

ペプチスターによるペプチド製造のイノベーション

國谷 亮介・根本 圭崇

1. ペプチド医薬品とは？

ペプチドとは、2個以上のアミノ酸のペプチド結合によってできた化合物の総称である。結合しているアミノ酸の数によって、ジペプチド(2個)、トリペプチド(3個)、オリゴペプチド(数個~十数個)、ポリペプチド(多数)などと区別される。一般にアミノ酸が50個以上結合したものをタンパク質と呼び、50個未満のものはペプチドと呼ばれる。ペプチドは、生体内でホルモンとして作用するものが多数知られており、副作用の少ない理想的な医薬品と考えられ、機能を持つペプチド本体やミミック(模倣物)がペプチド医薬品として実用化されている。

医薬品を分子量により分類すると、低分子、中分子および高分子医薬の大きく3種類に分かれる。その中でも、従来から一般に使用される医薬品は低分子の化合物が多い。抗体医薬やワクチンなどのバイオ医薬品は分子量が大きく、高分子医薬品に分類され、医薬品売上に占める割合は年々、増加している。近年は、ペプチド医薬品と核酸医薬品が“中分子医薬品”と定義され、ペプチド医薬品は、化学合成により低コストで高品質に大量生産が可能なことや、低分子よりも複雑な構造の治療標的を識別できる優れた特徴を持っている。更に合成が容易なことから、D体を含む非天然型アミノ酸、化学修飾体やペプチドミミックなど多様性に富んだ膨大な化合物ライブラリーを構築することができる点も優れた特徴となっている。

様々な技術革新と共に多くの製品が上市され始め、次世代創薬の中心的存在になるものと考えられている。

2. ペプチドの固相合成とは？

ペプチド固相合成は、樹脂に目的のペプチド鎖になるように保護基付きアミノ酸のカップリング反応と保護基の脱保護を繰り返し、側鎖保護ペプチド付き樹脂を得る合成工程、側鎖保護ペプチド付き樹脂から側鎖の脱保護および樹脂を切り出し、固体化して粗ペプチドを得る切り出し工程、粗ペプチドを精製し、塩交換する精製工程、濃縮して凍結乾燥する凍結乾燥工程の4つの工程に分かれている。一般的なペプチド固相合成フローを図1に示す。

3. ペプチドの製造の課題とは？

ペプチド製造には3つの大きな課題がある。1つ目は生産性の低さで、1970年代に開発されたFmoc固相合成法が一般的であるが、過剰な保護アミノ酸や縮合試薬が必要であり、大量の洗浄溶媒を使用するため原料費が高い。2つ目は品質コントロールの難しさであり、固相法では樹脂を

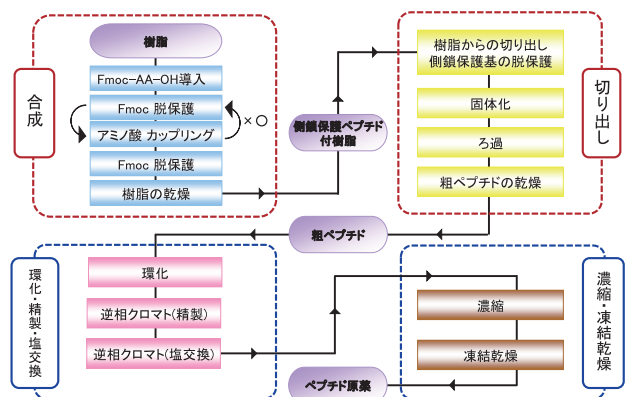


図1 一般的なペプチド固相合成フロー



Peptide Manufacturing Innovations with PeptiStar
 Ryosuke KUNITANI(正会員)
 2002年 岐阜大学大学院工学研究科応用化学専攻修士課程修了
 現在 ペプチスター(株)研究開発部 副部長 プロセス化学グループ グループ長
 連絡先: 〒566-0022 大阪府摂津市三島2-5-1
 E-mail r-kunitani@peptistar.co.jp

2023年11月2日受理



Yoshitaka NEMOTO
 1998年 青山学院大学大学院理工学研究科化学専攻修士課程修了
 現在 ペプチスター(株)研究開発部 部長
 連絡先: 〒566-0022 大阪府摂津市三島2-5-1
 E-mail y-nemoto@peptistar.co.jp

使用するため、合成中間体の定量的な確認に限界がある。3つ目は長い製造期間であり、合成・切り出し・精製・凍結乾燥といずれの工程も長い加工時間を要する。加工時間は加工費に変換され、コストにも影響を及ぼし、価格競争力の低下を招くことになる。また、低分子と比べると世界のペプチド原薬供給体制は限られていることも課題の1つとして考えられる。

4. ペプチスターとは？

ペプチスターは、オールジャパンの技術を結集し、最新の設備でペプチド原薬を高効率・高品質に製造する Contract Development and Manufacturing Organization (CDMO) として 2017年9月に産声を上げ、2019年5月から歩き始めた非常に若い会社である(図2)。社名の由来となったペプチドにとどまらず、2021年からは、ペプチド製造技術の強みを活かし、核酸ビジネスを開始した。現在では、ペプチド、オリゴ核酸に加え、ペプチド-核酸コンジュゲート体等を含め、様々な中分子の医薬品原薬製造に幅広く展開している。

当社には大きく3つの特徴がある。1つ目は、中分子業界における国内最大級の製造設備である。少量サンプル製造から Good Manufacturing Practice (GMP) 管理下での商用生産まで一貫しておこなえるシームレスな生産体制が整っている。2つ目は、オールジャパン体制による技術開発である。特徴的な技術を有する様々な国内パートナー企業と、合成、精製、凍結乾燥、および分析における技術開発を推進している。3つ目は、お客様のニーズに合わせた提案力と高いコミュニケーション力である。中分子原薬製造のスペシャリストとして、スピード・品質・コストに拘り、お客様との対話を通して、一緒に製品を創り上げていく体制が整っている。この3つが柱となって医薬品ライフサイクルのあらゆるフェーズで優位性と独自性を発揮し、お客様のご要望に付加価値のあるソリューションでお応えする。

5. ペプチド製造の技術イノベーション

前述の通り、ペプチド製造は、合成、切り出し、精製お



図2 ペプチスター外観

よび凍結乾燥の4つの工程から構成されている。図3に示すようにそれぞれの工程の加工時間は1/4程度となっており、単一工程のみではなく、これら全ての工程における加工費(加工時間)を短縮することにより、製造原価の大幅な削減を達成し、高品質なペプチド原薬をリーズナブルな価格で、迅速に創り出すことが可能になる。

当社では、ペプチド製造における全ての工程で技術開発に挑戦しており、その成果から、製造期間を短縮し、製造原価を低減することが可能となる。当社ではそれぞれの工程における課題を細分化し、技術に強みを持ったパートナーと技術イノベーションに取り組んでいる。この技術イノベーションは、有機化学的な観点だけでなく、物理化学的、化学工学的な理論・技術も幅広く採用し、機器設備を含めた中分子医薬品原薬製造への包括的なアプローチであり、得られた成果をいち早く製造工程に取り入れ、生産性を向上させることで多様化する製薬企業のニーズに対応したいと考えている。

合成ではマイクロ波固相合成法、STag-PS®法、更に SYNCOSOL®法、フロー合成、精製では連続クロマトグラフィー法およびHILICの適用、濃縮では新膜濃縮システム、凍結乾燥では棚式に変わる攪拌式凍結乾燥などである。図4に当社が目指すペプチド製造のイノベーションを示す。

本節では、合成ではマイクロ波固相合成法、精製では連続クロマトグラフィー法、濃縮では新膜濃縮システム、凍結乾燥では攪拌式凍結乾燥法について記載する。

5.1 マイクロ波固相合成

マイクロ波合成法は、内容物にマイクロ波を照射することにより、極めて短時間で昇温可能であり、反応時間を大幅に短縮することができる。加えて、高い反応効率により、アミノ酸使用量を低減させることで低コスト・高品質なペプチド合成が可能である。

研究レベルにおいて、マイクロ波自動合成装置は市販されており、有用な方法として利用されている。しかし、製造レベルを考えると利用できる設備が無い。当社では、マイクロ波化学(株)と共同で製造レベルの設備を構築し、医薬品開発に合わせた段階的なスケールアップを想定して1

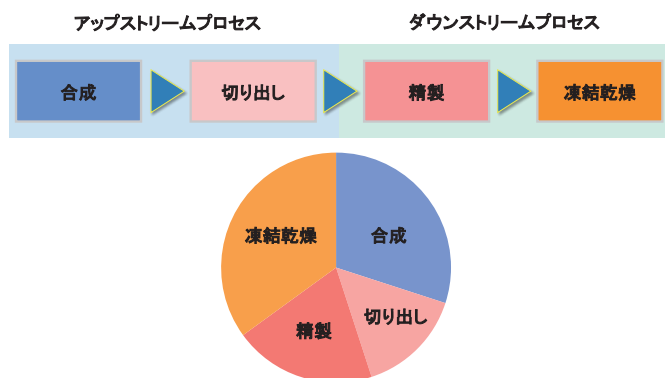


図3 一般的なペプチド製造における加工時間

L, 10 L, 30 Lの設備を導入した(図5)。

当社では、既にマイクロ波合成法を利用したGMP製造実績もあり、スケールアップしても収量、品質について問題ない結果も得ている。また、狙い通りのコストダウンも確認した。

5.2 連続クロマトグラフィー法

精製は、ペプチド原薬の品質を決めるために重要な工程である。一般的には高品質な原薬を得るためには、回収率が低下し、回収率を上げると原薬品質が低下する。すなわち、品質と回収率はトレードオフの関係にあると言える。しかしながら、(株)ワイエムシの連続精製プロセスMCSGP (Multicolumn Countercurrent Solvent Gradient Purification) (図6)を用い

ることにより、高い回収率を維持しながら高品質な原薬を獲得することが可能となり、Phaseに応じて品質を高くしていくというような品質設計戦略に有用である。高品質かつ高回収率を維持することができることから、目標製造数量に対する合成スケールを最小化することが可能なため、原料費の大幅な削減にも寄与する。

5.3 新膜濃縮法

ペプチドに代表される中分子の医薬品原薬(API)は、一般的に熱に弱い物質が多く、乾燥工程において凍結乾燥が汎用的に用いられている。凍結乾燥工程は製造プロセス全体の3割を占めるとも言われており、工程短縮を目的として凍結乾燥前に濃縮プロセスの導入が検討されている。濃

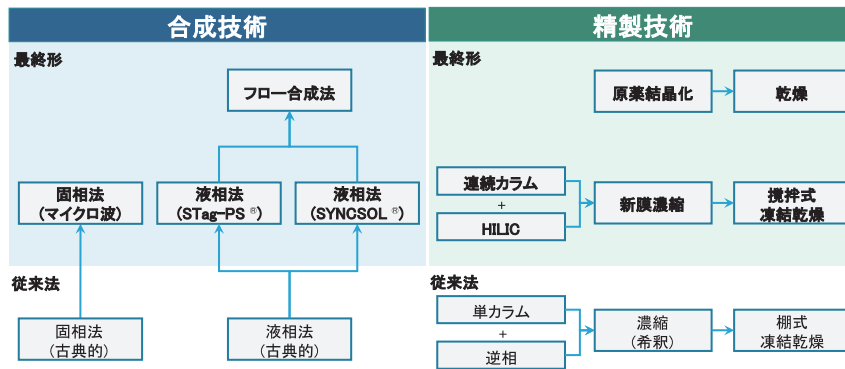


図4 ペプチド製造のイノベーション

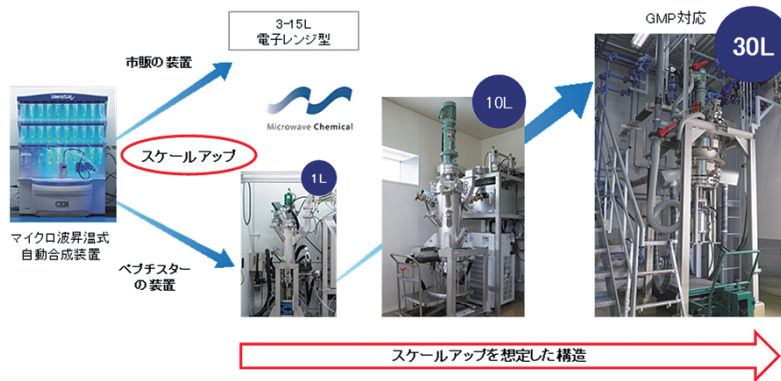


図5 スケールアップを想定したマイクロ波固相合成装置

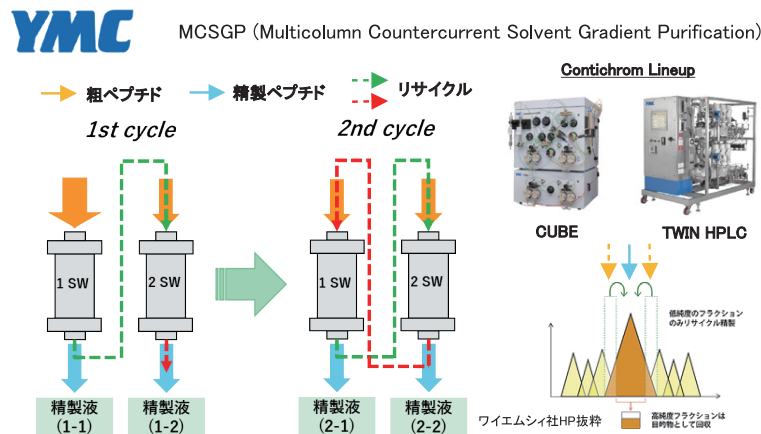


図6 連続クロマトグラフィー法

縮プロセスでは一般的には減圧蒸留が用いられるが、加熱に伴う品質劣化に加え、濃縮中に溶媒組成が変化し化合物が析出するリスクがある。また、限外濾過膜やナノ濾過膜を用いた膜ろ過も用いられるが、対象化合物のロスやファウリングによる濃縮効率の低下が課題となっている。旭化成(株)と当社は、これらの問題を解決し得る新しい膜濃縮技術として、正浸透膜(FO)と膜蒸留(MD)を組合せた、非加熱・非加圧であり、組成をコントロールして濃縮可能な膜濃縮技術を開発した(図7)。

熱や圧力に寄らない駆動力を利用した2種類の膜技術を組合せることにより、濃縮対象液中の溶媒濃度を調節しながら非加熱・非加圧で濃縮することが可能になる。本技術を中分子製造の精製工程以降に適用することにより、効率的な精製濃縮を実現し、大幅な凍結乾燥時間短縮を達成する。

5.4 攪拌式凍結乾燥法

前述の通り、ペプチド製造において、凍結乾燥工程は、全工程時間のうち約3割を占める重要工程の1つである。殆どのケースで、棚式凍結乾燥機が用いられているが、乾燥時間が長く、トレー毎の均質性の確保が難しいという点、トレーや装置の洗浄に手間がかかることが課題であった。

(株)神鋼環境ソリューションと当社が共同で開発した攪拌式凍結乾燥機は、攪拌翼の回転により処理物が缶内壁に沿って掻き上げられ、槽上部で折り返し、軸中心部に吸い込まれる流れを形成し槽内全体循環混合する機構を有して

おり、比重差、粒径差の大きな混合物を均一に混合できるうえ、缶壁での流動に優れるためジャケットからの伝熱係数が大きいという特徴がある。性能検証を実施した結果、仕込み・乾燥・取り出し・洗浄の全ての工程時間を短縮、棚式凍結乾燥機と比較して全工程時間80%削減を達成した(図8)。乾燥時間短縮や原薬均質化のみならず、混合工程が不要で装置洗浄やサンプリング作業なども容易となることから、生産性向上、省力化、製造コスト削減に大きく寄与する。

また、これらの技術イノベーションの先には、ペプチド製造の連続生産も視野に入れている。液相合成を利用したアップストリームの連続生産だけでなく、連続クロマトグラフィー精製法、新膜濃縮システム、攪拌式凍結乾燥を利用することでダウンストリームの連続生産も可能となる。

6. おわりに

当社は、オールジャパンの高度な開発・製造テクノロジーで、日本はもちろん、世界中の患者様のQuality of life(QOL)向上に貢献し、「みんなの笑顔が見たい」、この熱い「想い」こそ、独創的かつ画期的なイノベーションを起こし続けている原動力となっている。

ペプチド医薬品を日本から世界に届けるために当社は、日々研鑽を続けていく。

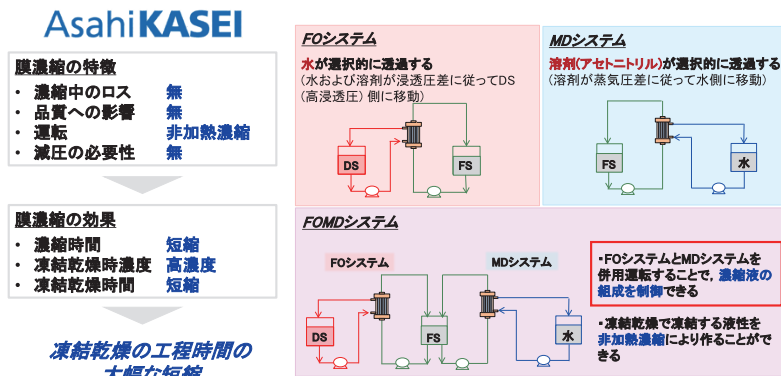


図7 新膜濃縮法

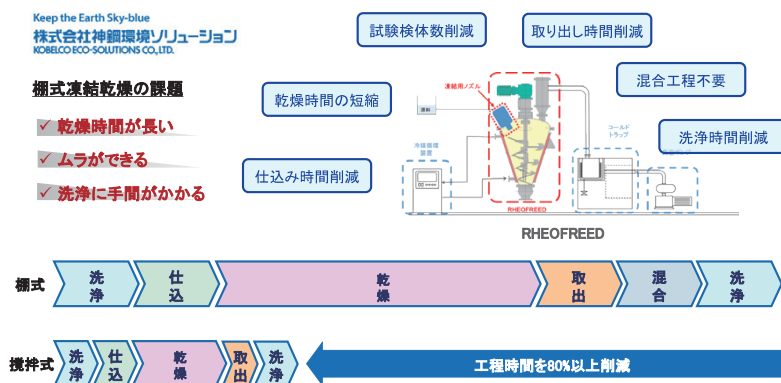


図8 攪拌式凍結乾燥機(RHEOFREED)