

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、炎症を通じ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。

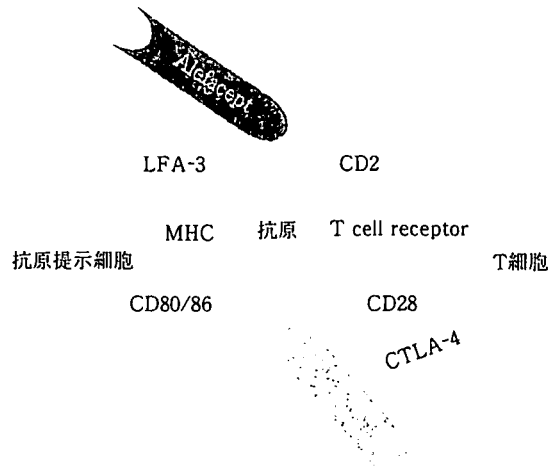


図6 抗原提示細胞およびT細胞の結合、ならびにAlefaceptおよびAbataceptの作用機構

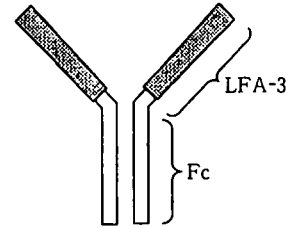


図7 Alefaceptの構造(日本未承認)

(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

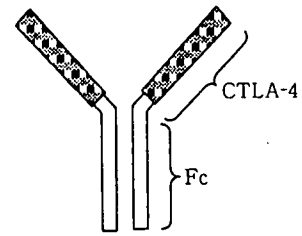


図8 Abataceptの構造(日本未承認)

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9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8回(本誌2007年3月号)では, 中枢神経系に作用する薬を示すステムとして,

「-oxetine」: フルオキセチン系抗うつ薬

「-giline」: モノアミノオキシダーゼB阻害薬

「-moxin」: ヒドラジン系モノアミノオキシダーゼ阻害薬

「-pin(e)」: 三環系抗うつ薬

「-pramine」: イミプラミン系抗うつ薬

「-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

「-anserin」: セロトニン受容体拮抗薬

「-setron」: 5-HT₂選択的セロトニン受容体拮抗薬

「-erg-」: 麦角アルカロイド誘導体

を紹介した。

今回は, 生物薬品のステムの第3回目として, 下垂体・視床下部に関連するホルモン性医薬品のステムを紹介する。

下垂体は, 脳の直下で脳に接して存在する内分泌器官

で, 多くのホルモンを分泌する。下垂体は前下方部分の腺性下垂体と後上方の神経性下垂体(後葉)の2つに分かれており, 視床下部とは血管と神経でそれぞれつながっている。腺性下垂体はさらに前葉と中葉に分かれ, 前葉からは成長ホルモン(GH), 卵胞刺激ホルモン(FSH), 黄体形成ホルモン(LH), 副腎皮質刺激ホルモン(ACTH), 甲状腺刺激ホルモン(TSH), プロラクチンが分泌される。中葉からは, メラニン細胞刺激ホルモン(MSH)が分泌される。後葉からはオキシトシンとバソプレシンが分泌される。

視床下部は, 間脳の一部で, 視床の腹側に位置する自律神経系の中核である。視床下部と下垂体は形態的にも機能的にも密接に関連しており, 下垂体前葉の各ホルモンの分泌は視床下部で産生・分泌されるペプチドホルモンによって制御される。下垂体ホルモンを制御する視床下部ホルモンには成長ホルモン放出ホルモン(GHRH), ソマトスタチン, 黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH), 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH), 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)がある。下垂体・視床下部ホルモンの種類と主な作用を表1にまとめた。

ステムを知れば薬がわかる



表1 下垂体・視床下部ホルモン

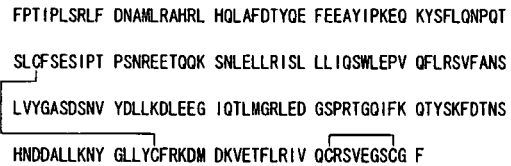
ホルモン名	主な作用
成長ホルモン(GH)	身体成長の促進
卵胞刺激ホルモン(FSH)	女性：卵胞成長刺激 男性：精子形成刺激
黄体形成ホルモン(LH)	女性：排卵誘起, 卵巣黄体化促進 男性：テストステロン分泌促進
副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)	副腎皮質のホルモン分泌と成長促進
甲状腺刺激ホルモン(TSH)	甲状腺のホルモン分泌と成長促進
プロラクチン	乳汁分泌促進
メラニン細胞刺激ホルモン(MSH)	メラニン顆粒分散
オキシトシン	子宮筋収縮
バソプレシン	水分再吸収
成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)	GHの分泌促進
ソマトスタチン	GHの分泌抑制
黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)	LHとFSHの分泌促進
甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)	TSHとプロラクチンの分泌促進
副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)	ACTHの分泌促進

「som-」:成長ホルモン類

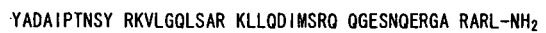
「som-」は成長ホルモン(growth hormone, GH)およびGHに関連する医薬品に共通のステムである。GHは下垂体前葉で産生・分泌されるホルモンで、ソマトトロピン(somatotropin)とも呼ばれる。GHは組織への直接作用および肝臓でのインスリン様成長因子-1の産生を介して身体の成長促進作用(軟骨形成促進, タンパク質同化促進等)や体組成改善作用を示す。ヒトGHは191個のアミノ酸残基からなる分子量約22,000のタンパク質である。なお、GHは種特異性が強く、患者の治療用にはヒトGHが使用されるが、動物用医薬品となるGHについて、INNではステム「som-」の他に種を示す接尾語(ウシ:「-bove」、ブタ:「-por」、サケ:「-salm」)を付加して命名することでヒトGHと区別している。

GHの分泌は、視床下部ホルモンの成長ホルモン放出ホルモン(growth hormone-releasing hormone, GHRH)により促進され、ソマトスタチンにより抑制される。これらGHの分泌調節に関与する医薬品もステム「som-」を用いて命名されている。

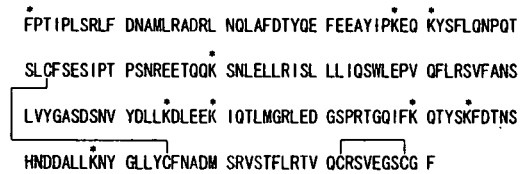
ステム「som-」を持つ医薬品として、日本ではSomatropin(ソマトロピン)、Somatrem(ソマトレム)、Somatostatin(ソマトレリン)が承認されている(図1)。なお、ソマトロピン、ソマトレムは、遺伝子組換え技術を用いて製造されており、JANの命名ルールに従い、名前の後に、日本名ではかっこ書きで(遺伝子組換え)、英名では(Genetical Recombination)を記載する(本誌連載第5回, Vol.22, No.13, 92(2484)参照)。



Somatropin(ソマトロピン)



Somatostatin(ソマトレリン)



* PEG結合部位(このうち5カ所に結合)
赤文字はソマトロピンと異なるアミノ酸残基を示す

Pegvisomant(ペグビソマント)(日本未承認)

図1 成長ホルモン類を示すステム「som-」を持つ医薬品

ソマトロピンは、遺伝子組換えヒトGHで、天然型と同じ191個のアミノ酸残基からなる(図1)。主に下垂体性小人症やターナー症候群などによる低身長患者の治療薬として用いられているほか、成人の重症成長ホルモン分泌不全症の治療薬として、2006年に適応拡大が承認された。今後、日局への収載が予定されている。ソマトレムは、遺伝子組換えヒトGHの初期の品目で、N末端に

メチオニン残基が付加した192個のアミノ酸残基からなる。現在は販売されていない。

ソマトレリンは、天然型のGHRHに対応する44個のアミノ酸残基からなるペプチドである(図1)。ソマトレリンの酢酸塩が下垂体成長ホルモン分泌機能検査薬として承認されている。なお、ソマトレリンの命名に用いられている「-relin」は下垂体ホルモン放出促進ペプチド類に共通のステムである(ステム65を参照)。

その他、INNにはSomatostatinが収載されている。Somatostatinはソマトスタチンに対応する14個のアミノ酸残基からなるペプチドである。

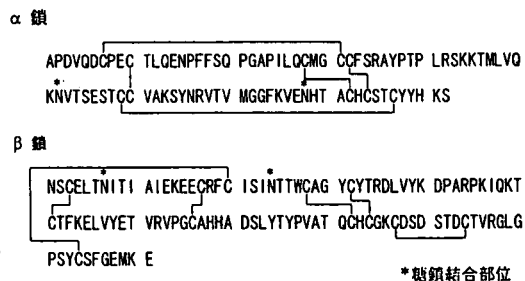
また、成長ホルモン拮抗薬(growth hormone antagonist)にも「-som-」が使用されており、Pegvisomant(ペグビソマント)がJAN品目である。ペグビソマントは、ヒトGHのアミノ酸残基9カ所を置換することにより、受容体への親和性は高いが細胞内応答を失わせた改変型タンパク質で、1分子に平均約5個のポリエチレングリコール(PEG)が結合し、血中消失時間の延長が図られている(図1)。GHの過剰産生が原因となる先端巨大症の治療薬として、欧州で2002年、米国で2003年に承認されている。日本でも承認申請中である。

「(-)folllitropin」: 卵胞刺激ホルモン類

「(-)folllitropin」は卵胞刺激ホルモン(follicle stimulating hormone, FSH)類のステムである。FSHは下垂体前葉から分泌される性腺刺激ホルモンで、女性では、卵巣に作用して卵胞成長、排卵、およびエストロゲン合成を促進させる。男性では、精巣セルトリ細胞に作用して精子形成を促す。ヒトFSHは92個のアミノ酸残基からなる α 鎖1分子、および111個のアミノ酸残基からなる β 鎖1分子から構成される糖タンパク質である。 α 鎖は黄体形成ホルモン(ステム60参照)、絨毛性性腺刺激ホルモン(ステム61参照)、および甲状腺刺激ホルモンに共通である。

日本では、遺伝子組換え技術を用いて製造されたFollitropin Alfa(ホリトロピン アルファ)およびFollitropin Beta(フォリトロピン ベータ)が承認されている(図2)。

ホリトロピン(フォリトロピン)はCHO細胞で産生される糖タンパク質で、アミノ酸配列はヒトFSHと同じである。 α 鎖および β 鎖にそれぞれ2本のN結合型糖鎖が



Follitropin Alfa(ホリトロピン アルファ)
Follitropin Beta(フォリトロピン ベータ)

図2 FSH類を示すステム「(-)folllitropin」を持つ医薬品

結合しており、糖鎖は生物活性に影響する。ホリトロピン アルファとフォリトロピン ベータはグリコフォーム分布が異なる。ホリトロピン アルファは、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモンとの併用で、視床下部または下垂体前葉の機能および器質的障害に由来する低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症患者を対象とした精子形成誘導薬として2006年に承認された。2005年に承認されたフォリトロピン ベータは、体外受精などの生殖補助技術を受ける患者を対象とした複数卵胞発育のための調節卵巣刺激に適応されている。

その他「(-)folllitropin」を有する品目では、Urofollitropinが米国で卵胞成熟薬に適応されている。また、FSH β 鎖の112~139番目のアミノ酸残基をhCG β 鎖の118~145番目のアミノ酸残基に置き換え、O結合型糖鎖を4分子追加することによって血中半減期を長くした融合タンパク質Corifollitropin AlfaがINNに収載されている。

「(-)lutropin」: 黄体形成ホルモン類

「(-)lutropin」は黄体形成ホルモン(luteinizing hormone, LH)類のステムである。LHは下垂体前葉から分泌される性腺刺激ホルモンで、女性では、卵巣に作用して卵母細胞の成熟、卵胞のエストロゲンおよびプロゲステロン合成を促進させる。また、男性では、精巣間質のLeydig細胞を刺激してtestosterone合成を促す。ヒトLHは92個のアミノ酸残基からなる α 鎖1分子、および121個のアミノ酸残基からなる β 鎖1分子から構成される糖タンパク質である。

ステムを知れば薬がわかる

第10回

α鎖

APDVQDCPEC TLQENPFFSQ PGAPILQCMG CCFSTRAYPTP LRSKKTMLVQ
KNVTSESTCC VAKSYNRVTY MGGFKVENHT ACHCSTCYHH KS

β鎖

SKEPLRPWCR PINAFLAVEK EGCPVCITVN TTICAGYOPT MMRVLQAVLP
PLPQVVCYTR DVRFESIRLP GCPRGVDPVV SFPVALSCRC GPCRRSTSDC
GGPKDHPLTC DHPOLSGLLF L * 糖鎖結合部位

Lutropin Alfa (日本未承認)

図3 LH類を示すステム「(-)lutropin」を持つ医薬品

米国では2004年、遺伝子組換え型のLutropin Alfaが、Follitropin Alfaとの併用で、LH不足を伴う不妊性低ゴナドトロピン性機能低下症の卵胞形成促進薬として承認された(図3)。

【-gonadotropin】:
性腺刺激ホルモン

「-gonadotropin」は、性腺刺激ホルモン(gonadotrophic hormone)のステムである。性腺刺激ホルモンは、性腺に作用して性ホルモンの分泌を促すホルモンで、下垂体から分泌される下垂体性性腺刺激ホルモン(FSHおよびLH)と、胎盤などの絨毛組織から分泌される絨毛性性腺刺激ホルモン(chorionic gonadotropin, CG)に分けられる。

日本では、下垂体性性腺刺激ホルモン(Human Menopausal Gonadotropin)、絨毛性性腺刺激ホルモン(Human Chorionic Gonadotropin)(図4)、血清性性腺刺激ホルモン(Serum Gonadotropin)が承認されている。

下垂体性性腺刺激ホルモン(HMG)は更年期婦人尿抽出物で、FSHとLHを含む。FSHとLHの混合の割合は製剤によって異なる。HMGを投与すると、まずFSHが卵巣に作用して原始卵胞から発育卵胞を形成し、次いでLHと協力して卵胞を成熟させ、卵胞ホルモンを分泌させて排卵を誘発する。HMGは、間脳性(視床下部性)無月経、下垂体性無月経の排卵誘発薬として承認されている。日局には第15局から収載されている。

絨毛性性腺刺激ホルモンは、妊娠初期に特に多量に分泌されて胎盤形成に寄与する。胎盤形成後は胎盤などの絨毛組織から分泌されて黄体に作用し、黄体のプロゲス

α鎖

APDVQDCPEC TLQENPFFSQ PGAPILQCMG CCFSTRAYPTP LRSKKTMLVQ
KNVTSESTCC VAKSYNRVTY MGGFKVENHT ACHCSTCYHH KS

β鎖

SKEPLRPWCR PINAFLAVEK EGCPVCITVN TTICAGYOPT MMRVLQAVLP
PLPQVVCYTR DVRFESIRLP GCPRGVDPVV SFPVALSCRC GPCRRSTSDC
GGPKDHPLTC DHPOLSGLLF L * 糖鎖結合部位

絨毛性性腺刺激ホルモン(Human Chorionic Gonadotropin)

図4 性腺刺激ホルモンを示すステム「-gonadotropin」を持つ医薬品

テロン分泌を促進する。ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン(hCG)は92個のアミノ酸残基からなるα鎖1分子、および145個のアミノ酸残基からなるβ鎖1分子から構成される糖タンパク質である。ヒトLHβ鎖とhCGβ鎖間には85%の相同性があり、両者は同一受容体に結合して同様な生物活性を示す。妊婦尿から抽出されたhCGは、無排卵症(無月経、無排卵周期症、不妊症)、機能性子宮出血、黄体機能不全症、停留睾丸、造精機能不全による男子不妊症、下垂体性男子性腺機能不全症(類宦官症)、思春期遅発症、妊娠初期の切迫流産、妊娠初期に繰り返される習慣性流産、睾丸・卵巣の機能検査に利用されている。絨毛性性腺刺激ホルモンは日局収載品目で、第14局までは、胎盤性性腺刺激ホルモンとして収載されていたが、第15局から、絨毛性性腺刺激ホルモンに名称が変更された。

血清性性腺刺激ホルモンは、妊馬由来性腺刺激ホルモンで、FSHおよびLH様作用を有する。日局収載品目であるが、ヒト用血清性性腺刺激ホルモンの販売は中止されており、現在は、動物の卵胞発育障害、多排卵誘起、分娩後の発情誘起、精巣機能減退治療に利用されている。

その他「-gonadotropin」を有する品目としては、CHO細胞で産生されたhCGと同一アミノ酸配列を持つChoriogonadotropin Alfaが2000年に米国で承認されている。

【-actide】:副腎皮質刺激
ホルモン様合成ペプチド

「-actide」は副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)様作用を有する合成ペプチドに共通のステムである。ACTHは脳下垂体前葉から分

SYSMHFWRWG KPVGKKRRPV KVYPNGAEDE SAEAFPLEF

ヒト副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)のアミノ酸配列

SYSMHFWRWG KPVGKKRRPV KVYP

Tetracosactide(テトラコサクチド)

SYSMHFWRWG KPVGKKRRPV KVYPDAGEDQ SAEAFPLEF

Seractide(日本未承認)

図5 ヒト副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)のアミノ酸配列, および, ACTHを示すステム「-actide」を持つ医薬品

泌されるホルモンで, 副腎皮質に作用して, 糖質コルチコイドを含むすべての副腎皮質ホルモンの分泌を促す。ヒトACTHは, 39個のアミノ酸残基からなるペプチドである(図5)。

ステム「-actide」を持ち, 現在, 日本で承認されているオキシトシン誘導体はTetracosactide(テトラコサクチド)の酢酸塩である(図5)。

テトラコサクチドは, ヒトACTHの1~24番目のアミノ酸配列と同一の配列を持つ合成ペプチドである。内因性副腎皮質ホルモンを分泌させる作用を有し, 點頭てんかん, 気管支喘息, 慢性関節リウマチ, ネフローゼ症候群(副腎皮質ホルモンを除く他剤が無効で, 副腎皮質ホルモン療法が不適当な場合に限る)に適応されている。

米国では, ACTHの25, 26, 27, および30番目のアミノ酸残基がAsp, Ala, Gly, およびGlnにそれぞれ置換されたSeractideacetateが承認されている(図5)。

その他「-actide」を有する品目として, Giractide(ギラクチド)がJANに収載されている。また, INNにはAlsactide, Codactide, Norleusactide, Tosactide, Tricosactideが収載されている。



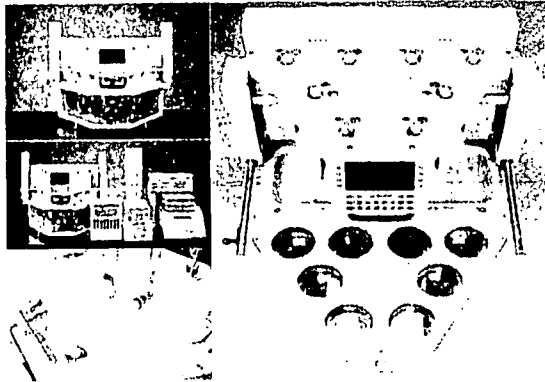
「-tocin」:オキシトシン誘導体

「-tocin」は, オキシトシン誘導体(oxytocin derivative)のステムである。オキシトシンは, 下垂体後葉から分泌されるホルモンで, 子宮収縮促進作用を持つ。ヒトオキシトシンは9個のアミノ酸残基からなるペプチドである。

ステム「-tocin」を持ち, 日本で承認されているオキ

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



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

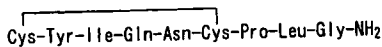
大阪営業所 〒533-0033 大阪市東淀川区東中島 1-17-18 新大阪ビル東館 2F

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



Oxitocin(オキシトシン)

図6 オキシトシン誘導体を示すシステム「-tocin」を持つ医薬品

シトシン誘導体はOxitocin(オキシトシン)である(図6)。

オキシトシンは、子宮収縮の誘発、促進ならびに子宮出血の治療の目的で、分娩誘発、微弱陣痛、弛緩出血、胎盤娩出前後、子宮復古不全、帝王切開術、流産、人工妊娠中絶に使用されている。日局には、オキシトシンおよびオキシトシン注射液が収載されている。

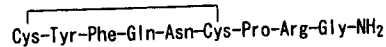
その他、JANにはCys1, Cys6, およびPro7が置換されたCargutocin(カルグトシン)が収載されている。また、INNには、脂肪酸が結合したAspartocin, 8番目のLeuがArgに置換されたArgiprestocin, Cys1が修飾されたDemoxytocin, ならびにCys1, Tyr2およびCys6が修飾されたCarbetocinおよびNacartocinが収載されている。

「-pressin」:血管収縮薬, バソプレシン誘導体

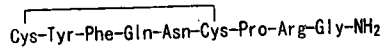
「-pressin」は、血管収縮薬(vasoconstrictor)およびバソプレシン誘導体(vasopressin derivative)を示すシステムである。バソプレシンは下垂体後葉から分泌される抗利尿ホルモンで、腎臓に作用して水再吸収を促進し、血圧を上昇させる作用を持つ。ヒトを含む大部分の哺乳類のバソプレシンは、アミノ酸9残基からなるペプチドである。ブタとカバのバソプレシンは8番目のArgがLysに置換されている。ヒト型をアルギニンバソプレシン(INNではargipressin), またブタ型をリジンバソプレシン(INNではlypressin)として区別している。

現在、日本では、Vasopressin(バソプレシン)の注射液、Desmopressin(デスマプレシン)の酢酸塩、および、Felypressin(フェリプレシン)とPropitocaine(プロピトカイン)との配合剤であるPropitocaine Hydrochloride-Felypressin(プロピトカイン塩酸塩・フェリプレシン)が承認されている(図7)。

バソプレシンは、ヒトバソプレシンと同一アミノ酸配列を持つ合成ペプチドである。日局に収載されているバ

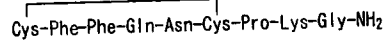


Vasopressin(バソプレシン)



Cys 1, deamino Cystein; Arg 8, D-Arginine

Desmopressin(デスマプレシン)



Felypressin(フェリプレシン)

図7 バソプレシン誘導体を示すシステム「-pressin」を持つ医薬品

ソプレシン注射液は、下垂体性尿崩症、下垂体性または腎崩症の鑑別診断、腸内ガスの除去(鼓腸、胆のう撮影の前処理、腎盂撮影の前処理)食道静脈瘤出血の緊急処理に用いられる。

デスマプレシンは、合成バソプレシン誘導体(1-deamino-8-D-Arginine vasopressin)であり、酢酸塩が点鼻薬と注射液として承認されている。デスマプレシン点鼻薬は、腎臓での尿中水分の吸収を促進させ尿量を減らす作用を持ち、抗利尿ホルモンの不足による中枢性尿崩症や、夜尿症の治療に用いられている。デスマプレシン注射液は、生体内または血管内皮細胞等にブールされている血液凝固第Ⅷ因子およびvon Willebrand因子を放出させる作用を有し、自己由来の凝固因子による止血を促す作用を持つ。中等症血友病A(第Ⅷ因子凝固活性が2%以上の患者)およびType I・Type II Aのvon Willebrand病の自然発生性出血、外傷性出血および抜歯時、手術時出血の止血管理に用いられる。

フェリプレシンは2および8番目のアミノ酸残基をPheおよびLysにそれぞれ置換した合成バソプレシン誘導体で、血管収縮作用を有する。毛細血管系の静脈側に作用するので、組織酸素圧の低下を来たさず、エビネフリンよりも局所障害が少ない。局所麻酔薬のプロピトカイン塩酸塩に配合すると、従来のエビネフリン配合の局所麻酔剤と同等の麻酔作用を示す。プロピトカイン塩酸塩・フェリプレシン注射剤は、歯科・口腔外科領域の手術・処理における浸潤・伝達麻酔に利用されている。

その他「-pressin」を有する品目として、INNには8番目のArgがオルニチンに置換されたOrnipressin, およびN末端にGly-Gly-Glyが結合したりジンバソプレシンであるTerlipressinが収載されている。

「-relin」：下垂体ホルモン放出促進ペプチド類

「-relin」は下垂体ホルモン放出促進ペプチド類に共通するステムである。放出促進の対象となるホルモンによって以下のサブステムに分類される。

(1)「-relin」：黄体形成ホルモン放出ホルモン誘導体

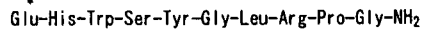
黄体形成ホルモン放出ホルモン (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH) とその誘導体ペプチドにはステム「-relin」が用いられている。LHRHは視床下部で合成・分泌されるアミノ酸10残基からなるペプチドで、配列は哺乳類間で共通である。性腺刺激ホルモン放出ホルモンとも呼ばれる。下垂体前葉を刺激して、FSHとLHの分泌を促進する。

ステム「-relin」を持ち、日本で承認されている医薬品には、Gonadorelin(ゴナドレリン)、Buserelin(ブセレリン)、Goserelin(ゴセレリン)、Leuprorelin(リュープロレリン)、Nafarelin(ナファレリン)の5品目がある(図8)。

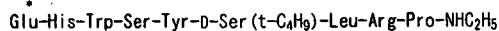
ゴナドレリンは、天然型のLHRHに対応する合成ペプチドで、ゴナドレリンの酢酸塩が日局に収載されている。下垂体LH分泌機能検査薬あるいは視床下部性腺機能低下症治療薬として承認されている。

ブセレリン、ゴセレリン、リュープロレリン、ナファレリンはアミノ酸9～10残基からなるLHRH誘導体で、いずれも酢酸塩が承認されている。これらのLHRH誘導体は、投与初期には下垂体のLHRH受容体に結合して性腺刺激ホルモン(LHとFSH)の分泌を亢進させるが、反復投与により受容体量の低下、反応性の低下が起こり、下垂体からの性腺刺激ホルモンの産生・放出が低下する。その結果、卵巣および精巣の機能が低下し、卵巣でのエストラジオールの分泌、精巣でのテストステロンの分泌が抑制される。このような下垂体-性腺系機能抑制作用により、性ホルモン依存性疾患である子宮筋腫、子宮内膜症、中枢性思春期早発症に対する治療薬として承認されている。また、ゴセレリンおよびリュープロレリンは閉経前乳がんおよび前立腺がんの治療薬としても承認されている。

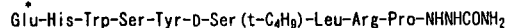
その他、「-relin」を有する品目としてINNにはAvorelin, Deslorelin, Histrelin(米国承認), Lutrelin, Peforelin, Troptorelin, Fertirelinが収載されている。



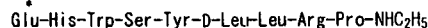
Gonadorelin(ゴナドレリン)



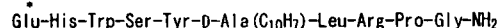
Buserelin(ブセレリン)



Goserelin(ゴセレリン)



Leuprorelin(リュープロレリン)



Nafarelin(ナファレリン)

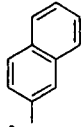
Glu:ピログルタミン酸

図8 黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)誘導体を示すステム「-relin」を持つ医薬品

(2)「-morelin」：成長ホルモン放出促進ペプチド類

「-morelin」は、成長ホルモン放出促進ペプチド類のステムである。成長ホルモン(GH)の分泌は、視床下部で分泌される成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)とソマトスタチンにより調節されると考えられていたが(ステム58参照)、それとは別に1999年に発見された胃で分泌されるペプチドホルモンのグレリンによっても制御されることが明らかとなった。グレリンを内因性リガンドとする受容体はGH分泌促進物質受容体と呼ばれるオーファン受容体として先に研究開発が進められ、この受容体に作用する人工的に合成されたGH放出ペプチド(GHRP)が開発されている。ステム「-morelin」はGHRH誘導体とGHRPの両者に対して用いられている。なお、GHRHと同一配列のSomatostatin(ソマトレリン)は「-morelin」ではなく「-relin」を用いて命名されている(ステム58参照)。

ステム「-morelin」を持ち、日本で承認されている医



D-Ala-D-³Ala-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂

図9 Pralmorelin(プラルモレリン)の構造

薬品にはPralmorelin(プラルモレリン)がある。プラルモレリンはアミノ酸6残基からなる合成ペプチドである(図9)。GH分泌促進物質受容体に結合し、主に視床下部を介して内因性のGHRH分泌を促進するほか、下垂体前葉にも直接作用してGH分泌を促進させる作用がある。プラルモレリンの塩酸塩がGH分泌不全症診断薬として2004年に承認されている。

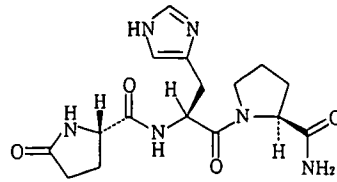
その他、ステム「-morelin」を有する品目としてINNにはGHRPのCapromorelin, Examorelin, Ipamorelin, TabimorelinおよびGHRH誘導体のDumorelin, Rismorelin, Sermorelinが収載されている。SermorelinはGHRHの1~29番目のアミノ酸残基に相当するペプチドで、米国では小児の突発性成長ホルモン欠損症治療薬および成長ホルモン産生能診断薬として承認されている。

(3)「-tirelin」：甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン誘導体

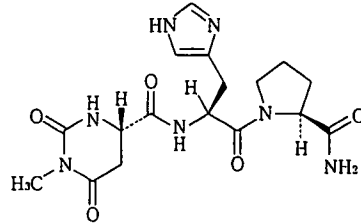
「-tirelin」は、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(thyrotropin releasing hormone, TRH)とその誘導体のステムである。TRHは視床下部ホルモンのひとつで、ピログルタミン酸-ヒスチジン-プロリンアミドの3残基からなるペプチドである。下垂体前葉に作用し、TSHとプロラクチンの産生と分泌を促進する。さらに、中脳-辺縁系のドーパミンニューロンに作用して意欲、情動等を改善する中枢神経系の賦活化作用も認められている。

ステム「-tirelin」を持ち、日本で承認されている医薬品として、Protirelin(プロチレリン)、Taltirelin(タルチレリン)の2品目がある(図10)。

プロチレリンは、化学合成したTRHで、下垂体TSH分泌機能検査薬、下垂体プロラクチン分泌機能検査薬として承認されている。また、プロチレリンの酒石酸塩水和物は下垂体TSH分泌機能検査薬としてのほか、頭部外傷やくも膜下出血に伴う遷延性意識障害の治療や、脊髄小脳変性症における運動失調の改善に用いられる。プ



Protirelin(プロチレリン)



Taltirelin(タルチレリン)

図10 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン類を示すステム「-tirelin」を持つ医薬品

ロチレリンとプロチレリンの酒石酸塩水和物はいずれも日局に収載されている。

タルチレリンは、体内での安定性を高め、ホルモン作用を軽減したTRHの誘導体である。タルチレリンの水和物は経口の脊髄小脳変性症治療剤として承認されている。

その他、「-tirelin」を有する品目としてJANにはMontirelin(モンチレリン)が、INNにはAzetirelin, Rotirelin, Posatirelinが収載されている。いずれもTRH誘導体である。

(4)その他

「-relin」をステムとするその他の医薬品として、日本ではCortimorelin(Human)(コルチコレリン(ヒト))が承認されている。コルチコレリン(ヒト)はヒトの副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)に対応する41個のアミノ酸残基からなるペプチドである(図11)。下垂体前葉からのACTHの放出を促進する作用を持つ。視床下部・下垂体・副腎皮質系ホルモン分泌機能検査薬として承認されている。なお、INNにはウシのCRHのアミノ酸配列に対応するCortimorelin(Ovine)も収載されている。



図11 Cortimorelin(Human)(コルチコレリン(ヒト))の構造

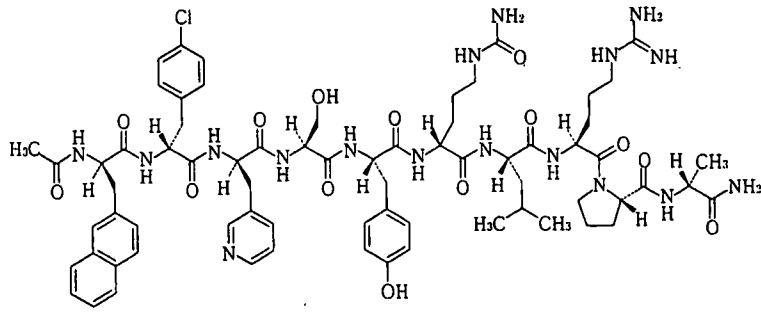


図12 Cetorelix(セトロレリクス)の構造



「-relix」:ホルモン放出抑制ペプチド類

「-relix」はホルモン放出抑制ペプチド類のステムである。ステム「-relix」を持ち、INNに登録されている医薬品はいずれも黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH:ステム65参照)の拮抗薬となる合成デカペプチドで、下垂体にあるLHRH受容体において内因性のLHRHと競合して結合し、内因性のLHRHの作用を阻害して下垂体からのFSHとLHの分泌を抑制する作用を有する。

ステム「-relix」を持つ医薬品として、日本で承認されている品目にはCetorelix(セトロレリクス)の酢酸塩がある(図12)。セトロレリクスは、不妊治療時の調節卵巣刺激下における早発排卵の防止薬として、2006年に承認された。

また、2005年にJAN品目となったGanirelix(ガニレリクス)の酢酸塩がある。ガニレリクスは、欧米でセトロレリクスと同様に調節卵巣刺激下における早発排卵の防止薬として承認されている。

その他、ステム「-relix」を持つ品目として、INNにはAbarelix, Degarelix, Detirelix, Iturelix, Ozarelix, Prazarelix, Ramorelix, Teverelixが収載されている。Abarelixは米国で前立腺がんの治療薬として承認されている。

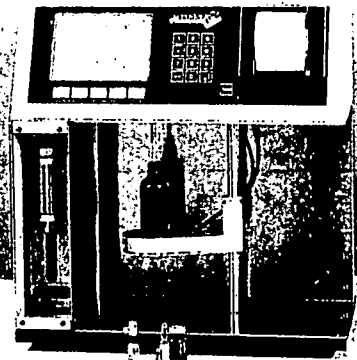
以上、今回は、視床下部および下垂体関連ホルモンを示すステムとして「som-」、「(-)follicitropin」、「(-)lutropin」、「-gonadotropin」、「-actide」、「-tocin」、「-pressin」、「-relin」、「-relix」を紹介した。

■参考文献

本稿作成に使用した参考文献は、本連載第5回(2006年12月号)に記載した。また、A. J. Laphorn, D. C. Harris, A. Littlejohn, J. W. Lustbader, R. E. Canfield, K. J. Machin, F. J. Morgan & N. W. Isaacs, Crystal structure of human chorionic gonadotropin, *Nature*, 369, 455-461(1994)および、A. Amoresano, S. Orru, R. A. Siciliano, E. De Luca, R. Napoleoni, A. Sirna, P. Pucci, Assignment of the complete disulphide bridge pattern in the human recombinant follicitropin beta-chain, *Biol. Chem.*, 382, 961-968(2001)も参考にした。

JP15/USP24/ISO4402完全適合 液体用パーティクルカウンター

ENVIRONMENTAL



SVSS-C

- 注射剤、液剤の検査に最適
- 幅広い測定粒径:(例)1~200 μ m
- 少量サンプルにも高い容量精度
- 高い最大粒子濃度:(例)110,000個/ml



PAMAS社(独) 日本総代理店
ジャパンマシナリー株式会社
 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
 E-mail:jmchitec@japanmachinery.com http://www.japanmachinery.com

DM資料請求カードNo.28



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12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11回(本誌2007年6月号)では, 抗悪性腫瘍薬を示すステムとして,

「-(ar)abine」: アラビノフラノース誘導体

「-anib」: 血管新生阻害薬

「-antrone」: アントラキノン系抗悪性腫瘍薬

「-rubicin」: ダウノルビシン系抗悪性腫瘍抗生物質

「-taxel」: タキサン系抗悪性腫瘍薬

「-tecan」: トポイソメラーゼI阻害作用を持つ抗悪性腫瘍薬

「-tinib」: チロシンキナーゼ阻害薬

を紹介した。

今回は, 生物薬品の第4回目として, インスリン類, 成長因子類およびペプチド/糖ペプチド性医薬品のステムを紹介する。

「Insulin」: インスリン類

「Insulin」は, インスリン類に共通するステムである。

インスリンは, 膵臓小島の β 細胞から分泌されるペプチドホルモンで, 肝臓や脂肪等に作用してグルコース, アミノ酸および脂肪酸の細胞内利用と貯蔵を活性化する。一方, グリコーゲン, 脂肪およびタンパク質の分解も抑制して, 体内のグルコースの恒常性を保つ役割を担っている。インスリンは, 血糖降下作用を有し, 糖尿病治療薬として使用される。

インスリンは, 由来する動物種(ブタ, ウシ, ヒトなど)によってアミノ酸配列が異なる。最近では, 遺伝子組換え技術によりアミノ酸配列を改変したインスリンアナログも医薬品として使用されている。図1にJANに収載されているインスリン類の医薬品名とアミノ酸配列を示す。

(1)ブタ・ウシ由来インスリン

1921年にBantingとBestによって発見されてから, インスリンは糖尿病治療薬として用いられてきた。1980年代までは, ブタまたはウシ由来インスリンが治療に用いられた。JANや日局に収載されているInsulin(インスリン)は, ブタまたはウシの一次構造を持つインスリンである。ブタおよびウシインスリンは, 21個のアミノ酸残基からなるA鎖および30個のアミノ酸残基からなるB鎖

ステムを知れば薬がわかる

119

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Zn²⁺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(サケ精巢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

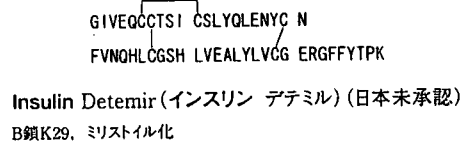
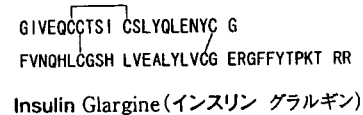
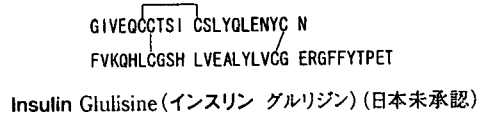
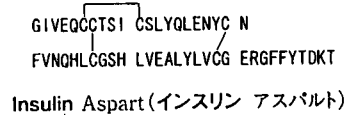
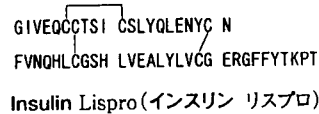
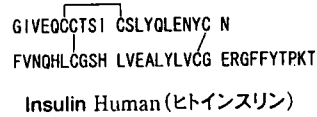
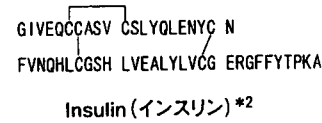
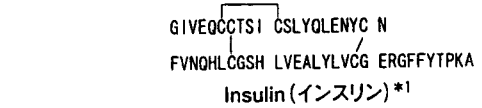


図1 インスリン類を示すステム「Insulin」を持つJAN収載品目

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に収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)に収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 ^{*5}
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 ^{*3} 生合成ヒト中性インスリン注射液 ^{*5}
遅効型	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)	なし
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)		
超持続型	なし	インスリン グラルギン注射液 ^{*6}

*1日局収載, *2JAN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

ステムを知れば薬がわかる

第12回

成長因子-I (insulin-like growth factor-I, IGF-1, 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 アルパルトと同様に、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トイ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 Avotermin
骨形成因子(BMP)	-otermin	Dibotermin Alfa Eptotermin Alfa Radotermin
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。

「-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

AAGSITLPA LPEDGGSGAF PPGHFDPKR LYCKNGGFFL RIHPDGRVOD
 VREKSDPHIK LQLQAEERG VSIGVCANR YLAMKEDGRL LASKCVTDEC
 FFFERLESNN YNTYRSRKYT SWYVAKRTG QYKLGSKTGP GOKAIFLPM
 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(塩基性繊維芽細胞成長因子)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、繊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が記載されている。

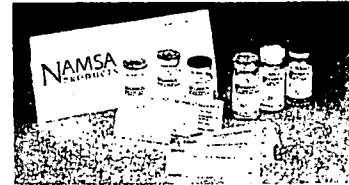
(2)「-nermin」：腫瘍壊死因子類

「-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(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。

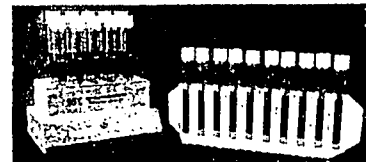
SPORTROL 米国・NAMSA社 バイオリジカルインディケーター



- 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菌液	Bacillus atropheus	9372
乾熱菌液	Bacillus atropheus	9372
蒸気菌液	Geobacillus stearothermophilus	7953
放射線菌液	Bacillus pumilus	27142

培地(カルチャーメディア) スポアーストリップ、スポアードイスクタイプ



商品コード CM-100 商品名 TSB(SCDB)培地

- BI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。

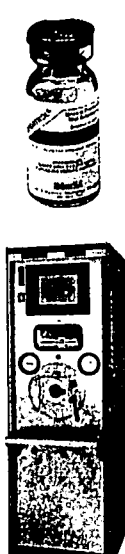
SPORTROL 米国・NAMSA社 培地性能試験用菌液

無菌製品製造に携わる人々にとりましてやっかいなことの一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)	9953
GP-07	Pseudomonas aeruginosa	9027
GP-08	Staphylococcus aureus	6538
GP-09	Escheria coli	8739
GP-10	Bacillus atropheus(#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のD値測定用装置です。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-1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

ステムを知らば薬がわかる

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(プルソネルミン)がある。プルソネルミンは、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、抗がん剤のメルフア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



Mecasermin(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Mecasermin(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、Mecasermin Rinfabateがある。Mecasermin 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。Dibotermin Alfa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。

Eptotermin Alfa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。Eptotermin Alfa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。

「-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。

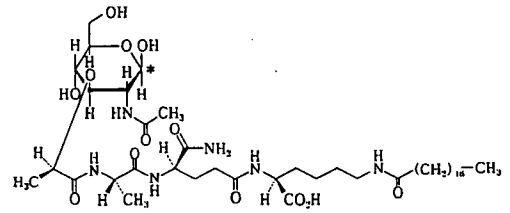
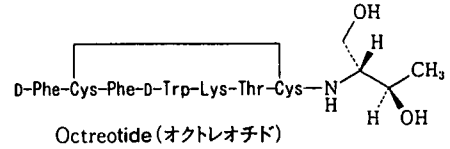
Carperitide(カルペリチド)は、 α 型ヒト心房性ナトリウム利尿ポリペプチドと同一のアミノ酸配列を持つ遺伝子組換え型ペプチド性医薬品である。 α 型ヒト心房性ナトリウム利尿ポリペプチドは、心臓から分泌されるホルモンの一種で、体液量および循環調節に関与している。受容体に結合し、膜結合型グアニル酸シクラーゼを活性



Carperitide(カルペリチド)



Teriparatide(テリパラチド)



及びC*位エビマー

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。

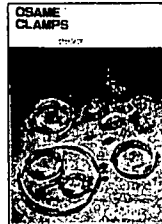
詳しくは、カタログまたは営業マンにて!

「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



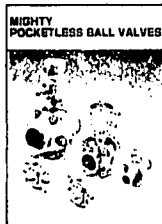
■パウブレンダー



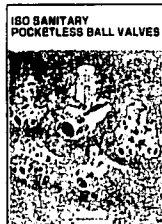
■サニタリーポンプ



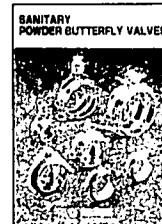
■分解型サニタリーバタフライバルブ



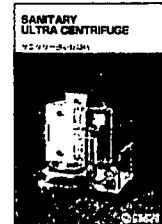
■ポケットレスケミカルボールバルブ



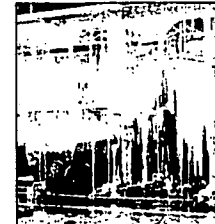
■ポケットレスサニタリーボールバルブ



■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。

(前)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
OSAME URL <http://www.osamekogyo.com> E-mail:sales@osamekogyo.com

本社工場 〒571-0021 大阪府門真市舟田町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ペベル TEL03-5638-7981(代) FAX03-5638-7556
第二工場 〒571-0021 大阪府門真市舟田町24-4 TEL072-881-2231(代) FAX072-881-2317

DM資料請求カードNo.203

STEMを知られば薬がわかる

（11）

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STEM58「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STEM「-tide」を持つ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	Icrocapitide
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, Nesaritide ¹ , Ularitide
強心	Carperitide ²
診断	Betiatile, Bibapcitide, Ceruletide ¹ , Depreotide ¹ , Mertiatile 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, 2} , Vapreotide
消化管機能改善	Teduglutide
家畜用成長促進	Nosiheptide
腸運動性促進	Ocilotide
ホルモン様作用	Semparatide
免疫作用	Almurtide, Delmitide, Disomotide, Edratide, Goralatide, Murabutide, Ovemotide, Pentigetide, Pimelautide, Prezatide 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	Ecallantide
神経調節	Ebiratide
消化性潰瘍治療	Sulglicotide, Triletide
肺胞界面活性作用	Lusupultide, Sinapultide
鎮静作用	Emidelotide
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。

STEM「-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STEMと本連載で解説した号数(回数)およびSTEM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STEM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ステム

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	テトラコサクチド	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, デスマプレシン, 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, アセレリン, ゴセレリン, リュウプロレリン, 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	ブラルモレリン	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
ステムなし		サケカルジトニン(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

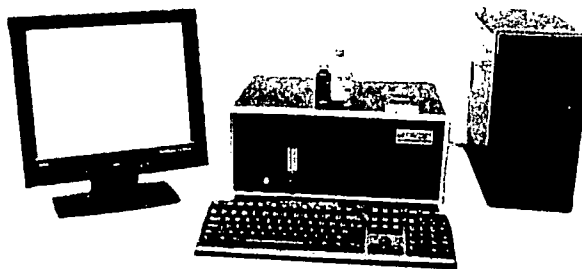
IN-LINE 全数検査 VISTA

- 測定レンジ: 0~1 atm
- 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: jmchitec@japanmachinery.com

http://www.japanmachinery.com

DM資料請求カードNo.27