

薬の名前

ステムを知れば薬がわかる

第12回

がジスルフィド結合で結ばれているヘテロダイマー型ペプチドである(図1)。

インスリンは、溶液中では単量体、2量体、あるいは2分子の Zn^{2+} が内部に配位した6量体として存在する。製剤化されたインスリンは6量体の形で存在し、皮下注射されると徐々に希釈されて単量体となり、毛細血管に吸収されて生物活性を発揮する。溶解性の高いインスリン製剤は短時間で効果を発揮するのに対して、安定な6量体を形成しているインスリン製剤は作用が持続する。インスリンにプロタミン(サケ精巣由来塩基性タンパク質)や亜鉛を添加すると、皮下からの吸収が遅延し、作用が持続することが見出されてから、作用時間/持続性の異なるさまざまな製剤が開発された。インスリン製剤は、作用の長さによって速効型、準速効型、中間型、持続型および混合型等に分類される。

INNやJANは原薬に対して命名されるのが一般的であるが、インスリンは製剤に対しても命名されている(表1)。

Insulin Injection, Neutral(中性インスリン注射液)および**Insulin Injection**(インスリン注射液)は、それぞれ中性および酸性溶媒にインスリンを溶解した溶液(溶解インスリン、レギュラー インスリンとも呼ばれる)で、効き目は速いが持続時間も短い。通常、食事の30~45分前に皮下に注射する。血糖値は20~30分で最低になるが、2~3時間で元に戻り、速効型に分類される。

Insulin Zinc Protamine Injection (Aqueous Suspension)(プロタミンインスリン亜鉛水性懸濁注射液)は、インスリンにプロタミンと少量の亜鉛を加えて作用時間を持続させた製剤で、PZIとして知られる。効き目は遅く、緩慢な効果が続く。

Isophane Insulin Injection (Aqueous Suspension)(イソフェンインスリン水性懸濁注射液)は、PZIのプロタミン量を調節することによって、PZIより作用時間を短くした中間型インスリン製剤である。中性プロタミンハゲドルンインスリン(Neutral Protamine Hagedorn Insulin, NPH)としても知られる。

Amorphous Insulin Zinc Injection (Aqueous Suspension)(無晶性インスリン亜鉛水性懸濁注射液)は、亜鉛を添加した製剤で、セミレンテインスリンとも呼ばれる。無晶性で比較的速く効き目が現れる。

Crystalline Insulin Zinc Injection (Aqueous

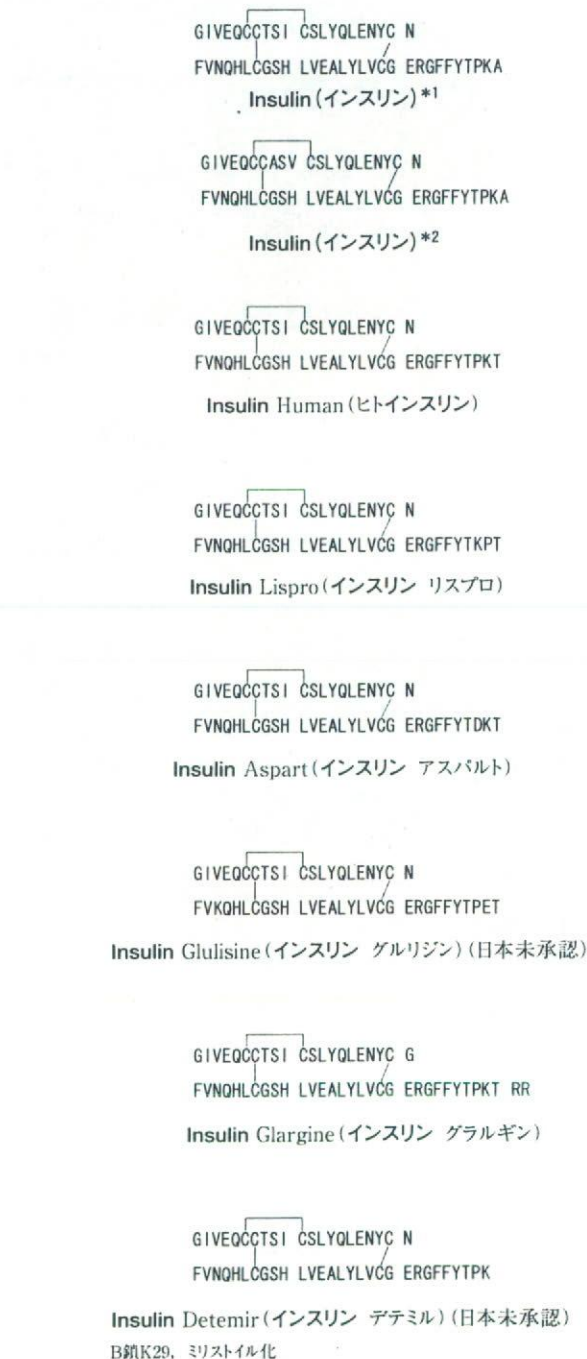


図1 インスリン類を示すステム「Insulin」を持つJAN収載品目

ヒトインスリンと異なるアミノ酸残基を赤字で示す

*1ブタ由来インスリン

*2ウシ由来インスリン

Suspension)(結晶性インスリン亜鉛水性懸濁注射液)は、亜鉛を添加して結晶化させることによって半減期を長くした製剤である。ウルトラレンテインスリンと呼ばれ、持続型インスリン製剤として用いられていた。

Insulin Zinc Injection (Aqueous Suspension) (インスリン亜鉛水性懸濁注射液)は、無晶性および結晶性インスリンを混合した製剤で、レンテインスリンとも呼ばれる中間型インスリン製剤である。

Insulin Injection, Biophasic Isophane (二相性イソフェンインスリン水性懸濁注射液)は、JANでは「ヒトあるいはブタインスリン溶液中に、同種のイソフェンインスリン結晶を混合懸濁した中性の製剤で、混合比が表示される」と定義され、現在は速効型溶解ヒトインスリンおよび中間型ヒトインスリンの混合型製剤として汎用されている。INNでは「ウシインスリン結晶および溶解ブタインスリンの懸濁液」と定義されており、INNが決められた時にはウシインスリンとブタインスリンの溶解性の違いを利用していたことがわかる。

現在日本では、ブタやウシに由来するインスリン製剤は販売されていない。

(2) 遺伝子組換え型ヒトインスリンおよびインスリンアナログ

1980年代に、遺伝子組換え技術によってヒトインスリンと同一のアミノ酸配列を持つペプチドが開発され、**Insulin Human** (ヒトインスリン)と命名された。ヒトインスリンとブタ由来インスリンのアミノ酸配列の違いは、B鎖C末端の30番目のアミノ酸残基で、ヒト型はスレオニンであるが、ブタ型はアラニンである(図1)。ヒトインスリンが承認されてからは、ヒトインスリンが糖尿病治療の主流となった。現在は、速効型のヒトインスリン注射液、中間型のヒトイソフェンインスリン水性懸濁注射液および混合型のヒト二相性イソフェンインスリン水性懸濁注射液が販売されている(表1)。なお、JANに記載されているヒトインスリン製剤は、ブタまたはヒトインスリンを原薬としている二相性イソフェンインスリン水性懸濁注射液のみである。ヒトインスリンは、最初に日局(第14改正)に記載された遺伝子組換え医薬品である。

ヒトインスリンに続いて、さらに、特徴的な作用プロファイルを持つさまざまな改変型インスリン(インスリ

表1 インスリン製剤の作用時間/持続性による分類および主な医薬品名(製剤)

作用時間/持続性	医薬品名(製剤)	
	ブタ・ウシ由来型	遺伝子組換え型
超速効型	なし	超速効型インスリンアナログ注射液 ^{*3} インスリン リスプロ注射液 ^{*4}
速効型	インスリン注射液 ^{*1, *2} Insulin Injection 中性インスリン注射液 ^{*2} Insulin Injection, Neutral	ヒトインスリン注射液 ^{*5} 生合成ヒト中性インスリン注射液 ^{*5}
準速効型	無晶性インスリン亜鉛水性懸濁注射液 ^{*1, *2} Amorphous Insulin Zinc Injection (Aqueous Suspension)	なし
中間型	インスリン亜鉛水性懸濁注射液 ^{*1, *2} Insulin Zinc Injection (Aqueous Suspension)	ヒトイソフェンインスリン水性懸濁注射液 ^{*5} 生合成ヒトイソフェンインスリン水性懸濁注射液 ^{*5}
	イソフェンインスリン水性懸濁注射液 ^{*1, *2} Isophane Insulin Injection (Aqueous Suspension)	中間型インスリン リスプロ注射液 ^{*4}
混合型	二相性イソフェンインスリン水性懸濁注射液 ^{*2} Insulin Injection, Biophasic Isophane	ヒト二相性イソフェンインスリン水性懸濁注射液 ^{*2, *5} 生合成ヒト二相性イソフェンインスリン水性懸濁注射液 ^{*2, *5}
		二相性プロタミン結晶性インスリンアナログ水性懸濁注射液 ^{*3} インスリン リスプロ混合製剤 ^{*4}
持続型	結晶性インスリン亜鉛水性懸濁注射液 ^{*1, *2} Crystalline Insulin Zinc Injection (Aqueous Suspension) プロタミンインスリン亜鉛水性懸濁注射液 ^{*1, *2} Insulin Zinc Protamine Injection (Aqueous Suspension)	なし
持効型	なし	インスリン グラルギン注射液 ^{*6}

^{*}日局収載, ^{**}JAN収載, ^{*3}インスリン アスパルト製剤, ^{*4}インスリン リスプロ製剤, ^{*5}ヒトインスリン製剤, ^{*6}インスリン グラルギン製剤

ンアナログ)の研究開発が進められた。前述したように、インスリン単量体は吸収が速く、6量体形成は吸収を遅らせる。そこで、遺伝子組換え技術を用いて、単量体もしくは2量体の立体配置を維持させることによって効き目を速くした超速効型インスリンアナログ、あるいは、6量体を安定化することによって作用を持続させた持効型インスリンアナログが次々と製造された。これらのインスリンアナログは、**Insulin**にアミノ酸配列が異なることを示す語を追加した2語式で命名される(本連載第5回(本誌2006年12月号)参照)。現在、JAN品目として、**Insulin Lispro**(インスリン リスプロ), **Insulin Aspart**(インスリン アスパルト), **Insulin Glulisine**(インスリン グルリジン), **Insulin Glargine**(インスリン グラルギン), **Insulin Detemir**(インスリン デテミル)が収載されている(図1)。

インスリン リスプロは、ヒトインスリンB鎖28および29番目のアミノ酸残基が、自己会合しないインスリン様

薬の名前

ステムを知られば薬がわかる

第12回

成長因子-I (insulin-like growth factor-I, IGF-1, システム82(4)参照)の配列に合わせて置換されたインスリンアナログで、溶解ヒトインスリン製剤と同様に製剤化された状態では6量体として存在しているが、注射後すぐに単量体に解離する。インスリン リスプロは、溶解ヒトインスリンよりも速く吸収されるため、効き目は速く持続時間は短い。わが国では超速効型インスリンアナログとして2001年に販売承認されている。現在はさらに中間型および混合型製剤も販売されている(表1)。

インスリン アスパルトは、B鎖28番目プロリンがアスパラギン酸に置換されたアナログで、インスリン リスプロ同様に、この置換によって自己会合が抑えられている。インスリン アスパルトも、インスリン リスプロと同じように、注入後直ちに単量体に解離して作用を発揮する。超速効型インスリンアナログとして2001年に日本で承認された。現在は混合型製剤も販売されている(表1)。

インスリン グルリジンは、B鎖29番目のリジンがグルタミン酸に置換され、B鎖3番目のアスパラギンがリジンに置換されたインスリンアナログである。この置換によって自己会合が抑えられ、インスリン リスプロやインスリン アルバルトと同様に、活性な単量体への解離が速やかに行われる。インスリン グルリジンは第三の超速効型インスリンアナログとして2004年に米国で承認された。2006年7月にJAN品目となり、現在、承認申請中である。

インスリン グラルギンは、臨床的使用が承認された初めての持効型インスリンアナログである。ヒトインスリンB鎖のC末端にアルギニン残基が2つ付加され、A鎖21番目アスパラギンがグリシンに置換された一次構造を持つ。インスリン グラルギンは、中性条件下では安定した6量体を形成するので、皮下組織から長時間かけて吸収される。インスリン グラルギンは、速効型インスリンで発症する低血糖症の頻度が少なく、持続的な吸収特性によって、効果は24時間持続する。日本では2003年に承認されている。

インスリン デテミルは、B鎖29番目リジン残基のεアミノ基に飽和脂肪酸が付加されたミリスチルインスリンである。皮下投与すると、脂肪酸を介してアルブミンに結合し、スムーズな経時活性を示す。米国では2005年に承認されたが、日本では現在承認申請中である。

この他にアミノ酸配列が異なるインスリンとして、

表2 成長因子類のサブシステムとINN収載品目

成長因子類(-ermin)	サブシステム	INN収載品目
血管内皮成長因子(VEGF)	-bermin	Telbermin
上皮成長因子(EGF)	-dermin	Murodermin
繊維芽細胞成長因子(FGF)	-fermin	Ersofermin Palifermin Repifermin Trafermin Velafermin
白血球増殖阻止因子(LIF)	-filermin	Emfilermin
腫瘍壊死因子(TNF)	-nermin	Ardenermin Plusonermin Sonernermin Tasonernermin
血小板由来成長因子(PDGF)	-plermin	Becaplermin
インスリン様成長因子(IGF)	-sermin	Mecasermin Mecasermin Rinfabate
トランスフォーミング成長因子(TGF)	-termin	Cetermin Liatetermin Avotetermin
骨形成因子(BMP)	-otermin	Dibotetermin Alfa Eptotetermin Alfa Radotetermin
その他	-ermin	Dapiclermin (毛様体神経栄養因子, CNTF)

INNには、Dealanated Insulin(B鎖C末スレオニンが欠失)、Insulin Argine(B鎖29番目のリジンに2分子のアルギニンが付加)およびInsulin Defalan(B鎖1番目フェニルアラニンが欠失)が収載されている。

ステム
82

「-ermin」：成長因子類

「-ermin」は、成長因子類に共通のステムである。成長因子(増殖因子)は細胞増殖を促進するタンパク質性の因子の総称で、サイトカインの一種である。細胞の分化促進や増殖抑制などへの関与も知られている。さまざまな成長因子について医薬品開発が検討され、その種類ごとにサブシステムが与えられている。表2に成長因子類のサブシステムとINN収載品目を示した。なお、成長因子ではないが腫瘍壊死因子(TNF)もINNでは「-ermin」に分類されている。成長因子類で実用化されている医薬品はあまり多くない。本稿では、日本あるいは欧米で承認品目があるサブシステムとその医薬品について紹介する。

(1)「-fermin」：繊維芽細胞成長因子類

繊維芽細胞成長因子類(fibroblast growth factors, FGF)には、ステム「-fermin」が用いられている。FGFは繊維芽細胞や内皮細胞の増殖を促進する単純タンパク

AAGSITTLPA LPEDGGSGAF PPGHFKDPKR LYCKNGGFFL RIHPDGRVDG
VREKSDPHIK LQLQAEERGVS VSIKGVCANR YLAMKEDGRL LASKCVTDEC
FFERLESNN YNTYRSRKYT SWYVALKRTG QYKLGSKTGP GQKAILFLPM
SAKS

Trafermin (トラフェルミン)

図2 繊維芽細胞成長因子(FGF)類を示すステム「-fermin」を持つ日本承認医薬品

質で、ヘパリンに親和性があるという特徴を持つ。FGFはファミリーを形成し、現在ヒトでは22種類のFGFが同定されている。FGFは繊維芽細胞の増殖を促進するだけでなく、その種類によって血管内皮細胞、筋芽細胞、骨芽細胞、グリア細胞など、さまざまな細胞に対する増殖・分化活性を示す。

ステム「-fermin」を持つ医薬品として、日本では、遺伝子組換え技術を用いて製造されるTrafermin(トラフェルミン)が承認されている(図2)。トラフェルミンは、ヒトFGF-2(塩基性線維芽細胞成長因子)の2-155番目のアミノ酸残基に相当する分子量約17,000のタンパク質である。FGF-2は、血管内皮細胞、線維芽細胞等に発現しているFGF受容体に特異的に結合し、血管新生作用や肉芽形成促進作用等を示す。トラフェルミンは、褥瘡、皮膚潰瘍(熱傷潰瘍、下腿潰瘍)の治療薬として2001年に承認された。現在、糖尿病性潰瘍、歯周病、骨折の治療への適応拡大を目指した臨床試験が実施されている。

また、欧米ではPaliferminが承認されている。Paliferminは、遺伝子組換え技術を用いて製造されるヒトFGF-7(角質細胞成長因子)の誘導体で、24-163番目のアミノ酸残基に相当する分子量16,300のタンパク質である。FGF-7は、主に上皮細胞に発現しているFGF受容体に結合し、上皮細胞の増殖、分化の促進作用を示す。Paliferminは、安定性改善のためFGF-7のN末端23残基を除去したものである。造血幹細胞移植に備えて、高用量の化学療法や放射線治療を受けている血液がん患者の重篤な口腔粘膜炎の治療薬として、米国では2004年、欧州では2005年に承認されている。

その他、INNにはFGF-2誘導体のErsofermin, FGF-10誘導体のRepifermin, FGF-20のVelaferminが収載されている。

(2)「-nermin」: 腫瘍壊死因子類

「-nermin」は、腫瘍壊死因子類(tumour necrosis fac-

私共は滅菌保証のためのバイオリジカルインディケーター(米国・NAMSA社)を中心に、滅菌やその周辺をサポートするための世界で最も評価されている商品を取り扱っております。

- NAMSA社はISO9001及びEN46001の認証を受けております。
- NAMSA社の研究所は米国食品医薬品局(FDA)に登録されております。

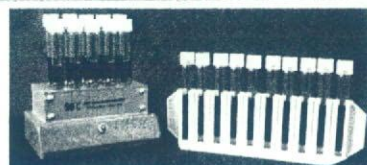
SPORTROL 米国・NAMSA社 バイオリジカルインディケーター



- ISO, USP, AAMI, EN等の基準に合致しております。
- 各種の滅菌用と菌数が豊富に取り揃っております。
- 各種共にクロマトペーパーに塗布されたストリップタイプと10mLのサスペンションタイプを用意しております。
- 全ての商品にD値などを記載した成績書を添付しております。

滅菌法	菌名	ATCC
EOG滅菌	Bacillus atrophaeus	9372
乾熱滅菌	Bacillus atrophaeus	9372
蒸気滅菌	Geobacillus stearothermophilus	7953
放射線滅菌	Bacillus pumilus	27142

培地(カルチャーメディア) スプアーストリップ、スプアーディスクタイプ



商品コード CM-100 商品名 TSB(SCDB)培地

- B1の培養に最適な培地です。
- 滅菌が不適切な場合には培地が紫から黄色に変色し、芽胞の増殖(濁り)が見られます。

SPORTROL 米国・NAMSA社 培地性能試験用菌液

無菌製品製造に関わる人々にとりましてやっかいなことのひとつが培地性能試験菌の選定であります。NAMSA社の懸濁液はすべてUSPの基準に従って製造されております。

商品名	菌種	ATCC #
GP-01	Bacillus subtilis	6633
GP-02	Clostridium sporogenes	11437
GP-03	Candida albicans	10231
GP-04	Aspergillus niger	16404
GP-05	Kocuria rhizophila (#1)	9341
GP-06	Geobacillus stearothermophilus (#2)	7953
GP-07	Pseudomonas aeruginosa	9027
GP-08	Staphylococcus aureus	6538
GP-09	Escherichia coli	8739
GP-10	Bacillus atrophaeus (#3)	9372
GP-11	Salmonella typhimurium	14028



米国・STERIS JOSLYN社 生物指標抵抗性評価装置 BIER (Biological indicator evaluator resistometer)

ISO(国際標準化機構)11138-2,3及びAAMI ST 34に適合するBIERシステムでバイオリジカルインディケーターのD値測定装置です。このBIERはISO及びAAMIで規定した高精度に再現性のある環境を提供するシステムで微生物学的にも理論的にも統一された方法での抵抗性評価システムです。EOG用BIERシステムと蒸気用BIERの2機種を用意しております。



販売元



株式会社センコム

〒110-0016 東京都台東区台東4丁目1番9号1・S・ビル
TEL 03-3839-6321(代) FAX 03-3839-6324
E-mail: info@senkom.com
URL: http://www.senkom.com

DM資料請求カードNo.32

薬の名前

ステムを知られば薬がわかる

第12回

tors, TNF)を示すステムである。TNF- α は、最初は腫瘍部位に出血性の壊死を誘導する抗腫瘍因子として発見されたサイトカインで、主に活性化マクロファージで産生される。炎症性サイトカインの一種で、近年では炎症を通した生体防御機構に広く関わるサイトカインとして理解されている(本連載第7回のステム48(本誌2007年2月号)参照)。ヒトTNF- α は、157個のアミノ酸残基からなる分子量約17,000のタンパク質で、ホモ3量体として作用する。

ステム「-nermin」を持つ品目には、Plusonermin(ブルソネルミン)がある。ブルソネルミンは、3種類のTNF- α (TNF- α 1-157, 3-157, 5-157)の混合物で、抗がん剤としての開発が検討されたが、医薬品開発は中止されている。

欧州では、Tasonerminが1999年に承認されている。Tasonerminは、遺伝子組換えにより製造されたTNF- α 1aである。腫瘍の除去手術の補助療法、あるいは、切除不可能な四肢の軟部組織肉腫の苦痛緩和を適応症として、抗がん剤のメルファランとともに温熱還元で用いる。その他、INN品目として、Ardennermin, Sonerminがある。

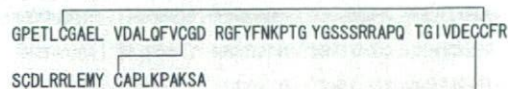
(3)「-plermin」：血小板由来成長因子類

「-plermin」は、血小板由来成長因子類(platelet-derived growth factors, PDGF)を示すステムである。PDGFは、血小板中に存在し活性化時に血漿中に放出される塩基性ペプチドで、構造の類似したA鎖とB鎖のホモあるいはヘテロ2量体構造をとる。主として間葉系細胞に対して遊走・増殖刺激活性を示し、創傷治癒に関与するほか、動脈硬化や腫瘍の増殖など、病態の発症、進展にも関与していると考えられている。

ステム「-plermin」を持つINN品目には、Becaplerminがある。Becaplerminは、遺伝子組換え技術により酵母で製造した109個のアミノ酸残基からなるヒトPDGFのB鎖2量体で、分子量は約24,500である。糖尿病性神経障害による皮下組織に及ぶ下肢潰瘍の治療薬として、欧米で1997年に承認されている。

(4)「-sermin」：インスリン様成長因子類

「-sermin」は、インスリン様成長因子類(IGF)を示すステムである。IGF-Iは70個のアミノ酸残基からなる分子量約7,600のポリペプチドで、インスリン前駆体と類似した構造を持つ。成長ホルモンの刺激により主に肝臓



Mecermin(メカセルミン)

図3 IGF類を示すステム「-sermin」を持つ日本承認医薬品

で産生され、骨成長促進作用、細胞増殖促進作用、インスリン様作用を示す。

ステム「-sermin」を持つ医薬品として、日本ではMecermin(メカセルミン)が1994年に承認されている(図3)。メカセルミンは、遺伝子組換え技術を用いて製造されたヒトIGF-Iであり、インスリン受容体異常症等における高血糖、高インスリン血症、黒色表皮腫、多毛の改善および成長ホルモン抵抗性の成長ホルモン単独欠損症、ラロン小人症の成長障害の改善に用いられる。

その他、INN品目としては、Mecermin Rinfabateがある。Mecermin Rinfabateは、遺伝子組換え技術によりそれぞれ別に製造されたヒトIGF-I(70個のアミノ酸残基からなるポリペプチド)とヒトインスリン様成長因子結合タンパク-3(IGFBP-3:264個のアミノ酸残基からなるタンパク質)を1:1のモル比で複合体化したものである。IGFBP-3は血中および血管外でのIGFの運搬に関与し、IGF-Iは、IGFBP-3と結合することによりIGFBP-3分解酵素が働いているところで効率よく機能することになる。重症の原発性IGF-I欠損症による小児の発育不全の治療薬として、米国で2005年に承認されている。

(5)「-otermin」：骨形成因子類

「-otermin」は、骨形成因子類(bone morphogenetic proteins, BMP)を示すステムである。BMPは、*in vivo*で骨誘導活性を有する一群のタンパク質で、トランスフォーミング成長因子(TGF- β)スーパーファミリーに属する。活性型タンパク質は、ジスルフィド結合を介した2量体構造をとる。BMPは、骨・軟骨形成のみならず発生期の器官形成にも関与することが知られている。

「-otermin」を持つINN品目には、Dibotermin Alfa, Eptotermin Alfa, Radoterminがある。

Dibotermin Alfaは、遺伝子組換え技術によりCHO細胞で製造されるヒトBMP-2である。BMP-2は、114個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質の2量体であり、間葉系細胞表面の受容体に結合して軟骨、骨形成細胞に分

化させ新しい骨組織を誘導する作用を示す。Diboterminalfaは、長管骨開放骨折の補助療法および脊椎固定手術を適応として、欧州で2002年に承認されている。

Eptoterminalfaは、遺伝子組み換え技術によりCHO細胞で製造されるヒトBMP-7である。BMP-7は139個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質の2量体からなり、間葉系細胞の分化、骨形成を誘導する。Eptoterminalfaは、脛骨癒着不全で自家移植ができない患者の治療薬として、欧州で2001年に承認された。

STEM
83

「-tide」：ペプチド／糖ペプチド

「-tide」は、ペプチド／糖ペプチドに共通のステムである。ペプチド性医薬品とは、分子量10,000以下のポリペプチドからなる医薬品を指す。ステム「-tide」を持ち、わが国で承認されている医薬品を図4に示す。

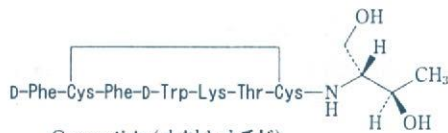
Carperitide(カルペリチド)は、 α 型ヒト心房性ナトリウム利尿ポリペプチドと同一のアミノ酸配列を持つ遺伝子組換え型ペプチド性医薬品である。 α 型ヒト心房性ナトリウム利尿ポリペプチドは、心臓から分泌されるホルモンの一種で、体液量および循環調節に関与している。受容体に結合し、膜結合型グアニル酸シクラーゼを活性

SLRRSSCFGG RMDRIGAQSG LGCNSFRY

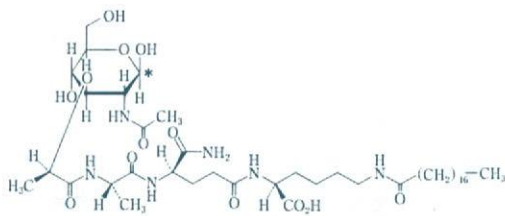
Carperitide(カルペリチド)

SVSEIQLMHN LGKHLNSMER VEWLKKLQD VHNF

Teriparatide(テリパラチド)



Octreotide(オクトレオチド)



及びC*位エビマー

Romurtide(ロムルチド)

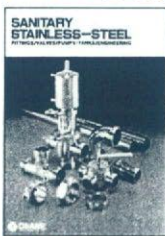
図4 ペプチド／糖ペプチドを示すステム「-tide」を持つ医薬品

オサメ工業のサニタリー製品の製造規格は国際的なレベルをクリアしています。

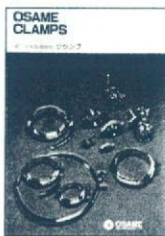
詳しくは、カタログまたは営業マンにて！

「清潔であること」「精密であること」「堅牢であること」など

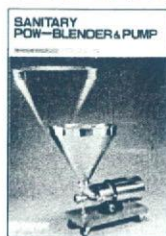
サニタリー装置・機器に要求される数々の条件を兼ね備えるためにオサメ工業では、技術・経験・設備・品質管理のすべてにおいて、国内規格だけでなく、欧米のさまざまな製造規格を念頭においた厳しいレベルで設計・製作を行なっています。御社の工場にも、オサメ工業のサニタリー装置・機器・プラントの導入をぜひご検討ください。



■総合カタログ



■クランプ



■パウブレンダー



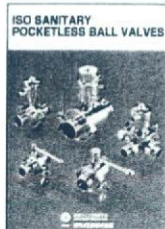
■サニタリーポンプ



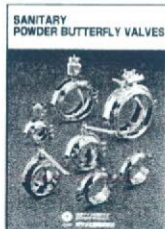
■分解型サニタリーバタフライバルブ



■ポケットレスケミカルボールバルブ



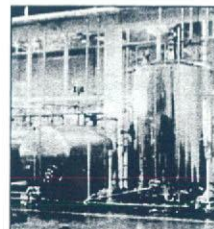
■ポケットレスサニタリーボールバルブ



■粉体用サニタリーバタフライバルブ



■医薬・バイオ向け超遠心分離機



■サニタリータンク
サニタリーエンジニアリング

カタログのご請求、
およびお問い合わせは…

TEL:072-884-2021(代)
FAX:072-883-1355

営業部までお申し付けください。



(財)大阪産業振興機構 投資対象認定企業
オサメ工業株式会社

URL <http://www.osamekogyo.com> E-mail: sales@osamekogyo.com

本社工場 〒571-0021 大阪府門真市舟町23-6 TEL072-884-2021(代) FAX072-883-1355
東京営業所 〒130-0026 東京都墨田区両国3-9-5 第2ペビル TEL03-5638-7981(代) FAX03-5638-7556
第二工場 〒571-0021 大阪府門真市舟町24-4 TEL072-881-2231(代) FAX072-881-2317

DM資料請求カードNo.203

化することにより細胞内のcGMPを増加させ、血管拡張作用および利尿作用を発揮する。日本では1995年に急性心不全治療薬として承認されている。

Teriparatide(テリパラチド)は、ヒト副甲状腺ホルモン(PTH)の1~34番目に相当するアミノ酸配列を持つ合成ペプチド性医薬品である。PTHは、84個のアミノ酸残基からなるホルモンで、腎臓や腸管でのカルシウム吸収を刺激しカルシウムの血中濃度を上昇させる。テリパラチドは、骨形成促進剤として欧米を含む多くの諸外国ですでに販売承認されているが、わが国では1992年に副甲状腺機能診断薬(Ellsworth-Howard試験)として承認され、現在、骨粗鬆症治療薬として開発中である。

Octreotide(オクトレオチド)は、合成ソマトスタチンアナログである。ソマトスタチンは、視床下部から分泌される14個のアミノ酸残基からなるペプチド性ホルモンで、下垂体に作用して成長ホルモンの放出を抑制する(本連載第9回のステム58「成長ホルモン類」(本誌2007年4月号)参照)。ソマトスタチンは、血中半減期が短いため臨床応用できなかったため、活性発現に関与するPhe-Trp-Lys-Thr以外を改変することにより、持続性を長くしたオクトレオチドが開発された。オクトレオチドは、2004年に消化管ホルモン産生腫瘍(VIP産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍)の改善、ならびに先端巨大症、下垂体性巨人症(外科的処理、他剤による治療で効果が不十分な場合または施行が困難な場合)の治療薬として承認された。

ソマトスタチンアナログは、ソマトスタチン受容体に結合する。放射性同位元素で標識されたソマトスタチンアナログを用いることにより、ソマトスタチン受容体を高発現する消化管ホルモン産生腫瘍の画像診断が可能となる。オクトレオチドをキレート剤であるDTPA(ジエチレントリアミン五酢酸)を介して¹¹¹Inジウム(¹¹¹In)で標識したIndium(¹¹¹In)Pentetreotide(ペンテトレオチド)は、1994年に米国で承認されている。日本では消化管ホルモン腫瘍の診断を目的とした希少疾病医薬品の指定を受けている。

Romurtide(ロムルチド)は、アラニン、イソグルタミンおよびリジンの基本骨格としたペプチド性医薬品で、

表3 ペプチド/糖ペプチドを示すステム「-tide」を持つINN収載品目

作用	INN収載品目
鎮痛	Leconotide, Ziconotide ¹
血管形成阻害	Cilengitide
アンジオテンシン変換酵素阻害	Teprotide
抗炎症	Icrocapide
抗不整脈	Rotigaptide
抗うつ	Nemifitide
抗糖尿病	Amlintide, Exenatide ¹ , Liraglutide, Pramlintide ¹ , Seglitide
止痢	Lagatide
抗血栓	Eptifibatide ¹
抗ウイルス	Enfuvirtide ¹ , Tifuvirtide
心房性ナトリウム利尿因子様	Anaritide, Neseritide ¹ , Ularitide
強心	Carperitide ²
診断	Betiatide, Bibapcitide, Ceruletide ¹ , Depreotide ¹ , Mertiatide ¹ , Pendetide ¹ , Technetium(^{99m} Tc)apcitide ¹ , Teriparatide ^{1, 2}
消化管出血/抗腫瘍	Edotreotide, Ilatreotide, Lanreotide, Octreotide ^{1, 2} , Pentetreotide ^{1, 3} , Vapreotide
消化管機能改善	Teduglutide
家畜用成長促進	Nosiheptide
腸運動性促進	Ociltide
ホルモン様作用	Semparatide
免疫作用	Almurtide, Delmitide, Disomotide, Edratide, Goralatide, Murabutide, Ovemotide, Pentigetide, Pimelaotide, Prezotide Copper Acetate, Rolipoltide, Romurtide ² , Tabilautide, Temurtide, Tiplimotide
成長ホルモン分泌阻害	Pasireotide
カリクレイン阻害	Ecaltantide
神経調節	Ebiratide
消化性潰瘍治療	Sulglucotide, Triletide
肺胞界面活性作用	Lusupultide, Sinapultide
鎮静作用	Emideltide
パーキンソン病治療	Doreptide, Pareptide
その他	Defibrotide(nucleotide)

¹米国承認, ²日本承認, ³JAN収載

放射線療法による白血球減少症に適応されるが、現在は販売中止である。

現在、「-tide」を持つJAN品目は、以上の5品目であるが、INN品目としては表3に示すようなさまざまな作用を示す品目がある。しかし、実用化されている医薬品はまだ多くない。

ステム「-tide」を持たないペプチド性医薬品も多く、本連載でもすでに大部分を取り上げている。わが国で承認されている主なペプチド性医薬品のステムと本連載で解説した号数(回数)およびステム番号を表4にまとめた。

以上、今回は、インスリン類、成長因子類、およびペプチド/糖ペプチドを示すステムとして「Insulin」、 「-ermin」、および「-tide」を紹介した。

表4 日本で承認されている主なペプチド性医薬品とシステム

システム	基原	主な日本承認医薬品	号	システム番号
som-	成長ホルモン類	ソマトレリン	9	58
-actide	副腎皮質刺激ホルモン様合成ペプチド	テトラコサクトド	9	62
-tocin	オキシトシン誘導体	オキシトシン	9	63
-pressin	バソプレシン誘導体	バソプレシン, デスモプレシン, フェリプレシン	9	64
-relin	黄体形成ホルモン放出ホルモン誘導体	ゴナドレリン, プセレリン, ゴセレリン, リュープロレリン, ナファレリン	9	65(1)
-morelin	成長ホルモン放出促進ペプチド類	グラルモレリン	9	65(2)
-tirelin	甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体	プロチレリン, タルチレリン	9	65(3)
-relin	その他の下垂体ホルモン放出促進ペプチド類	コルチコレリン	9	65(4)
-relix	ホルモン放出抑制ペプチド類	セトロレリクス	9	66
Insulin	インスリン類	インスリン, ヒトインスリン, インスリンリスプロ, インスリンアスパルト, インスリングラルギン	12	81
-sermin	インスリン様成長因子類	メカセルミン	12	82(4)
-tide	その他のペプチド/糖ペプチド	カルベリチド, テリバラチド, オクトレオチド, ロムルチド	12	83
システムなし		サケカルシトニン(合成), エルカトニン, グルタチオン, グルカゴン, セクレチン, アプロチニンなど		

2) 日経バイオ年鑑2007(2006)

参考文献

本稿作成に際してこれまでに紹介した文献に加えて、以下の参考文献を使用した。

1) グッドマン・ギルマン薬理書 第11版(2005)

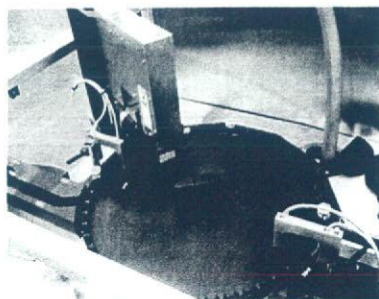
FDA推奨
LIGHTHOUSE社

非破壊式ヘッドスペース ＜酸素濃度、圧力/湿度＞測定装置

アンプル、バイアル等の製品開発・工程検査・品質管理に

IN-LINE 全数検査 VISTA

- 測定レンジ: 0~1atm
- 測定速度: MAX250本/分
- 容器サイズ: 1~100mL
- 容器種類: 透明(色付き可)



置くだけで簡単、正確なバッチ測定FMS

- FMS-760 : 酸素濃度 0~20%
- FMS-1400 : 真空圧 0~1atm, 湿度 1~100%



米国LIGHTHOUSE社 日本総代理店
ジャパンマシーナリー株式会社
JAPAN MACHINERY COMPANY

ハイテック営業部(JMCハイテックセンター)

〒144-0046 東京都大田区東六郷2-4-12 TEL (03) 3730-4891(代) FAX (03) 3730-3737

大阪支店 〒530-0002 大阪市北区曽根崎新地1-3-16(京富ビル)
TEL (06) 6342-1551 FAX (06) 6342-1555

広島支店 〒730-0017 広島県広島市中区鉄砲町8-18(広島日生みどりビル)
TEL (082) 221-8871 FAX (082) 228-8660

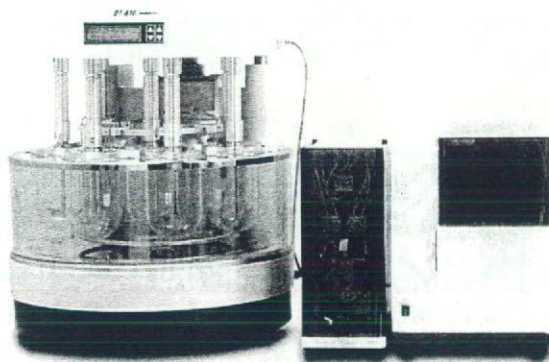
E-mail: jmachitec@japanmachinery.com
http://www.japanmachinery.com

DM資料請求カードNo.27

JASCO Corporation

Windowsによるシステム制御がもたらす 8連溶出試験器の新たなスタイル

DT-810システムは、JP、USPおよびEPの試験法に対応した溶出試験システムです。温度安定性の高い円形バス、ベッセルとシャフトの中心軸を一致させる独自のセンタリング機構、充実したモニタリング機能、ベッセル精度の向上により、信頼性の高い試験を行うことができます。システム制御およびモニタリング表示は、CFR対応の専用プログラム*を用いてPCから行うため、操作が簡便で分かりやすく、システムの状態や作業状況を確認しながら試験を進めることができます。試験方法や用途に応じて、3種類のシステムがあります。



DT-810 フラクションフローシステム

DT-810 Dissolution Tester

DT-810 溶出試験器

DT-810 フラクションフローシステム

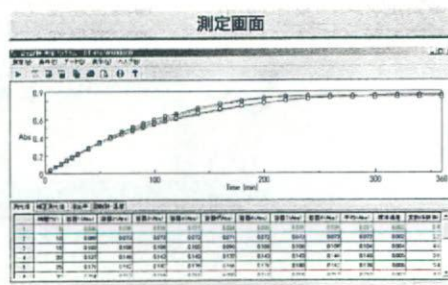
リキッドハンドリングユニット(フラクションコレクタ)により採取した試験液の一部を分光光度計で測定するシステムです。分光光度計測定後も試験液が残りますので、試験液に対して複数の評価・測定を行いたい場合に有効です。補充溶媒と流路洗浄液を特定のベッセルまたは外部から導入する機能を標準で備えています。

DT-810 フローシステム

8連フローセルにより、8ベッセル中の試験液について分光光度計による測定が行えます。フローシステムは2種類のリキッドハンドリングユニット(ベリスタポンプ)からお選び頂けます。試験液の循環測定用の流路のみシンプルなタイプと、標準試料や流路洗浄液を外部から導入できるタイプがあります。

DT-810 フラクションシステム

各ベッセルで最大20mlの試験液を12回まで採取することができます。補充溶媒と流路洗浄液を特定のベッセルまたは外部から導入する機能を標準で備えています。



DT-810システムでは各ユニットの制御を専用プログラムから行います。各種モニタリング表示もPCを主体で行いますので、システムの状態や作業の進捗状況を確認しながら試験を進めることができます。

* CFR対応および非対応のプログラムをご用意しています。

●記載されている製品の名称は予告なく変更することがあります。

JASCO 日本分光株式会社

光と技術で未来を見つめる

日本分光

JASCO 日本分光株式会社

〒192-8537 東京都八王子市石川町2967-5
PHONE 0426 (46) 4111 (代表)
FAX 0426 (46) 4120 <http://www.jasco.co.jp/>

北海道 S C 011 (741) 5265
北日本 S C 03 (3294) 0345
筑波 S C 029 (857) 5721
東京 S C 03 (3294) 0341
西東京 S C 0426 (46) 7001

神奈川 S C 045 (986) 1711
名古屋 S C 052 (452) 2671
大阪 S C 06 (6312) 9173
広島 S C 082 (236) 4011
九州 S C 092 (586) 1931



ISO 14001 ISO 9001
JSAE 024 JQA-0777



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15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

第14回(本誌2007年9月号)では、抗悪性腫瘍作用を有する医薬品を示すステムとして、

「-citabine」：ヌクレオシド系抗ウイルス薬・抗悪性腫瘍薬(シタラビン・アザシチジン誘導体)

「-mestane」：アロマトーゼ阻害薬

「-rozole」：イミダゾール／トリアゾール系アロマトーゼ阻害薬

「-bulin」：有糸分裂阻害作用を有するチューブリン結合性抗悪性腫瘍薬

「-platin」：白金錯体系抗悪性腫瘍薬

「-quidar」：キノリン誘導体系多剤耐性阻害薬

「-racil」：ウラシル系抗悪性腫瘍薬

を紹介した。

今回は、生物薬品の第5回目として、血液凝固因子および抗凝固作用を持つ生物薬品のステムを紹介する。

血液凝固は、血液凝固因子と呼ばれる血漿中の一群の分子が関与して起こる止血反応であり、1つの凝固因子の活性化により一連の凝固因子が次々と活性化される血

液凝固カスケードにより引き起こされる(図1)。血液凝固カスケードには、外因系凝固と内因系凝固の2種類がある。外因系凝固は、組織の損傷により血漿中の活性化第Ⅶ因子(第Ⅶa因子)が血管外の組織因子と結合することにより開始する。内因系凝固は、露出した血管内皮のコラーゲンやガラスなどの異物面(陰性荷電表面)に血漿中の第Ⅻ因子が接触して活性化することで開始する。外因系凝固、内因系凝固とも、第Ⅸ因子、第Ⅹ因子の活性化以降の経路は共通である。最終的に生成したトロンビンがフィブリノーゲンを限定分解してフィブリンを形成し、さらにトロンビンにより活性化された第Ⅻ因子がフィブリン間を架橋して血液凝固は完了する。

一方、生体内には血液凝固反応の過剰な進行を防ぐため、凝固反応の制御因子が存在する。血液中の凝固阻止因子には、アンチトロンビンⅢやプロテインCなどが、血管内皮表面の凝固阻止因子には、トロンボモジュリンや組織因子経路インヒビターなどがある。

これらの血液凝固因子や凝固阻止因子の一部は医薬品として用いられており、従来はヒトの血漿から分画・精製した血漿分画製剤が使用されてきた。しかし、血漿分画製剤によるウイルス等の感染性因子伝播の危険性を避

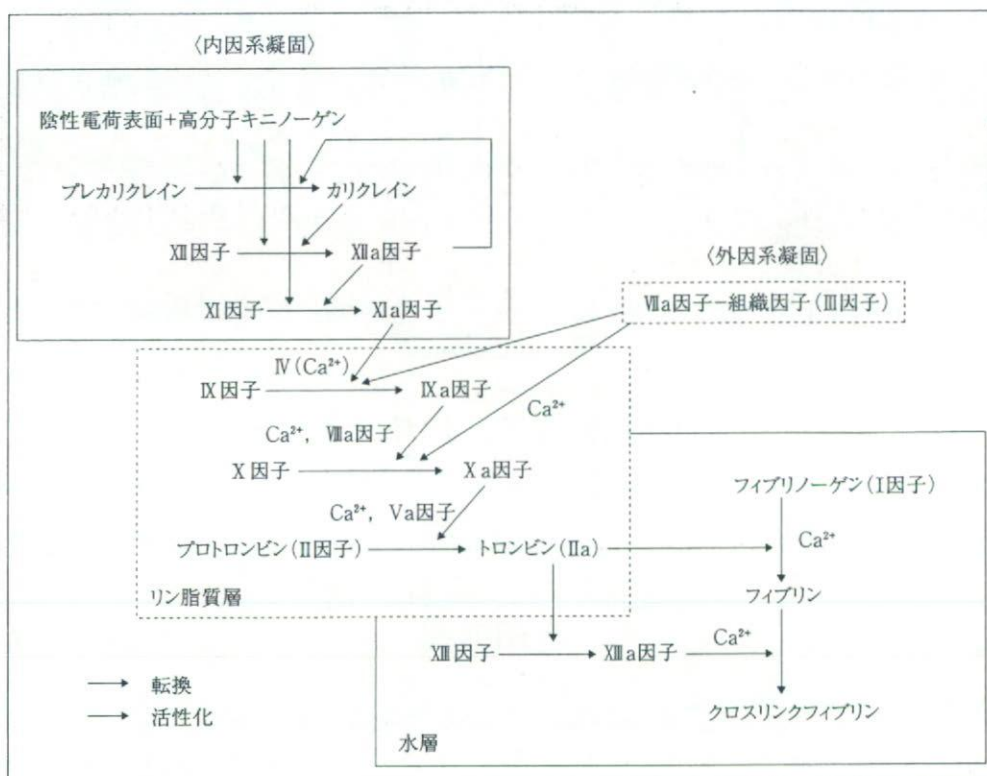


図1 血液凝固カスケード

けるために、これらに対応する遺伝子組換え医薬品が開発されてきている。なお、天然の血液製剤については、生物学的製剤基準による名称が使用されている。今回は、血液凝固因子、および、凝固阻止因子や抗凝固作用を持つ生物薬品のうち、ステムやINNが定義されている医薬品を中心に紹介する。

ステム
84

「-cog」：血液凝固因子類

「-cog」は、遺伝子組換え技術により製造される血液凝固因子類(blood coagulation factors)に共通のステムである。INNでは現在までに、第VII因子、第VIII因子、第IX因子に対応するサブステムとしてそれぞれ「-eptacog」、 「-octocog」、 「-nonacog」が決められている。アミノ酸配列が天然型と異なる場合は、接頭語を付けて表す。また、糖タンパク質の場合には、Alfa, Beta等を付けて区別する。さらに、活性型の血液凝固因子が医薬品である場合は、一般名の後に括弧書きで(Activated)(活性型)と表す、というINNのルールが定められている。

(1)「-eptacog」：血液凝固第VII因子

「-eptacog」は、遺伝子組換え技術により製造される血液凝固第VII因子を表すステムである。

第VII因子は、Ca²⁺との結合性を有するビタミンK依存性セリンプロテアーゼ前駆体であり、406個のアミノ酸残基からなる分子量約50,000の一本鎖糖タンパク質として肝臓で産生される。N末端から順に、γ-カルボキシグルタミン酸(Gla)に富むGlaドメイン、EGF様ドメイン、セリンプロテアーゼドメインからなる。第VII因子は、第IXa因子、第Xa因子、トロンビン、第XIIIa因子などにより活性化され、Arg152とIle153の間が切断されて、GlaドメインおよびEGF様ドメインからなるL鎖とセリンプロテアーゼドメインからなるH鎖がジスルフィド結合で結ばれた2本鎖型の第VIIa因子(図2)に転換される。第VIIa因子は、外因系凝固経路における重要な凝固因子であり、局所の損傷部位で、Ca²⁺存在下、組織因子と複合体を形成し、第IX因子および第X因子を活性化する(図1)。

ステム「-eptacog」を持つ医薬品として、日本ではEptacog Alfa(Activated)(エプタコグアルファ(活性型))が承認されている。エプタコグアルファ(活性型)は、

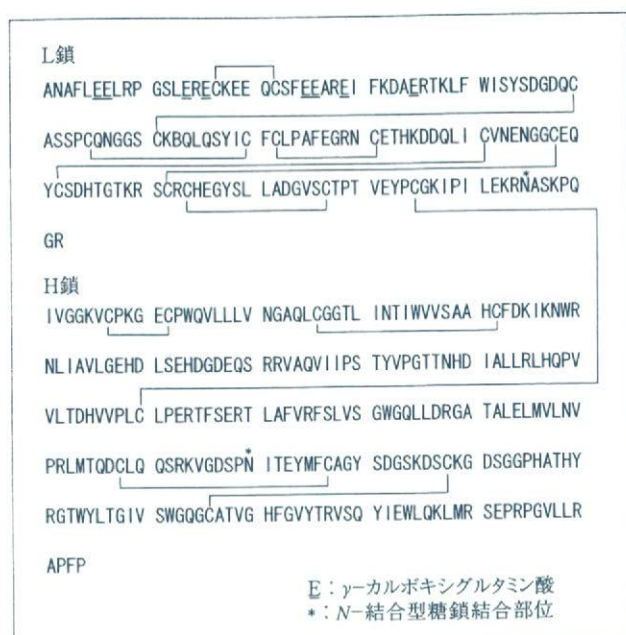


図2 血液凝固第Ⅶa因子の構造

ヒト第Ⅶ因子の遺伝子を導入したベビーハムスター腎臓(BHK)細胞で製造した第Ⅶa因子である。血友病患者では、急性出血時の止血管理に第Ⅶ因子または第Ⅸ因子製剤による補充療法が用いられる。しかし、反復投与により第Ⅶ因子または第Ⅸ因子に対する抗体(インヒビター)ができてしまうと補充療法は無効となり止血管理が困難となる。第Ⅶa因子は、血液循環中では不活性だが、損傷部位で局所的に組織因子と複合体を形成し、直接第Ⅹ因子を第Ⅹa因子に活性化する。したがって、第Ⅶa因子は、第Ⅶ因子や第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する血友病患者でも局所での止血が可能である。エプタコグ アルファは、インヒビターを保有する先天性血友病および後天性血友病患者の出血抑制を適応として2000年に承認されている。また、脳内出血への適応拡大について現在臨床試験中である。

(2)「-octocog」：血液凝固第Ⅷ因子

遺伝子組換え技術により製造される血液凝固第Ⅷ因子を表すシステムは、「-octocog」である。

第Ⅷ因子は、2,332個のアミノ酸残基からなる分子量約330kDaの糖タンパク質であり、一次構造上の相同性からN末端より順に、A1(1~328)、A2(380~711)、B(740~1648)、A3(1649~2019)、C1(2020~2172)、C2(2173~2332)というドメイン構造をとる。トロンビンにより活性化され、Bドメインがはずれて第Ⅶa因子とな

る。第Ⅶa因子は第Ⅸa因子の補酵素であり、第Ⅸa因子、リン脂質、Ca²⁺と複合体を形成し、第Ⅹ因子の活性化を促進することで血液凝固に関与している(図1)。血友病A患者は、X染色体上にある第Ⅷ因子の遺伝子異常により、生涯にわたる出血傾向を示す先天性第Ⅷ因子欠損症である。

なお、天然の血漿分画製剤では、「乾燥人血液凝固第Ⅷ因子」が、第Ⅷ因子欠乏患者の出血傾向抑制を適応として承認されている。

システム「-octocog」を持つ医薬品として、日本ではOctocog Alfa(オクトコグ アルファ)、Rurioctocog Alfa(ルリオクトコグ アルファ)の2品目が承認されている。

オクトコグ アルファは、ヒトT細胞ハイブリドーマのmRNAに由来するヒト第Ⅷ因子cDNAを導入したBHK細胞で産生される2,332個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質(分子量:300,000~350,000)である。一方、ルリオクトコグ アルファは、ヒト肝細胞のmRNAに由来するヒト第Ⅷ因子cDNAを導入したチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞で産生される2,332個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質(分子量:300,000~350,000)であり、オクトコグ アルファとは遺伝子多型によりアミノ酸残基1カ所(1,241番目)が異なる。オクトコグ アルファは1993年、ルリオクトコグ アルファは1996年に、いずれも血友病A患者の出血傾向の抑制を適応として承認されている。

その他、INNにはMoroctocog Alfa, Beroctocog Alfaが収載されている。Moroctocog Alfaは、CHO細胞で製造したBドメイン欠損型遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤で、第Ⅷ因子の1~1,648番目のアミノ酸残基のうち743~1,636番目が欠損した90kDaのペプチドと1,649~2,332番目からなる80kDaのペプチドのヘテロ2量体からなる糖タンパク質である。血友病A患者の出血の治療、予防薬として欧州で1999年に承認されているが、日本では未承認である。Beroctocog Alfaも、Bドメイン欠損型遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤で、第Ⅷ因子のアミノ酸残基のうち1~740番目のペプチドと1,649~2,332番目のペプチドのヘテロ2量体である。Beroctocog Alfaは、最近INNに収載された品目で、海外でも未承認である。

(3)「-nonacog」：血液凝固第Ⅸ因子

「-nonacog」は、遺伝子組換え技術により製造される血液凝固第Ⅸ因子を表すシステムである。

第Ⅸ因子は、ビタミンK依存性のセリンプロテアーゼ

薬の名前

ステムを知れば薬がわかる

第15回

前駆体であり、415個のアミノ酸残基からなる分子量約55kDaの一本鎖の糖タンパク質として肝臓で産生される。N末端から順に、Glaドメイン、EGF様ドメイン、活性化ペプチド、セリンプロテアーゼドメインからなる。第IX因子は、VIIa因子、組織因子、リン脂質、 Ca^{2+} の複合体(外因系凝固)または Ca^{2+} 存在下、XIa因子(内因系凝固)により開裂して、分子量約11kDaの活性化ペプチドが遊離し、27kDaのH鎖と17kDaのL鎖がジスルフィド結合で結ばれた2本鎖型の第IXa因子が生成される。第IXa因子は、第VIIIa因子、リン脂質、 Ca^{2+} と複合体を形成し、X因子を活性化することで血液凝固に関与する(図1)。血友病Bは、X染色体上にある第IX因子の遺伝子異常により生涯にわたる出血傾向を示す先天性第IX因子欠損症である。

ステム「-nonacog」を持つJAN品目にはNonacog Alfa(ノナコグ アルファ)がある。ノナコグ アルファは、遺伝子組換え技術によりCHO細胞で産生されるヒト第IX因子である。血友病B患者の止血管理を適応として欧州で1997年に承認されているが、日本では未承認である。

なお、対応する天然の血漿分画製剤として、「乾燥濃縮人血液凝固第IX因子」および「乾燥濃縮人血液凝固第IX因子複合体」が、第IX因子欠乏患者の出血傾向抑制を適応として承認されている。

(4) その他

血液凝固因子のうち、トロンビンは、Thrombin(トロンビン)としてJANおよび局方に収載されているが、INNではない。局方のトロンビンは、ヒトまたはウシの血液から精製したプロトロンビンに、 Ca^{2+} 存在下、トロンボプラスチンを作用させて製造し、滅菌、凍結乾燥したものである。トロンビンはフィブリノーゲンからフィブリンへの分解作用と第XIII因子の活性化作用を有し、両者により安定化したフィブリンを形成する(図1)。トロンビンは、通常の結紮によって止血困難な小血管、毛細血管および実質臓器からの出血(例えば外傷に伴う出血、手術中の出血、骨性出血、膀胱出血、抜歯後の出血、鼻出血および上部消化管からの出血など)、および上部消化管出血を適応として承認されている。

ステム
85

「-cogin」:血液凝固カスケード 阻止因子類

「-cogin」は、血液凝固カスケード阻止因子類(blood coagulation cascade inhibitors)に共通のステムである。INNには、「-cogin」をステムに持つものとして、Drotrecogin Alfa(Activated)、Tifacogin、Taneptacogin Alfaが収載されているが、JANには未収載である。

Drotrecogin Alfa(Activated)は、遺伝子組換えによりヒト培養細胞株で製造したヒト活性化プロテインCである。ヒトプロテインCは、凝固阻止因子の1つで、分子量約62,000の1本鎖糖タンパク質として肝臓で合成された後、トロンビン-トロンボモジュリン複合体により切断され、ジスルフィド結合で結ばれた2本鎖型の活性化プロテインCが生成される。活性化プロテインCは、セリンプロテアーゼで、第Va因子と第VIIIa因子を特異的に分解・不活化して血液凝固カスケードを阻害するほか、線溶系の促進作用もある。Drotrecogin Alfa(Activated)は、死亡リスクの高い重度敗血症(急性臓器不全を伴う敗血症)の治療薬として、米国で2001年、欧州で2002年に承認されているが、日本では未承認である。

なお、対応する天然の血漿分画製剤として、「乾燥濃縮人活性化プロテインC」が、先天性プロテインC欠乏症に起因する深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症、電撃性紫斑病を適応として承認されている。

Tifacoginは、遺伝子組換えで製造した組織因子経路インヒビター(TFPI)のアナログである。TFPIは内皮細胞が生産する276個のアミノ酸残基からなる分子量約38,000の1本鎖の糖タンパク質で、第VIIa因子-組織因子複合体および第Xa因子と結合し、外因系血液凝固反応の開始を阻止する。Tifacoginは、TFPIのN末端にAlaが1残基付加しており、糖鎖の結合はない。現在、重症の市中肺炎を対象として米国でフェーズⅢ臨床試験中である。

Taneptacogin Alfaは、臨床開発されていない。

ステム
86

「Thrombomodulin」: トロンボモジュリン類

トロンボモジュリン(thrombomodulin)類には、ステム「Thrombomodulin」が用いられている。ヒトトロンボモジュリンは、血管内皮細胞の膜表面に発現される557個のアミノ酸残基からなる分子量約105,000の膜貫通

APAEPQPGGS QCVHDCFAL YPGPATFLNA SQICDGLRGH LMTVRSSVAA
 DVISLLNGD GGVGRRRLWI GLQLPPGCGD PKRLGPLRGF QWVTGDNNTS
 YSRWARLDLN GAPLCGPLCV AVSAAEATVP SEPIWEEQQC EVKADGFLCE
 FHFPATCRPL AVEPGAAAAA VSITYGTPFA ARGADFOALP VGSSAAVAPL
 GLQLMCTAPP GAVQGHWARE APGAWDCSVE NGGCEHACNA IPGAPRCQCP
 AGAALQADGR SCTASATQSC NDLCEHFCVP NPDQPGSYSC MCETGYRLAA
 DQHRCEDVDD CILEPSPCPQ RCVNTQGGFE CHCYPNYDLV DGECEVPDVP
 CFRANCEYQC QPLNQTSYLC VCAEGFAPIP HEPHRCQMFQ NQTACPADCD
 PNTQASCECP EGYILDGFI CTDIDECENG GFCSGVCHNL PGTFCICGP
 DSALVRHIGT DCDSGKVDGG DSGSGEPPPS PTPGSTLTTP AVGLVHSG

*:糖鎖結合部位

図3 Thrombomodulin Alfa(トロンボモデュリン アルファ)
(日本未承認)の構造

型の糖タンパク質である。トロンボモジュリンは、トロンビンが関与する血液凝固反応系の調節因子で、トロンビンと結合し、トロンビンによるフィブリン形成、血小板活性化、第V因子や第VIII因子の活性化などを直接阻害

する。また、トロンビン-トロンボモジュリン複合体は、プロテインCの活性化作用があり、活性化プロテインCを介して凝固反応を阻害する(ステム95参照)。さらに、トロンボモジュリンには、アンチトロンビンⅢ(ステム97参照)のトロンビン阻害作用を促進する働きもある。

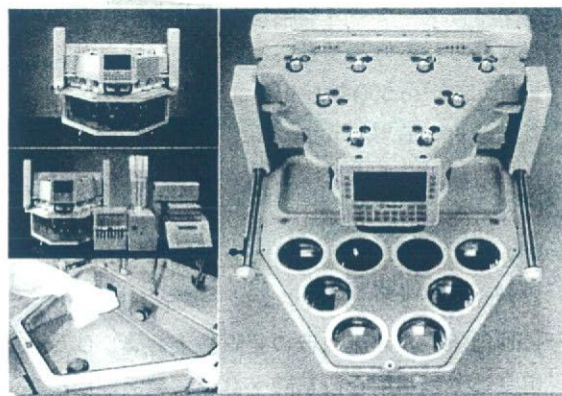
「Thrombomodulin」をステムに持つ品目として、JANにはThrombomodulin Alfa(トロンボモデュリン アルファ)が収載されている。トロンボモデュリン アルファは、ヒトトロンボモジュリンの活性部位を含む細胞外ドメインに相当する1~498番目のアミノ酸残基をコードするcDNAの発現により、CHO細胞で産生される分子量約64,000の可溶性糖タンパク質である(図3)。現在、トロンボモデュリン アルファは、造血器悪性腫瘍・感染症を基礎疾患とする汎発性血管内血液凝固症(DIC)の治療薬として承認申請中である。

ステム
97

「Antithrombin」: アンチトロンビン類

「Antithrombin」は、アンチトロンビンⅢ類(antithrombin Ⅲ)に共通のステムである。アンチトロンビンⅢは、トロンビンや第Xa因子などの凝固因子に結

究極の溶出試験グローバルスタンダード VK7025 溶出試験器は世界標準の溶出試験器です



USP キャリブレーターでお困りではありませんか?
溶出試験器間誤差の問題はありませんか?

- VK7025 の特長
- ① フルオープンアクセス
- ② 調整不要のトゥルーセンターベッセル
- ③ 最短ロッドで極小のバドル偏心
- ④ メンテナンス性抜群

バリアン社の溶出試験器なら
問題解決できます

信頼をお届けする

UNIFLEX® 株式会社 ユニフレックス

ホームページ: <http://www.uniflex.co.jp>

東京営業部 〒277-0861 千葉県柏市高田 537-1

TEL.04-7147-3751 FAX.04-7144-8242

大阪営業所 〒533-0033 大阪市東淀川区東中島 1-17-18 新大阪ビル東館 2F

TEL.06-6323-8344 FAX.06-6323-8257

本社 〒113-0033 東京都文京区本郷 3-26-4 ドルミ本郷 7F

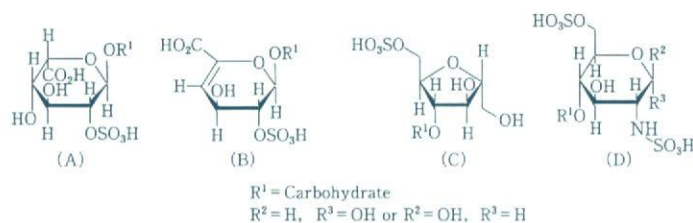
TEL.03-3816-1004 FAX.03-3816-1392

DM資料請求カードNo.110

表1 ステム「-parin」を持つ低分子量ヘパリン医薬品

INN	分解方法	分子量分布または平均分子量	硫酸基／2糖	主成分の構造*	
				非還元末端	還元末端
Dalteparin Sodium	亜硝酸	5,600~6,400 (6,000)	2.0~2.5	A	C
Minolteparin Sodium	亜硝酸	90%は1,000~8,000 (1,700~3,300)	2.1	A	C
Nadroparin Calcium	亜硝酸	3,600~5,000 (4,300)	2.1	A	C
Reviparin Sodium	亜硝酸	3,150~5,150 (4,150)	2.1	A	C
Certoparin Sodium	亜硝酸イソアミル	70%は10,000以下 (5,000~7,000)	2~2.5	A	C
Livaraparin Calcium	亜硝酸	75%は8,000以下 (3,000~5,000)	2	A	6-O-sulfo-structure
Parnaparin Sodium	過酸化水素／第二銅塩	4,500~6,500	2.0~2.6	A	D
Tinzaparin Sodium	<i>Flavobacterium heparinum</i> 由来ヘパリンナーゼ	5,500~7,500 (6,500)	1.8~2.5	B	D
Enoxaparin Sodium	ベンジルエステル誘導体をアルカリ分解	3,500~5,500 (4,500)	約2	B	記載なし
Bemiparin Sodium	4級アンモニウム塩によるアルカリ分解	3,000~4,200 (3,600)	約2	2-O-sulfo-4-ene-pyranosuronic acid	D
Deligoparin Sodium	金属イオン／過酸化水素	2,250~3,850 (3,200)	2.5	記載なし	記載なし
Ardeparin Sodium	過酸化物／加熱	98%は2,000~15,000 (5,500~6,500)	2.7	異常な糖を含まない	

*主成分の構造



(レビパリンナトリウム), 欧米で販売されている Tinzaparin Sodium (EP収載), および欧州で販売されている Nadroparin Sodium (EP収載) などがある。

STEM
99

「-irudin」: ヒルジン誘導体

「-irudin」は、ヒルジン(hirudin)誘導体に共通するステムである。ヒルジンは、医用ヒルの唾液腺から分泌される65個のアミノ酸残基からなるポリペプチドで、63番目のTyrが硫酸化されている。酸性アミノ酸残基が多いC末端側でトロンビンと結合し、トロンビンの活性を阻害する。「-irudin」を持つ医薬品として4品目がINNに収載されている(図5)。Bivalirudin, DesirudinおよびLepirudinの3品目は米国および欧州で承認されているが、日本では未承認である。

Bivalirudinは、20個のアミノ酸残基からなる合成ヒル

ジン誘導体であり、9~20番目のアミノ酸の配列はヒルジンの52~63番目の配列に一致する。トロンビンに特異的かつ可逆的に結合し、トロンビン活性を阻害する。冠動脈形成手術を実施する不安定狭心症患者に適用されている。Desirudinは、酵母から産生される遺伝子組換え型ヒルジン誘導体であり、天然のヒルジンと異なり、Tyr63が硫酸化されていない。静脈血栓塞栓症の予防薬として認められている。Lepirudinは、遺伝子組換え技術によって酵母から産生されるヒルジン誘導体であり、1番目と2番目のアミノ酸が置換され、Tyr63が硫酸化されていない。ヘパリン誘導による血小板減少症および血栓塞栓性合併症の患者に適用されている。Pegmusirudinは、ヒルジン改変体のLys27およびLys32にポリエチレングリコールが結合したPEG化改変ポリペプチドである。

薬の名前

ステムを知れば薬がわかる

第15回

FPRPGGGNG DFEEIPEEYL

Bivalirudin (日本未承認)

VVYTDCTESG QNLCLCEGSN VCGGNGK²⁷CIL GSDGEKNQCV TGEETPKPQS
HNDGDFEEIP EEYLQ

Desirudin (日本未承認)

LTYTDC²⁷TESG QNLCLCEGSN VCGGNGK²⁷CIL GSDGEKNQCV TGEETPKPQS
HNDGDFEEIP EEYLQ

Lepirudin (日本未承認)

VVYTDCTESG QNLCLCEGSN VCGGNGK²⁷CIL GSK³²GERNOCV TGEETPRPQS
HNDGDFEEIP EEYLQ

K27, K32 : Pegylation

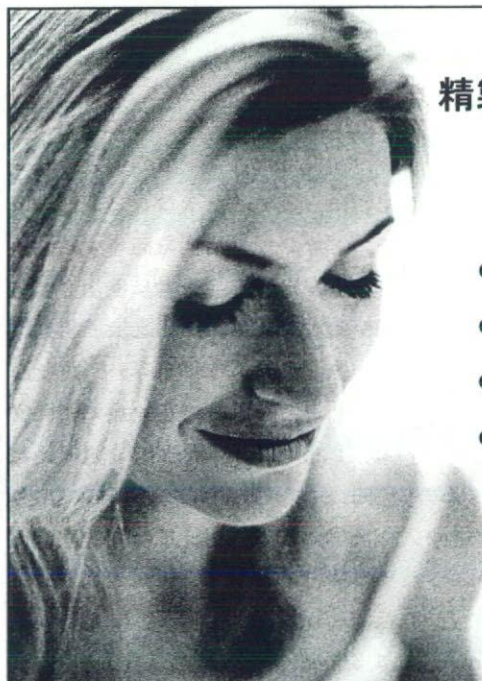
Pegmusirudin (未承認)

以上、今回は、血液凝固因子類および抗凝固作用を持つ生物薬品のステムとして「-cog」、「-cogin」、「thrombomodulin」、「antithrombin」、「-parin」、「-irudin」を紹介した。

参考文献

本稿作成に際してこれまでに紹介した参考文献を使用した。

図5 ヒルジン類を示すステム「-irudin」を持つ医薬品



精製グレードのポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 NIKKOL HCO シリーズ

- 安全性、安定性の高い可溶化剤です
- 長期間、おりの発生がありません
- 製剤の味にほとんど影響を及ぼしません
- 内服液剤、口腔医薬品、点眼剤などに最適です

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40 (NIKKOL HCO-40 (医薬用))

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 50 (NIKKOL HCO-50 (医薬用))

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 (NIKKOL HCO-60 (医薬用))

日光ケミカルズ株式会社

www.nikkol.co.jp

お問合せ先 営業部: TEL 03-3662-7055 FAX 03-3664-8679

東京都中央区日本橋馬喰町1-4-8

大阪支店: TEL 06-6262-0371 FAX 06-6262-9700

大阪府大阪市中央区安土町1-6-14

DM資料請求カードNo.264

遺伝子治療薬開発の現状と品質・ 安全性確保に関する国際的動向

内田 恵理子 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 第一室長

〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 Tel: 03-3700-1141 Fax: 03-3700-9217
E-mail: uchida@nihs.go.jp

1 はじめに

遺伝子治療とは、疾病の治療を目的として遺伝子または遺伝子を導入した細胞を人の体内に投与する治療法である。1990年にアデノシンデアミナーゼ欠損重症複合免疫不全症(ADA-SCID)に対して開始されて以降、効果的な治療法が少ないがんをはじめ、各種遺伝性疾患、心血管疾患、神経変性疾患等に対して画期的な治療法となる可能性を秘めた先端医療と期待され、世界中で多種多様な臨床プロトコルが実施されている。これまでに世界では1300以上のプロトコルが実施されており、欧米での承認例はまだないものの、中国では2003年に世界で初めての遺伝子治療薬が承認されている。

遺伝子治療薬として臨床プロトコルで使用されるベクターは、アデノウイルスやレトロウイルス、アデノ随伴ウイルスなどに由来するウイルスベクターが約7割を占め、高い感染性や染色体への遺伝子組み込み能など、ウイルスの特性を利用したものが多く。ウイルスベクター開発の進歩により、遺伝子治療による有望な結果も得られ始めているが、一方で、ウイルスベクターによる予想外の重篤な副作用の発現も明らかになり、遺伝子治療薬の実用化には品質・安全性確保において克服すべき課題も多い。

遺伝子治療薬の品質・安全性確保に関しては各国にガイドラインがある^{1,2)}。またICHでも2002年以降、遺伝子治療専門家会議において遺伝子治療薬の規制に影響を及ぼす可能性のある最新の問題が議論されており、ガイドラインのように各規制当局への拘束力はないものの、現時点の科学的な見解をICHとしてまとめた「ICH見解」(ICH consideration)も出されている。本稿では、

遺伝子治療薬としてのウイルスベクターの最近の話題を中心に、ICH 遺伝子治療専門家会議の議論や欧米の最近のガイドライン等も含めて、遺伝子治療薬開発の現状と品質・安全性確保の国際的動向を概説する。

2 日本の遺伝子治療の現状と関連する指針等

日本の遺伝子治療は、薬事法に定める治験または臨床研究として実施されている。「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」(平成7年11月15日厚生省薬務局長通知薬発第1062号、平成14年改正、平成16年一部改正)は遺伝子治療薬の品質、安全性等の確保に必要な基本的事項を定めたもので、治験として実施する場合には、本指針に基づき治験前に確認申請を行う義務がある。「遺伝子治療臨床研究に関する指針」(平成14年3月27日文科科学省・厚生労働省告示第1号、平成16年12月28日全部改正)は遺伝子治療臨床研究が医療上の有用性及び倫理性を確保し、適正に実施されるために遵守すべき事項を定めたもので、治験以外の臨床研究を実施する場合には本指針に基づく大臣承認が必要となる。なお、治験でも臨床研究でも、遺伝子組換えウイルスベクターを臨床使用する場合には、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(カルタヘナ法)」で定められた「遺伝子組換え生物等」の「第一種使用等(環境中への拡散を防止しないで行う使用等)」に該当するため、第一種使用規程の大臣承認も必要とされる。

日本では、これまでに20以上の遺伝子治療プロトコルが承認され、130名以上に実施されているが、その多くは臨床研究である。最近の話題としては、国産の

遺伝子治療薬である HGF 遺伝子発現プラスミドを用いた閉塞性動脈硬化症に対する血管新生遺伝子治療の治験が今年 7 月に第三相試験を終了し、遺伝子治療薬に関する本邦初の承認申請が来春にも予定されていることが挙げられる。また、自殺遺伝子 HSV-TK 発現レトロウイルスベクターを用いた再発白血病の遺伝子治療は、今年 9 月に治験前の確認申請が承認された。一方、臨床研究では、国産の FGF-2 発現センダイウイルスベクターを用いた閉塞性動脈硬化症の遺伝子治療が昨年、国内初のアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いたパーキンソン病の遺伝子治療も今年から開始されるなど、遺伝子治療の実用化への動きは活発化している。

3 ウイルスベクター開発の現状と課題

3.1 レトロウイルスベクター

レトロウイルスベクターは、主にガンマレトロウイルスであるマウス白血病ウイルスに由来するベクターを指す。宿主染色体に遺伝子を組み込むことが可能であり、持続的な遺伝子発現が必要となる遺伝子治療に適している。しかし、非分裂細胞には遺伝子導入できず、導入効率も低いため、主に *ex vivo* での血液細胞への遺伝子導入に用いられる。

1999 年にフランスで開始されたレトロウイルスベクターによる X 連鎖重症複合免疫不全症 (X-SCID) に対する造血幹細胞遺伝子治療では、10 例中 9 例で著明な効果が得られ、遺伝子治療で初の成功例と報告された。その後、レトロウイルスベクターを用いた造血幹細胞遺伝子治療は、X-SCID と同様の先天性免疫不全症である ADA-SCID や慢性肉芽腫症 (X-CGD) に対しても良好な結果が報告されており、このような先天性免疫不全症に対するレトロウイルスベクターによる造血幹細胞遺伝子治療は確立された治療法と考えられるようになった。

しかし、X-SCID 遺伝子治療では、治療から数年後に、遺伝子の染色体への挿入変異により癌原遺伝子が活性化したことが原因となる重篤な副作用の発症が判明した。2007 年現在までに、治療効果が得られた 9 名中 4 名という高頻度で T 細胞白血病様症状が発症し、うち 1 名

は白血病で死亡した。X-SCID 遺伝子治療による副作用発現の原因には疾患・プロトコル特有の問題もあると考えられるが、レトロウイルスベクターによる挿入変異のリスクは予想以上に高頻度である可能性がある。先天性免疫不全症に対する遺伝子治療の臨床的有用性は明らかであるが、今後の遺伝子治療の安全性確保には、リスク・ベネフィットを十分に考慮すると共に、安全性を高めた改良型ベクターの開発や、細胞あたりの遺伝子導入数の低減、患者に戻す遺伝子導入細胞数の低減などの安全な投与法の検討、さらに臨床での副作用発現を未然に防ぐため、遺伝子導入細胞のクローナリティーをより高感度で監視することが重要である。

レトロウイルスベクターに関しては、以前より、増殖性レトロウイルス (RCR) のベクターへの混入が発がんリスクを高めるとして問題視され、FDA は RCR 感染の監視に特化したガイダンス³⁾を 2000 年 10 月に発出して安全性確保を図ってきた (2006 年 11 月改正)。その後、X-SCID による副作用発現の問題を受け、FDA は 2006 年 11 月、被験者の長期フォローアップに関するガイダンス⁴⁾を発出し、遺伝子治療薬による遅発性有害事象のリスク評価の方法と被験者の長期フォローアップ観察のあり方を提示した。ガイダンスでは、長期フォローアップが必要な遺伝子治療臨床研究について、①遺伝子治療後 15 年間の被験者のフォローアップの実施、最初の 5 年間は最低年に一度の健康診断・検査、6 年目以降は調査票によるフォローアップを計画すること、②フォローアップでは、新たな臨床症状の発症の有無のほか、ベクター配列の持続性試験をベクターが検出されなくなるまで継続すること、また、レトロウイルスベクターのような染色体組み込み型ベクターによる造血幹細胞遺伝子治療ではクローナリティーの評価の実施が求められている。レトロウイルスベクターの安全性確保にはこれらのガイダンスも参考にすることが望ましい。

3.2 アデノウイルスベクター

アデノウイルスベクターは、主にヒトアデノウイルス 5 型に由来するベクターを指す。他のベクターと比べて遺伝子導入効率が高く、非分裂細胞への遺伝子導入が可

能という特徴を持つ。染色体に組み込まれることはほとんど無く、遺伝子発現は一過性で、長期的な遺伝子発現が必要な遺伝子治療には向かない。世界の遺伝子治療臨床プロトコルの約 1/4 でアデノウイルスベクターが使用されており、in vivo での癌の遺伝子治療に繁用されている。

1999 年には米国で実施された先天性代謝疾患の遺伝子治療でアデノウイルスベクター投与による死亡事故が発生した。原因はアデノウイルスベクターの肝動脈内への過剰投与により異常免疫反応が惹起されたためと結論された。動脈内にアデノウイルスベクターを投与するプロトコルが問題とされたが、さらに安全性確保のためにベクターの正確な投与量の測定が重要とされ、FDA の主導で 2002 年にアデノウイルス 5 型国際参照品が確立された (ATCC, VR-1516)。この参照品を用いることで、異なる施設でのアデノウイルスベクターのウイルス粒子数、プラーク形成単位、感染単位の相互比較が可能であり、毒性データ等に関して、用量依存的な毒性発現などの安全性に関する情報の相関関係が明らかになると期待されている。現在では、アデノウイルスを用いた多くの製品の評価に本参照品が用いられている。

アデノウイルスベクターは免疫原性や細胞障害性が強いこと、特異性が低いことが問題となることから、免疫原性を抑えたベクターの開発や、標的細胞指向性を付与したベクターの開発など、安全性・有効性を高めたベクターの開発研究も進んでいる。一方、アデノウイルスベクターの製造では、ベクター産生細胞内で相同組換えにより生じる増殖性アデノウイルス (RCA) がベクターの品質・安全性確保上問題となる。最近、アデノウイルスベクター製造用に開発された PER.C6 細胞や C139 細胞では、ベクターと産生細胞の DNA 配列に重複がないため、RCA が出現しないことが報告されており、このような細胞の使用も遺伝子治療薬の安全性確保には重要である。

3.3 AAV ベクター

AAV ベクターは、非病原性のウイルスに由来し、安全性が高く、非分裂細胞への遺伝子導入も可能であるこ

と、染色体には組み込まれないが、非分裂細胞内で長期間遺伝子発現が可能であることから、in vivo での神経細胞や筋肉細胞への遺伝子導入用ベクターとして近年開発が進んでいる。主に 2 型 AAV ベクターが使用されているが、他の血清型に由来する AAV ベクターも開発が進められている。

AAV ベクターに関しては、今年 6 月、米国で実施されたパーキンソン病に対する遺伝子治療第一相試験で、治療 1 年後に全員に改善が認められたという有望な結果が報告された。一方、今年 7 月には、米国での関節リウマチの遺伝子治療で、可溶性 TNF 受容体を発現する AAV ベクターを投与後、患者に重症の有害事象が発生して死亡した。この有害事象については、9 月の NIH RAC (組換え DNA 諮問委員会) で、真菌感染症のヒストプラズマ症が直接の死因とされた。AAV ベクターによる遺伝子導入が病態に影響した可能性は低いが、不確定な要素も残り完全には否定できないと結論され、追加の試験を実施して慎重に検討されている。ヒストプラズマ症の原因としては、事前投与された抗 TNF 抗体の影響も含めた可能性が議論されている。

3.4 レンチウイルスベクター

レンチウイルスベクターは、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) に代表されるレンチウイルスに由来するベクターである。ガンマレトロウイルスベクターと同様、染色体組み込み能を持つが、ガンマレトロウイルスベクターと異なり非分裂細胞にも遺伝子導入可能であり、in vivo での遺伝子導入にも有用であると期待されている。また、遺伝子サイレンシングの頻度が低く、長期間の遺伝子発現が期待される。レンチウイルスベクターに関する特別のリスクはこれまで報告されていないが、ベクター開発の中心が AIDS の原因ウイルスである HIV に由来するものであることから、より一層安全性の問題が重要視されている。

ICH 遺伝子治療専門家会議では、2002 年のワークショップでレンチウイルスベクターの安全性や品質に関して議論された。特に、①レンチウイルスベクターに含まれる増殖性レンチウイルス (RCL) の試験・検査法、