

## AJICAP®: 位置選択的 ADC の次世代化学合成法の開発

(味の素株式会社<sup>1</sup>・アジノモトバイオ・ファーマサービス<sup>2</sup>) ○奥住 竜哉<sup>1</sup>、松田 豊<sup>1</sup>、關 拓也<sup>1</sup>、山田 慧<sup>1</sup>、藤井 友博<sup>1</sup>、畑田 紀子<sup>1</sup>、岩井 佑介<sup>1</sup>、敷田 奈都紀<sup>1</sup>、新保 和高<sup>1</sup>、Brian Mendelsohn<sup>2</sup>

AJICAP®: Chemical site-specific conjugation technology for next-generation ADC (<sup>1</sup>Ajinomoto Co., Inc., <sup>2</sup>Ajinomoto Bio-Pharma Services) ○Tatsuya Okuzumi<sup>1</sup>, Yutaka Matsuda<sup>1</sup>, Takuya Seki<sup>1</sup>, Kei Yamada<sup>1</sup>, Tomohiro Fujii<sup>1</sup>, Noriko Hatada<sup>1</sup>, Yusuke Iwai<sup>1</sup>, Natsuki Shikida<sup>1</sup>, Kazutaka Shimbo<sup>1</sup>, Brian A. Mendelsohn<sup>2</sup>

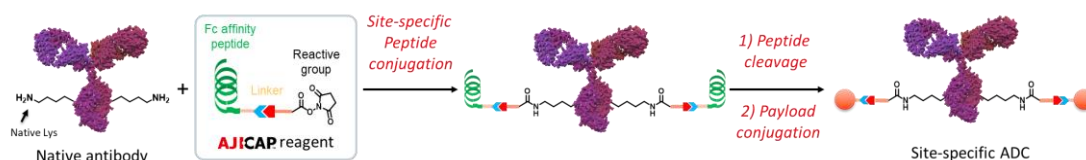
The development of conjugation technologies for biomolecules such as proteins and nucleic acids has made remarkable progress in recent years. Especially, a method for the conjugation of a specific amino acid residue in a protein has been researched over many years. These conjugation technologies are important in the field of chemical biology and the development of complex biologics. Antibody-Drug Conjugate (ADC) is a targeting drug in which a highly potent small molecule drug is conjugated to an antibody, and its development is accelerated recently. Compared to conventional chemotherapy, the advantage of ADC is the wideness between Minimum Effective Dose (MED) and Maximum Tolerated Dose (MTD), the so-called Therapeutic Index. Recent studies have reported that site-specific ADCs have a further expand Therapeutic Index, leading to safer ADCs compared with random ADCs.

Recently, we have developed a method called AJICAP® for site-specific functionalization without genetic engineering of antibodies in order to accelerate the development of next-generation site-specific ADCs.<sup>1)</sup> The AJICAP® technology is a chemical method that uses a peptide having an ability to bind to the Fc region of an antibody, and the peptide enable site-specific conjugation on a proximal lysine residue to peptide binding moiety. Compared with the technologies using genetic engineering or an enzyme, the manufacturing process of AJICAP® site-specific conjugation is simple and straightforward. We have succeeded in synthesizing a variety of site-specific ADCs by using AJICAP®. In the presentation, we will report the synthesis of various ADCs using AJICAP® and the expansion of Therapeutic Index comparing with random ADCs.

**Keywords :** *Antibody Drug Conjugate; ADC; Site-specific; Conjugation*

タンパク質や核酸などの生体高分子を修飾する技術の開発は近年目覚ましい発展を遂げている。その中でも、タンパク質のある特定のアミノ酸残基を位置特異的に修飾する方法は古くから研究が行われてきた。これらの修飾技術はケミカルバイオロジ一分野の研究や、複雑化するバイオ医薬品の開発に重要である。抗体薬物複合体 (Antibody-Drug Conjugate, ADC) は抗体に高活性な低分子薬剤をコンジュゲートした分子標的薬であり、開発研究が加速している。従来の化学療法と比較して、Minimum Effective Dose (MED) と Maximum Tolerated Dose (MTD) の差、いわゆる Therapeutic Index が広がるのが最大の特徴である。最近の研究で、位置特異的に薬剤をコンジュゲートした ADC は、ランダムに薬剤をコンジュゲートした ADC よりも、さらに Therapeutic Index が拡張し、より安全性の高い ADC が作成できることが報告されている。

今回、我々は次世代型の位置特異的に薬剤がコンジュゲートされた ADC の開発を加速するため、非遺伝子改変抗体に対して、位置特異的に官能基化する手法 (AJICAP<sup>TM</sup>法) を開発した<sup>1)</sup>。AJICAP<sup>TM</sup>法は抗体の Fc 親和性ペプチドを利用して、ペプチドがバインドした際に近傍のリジン残基を位置特異的に官能基化する化学的手法であり、従来の抗体の遺伝子改変、あるいは、酵素を用いる手法に比較し、簡便に抗体上の位置特異的修飾が可能である。我々はこれまでに本手法を利用して、種々の位置特異的 ADC の合成に成功している。今回の講演では AJICAP<sup>TM</sup>を用いた種々の ADC の合成結果、および、ランダムに薬剤をコンジュゲートした ADC と比較した場合の Therapeutic Index の拡張について報告する。



1) AJICAP: Affinity Peptide Mediated Regiodivergent Functionalization of Native Antibodies. K. Yamada, N. Shikida, K. Shimbo, Y. Ito, Z. Khedri, Y. Matsuda, B. A. Mendelsohn, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2019, 58 (17), 5592–5597.