

酸が生物学的等価体であるヒドロキサム酸に変換されている場合、また、Mofezolac(モフェゾラク)やSulindac(スリンダク)のようにフェニル酢酸のフェニル基が他の芳香環系に置換された場合、さらには、Etodolac(エトドラク)やBendazac(ベンダザック)のように単純な酢酸系抗炎症薬の場合にもステム「-ac」が拡張使用される。Ketorolacは、米国薬局方(USP)収載品であるが、わが国では未承認である。

なお、字訳基準に従えば、「-ac」の日本語訳は「アック」ではなく「アク」が正しい。Ibufenacは「イブフェナック」と誤訳されて日本語名になってしまったと思われる。

「-butazone, -buzone, (-azone)」: フェニルブタゾン系抗炎症薬

「-butazone, -buzone, (-azone)」は、フェニルブタゾン系抗炎症薬を示すステムである。解熱鎮痛消炎薬として日局にも収載されているPhenylbutazone(フェニルブタゾン)は、1953年にpINNとして、1954年にrINNとしてWHOのINN委員会によって命名された(図7)。

その後、フェニルブタゾンと同様にピラゾリジン誘導体を母核とする抗炎症薬が開発され、フェニルブタゾン系解熱鎮痛消炎薬を示すステムとして「-butazone, -buzone, (-azone)」を使うようになった。

フェニルブタゾン系抗炎症薬も、他の非ステロイド系抗炎症薬と同様に、シクロオキシゲナーゼに作用し、プロスタグランジンの生合成を阻害して抗炎症作用を示す。

フェニルブタゾン系抗炎症薬を示すステム「-butazone, -buzone, (-azone)」を持つ医薬品の例を図7に示す。

「-butazone」をステムとする医薬品には、フェニルブタゾン以外に、例えばOxyphenbutazone(日本未承認)

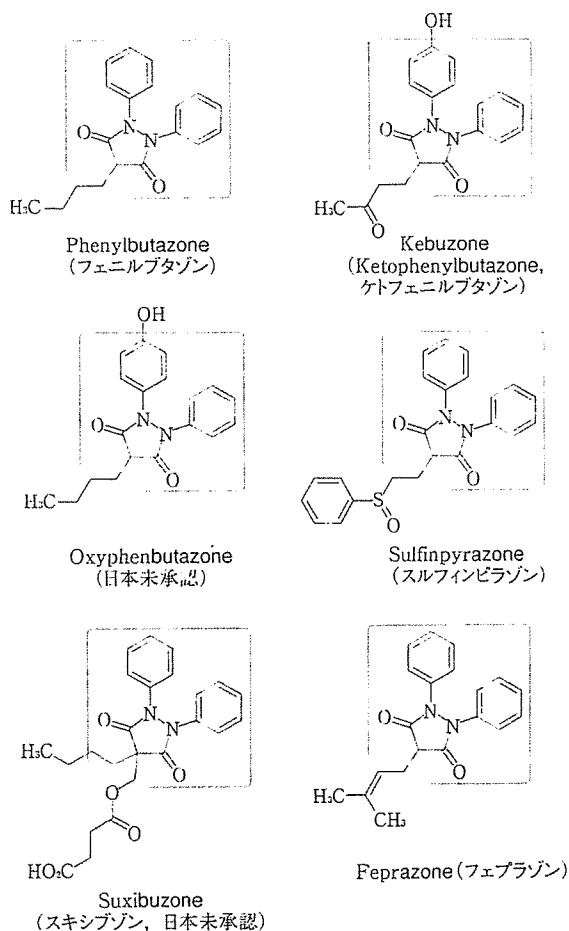


図7 フェニルブタゾン系抗炎症薬を示すステム「-butazone, -buzone, (-azone)」を持つ医薬品

薬の名前

ステムを知れば薬がわかる

【3】

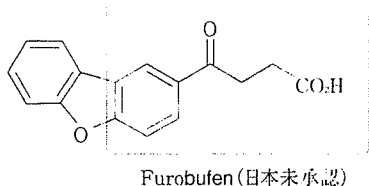
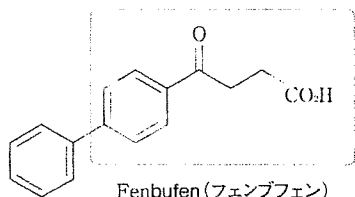


図8 アリールブタン酸系抗炎症薬を示すステム「-bufen」を持つ医薬品

があり、これはかつてUSPに収載されていたが、現在は収載されていない。

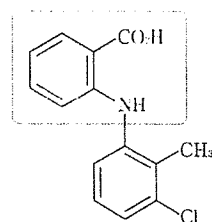
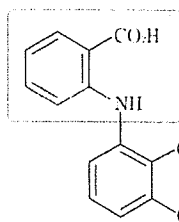
「-buzone」をステムとする医薬品には、Suxibuzone (スキシブゾン)やKebuzoneがある。なお、KebuzoneのJANはKetophenylbutazone(ケトフェニルブタゾン)である。これらは、すべて日本では承認されていない。

また、INN委員会は正式には認めていないようであるが、「-azone」もフェニルブタゾン系抗炎症薬を示すステムとして使われており、「-azone」を使用する医薬品には、Sulfinpyrazone(スルフィンピラゾン)やFeprazone(フェプラゾン)がある。スルフィンピラゾンは、日局に収載されている。

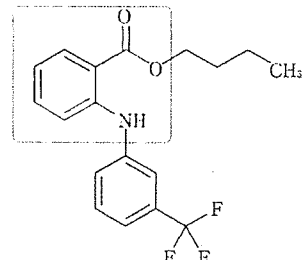
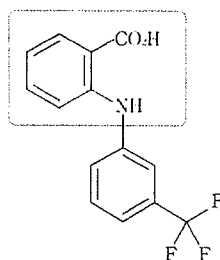


「-bufen」: アリールブタン酸系抗炎症薬

「-bufen」は、アリールブタン酸系抗炎症薬を示すステムである。Fenbufen(フェンブフェン)およびFurobufen(日本未承認)は、ともに1973年にpINNとして、1974年にrINNとしてWHOのINN委員会によって命名された(図8)。フェンブフェンは、日局収載品目である。



Mefenamic Acid (メフェナム酸) Tolfenamic Acid (トルフェナム酸)



Flufenamic Acid (フルフェナム酸) Ufenamate (ウフェナマート)

図9 アントラニル酸系抗炎症薬を示すステム「-fenamic acid, -fenamate」を持つ医薬品

「-fenamic acid, -fenamate」:

アントラニル酸系抗炎症薬

「-fenamic acid, -fenamate」は、アントラニル酸系抗炎症薬を示すステムである。Mefenamic Acid(メフェナム酸)は、1963年にpINNとして、1974年にrINNとしてWHOのINN委員会によって命名された(図9)。メフェナム酸は、日局収載品目である。同じく「-fenamic acid」をステムとする医薬品に、Flufenamic Acid(フルフェナム酸)、Tolfenamic Acid(トルフェナム酸)がある。また、「-fenamate」をステムとする医薬品にUfenamate(ウフェナマート)がある。

以上、今回は、抗炎症薬を示すステム「-profen」, 「-metacin」, 「-icam」, 「-nixin」, 「-ac」, 「-butazone, -buzone, (-azone)」, 「-bufen」, 「-fenamic acid, -fenamate」について紹介した。

なお、本稿作成に際して、第1回(本誌2006年8月号)および第2回に記載した参考資料を使用した。



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4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3回(本誌2006年10月号)では、抗炎症薬を示すステムとして、

- 「-profen」：イブプロフェン系抗炎症薬
- 「-metacin」：インドメタシン系抗炎症薬
- 「-icam」：イソキシカム系抗炎症薬
- 「-nixin」：アニリノニコチン酸系抗炎症薬
- 「-ac」：イブフェナック系抗炎症薬
- 「-butazone, -buzone(-azone)」：フェニルブタゾン系抗炎症薬
- 「-bufen」：アリアルブタン酸系抗炎症薬
- 「-fenamic acid, -fenamate」：アントラニル酸系抗炎症薬

を紹介した。

今回は、中枢神経系に作用する薬のステムを紹介する。

「-flurane」:ハロゲン化アルキル系一般吸入麻酔薬

「-flurane」は、ハロゲン化アルキル系一般吸入麻酔薬を示すステムである。「-flurane」をステムとする医薬品には、Enflurane(エンフルラン)、Isoflurane(イソフルラン)、Sevoflurane(セボフルラン)があり、これらのうちEnflurane(エンフルラン)とIsoflurane(イソフルラン)は、日局に収載されている(図1)。

なお、ハロゲン化アルキル系一般吸入麻酔薬でありながら、「-flurane」をステムとしない医薬品としてHalothane(ハロタン)がある。

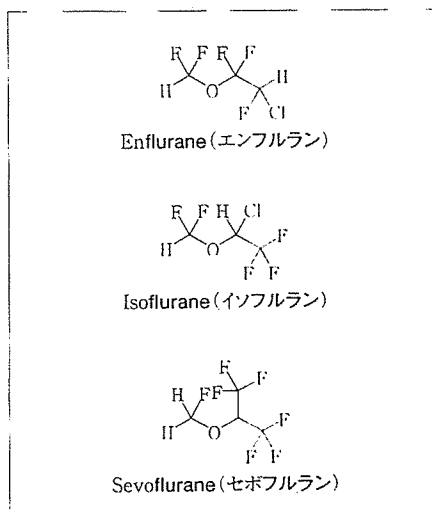


図1 ハロゲン化アルキル系一般吸入麻酔薬を示すステム「-flurane」を持つ医薬品

STEMを知られば薬がわかる

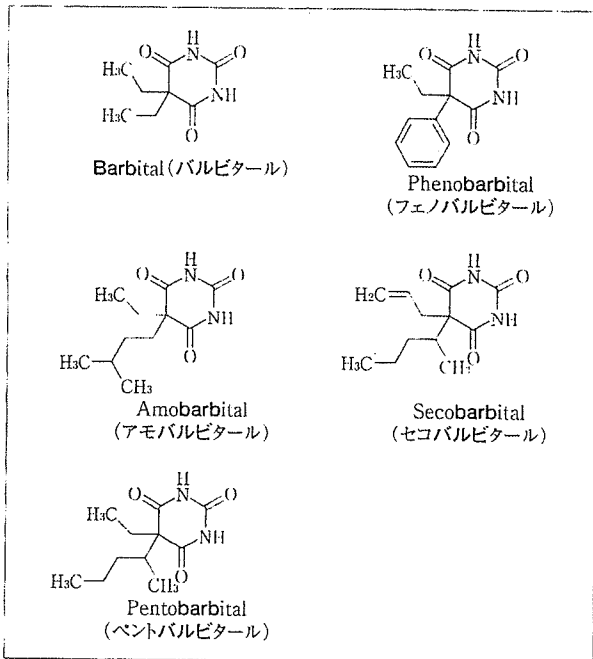


図2 バルビツール酸系催眠薬を示すステム「-barb-」を持つ医薬品

「-barb-」:バルビツール酸系催眠薬

「-barb-」は、バルビツール酸系催眠薬を示すステムである。Barbitital(バルビタール)は、1956年にpINNとして、1959年にrINNとしてWHOのINN委員会によって命名された。日本では、大正9年の第4改正日局に収載され現在も日局に収載されている。

バルビツール酸系催眠薬を示すステム「-barb-」を持つ医薬品の例を図2に示す。これらのうち、Barbitital(バルビタール)、Amobarbital(アモバルビタール)およびそのナトリウム塩、Pentobarbital(ペントバルビタール)のカルシウム塩、Phenobarbital(フェノバルビタール)は日局に収載されている。

「-clone」:睡眠性精神安定薬

「-clone」は、睡眠性精神安定薬を示すステムである。睡眠性精神安定薬を示すステム「-clone」を持つ医薬品の例を図3に示す。

この中で、日本ではZopiclone(ゾピクロン)が販売さ

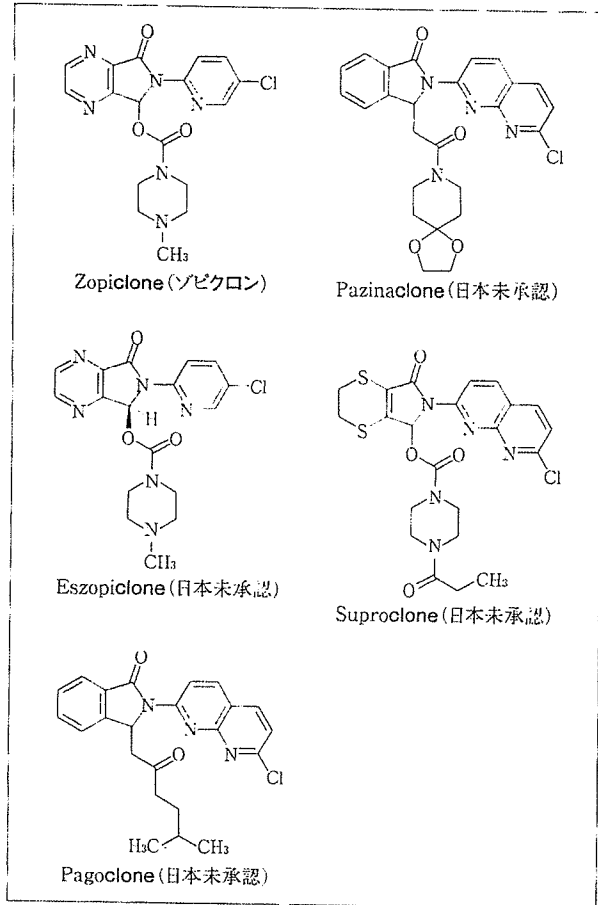


図3 睡眠性精神安定薬を示すステム「-clone」を持つ医薬品

れている。なお、Zopiclone(ゾピクロン)の光学活性体であるEszopicloneは日本未承認である。

これらの医薬品は、ベンゾジアゼピン受容体に結合し、GABA受容体に影響を及ぼすことでGABA系の抑制機構を増強すると考えられている。

「-plon」:ピラゾロピリミジン系抗不安薬・鎮静薬・催眠薬

「-plon」は、ピラゾロピリミジン系抗不安薬・鎮静薬・催眠薬を示すステムである。ステム「-plon」を持つ医薬品の例を図4に示す。

Zaleplon(ザレプロン)を含むこれらの非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は、すべて日本では未承認である。

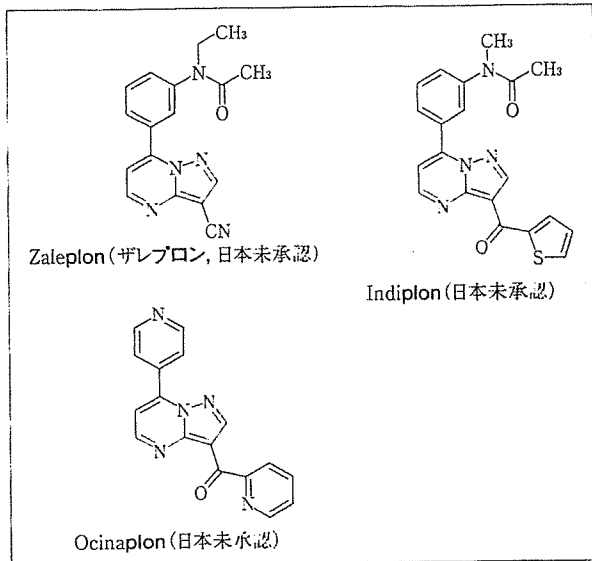


図4 ピラゾロピリミジン系抗不安薬・鎮静薬・催眠薬を示すステム「-plon」を持つ医薬品

「-bersat」:ベンゾイルアミノベンゾピラン系鎮痛薬

「-bersat」は、ベンゾイルアミノベンゾピラン系鎮痛薬を示すステムである。「-bersat」をステムとする医薬品としては、図5に示すCarabersatとTidembersatなどがあるが、いまだ日本では認可されていない。

「-toin」:ヒダントイン系鎮痛薬

「-toin」は、ヒダントイン系鎮痛薬を示すステムであり、Phenytoin(フェニトイン)に由来する。Phenytoin(フェニトイン)は、日本では1949年に医薬品として認可され、現在も日局に収載され使用されている。ヒダント

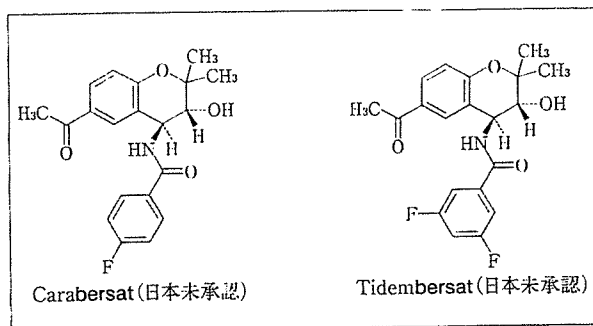


図5 ベンゾイルアミノベンゾピラン系鎮痛薬を示すステム「-bersat」を持つ医薬品

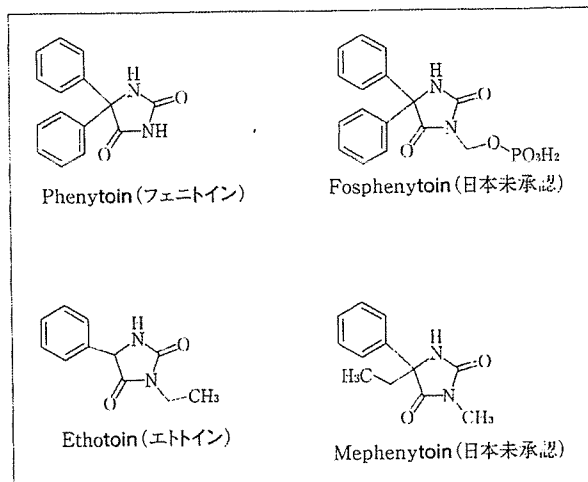


図6 ヒダントイン系鎮痛薬を示すステム「-toin」を持つ医薬品

イン系鎮痛薬は、痙攣の広がりを抑えることにより抗てんかん作用を発揮するといわれている。

ヒダントイン系鎮痛薬を示すステム「-toin」を持つ医薬品を図6に示す。これらのうち、Phenytoin(フェニトイン)、Phenytoin(フェニトイン)のナトリウム塩は日局収載品である。また、FosphenytoinとMephentoinは、米国薬局方収載品目であるが、日本ではまだ承認されていない。

なお、化粧品などに配合され消炎・鎮静効果があるといわれているAllantoin(アラントイン)はヒダントイン系鎮痛薬ではない。

「-azocine」:6,7-ベンゾモルファン系麻薬性拮抗/作動薬

「-azocine」は、6,7-ベンゾモルファン系麻薬性拮抗/作動薬を示すステムである。1960年にWHOのINN委員会は、Phenazocineを命名した。Phenazocineは鎮痛作用を示すが、日本では承認されていない。

その後、Phenazocineと同様に6,7-ベンゾモルファンを母核とする鎮痛薬が開発され、INN委員会は6,7-ベンゾモルファン系麻薬性拮抗/作動薬を示すステムとして、「-azocine」を決めた。6,7-ベンゾモルファン系麻薬性拮抗/作動薬は、非麻薬性鎮痛薬として使用されている。

6,7-ベンゾモルファン系麻薬性拮抗/作動薬を示すステム、「-azocine」を持つ医薬品の例を図7に示す。Pentazocine(ペンタゾシン)は日局に収載されている。

ステムを知れば薬がわかる

(11)

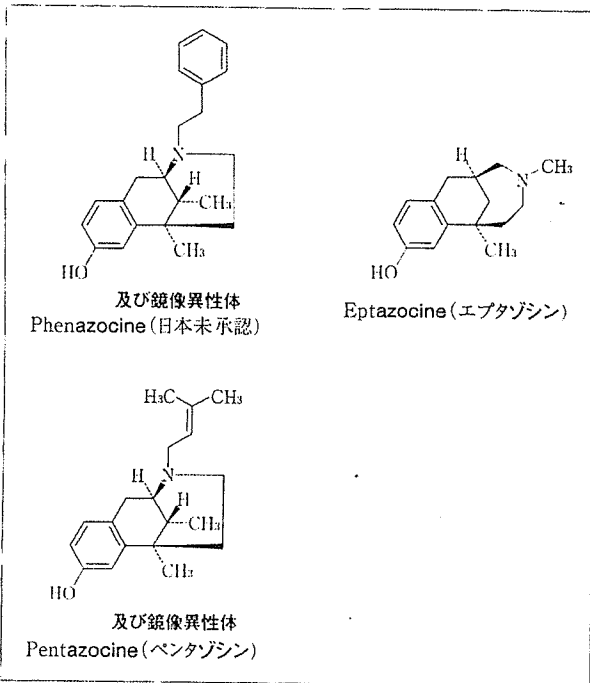


図7 6,7-ベンゾモルファン系麻薬性拮抗/作動薬を示すステム「-azocine」を持つ医薬品

「-eridine」:ペチジン系鎮痛薬

「-eridine」は、ペチジン系鎮痛薬を示すステムである。Pethidine(ペチジン)の構造を図8に示した。日本では、ステム「-eridine」を持つ医薬品は未承認であるが、米国薬局方にはAnileridineが収載されている。

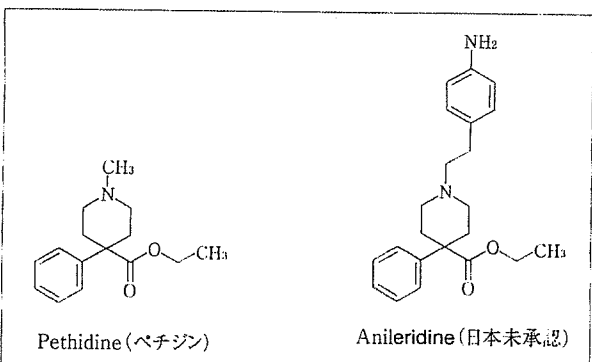


図8 Pethidine(ペチジン)およびペチジン系鎮痛薬を示すステム「-eridine」を持つ医薬品

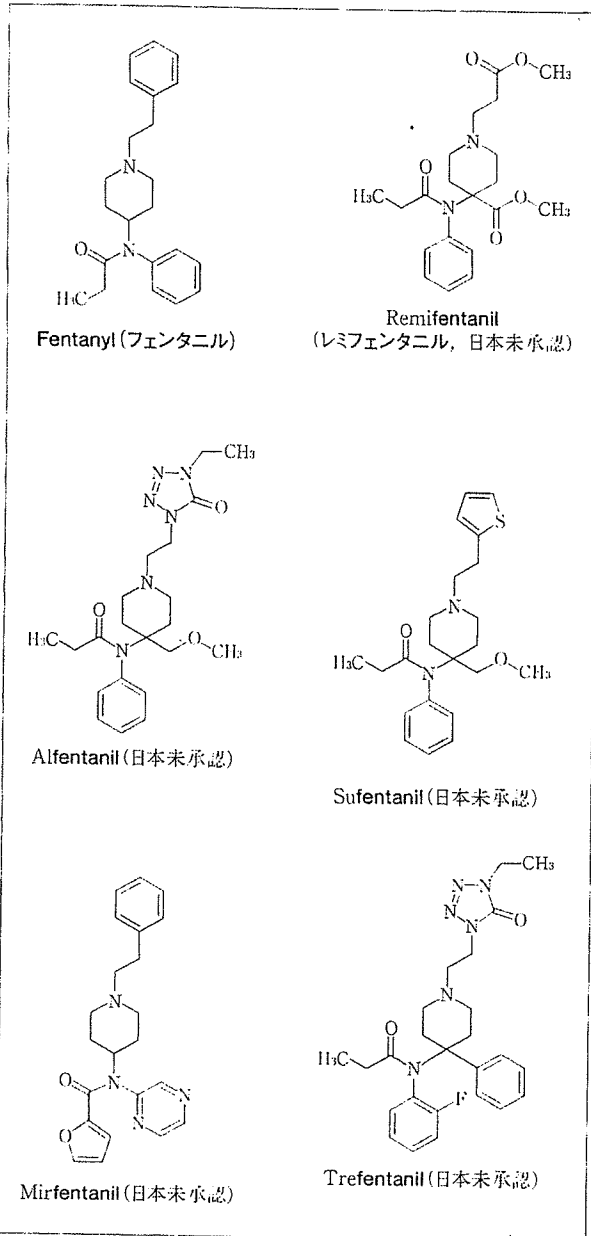


図9 Fentanyl(フェンタニル)およびフェンタニル系麻薬性鎮痛薬を示すステム「-fentanil」を持つ医薬品

「-fentanil」:
フェンタニル系麻薬性鎮痛薬

「-fentanil」は、フェンタニル系麻薬性鎮痛薬を示すステムである。Fentanyl(フェンタニル)は、1964年にpINNとして、また1966年にrINNとしてWHOのINN委員会によって命名された。Fentanyl(フェンタニル)のクエン酸塩は日局に収載されている。その後、fentanylの

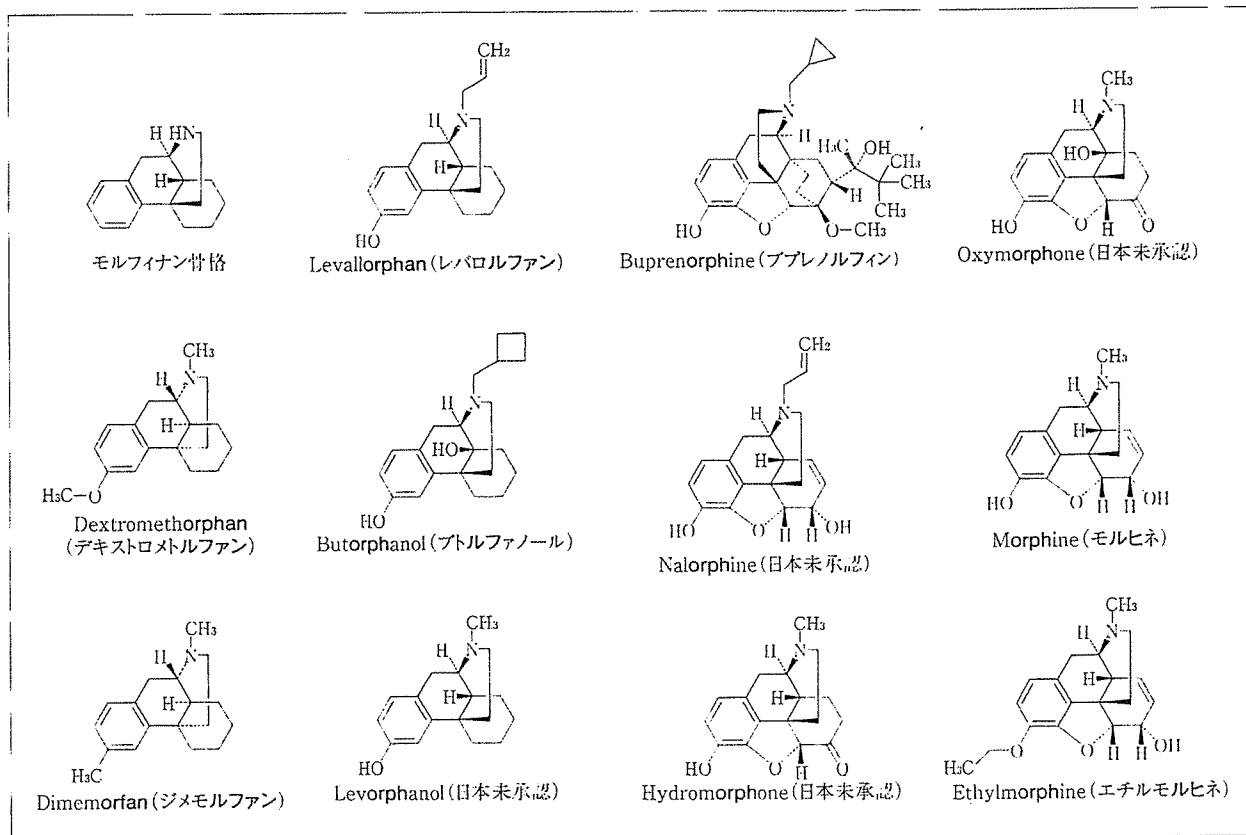


図10 モルフィナン骨格およびモルフィナン系麻薬性拮抗/作動薬を示すステム「-orphan, -orph-」を持つ医薬品

yをiに換えた「-fentanil」が、フェンタニルに類似する構造を持つ麻薬性鎮痛薬のステムとして決められた。

ステム「-fentanil」を持つ医薬品の例を図9に示す。Alfentanil(日本未承認)の塩酸塩の水和物およびSufentanil(日本未承認)のクエン酸塩は、米園薬局方に収載されている。Remifentanil(レミフェンタニル)の塩酸塩は欧米では承認されているが日本では未承認である。

「-orphan, -orph-」: モルフィナン系麻薬性拮抗/ 作動薬

「-orphan, -orph-」は、モルフィナン系麻薬性拮抗/作動薬を示すステムである。モルフィナン骨格およびステム「-orphan, -orph-」を持つ医薬品の例を図10に示した。

Dextromethorphan(デキストロメトルファン)の臭化水素酸塩の水和物、およびDimemorfan(ジメモルファン)とLevallorphan(レバロルファン)のリン酸塩は、日局に収載されている。また、Butorphanol(ブトルファ

STEMを知らば薬がわかる



ノール)の酒石酸塩とBuprenorphine(ブプレノルフィン)の塩酸塩が、JAN品目であり日本で使用されている。また、米国薬局方には、Levorphanolの酒石酸塩の水和物、およびHydromorphoneとOxymorphoneの塩酸塩が収載されている。なお、Dimemorfanのスペルは、phでなくfである。

最後に記載したMorphine(モルヒネ)とEthylmorphine(エチルモルヒネ)は、ともに塩酸塩の水和物が日局に収載されている。これらもSTEM「-orph-」に属すると考えられるが、WHOが決めたINNではない。

**「nal-」:ノルモルヒネ系
麻薬性拮抗/作動薬**

「nal-」は、ノルモルヒネ系麻薬性拮抗/作動薬を示すSTEMである。「nal-」は、モルヒネ拮抗薬Nalorphineに由来する。STEM「nal-」を持つ医薬品の例を図11に示す。

Naloxone(ナロキソン)の塩酸塩は日局に収載されている。また、NalorphineおよびNaltrexoneの塩酸塩が米国薬局方に収載されている。

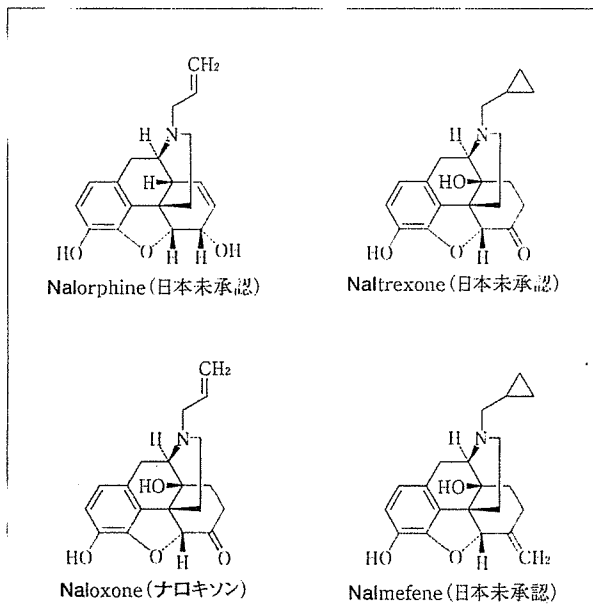


図11 ノルモルヒネ系麻薬性拮抗/作動薬を示すSTEM「nal-」を持つ医薬品

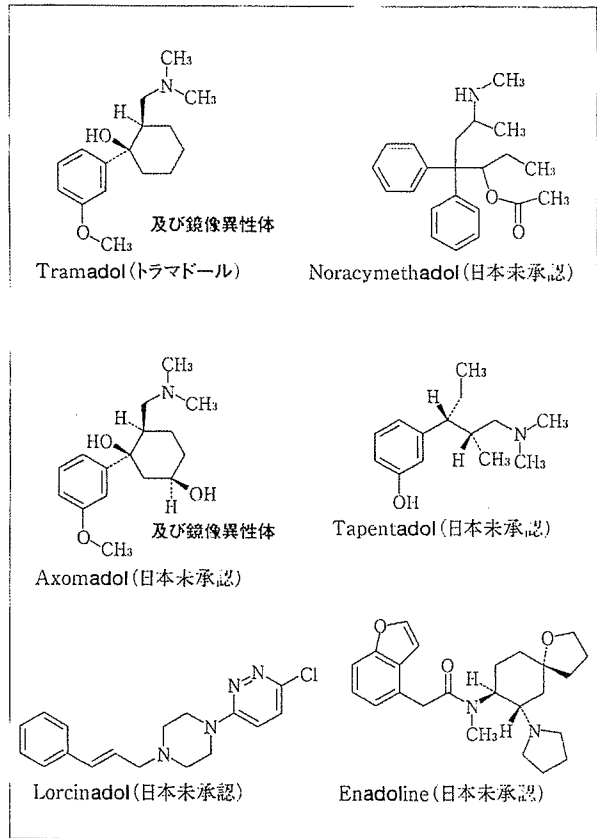


図12 鎮痛薬を示すSTEM「-adol, -adol-」を持つ医薬品

「-adol,-adol-」:その他の鎮痛薬

「-adol, -adol-」は、今まで紹介してきた鎮痛薬に属さない鎮痛薬を示すSTEMとして使われる。STEM「-adol, -adol-」を持つ医薬品の例を図12に示す。

Tramadol(トラマドール)は、塩酸塩が非麻薬性鎮痛薬として承認されている。Axomadol, Noracymethadolの塩酸塩, Enadolineの塩酸塩は、アメリカで承認されている。

「-adom」: Tifluadom系鎮痛薬

「-adom」は、Tifluadom系鎮痛薬を示すSTEMであり、図13に示すような化合物に「-adom」を用いたINNが付けられているが、いまだ医薬品として承認されていない。

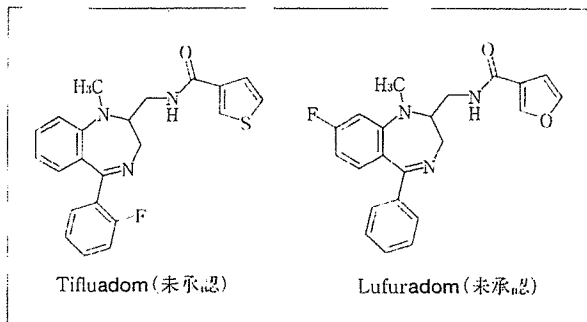


図13 Tifluadom系鎮痛薬を示すステム「-adom」を持つ化合物

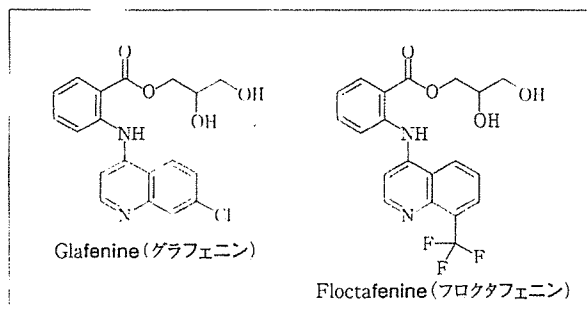


図14 グラフェニン系鎮痛薬を示すステム「-fenine」を持つ医薬品

「-fenine」: グラフェニン系 鎮痛薬

「-fenine」は、グラフェニン系鎮痛薬を示すステムである。「-fenine」は、Glafenine(グラフェニン)に由来する。Glafenine(グラフェニン)は、日本では1966年に医薬品として承認されている。ステム「-fenine」を持つ医薬品の例を図14に示す。

以上、今回は、中枢神経系に作用する薬を示すステム「-flurane」, 「-barb-」, 「-clone」, 「-plon」, 「-bersat」, 「-toin」, 「-azocine」, 「-eridine」, 「-fentanil」, 「-orphan, -orph-」, 「nal-」, 「-adol, -adol-」, 「-adom」, 「-fenine」について紹介した。

なお、本稿作成に際して、第1回(本誌2006年8月号)および第2回(本誌2006年9月号)に記載した参考資料を使用した。

バイオリジクスのトランスレーショナルリサーチ (その1)

最近医薬品を含めた医療技術開発におけるトランスレーショナルリサーチ (TR) の重要性が叫ばれ、様々な学会等でトピックとして取り上げられている。我が国の医薬品開発環境の最も大きな問題点の一つは、臨床研究環境の未整備であることは衆目の一致するところであるが、取り上げられる機会が多い割には、TRの要点についての理解は必ずしも深まっていらないように思われる。そこで本稿ではバイオリジクス、特に筆者の専門とするバイオテクノロジー応用医薬品 (バイオ医薬品) の開発を目指して TR を実施する上で考慮すべき点を、規制ガイドラインを参考に、2回に分けて考えてみる。

TRの本来の意味は、「探索的臨床研究 = 基礎的研究成果を臨床へ導入するための臨床開発の初期段階のプロセス」であるが、今現在本来の意味のTRを行う上での条件等を定めた公的なガイドラインはない。しかしTRの対象を治験レベルまで広げると、その実施の条件、および注意点は既存の各種ガイドライン等から浮かび上がる。

バイオ医薬品の中で既に最も実用化が実現している医薬品は、遺伝子組換え技術や細胞培養技術を用いて製造されたタンパク質性医薬品 (エリスロポエチン、インスリン類、成長ホルモン、インターフェロン、ヒトモノクローナル抗体等) であるが、我が国においてこれら医薬品開発にあたってまず参照すべきガイドラインは、(1) 薬審第243号通知 (昭和59年3月30日) 「組換えDNA技術応用医薬品ガイドライン」; (2) 薬審1第10号通知 (昭和63年6月6日) 「細胞培養技術応用医薬品ガイドライン」; (3) 都道府県衛生主管部 (局) 薬務主管課宛事務連絡 (平成元年5月) 「薬審1第10号通知に関する質疑応答」である。しかしその後、医薬品の開発段階で考慮することが必要な技術的要件に関するICH国際調和ガイドラインが作成され、国内ガイドラインとして公表されている。これらは企業による新薬開発を対象としたものであるが、生体内タンパク質の医薬品への応用をめざしたトランスレーショナルリサーチの実施の条件を考える上での参考となる。以下がこれらのガイドラインである: (1) 「遺伝子発現構成体ガイドライン (厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第3号 平成10年1月6日)」: 主として遺伝子組換え技術を用いて医薬品製造用細胞を作製する場合の遺伝子発現構成体の設計、作製、細胞への導入、導入後の安定性チェックに関する注意点; (2)

「細胞基材ガイドライン (厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第873号 平成12年7月14日)」: バイオ医薬品の製造に使用する細胞基材の由来、調製、特性解析、管理に関する注意点; (3) 「安定性ガイドライン (厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第6号 平成10年1月6日)」: タンパク質性医薬品の安定性試験に関する注意点; (4) 「ウイルス安全性ガイドライン (厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第329号 平成12年2月22日)」: 製品のウイルス汚染に関する配慮、試験に関する注意点; (5) 「タンパク質性医薬品の特性解析・品質規格ガイドライン (厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第571号 平成13年5月1日)」: 医薬品の特性解析および品質規格設定にあたっての注意点; (6) 「同等性・同質性ガイドライン (厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審発第0426001号 平成17年4月26日)」: 製造工程の変更にもなう医薬品の同等性/同質性評価にあたっての注意点; (7) 「非臨床安全性評価ガイドライン (厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第326号 平成12年2月22日)」: 臨床試験に先立つ非臨床安全性試験に関する注意点。

これらタンパク質性医薬品を低分子化学合成医薬品と比較すると、(1) タンパク質の高次構造解析に限界があるため、構造の完全な同定、確認がしばしば困難であり、生物活性に基づく評価も重要; (2) 製造の一定性を確保することが困難な細胞を利用して製造し、また翻訳後修飾等により分子多様性がある物質が多いので、物質の一定性の確保が重要; (3) 常温で不安定な物質が多く、実保存時間での安定性の確認および保存条件の確保が重要; (4) 製造に生体由来原料を使用するので、感染症に対する配慮が重要; (5) 品質確保のために遺伝子発現構成体、細胞基材、宿主由来不純物など製造工程管理が重要; (6) 物質としては天然のタンパク質に近いので、薬理作用および作用メカニズムの予測は容易であるが、種差により動物を用いた薬理試験が不適切な場合もある; (7) 体内動態試験は方法論に限界がある場合がある; (8) ヒトタンパク質の場合、種差、抗原性等により、げっ歯類動物を用いた非臨床安全性試験の予測性に限界がある、といった特徴がある。とりわけバイオリジクスの場合は被験物質の一定性の確保は、いかなるTRにおいてもデータの信頼性をはかる上で極めて重要であり、大学等での研究では見逃されがちな点である。(次号に続く)

(国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 川西 徹 Toru Kawanishi)

キーワード: トランスレーショナルリサーチ, バイオリジクス, 創薬 e-mail: kawanish@nihs.go.jp

バイオロジクスのトランスレーショナルリサーチ (その1)

最近医薬品を含めた医療技術開発におけるトランスレーショナルリサーチ (TR) の重要性が叫ばれ、様々な学会等でトピックとして取り上げられている。我が国の医薬品開発環境の最も大きな問題点の一つは、臨床研究環境の未整備であることは衆目の一致するところであるが、取り上げられる機会が多い割には、TRの要点についての理解は必ずしも深まっていらないように思われる。そこで本稿ではバイオロジクス、特に筆者の専門とするバイオテクノロジー応用医薬品 (バイオ医薬品) の開発を目指してTRを実施する上で考慮すべき点を、規制ガイドラインを参考に、2回に分けて考えてみる。

TRの本来の意味は、「探索的臨床研究=基礎的研究成果を臨床へ導入するための臨床開発の初期段階のプロセス」であるが、今現在本来の意味のTRを行う上での条件等を定めた公的なガイドラインはない。しかしTRの対象を治験レベルまで広げると、その実施の条件、および注意点は既存の各種ガイドライン等から浮かび上がる。

バイオ医薬品の中で既に最も実用化が実現している医薬品は、遺伝子組換え技術や細胞培養技術を用いて製造されたタンパク質性医薬品 (エリスロポエチン、インスリン類、成長ホルモン、インターフェロン、ヒトモノクローナル抗体等) であるが、我が国においてこれら医薬品開発にあたってまず参照すべきガイドラインは、(1)薬審第243号通知 (昭和59年3月30日) 「組換えDNA技術応用医薬品ガイドライン」; (2)薬審1第10号通知 (昭和63年6月6日) 「細胞培養技術応用医薬品ガイドライン」; (3)都道府県衛生主管部 (局) 業務主管課宛事務連絡 (平成元年5月) 「薬審1第10号通知に関する質疑応答」である。しかしその後、医薬品の開発段階で考慮することが必要な技術的要件に関するICH国際調和ガイドラインが作成され、国内ガイドラインとして公表されている。これらは企業による新薬開発を対象としたものであるが、生体内タンパク質の医薬品への応用をめざしたトランスレーショナルリサーチの実施の条件を考える上での参考となる。以下がこれらのガイドラインである: (1) 「遺伝子発現構成体ガイドライン (厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第3号 平成10年1月6日)」: 主として遺伝子組換え技術を用いて医薬品製造用細胞を作製する場合の遺伝子発現構成体の設計、作製、細胞への導入、導入後の安定性チェックに関する注意点; (2)

「細胞基材ガイドライン (厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第873号 平成12年7月14日)」: バイオ医薬品の製造に使用する細胞基材の由来、調製、特性解析、管理に関する注意点; (3) 「安定性ガイドライン (厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第6号 平成10年1月6日)」: タンパク質性医薬品の安定性試験に関する注意点; (4) 「ウイルス安全性ガイドライン (厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第329号 平成12年2月22日)」: 製品のウイルス汚染に関する配慮、試験に関する注意点; (5) 「タンパク質性医薬品の特性解析・品質規格ガイドライン (厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第571号 平成13年5月1日)」: 医薬品の特性解析および品質規格設定にあたっての注意点; (6) 「同等性・同質性ガイドライン (厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審発第0426001号 平成17年4月26日)」: 製造工程の変更にもなう医薬品の同等性/同質性評価にあたっての注意点; (7) 「非臨床安全性評価ガイドライン (厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第326号 平成12年2月22日)」: 臨床試験に先立つ非臨床安全性試験に関する注意点。

これらタンパク質性医薬品を低分子化学合成医薬品と比較すると、(1)タンパク質の高次構造解析に限界があるため、構造の完全な同定、確認がしばしば困難であり、生物活性に基づく評価も重要; (2)製造の一定性を確保することが困難な細胞を利用して製造し、また翻訳後修飾等により分子多様性がある物質が多いので、物質の一定性の確保が重要; (3)常温で不安定な物質が多く、実保存時間での安定性の確認および保存条件の確保が重要; (4)製造に生体由来原料を使用するので、感染症に対する配慮が重要; (5)品質確保のために遺伝子発現構成体、細胞基材、宿主由来不純物など製造工程管理が重要; (6)物質としては天然のタンパク質に近いので、薬理作用および作用メカニズムの予測は容易であるが、種差により動物を用いた薬理試験が不適切な場合もある; (7)体内動態試験は方法論に限界がある場合がある; (8)ヒトタンパク質の場合、種差、抗原性等により、げっ歯類動物を用いた非臨床安全性試験の予測性に限界がある、といった特徴がある。とりわけバイオロジクスの場合は被験物質の一定性の確保は、いかなるTRにおいてもデータの信頼性をはかる上で極めて重要であり、大学等での研究では見逃されがちな点である。(次号に続く)

(国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 川西 徹 Toru Kawanishi)

キーワード: トランスレーショナルリサーチ, バイオロジクス, 創薬 e-mail: kawanish@nihs.go.jp



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1回

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

本連載では、これまで化学薬品のステムについて紹介してきたが、今回から数回に分けて、生物薬品のステムを紹介する。生物薬品の第1回目は、生物薬品の一般名の命名に関する基本的ルールを紹介するとともに、サイトカイン類のステムについて紹介する。

生物薬品の国際一般名(INN)は、化学薬品と同様にWHOのINN委員会決定される。生物薬品でも多くの場合、医薬品の分類ごとにステムが与えられ、ステムを用いて一般名が命名される。例えば、「som-」は成長ホルモンに関連する医薬品、「-stim」はコロニー刺激因子類、「-mab」はモノクローナル抗体などである。表1に、生物薬品の主な分類とステムの例を示した。一方、表1に示したインスリン類やインターフェロン類などにはステムがなく、学術用語と同じ「insulin」、「interferon」が命名に用いられている。命名ルールには統一されていない部分もあるが、本連載では、「insulin」や「interferon」もステムとして扱うことにする。

医薬品の分類をさらに小分類に分ける必要がある場合

表1 生物薬品の主な分類とステムの例

ステムの例 (Examples of stems)	分類 (Classification)
som-	成長ホルモン類 (growth hormones)
-relin/relix	ホルモン放出促進/抑制ペプチド (hormone-release stimulating/inhibiting peptides)
-kin	サイトカイン/インターロイキン類 (cytokines/interleukins)
-stim	コロニー刺激因子類 (colony stimulating factors)
-poetin	エリスロポエチン類 (erythropoietin type blood factors)
-mab	モノクローナル抗体類 (monoclonal antibodies)
-ermin	成長因子類 (growth factors)
-ase	酵素類 (enzymes)
-cog	血液凝固因子類 (blood coagulation factors)
-cogin	血液凝固カスケード阻害剤 (blood coagulation cascade inhibitors)
-tide	ペプチド、糖ペプチド類 (peptides and glycopeptides)
-cept (pre-stem)*1	受容体分子類 (receptor molecules, native or modified)
-irudin	ヒルジン誘導体類 (hirudin derivatives)
-parin	ヘパリン誘導体類 (heparin derivatives)
insulin	インスリン類 (insulins)
interferon	インターフェロン類 (interferons)

*1: 暫定ステム

は、ステムから派生したサブステム (sub-stem) を用いる。表2に、インターロイキン類のサブステムの例を示

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STEMに分類される。

表2 インターロイキン類のサブSTEM

インターロイキン-1(IL-1)	-nakin	
インターロイキン-1a(IL-1a)	-onakin	Pifonakin(ピホナキン)
インターロイキン-1β(IL-1β)	-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	Damiplestim
		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
		(オプレルベキン)
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
ニューロトロピン/インターロイキン-7 <small>(Brain derived neurotropic factor)</small>	-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	Pitrakinra

(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STEM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、日局への収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文字で示した。

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(granulocyte 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、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ンボポエチン(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類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-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-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(オペレルベキン)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システムはなく, 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, 混合物の場合には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))

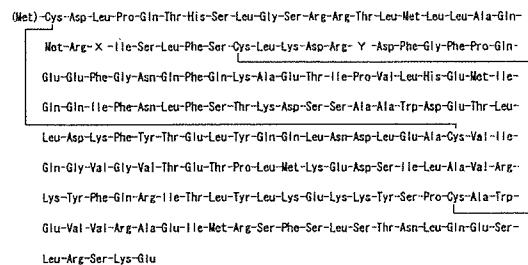
Interferon Alfa-2a(Genetical Recombination)(インターフェロン アルファ-2a(遺伝子組換え))

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。

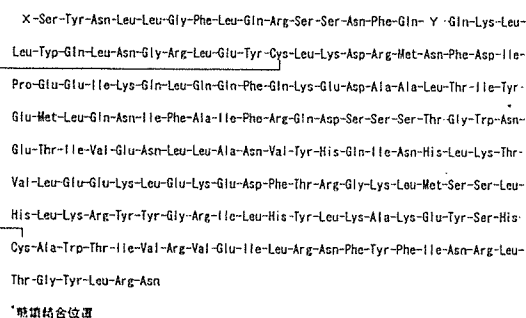
Interferon Alfa-2a(インターフェロン アルファ-2a), Interferon Alfa-2b(インターフェロン アルファ-2b)は、それぞれ対応する遺伝子を導入した組換え体で産生される165個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

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、肝芽腫、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

ステムを知れば薬がわかる

【2490】

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、歯状息肉症、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、ヒトエロモノサイト細胞株HBL-38をリポ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://molddb.nihs.go.jp/jan/Default.htm>
- 医薬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, 村松正貞編集代表, 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, 識明子, 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)