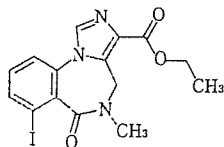
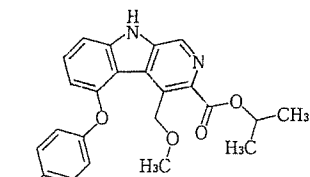


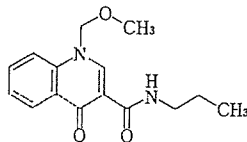
Flumazenil (フルマゼニル)



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

「-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。

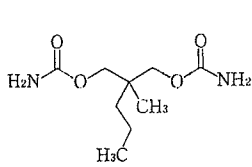
「-bamate」:プロパンジオール およびペンタンジオール系 精神安定薬

「-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

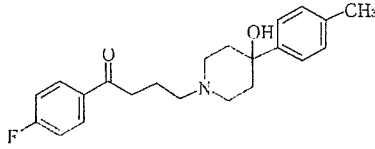
薬の名前

ステムを知られば薬がわかる

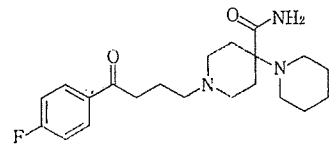
薬の部



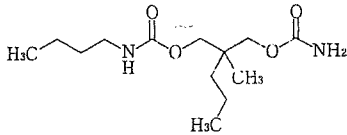
Meprobamate (メプロバメート)



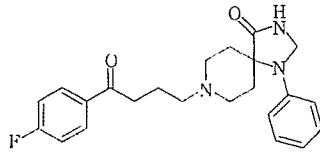
Moperone (モベロン)



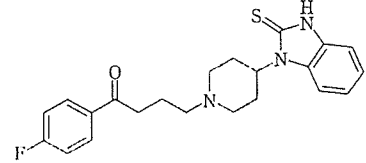
Pipamperone (ピバンペロン)



Tybamate (日本未承認)



Spiperone (スピペロン)



Timiperone (チミペロン)

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 D_2 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、統合失調症やその病治療に用いられている。Spiperone (スピペロン) は、ドパミン D_2 受容体とともにセロトニン受容体(5-HT $_2$)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 D_2 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。

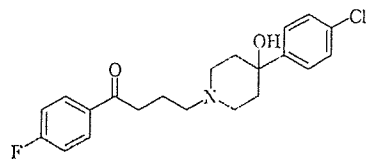
「-peridone」: リスペリドン系抗精神病薬

「-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 D_2 受容体に拮抗的に作用する。

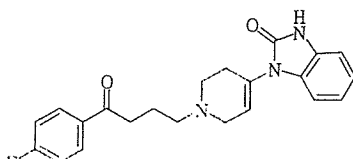
図11にステム「-peridone」を持つ医薬品の例を示す。Risperidone (リスペリドン) は統合失調症治療薬として、Domperidone (ドンペリドン) は消化管運動促進薬として使われている。

「-pidem」: ゾルピデム系催眠鎮静薬

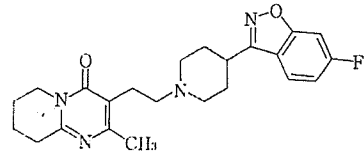
「-pidem」は、ゾルピデム系催眠鎮静薬を示すステムである。ステム「-pidem」を持つ医薬品としては、図12に示す Zolpidem (ゾルピデム) の酒石酸塩が認可されている。GABA受容体複合体のベンゾジアゼピン受容体に選択的に結合して作用する。同様の母核構造を持つ



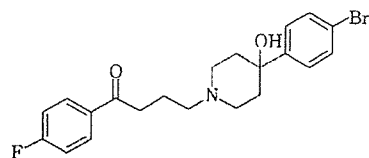
Haloperidol (ハロペリドール)



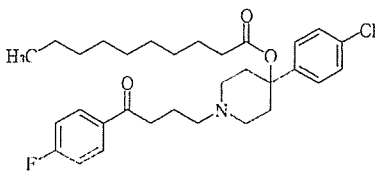
Droperidol (ドロペリドール)



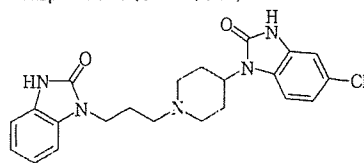
Risperidone (リスペリドン)



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。

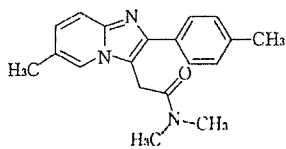
「-pride」:スルピリド系 抗不安薬・鎮静薬

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

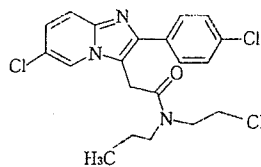
リドは、抗ドパミン薬として消化性潰瘍治療薬としても使用されている。一般に、スルピリド系化合物の多くは抗不安薬あるいは鎮静薬として使われている。

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。「-pride」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。

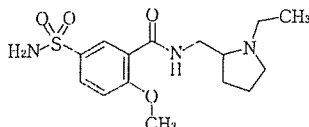
Sulpiride(スルピリド)は、日局収載品目である。Sultopride(スルトプリド)およびTiapride(チアプリド)の塩酸塩、Nemonapride(ネモナプリド)は、抗精神病



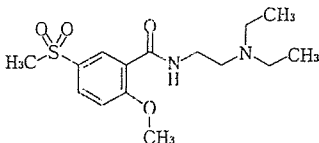
Zolpidem (ゾルピデム)



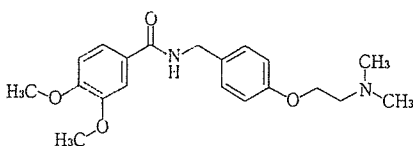
Alpidem (日本未承認)



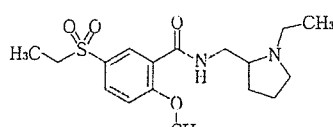
Sulpiride (スルピリド)



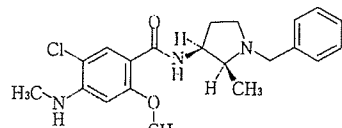
Tiapride (チアプリド)



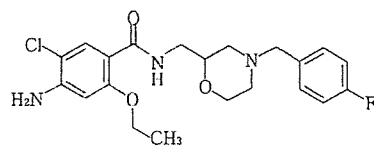
Itopride (イトプリド)



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

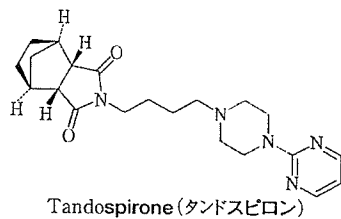
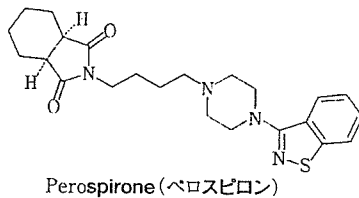
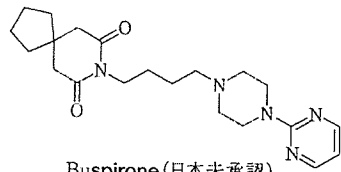
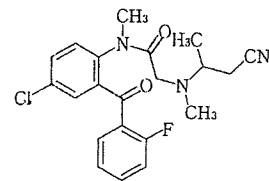
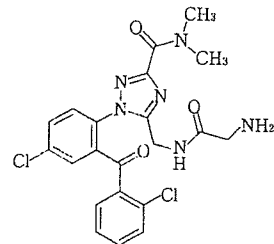


図14 ブスピロン系抗不安薬を示すステム「-spirone」を持つ医薬品



Alozafone (未承認)



Rilmazafone (リルマザホン)

図15 Alozafone系抗不安薬を示すステム「-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系抗不安薬を示すステムである。「-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。

ステム「-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系抗不安薬を示すステムである。ステムの由来となったAlozafoneは医薬品として承認されていない。

ステム「-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ステム「-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7回

国立医薬品食品衛生研究所
川崎ナナ, 内田恵理子
NANA KAWASAKI, ERIKO UCHIDA
National Institute of Health Sciences

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6回(本誌2007年1月号)では、化学薬品類のステムの中で、中枢神経系に作用する薬のステム、

「-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

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

「-racetam」：ピラセタム系脳機能改善薬

「-piprazole」：フェニルピペラジン系向精神薬

「-azepam」：ジアゼパム系抗不安薬・鎮静薬

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

「-bamate」：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

「-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

「-peridol」：ハロペリドール系抗精神病薬

「-peridone」：リスペリドン系抗精神病薬

「-pidem」：ゾルピデム系催眠鎮静薬

「-pride」：スルピリド系抗不安薬・鎮静薬

「-spirone」：Buspirone系抗不安薬

「-zafone」：Alozafone系抗不安薬

を紹介した。

今回は、生物薬品類のステムの第2回目として、免疫機能を調節する薬のステム、

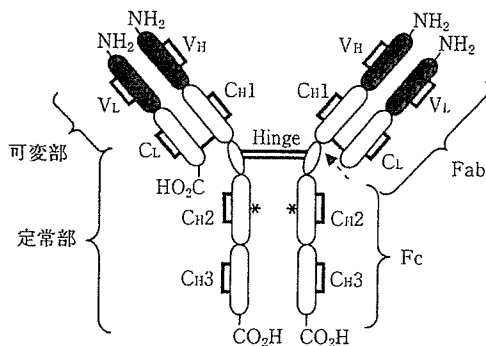
「-mab」：モノクローナル抗体

「-cept」：受容体分子

を紹介する。

「-mab」：モノクローナル抗体

「-mab」は、モノクローナル抗体(monoclonal antibody)を表すステムである。モノクローナル抗体とは、一種類の抗原決定基とだけ反応する免疫グロブリンで、一次構造が均一である。免疫グロブリンは作用と構造から、IgG, IgM, IgA, IgD, およびIgEの5つのクラスに分類される。ヒトのIgGはさらにIgG1, IgG2, IgG3, およびIgG4の4つのサブクラスに分けられる。モノクローナル抗体を本質とする医薬品は抗体医薬品と呼ばれ、その多くはIgG1である。



—:ジスルフィド結合, *:N-結合型糖鎖, ←:パepsin作用部位

図1 IgG1の構造

5つのクラスの基本構造は共通である。図1にIgG1の基本構造を示す。IgG1は2本のH鎖(Heavy chain)と2本のL鎖(Light chain)の計4本のポリペプチド鎖から構成される。H鎖とL鎖の分子量はそれぞれ約50,000と約25,000で、抗体1分子には合計16本のジスルフィド結合が存在する。H鎖とL鎖ともにN末端から約110番目までのアミノ酸残基部分(図1のV_LおよびV_H部分)は、抗原特異性を決定する部分で、可変部と呼ばれる。可変部の中でも一次構造に特に著しい多様性が見られ、抗原分子と相補的な立体構造を形成して抗体の特性を決める部分は、相補性決定部(complementarity-determining region, CDR)と呼ばれる。CDRの立体構造保持に働く枠組み領域はフレームワーク部と呼ばれ、両者はモザイク状に配置している。H鎖とL鎖の残りの部分(図1のC_L, C_H1, C_H2, およびC_H3部分)は抗原特異性とは無関係に一定しているので、定常部と呼ばれる。IgG1にパepsinを作用させると、H鎖のほぼ中央にあたる225と226番目のアミノ酸残基の間が切断される。L鎖とH鎖の可変部を含むN末端半分をFab、また、H鎖の定常部からなるC末端半分をFcと呼ぶ。

モノクローナル抗体は、従来は主にマウスなどの異種動物を用いて、免疫グロブリンを産生するB細胞と増殖能力を持つ腫瘍細胞の細胞融合技術によって製造されていた。しかし、現在医薬品として用いられるモノクローナル抗体は、遺伝子組換え技術によってCHO細胞などを用いて製造されている。特に最近では、異種で作製した

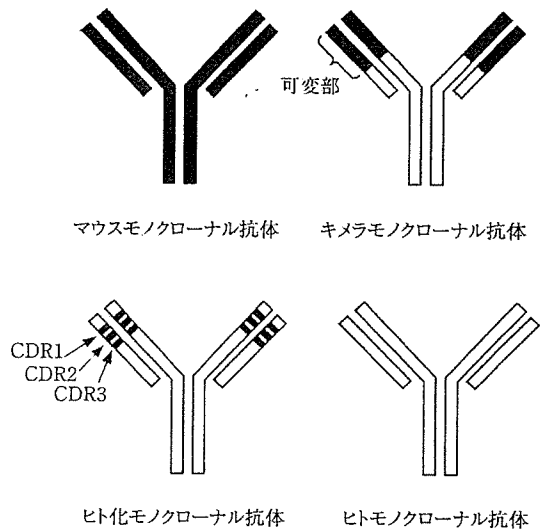


図2 モノクローナル抗体の構造

モノクローナル抗体の免疫原性を低減し、よりヒト抗体に近づけるため、ヒト抗体と異種抗体を融合したモノクローナル抗体の開発が活発である。モノクローナル抗体は種によって、異種モノクローナル抗体(主にマウスモノクローナル抗体)、キメラモノクローナル抗体、ヒト化モノクローナル抗体、およびヒトモノクローナル抗体の4つの型に分類される(図2)。キメラモノクローナル抗体は異種モノクローナル抗体の可変部とヒト抗体の定常部を融合した分子である。ヒト化モノクローナル抗体はヒト抗体のCDRのみを異種モノクローナル抗体のCDRと置き換えたモノクローナル抗体である。しかし、これらは異種抗体断片を含むため、HACA(human anti-chimeric antibody)やHAHA(human anti-human antibody)反応が引き起こされる。そこで、すべての領域がヒト型から構成される完全ヒトモノクローナル抗体の開発も進められている。ヒトモノクローナル抗体は、ファージディスプレイ法やトランスジェニック法によって製造されている。

抗体医薬品は、抗原との結合による抗原の直接的な機能阻害作用だけでなく、抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性や補体依存性細胞傷害(CDC)活性を持つ。現在、抗がん剤、感染症治療薬、抗血栓剤などの循環器用薬、免疫抑制剤、自己免疫疾患治療薬(クローン病)、慢性関節リウマチ治療薬、抗アレルギー剤、抗炎症剤、血管形成異常に対する治療薬として上市あるいは開発されている。抗体医薬品の売り上げは年間1,000億円ともいわれ、今

表1 構造遺伝子の種によって分類されるサブシステム

ヒト
マウス
ラット
ハムスター
霊長類
キメラ
ヒト化
ラット・マウスハイブリッド

表2 対象疾患および標的的部位によって分類されるサブシステム

細菌	バクテリア
骨	骨
心臓血管	心臓血管
炎症性病変	炎症性病変
免疫調節	免疫調節
ウイルス	ウイルス

*1 暫定サブシステム

表3 腫瘍の種類によって分類されるサブシステム

大腸がん
精巣がん
卵巣がん
乳がん
黒色腫
前立腺がん
その他腫瘍全体

後その数は増大すると予想されている。

モノクローナル抗体のステム「-mab」は、構造遺伝子の由来(種)によってサブシステムに分類される(表1)。さらに、対象疾患や標的的部位、または対象とする腫瘍の種類によってもサブシステムがつけられる(表2, 表3)。

放射性ラベル化合物や合成化合物が共有結合したモノクローナル抗体には、抗体名の後にその化合物の名前をつける。モノクローナル抗体を放射性同位体のキャリアとして用いる場合は、放射性同位体のINNを抗体名の前につける(例, Technetium (^{99m}Tc) Pintumomab)。また、毒素(toxin)を共有結合したモノクローナル抗体には、「-toxa-」をつける。

(1) 「-omab」：マウスモノクローナル抗体

「-omab」は、マウスモノクローナル抗体(mouse monoclonal antibody)を示す。JANにはIbunitumomab Tiuxetan(イブリツモマブ チウキセタン)が収載されている(図3)。イブリツモマブはB細胞性の悪性リンパ腫に多く発現しているCD20を認識するIgG1で、腫瘍を標的とすることを示すサブシステム「-tu(m)-」を持つ。金属キレート剤であるチウキセタンが共有結合したイブリツモマブ チウキセタンは、放射性同位元素と組み合わせることによって、CD20を認識し、B細胞を死滅させる。イブリツモマブ チウキセタンはCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫治療薬として2002年に米国で承認されている。日本では希少疾病用医薬品等指定品目の1つとなっている。

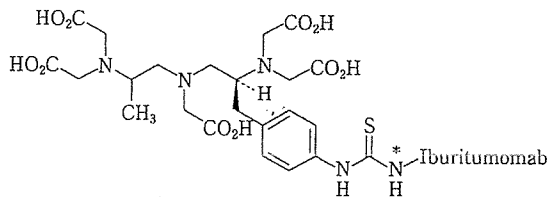


図3 Ibunitumomab Tiuxetan(イブリツモマブ チウキセタン)の構造(日本承認申請中)

他に「-omab」をサブシステムに持つ品目として41種類の抗体がINNに収載されている。

(2) 「-ximab」：キメラモノクローナル抗体

「-ximab」は、キメラモノクローナル抗体(chimeric monoclonal antibody)を示す。現在、日本で承認されている医薬品には、以下の3品目がある。

Basiliximab(Genetical Recombination)(バシリキシマブ(遺伝子組換え))

Infliximab(Genetical Recombination)(インフリキシマブ(遺伝子組換え))

Rituximab(Genetical Recombination)(リツキシマブ(遺伝子組換え))

バシリキシマブは活性化T細胞表面のインターロイキン(IL)-2受容体 α 鎖(CD25)を標的とするIgG1で、IL-2によって誘導されるリンパ球の分化・増殖を抑制する。腎移植後の急性拒絶反応抑制薬として2002年に承認された。免疫機能調節薬を示すサブシステム「-li-」を持つ。

インフリキシマブは腫瘍壊死因子(TNF- α , Tumor necrosis factor- α , 本稿で紹介するステム48(1)「TNF- α 阻害薬」を参照)を標的とするIgG1で、クローン病治療薬として利用されている(2002年承認)。また、現在、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎治療薬として希少疾病用医薬品の指定を受けている。免疫機能調節薬を示すサブシステム「-li-」を持つ。

リツキシマブはCD20を標的分子とするIgG1で、2001年にCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫の治療薬として承認された。腫瘍を標的とすることを示すサブシステム「-tu-」がつけられている。

これ以外にJANに収載されている医薬品として以下の品目がある。

Abciximab(Genetical Recombination)(アブキシマブ(遺伝子組換え))

Cetuximab(Genetical Recombination)(セツキシマブ

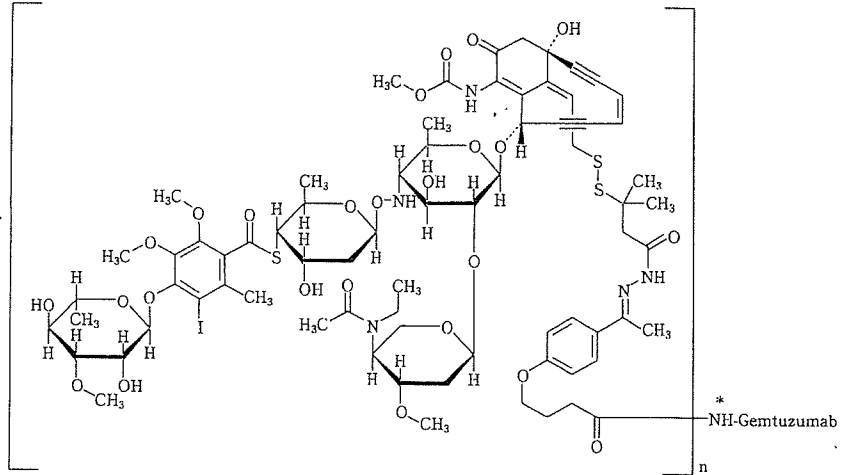


図4 Gemtuzumab Ozogamicin(ゲムツマブ オゾガマイシン)の構造(2005年日本承認)

(遺伝子組換え))

アブシキシマブは血小板膜に発現するインテグリン $\alpha 2\beta 3$ を認識するIgG1で、Fab部分のみからなる。米国では1994年に経皮的冠動脈形成術後の再狭窄治療薬として承認されている。サブシステム「-ci-」は心臓血管を標的とすることを意味する。

セツキシマブはEGF受容体を認識するIgG1で、米国では大腸がん治療薬として2004年に承認された。腫瘍を標的とするサブシステム「-tu-」を持つ。

2006年6月現在、INNにはこれらの品目を含む15品目が収載されている。

(3) 「-zumab」：ヒト化モノクローナル抗体

「-zumab」は、ヒト化モノクローナル抗体(humanized monoclonal antibody)を示す。現在、日本で承認されている医薬品には、以下の4品目がある。

Gemtuzumab Ozogamicin(Genetical Recombination)
(ゲムツマブ オゾガマイシン(遺伝子組換え))

Palivizumab(Genetical Recombination)(パリビズマブ(遺伝子組換え))

Tocilizumab(Genetical Recombination)(トシリズマブ(遺伝子組換え))

Trastuzumab(Genetical Recombination)(トラスツマブ(遺伝子組換え))

ゲムツマブは急性骨髄性白血病細胞の細胞表面抗原CD33を認識するIgG4で、腫瘍を標的とする抗体を示すサブシステム「-tu-」を持つ。図4にゲムツマブのリジン残基にオゾガマイシンがアミド結合したゲムツマブ

オゾガマイシンの構造を示す。この医薬品は、白血病細胞のCD33に結合して細胞内に取り込まれると、リソソーム内で分解されてオゾガマイシンを遊離し、細胞を傷害する。ゲムツマブ オゾガマイシンは再発または難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病治療薬として2005年に承認された。

パリビズマブはRSウイルス(respiratory syncytial virus)Fタンパク質を認識するIgG1で、小児RSウイルス感染治療薬として2002年に承認された。サブシステム「-vi-」はウイルスを標的としていることを示す。

トシリズマブはIL-6受容体を認識するIgG1で、2005年、わが国において世界に先駆けてキャッスルマン病治療薬として承認された。キャッスルマン病は腫瘍リンパ節から大量のIL-6が産生されるリンパ増殖性疾患で、症状および病態にIL-6が関わっている。トシリズマブはIL-6とその受容体の結合を競合的に阻害する。免疫機能調節作用を示すサブシステム「-li-」を持つ。関節リウマチ治療薬としての承認申請に向けて、臨床第Ⅲ相試験が実施されている。

トラスツマブは乳がんにも過剰発現するHER2を認識するIgG1で、HER2陽性転移性乳がん治療薬として2001年に承認された。HER2に結合してシグナルが細胞内に伝わるのを阻害するとともに、免疫細胞を呼び寄せがん細胞を破壊する。腫瘍を標的とすることを示すサブシステム「-tu-」を持つ。

「-zumab」を持つ他の品目としてJANには以下の2品目が収載されている。

Omalizumab(Genetical Recombination)(オマリズマブ)

ブ(遺伝子組換え))

Bevacizumab (Genetical Recombination) (ベバシズマブ(遺伝子組換え))

オマリズマブはヒトIgEモノクローナル抗体を認識するIgG1で、米国では2003年にぜんそく治療薬として承認されている。免疫機能調節作用を示すサブシステム「-li-」を持つ。本邦では承認申請中である。

ベバシズマブはVEGFを認識するIgG1で、米国では大腸がん治療薬として2004年に承認されている。作用部位が心臓血管系であることを示すサブシステム「-ci-」を持つ。日本では承認申請中である。

2006年6月現在、INNにはこれらの品目を含む47品目が収載されている。この数は今後さらに増大することが予想される。

(4) 「-umab」：ヒトモノクローナル抗体

「-umab」は、ヒトモノクローナル抗体(human monoclonal antibody)を示す。JANには以下の2品目が収載されている。

Adalimumab (Genetical Recombination) (アダリムマブ(遺伝子組換え))

Regavirumab (レガビルマブ)

アダリムマブはTNF- α を認識するIgG1で、免疫機能調節作用を示す「-li(m)-」を持つ。クローン病および慢性リウマチ治療薬として2003年に米国で承認されている。わが国ではインフリキシマブおよびエタネルセプト(後述)に続く第3のTNF- α 阻害薬として承認申請中である。

レガビルマブはヒトヘルペスウイルスを認識するIgG1で、ウイルスに作用することを示す「-vi(r)-」を持つ。免疫低下時におけるサイトメガロウイルス感染症、悪性腫瘍、後天性免疫不全症候群等を対象とした希少疾病用医薬品等指定品目であったが、現在では取り消されている。

他に「-umab」をサブシステムに持つ品目として29種類の抗体がINNに収載されている。

「-cept」：受容体分子

「-cept」は、受容体分子(receptor molecule)に共通のステムである。受容体のターゲット分子を示す文字を「-cept」の前に挿入する。

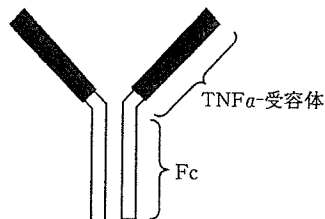


図5 Etanercept(エタネルセプト)の構造(2005年日本承認)

(1) 「-nercept」：TNF-α阻害薬

「-nercept」は、TNF-α阻害薬(Tumor necrosis factor antagonist)に共通のステムである。

TNF-αは、活性化マクロファージなどが産生するサイトカインの一種で、当初は腫瘍部位に出血性の壊死を誘導する因子として発見されたが、現在では、炎症を通した生体防御制御に関わる因子と考えられている。体内にはTNF-αの受容体として、細胞表面のTNF-α受容体(単量体)と可溶性TNF-α受容体(単量体)が存在する。細胞表面の受容体にTNF-αが結合すると炎症反応が惹起される。関節リウマチ患者の関節内では、TNF-αが異常に増加し、可溶性TNF-α受容体が不足しているため、炎症反応が増大されて関節軟骨や骨の破壊が進行するといわれている。

TNF-α阻害薬は可溶性TNF-α受容体よりも強い力でTNF-αと結合し、TNF-αが細胞表面のTNF-α受容体に結合するのを阻止する作用を持つ。TNF-α阻害薬として日本で承認されているものにEtanercept(エタネルセプト)がある。なお、TNF-α阻害薬として他にインフリキシマブがあるが、インフリキシマブには前述したように、キメラモノクローナル抗体のステム「-ximab」が与えられている(ステム47(2)参照)。

エタネルセプトは、TNF-α受容体とIgG1のFc領域から構成されるサブユニットがホモダイマーを形成した遺伝子組換え型融合糖タンパク質である(図5)。可溶性受容体より強くTNF-αと結合し、炎症を抑制する。日本ではリウマチ疾患治療薬として2005年に承認された。

「-nercept」をステムに持ち、INNに収載されているその他の品目にLenercept, Onercept, およびPegsunerceptがある。

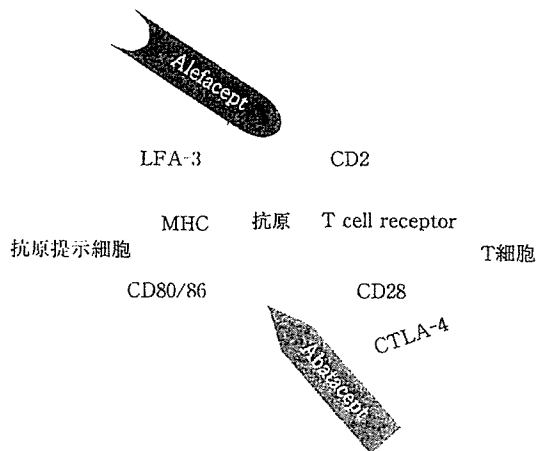


図6 抗原提示細胞およびT細胞の結合、ならびにAlefaceptおよびAbataceptの作用機構

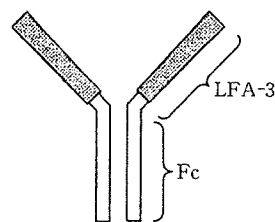


図7 Alefaceptの構造(日本未承認)

(2) 「-lefacept」：リンパ球機能関連抗原3(LFA-3)

「-lefacept」はリンパ球機能関連抗原3(leukocyte function antigen-3, LFA-3)を示すステムである。

体内へ侵入した外来異物は、断片化され、抗原提示細胞表面の主要組織適合抗原(MHC)に捕捉されて細胞表面に提示される。T細胞は、このMHC複合体を異物と認識して活性化する。乾癬は、異物がないのにT細胞が活性化し、IL-1やTNF-αなどのサイトカインが放出され、皮膚などに炎症反応が惹起されている疾患である。LFA-3は抗原提示細胞表面に発現し、T細胞表面のCD2と結合するタンパク質で、抗原提示細胞とT細胞の結合に不可欠な分子の1つである(図6)。

INNにはステム「-lefacept」を持つ医薬品としてAlefaceptが収載されている。Alefaceptは、図7に示すように、LFA-3のCD2結合部位とIgG1のFc部分を融合した2量体タンパク質で、T細胞表面のCD2に結合し、T細胞が抗原提示細胞に結合して活性化することを抑制

する(図6)。また、IgG部分を利用してナチュラルキラー細胞やマクロファージを呼び寄せT細胞を破壊する。2003年、Alefaceptは米国で中程度から重症の成人尋常性乾癬治療薬として承認された。

(3) 「-cocept」：補体受容体

補体受容体(complement receptor)には「-co-」をつける。INNにはMirococeptが収載されている。Mirococeptは脂溶性のペプチドモチーフを結合した可溶性補体受容体1の断片である。臨床試験は休止されている。

(4) 「-farcept」：インターフェロン受容体

インターフェロン受容体(interferon receptor)には「-far-」をつける。INNにはBifarceptが登録されている。BifarceptはI型インターフェロン(インターフェロン α/β)受容体断片である。

(5) 「-vircept」：抗ウイルス受容体

抗ウイルス受容体(anti-viral receptor)には「-vir-」をつける。INNにはAlvircept Sudotoxが収載されている。Alvircept SudotoxはT細胞上に発現するCD4で、I型ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1)のエンベロープ糖タンパクgp120の受容体である。

(6) 「-bercept」：血管内皮成長因子受容体

血管内皮成長因子受容体(vascular endothelial growth factor receptor)には「-ber-」をつける。現在INN収載品目はない。

(7) その他

その他の受容体分子としてINNにはAbatacept, Belatacept, Ataciceptが収載されている。

Abataceptは、ヒトT細胞上の調節タンパク質の1つであるCTLA-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4)の細胞外ドメインとIgG1のFc領域を融合したタンパク質である(図8)。前述したように、T細胞の活性化には、T細胞が抗原提示細胞上の抗原ペプチドを認識し、T細胞にシグナルが伝わるのが第一条件であるが、T細胞表面のCD28が、抗原提示細胞のCD80あるいはCD86分子と結合し、第二のシグナルを伝達することが重要であることが明らかになってきた(図6)。さらに、CD80やCD86と結合して活性化したT細胞にはCTLA-4

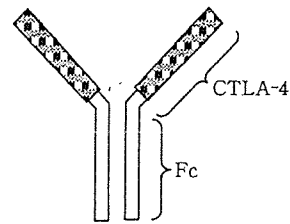


図8 Abataceptの構造(日本未承認)

が発現し、CD28と強く結合してT細胞の活性化を抑制することがわかってきた。CTLA-4断片を持つAbataceptは、抗原提示細胞のCD80/86分子とT細胞のCD28が結合することを阻害することによって、T細胞の活性化を抑制する。Abataceptは、2005年メトトレキサートやTNF- α 阻害薬で効果不十分な関節リウマチ治療薬として米国で承認された。本邦では第I相試験中である。

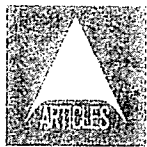
おわりに

今回は、免疫機能に関わるタンパク質性医薬品を取り上げ、それらの名前の由来と作用機構を紹介した。例えば、炎症性サイトカインTNF- α の作用をブロックする医薬品として紹介したインフリキシマブおよびアダリムマブは、抗TNF- α 抗体としてTNF- α が細胞表面受容体に結合することを阻害する。また、エタネルセプトはTNF- α 受容体様分子としてTNF- α とその受容体の結合を阻害する。一方、他の受容体様分子AlefaceptはLFA-3様分子(CD2受容体)として、またAbataceptはCTLA-4様分子(CD80/86受容体)としてT細胞や抗原提示細胞に結合し、TNF- α の放出を抑制する。これらの医薬品の構造遺伝子の由来と作用機構はまったく異なるが、ステムからそれらを容易に推測することができる。

以上、生物薬品のステムの2回目として、モノクローナル抗体のステム「-mab」および受容体分子のステム「-cept」について紹介した。

参考文献

本稿作成に使用した参考文献は、本連載第5回(本誌2006年12月号)に記載した。また、新見伸吾、原島 瑞、川西 徹、早川 堯夫：抗体医薬の現状と展望、医薬品研究、36、163-193(2005)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8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

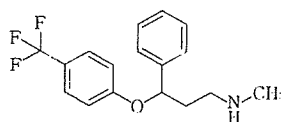
本連載第7回(本誌2007年2月号)では、生物薬品類のステムとして、

「-mab」：モノクローナル抗体

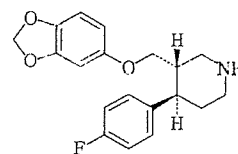
「-cept」：受容体分子

を紹介した。

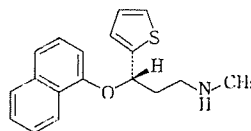
今回は、化学薬品類のステムに戻り、本連載第6回(本誌2007年1月号)に続き、中枢神経系に作用する薬のステムを中心に紹介する。



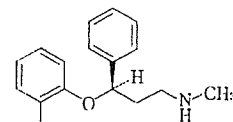
フルオキセチン
(Fluoxetine, 日本未承認)



Paroxetine (パロキセチン)



Duloxetine
(デュロキセチン, 日本未承認)



Tomoxetine
(Atomoxetine, 日本未承認)

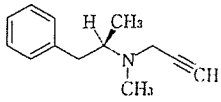
「-oxetine」：フルオキセチン系抗うつ薬

「-oxetine」は、フルオキセチン系の抗うつ薬を示すステムである。フルオキセチン系の化合物は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI) であり、神経終末のシナプスにおけるセロトニンの再吸収を抑制する作用を持つ。その結果、シナプス間隙のセロトニンの濃度が高くなり、セロトニン受容体に作用するセロトニンの量が増加し、神経伝達(精神活動)を活発化させると考えられている。

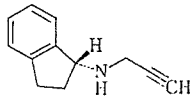
図1 フルオキセチン系抗うつ薬を示すステム「-oxetine」を持つ医薬品

ステム「-oxetine」は、Fluoxetine(フルオキセチン)に由来する(図1)。フルオキセチンの塩酸塩は、米国で1988年に抗うつ薬として承認され(商品名：プロザック)ているが、日本では未承認である。ステム「-oxetine」を持つ医薬品を図1に示した。日本では、2000年に承認されたParoxetine(パロキセチン)の塩酸塩の水和物のみが抗うつ薬として使用されている。Duloxetine(デュロキセチン)、Tomoxetine(Atomoxetine)^{注1)}も、日本では未承認である。

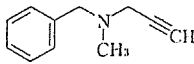
注1) TomoxetineはINN。AtomoxetineはBAN, USAN。



Selegiline (セレギリン)



Rasagiline (日本未承認)



Pargyline (日本未承認)

図2 モノアミンオキシダーゼB(MAO_B)阻害薬を示すSTEM「-giline」を持つ医薬品

「-giline」:モノアミンオキシダーゼB(MAO_B)阻害薬

「-giline」は、Pargylineに由来し、モノアミンオキシダーゼB阻害薬を示すSTEMである。モノアミンオキシダーゼ(MAO)は、モノアミン系神経伝達物質(ノルアドレナリン、セロトニン、ドパミンなど)の酸化脱アミノ化を触媒する酵素である。MAOを阻害すると、神経伝達にかかわるモノアミン類の濃度が増え神経伝達が改善されることから、抗うつ薬などとして使用される。MAOには、MAO_AとMAO_Bがあり、セロトニンを分解する酵素がMAO_Bである。

STEM「-giline」を持つ医薬品を図2に示した。Selegiline(セレギリン)の塩酸塩は、選択的MAO_B阻害作用があり、パーキンソン病治療薬として用いられている。Pargyline、Rasagilineは、欧米で認可されている。なお、Pargylineの語尾は、-gilineではなくて-gylineである。これは、STEM「-giline」が決まる前に、医薬品名Pargylineが決まったためと思われる。

「-moxin」:ヒドラジン系モノアミンオキシダーゼ阻害薬

「-moxin」は、ヒドラジン系のモノアミンオキシダーゼ阻害薬を示すSTEMである。「-moxin」を持つINN品目には、benmoxin、cimemoxin、domoxin、octamoxinなどがあるが、現在、臨床に使用されている医薬品はない。

「-pin(e)」:三環系抗うつ薬

「-pin(e)」は、三環系の抗うつ薬を示すSTEMであり、「-zepin(e)」、「-apine」、「-cilpine」、「-oxepin」、「-oxopine」、「-sopine」、「-tepine」など多くのサブSTEMに分かれる。なお、ニフェジピン系カルシウムチャネル拮抗薬を示すSTEM「-dipine」については、次回以降に平滑筋作動薬の中で紹介する。

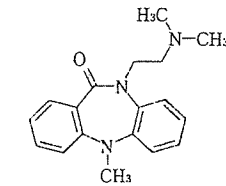
(1) 「-zepin(e)」

「-zepin(e)」は、三環系の抗うつ薬/抗潰瘍薬/抗けいれん薬を示すSTEMであり、STEM「-zepin(e)」を持つ医薬品としては、Dibenzepin(ジベンゼピン)、Pirenzepine(ピレンゼピン)、Carbamazepine(カルバマゼピン)、Oxcarbazepineなどがある。

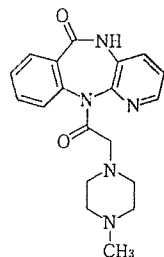
ジベンゼピンの塩酸塩は、FDAが抗うつ薬として認可しているが、日本では未承認である。

ピレンゼピンの塩酸塩は日局に収載されており、消化性潰瘍薬として使われている。この薬理作用はアセチルコリン受容体の1つムスカリンM₁受容体を選択的に拮抗する抗ムスカリン作用による。カルバマゼピンも日局に収載されており、抗てんかん薬や躁状態改善薬として使用される。

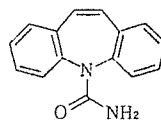
Oxcarbazepineは、欧米で抗けいれん薬/抗てんかん薬として販売されているが、日本では未承認である。STEM「-zepin(e)」を持つ代表的な医薬品を図3に示した。



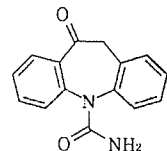
Dibenzepin (ジベンゼピン, 日本未承認)



Pirenzepine (ピレンゼピン)



Carbamazepine (カルバマゼピン)



Oxcarbazepine (日本未承認)

図3 STEM「-zepin(e)」を持つ医薬品

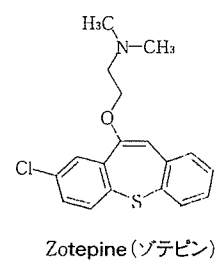
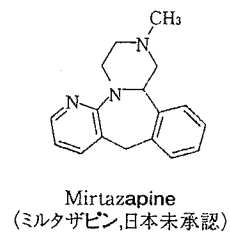
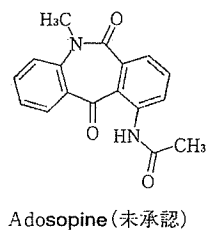
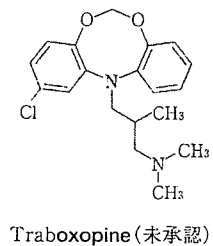
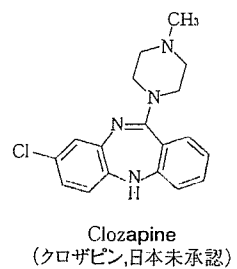
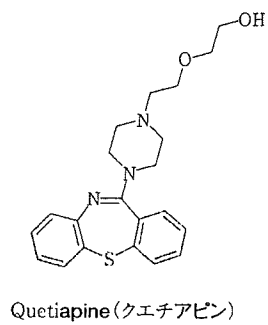
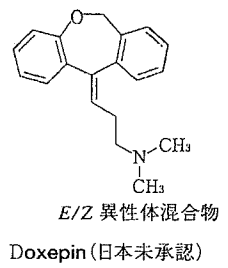
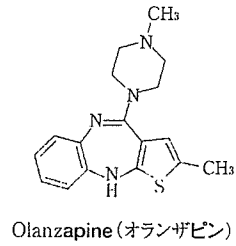
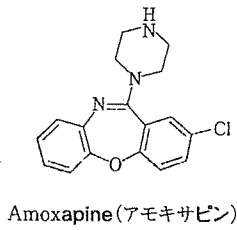


図4 三環系の抗うつ薬/抗精神病薬を示すステム「-apine」を持つ医薬品

図5 ステム「-cilpine」「-oxepin」「-oxopine」「-sopine」「-tepine」を持つ医薬品

(2) 「-apine」

「-apine」は、三環系の抗うつ薬を示すステムである。代表的な医薬品には、Amoxapine(アモキサピン)があり、日局に収載されている。アモキサピンは、シナプスへの遊離カテコールアミンの再取り込みを阻害することにより、カテコールアミンの濃度を上昇させ、神経伝達を改善する。ステム「-apine」を持つ代表的な医薬品を図4に示した。

抗精神病薬Quetiapine(クエチアピン)のフマル酸塩、および、Olanzapine(オランザピン)は、ドパミンD₂およびセロトニン受容体に対し拮抗薬として働き、統合失調症治療に使われている。Clozapine(クロザピン)およびMirtazapine(ミルタザピン)は、抗うつ薬/抗精神病薬としてUSPに収載されているが、日本では未承認である。

(3) 「-cilpine」「-oxepin」「-oxopine」「-sopine」「-tepine」など

「-cilpine」をステムとするINN品目として、NMDA型グルタミン酸受容体(N-メチル-D-アスパラギン酸作用性グルタミン酸受容体)拮抗作用を持つDizocilpineがあるが、医薬品としては未承認である(図5)。

「-oxepine」をステムとする医薬品として、Doxepinがあり、塩酸塩が抗うつ薬としてUSPに収載されている。「-oxopine」「-sopine」をステムとするINN品目として、Traboxopine、Adosopineなどがあるが、医薬品としては使われていない(図5)。

「-tepine」をステムとする医薬品として、Zotepine(ゾテピン)がある。ゾテピンは、ドパミンD₂/セロトニン受容体拮抗作用があり、統合失調症の治療薬である(図5)。

ステムを知れば薬がわかる

図6

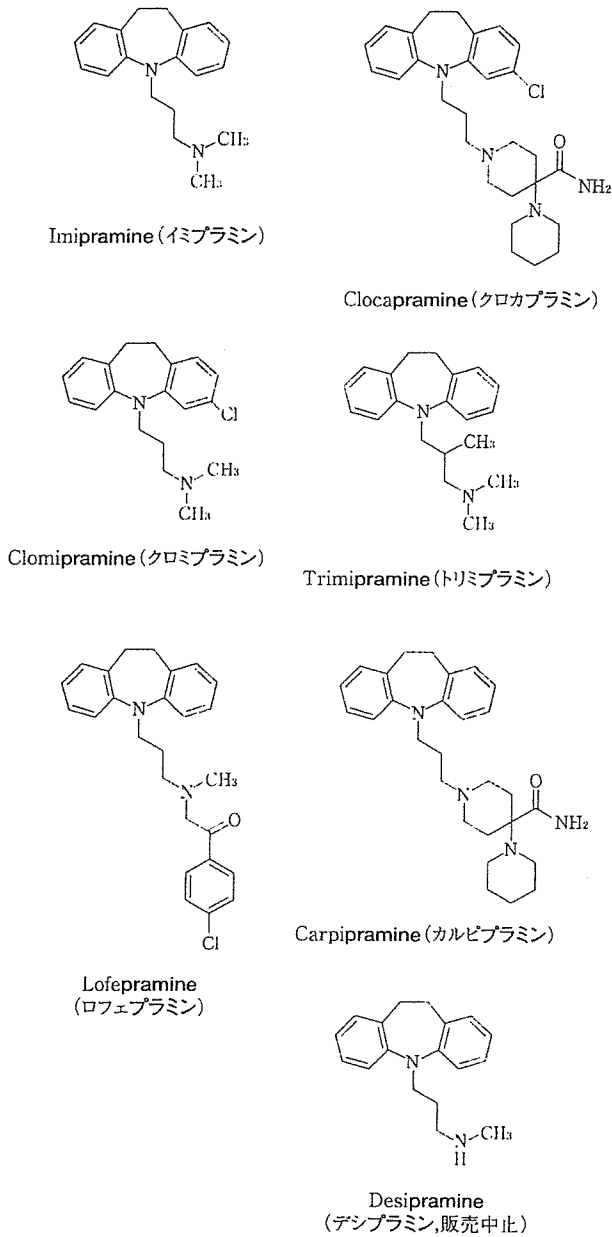


図6 イミプラミン系抗うつ薬を示すステム「-pramine」を持つ医薬品

「-pramine」:イミプラミン系抗うつ薬

「-pramine」は、世界初の抗うつ薬Imipramine(イミプラミン)に由来する。イミプラミンは、シナプスから

放出されたセロトニンおよびノルエピネフリンの前シナプスへの再取り込みを阻害する。結果として、シナプス間隙のモノアミン濃度が上昇する。イミプラミンの塩酸塩は、日局に収載されており、抗うつ薬/遺尿症治療薬として使用される。ステム「-pramine」を持つ医薬品を図6に示した。

Clozapramine(クロカプラミン)は、ドパミンD₂受容体拮抗作用を示す抗精神病薬であり、その塩酸塩はClomipramine(クロミプラミン)の塩酸塩とともに日局に収載されている。Trimipramine(トリミプラミン)のマレイン酸塩、および、Lofepramine(ロフェプラミン)の塩酸塩は、抗うつ薬として承認されている。Carpipramine(カルピプラミン)の塩酸塩は、ドパミンD₂受容体拮抗作用を示す抗精神病薬である。Desipramine(デシプラミン)の塩酸塩は、現在販売されていない。

「-triptyline」:ジベンゾ[a,d]シクロヘプタンあるいはシクロヘプテン系抗うつ薬

「-triptyline」は、ジベンゾ[a,d]シクロヘプタンあるいはシクロヘプテン系抗うつ薬を示すステムである。ステム「-triptyline」を持つ医薬品を図7に示した。

Amitriptyline(アミトリプチリン)の塩酸塩、および、Nortriptyline(ノルトリプチリン)の塩酸塩は日局に収載されている。ノルトリプチリンは、アミトリプチリンの

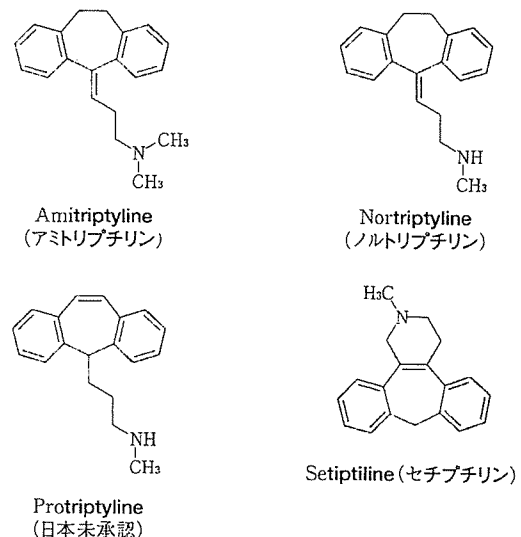


図7 ジベンゾ[a,d]シクロヘプタンあるいはシクロヘプテン系抗うつ薬を示すステム「-triptyline」を持つ医薬品

代謝物であり、これらは、脳内におけるノルエピネフリンおよびセロトニン再取り込みを抑制する結果、シナプス領域にこれらモノアミン量が増量することにより抗うつ作用を示すと考えられている。Protriptylineの塩酸塩は、抗うつ薬としてUSPに記載されているが、日本では未承認である。なお、ステム「-triptyline」と類似の語尾を持つSetiptiline(セチプチリン)のマレイン酸塩も同種のジベンゾ[*a,d*]シクロヘプテン系抗うつ薬である。

「-anserin」:セロトニン受容体拮抗薬

「-anserin」は、セロトニン受容体拮抗薬を示すステムである。セロトニン受容体にはいくつかのタイプ(5-HT₁~5-HT₇)が知られているが、「-anserin」は主に5-HT₂受容体に対して拮抗的に作用する。

図8にステム「-anserin」を持つ化合物を示す。Blonanserin(プロナンセリン)は、5-HT₂受容体とドパミンD₂受容体に拮抗作用を持つ統合失調症治療薬として、また、Flibanserinは、5-HT_{1A}セロトニン受容体作動性と5-HT_{2A}セロトニン受容体拮抗作用を持つ精神病治療薬として開発中である。Fananserinは、ドパミンD₄お

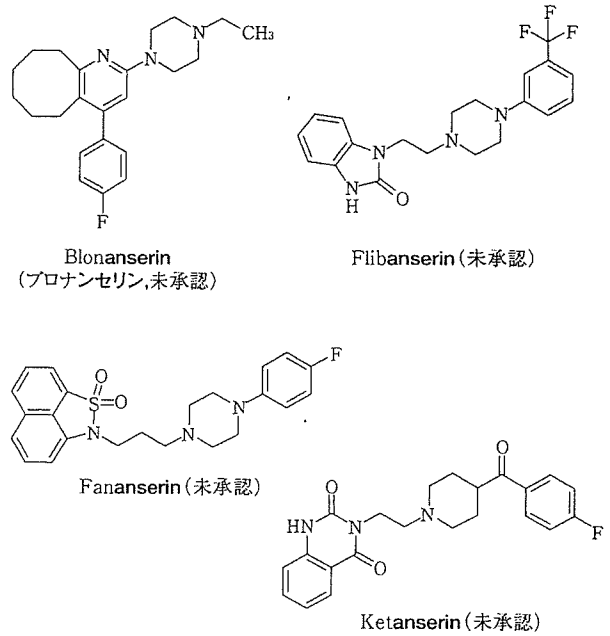
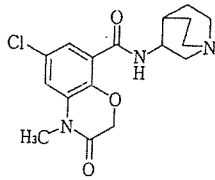
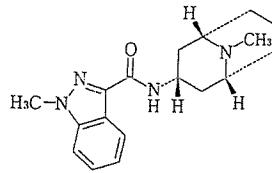


図8 セロトニン受容体拮抗薬を示すステム「-anserin」を持つ化合物

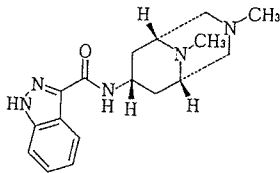
よび5-HT₂セロトニン受容体拮抗作用を、また、



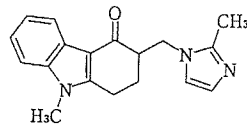
Azasetron (アザセトロン)



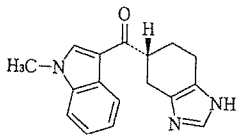
Granisetron (グラニセトロン)



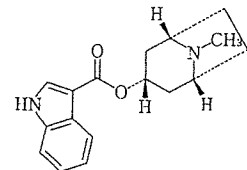
Indisetron (インジセトロン)



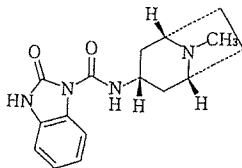
Ondansetron (オンダンセトロン)



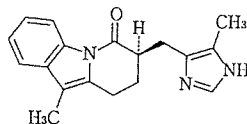
Ramosetron (ラモセトロン)



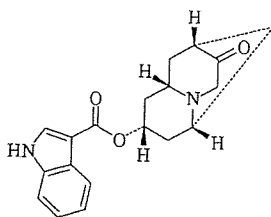
Tropisetron (トロピセトロン)



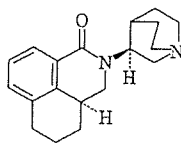
Itasetron
(イタセトロン, 未承認)



Fabesetron
(ファベセトロン, 未承認)



Dolasetron (日本未承認)



Palonosetron (日本未承認)

図9 5-HT₃選択的セロトニン受容体拮抗薬を示すシステム「-setron」を持つ医薬品

Ketanserinは、5-HT₂受容体拮抗作用を示すことが報告されている。

「-setron」:5-HT₃選択的セロトニン受容体拮抗薬

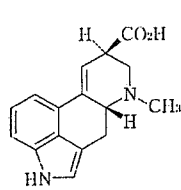
現在、11種のセロトニン受容体が知られているが、「-setron」は、5-HT₃選択的なセロトニン受容体拮抗薬を示すシステムである。5-HT₃受容体は、消化管粘膜の求心性迷走神経終末や嘔吐中枢にある。5-HT₃受容体選択的拮抗薬は、主に制吐薬として使用される。図9にシステム「-setron」を持つ主な医薬品を示す。

Azasetron(アザセトロン), Granisetron(グラニセトロン), Indisetron(インジセトロン), Ondansetron(オンダンセトロン), Ramosetron(ラモセトロン), Tropisetron(トロピセトロン)のそれぞれ塩酸塩は、制吐薬として使われている。Itasetron(イタセトロン), Fabesetron(ファベセトロン)は、JAN品目であるが未承認である。Dolasetronは、USPに記載されているが日本では未承認である。Palonosetronも、日本では未承認である。

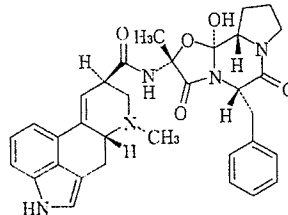
「-erg-」:麦角アルカロイド誘導体

「-erg-」は、麦角アルカロイド誘導体を示すシステムである。麦角アルカロイド(ergot alkaloid)は、ライ麦や小麦に寄生する麦角菌(*Claviceps purpurea*など)が作るマイコトキシンでリゼルグ酸骨格(図10)を持つ。麦角アルカロイド誘導体を示すシステム「-erg-」を持つ医薬品を図10に示す。

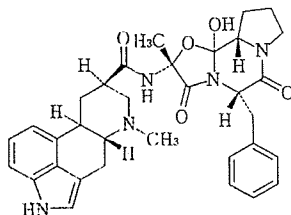
Ergotamine(エルゴタミン), Dihydroergotamine(ジヒドロエルゴタミン)は、脳血管のセロトニン受容体作動薬であり、脳実質への血流量が増大することにより抗片頭痛作用を示す。Ergometrine(エルゴメトリン), Methylergometrine(メチルエルゴメトリン)は、子宮の平滑筋を収縮させ、子宮収縮止血薬として用いられる。また、Dihydroergotoxine(ジヒドロエルゴトキシン), Nicergoline(ニセルゴリン)は、脳代謝・末梢循環改善薬として用いられている。選択的ドパミン作動性のあるTerguride(テルグリド)は、排卵誘発剤として使われる。Pergolide(ペルゴリド)のメシル酸塩、およびCabergoline(カベルゴリン)は、ドパミンD₂(およびD₁)受容体に作動し、パーキンソン病治療に用いられている。日局には、エルゴタミンおよびエルゴメトリンの酒石酸



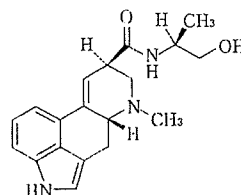
リゼルグ酸



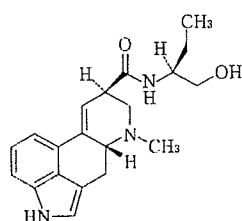
Ergotamine (エルゴタミン)



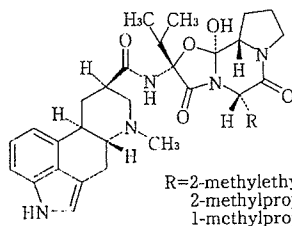
Dihydroergotamine
(ジヒドロエルゴタミン)



Ergometrine
(エルゴメトリン)

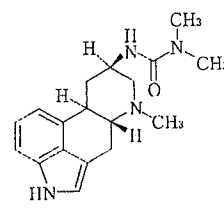


Methylergometrine
(メチルエルゴメトリン)

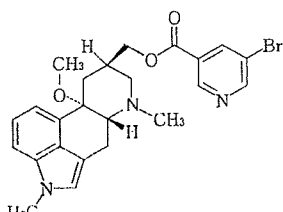


Dihydroergotoxine
(ジヒドロエルゴトキシン)

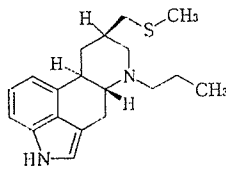
R=2-methylethyl,
2-methylpropyl,
1-methylpropyl,
benzyl



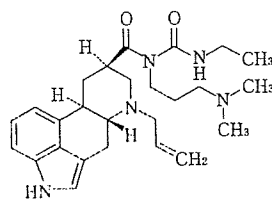
Terguride (テルグリド)



Nicergoline (ニセルゴリン)



Pergolide (ベルゴリド)



Cabergoline (カベルゴリン)

図10 リゼルグ酸の構造、および、麦角アルカロイド誘導体を示すステム「-erg-」を持つ医薬品

塩、ジヒドロエルゴタミンおよびジヒドロエルゴトキシンのメシル酸塩、メチルエルゴメトリンのマレイン酸塩が収載されている。

以上、今回は、中枢神経系に作用する薬を示すステムを中心に、「-oxetine」、 「-giline」、 「-moxin」、 「-pin(e)」, 「-pramine」、 「-triptyline」、 「-anserin」、 「-setron」、 「-erg-」を紹介した。

■参考資料

最近、本稿作成に参考しているWHOのINNのステムに関する文献「The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances」の最新版(WHO/PSM/QSM/2006.3)が公開された。以下のURLからpdfファイルでダウンロード可能である。
<http://www.who.int/medicines/services/inn/FinalStemBook2006.pdf>