

STEMを知れば薬がわかる



した。

同一のSTEMに属するペプチドあるいはタンパク質性医薬品でアミノ酸配列が異なることを示す場合には、STEMに接頭語あるいは接尾語を付加してアミノ酸配列の違いを区別している。例えば、インターロイキン-2の場合、STEMは「-leukin」であるが、Celmoleukin(セルモロイキン)とTeceleukin(テセロイキン)は、N末端のメチオニン残基の有無が異なる。また、インスリン類の場合は、アミノ酸配列の違いを2語式(two-word name)の命名をして区別している。例えば、Insulin Aspart(インスリン アスパルト)は、Insulin(インスリン)のアミノ酸残基1カ所がアスパラギンに置換した誘導体である。

糖タンパク質や糖ペプチド医薬品で、アミノ酸配列は同一であるが糖鎖部分の構造が違うことを示す場合には、ギリシャ文字を略さずに記載したアルファ、ベータ、ガンマ(alfa, beta, gamma)等を用いた2語式の命名で糖鎖構造の違いを区別している。例えば、「-poetin」はエリスロポエチン類のSTEMであるが、糖鎖の異なるものは、Epoetin Alfa, Epoetin Beta, Epoetin Gamma等、命名されている。

しかし、例外的な命名ルールとして、インターフェロン類では糖鎖の違いではなく、インターフェロンの小分類を区別するためにギリシャ文字が用いられている。インターフェロンの名称については、STEM31「インターフェロン」の項で詳しく説明する。

なお、JANでは、遺伝子組換え技術を用いて製造された生物薬品の正名にはINNの後に括弧書きで(遺伝子組換え)、英名では(Genetical Recombination)と記載し、遺伝子組換えであることを明示するが、本連載では本文中では記載を省略した。

「-stim」:コロニー刺激因子類

「-stim」は、コロニー刺激因子(colony stimulating factor, CSF)類に共通のSTEMである。コロニー刺激因子とは、骨髓細胞に作用して、半固形培地で血液細胞のコロニー形成を促進する造血因子の総称であり、サイトカインの1種である。形成されるコロニーの種類によってさらにサブシステムに分類される。

表2 インターロイキン類のサブシステム

インターロイキン-1(IL-1)	-nakin	
インターロイキン-1 α (IL-1 α)	-onakin	Pifonakin(ピホナキン)
インターロイキン-1 β (IL-1 β)	-benakin	Mobenakin(モベナキン)
		Adargileukin Alfa
		Aldesleukin
		Celmoleukin(セルモロイキン)
インターロイキン-2(IL-2)	-leukin	Denileukin Diftitox
		Pegaldesleukin
		Teceleukin(テセロイキン)
		Tucotuzumab Celmoleukin
インターロイキン-3(IL-3)	-plestim	Daniplestim
		Muplestim
インターロイキン-4(IL-4)	-trakin	Binetrakin
インターロイキン-6(IL-6)	-exakin	Atexakin Alfa
インターロイキン-8(IL-8)	-octakin	Emoctakin
インターロイキン-10(IL-10)	-decakin	Ilodecakin
インターロイキン-11(IL-11)	-elvekin	Oprelvekin(オペレルベキン)
インターロイキン-12(IL-12)	-dodekin	Edodekin Alfa
インターロイキン-13(IL-13)	-tredekin	Cintredekin Besudotox
ニューロトロフィン(インターロイキン 78, Brain derived neurotropic factor)	-neurin	Abrineurin
インターロイキン-1受容体アンタゴニスト	-nakinra	Anakinra
インターロイキン-1受容体アンタゴニスト	-kinra	Pitakinra

(1)「-grastim」:顆粒球コロニー刺激因子類

「-grastim」は、顆粒球コロニー刺激因子(*granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF)類を示すサブシステムである。G-CSFは顆粒球(好中球)の前駆細胞に特異的に作用してその増殖、分化を促進してコロニー形成を誘導する作用を有する。天然のヒトG-CSFは174個のアミノ酸残基からなり、Thr133にO-結合型糖鎖を有する分子量約20,000の糖タンパク質である。

STEM「-grastim」を持ち、現在、日本で承認されている医薬品には、Lenograstim(レノグラスチム)、Filgrastim(フィルグラスチム)、Nartograstim(ナルトグラスチム)の3品目がある(図1)。これらの医薬品は主にがん化学療法後の好中球減少症治療薬として用いられているほか、造血幹細胞の末梢血中への動員や造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進にも用いられる。今後、日局への取載が予定されている医薬品である。

Lenograstim(レノグラスチム)はCHO細胞で製造された遺伝子組換えヒトG-CSFで、天然のものと同様に174個のアミノ酸残基からなり、O-結合型糖鎖を有する糖タンパク質である。Filgrastim(フィルグラスチム)は大

Thr-Pro-Leu-Gly-Pro-Ala-Ser-Ser-Leu-Pro-Gln-Ser-Phe-Leu-Leu-Lys-Cys-Leu-Glu-Gln-Val-Arg-Lys-Ile-Gln-Gly-Asp-Gly-Ala-Ala-Leu-Gln-Glu-Lys-Leu-Cys-Ala-Thr-Tyr-Lys-Leu-Cys-His-Pro-Glu-Glu-Leu-Val-Leu-Leu-Gly-His-Ser-Leu-Gly-Ile-Pro-Trp-Ala-Pro-Leu-Ser-Ser-Cys-Pro-Ser-Gln-Ala-Leu-Gln-Leu-Ala-Gly-Cys-Leu-Ser-Gln-Leu-His-Ser-Gly-Leu-Phe-Leu-Tyr-Gln-Gly-Leu-Leu-Gln-Ala-Leu-Glu-Gly-Ile-Ser-Pro-Glu-Leu-Gly-Pro-Thr-Leu-Asp-Thr-Leu-Gln-Leu-Asp-Val-Ala-Asp-Phe-Ala-Thr-Thr-Ile-Trp-Gln-Gln-Met-Glu-Glu-Leu-Gly-Met-Ala-Pro-Ala-Leu-Gln-Pro-Thr-Gln-Gly-Ala-Met-Pro-Ala-Phe-Ala-Ser-Ala-Phe-Gln-Arg-Arg-Ala-Gly-Gly-Val-Leu-Val-Ala-Ser-His-Leu-Gln-Ser-Phe-Leu-Glu-Val-Ser-Tyr-Arg-Val-Leu-Arg-His-Leu-Ala-Gln-Pro

・O-結合型糖鎖結合位置

Lenograstim (Genetical Recombination)
レノグラスチム (遺伝子組換え)

Met-Thr-Pro-Leu-Gly-Pro-Ala-Ser-Ser-Leu-Pro-Gln-Ser-Phe-Leu-Leu-Lys-Cys-Leu-Glu-Gln-Val-Arg-Lys-Ile-Gln-Gly-Asp-Gly-Ala-Ala-Leu-Gln-Glu-Lys-Leu-Cys-Ala-Thr-Tyr-Lys-Leu-Cys-His-Pro-Glu-Glu-Leu-Val-Leu-Leu-Gly-His-Ser-Leu-Gly-Ile-Pro-Trp-Ala-Pro-Leu-Ser-Ser-Cys-Pro-Ser-Gln-Ala-Leu-Gln-Leu-Ala-Gly-Cys-Leu-Ser-Gln-Leu-His-Ser-Gly-Leu-Phe-Leu-Tyr-Gln-Gly-Leu-Leu-Gln-Ala-Leu-Glu-Gly-Ile-Ser-Pro-Glu-Leu-Gly-Pro-Thr-Leu-Asp-Thr-Leu-Gln-Leu-Asp-Val-Ala-Asp-Phe-Ala-Thr-Thr-Ile-Trp-Gln-Gln-Met-Glu-Glu-Leu-Gly-Met-Ala-Pro-Ala-Leu-Gln-Pro-Thr-Gln-Gly-Ala-Met-Pro-Ala-Phe-Ala-Ser-Ala-Phe-Gln-Arg-Arg-Ala-Gly-Gly-Val-Leu-Val-Ala-Ser-His-Leu-Gln-Ser-Phe-Leu-Glu-Val-Ser-Tyr-Arg-Val-Leu-Arg-His-Leu-Ala-Gln-Pro

Filgrastim (Genetical Recombination)
フィルグラスチム (遺伝子組換え)

Met-Ala-Pro-Thr-Tyr-Arg-Ala-Ser-Ser-Leu-Pro-Gln-Ser-Phe-Leu-Leu-Lys-Ser-Leu-Glu-Gln-Val-Arg-Lys-Ile-Gln-Gly-Asp-Gly-Ala-Ala-Leu-Gln-Glu-Lys-Leu-Cys-Ala-Thr-Tyr-Lys-Leu-Cys-His-Pro-Glu-Glu-Leu-Val-Leu-Leu-Gly-His-Ser-Leu-Gly-Ile-Pro-Trp-Ala-Pro-Leu-Ser-Ser-Cys-Pro-Ser-Gln-Ala-Leu-Gln-Leu-Ala-Gly-Cys-Leu-Ser-Gln-Leu-His-Ser-Gly-Leu-Phe-Leu-Tyr-Gln-Gly-Leu-Leu-Gln-Ala-Leu-Glu-Gly-Ile-Ser-Pro-Glu-Leu-Gly-Pro-Thr-Leu-Asp-Thr-Leu-Gln-Leu-Asp-Val-Ala-Asp-Phe-Ala-Thr-Thr-Ile-Trp-Gln-Gln-Met-Glu-Glu-Leu-Gly-Met-Ala-Pro-Ala-Leu-Gln-Pro-Thr-Gln-Gly-Ala-Met-Pro-Ala-Phe-Ala-Ser-Ala-Phe-Gln-Arg-Arg-Ala-Gly-Gly-Val-Leu-Val-Ala-Ser-His-Leu-Gln-Ser-Phe-Leu-Glu-Val-Ser-Tyr-Arg-Val-Leu-Arg-His-Leu-Ala-Gln-Pro

Nartograstim (Genetical Recombination)
ナルトグラスチム (遺伝子組換え)

図1 顆粒球コロニー刺激因子類を示すシステム「-grastim」を持つ医薬品

腸菌で製造された遺伝子組換えヒトG-CSFで、N末端にメチオニンが1残基付加したアミノ酸175個からなるタンパク質である。また、Nartograstim(ナルトグラスチム)は大腸菌で製造されたヒトG-CSF誘導体で、N末端にメチオニンが1残基付加しているほか、アミノ酸残基5カ所が置換されているアミノ酸175個からなるタンパク質である。天然型G-CSFと比べて高い比活性を示す。なお、図1には天然型と異なるアミノ酸残基を赤字で示した。

これらの他にINNに登録されている医薬品には以下のものがある。

Pegfilgrastim

Pegnartograstim

これらは、それぞれFilgrastim(フィルグラスチム)、Nartograstim(ナルトグラスチム)にポリエチレングリコールを結合した修飾タンパク質である。「Peg-」はポリエチレングリコール(PEG)が結合していることを意味する接頭語である。PEGによる修飾(PEG化)はDDS(Drug delivery system)の手法のひとつで、タンパク質性医薬品の体内での安定性の向上、血中消失半減期の延長や抗原性の低下を目的として行われる。欧米ではすでに持続性を高めたPegfilgrastimが承認されているが、日本ではまだ実用化されていない。

(2)「-gramostim」: 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子類

「-gramostim」は、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(granurocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)類を示すサブシステムである。GM-CSFは、顆粒球(好中球)、マクロファージ、好酸球またはこれらの混合コロニー形成を誘導する作用を持つ。ヒトGM-CSFは127個のアミノ酸残基からなる分子量約18,000~24,000の糖タンパク質である。

システム「-gramostim」を持つINNは以下のものがある。

Molgramostim

Ecogramostim

Regramostim

Sargramostim(サルグラモスチム)

Molgramostimは大腸菌で製造した遺伝子組換えヒトGM-CSF、Ecogramostimは大腸菌で製造したヒトGM-CSFでN末端にメチオニン残基が付加したものの、RegramostimはCHO細胞で製造したヒトGM-CSFで糖鎖が結合しているものである。Sargramostim(サルグラモスチム)はヒトGM-CSFの23番目のアルギニンをロイシンに置換したGM-CSF誘導体で、遺伝子組換えにより酵母で製造した糖タンパク質である。米国では化学療法後の白血球増加薬として承認されている。JANに登録され、クロール病患者の治療薬として臨床開発中である。

(3)「-mostim」: マクロファージコロニー刺激因子類

「-mostim」は、マクロファージコロニー刺激因子

STEMを知られば薬がわかる

(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)類を示すサブシステムである。M-CSFは、単球、マクロファージの前駆細胞に特異的に作用し、その分化、増殖を促進してコロニー形成を誘導する作用を持つ。ヒトM-CSFは149個または214個のアミノ酸残基からなる同一のサブユニット2分子で構成される、分子量約45,000と約84,000の2種類の糖タンパク質が知られている。

ステム「-mostim」を持つINNは以下のものがある。

Cilmostim

Lanimostim

Mirimostim(ミリモスチム)

これらのうち、Mirimostim(ミリモスチム)は、ヒト尿より精製したM-CSFで、214個のアミノ酸残基からなるタンパク質のホモ2量体で構成される糖タンパク質(分子量：約84,000)であり、日本で承認され顆粒球減少症治療薬として使用されている。

(4)「-plestim」：インターロイキン-3類

「-plestim」は、インターロイキン-3 (interleukin-3, IL-3)類を示すサブシステムである。IL-3は多能性コロニー刺激因子(multi-CSF)とも呼ばれていたもので、顆粒球、マクロファージ、マスト細胞、赤血球、好酸球、巨核球系と多様な造血系細胞の分化、増殖を促進する作用を有する。IL-3はインターロイキンに分類されているが、ステムはインターロイキンのステム「-kin」ではなく、コロニー刺激因子のステム「-stim」が用いられている。ヒトIL-3は133個のアミノ酸残基からなり、4個のN-結合型糖鎖を有する糖タンパク質である。

ステム「-plestim」を持つINNには以下のものがある。

Muplestim(ムプレスチム)

Daniplestim

Muplestim(ムプレスチム)は、遺伝子組換えヒトIL-3で、JANに登録されているが、未承認である。Daniplestimは、IL-3の14番目から125番目のアミノ酸残基のうち、27個のアミノ酸残基を改変したIL-3誘導体で、IL-3よりも強力なIL-3受容体アゴニストとして開発中の医薬品である。

(5)「-distim」：2種類のコロニー刺激因子の融合タンパク質

「-distim」は、2種類の異なるコロニー刺激因子の融

合タンパク質を示すサブシステムである。INNでは以下の2種類が登録されている。

Leridistim

Milodistim

Leridistimは、IL-3誘導体とG-CSF誘導体との融合タンパク質、Milodistimは、GM-CSF誘導体とIL-3誘導体との融合タンパク質である。

(6)その他の「-stim」類

INNにはその他の「-stim」として、以下のものが登録されている。

Ancestim(アンセスチム)

Garnocestim

Pegacaristim

Ancestim(アンセスチム)は、造血幹細胞の増殖に重要な分子であるヒト幹細胞因子(stem cell factor, hSCF)の可溶性(分泌型)タンパク質を遺伝子組換えで製造したもので、hSCFの1-165番目のアミノ酸残基のN末端にメチオニン残基が付加したタンパク質の2量体からなる。JANに登録され、再生不良性貧血治療薬として開発が進められていたが、臨床開発は中止されている。

Garnocestimは、白血球遊走活性を有するCXCケモカインのひとつであるGROβ/マクロファージ炎症性タンパク質(macrophage inflammatory protein, MIP)2αの5-73番目のアミノ酸残基に相当するペプチドである。

Pegacaristimは、血小板産生を促進するヒトトロポポエチン(thrombopoetin, TPO)の活性領域(recombinant human megakaryocyte growth and development factor, rhMGDF)にPEGを結合した修飾タンパク質で、血小板減少症治療薬として開発中である。

「-kin」:サイトカイン/
インターロイキン類

「-kin」は、サイトカインの中の一団の分子種であるインターロイキン(interleukin)類に共通するステムである。インターロイキンはリンパ球や単球、マクロファージなどの免疫担当細胞が産生放出する(糖)タンパク質性の生物活性物質の総称で、細胞表面に存在する受容体を介して細胞の活性化、分化、増殖、細胞間相互作用などに関与する。インターロイキンはタンパク質として同定された順にインターロイキン(IL)の後に番号を付けて呼ばれている。インターロイキンのステムの「-kin」もイ

インターロイキンの種類ごとにサブシステムが与えられている。インターロイキンおよびインターロイキンに関連する医薬品のシステムは表2に示した。

(1)「-leukin」：インターロイキン-2類

「-leukin」はインターロイキン-2 (interleukin-2, IL-2)類を示すサブシステムである。インターロイキン類の中で、日本で医薬品として実用化されているのはIL-2のみである。IL-2はT細胞増殖因子と呼ばれていたもので、T細胞より産生され、T細胞の増殖と分化を促進するほか、ナチュラルキラー細胞の活性化、B細胞の増殖など多様な作用を示す。ヒトIL-2はアミノ酸133個からなる糖タンパク質である。

システム「-leukin」を持つINNは7品目が登録されている(表2)。これらのうち、Celmoleukin(セルモロイキン)、Teceleukin(テセロイキン)は新たに日局に収載された医薬品である(図2)。これらはいずれもヒトIL-2のcDNAを導入した大腸菌で製造されるタンパク質で、Celmoleukin(セルモロイキン)は天然のIL-2と同じ133個のアミノ酸残基から、また、Teceleukin(テセロイキン)はN末端にメチオニン1残基が付加した134個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。いずれも天然のIL-2とは異なり糖鎖は付加していない。腎がん、血管肉腫の治療薬として使用されている。

Ala-Pro-Thr-Ser-Ser-Ser-Thr-Lys-Lys-Thr-Gln-Leu-Gln-Leu-Glu-His-Leu-Leu-Leu-Asp-Leu-Gln-Met-Ile-Leu-Asn-Gly-Ile-Asn-Asn-Tyr-Lys-Asn-Pro-Lys-Leu-Thr-Arg-Met-Leu-Thr-Phe-Lys-Phe-Tyr-Met-Pro-Lys-Lys-Ala-Thr-Glu-Leu-Lys-His-Leu-Gln-Cys-Leu-Glu-Glu-Glu-Leu-Lys-Pro-Leu-Glu-Glu-Val-Leu-Asn-Leu-Ala-Gln-Ser-Lys-Asn-Phe-His-Leu-Arg-Pro-Arg-Asp-Leu-Ile-Ser-Asn-Ile-Asn-Val-Ile-Val-Leu-Glu-Leu-Lys-Gly-Ser-Glu-Thr-Thr-Phe-Met-Cys-Glu-Tyr-Ala-Asp-Glu-Thr-Ala-Thr-Ile-Val-Glu-Phe-Leu-Asn-Arg-Trp-Ile-Thr-Phe-Cys-Gln-Ser-Ile-Ile-Ser-Thr-Leu-Thr

Celmoleukin (Genetical Recombination)
セルモロイキン (遺伝子組換え)

Met-Ala-Pro-Thr-Ser-Ser-Ser-Thr-Lys-Lys-Thr-Gln-Leu-Gln-Leu-Glu-His-Leu-Leu-Leu-Asp-Leu-Gln-Met-Ile-Leu-Asn-Gly-Ile-Asn-Asn-Tyr-Lys-Asn-Pro-Lys-Leu-Thr-Arg-Met-Leu-Thr-Phe-Lys-Phe-Tyr-Met-Pro-Lys-Lys-Ala-Thr-Glu-Leu-Lys-His-Leu-Gln-Cys-Leu-Glu-Glu-Glu-Leu-Lys-Pro-Leu-Glu-Glu-Val-Leu-Asn-Leu-Ala-Gln-Ser-Lys-Asn-Phe-His-Leu-Arg-Pro-Arg-Asp-Leu-Ile-Ser-Asn-Ile-Asn-Val-Ile-Val-Leu-Glu-Leu-Lys-Gly-Ser-Glu-Thr-Thr-Phe-Met-Cys-Glu-Tyr-Ala-Asp-Glu-Thr-Ala-Thr-Ile-Val-Glu-Phe-Leu-Asn-Arg-Trp-Ile-Thr-Phe-Cys-Gln-Ser-Ile-Ile-Ser-Thr-Leu-Thr

Teceleukin (Genetical Recombination)
テセロイキン (遺伝子組換え)

図2 インターロイキン-2を示すシステム「-leukin」を持つ医薬品

また、Aldesleukin, Denileukin Diftitoxは海外で承認されている医薬品である。AldesleukinはIL-2の2-133番目のアミノ酸残基のうち、125番目のシステインをセリンに置換したIL-2誘導体で、適応症は腎がん、悪性黒色腫である。Denileukin DiftitoxはIL-2とジフテリア毒素との融合タンパク質で、IL-2受容体を介して標的細胞に取り込まれ、ジフテリア毒素により細胞死を誘導する。IL-2受容体 α 鎖(CD25)を発現している皮膚T細胞リンパ腫の治療薬として使用されている。

(2)その他の「-kin」類

IL-2以外のインターロイキン類はまだほとんど実用化されていない。しかし、インターロイキンの機能解明が進み、インターロイキンを利用したり、インターロイキンの機能を阻害する医薬品の開発が進められており、海外ではすでに承認されている医薬品もある。

①「-elvekin」：インターロイキン-11

「-elvekin」は、インターロイキン-11(IL-11)を示すサブシステムである。IL-11は骨髄間質細胞や繊維芽細胞から産生される178個のアミノ酸残基からなる分子量23,000のタンパク質で、造血前駆細胞や間質細胞に作用し、巨核球の増殖と成熟、脂肪細胞分化の抑制などの作用を持つ。Oprelvekin(オプレルベキン)は遺伝子組換えで製造されたIL-11の2-178番目のアミノ酸残基に相当するタンパク質である。血小板増殖因子として開発が進められ、米国では血小板減少症治療薬として承認されているが、日本では承認申請が取り下げられている。

②「-nakinra」：インターロイキン-1受容体アンタゴニスト

「-nakinra」はインターロイキン-1受容体アンタゴニスト(interleukin-1 receptor antagonist, IL-1RA)を示すサブシステムで、IL-1のシステム「-nakin」と受容体アンタゴニスト(receptor antagonist)に由来する。IL-1RAは単球系細胞で産生分泌される分子量23,000~25,000の糖タンパク質で、IL-1受容体に結合し、IL-1がIL-1受容体に結合するのを競合阻害する生理的アンタゴニストである。IL-1は炎症性サイトカインで、慢性関節リウマチなどの炎症性疾患にも深く関与している。Anakinraは遺伝子組換えで製造されたN末端にメチオニン1残基が結合したIL-1受容体アンタゴニストで、欧米では関節リウマチ治療薬として承認されている医薬品である。しか

し日本での臨床開発は進んでいない。

「interferon」: インターフェロン類

インターフェロン(interferon, IFN)はウイルス感染などの刺激を受けた細胞が産生, 分泌する分子量約20,000の一群の生理活性糖タンパク質で, サイトカインの1種である。ウイルス増殖抑制作用のほか細胞増殖抑制作用, 抗腫瘍作用, 免疫調節作用等の生物活性を持つ。主な分子種として産生細胞や構造の異なるIFN- α , IFN- β , IFN- γ の3種類がある。

医薬品としてのインターフェロン類にはステムはなく, 学術用語と同じ「interferon」がINNとしても用いられている。Interferon(インターフェロン)がINNになったのは非常に古く1962年のことで, 「動物細胞とウイルスの相互作用により産生される(糖)タンパク質で, 動物細胞にウイルス感染に対する抵抗力を持つようにする物質」と定義された。1980年代になり, IFN- α , IFN- β , IFN- γ やこれらのバリエーション(アミノ酸変異体)が遺伝子組換えで製造されるようになり, 名称や定義の変更が検討された。INN委員会は「Alfaferon」, 「Betaferon」, 「Gammaferon」等の名称を検討したが, これらはすでに製品名として登録されており変更はできなかった。そこでINNでは,

Interferon Alfa(インターフェロン アルファ)

Interferon Beta(インターフェロン ベータ)

Interferon Gamma(インターフェロン ガンマ)

と α , β , γ のアルファベット綴りを略さずに記載し, 2語式で表す方法が採用された。前にも説明したように, INNには糖タンパク質の糖鎖の異なるものに対して名称の後にアルファ, ベータとつけて2語式に表して区別するというルールがある。しかし, インターフェロンでは, アミノ酸配列の異なるインターフェロンの分類を示すために生化学名に使われているアルファ, ベータ, ガンマをINNでもそのまま例外的に使用している。さらに必要に応じて数字やアルファベットを付加したり, 混合物の場合にはコードを付加することにより, 遺伝子の違いやアミノ酸の違いを区別するというルールが採用されている。

(1)「Interferon Alfa」: インターフェロン アルファ類

ヒトIFN- α は, 白血球インターフェロンとして知られていたもので, ウイルス感染した白血球で産生分泌される糖タンパク質ファミリーである。塩基配列の異なる14種類以上のIFN- α 遺伝子群から発現されるサブタイプが存在する。アミノ酸残基165-172個からなり, N-結合型糖鎖を持つものが多い。

INNではヒトIFN- α 遺伝子のサブタイプはハイフンの後に数字を付けて, Interferon Alfa-2(インターフェロン アルファ-2)のように表す。Interferon Alfa-2には23番目と34番目のアミノ酸残基の異なるバリエーションがあり, これらは数字の後にアルファベットをつけて区別する(Alfa-2a, Alfa-2b, Alfa-2c)(図3)。また, 混合物の場合はInterferon Alfa-n1, Interferon Alfa-n2などと表す。

現在, 日本では以下の7品目が承認されている。

Interferon Alfa(NAMALWA)(インターフェロン アルファ(NAMALWA))

Interferon Alfa(BALL-1)(インターフェロン アルファ(BALL-1))

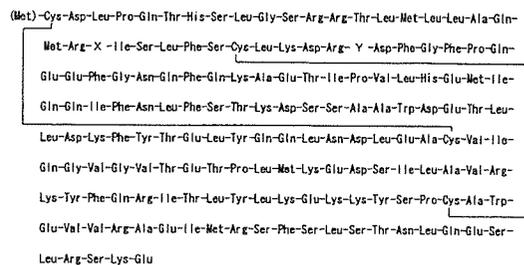
Interferon Alfa-2a(Genetical Recombination)(インターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え))

Interferon Alfa-2b(Genetical Recombination)(インターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え))

Interferon Alfacon-1(Genetical Recombination)(インターフェロン アルファコン-1(遺伝子組換え))

Peginterferon Alfa-2a(Genetical Recombination)(ペグインターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え))

Peginterferon Alfa-2b(Genetical Recombination)(ペグインターフェロン アルファ-2b(遺伝子組換え))



	各位置のアミノ酸残基	
	23(X)	34(Y)
Alfa-2a	Lys	His
Alfa-2b	Arg	His
Alfa-2c	Arg	Arg

図3 Interferon Alfa-2(インターフェロン アルファ-2)のアミノ酸配列

これらの医薬品のうち、**Interferon Alfa**(インターフェロン アルファ)は、INNでは1種類であるが、細胞培養技術を用いて製造したIFN- α は用いる細胞によりサブタイプの組成が異なるため、JANでは、INNの後に用いた細胞の名称を括弧書きで記載して区別しているため2品目となる。これらの医薬品は慢性C型肝炎の治療薬として用いられているほか、慢性B型肝炎、腎がん、慢性骨髄性白血病、多発性骨髄腫の治療薬としても用いられる。

Interferon Alfa(NAMALWA)(インターフェロン アルファ(NAMALWA))は、ヒトリンパ芽球NAMALWA細胞をセンダイウイルスで誘発することにより産生される分子量17,000~30,000の糖タンパク質で、サブタイプの混合物であり、日局収載候補品目となっている。

Interferon Alfa(BALL-1)(インターフェロン アルファ(BALL-1))は、ヒトリンパ芽球BALL-1細胞をセンダイウイルスで誘発することにより産生される分子量13,000~21,000の糖タンパク質で、IFN- α 2、 α 7および α 8のサブタイプから構成される。

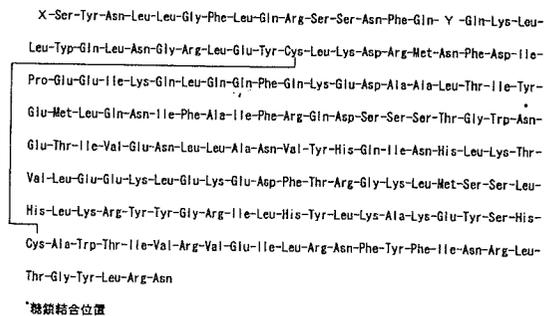
Interferon Alfa-2a(インターフェロン アルファ-2a)、**Interferon Alfa-2b**(インターフェロン アルファ-2b)は、それぞれ対応する遺伝子を導入した組換え体で産生される165個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

Interferon Alfacon-1(インターフェロン アルファコン-1)は、ヒトIFN- α の12種類のサブタイプのアミノ酸配列において、各位置の出現頻度が最も高いアミノ酸残基をコードするように人工的に設計した遺伝子の発現により組換え体で産生される、一部N末端にメチオニン残基が付加している166個のアミノ酸残基からなるタンパク質で、インターフェロン アルファよりも高い生物活性を示す。

Peginterferon Alfa-2a(ペグインターフェロン アルファ-2a)、**Peginterferon Alfa-2b**(ペグインターフェロン アルファ-2b)は、それぞれ**Interferon Alfa-2a**(インターフェロン アルファ-2a)、**Interferon Alfa-2b**(インターフェロン アルファ-2b)をPEG化したもので、血中半減期が延長され、投与回数を減らすことが可能な医薬品である。

(2)「Interferon Beta」：インターフェロン ベータ類

ヒトIFN- β は、繊維芽細胞インターフェロンとして知られていたもので、ウイルスや2本鎖RNAの刺激に



	各位置のアミノ酸残基		糖鎖結合
	1(X)	17(Y)	
Beta-1a	Met	Cys	Asn80
Beta-1b	-	Ser	-

図4 Interferon Beta(インターフェロン ベータ)のアミノ酸配列

より繊維芽細胞で産生される166個のアミノ酸残基からなるN-結合型糖鎖を持つ糖タンパク質である。IFN- β 遺伝子はIFN- α と異なり1種類である。

INNではIFN- β のサブタイプはハイフンの後に数字を付けて、**Interferon Beta-1**(インターフェロン ベータ-1)と表す。**Interferon Beta-1**では、1番目と17番目のアミノ酸残基および糖鎖結合の有無が異なるものがあり、これらは数字の後のアルファベットで区別する(Beta-1a, Beta-1b)(図4)。また、混合物の場合は**Interferon Beta-n1**, **Interferon Beta-n2**などと表す。

現在、日本で承認されているのは以下の3品目である。

Interferon Beta(インターフェロン ベータ)

Interferon Beta-1a(Genetical Recombination)(インターフェロン ベータ-1a(遺伝子組換え))

Interferon Beta-1b(Genetical Recombination)(インターフェロン ベータ-1b(遺伝子組換え))

Interferon Beta(インターフェロン ベータ)は、ヒト繊維芽細胞に誘発剤を作用させて産生した166個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質であり、悪性黒色腫、膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫、慢性B型肝炎、慢性C型肝炎などの治療薬として使われている。

Interferon Beta-1a(インターフェロン ベータ-1a)は、CHO細胞を用いて遺伝子組換えにより製造した166個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質で、天然型IFN- β と同じアミノ酸配列でN-結合型糖鎖を持つ。一方、**Interferon Beta-1b**(インターフェロン ベータ-1b)は、17番目のシステインをセリンに置換し、分子内ジスルフィド結合が正しく架橋されるようにしたもので、大腸菌

ステムを知られば薬がわかる



で製造した165個のアミノ酸からなるタンパク質である。これらはともに、多発性硬化症の治療薬として使用されている。

(3)「Interferon Gamma」：インターフェロンガンマ類

ヒトIFN- γ は、免疫インターフェロンとして知られていたもので、マイトジェンや特異抗原刺激によりT細胞で産生される、146個のアミノ酸残基からなるN-結合型糖鎖を持つ糖タンパク質で、IFN- γ 遺伝子は1種類である。IFN- α とIFN- β は構造上の類似性が高く受容体も共通しているが、IFN- γ とIFN- α 、IFN- β に類似性はなく、 α と β はI型、 γ はII型インターフェロンに分類される。

INNではIFN- γ のサブタイプはハイフンの後に数字を付けて、Interferon Gamma-1(インターフェロンガンマ-1)と表す。Interferon Gamma-1ではN末端、C末端のアミノ酸配列の異なるものを数字の後のアルファベットで区別し、Gamma-1a, Gamma-1b, Gamma-1cが定義されている(図5)。また、混合物の場合はInterferon Gamma-n1, Interferon Gamma-n2などと表す。

現在、日本では以下の2品目が承認されており、腎がん、菌状息肉症、慢性肉芽腫、成人T細胞白血病の治療薬として用いられている。

Interferon Gamma-1a(Genetical Recombination)
(インターフェロンガンマ-1a(遺伝子組換え))

Interferon Gamma-n1(インターフェロンガンマ-n1)

Interferon Gamma-1a(インターフェロンガンマ-1a)

X-Gln-Asp-Pro-Tyr-Val-Lys-Glu-Ala-Glu-Asn-Leu-Lys-Lys-Tyr-Phe-Asn-Ala-Gly-His-Ser-
Asp-Val-Ala-Asp-Asn-Gly-Thr-Leu-Phe-Leu-Gly-Ile-Leu-Lys-Asn-Trp-Lys-Glu-Glu-Ser-
Asp-Arg-Lys-Ile-Met-Gln-Ser-Gln-Ile-Val-Ser-Phe-Tyr-Phe-Lys-Leu-Phe-Lys-Asn-Phe-
Lys-Asp-Asp-Gln-Ser-Ile-Gln-Lys-Ser-Val-Glu-Thr-Ile-Lys-Glu-Asp-Met-Asn-Val-Lys-
Phe-Phe-Asn-Ser-Asn-Lys-Lys-Lys-Arg-Asp-Asp-Phe-Glu-Lys-Leu-Thr-Asn-Tyr-Ser-Val-
Thr-Asp-Leu-Asn-Val-Gln-Arg-Lys-Ala-Ile-His-Glu-Leu-Ile-Gln-Val-Met-Ala-Glu-Leu-
Ser-Pro-Ala-Ala-Lys-Thr-Gly-Lys-Arg-Lys-Arg-Ser-Gln-Met-Leu-Phe-Arg-Gly-Arg-Y

	末端アミノ酸配列		糖鎖結合
	X	Y	
Gamma-1a	Cys-Tyr-Cys	Arg-Ala-Ser-Gln	-
Gamma-1b	Met	-	-
Gamma-1c	Met	Arg-Ala-Ser-Gln	-

図5 Interferon Gamma(インターフェロンガンマ)のアミノ酸配列

は、対応する遺伝子を導入した組換え体で産生されるアミノ酸146個からなるタンパク質である。また、Interferon Gamma-n1(インターフェロンガンマ-n1)は、ヒトミエロモノサイト細胞株HBL-38をリボポリサッカライドで刺激して産生される、126, 127, 128, 129および138個のアミノ酸残基からなる分子量約15,000~26,000の糖タンパク質の混合物である。

「-poetin」：エリスロポエチン類

「-poetin」は、エリスロポエチン(erythropoetin, EPO)型の血液因子に共通のステムである。EPOは、赤血球前駆細胞に作用して赤血球への分化と増殖を促す造血因子で、主として腎臓から分泌される。天然のヒトEPOは、165個のアミノ酸残基からなる分子量約30,000の糖タンパク質で、Asn24, 38, および83にN-結合型糖鎖、またSer126にO-結合型糖鎖が結合している。糖鎖の非還元末端に結合しているシアル酸数が多いものほど血中半減期が長く、高い生物活性を示す。

ステム「-poetin」を持ち、現在、日本で承認されている医薬品には以下の2品目がある(図6)。

Epoetin Alfa(Genetical Recombination)(エポエチンアルファ(遺伝子組換え))

Epoetin Beta(Genetical Recombination)(エポエチンベータ(遺伝子組換え))

これらの医薬品は主に透析施行中の腎性貧血治療薬として用いられているほか、未熟児貧血にも用いられる。今後、日局への収載が予定されている医薬品である。

Epoetin Alfa(エポエチンアルファ)は、ヒトEPOをコードするゲノムDNAを導入したCHO細胞で産生され

Ala-Pro-Pro-Arg-Leu-Ile-Cys-Asp-Ser-Arg-Val-Leu-Glu-Arg-Tyr-Leu-Leu-Glu-Ala-Lys-
Glu-Ala-Glu-Asn-Ile-Thr-Thr-Gly-Cys-Ala-Glu-His-Cys-Ser-Leu-Asn-Glu-Asn-Ile-Thr-
Val-Pro-Asp-Thr-Lys-Val-Asn-Phe-Tyr-Ala-Trp-Lys-Arg-Met-Glu-Val-Gly-Gln-Gln-Ala-
Val-Glu-Val-Trp-Gln-Gly-Leu-Ala-Leu-Leu-Ser-Glu-Ala-Val-Leu-Arg-Gly-Gln-Ala-Leu-
Leu-Val-Asn-Ser-Ser-Gln-Pro-Trp-Glu-Pro-Leu-Gln-Leu-His-Val-Asp-Lys-Ala-Val-Ser-
Gly-Leu-Arg-Ser-Leu-Thr-Thr-Leu-Leu-Arg-Ala-Leu-Gly-Ala-Gln-Lys-Glu-Ala-Ile-Ser-
Pro-Pro-Asp-Ala-Ala-Ser-Ala-Ala-Pro-Leu-Arg-Thr-Ile-Thr-Ala-Asp-Thr-Phe-Arg-Lys-
Leu-Phe-Arg-Val-Tyr-Ser-Asn-Phe-Leu-Arg-Gly-Lys-Leu-Lys-Leu-Tyr-Thr-Gly-Glu-Ala-
Cys-Arg-Thr-Gly-Asp

Epoetin(Genetical Recombination)
エポエチン(遺伝子組換え)

図6 Epoetin(エポエチン)のアミノ酸配列
*N-結合型糖鎖結合位置、**O-結合型糖鎖結合位置

る165個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質で、グリコフォーム α からなる。一方、Epoetin Beta(エポエチン ベータ)は、ヒトEPOをコードするcDNAを導入したCHO細胞で産生される165個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質で、グリコフォーム β からなる。すなわち、この2つの医薬品のアミノ酸配列は同一であるが、結合している糖鎖の分布は異なっている。なお、グリコフォームとは、タンパク質部分の一次構造が同一で、糖鎖部分のみが異なるサブユニットのことである。

その他、ステム「-poetin」を持ちJANに登録されている医薬品として以下のものがある。

Epoetin Epsilon (Genetical Recombination) (エポエチン イプシロン (遺伝子組換え))

Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination) (ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え))

Epoetin Epsilon (エポエチン イプシロン)は、ヒトEPOをコードする遺伝子を導入したBHK細胞で産生される165個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質で、グリコフォーム ϵ からなる。Darbepoetin Alfa (ダルベポエチン アルファ)は、ヒトEPOの5カ所のアミノ酸残基を置換することによって新たに2本のN-結合型糖鎖を導入し、分子あたりのシアル酸数を最大14から22へと増加させた改変型糖タンパク質で(図7)、ヒトEPOよりも血中半減期が長い。欧米ではすでに貧血治療薬として承認されている。図7には天然型と異なるアミノ酸残基を赤字で示した。

その他、INNにはステム「-poetin」を持つ以下のものが登録されている。いずれもヒトEPOと同じアミノ酸配列を有し、異なるグリコフォームからなる糖タンパク質である。

Ala-Pro-Pro-Arg-Leu-Ile-Cys-Asp-Ser-Arg-Val-Leu-Glu-Arg-Tyr-Leu-Leu-Glu-Ala-Lys-Glu-Ala-Glu-Asn-Ile-Thr-Thr-Gly-Cys-Asn-Glu-Thr-Cys-Ser-Leu-Asn-Glu-Asn-Ile-Thr-Val-Pro-Asp-Thr-Lys-Val-Asn-Phe-Tyr-Ala-Trp-Lys-Arg-Met-Glu-Val-Gly-Gln-Gln-Ala-Val-Glu-Val-Trp-Gln-Gly-Leu-Ala-Leu-Leu-Ser-Glu-Ala-Val-Leu-Arg-Gly-Gln-Ala-Leu-Leu-Val-Asn-Ser-Ser-Gln-Val-Asn-Glu-Thr-Leu-Gln-Leu-His-Val-Asp-Lys-Ala-Val-Ser-Gly-Leu-Arg-Ser-Leu-Thr-Thr-Leu-Leu-Arg-Ala-Leu-Gly-Ala-Gln-Lys-Glu-Ala-Ile-Ser-Pro-Pro-Asp-Ala-Ala-Ser-Ala-Ala-Pro-Leu-Arg-Thr-Ile-Thr-Ala-Asp-Thr-Phe-Arg-Lys-Leu-Phe-Arg-Val-Tyr-Ser-Asn-Phe-Leu-Arg-Gly-Lys-Leu-Lys-Leu-Tyr-Thr-Gly-Glu-Ala-Cys-Arg-Thr-Gly-Asp

Darbepoetin (Genetical Recombination)
ダルベポエチン (遺伝子組換え)

図7 Darbepoetin (ダルベポエチン) のアミノ酸配列
*N-結合型糖鎖結合位置, **O-結合型糖鎖結合位置

Epoetin Gamma

Epoetin Delta

Epoetin Zeta

Epoetin Theta

Epoetin Iota

Epoetin Omega

おわりに

今回は、生物薬品のステムとして、サイトカイン類に属するコロニー刺激因子類のステム「-stim」、インターロイキン類のステム「-kin」、インターフェロン類「interferon」、およびエリスロポエチン類のステム「-poetin」を紹介した。次回以降も順次、生物薬品のステムを紹介していきたい。

筆者紹介:

内田恵理子:

厚生労働省国立医薬品食品衛生研究所遺伝子細胞医薬部第一室長。医薬品の名称に関して、医薬品医療機器総合機構のJAN専門委員およびJP名称委員を務める。

川崎ナナ:

厚生労働省国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部第一室長。医薬品の名称に関して、医薬品医療機器総合機構のJAN専門委員およびJP名称委員を務める。

宮田直樹:

本連載第1回(本誌2006年8月号)を参照。

参考文献

- INTERNATIONAL NONPROPRIETARY NAMES (INN) FOR BIOLOGICAL AND BIOTECHNOLOGICAL SUBSTANCES (A REVIEW); INN Working Document 05.179, 15/06/2006
<http://www.who.int/medicines/services/inn/BioRevforweb.pdf>
- pINNおよびrINNのリスト <http://www.who.int/druginformation/general/innlists.shtml>
- 日本医薬品一般名称データベース <http://moldb.nihs.go.jp/jan/Default.htm>
- 医療用医薬品の添付文書情報 (医薬品医療機器総合機構) http://www.info.pmda.go.jp/info/pi_index.html
- 医薬品一般名称辞典 JAN1996, (財)日本公定書協会 (1996)
- FDA Drug information-Product approval information-
<http://www.fda.gov/cder/drug/default.htm>
- 生化学辞典, 第2版, 東京化学同人 (1991)
- 免疫学辞典, 第1版, 大沢利昭・小山次郎・奥田研爾・矢田純一【編】, 東京化学同人 (1993)
- 分子細胞生物学辞典, 第1版, 村松正實編集代表, 東京化学同人 (1997)
- 日経バイオ年鑑2006, バイオセンター編集, 日経バイオテク・日経バイオビジネス (2006)
- 薬学用語解説, 日本薬学会 <http://www.pharm.or.jp/dictionary/>
- 宮田直樹, 中野達也, 川崎ナナ, 内田恵理子, 瀧明子, 長谷川式子, 山本美智子: 平成15年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告—日本薬局方収載医薬品などの名称, 構造式, 化学名の国際調和に関する研究(第3報)—, 医薬品研究, 35(12), 627-637 (2004)



薬の名前

ステムを知れば薬がわかる

Stems used in drug names : For the better understanding of pharmacological actions of drugs

第6回

名古屋市立大学大学院薬学研究科

宮田直樹

NAOKI MIYATA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

はじめに

本連載第5回(本誌2006年12月号)では, 生物薬品類のステムとして,

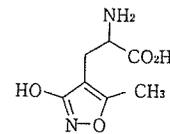
- 「-stim」: コロニー刺激因子類
- 「-kin」: サイトカイン/インターロイキン類
- 「interferon」: インターフェロン類
- 「-poetin」: エリスロポエチン類

を紹介した。

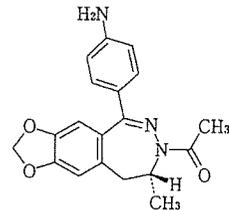
今回は, ふたたび化学薬品類のステムに戻り, 中枢神経系に作用する薬のステムを中心に紹介する。

「-ampanel」: アミノヒドロキシメチルイソキサゾールプロピオン酸 (AMPA) 受容体拮抗薬

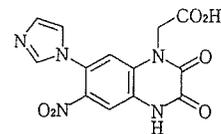
「-ampanel」は, 2-アミノ-3-(3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾール-4-イル)プロピオン酸 (AMPA) 受容体拮抗薬を示すステムである。AMPA受容体は, シナプス後膜に局在するイオンチャンネル型グルタミン酸受容体の1つであり, AMPA受容体と結合して, カルシウムイオン透過性を制御し, 興奮性神経伝達に関与する。AMPA受容体に拮抗する化合物である Talampanel, Zonampanelなどは, パーキンソン病を含む神経変性疾患治療薬として, 現在, 臨床試験が行われている(図1)。



2-アミノ-3-(3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾール-4-イル)プロピオン酸 (AMPA)



Talampanel (未承認)



Zonampanel (未承認)

図1 2-アミノ-3-(3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾール-4-イル)プロピオン酸 (AMPA) の構造, および, AMPA受容体拮抗薬を示すステム「-ampanel」を持つ医薬品

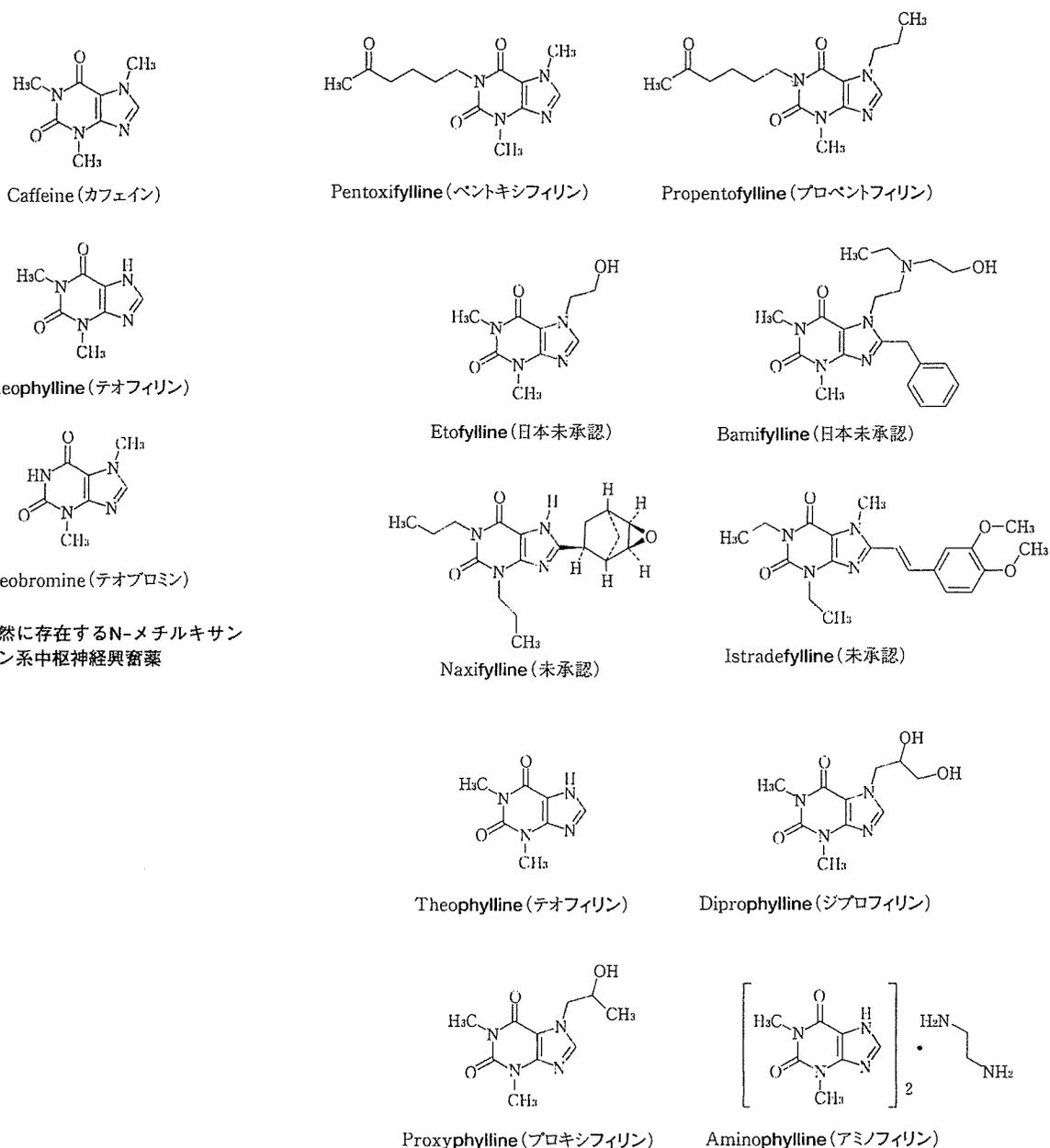


図2 天然に存在するN-メチルキサンチン系中枢神経興奮薬

図3 N-メチルキサンチン系中枢神経興奮薬を示すSTEM「-fylline(-phylline)」を持つ医薬品

「-fylline (-phylline)」: N-メチルキサンチン系 中枢神経興奮薬

「-fylline(-phylline)」は、N-メチルキサンチン系中枢神経興奮薬を示すSTEMである。キサンチンのN-メチル誘導体であるCaffeine(カフェイン)、Theophylline

(テオフィリン)、Theobromine(テオブロミン)は、コーヒー、茶、ココアなどに含まれており、大脳皮質および骨髄の興奮により、中枢興奮作用、心臓収縮力の増加、心拍数の増加、利尿作用、平滑筋弛緩作用などを引き起こす(図2)。これらの作用は、ホスフォジエステラーゼを阻害してcAMPの分解を抑制することによりcAMP量を増加させ、cAMPをセカンドメッセンジャーとする受容体の機能が亢進することによると考えられているが、

それ以外に、アデノシン受容体の非特異的拮抗作用や細胞内カルシウムイオンの遊離促進作用などがあることが知られている。

無水カフェイン、カフェイン水和物、テオフィリンは日局収載品である。テオプロミンも日本で医薬品として承認されている。しかし、これらはINN委員会で認められた医薬品国際一般名(INN)ではない。

N-メチルキサンチン系中枢神経興奮薬を示すステム「-fylline(-phylline)」は、Theophyllineに由来する。図3にステム「-fylline(-phylline)」を持つ医薬品の例を示す。Pentoxifylline(ペントキシフィリン)およびPropentofylline(プロペントフィリン)は、JAN品目である。EtofyllineおよびBamifyllineは、日本では未承認である。また、開発中の医薬品として、NaxifyllineやIstradefyllineがある。これらはアデノシンA1受容体拮抗作用を示し、前者はうつ血性心不全治療薬として、後者はパーキンソン病治療薬として臨床開発中である。

「-phylline」はINN委員会が認めたステムではないが、「-phylline」で終わる医薬品として、図2で紹介したTheophylline(テオフィリン)に加えて、Diprophylline(ジプロフィリン)、Proxiphylline(プロキシフィリン)などがある。

なお、日局収載のAminophylline(アミノフィリン)は、テオフィリン2分子とエチレンジアミン1分子の複合体である。

「-racetam」:ピラセタム系 脳機能改善薬

「-racetam」は、Piracetam(ピラセタム)に由来し、ピラセタム系脳機能(脳代謝)改善薬を示すステムである。ステム「-racetam」を持つ医薬品には、racetam(ピラセタム)のほかに、Aniracetam(アニラセタム)、Fasoracetam(ファソラセタム)、Levetiracetam(レベチラセタム)、Oxiracetam、Pramiracetamなどがある(図4)。

Piracetam(ピラセタム)は、米国では記憶補助剤として認可されているが、日本ではミオクローヌス(けいれん)治療薬として認可されている。Aniracetam(アニラセタム)は、脳代謝改善薬として認可されたが、最近日本では使われていない。Fasoracetam(ファソラセタム)は、JAN品目であるが認可されていない。Levetiracetam(レベチラセタム)は抗てんかん薬として、Oxiracetam

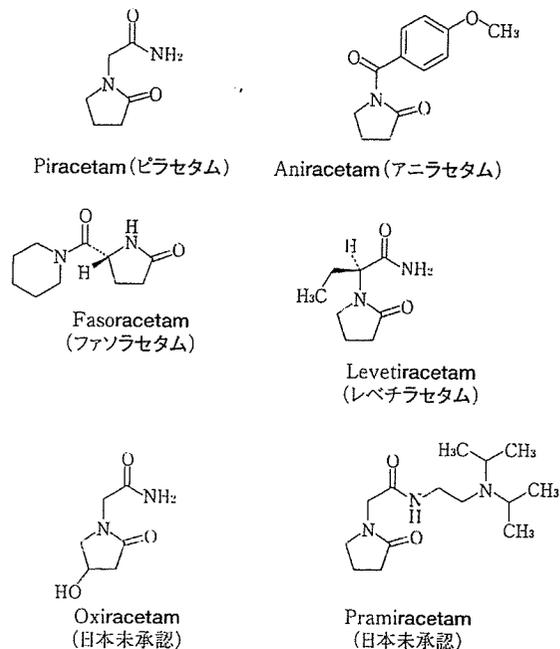


図4 ピラセタム系脳機能改善薬を示すステム「-racetam」を持つ医薬品

は大脳刺激薬として、Pramiracetamは記憶補助剤として、それぞれすでに外国では認可されている。

「-piprazole」: フェニルピペラジン系向精神薬

「-piprazole」は、フェニルピペラジン系向精神薬を示すステムである。「-piprazole」をステムとする医薬品

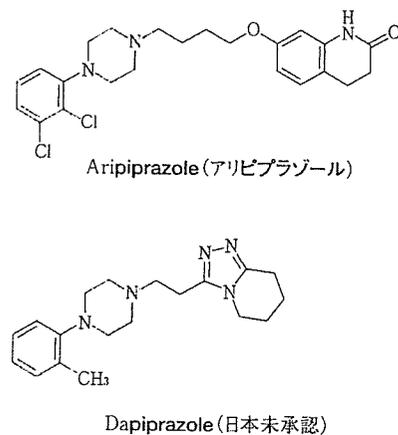


図5 フェニルピペラジン系向精神薬を示すステム「-piprazole」を持つ医薬品

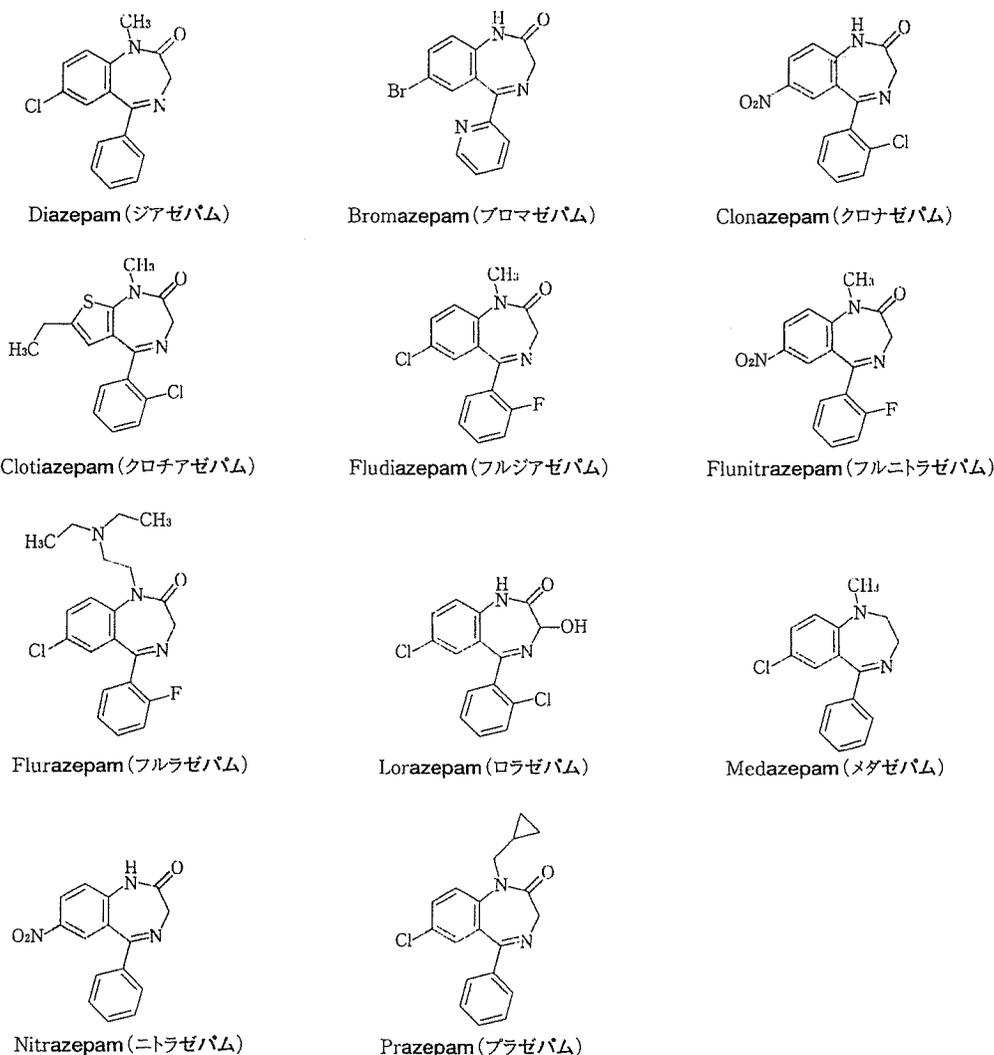


図6 ジアゼパム系抗不安薬・鎮静薬を示すステム「-azepam」を持つ医薬品

には、Aripiprazole(アリピプラゾール), Dapiprazole などがある(図5)。



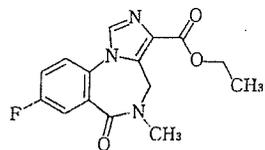
「-azepam」: ジアゼパム系抗不安薬・鎮静薬

「-azepam」は、ジアゼパム系抗不安薬・鎮静薬を示すステムである。ステム「-azepam」は、Diazepam(ジアゼパム)に由来する。

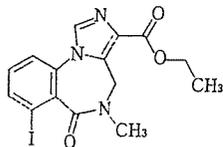
ジアゼパム系医薬品は、抗不安薬、抗けいれん薬、筋弛緩薬、鎮静薬、睡眠薬などとして使用される。ジアゼパム系医薬品が作動薬として作用する受容体(ベンゾジ

アゼピン受容体)はシナプス後膜に存在し、この受容体に薬物が作用するとGABA(γ-アミノ酪酸)A受容体の機能が亢進され、ClイオンチャネルのClイオン透過性が上昇し神経興奮を抑制する。

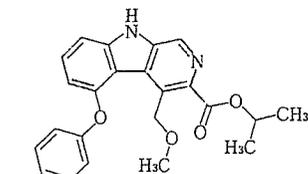
ステム「-azepam」を持つ医薬品の例を図6に示す。Diazepam(ジアゼパム), Bromazepam(ブロマゼパム), Clonazepam(クロナゼパム), Clotiazepam(クロチアゼパム), Fludiazepam(フルジアゼパム), Flunitrazepam(フルニトラゼパム), Flurazepam(フルラゼパム), Lorazepam(ロラゼパム), Medazepam(メダゼパム), Nitrazepam(ニトラゼパム), Prazepam(プラゼパム)は、すべて日局収載品目である。



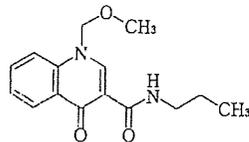
Flumazenil (フルマゼニル)



Iomazenil (イオマゼニル)



Gedocarnil (未承認)



Terbequinil (未承認)

図7 ベンゾジアゼピン受容体作用薬を示すステム「-azenil, -carnil, -quinil」を持つ医薬品

分類
薬名

「-azenil,-carnil,-quinil」: ベンゾジアゼピン受容体作用薬

「-azenil, -carnil, -quinil」は、ベンゾジアゼピン受容体作用薬を示すステムである。前に示した「-azepam」と同様に、ベンゾジアゼピン受容体に作用(拮抗/作動)する。

母核がベンゾジアゼピン誘導体の場合には「-azenil」が、カルボリン誘導体の場合には「-carnil」が、キノリン誘導体の場合には「-quinil」が、ステムとして用いられる。

「-azenil, -carnil, -quinil」をステムとする医薬品を図7に示す。Flumazenil(フルマゼニル)は、ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬であり、ベンゾジアゼピン系薬剤による鎮静の解除および呼吸抑制の改善に使用される。¹²³Iで放射性同位体標識したIomazenil(イオマゼニル)は、てんかん患者におけるてんかん焦点の診断に使用されている。「-carnil」, 「-quinil」をステムとするINNには、GedocarnilやTerbequinilがあるが、いまだ医薬品として認可されていない。

分類
薬名

「-bamate」:プロパンジオール およびペンタンジオール系 精神安定薬

「-bamate」は、プロパンジオールおよびペンタンジオール系精神安定薬を示すステムである。「-bamate」をステムとする医薬品の例を図8に示す。Meprobamate(メプロバメート)およびTybamateは、習慣性があり現

薬の名前

ステムを知られば薬がわかる

第9回

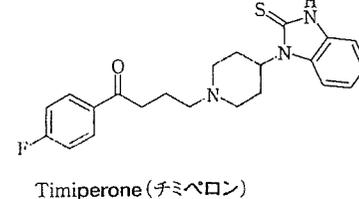
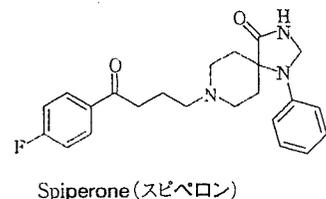
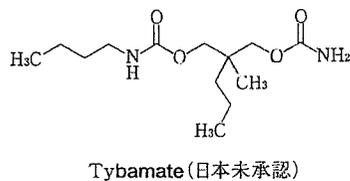
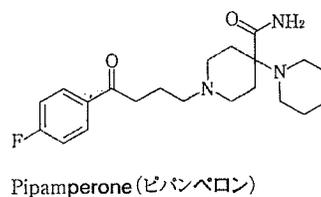
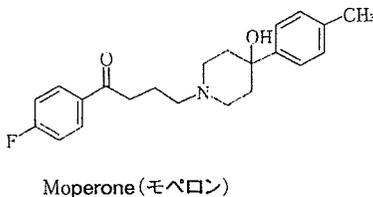
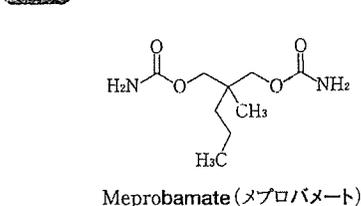


図8 プロバンジオールおよびペンタンジオール系精神安定薬を示すステム「-bamate」を持つ医薬品

図9 4'-フルオロ-4-ピペリジノブチロフェノン系精神安定薬を示すステム「-perone」を持つ医薬品

在は使われていない。



「-perone」: 4'-フルオロ-4-ピペリジノブチロフェノン系精神安定薬

「-perone」は、4'-フルオロ-4-ピペリジノブチロフェノン系精神安定薬を示すステムである。「-perone」および、次に紹介する「-peridol」と「-peridone」はブチロフェノン誘導体であり、中枢でドパミンD₂受容体に拮抗的に作用し精神安定作用を示す。

ステム「-perone」を持つ医薬品の例を図9に示す。Moperone(モベロン)およびPipamperone(ピバンペロン)の塩酸塩、Spiperone(スピペロン)、Timiperone(チミペロン)は、統合失調症やそう病治療に用いられている。Spiperone(スピペロン)は、ドパミンD₂受容体とともにセロトニン受容体(5-HT₂)にも作用するといわれている。



「-peridol」: ハロペリドール系抗精神病薬

「-peridol」は、ハロペリドール系抗精神病薬を示すステムである。ハロペリドール系抗精神病薬は、ステム「-peridol」を持つ4'-フルオロ-4-ピペリジノブチロフェノン系精神安定薬と同様に、中枢でドパミンD₂受容体に拮抗的に作用する。

図10にステム「-peridol」を持つ医薬品の例を示す。

Haloperidol(ハロペリドール)、Droperidol(ドロペリドール)は、日局に収載されている。Haloperidol Decanoate(ハロペリドールデカン酸エステル)は、Haloperidol(ハロペリドール)のプロドラッグ化体である。JAN品目であるBromperidol(ブロムペリドール)を含めて、これらは統合失調症治療薬として使われている。



「-peridone」: リスペリドン系抗精神病薬

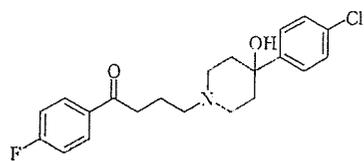
「-peridone」は、リスペリドン系抗精神病薬を示すステムである。リスペリドン系抗精神病薬は、ステム「-perone」を持つ4'-フルオロ-4-ピペリジノブチロフェノン系精神安定薬や、ステム「-peridol」を持つハロペリドール系抗精神病薬と同様に、中枢でドパミンD₂受容体に拮抗的に作用する。

図11にステム「-peridone」を持つ医薬品の例を示す。Risperidone(リスペリドン)は統合失調症治療薬として、Domperidone(ドンペリドン)は消化管運動促進薬として使われている。

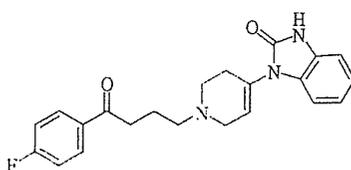


「-pidem」: ゾルピデム系催眠鎮静薬

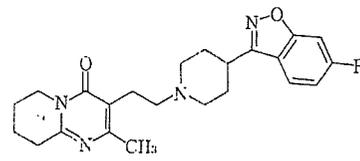
「-pidem」は、ゾルピデム系催眠鎮静薬を示すステムである。ステム「-pidem」を持つ医薬品としては、図12に示すZolpidem(ゾルピデム)の酒石酸塩が認可されている。GABA受容体複合体のベンゾジアゼピン受容体に選択的に結合して作用する。同様の母核構造を持つ



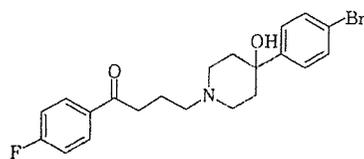
Haloperidol (ハロペリドール)



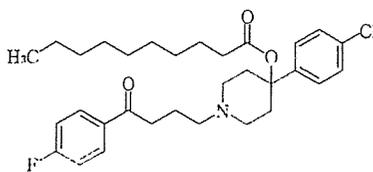
Droperidol (ドロペリドール)



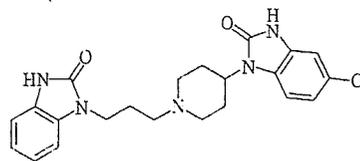
Risperidone (リスペリドン)



Bromperidol (ブロムペリドール)



Haloperidol Decanoate
(ハロペリドールデカン酸エステル)



Domperidone (ドンペリドン)

図10 ハロペリドール系抗精神病薬を示すステム「-peridol」を持つ医薬品

図11 リスペリドン系抗精神病薬を示すステム「-peridone」を持つ医薬品

Alpidem (日本未承認)は、欧米で使用されていたが肝機能障害を引き起こすため、現在は使用されていない。

「-pride」:スルピリド系 抗不安薬・鎮静薬

ステム「-pride」は、Sulpiride (スルピリド)に由来する。スルピリドは統合失調症やうつ病の治療など抗精神病薬として使用されている。スルピリドの作用は、ドパミンD₂受容体拮抗作用に基づいている。また、スルピ

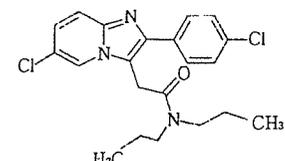
リドは、抗ドパミン薬として消化性潰瘍治療薬としても使用されている。一般に、スルピリド系化合物の多くは抗不安薬あるいは鎮静薬として使われている。

ベンザミド構造を骨格とするスルピリド系化合物を示すステムとして「-pride」が決められた。「-piride」でないことに注意。ステム「-pride」を持つ医薬品の例を図13に示した。

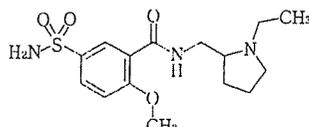
Sulpiride (スルピリド)は、日局収載品目である。Sultopride (スルトプリド)およびTiapride (チアプリド)の塩酸塩、Nemonapride (ネモナプリド)は、抗精神病



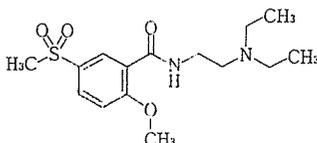
Zolpidem (ゾルピデム)



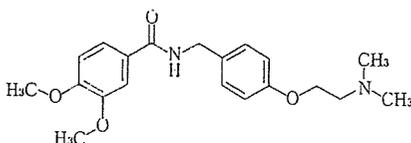
Alpidem (日本未承認)



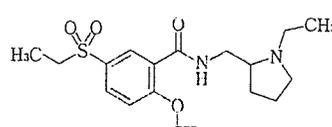
Sulpiride (スルピリド)



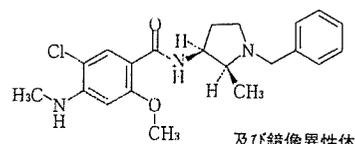
Tiapride (チアプリド)



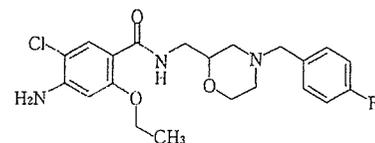
Itopride (イトプリド)



Sultopride (スルトプリド)



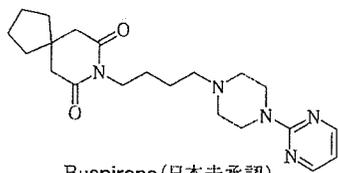
Nemonapride (ネモナプリド)
及び鏡像異性体



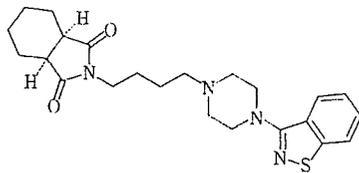
Mosapride (モサプリド)

図12 ゾルピデム系催眠鎮静薬を示すステム「-pidem」を持つ医薬品

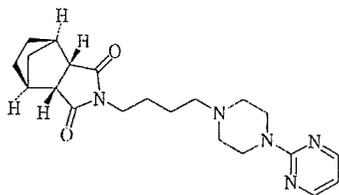
図13 Sulpiride (スルピリド)およびスルピリド系薬物を示すステム「-pride」を持つ医薬品



Buspirone (日本未承認)

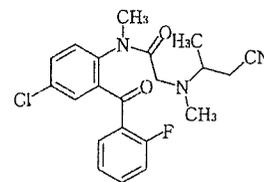


Perospirone (ペロスピロン)

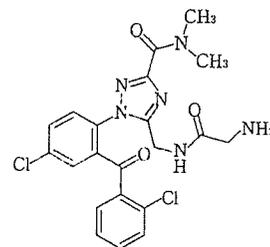


Tandospirone (タンドスピロン)

図14 ブスピロン系抗不安薬を示すSTEM「-spirone」を持つ医薬品



Alozafone (未承認)



Rilmazafone (リルマザホン)

図15 Alozafone系抗不安薬を示すSTEM「-zafone」を持つ医薬品

薬として認可されている。Itopride(イトプリド)もドパミンD₂受容体拮抗作用を示すが、イトプリドの塩酸塩は、消化管運動促進薬として使用されている。Mosapride(モサプリド)は、スルピリド系化合物であるが、選択的セロトニン(5-HT₄)受容体作動薬である。モサプリドのクエン酸塩水和物は消化管運動促進薬として使用されている。



「-spirone」:Buspirone系抗不安薬

「-spirone」は、Buspirone系抗不安薬を示すSTEMである。「-spirone」は、Buspironeに由来する。Buspironeの塩酸塩は、米国薬局方に収載されており、抗不安薬として使われている。

STEM「-spirone」を持つ医薬品の例を図14に示す。Perospirone(ペロスピロン)の塩酸塩の水和物は、抗精神病薬として統合失調症治療に、また、Tandospirone(タンドスピロン)のクエン酸塩は、抗不安薬として抗うつ病治療などに使われている。

「-zafone」:Alozafone系抗不安薬

「-zafone」は、Alozafone系抗不安薬を示すSTEMである。STEMの由来となったAlozafoneは医薬品として承認されていない。

STEM「-zafone」を持つ医薬品として、図15に示すRilmazafone(リルマザホン)がある。リルマザホンはベンゾジアゼピン受容体作動薬であり、リルマザホンの塩酸塩は睡眠誘導剤として用いられている。

以上、今回は、中枢神経系に作用する薬を示すSTEM「-ampanel」、「-fylline(-phylline)」、「-racetam」、「-piprazole」、「-azepam」、「-azenil」、「-carnil」、「-quinil」、「-bamate」、「-perone」、「-peridol」、「-peridone」、「-pidem」、「-pride」、「-spirone」、「-zafone」を紹介した。

なお、本稿作成に際して、本連載第1回(本誌2006年8月号)、第2回(同9月号)、第5回に記載した参考文献を使用した。また、薬学用語解説(web版)、社団法人日本薬学会編、<http://www.pharm.or.jp/dictionary/>も参考にした。



薬の名前

ステムを知れば薬がわかる

Stems used in drug names : For the better understanding of pharmacological actions of drugs

第6回

名古屋市立大学大学院薬学研究科

宮田直樹

NAOKI MIYATA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

はじめに

本連載第5回(本誌2006年12月号)では、生物薬品類のステムとして、

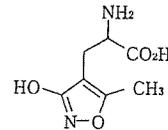
- 「-stim」：コロニー刺激因子類
- 「-kin」：サイトカイン/インターロイキン類
- 「interferon」：インターフェロン類
- 「-poetin」：エリスロポエチン類

を紹介した。

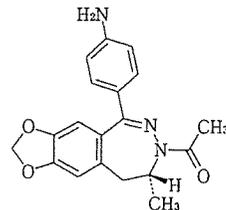
今回は、ふたたび化学薬品類のステムに戻り、中枢神経系に作用する薬のステムを中心に紹介する。

「-ampanel」:アミノヒドロキシメチルイソキサゾールプロピオン酸 (AMPA) 受容体拮抗薬

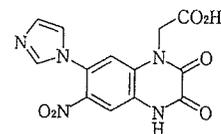
「-ampanel」は、2-アミノ-3-(3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾール-4-イル)プロピオン酸(AMPA)受容体拮抗薬を示すステムである。AMPA受容体は、シナプス後膜に局在するイオンチャネル型グルタミン酸受容体の1つであり、AMPA受容体と結合して、カルシウムイオン透過性を制御し、興奮性神経伝達に関与する。AMPA受容体に拮抗する化合物であるTalampanel, Zonampanelなどは、パーキンソン病を含む神経変性疾患治療薬として、現在、臨床試験が行われている(図1)。



2-アミノ-3-(3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾール-4-イル)プロピオン酸 (AMPA)



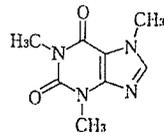
Talampanel (未承認)



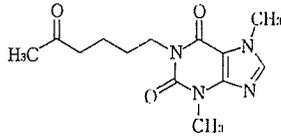
Zonampanel (未承認)

図1 2-アミノ-3-(3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾール-4-イル)プロピオン酸(AMPA)の構造、および、AMPA受容体拮抗薬を示すステム「-ampanel」を持つ医薬品

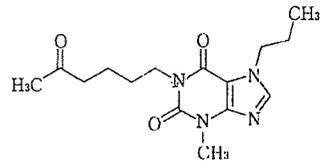
ステムを知れば薬がわかる



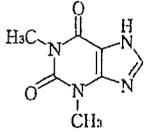
Caffeine (カフェイン)



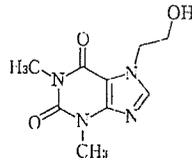
Pentoxifylline (ペントキシフィリン)



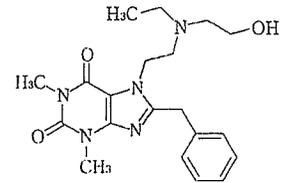
Propentofylline (プロペントフィリン)



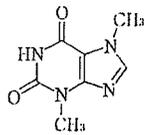
Theophylline (テオフィリン)



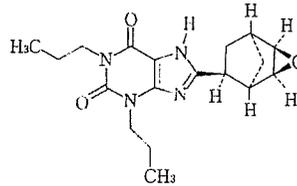
Etofylline (日本未承認)



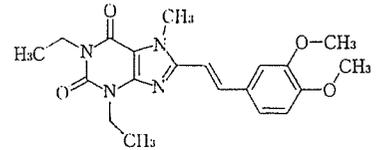
Barnifylline (日本未承認)



Theobromine (テオブロミン)

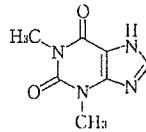


Naxifylline (未承認)

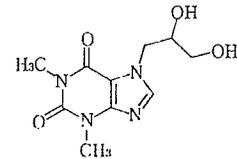


Istradefylline (未承認)

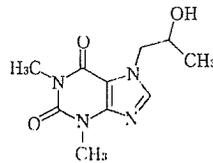
図2 天然に存在するN-メチルキサンチン系中枢神経興奮薬



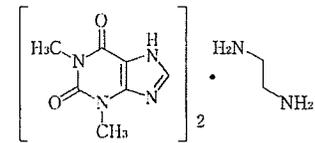
Theophylline (テオフィリン)



Diprophylline (ジプロフィリン)



Proxifylline (プロキシフィリン)



Aminophylline (アミノフィリン)

図3 N-メチルキサンチン系中枢神経興奮薬を示すステム「-fylline(-phylline)」を持つ医薬品

「-fylline (-phylline)」:

N-メチルキサンチン系
中枢神経興奮薬

「-fylline(-phylline)」は、N-メチルキサンチン系中枢神経興奮薬を示すステムである。キサンチンのN-メチル誘導体であるCaffeine(カフェイン)、Theophylline

(テオフィリン)、Theobromine(テオブロミン)は、コーヒー、茶、ココアなどに含まれており、大脳皮質および骨髄の興奮により、中枢興奮作用、心臓収縮力の増加、心拍数の増加、利尿作用、平滑筋弛緩作用などを引き起こす(図2)。これらの作用は、ホスフォジエステラーゼを阻害してcAMPの分解を抑制することによりcAMP量を増加させ、cAMPをセカンドメッセンジャーとする受容体の機能が亢進することによると考えられているが、

それ以外に、アデノシン受容体の非特異的拮抗作用や細胞内カルシウムイオンの遊離促進作用などがあることが知られている。

無水カフェイン、カフェイン水和物、テオフィリンは日局収載品である。テオプロミンも日本で医薬品として承認されている。しかし、これらはINN委員会で認められた医薬品国際一般名(INN)ではない。

N-メチルキサンチン系中枢神経興奮薬を示すステム「-fylline(-phylline)」は、Theophyllineに由来する。図3にステム「-fylline(-phylline)」を持つ医薬品の例を示す。Pentoxifylline(ペントキシフィリン)およびPropentofylline(プロペントフィリン)は、JAN品目である。EtofyllineおよびBamifyllineは、日本では未承認である。また、開発中の医薬品として、NaxifyllineやIstradefyllineがある。これらはアデノシンA1受容体拮抗作用を示し、前者はうっ血性心不全治療薬として、後者はパーキンソン病治療薬として臨床開発中である。

「-phylline」はINN委員会が認めたステムではないが、「-phylline」で終わる医薬品として、図2で紹介したTheophylline(テオフィリン)に加えて、Diprophylline(ジプロフィリン)、Proxiphylline(プロキシフィリン)などがある。

なお、日局収載のAminophylline(アミノフィリン)は、テオフィリン2分子とエチレンジアミン1分子の複合体である。

図3 「-racetam」:ピラセタム系脳機能改善薬

「-racetam」は、Piracetam(ピラセタム)に由来し、ピラセタム系脳機能(脳代謝)改善薬を示すステムである。ステム「-racetam」を持つ医薬品には、racetam(ピラセタム)のほかに、Aniracetam(アニラセタム)、Fasoracetam(ファソラセタム)、Levetiracetam(レベチラセタム)、Oxiracetam、Pramiracetamなどがある(図4)。

Piracetam(ピラセタム)は、米国では記憶補助剤として認可されているが、日本ではミオクロースス(けいれん)治療薬として認可されている。Aniracetam(アニラセタム)は、脳代謝改善薬として認可されたが、最近日本では使われていない。Fasoracetam(ファソラセタム)は、JAN品目であるが認可されていない。Levetiracetam(レベチラセタム)は抗てんかん薬として、Oxiracetam

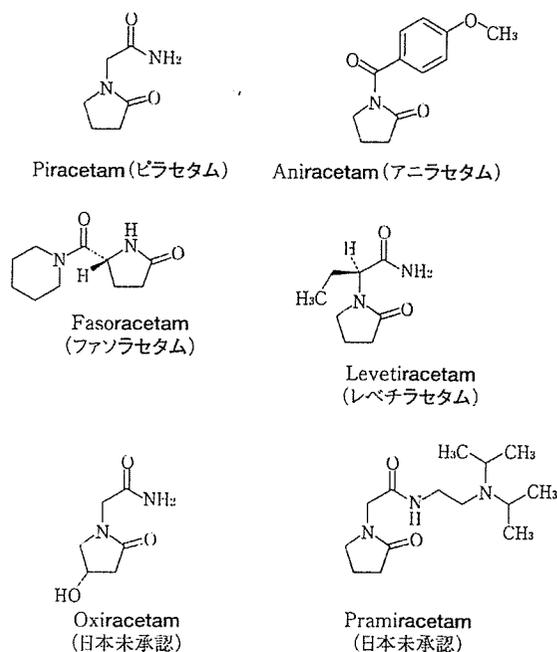


図4 ピラセタム系脳機能改善薬を示すステム「-racetam」を持つ医薬品

は大脳刺激薬として、Pramiracetamは記憶補助剤として、それぞれすでに外国では認可されている。

図5 「-piprazole」:フェニルピペラジン系向精神薬

「-piprazole」は、フェニルピペラジン系向精神薬を示すステムである。「-piprazole」をステムとする医薬品

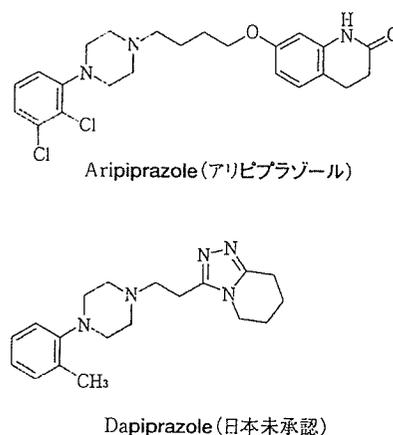


図5 フェニルピペラジン系向精神薬を示すステム「-piprazole」を持つ医薬品

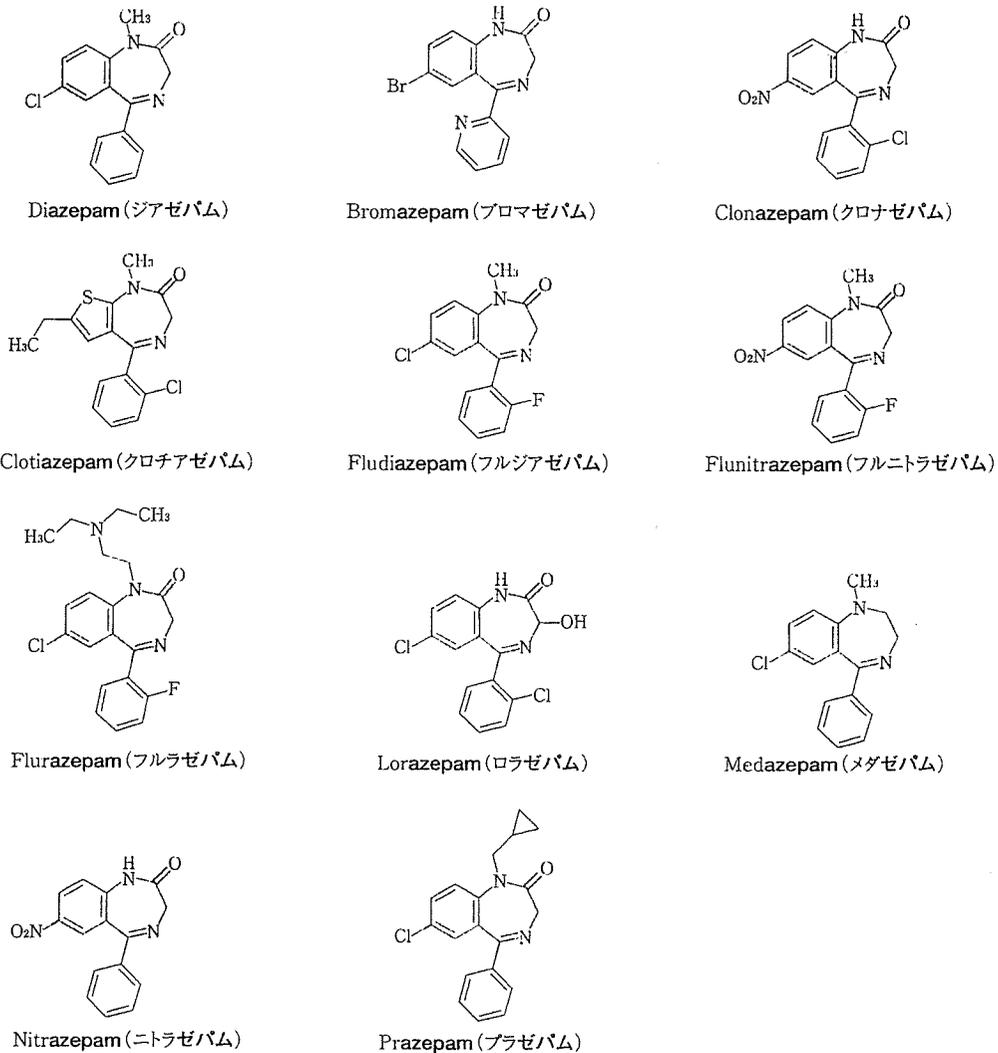


図6 ジアゼパム系抗不安薬・鎮静薬を示すSTEM「-azepam」を持つ医薬品

には, Aripiprazole(アリピプラゾール), Dapiprazole
などがある(図5)。



**「-azepam」:
ジアゼパム系抗不安薬・鎮静薬**

「-azepam」は, ジアゼパム系抗不安薬・鎮静薬を示すSTEMである。STEM「-azepam」は, Diazepam (ジアゼパム)に由来する。

ジアゼパム系医薬品は, 抗不安薬, 抗けいれん薬, 筋弛緩薬, 鎮静薬, 睡眠薬などとして使用される。ジアゼパム系医薬品が作動薬として作用する受容体(ベンゾジ

アゼピン受容体)はシナプス後膜に存在し, この受容体に薬物が作用するとGABA(γ-アミノ酪酸)A受容体の機能が亢進され, ClイオンチャネルのClイオン透過性が上昇し神経興奮を抑制する。

STEM「-azepam」を持つ医薬品の例を図6に示す。Diazepam(ジアゼパム), Bromazepam(プロマゼパム), Clonazepam(クロナゼパム), Clotiazepam(クロチアゼパム), Fludiazepam(フルジアゼパム), Flunitrazepam(フルニトラゼパム), Flurazepam(フルラゼパム), Lorazepam(ロラゼパム), Medazepam(メダゼパム), Nitrazepam(ニトラゼパム), Prazepam(プラゼパム)は, すべて日局収載品目である。