

修飾たんぱく質医薬品の精製は、これで決まり！

PEG化たんぱく質、Fc融合たんぱく質等の精製プロセスと応用可能な充填剤



薬効としての機能を担うたんぱく質に、別のたんぱく質分子や化合物を共有結合させることで薬物動態や親和性を向上させたり、体内での分解を抑え半減期を改善させた修飾たんぱく質医薬品が多数承認されています。代表的な修飾方法として、ポリエチレングリコール（PEG）化、抗体Fc領域の融合、アルブミン融合、グリコシル化、脂質付加などが挙げられます。これら修飾たんぱく質医薬品の生産では、原料であるたんぱく質の精製工程のほか、修飾工程で生じた工程由来不純物や生成物由来不純物などを効果的に分離除去するために各種クロマトグラフィーが利用されています。

承認された修飾たんぱく質医薬品の精製プロセスと応用可能な TOYOPEARL®および TSKgel® 分取用充填剤、ハイドロキシアパタイト充填剤を以下の表に示します。これらの精製プロセス例は、今後開発されるバイオシミラー医薬品の精製工程を検討する上でも有用です。

●主な参考文献および資料

1. C. Sanchez-Trasvina et al., Purification of modified therapeutic proteins available on the market: An analysis of chromatography-based strategies, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9 (2021) 1-25, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2021.717326/full>
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.717326>
2. European Medicines Agencies (EMA)の各種医薬品の Assesment Report、Scientific Discussion を参照

●承認済みの PEG 化たんぱく質医薬品の精製プロセスと応用可能な充填剤

一般名（たんぱく質名）	製品名（国際一般名）	会社名	精製プロセス*（推定）	対応可能なTOYOPEARL、TSKgelまたはハイドロキシアパタイト（太青字は実施報告例あり）
PEG化L-アスパラギナーゼ	Oncaspar® (Pegaspargase)	Enzon Pharma	(HIC)-AEC-CEC	TOYOPEARL Phenyl-650, GigaCap Q-650, GigaCap S-650
PEG化ヒト成長ホルモンレセプター作用薬	Somavert® (Pegvisomant)	Pfizer	HIC-CEC	TOYOPEARL Phenyl-650M - GigaCap S-650
PEG化成長ホルモン	Jintrolong® (PEG-growth hormon)	GeneScience	AEC	TSKgel SuperQ-5PW, TOYOPEARL GigaCap Q-650
PEG化ウリカーゼ	Krystexxa® (Pegloticase)	Savient Pharmaceuticals	AEC	TSKgel SuperQ-5PW, TOYOPEARL GigaCap Q-650
PEG化インターフェロンα-2a	Pegasys®	Hoffman-La Roche	CEC	TOYOPEARL CM-650S , GigaCap CM-650, TSKgel SP-5W
PEG化インターフェロンα-2b	PEG-Intron®	Schering-Plough	CEC	TSKgel SP-5PW , TOYOPEARL SP-650, GigaCap S-650
PEG化インターフェロンα-2b	VirafeonPEG®	Schering-Plough	CEC	TSKgel SP-5PW , TOYOPEARL SP-650, GigaCap S-650
PEG化インターフェロンα-2b	Sylatron™	Merck	CEC	TSKgel SP-5PW, TOYOPEARL SP-650, GigaCap S-650
PEG化インターフェロンα-2b	Besremi®	PharmaEssentia	CEC	TSKgel SP-5PW, TOYOPEARL SP-650, GigaCap S-650
PEG化インターフェロンβ-1a	Plegridy®	Biogen	SEC-CEC	TSKgel G3000SW - TOYOPEARL SP-650, GigaCap S-650
PEG化G-CSF	Neulasta® (Pegfilgrastim)	Amgen	CEC	TSKgel SP-5PW, TOYOPEARL SP-650, GigaCap S-650
PEG化G-CSF	Fulphila® (Pegfilgrastim-jmba)	Mylan Pharmaceuticals	CEC	TSKgel SP-5PW, TOYOPEARL SP-650, GigaCap S-650
PEG化G-CSF	Nyvepria® (Pegfilgratim-apgf)	Pfizer	(CEC-HIC)-CEC	TSKgel SP-5PW, TOYOPEARL SP-650, GigaCap S-650 - Phenyl-650
PEG化エリスロポエチン	Mircera® (PEG-epoetin beta)	Hoffman-La Roche	(AFC-HIC-RPC-HAP-AEC)-CEC	(Blue dye AFC) - TOYOPEARL Butyl-650 - (C4-RPC) - Ca ⁺⁺ Pure-HA™ - GigaCap DEAE-650 - GigaCap S-650
PEG化抗-TNFα, Fab'	Cimzia® (Certolizumab pegol)	UCB Pharma	CEC	TSKgel SP-5PW, TOYOPEARL SP-650, GigaCap S-650
PEG化血液凝固第八因子	Adynovate® (Rurioctocog alpha pegol)	Shire	SEC	TSKgel G4000SW, G5000PW, TOYOPEARL HW-65
PEG化血液凝固第八因子	Adinovi® (Rurioctocog alpha pegol)	Baxalta Innovations	CEC	TSKgel SP-5PW, TOYOPEARL SP-650, GigaCap S-650
PEG化血液凝固第八因子	Jivi® (Damocotocog alpha pegol)	Bayer	CEC	TSKgel SP-5PW, TOYOPEARL SP-650, GigaCap S-650
PEG化血液凝固第八因子	Esperoct® (Turoctocog alpha pegol)	Novo Nordisk	AEC	TSKgel SuperQ-5PW, TOYOPEARL GigaCap Q-650, SuperQ-650
PEG化血液凝固第九因子	Refixia®, Rebinyn® (Nonacog beta pegol)	Novo Nordisk	AEC	TSKgel SuperQ-5PW, TOYOPEARL GigaCap Q-650, SuperQ-650

*修飾後の精製プロセス。括弧内は、修飾前の精製プロセスを示す。SEC；サイズ排除クロマトグラフィー、AEC；陰イオン交換クロマトグラフィー、CEC；陽イオン交換クロマトグラフィー、HIC；疎水クロマトグラフィー、AFC；アフィニティークロマトグラフィー、HAP；ハイドロキシアパタイトクロマトグラフィー、RPC；逆相クロマトグラフィー、PEG；ポリエチレングリコール、G-CSF；顆粒球コロニー刺激因子、TNF；腫瘍壊死因子

OncasparはServier社、SomavertはPfizer社、JintrolongはGeneScience社、KrystexxaはSavient Pharmaceuticals社、Pegasys、MirceraはF. Hoffmann-La Roche社、Peg-Intron、VirafeonPEGはSchering-Plough社、BesremiはPharmaEssentia社、PlegridyはBiogen社の、NeulastaはAmgen社、FulphilaはMylan Institute社、NyvepriaはHospira社、CimziaはUCB Groups社、AdynovateはShire社、AdinoviはBaxalta社、JiviはBayer社、Esperoct、Refixia、RebinynはNovo Nordisk Health Care社の登録商標です。SylatronはSchering-Plough社の製品名です。

●承認済みのFc融合、アルブミン融合、グリコシル化および脂質付加たんぱく質医薬品の精製プロセスと応用可能な充填剤

一般名 (たんぱく質名)	製品名 (国際一般名)	会社名	精製プロセス* (推定)	対応可能なTOYOPEARL、TSKgelまたはハイドロキシアパタイト (太青字は実施報告例あり)
p75 TNFレセプター (細胞外ドメイン) -Fc融合	Enbrel® (Etanercept)	Boehringer/Pfizer	AFC-CEC-AEC	TOYOPEARL AF-rProtein A HC-650F - GigaCap S-650 - GigaCap Q-650
p75 TNFレセプター (細胞外ドメイン) -Fc融合	Erelzi® (Etanercept)	Novartis	HIC含む	TOYOPEARL Phenyl-650, Butyl-650
CTLA-4 (細胞外ドメイン) -Fc融合	Orencia® (Abatacept)	Lonza/Bristol-Myers	IEC-HIC-AFC-IEC	TOYOPEARL GigaCap S-650 - Phenyl-650 - AF-rProtein A HC-650F - GigaCap Q-650
CTLA-4 (細胞外ドメイン) -Fc融合	Nulojix® (Belatacept)	Bristol-Myers	AFC-AEC-HIC	TOYOPEARL AF-ProA HC-650F - GigaCap Q-650 - Phenyl-650M
IL-1R (補助たんぱく質) -Fc融合	Arcalyst® (Rilonacept)	Regeneron Pharm.	AFC-SEC	TOYOPEARL AF-rProtein A HC-650F - HW-55
トロンボポイエチンレセプター作用薬 -Fc融合	Nplate® (Romiplostim)	Amgen/Pfizer	CEC-CEC	TOYOPEARL GigaCap S-650 - GigaCap S-650
VEGFレセプター1,2 (細胞外ドメイン) -Fc融合	Eylea® (Aflibercept)	Regeneron Pharm.	AFC-CEC-AEC-HIC-SEC	TOYOPEARL AF-rProtein A HC-650F - GigaCap S-650 - GigaCap Q-650 - Phenyl-650 (- HW-55)
VEGFレセプター1,2 (細胞外ドメイン) -Fc融合	Zaltrap® (Ziv-aflibercept)	Regeneron Pharm.	AFC-CEC-AEC-HIC	TOYOPEARL AF-rProtein A HC-650F - GigaCap S-650 - GigaCap Q-650 - Phenyl-650
LFA-3 (細胞外ドメイン) -Fc融合	Amevive® (Alefacept)	Astellas Pharma	AFC-SEC	TOYOPEARL AF-rProtein A HC-650F - HW-55
血液凝固第八因子(Bドメイン欠失) -Fc融合	Eloctate® (Efmoroctocog alpha)	Biogen	AFC-AEC-HIC	(AFC) - TOYOPEARL DEAE-650/GigaCap DEAE-650 - Butyl-650/Hexyl-650C
血液凝固第九因子-Fc融合	Alprolix® (Eftrenonacog alpha)	Biogen	AFC-AEC-AEC	TOYOPEARL AF-rProtein A HC-650F - GigaCap DEAE-650M, GigaCap Q-650
GLP-1レセプター作用薬 -Fc融合	Trulicity® (Dulaglutide)	Eli Lilly and Co.	AFC-SEC	TOYOPEARL AF-rProtein A HC-650F - HW-55
アクチビンレセプター (Type IIB; 修飾細胞外ドメイン)-Fc融合	Reblozyl® (Luspatercept-aamt)	Celgene Corp/Acceleron	AFC-AEC	TOYOPEARL AF-rProtein A HC-650F - GigaCap Q-650
血液凝固第九因子-アルブミン融合	Idelvion® (Albutrepenonacog alfa)	CSL Behring	AEC-AFC-HAP	TOYOPEARL GigaCap Q-650 - AF-Heparin HC-650M - Ca ⁺⁺ Pure-HA
エリスロポエチン類似体-グリコシル化	Aranesp® (Darbepoetin alfa)	Amgen	AEC-RPC-SEC/HAP	TOYOPEARL GigaCap Q-650 - (C4-RPC) - TSKgel G3000SW or Ca ⁺⁺ Pure-HA
インスリン類似体-脂質付加	Tresiba® (Insulin degludec)	Novo Nordisc	AEC - RPC	TOYOPEARL GigaCap Q-650 - (C4/ODS-RPC)
GLP-1類似体-脂質付加	Victoza®, Saxenda® (Lilaglutide)	Novo Nordisc	(CEC/AEC/RPC)-CEC	TOYOPEARL GigaCap S-650, TSKgel SP-3PW(30)

*修飾後の精製プロセス。括弧内は、修飾前の精製プロセスを示す。SEC; サイズ排除クロマトグラフィー、IEC; イオン交換クロマトグラフィー、AEC; 陰イオン交換クロマトグラフィー、CEC; 陽イオン交換クロマトグラフィー、HIC; 疎水クロマトグラフィー、AFC; アフィニティークロマトグラフィー、HAP; ハイドロキシアパタイトクロマトグラフィー、RPC; 逆相クロマトグラフィー、TNF; 腫瘍壊死因子、CTLA; 細胞傷害性Tリンパ抗原、IL; インターロイキン、VEGF; 血管内皮細胞増殖因子、LFA; リンパ球機能関連抗原、GLP; グルカゴン様ペプチド

EnbrelはImmunex社、ErelziはNovartis社、Orencia、NulojixはBristol-Myers Squibb社、Arcalyst、Eylea、ZaltrapはRegeneron社、NplateはAmgen社、AmeviveはBiogen社、Eloctate、AlprolixはBioerativ Therapeutics社、TrulicityはEli Lilly社、ReblozylはCelgene社、IdelvionはCSL Behring社、AranespはAmgen社、Tresiba、Victoza、SaxendaはNovo Nordisc社の登録商標です。

●プロセス開発、スクリーニング用カラム SkillPak™

開発の初期段階における分取用充填剤のスクリーニングや分離条件の検討には、カラム容量 1 mL または 5 mL の充填済みカラム SkillPak を用いることで、より迅速、正確な評価が行えます。目的別の複数カラムが含まれるキット製品もプロセス開発に有用です。(製品サイト; <https://www.separations.asia.tosohbioscience.com/productjp/process/prosdev>)



※ "TOYOPEARL"、"TOYOPEARL GigaCap"、"TSKgel"、"トヨパール"は日本等における東ソー株式会社の登録商標です
 ※ "Ca⁺⁺Pure-HA"、"SkillPak"は日本等における Tosoh Bioscience LLC の登録商標です
 ※ 掲載のデータ等はその数値を保証するものではありません。お客様の使用環境・条件・判断基準に合わせてご確認ください

東ソー株式会社 バイオサイエンス事業部

東京本社営業部 ☎(03) 5427-5180 〒105-8623 東京都港区芝3-8-2
 大阪支店 バイオサイエンスG ☎(06) 6209-1948 〒541-0043 大阪市中央区高麗橋4-4-9
 名古屋支店 バイオサイエンスG ☎(052) 211-5730 〒460-0008 名古屋市中区栄1-2-7
 福岡支店 ☎(092) 781-0481 〒810-0001 福岡市中央区天神1-13-2
 仙台支店 ☎(022) 266-2341 〒980-0014 仙台市青葉区本町1-11-1
 カスタマーサポートセンター ☎(0467) 76-5384 〒252-1123 神奈川県綾瀬市早川2743-1

バイオサイエンス事業部ホームページ <https://www.separations.asia.tosohbioscience.com/>
 HPLC Applications Database <https://www.separations.asia.tosohbioscience.com/applications-database-jp>
 お問い合わせE-mail hlc@tosoh.co.jp

