



ペプチド医薬品中の不純物構造解析

LC/MSによるペプチド医薬品中の不純物構造解析を行います。

ペプチド医薬品中の不純物構造解析

● ペプチド医薬品後発薬中不純物構造解析の必要性

インスリンなどで知られているペプチド医薬品は、ポスト抗体医薬品として開発が注目されています。ペプチド医薬品後発薬は先発薬と同等の不純物プロファイルであることを確認する必要がありますが、ペプチド性の不純物は有効成分とアミノ酸配列が類似しているため、液体クロマトグラフ(LC)によってすべての不純物を分離・検出することは非常に困難です。そこで、アメリカ食品医薬品局では、LCに加え、質量数でも分離が可能な高分解能の質量分析計(MS)により、ペプチド不純物プロファイルや不純物の構造を先発薬と比較することを勧めています¹⁾²⁾。

● 当社のペプチド医薬品の構造解析

当社では高分解能MSに二次元LCシステムを接続し目的物の分取を行うため、不揮発性塩を用いたLC条件であっても質量分析やペプチド構造解析を実施できます。また、信頼性保証対応での試験も可能です。是非お問合せください。

1. Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry for Peptide Drug Quality Control The AAPS Journal vol 17, 2015, pp 643-651.
2. <https://www.fda.gov/drugs/regulatory-science-action/impact-story-developing-tools-evaluate-complex-drug-products-peptides>

18残基のペプチド構造解析の例

● ペプチド医薬品中不純物の質量分析

LC/MS分析で観測された多価イオンより質量数を算出します。表1に実測値と組成式 $C_{75}H_{127}N_{23}O_{31}S$ から計算された理論値、及び誤差を示します。精度のよい質量分析計を用いて不純物の組成式を決定することにより、開発中のペプチド医薬品の不純物と、先発薬中に観測された不純物の組成式を比較することができます。

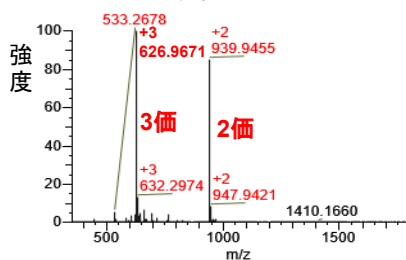


図1 ペプチドのMSスペクトル
※ 2価と3価で観測されました

表1 観測値と理論値及びそれらの誤差

| 観測値 m/z | 価数 | 観測値から計算された 質量数 | $C_{75}H_{127}N_{23}O_{31}S$ の 理論値 | 観測値と理論値 の誤差 (ppm) |
|--------------|----|-------------------|---------------------------------------|----------------------|
| 939.9455 | 2 | 1877.8777 | 1877.8789 | -0.65 |
| 626.9671 | 3 | 1877.8795 | 1877.8789 | 0.33 |

● ペプチド医薬品中の不純物のアミノ酸配列解析

組成式の一致を確認後、アミノ酸配列を不純物のプロダクトイオンスペクトルより解析します。図2には18残基のペプチドのアミノ酸配列の確認例を示します。

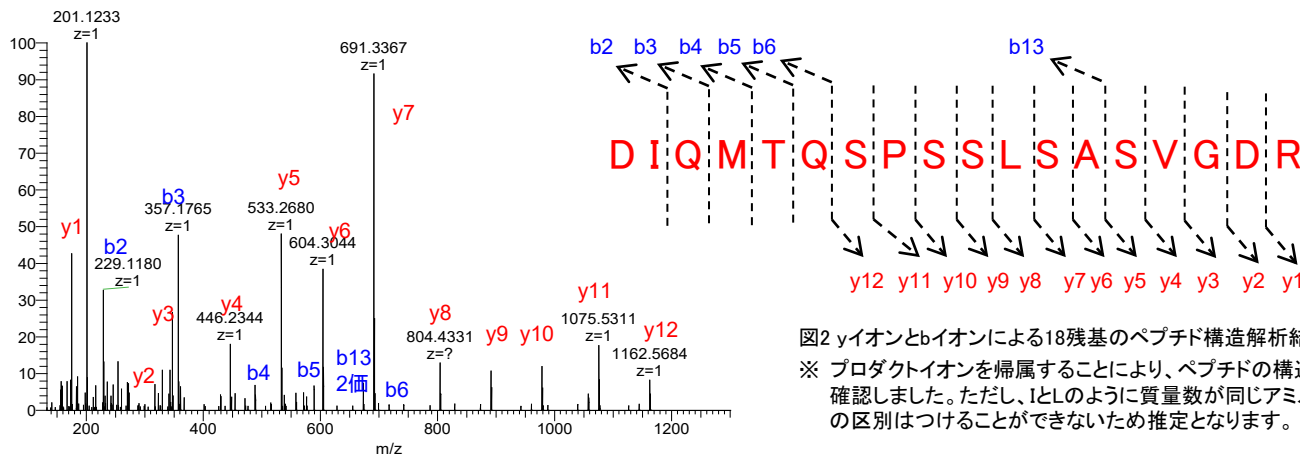


図2 yイオンとbイオンによる18残基のペプチド構造解析結果
※ プロダクトイオンを帰属することにより、ペプチドの構造を確認しました。ただし、IとLのように質量数が同じアミノ酸の区別はつけることができないため推定となります。