

ペプチド医薬品の開発・事業化戦略および
合成・分析・製造ノウハウ

SAMPLE

SAMPLE

目次

第1章 ペプチド医薬品概要	13
1 ペプチド医薬品とは？定義および分類	13
1.1 ペプチドの定義	13
1.1.1 ペプチドとは	13
1.1.2 ペプチド医薬品の特徴と分類	14
2 国内外のペプチド医薬品開発動向	16
2.1 上市されているペプチド医薬品	16
2.2 開発中の次世代ペプチド医薬品	19
2.3 ペプチド医薬品の構造	20
3 ペプチド医薬品開発における規制・ガイドラインの現状	21
第2章 ペプチド医薬品の開発	25
第1節 中分子創薬	25
1 中分子創薬の世界的動向と課題	25
1.1 はじめに	25
1.2 ペプチド性中分子薬の世界的市場	26
1.3 ペプチド性中分子医薬品	27
1.4 中分子創薬における課題	28
2 中分子創薬における細胞内導入技術の重要性： 機能性ペプチドの開発と応用	29
2.1 膜透過性ペプチド	29
2.2 アルギニン残基に富む膜透過性ペプチドの マクロピノサイトーシス誘導の重要性	30
2.3 環状ペプチドの膜透過性と生理活性	31
2.4 おわりに	33

第2節	ペプチド医薬品の品質管理	41
1	ペプチド医薬品の品質管理に関する概要	41
2	ペプチド医薬品の品質評価	41
2.1	特性解析	41
2.1.1	構造	41
2.1.2	物理的・化学的性質	42
2.1.3	生物活性	42
2.1.4	1純度	42
2.2	重要品質特性の特定と管理範囲の設定	44
3	ペプチド医薬品の品質管理	44
3.1	製造工程の管理	44
3.1.1	原材料の管理	44
3.1.2	工程内試験	45
3.1.3	工程パラメータ管理	45
3.2	規格および試験方法	45
3.3	安定性試験	45
第3節	ペプチド医薬品の非臨床薬物動態評価	47
1	ペプチド医薬品に関する非臨床薬物動態評価	47
1.1	動物を用いた非臨床薬物動態評価	47
1.2	<i>In vitro</i> 非臨床薬物動態評価	48
2	ペプチド医薬品の非臨床薬物動態評価における分析法	49
第4節	ペプチドの製造・各合成法とその特徴	51
1	合成の流れ	51
2	液相合成	53
3	固相合成	54
4	特殊なペプチドの合成	56
4.1	ジスルフィド含有ペプチドの合成	56
4.2	難溶性ペプチドの合成	57
4.3	長鎖ペプチド/蛋白質の合成	58

第5節 分析方法とその特徴	63
1 ペプチド分析に有用な逆相LCカラム	63
1.1 表面多孔性（コアシェル型）充填剤を採用した逆相カラム	63
1.1.1 表面多孔性（コアシェル型）充填剤について	63
1.1.2 表面多孔性（コアシェル型）充填剤とペプチドの分離挙動	63
1.2 ペプチド分析におけるカラム充填剤表面の影響	65
1.2.1 ペプチドとシリカゲル充填剤表面との相互作用	65
1.2.2 充填剤表面に正電荷を有する逆相カラム	65
1.2.3 スチレンジビニルベンゼン（以下SDVB）ポリマー逆相カラム	65
2 LC-MSを使用した合成ペプチドの不純物分析	69
3 AI支援による効率的なHPLC/UHPLC分析法開発	73
3.1 AI支援、HPLC/UHPLC自動メソッド開発について	73
3.2 生体内高分子対応AIアルゴリズムによるペプチドミックスを用いた自動UHPLCメソッド開発例	74
3.2.1 高分子最適化モードによる、ペプチドミックスの自動メソッド開発	74
3.2.2 ISETを用いたペプチドミックス分解物の自動メソッド開発	75
3.3 合成ペプチドのAI支援自動メソッド開発と、自動頑健性テストを用いた頑健性の高いHPLC分析法の開発例	76
3.3.1 合成ペプチドAのAI支援による自動メソッド開発	76
3.3.2 最適化された合成ペプチド分析法のデザインスペースの構築	77
3.4 AI支援による環状ペプチドの自動メソッド開発と、デザインスペースを用いた分離度改善例	78
3.4.1 環状ペプチドのAI支援による自動メソッド開発	78
3.4.2 デザインスペースを活用した、より分離度が高い分析法への改善	78
第6節 ペプチドの精製方法	81
1 液体クロマトグラフィーによるペプチド精製の概要	81
1.1 分析スケールでの条件検討	82
1.1.1 分離モード（充填剤）の選択	82
1.1.2 逆相モードでの分離条件検討	82
1.2 試料負荷量の検討	85
1.2.1 濃度負荷と容量負荷	86
1.2.2 試料負荷量の最適化	86
1.2.3 検出条件の最適化	86
1.2.4 逆相カラムを用いた脱塩・濃縮	88

1.3	スケールアップ	89
1.3.1	分取スケールの選択	89
1.3.2	分取システムの適格性確認	90
2	ペプチドの分取HPLC条件設定例	91
3	高純度と高回収率を両立させる連続精製プロセス	94
第7節 ペプチドのDDS		97
1	はじめに	97
2	ペプチドの経口製剤化用DDS	97
2.1	インスリンの経口製剤	97
2.2	吸収促進剤	98
2.2.1	カプリン酸ナトリウム	100
2.2.2	サルカプロザートナトリウム (SNAC)	100
2.3	ペプチドの環状化	103
2.4	消化管粘膜付着システム	105
2.4.1	GI-MAPSのヒト被験者における消化管内移動速度	107
2.4.2	GI-MAPSのペプチド/蛋白薬への応用	108
2.4.3	新型GI-MAPS	108
3	ペプチドの経皮吸収DDS	111
4	その他のペプチドのDDS	117
第8節 ペプチドワクチンへの応用		119
1	ワクチンとは	119
1.1	ワクチンの定義	119
1.2	ワクチンの分類	119
1.2.1	予防ワクチンと治療ワクチン	119
1.2.2	成分による分類	120
1.2.3	誘導される免疫による分類	120
2	免疫の基礎	121
2.1	抗原認識機構	121
2.1.1	B細胞/抗体分子による抗原認識	121
2.1.2	T細胞による抗原認識	121
2.1.3	抗原提示	123
2.2	がん免疫	123
3	がんペプチドワクチン	124

3.1	がん抗原による分類	124
3.2	ペプチドワクチンのデザインの実際	124
3.3	非臨床試験	125
3.4	臨床試験	126
4	がんワクチン関連のガイドライン・ガイダンス	127
5	おわりに	128
第3章	ペプチド治験原薬の製造	131
1	はじめに	131
2	ペプチド治験原薬の製造	132
2.1	ペプチド治験原薬の製造と治験薬GMP	132
2.2	ペプチド治験原薬製造の考え方	132
2.3	細胞培養・発酵により生産する原薬のガイドライン (ICH Q7 第18章)	135
2.4	臨床試験に使用する原薬 (ICH Q7 第19章)	136
3	ペプチド治験原薬のプロセスバリデーションとプロセス評価	138
3.1	治験原薬のバリデーションの基本的な考えかた (ICH Q7)	138
3.2	GMP省令 第13条 (バリデーション)	138
3.3	治験薬のプロセス・バリデーション/プロセス評価	139
4	治験薬の洗浄バリデーション	142
4.1	PIC/S GMP Annex13 :	142
4.2	治験薬の洗浄バリデーションおよびベリフィケーションについて (治験薬GMP)	142
4.3	治験薬の製造装置及び設備 (ICH Q7)	143
4.4	手洗浄を含めた洗浄バリデーションの実施	143
4.5	サンプリング法の設定 (回収率) :	144
4.6	計画書・報告書 :	144
4.7	ペプチド治験原薬洗浄バリデーションの要求事項(cGMP)と最近の動向	144
4.8	治験薬洗浄バリデーションにおける残留許容基準について	146
5	おわりに	146

第4章 ペプチド医薬品の特許動向	149
1 はじめに	149
2 ペプチド医薬品に関連する技術	149
2.1 ペプチド医薬品	149
2.2 プラットフォームシステム	150
2.3 STEP UP	151
3 ペプチド医薬品に関連する特許分析	151
3.1 日本の特許情報	151
3.2 「ペプチド」に関する特許文献の検索手法の例	152
3.3 日本で登録されているクレーム記載	154
3.4 クレームの作成	156
3.4.1 事例	156
3.4.2 ペプチドに関連する発明のクレーム作成のための検討事項	157
3.4.3 ペプチドのクレームの記載例	158
3.4.4 K修飾酵素に関連する発明のクレーム作成のための検討事項	158
3.4.5 K修飾酵素のクレームの記載例	159
4 ペプチド医薬品の特許戦略	160
4.1 特許要件と審査基準	160
4.2 ペプチド医薬品の特許の特殊性	160
4.3 医薬品の特許要件と記載要件	161
4.3.1 産業上利用可能性	161
4.3.2 サポート要件	162
4.3.3 実施可能要件	163
4.3.4 薬理試験データ	164
4.4 特許出願～特許出願後の留意点	164
4.4.1 特許出願までの留意事項	164
4.4.2 優先権主張出願時の留意事項	166
4.4.3 拒絶理由通知書受領時	166
4.5 ペプチド医薬品の特許戦略の例	167

第5章	ペプチド医薬品の事業化戦略	171
第1節	ペプチド医薬品の事業化戦略	171
1	はじめに	171
2	アンメット医療ニーズに応答する市販後の製品像 TPP デザイン	171
3	事業化戦略から見る Product-X 大まかなクラス分け	173
4	既存市場と新規創出市場の違い	174
5	六方よしに応答する事業化戦略	176
6	TPP に基づく事業価値評価 GO/No-go 意思決定を提案	177
7	事業価値評価、リターンは次世代 R&D 原資へ	179
8	開発シナリオ次第で、売上/事業価値は増減、なぜか？	181
9	事業開発戦略、グローバル市場で価値最大化（一部）	184
第2節	ペプチド医薬品の薬価収載	186
1	薬価はどのように算定されるか？（比較方式、原価方式）	186
2	ペプチド医薬、最近の薬価収載事例（類似薬効比較方式）	188
3	原価方式では、薬価はどのような変数で決まるか？	189
4	おわりに	191

SAMPLE

ペプチド医薬品の開発・事業化戦略および合成・分析・製造ノウハウ

SAMPLE

SAMPLE

第1章 ペプチド医薬品概要

国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部
出水庸介

1 ペプチド医薬品とは?定義および分類

1.1 ペプチドの定義

1.1.1 ペプチドとは

ペプチドとはアミノ酸がアミド結合で結合した分子で、一般的に数個～50個繋がったものはペプチド、それ以上はタンパク質と呼ばれている。タンパク質は、主に20種類のL-アミノ酸 (α -アミノ酸) から構成されており、その組み合わせにより多種多様の機能を発揮し生命現象の発現に深く関わっている。これらのL-アミノ酸は、側鎖の性質によって中性、酸性、塩基性アミノ酸に分類される。ヒトでは、フェニルアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、スレオニン、メチオニン、リシン、トリプトファン、ヒスチジンが体内で合成できない必須アミノ酸に分類される。20種類のL-アミノ酸は3文字あるいは1文字のアルファベット (例えばグリシンはGly、あるいはG) で表すことができる。

ペプチドやタンパク質の表記は、アミノ末端を左にカルボキシ末端を右に書き、配列中のアミノ酸は残基と呼ぶ。例えば、血圧上昇作用を持つアンギオテンシンII (Angiotensin II) の構造は図1のように示すことができ、命名はN末端からC末端のアミノ酸残基に向けて Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe と記載する。

ペプチドやタンパク質のアミノ酸の結合順序を一次構造、ペプチド主鎖の部分的な立体構造を二次構造と呼ぶ。代表的な二次構造である α -ヘリックス構造 (3.6₁₃-ヘリックス構造) は、右回りの螺旋状にねじれた構造であり、3.6個のアミノ酸残基で1回転を形成し、13個の原子を介したアミド間の分子内水素結合によって安定化されている。また β -シート構造は、2本のペプチド鎖間で、一方のペプチド主鎖アミドのN-Hが隣接するペプチド主鎖アミドのC=Oと水素結合を形成した平面版の構造である (図2)。ある程度の長さを持つペプチドは、 α -ヘリックス構造、 β -シート構造などの二次構造を形成する。ペプチドの一次構造に加え、規則正しく折りたたまれた二次構造も生理活性の発現に重要である。

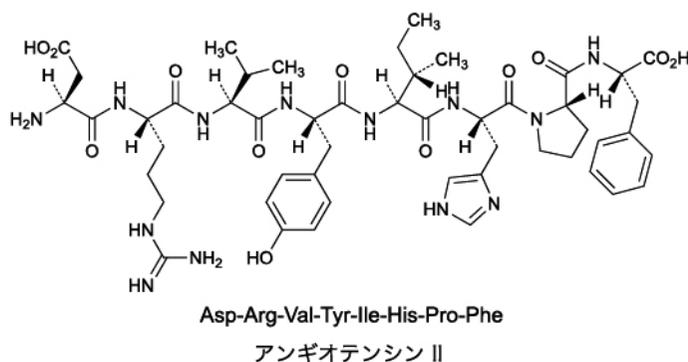


図1 ペプチドの表記法及び、アンギオテンシンIIの化学構造

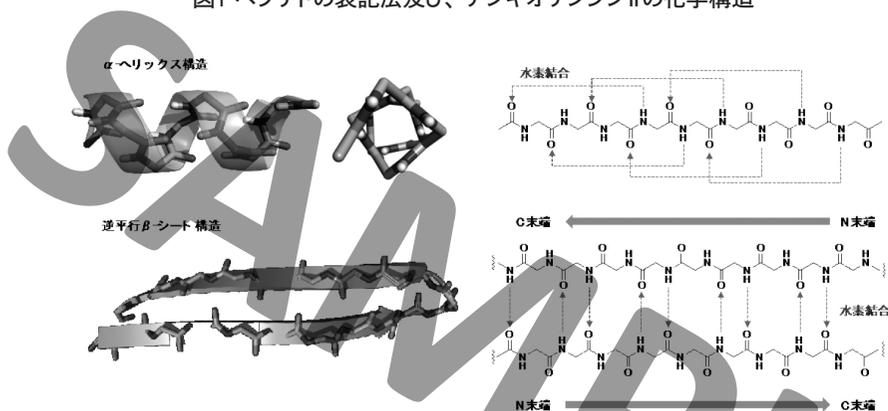


図2 α-ヘリックス構造とβ-シート構造

1.1.2 ペプチド医薬品の特徴と分類

ペプチド医薬品とは、複数個のアミノ酸が繋がったペプチドを主成分とした医薬品のことである。その歴史は古く、上市されているペプチド医薬品は、生体内で分泌される生理活性物質や天然物由来のペプチドを根源としているものが多い。

分子の大きさで医薬品を分類すると、低分子、中分子、高分子（バイオ）医薬品に大別できる（表1）。低分子医薬品は、一般的に細胞膜透過性が高く、細胞内のタンパク質などの生体分子を標的にできること、化学合成により製造できるため低コストであること、経口投与が可能であること、が長所として挙げられる。一方、分子サイズが小さい低分子医薬品の短所としては、標的への特異性が低いことがあり、副作用の発現に繋がることなどが挙げられる。

高分子医薬品は、低分子医薬品と対称的な特徴を持つ。すなわち、低分子医薬品と比較して標的タンパク質に特異的に作用することが可能である。一方で、高分子医薬品は、分子サイズが大きいため細胞膜透過性が低く細胞内の生体分子を標的とすることが困難であり、また、経口投与が難しいことが短所として挙げられる。さらに、

表1 低分子、古典的ペプチド、次世代ペプチド、バイオ医薬品の特徴

	低分子医薬品	古典的ペプチド 医薬品	次世代ペプチド 医薬品	高分子医薬品
分子量	～500	500～6000	1000～3000	2万～15万
特異性	低い	高い	高い	高い
副作用	多い	少ない	少ない	少ない
血中安定性	低い	低い	高い	高い
細胞内標的	狙える	難しい	狙える	狙えない
PPI 阻害	困難	可能	可能	可能
経口投与	可能	不可能	可能	不可能
化学合成	可能	可能	可能	不可能
製造・品質管理 コスト	低	低～中	低～中	高

高分子医薬品は、遺伝子組換えや細胞培養技術で製造されるために低コストで大量に供給することが難しく、また、品質管理についてもコストが高い。

低分子医薬品と高分子医薬品との間を持つペプチド医薬品は、中分子医薬品に分類される。ペプチド医薬品の歴史は古く、1960年代から生体由来のペプチドホルモンをはじめとする天然型アミノ酸のみから構成される古典的ペプチド医薬品が開発され、数多く上市されている。一般的に、古典的ペプチド医薬品は標的タンパク質への特異性が高く、化学合成により製造されるものが多いためコストも抑えられる。さらに、天然のL-アミノ酸を基本骨格とするため、オフターゲットなどの安全性に関するリスクが低いことも長所である。一方で短所としては、分子サイズが大きいものが多く細胞膜透過性が低いこと、天然型アミノ酸で構成されるため生体内で容易に加水分解されてしまうことなどが挙げられる。近年、次世代の医薬品モダリティのひとつとして注目されている次世代ペプチド医薬品は、古典的ペプチド医薬品の短所を補うような特徴を持つ。例えば、非天然型アミノ酸をペプチド配列に組み込んだり、主鎖や側鎖にさまざまな分子修飾を加えることで、ペプチドの代謝安定性や血中安定性を増大させたり、細胞膜の透過性を向上させたりすることができる。

2 国内外のペプチド医薬品開発動向

2.1 上市されているペプチド医薬品

ペプチド医薬品の多くは生体ホルモンの作用を模倣したもので、国内において100品目以上が上市されている。2019年度のペプチド医薬品の世界市場規模は2兆1,656億円であり、地域別では、米国が1兆3,050億円、欧州が3,900億円、日本が2,066億円となっている。疾患領域は代謝性疾患がもっとも多く、次いで、がん、整形外科系疾患、感染症、循環器系疾患の順である。ペプチド医薬品は、化学合成あるいは遺伝子組換え技術により製造されるが、上市品の80%以上が化学合成である（開発中のペプチド医薬品は90%以上が化学合成）。また、化学合成されるペプチド医薬品は比較的少ないアミノ酸数で構成されるものが多く、20残基以下の医薬品が94%を占める。以下に、上市されているペプチド医薬品について代表例を挙げて記載する（表2）（参照：令和2年度 特許出願技術動向調査報告書 中分子医薬（特許庁））。

糖尿病や高血圧、脂質異常症に代表される代謝性疾患に関するペプチド医薬品がもっとも多く上市されている。グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）（食事に含まれる栄養素により刺激されることで小腸から分泌される内在性ホルモンであり、インスリンの分泌を促し血糖値を下げる）作動薬は、インスリン分泌促進作用、グルカゴン分泌抑制作用を持つことで血糖値を降下させる。GLP-1作動薬であるセマグルチドは、世界初の経口投与可能なペプチド医薬品として2019年にFDAにより承認された。

がん領域のペプチド医薬品は、主にペプチドホルモンが上市されている。前立腺がんや子宮内膜症の治療薬であるリュープロレリンは、性腺刺激ホルモン（ゴナドトロピン；Gn）を誘導化（6番目のグリシンをD-ロイシン、10番目のグリシンをエチルアミンに変換）したペプチド医薬品で、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）の約80倍の生理活性を示す。

整形外科領域のペプチド医薬品は、84個のアミノ酸からなるペプチドホルモンであるパラトルモン誘導体が上市されている。パラトルモンとは血中カルシウム濃度を調節する因子で、副甲状腺から分泌され骨芽細胞を活性化し骨形成を促進させる。パラトルモンのN末端から34番目までの配列であるテリパラチドは、骨粗鬆症の治療薬として使用される。

循環器領域のペプチド医薬品は、28個のアミノ酸からなるナトリウム利尿ペプチド（ANP）誘導体が上市されている。ANPは心房で生合成され血液中に分泌されるペプチドホルモンで、末梢血管拡張作用や腎臓での水分排泄作用を持ち、その結果、心臓の負荷が軽減し血圧を降下させる作用を示す。カルペリチドはANP作用を持った心不全治療薬として使用され、グアニル酸シクラーゼを活性化させることによって細胞内のcGMPを増加させるが、腎血管の拡張作用による利尿作用を示す。

感染症領域では、天然の生理活性ペプチドをリードとした抗菌、抗ウイルスペプチド医薬品が上市されている。エンピルチドは36残基から構成されるペプチドであり、HIV-1膜上に存在するエンベロープタンパク質 gp41に結合することで宿主となるCD4リンパ球への侵入を阻害する。エンピルチドは、HIV-1感染症の治療のための併用療法で使用される抗レトロウイルス薬である。

性・婦人科疾患領域では、不妊治療や分娩時に利用されるペプチド医薬品が上市されている。オキシトシンは9残基から構成されるペプチドであり、子宮収縮作用や乳汁分泌作用を有し、分娩誘発・陣痛促進や分娩後出血の防止薬として使用される。

その他にも、消化器疾患、脳神経疾患、遺伝性疾患、希少疾患などを対象としたペプチド医薬品が開発され上市されている。

表2 上市されている代表的なペプチド医薬品

一般名	対象疾患	備考
代謝性疾患領域		
Exenatide	糖尿病	インクレチン模倣薬
Glucagon	糖尿病	グルカゴン受容体作動薬
Insulin Glargine	糖尿病	長時間作用型インスリンアナログ
Insulin Glulisine	糖尿病	超速効型インスリンアナログ
Liraglutide	糖尿病	GLP-1受容体作動薬
Lixisenatide	糖尿病	GLP-1受容体作動薬
Pramlintide	糖尿病	アミリンアナログ
Semaglutide	糖尿病	GLP-1アナログ
がん疾患領域		
Abarelix	前立腺癌	性腺刺激ホルモン放出ホルモン阻害薬
Actinomycin D	ウィルムス腫瘍、絨毛上皮腫	抗腫瘍性抗生物質
Bleomycin	精巣癌、卵巣癌、子宮頸癌	抗腫瘍性抗生物質
Degarelix	前立腺癌	性腺刺激ホルモン放出ホルモン阻害薬
Lanreotide	先端巨大症、神経内分泌腫瘍	ソマトスタチンアナログ、治療薬
Leuprorelin	子宮内膜症、子宮筋腫、前立腺癌、乳癌	性腺刺激ホルモン放出ホルモン作動薬
Mifamurtide	原発性骨肉種	免疫刺激剤
Octreotide	カルチノイド腫瘍、先端巨大症、消化管神経内分泌癌	ソマトスタチンアナログ、治療薬
Pentagastrin	甲状腺髄様癌	刺激試験用診断薬
Peplomycin	頭頸部悪性腫瘍、皮膚癌	性腺刺激ホルモン放出ホルモン作動薬