

# 抗体薬物複合体（ADC）の精製は、これで決まり！（3）

## 承認済みの抗体薬物複合体（ADC）の精製プロセスと応用可能な充填剤



抗体薬物複合体（ADC）は、抗体に薬物をリンカーを介して結合させ、がん細胞など特定の細胞を殺傷する機能を付加した抗体医薬品です。2021年10月現在、12品目が米国食品医薬品局（FDA）で承認されているほか、同様な機序をもつ免疫毒素複合体（組換え体）も3品目承認されています。開発も次々と進行しており、現時点で約150件の臨床試験が実施されています。

ADCは、抗体に薬物を結合させた後、疎水クロマトグラフィー（HIC）により薬物結合数の異なるADCを分離する手法や、サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）によりADCの凝集体や未反応試薬を分子サイズの違いで分離する手法が精製プロセスで多用されます。承認されたADC医薬品、免疫毒素複合体医薬品の精製プロセスと、応用可能なTOYOPEARL®およびハイドロキシアパタイト充填剤を以下の表に示します。尚HICによるADCの分離に関しては、本テクニカルノート（TOYOPEARL分取用充填剤）No.6およびNo.11でも紹介しています。

### ●承認済みのADC医薬品の精製プロセスと応用可能な充填剤

一般名（たんぱく質名および薬物名）	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充填剤
Humanized anti-CD33 IgG4 conjugated to calicheamicin	Mylotarg® (Gemtuzumab ozogamicin)	Pfizer/Wyeth	(AFC-AEC)-SEC	(TOYOPEARL AF-rProtein A HC-650F - GigaCap DEAE-650) - TOYOPEARLHW-55F
Chimeric anti-CD30 IgG1 conjugated to MMAE	Adcetris® (Brentuximab vedotin)	Seattle Genetics/ 武田薬品/Millennium	(AFC-? 3工程)	(TOYOPEARL AF-rProtein A HC-650F)
Humanized anti-HER2 IgG1 conjugated to maytansinoid, DM1	Kadcyla® (Trastuzumab emtansine)	Genentech/Roche	(AFC-CEC)	(TOYOPEARL AF-rProtein A HC-650F - GigaCap S-650)
Humanized anti-CD22 IgG4 conjugated to N-acetyl γ calicheamicin	Besponsa® (Inotuzumab ozogamicin)	Pfizer	(AFC-?)-HIC	(TOYOPEARL AF-rProtein A HC-650F) - Ether-650M, PPG-600M
Humanized anti-CD79b IgG1 conjugated to MMAE	Polivy® (Polatuzumab vedotin-piiq)	Genentech/Roche	(AFC-HIC)-CEC?	(TOYOPEARL AF-rProtein A HC-650F - Phenyl-650) - GigaCap S-650?
Human anti-Nectin 4 IgG1 conjugated to MMAE	Padcev® (Enfortumab vedotin-efyv)	アステラス/ Seattle Genetics	(AFC)	(TOYOPEARL AF-r Protein A HC-650F/AF-Chelate-650M)
Humanized anti-HER2 IgG1 conjugated to DXd	Enhertu® (Trastuzumab deruxtecan-nxky)	AstraZeneca/ 第一三共	(AFC-?)	(TOYOPEARL AF-rProtein A HC-650F - ?)
Humanized anti-TROP2 IgG1 conjugated to SN-38	Trodelyv® (Sacituzumab govitecan-hziy)	Immunomedics	(AFC-?)-HIC	(TOYOPEARL AF-rProtein A HC-650F - ?) - Phenyl-650, PPG-600M
Humanized anti-BCMA IgG1 conjugated to MMAF	Blenrep® (Belantamab mafodotin-blmf)	GlaxoSmithKline	(AFC-AEC)	(TOYOPEARL AF-rProtein A HC-650F - NH2-750F, GigaCap Q-650)
Chimeric anti-CD19 IgG1 conjugated to PBD dimer	Zynlonta® (Loncastuximab tesirine-lpyl)	ADC Therapeutics	(AFC-?) -SEC	(TOYOPEARL AF-rProtein A HC-650F - ?) - HW-55
Human anti-tissue factor IgG1 conjugated to MMAE	Tivdak™ (Tisotumab vedotin-tftv)	Seagen/Genmab	(AFC-?)	(TOYOPEARL AF-rProtein A HC-650F)
Humanized anti-HER2 IgG1 conjugated to MMAE	Aidixi®, 愛地希® (Disitamab vedotin)	RemeGen	(AFC-CEC-SEC)- SEC	(TOYOPEARL AF-rProtein A HC-650F - GigaCap S-650 - HW-55) - HW-40

\*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、CD；分化抗原群、MMAE；モノメチルアウリスチンE、MMAF；モノメチルアウリスチンF、DM；筋強直性ジストロフィー、HER；ヒト上皮増殖因子受容体、dsFv；ジスルフィド安定化Fv抗体断片、Dxd；デルクステカン、TROP；腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー、SN-38；7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン、BCMA；B細胞成熟抗原、PBD；ピロベンゾジアゼピン MylotargはWyeth社、AdcetrisはSeagen社、KadcylaおよびPolivyはGenentech社、BesponsaはPfizer社、PadcevはSeagen社、Enhertuは第一三共、TrodelyvはGilead Science社、BlenrepはGlaxo Group社、ZynlontaはADC Therapeutics社、Aidixi、愛地希はRemeGen社の登録商標です。TivdakはSeagen社の製品名です。

### ●主な参考文献および資料

1. Y. Matsuda et al., A purification strategy utilizing hydrophobic interaction chromatography to obtain homogeneous species from a site-specific antibody drug conjugate produced by AJICAP™ first generation antibodies, 2020, 9, 16, <https://doi.org/10.3390/antib9020016>
2. S. J. Walsh et al., Site-selective modification strategies in antibody-drug conjugates, Chem. Soc. Rev., 2021, 50, 1305, <https://doi.org/10.1039/D0CS00310G>
3. A. Q. Dean et al., Targeting cancer with antibody-drug conjugates; Promises and challenges, MAbs. 2021; 13(1): 1951427, <https://dx.doi.org/10.1080%2F19420862.2021.1951427>
4. J. T. W. Tong et al., An insight into FDA approved antibody-drug conjugates for cancer therapy, Molecules, 2021, 26, 5847, <https://doi.org/10.3390/molecules26195847>
5. European Medicines Agencies (EMA)の各種医薬品に関する Assessment Report、Scientific Discussion および関連特許

## ●承認済みの免疫毒素複合体医薬品の精製プロセスと応用可能な充填剤

免疫毒素複合体	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、ハイドロキシアパタイト充填剤 (太青字は実施報告例あり)
Mouse anti-CD22 dsFv(VL and VH) genetically fused to endotoxin PE38	Lumoxiti® (Moxetumomab pasudotox-tdfk)	AstraZeneca	AEC/AFC-HAP-HIC-AEC	TOYOPEARL GigaCap® Q-650 / (AFC: Blue-dye AFC) - Ca <sup>++</sup> Pure-HA™ - <b>Phenyl-650M</b> - GigaCap Q-650
Human interleukin 2 genetically fused to active domain of diphtheria toxin	レミトロ® (Ontak®) (Denileukin-diftitox)	エーザイ	RPC-IEC	RPC - TOYOPEARL GigaCap series
Human interleukin 3 genetically fused to active domain of diphtheria toxin	Elzonris® (Tagraxofusp-erzs)	Stemline Therapeutics	AFC/IEC/SEC?	TOYOPEARL GigaCap Q-650 - HW-55

\*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、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、PE; Pseudomonas endotoxin LumoxitiはAstraZeneca社、レミトロ、Ontakはエーザイ、ElzonrisはStemline Therapeutics社の登録商標です。

## ●主な参考文献および資料

1. Y. Y. Syed, Tagraxofusp: First global approval, Drugs (2019)79: 579-583, <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01087-z>
2. H. Peng, Perspectives on the development of antibody-drug conjugates targeting ROR1 for hematological and solid cancers, Antibody Therapeutics, 2021, Vo. 4 (2021) 222-227, <https://doi.org/10.1093/abt/tbab023>
3. F. Shafiee et al., Targeted Diphtheria Toxin-Based Therapy: A Review Article, Front. Microbiol., 18 October 2019, 1-23 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02340>
4. European Medicines Agencies (EMA)の各種医薬品に関する Assessment Report、Scientific Discussion および関連特許

## ●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 の充填済みのカラム SkillPak を用いることで、より迅速、正確な評価が行えます。またプロセス開発に、目的別の複数の異なるグレードの製品カラムが含まれるキット製品も、以下のように取り揃えています。

- ・陰イオン交換体用、陽イオン交換体用、塩耐性イオン交換体用、マルチ(ミックス)モード用
- ・疎水クロマトグラフィー用(異なる製品組み合わせで計 6 キット)
- ・抗体用、抗体プラットフォーム用、ベストインクラス用

(製品サイト; <https://www.separations.asia.tosohbioscience.com/productjp/process/prosdev>)



※ "TOYOPEARL"、"TOYOPEARL GigaCap"、"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<sup>++</sup>Pure-HA"、"SkillPak"は日本等における Tosoh Bioscience LLC の登録商標です

※ "AJICAP"は味の素株式会社の登録商標です

※ 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 ☎(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 ☎(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 [hic@tosoh.co.jp](mailto:hic@tosoh.co.jp)