	No
Tg32 Alb KO (#025201)	Yes	Yes	No	No	Yes

FcRnヒト化マウスの特徴

- 非ヒト霊長類に匹敵する優れた半減期予測
- 同一コンストラクトの抗体バリエーションの半減期予測も可能
- 非ヒト霊長類よりも低コストで薬物動態に基づくリード候補の同定が可能
- ヒトデータとの相関性が高いため、PK評価の結果から投与量・投与回数の検討が可能

IgG抗体の評価事例

JAXのFcRnヒト化マウスは比較的低コストでありながら、ヒトデータとの相関性の高いPK評価を可能にします。

Data Source: JAX® Preclinical Services, USA

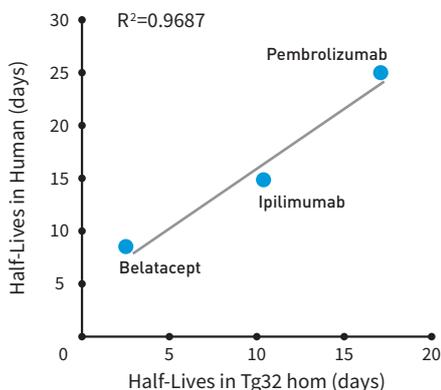


図1

Tg32マウスとヒトの半減期データの相関性。Tg32マウスはヒトデータとの高い相関性を示す。

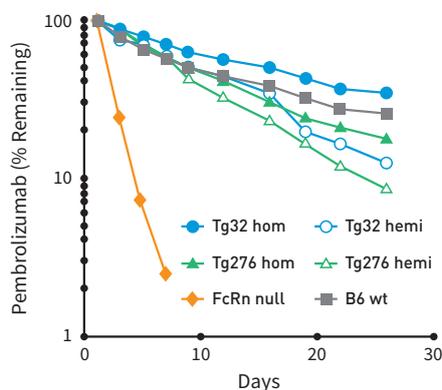


図2

各種Tgマウスと野生型マウスにおける半減期評価。Tg32ホモマウスが最も長い半減期を示す。

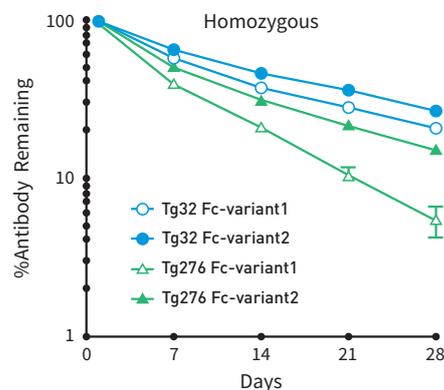


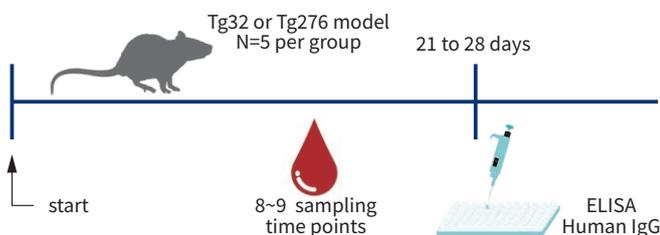
図3

抗体バリエーションの半減期評価。Tg32マウスよりもTg276マウスの方が抗体バリエーションの微妙な違いを評価可能(抗体情報は非公開)。

PK評価の試験デザイン

お客様のご要望に応じてPK評価の試験をデザインいたします。

例 N数:5 | 群数(抗体数):4 | 評価期間:28日



PK評価の試験例

標準PK試験のモデル	Tg32 B6.Cg-Fcgrt ^{tm1Dcr} Tg(FCGRT)32Dcr/DcrJ (Strain # 014565)
投与経路	i.v.
採血タイムポイント	Pre, 0.5, 1, 3, 7, 10, 14, 21, and 28 days
血中濃度評価法	ELISA

参考文献

Avery LB et al. Utility of a human FcRn transgenic mouse model in drug discovery for early assessment and prediction of human pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *mAbs* 8(6): 1064-1078 (2016). Doi: <https://doi.org/10.1080/19420862.2016.1193660> PMID: 27232760

Myzithras M et al. Utility of immunodeficient mouse models for characterizing the preclinical pharmacokinetics of immunogenic antibody therapeutics. *mAbs* 8(8): 1606-1611 (2016). Doi: <https://doi.org/10.1080/19420862.2016.1229721> PMID: 27598372

Muller PY et al. The minimum anticipated biological effect level (MABEL) for selection of first in human dose in clinical trials with monoclonal antibodies. *Curr. Opin. Biotechnol.* 20(6):722-729 (2009). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2009.10.013> PMID: 19896825



ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン株式会社

www.jax.or.jp

営業部

045-474-9340

E-mail

ask@jax.or.jp

テクニカル・インフォメーション・サービス

micetech@jax.or.jp



抗体医薬品評価サービス