

Fig. 4. $T_{1\rho}$ Decay Patterns for Nifedipine (+), PVP (x), and Nifedipine-PVP Solid Dispersions of 7:3 (▲), 5:5 (○), and 3:7 (●)

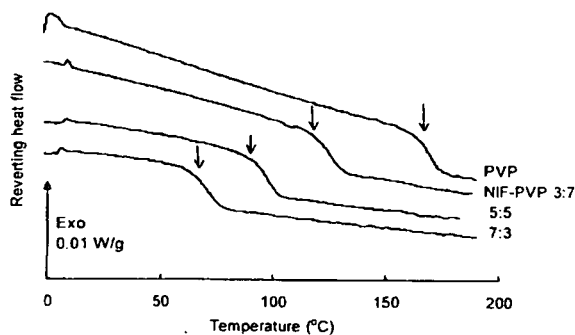


Fig. 5. DSC Traces for Nifedipine-PVP Solid Dispersions
Arrows represent T_g .

to confirm the phase structure of the solid dispersion, since the molecular mobility of PHPA may differ from that of pure PHPA.

In contrast to PHPA, PVP and nifedipine in the solid dispersions (3:7, 5:5 and 7:3) were considered to be miscible from $T_{1\rho}$ relaxation and DSC measurements. Figure 4 shows typical $T_{1\rho}$ decay of the solid dispersions. All the solid dispersions studied exhibited mono-exponential $T_{1\rho}$ decay, whereas physical mixtures of amorphous nifedipine and PVP (3:7, 5:5 and 7:3) exhibited bi-exponential decay (data not shown). Figure 5 shows DSC traces for the nifedipine-PVP solid dispersions. A single glass transition was observed for all of the solid dispersions studied. These data indicate that nifedipine and PVP are miscible at the detection limit of NMR and DSC.

For nifedipine-HPMC solid dispersions, the miscibility of nifedipine and HPMC could not be assessed from T_g measurements. As shown in Fig. 6, base line shift due to glass transition was not obvious for the nifedipine-HPMC solid dispersions (3:7 and 5:5). In contrast to DSC measurements, $T_{1\rho}$ relaxation measurements clearly indicated that nifedipine is miscible with HPMC in the solid dispersions. As shown in Fig. 7, all the nifedipine-HPMC solid dispersions studied showed mono-exponential $T_{1\rho}$ decay. In contrast to the solid dispersions, physical mixtures of amorphous nifedipine and HPMC (3:7, 5:5 and 7:3) exhibited bi-exponential decay (data not shown). These data indicate that NMR can detect miscibility of a drug and an excipient more sensitively than DSC.

Figure 8 shows the dissolution profile of nifedipine from

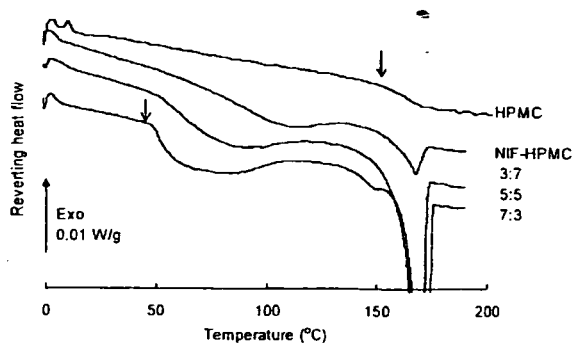


Fig. 6. DSC Traces for Nifedipine-HPMC Solid Dispersions
Arrows represent T_g .

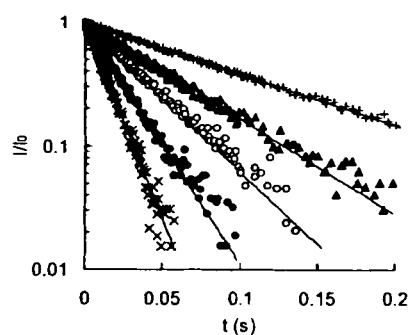


Fig. 7. $T_{1\rho}$ Decay Patterns for Nifedipine (+), HPMC (x), and Nifedipine-HPMC Solid Dispersions of 7:3 (▲), 5:5 (○), and 3:7 (●)

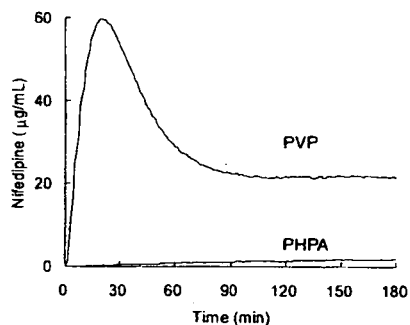


Fig. 8. Dissolution Profiles of Nifedipine from Solid Dispersions with PVP and PHPA

solid dispersions with PVP and PHPA. The nifedipine-PVP solid dispersion exhibited rapid dissolution of nifedipine with super-saturation. In contrast, only a minimal amount of nifedipine was dissolved from the nifedipine-PHPA solid dispersion.

In conclusion, ^1H -NMR spin-lattice relaxation measurements were found to be useful for assessing the miscibility of a drug and excipients in solid dispersions, especially, when T_g is not clearly detected by DSC. The lower miscibility of PHPA than that of PVP and HPMC with hydrophobic drugs is considered due to the more hydrophilic nature of PHPA.

Acknowledgements A part of this work was supported by a Grant-in-aid for Research on Publicly Essential Drugs and Medical Devices from The Japan Health Sciences Foundation.

References

- 1) Forster A., Hemenstall J., Tucker I., Rades T., *Int. J. Pharm.*, **226**, 147–161 (2001).
- 2) Lu Q., Zografi G., *Pharm. Res.*, **15**, 1202–1206 (1998).
- 3) Khougaz K., Clas S. D., *J. Pharm. Sci.*, **89**, 1325–1334 (2000).
- 4) Tong P., Zografi G., *J. Pharm. Sci.*, **90**, 1991–2004 (2001).
- 5) Vasanthavada M., Tong W. Q., Joshi Y., Kislalioglu M. S., *Pharm. Res.*, **21**, 1598–1606 (2004).
- 6) Shmeis R. A., Wang Z., Krill S. L., *Pharm. Res.*, **21**, 2025–2030 (2004).
- 7) Kaplan D. S., *J. Appl. Polym. Sci.*, **20**, 2615–2629 (1976).
- 8) Crowley K. J., Zografi G., *J. Pharm. Sci.*, **91**, 2150–2165 (2002).
- 9) Marsac P. J., Shamblin S. L., Taylor L. S., *Pharm. Res.*, **23**, 2417–2426 (2006).
- 10) Cheung M. K., *Polymer*, **41**, 1469–1474 (2000).
- 11) Asano A., Takegoshi K., "Solid State NMR of Polymers," Chap. 10, ed. by Ando I., Asakura T., Elsevier, Amsterdam, 1998, pp. 351–414.
- 12) Giammona G., Carlisi B., Plazzo S., *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **25**, 2813–2818 (1987).
- 13) Kato Y., Watanabe F., *Yakugaku Zasshi*, **98**, 639–648 (1978).
- 14) Aso Y., Yoshioka S., Kojima S., *J. Pharm. Sci.*, **89**, 408–416 (2000).

平成 17 年度「日本薬局方の試験法に関する研究」研究報告**

—バイオ医薬品の日局収載環境の整備に関する研究—

川 西 徹*

目 的

バイオ医薬品（細胞培養医薬品及び遺伝子組換え医薬品）の日局各条への収載は、14局におけるヒトインスリン（遺伝子組換え）に始まり、15局では更に3品目（セルモロイキン（遺伝子組換え）、テセロイキン（遺伝子組換え）、注射用テセロイキン（遺伝子組換え））が収載され、更に近々に収載が予定される品目は10品目以上にのぼる。しかし、今後バイオ医薬品の各条収載を円滑に進める上で、検討すべき課題が浮かび上がっている。その一つは、原案作成要領の整備である。現在収載案の作成にあたって参照している「15局作成要領」は、主として化学医薬品の収載案作成を目的としたものである。そのため、バイオ医薬品の各条収載案の作成ガイドとしては不十分な部分があり、長時間の各条審議が必要とされる原因の一つとなっている。したがって、早急に「バイオ医薬品の日局収載にあたっての作成要領」を整備することが望まれる。

そこで本研究は15局局方収載生物薬品原案作成にあたった担当会社の担当者を対象に、15局作成要領の問題点を調査し、15局作成要領の修正・追加が必要と考えられるポイントをまとめるとともに、その対応案を検討した。

研究 方法

15局局方収載生物薬品の原案作成にあたった9社の作成担当者を対象に、15局原案作成要領の生物薬品に関連した部分において、問題点、わかりにくかった点、補うべき点等について、意見を収集した。

これらの指摘をまとめるとともに、16局原案作成要領作成にあたって、改訂すべき点をまとめ、考察した。

研究結果及び考察

1. 指摘された問題点

回答は、6社の担当者から得ることができた。以下がそのまとめである。

1.1 構造式について

既収載の生物薬品の中には、純度が低いもの、あるいは有効成分が混合物からなるものが少なくなかった。しかし今後収載が予定されるバイオ医薬品のほとんどは、純度は極めて高く、有効成分の物理化学的性質、化学構造等の特性解析は相当程度になされており、構造情報の記載が求められる。しかし多様な物質が対象となるとともに、分子多様性を示す製品も多いため、従来作成要領には、その記載法は明確に示されていなかった。この点について、3社からの指摘があり、特に構造式及び分子式・分子量の記載方法を明記するようという要望、N末、C末などに多様性を有するたん白質の場合の表記法の検討、糖たん白質の分子量の表記法に関する記載法の規準、糖鎖構造の表記法に関する意見が寄せられた。

1.2 基原・本質について

生物薬品においては、原薬においても化学構造式からその本質を表現することが困難なものが多かった。このようなものについては、基原、本質及び薬理作用を記載することによって医薬品を定義してきた。しかし医薬品の種類が多種、多様にわたるため、

* 国立医薬品食品衛生研究所 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)

** 本研究は、平成 17 年度日本公定書協会の「日本薬局方の試験法に関する研究」により行ったものである。

基原、本質の記載法については明確にされていなかった。この点に、2社からの指摘があり、その記載法を例示するように要望が出された。

1.3 含量規格について

生物薬品ではバイオアッセイを用いる場合も多く、少数第一位までの%表記は困難という指摘がなされた。

1.4 試験法について

1.4.1 試験法の記載の簡略化

たん白質性医薬品の一般試験法として14局第1追補においてSDSポリアクリルアミド電気泳動法(SDS-PAGE法)、14局第2追補においてたん白質定量法、アミノ酸分析法、ペプチドマップ法、等電点電気泳動法、キャピラリー電気泳動法が収載された。これに伴い、たん白質定量法、SDS-PAGE法、アミノ酸分析法、ペプチドマップ法、等電点電気泳動法については簡略した記載でも可とするよう、要望が出された。

その他、ウェスタンブロット法などのたん白質分析に一般的に使用される試験の場合、あるいはバイオアッセイ法、ELISA法の場合のように検量線について多次回帰、4-パラメータなどで解析方法が非常に複雑な場合については、簡略な記載でも可とするような要望が出された。

また分析機器に依存するところが大きい、アミノ酸分析計、気相シーケンサー、糖鎖電気化学検出器等では、詳細な分析条件を記載するのではなく、機器の機能を特定するような記載(例えば、アミノ酸分析計における各種アミノ酸の分離度等)でも可とするよう要望が出された。

1.4.2 生物薬品特有の試験法の記載例の例示

各種電気泳動法、アミノ酸分析法、ペプチドマップ法、糖鎖マップ法などについては、記載例の作成の要望が出された。

1.4.3 製造工程由来不純物等の記載法

特にバイオ医薬品については、製造方法が異なる不純物が相当程度異なることから、製造工程由来不純物については各条試験法で一律に規定せず、製品に応じて承認申請時に個別に審査する方法が合理的と考えられる項目が少なくない。また各条に規定される規格試験によるのではなく、工程管理試験によってコントロールする方が品質管理法として合理的な場合も少なくない。このようなケースを想定し

て、15局通則11において「医薬品各条において「別に規定する」とあるのは、薬事法に基づく承認の際に規定することを示す」となっており、「別に規定する」として規格試験法や規格を各条に規定する必要はないとされてきた。しかし、その規準が明確でないため、特に純度試験関係で、宿主細胞や異種たん白質の設定の要否、具体的に規定すべきもの、「別に規定する」でよいもの等に関し、考え方を明記するように要望が出された。

1.4.4 平行線検定・力価

生物薬品の力価については“平行線検定”を行うべきものが多いが、“平行線検定”が日局では定義されていないため、これらの計算方法について詳細に備考に記載する必要が生じている。そこでEP/USPと同様に“平行線検定”を定義してほしいという要望が出された。

1.5 生物薬品と化学薬品との規格設定の違いについて

生物薬品においては原薬にエンドトキシンを設定する場合があるが、その場合、日局参考情報の他に実測値も考慮して設定すべきとされてきた。この点を明記するように要望が出された。

1.6 試薬・試液

生物薬品の試験に特有の試薬(血清・酵素・抗体等)の記述範囲について明確にできないか、あるいは試験に用いるキット製品について、記載案(どこまで略記するか)を作成要領に明確にするよう、3社から要望が出された。

2. 作成要領の改訂に関する検討、考察

2.1 構造式の表記について

15局で収載された品目の各条においては、ペプチド及びたん白質性医薬品のアミノ酸配列については、3文字法を採用してきた。今後収載される構造の複雑なたん白質も考慮し、3文字法(概ね20アミノ酸残基以下)以外にも、1文字法(概ね21アミノ酸残基以上)の表記も可とすることが適当と考えられた。更に、構造式の表記法について、ペプチド性医薬品、ペプチド性医薬品及びたん白質性医薬品(ヘテロダマー)、ペプチド性医薬品及びたん白質性医薬品(ホモダイマー)、糖たん白質性医薬品にわけて例示することが適当と考えられた。

分子式及び分子量については、糖たん白質性医薬

品はたん白質部分の分子量・分子式のみを記載し、糖鎖を含めた分子量（概数）は基原に記載することが適当と考えられた。更に、ペプチド性医薬品、ペプチド性及びたん白質性医薬品、糖たん白質性医薬品に分けて、記載例を示すことが適当と考えられた。

2.2 基原・本質について

たん白質性医薬品の有効成分については、化学構造式のみでは本質が表現できないものが少なくない。更に糖たん白質のように翻訳後修飾などにより分子多様性を示すものもある。したがって、15局ではこれら医薬品は、製造方法に関する情報（構造遺伝子の由来や、製造に用いられる細胞基質の由来、遺伝子組換え法によって製造される場合は遺伝子導入法等）を記載することによって定義する方法が取られてきた。そこで基原・本質の記載については、15局の各条審議で合意が得られつつあった記載法を具体的に例示することが適当と考えられた。原薬が水溶液の場合、「水溶液」と明記すること、規格試験に分子量の項がある場合は、その規格値を明記することとする。また分子量の項がない場合では、遺伝子組換え医薬品の場合構造遺伝子の由来を記載し、遺伝子組換え糖たん白質性医薬品については、宿主細胞の種類を記載することとする。更に、ペプチド性医薬品、たん白質性医薬品、糖たん白質性医薬品、遺伝子組換え医薬品、多糖類等に分けて例示することが適当と考えられた。

2.3 含量規格について

たん白質性医薬品の含量規格の例示では、化学薬品原薬には例がないたん白質性医薬品溶液についての含量規格の記載例を示すことが適当と考えられた。

2.4 試験法の記載について

14局追補においてSDS-PAGEが参考情報に記載されて以来、主としてたん白質性医薬品を対象とする6つの試験法が局方参考情報に記載された。本研究において、これら参考情報を参照することで、試験法の簡略記載を要望する声が寄せられた。更にこれら試験法をもとに、作成要領へ記載例を作成するように要望する声が寄せられた。しかしながら、これらの試験法は参考情報であり、主として試験の原理、一般的試験方法及び注意事項の記述が主な内容となっている。また、生物薬品の場合対象物質によって、具体的試験内容は変わる場合が少なくない。したがって、これら参考情報へ記載された試験法を

基に簡略記載することは、必ずしも適当ではなく、また記載例を作成するのも時期尚早と考えられた。ただし、近々の対応としては、各条での実績が生まれ、局方での経験が蓄積され、一般試験法収載が可能となった試験法は、一般試験法への収載を図ることが適切と考えられた。その候補としては、SDS-PAGE、たん白質定量法あるいはペプチドマップ法などがあげられよう。

次に、製造工程由来不純物等の記載方法の一般原則の記載についてであるが、「別に規定する」の定義についての追加説明を、作成要領に追加することが適当と考えられた。生物薬品、とりわけバイオ医薬品の多くは、ICH-Q6Bガイドラインに記されているように、規格及び試験法によるばかりでなく、製造工程の工程管理を組み合わせることで、医薬品の品質の一定性が図られるようになっている。このような製品については、製品規格によって品質の一定性確保を図る局方への収載品にあたって、工程管理試験をどのように記載するかについてはこれからの大きな課題と考えられる。14局から「別に規定する」という記載方法が採用された理由の一つはそこにある。ただし、各条に表現されたそれぞれの意味については、局方ユーザーには理解しにくいのも確かであろう。生物薬品の製造工程に関して考慮すべき一般的事項については、今後局方の参考情報に解説を収載することが必要と思われる。更にそれとあわせて、「別に規定する」の一般原則の解説の収載についても、今後検討すべき課題となろう。

なお、平行線検定の局方での定義については、作成要領における課題というより、局方の参考情報等への収載がより相応しい対応と考えられ、これも同様に今後の局方改訂の課題の一つとなると思われる。

2.5 生物薬品と化学薬品との規格設定の違い

生物薬品の場合、エンドトキシン試験を原薬に設定する例が少なくない。参考情報のエンドトキシン規格設定値は、エンドキシンの安全性に関して今まで得られた情報をもとに、最終製剤について定められた数値である。したがって、参考情報の設定値は、生物薬品原薬の規格値として必ずしも適当ではなく、個別には実測値をも考慮した規格値設定が合理的な場合が少なくない。このことを、作成要領の「エンドトキシン試験の設定」に説明することが適当と考えられたが、一方、局方原薬にエンドキシ

ン試験を設定する必要性についても再度検討が必要かもしれない。

2.6 試薬・試液の記載について

生物薬品の試薬・試液についての記載範囲、あるいはキット製品の記載方法については、各条間に違いが大きく、今回の作成要領については、定まった方針をたてるに至らなかった。次回以降の検討課題としたい。

結 論

16局各条原案作成要領の生物薬品を対象とした

部分の改訂のための調査を行い、問題点を整理、改訂すべきポイントを考察した。その結果、主として、構造式、分子式及び分子量、基原・本質の記載方法の整理を進めることができた。

謝 辞

本研究において、作成要領の問題点のアンケートにご協力をいただいた各社の各条原案作成担当者の皆様に感謝します。作成要領の改訂の具体的な作業は、生物薬品委員会において行われた。ただし、本報告の考察内容に関する責任は、筆者にある。

参考資料： 第16改正日本薬局方原案作成要領 生物薬品関係の改訂部分の抜粋

3.6 構造式

構造式は、「WHO 化学構造式記載ガイドライン (The graphic representation of chemical formulae in the publications of international nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances (WHO/Pharm/95.579)”, <http://www.who.int/medicinedocs/collect/edmwweb/pdf/h1807e/h1807e.pdf>」を指針に作成する。

ペプチド及びたんぱく質性医薬品のアミノ酸配列は、3文字（概ね20アミノ酸残基以下）又は1文字（概ね21アミノ酸残基以上）で表記する。また、ジスルフィド結合及び翻訳後修飾等の構造情報も明記する。ペプチド及びたんぱく質性医薬品については、通例、次のように記載する。

[例1] ペプチド性医薬品

Glu-Ile-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Tyr-Gln-Lue-Gln-Asn

Glu1. ピログルタミン酸

[例2] ペプチド性医薬品及びたんぱく質性医薬品（ヘテロダイマー）

A 鎖

OHC-MIVEQCCTS¹ CSLYQLENYA CGEAGFFTPE G-NH₂

B 鎖

GIVEQC¹IYVL LENYIALYQL PVCQHL¹CGSH LVA¹AK

B 鎖：K35. プロセシング（部分的）

[例3] ペプチド性医薬品及びたんぱく質性医薬品（ホモダイマー）

APAERCELAA ALAGLAFPAP RGYSLGNWVC AEPQPGGSQC VEHDCFALYP
 AAKFESNFNT QATNRNTDGS TDYGILQINS GPATFLNASQ ICDGLRGHLM
 RWCNDGRTP GSRNLCNIPC SALLSSDITA TVRSSVAADA ISLLNGDGG
 SVNCAKKIVS DNGGMNAWVA WRNRCKGTDV QLPPGCGDPK RLGPLRGFQW
 QAWIRGRLV FPATCRPLAV GAWDESVENG GCEHACNAIP GAPRCOCAGP
 AALQADGRSC TASATQSCND LCEHFCVNPV DQPGSYSCMC ETGYRLAADQ
 HRCEDVDDCI LEPSPCPQRC VNTQGGFECH CYPNYDLVDG ECVPEVDPCF
 RANCEYQCQP LNQTSYLCVC AEGFAP¹IPHE PHRCQMF¹CNQ TACPADC¹PN
 TQASCSCPEG YILDDGFICT D¹IDECENGGF CSGVCTNLP¹G TFECIG¹PK

C245, 分子間ジスルフィド結合 ; N322, ヒドロキシアスバラギン

【例4】 糖たん白質性医薬品

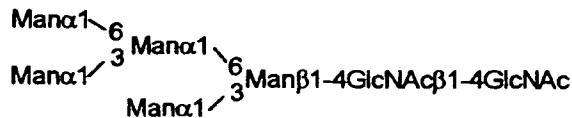
たん白質部分

APAERCELAA ALAGLAFPAP RGYSLGNWVC AEPOPGGSQC VEHDCFALYP
 AAKFESNFNT QATNRNTDGS TDYGILQINS GPATFLNASQ ICDGLRGHLM
 RWWCNDGRTP GSRNLGNIPC SALLSSDITA TVRSSVAADA ISLLNGDGG
 SVNCAKKIVS DNGMNAWVA WRNRCKGTDV QLPPGCGDPK RLGPLRGFOW
 QAWIRGRLV FPATCRPLAV GAWDESVENG GCEHACNAIP GAPRCQACGP
 AALQADGRSC TASATQSCND LCEHFCVNPV DQPGSYSCMC ETGYRLAADQ
 HRCEDVDDCI LEPSPCQRC VNTGGFECH CYPNYDLVDG ECVPEVDPCF
 RANCEYQCQP LNQTSYLCVC AEGFAPIPHE PHRCQMFQVQ TACPADCPN
 TQASCSCPEG YILDDGFICT DIDECEGGF CSGVCTNLPV TFECIGDPK

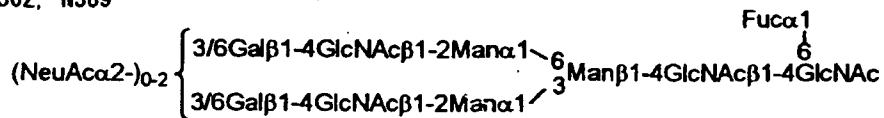
N87, N362, 及び T436, 糖鎖結合 ; N389, 糖鎖結合 (部分的) ;
 S285, グルコシル化 ; N322, ヒドロキシアスバラギン

糖鎖部分

N87



N362, N389



T436

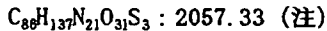


3.7 分子式及び分子量（組成式及び式量）

3.7.5 生物薬品の分子式と分子量の記載

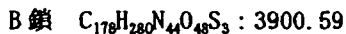
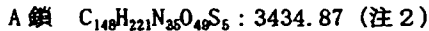
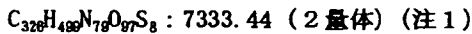
ペプチド性医薬品及びたん白質性医薬品については、その分子式及び分子量を記載する。糖たん白質性医薬品については、たん白質部分の分子式・分子量のみを記載し、糖鎖を含めた分子量(概数)は基原に記載する。ペプチド性医薬品、たん白質性医薬品及び糖たん白質性医薬品は、通例、次のように記載する。

[例] ペプチド性医薬品 (3.6 例1の場合)



注 N 末端, C 末端, 及び側鎖は非解離状態で計算する。また, Glu1 はピログルタミン酸として計算する。

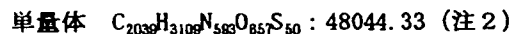
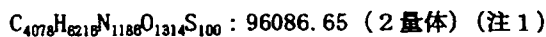
[例] ペプチド性及びたん白質性医薬品 (3.6 例2の場合)



注1 N 末端, C 末端, 及び側鎖は非解離状態で計算する。分子内及び分子間ジスルフィド結合は結合した状態で計算する。A 鎖 M1 はホルミルメチオニンとして計算する。A 鎖 T31 はグリシンアミドとして計算する。また, B 鎖 K35 は結合しているものとして計算する。

注2 分子内ジスルフィド結合は結合した状態で計算する。分子間ジスルフィド結合は還元型として計算する。

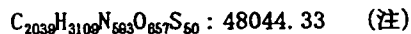
[例] ペプチド性及びたん白質性医薬品 (3.6 例3の場合)



注1 ²N 末端, C 末端, 及び側鎖は非解離状態で計算する。N322 はヒドロキシアスパラギンとして計算する。分子内及び分子間ジスルフィド結合は結合した状態で計算する。

注2 分子内ジスルフィド結合は結合した状態で計算する。分子間ジスルフィド結合は還元型として計算する。

[例] 糖たん白質性医薬品 (3.6 例4の場合)



注 N 末端, C 末端, 及び側鎖は非解離状態で計算する。N322 はヒドロキシアスパラギンとして計算する。

分子内ジスルフィド結合は結合した状態で計算する。N87, 362, 389, T436 及び S285 には糖が結合していないものとして計算する。

3.9.1 基原の記載

生物薬品においては、水溶液の場合は、水溶液であることを明記する。分子量については、規格試験法に分子量の項がある場合は、その規格値を記載する。分子量には幅があってもよい(例: $\circ \sim \Delta$)。分子量の項がない場合で、不純物等が多く混在するなどの理由により分子量を測定できない場合は、理論分子量を記載してもよい。遺伝子組換え医薬品の場合は、構造遺伝子の由来を記載する。また、遺伝子組換え糖たん白質性医薬品については、細胞の種類を明記する。遺伝子組換え医薬品を含む生物薬品は、次のように記載する。

[例] ペプチド性医薬品 (3.6 例1の場合)

「本品は、〈健康な〉 $\times \times$ (種) の $\Delta \Delta$ (細胞、組織又は臓器等) から得た 18 個のアミノ酸残基からなるポリペプチド(分子量 $\Delta \Delta$)である。本品は、〈(ホルモン、酵素、サイトカイン、増殖因子、ワクチン、抗体、血液凝固因子又は阻害剤等) で) $\circ \circ$ 活性を有する。」

「本品は、合成された 18 個のアミノ酸残基からなるポリペプチド(分子量 $\Delta \Delta$)である。本品は、〈(ホルモン、酵素、サイトカイン、増殖因子、ワクチン、抗体、血液凝固因子又は阻害剤等) で) $\circ \circ$ 等の作用を有する。」

[例] ペプチド性及びたん白質性医薬品 (3.6 例2の場合)

「本品の本質は、〈健康な〉 $\times \times$ (種) の $\Delta \Delta$ (細胞、組織又は臓器等) から得た 31 個のアミノ酸残基からなる A 鎖 1 分子、及び 35 個のアミノ酸残基からなる B 鎖 1 分子から構成される $\diamond \diamond$ (ポリペプチド又はたん白質) (分子量 $\Delta \Delta$)である。本品は、水溶液である。本品は、〈(ホルモン、酵素、サイトカイン、増殖因子、ワクチン、抗体、血液凝固因子又は阻害剤等) で) $\circ \circ$ 活性を有する。」

[例] ペプチド性及びたん白質性医薬品 (3.6 例3の場合)

「本品は、〈健康な〉 $\times \times$ (種) の $\Delta \Delta$ (細胞、組織又は臓器等) から得た 449 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 分子から構成される $\diamond \diamond$ (ポリペプチド又はたん白質) (分子量 $\Delta \Delta$)である。本品は、〈(ホルモン、酵素、サイトカイン、増殖因子、ワクチン、抗体、血液凝固因子又は阻害剤等) で) $\circ \circ$ 作用を有する。」

[例] 糖たん白質性医薬品 (3.6 例4の場合)

「本品の本質は、〈健康な〉 $\times \times$ (種) の $\Delta \Delta$ (細胞、組織又は臓器等) から得た 449 個のアミノ酸残基からなる糖たん白質(分子量約 $\Delta \Delta$)である。本品は、水溶液である。本品は、〈(ホルモン、酵素、サイトカイン、増殖因子、ワクチン、抗体、血液凝固因子、又は阻害剤等) で) $\circ \circ$ 活性を有する。」

[例] 遺伝子組換えペプチド性及びたん白質性医薬品

「本品の本質は、 $\times \times$ の遺伝子(cDNA 又はゲノム DNA 等)を導入した組換え体で産生される $\circ \circ$ 個のアミノ酸残基からなる $\diamond \diamond$ (ポリペプチド又はたん白質) (分子量 $\Delta \Delta$)である。本品は、水溶液である。本品は、 $\circ \circ$ 活性を有する。」

[例] 遺伝子組換え糖たん白質性医薬品

「本品の本質は、 $\times \times$ の遺伝子(cDNA 又はゲノム DNA 等)を導入した $\diamond \diamond$ 細胞で産生される $\circ \circ$ 個のアミノ酸残基からなる糖たん白質(分子量約 $\Delta \Delta$)である。本品は、水溶液である。本品は、 $\circ \circ$ 作用を有する。」

[例] 遺伝子組換え糖たん白質性医薬品 (アミノ酸置換型)

「本品の本質は、\$鎖#番目の△(アミノ酸)を▽ (アミノ酸)に置換したxxをコードする遺伝子(cDNA又はゲノムDNA等)を導入した◇◇細胞で産生される○○個のアミノ酸残基からなる糖たん白質(分子量約△△)である。本品は、水溶液である。本品は、□□活性を有する。」

[例] 遺伝子組換え糖たん白質性医薬品 (融合型)

「本品の本質は、xx(1から#番目)及び**(#+1から##番目)をコードする遺伝子(cDNA又はゲノムDNA等)を導入した◇◇細胞で産生される○○個のアミノ酸残基からなる糖たん白質(分子量約△△)である。本品は、水溶液である。本品は、□□活性を有する。」

[例] 遺伝子組換え糖たん白質性医薬品 (融合型 抗体医薬品)

「本品の本質は、xxの&&部(例：相補性決定部)及び**の\$\$部(例：定常部及びフレームワーク部)をコードする遺伝子(cDNA又はゲノムDNA等)を導入した◇◇細胞で産生される○○個のアミノ酸残基からなるH鎖2分子及び○○個のアミノ酸残基からなるL鎖2分子から構成される糖たん白質(分子量約△△)である。本品は、水溶液である。本品は、□□活性を有する。」

[例] 遺伝子組換えたん白質性医薬品 (修飾型)

「本品の本質は、xxの遺伝子(cDNA又はゲノムDNA等)を導入した組換え体で産生される○○個のアミノ酸残基からなるたん白質(分子量△△)の▽残基に1分子の◎◎(例：ポリエチレングリコール)が共有結合した修飾たん白質(分子量▲▲)である。本品は、水溶液である。本品は、□□活性を有する。」

[例] 多糖類

「本品は、(健康な)xx(種)の△△(細胞、組織、又は臓器等)から(得た▲▲(例：ヘパリンナトリウム)の◇◇分解によって)得た○○及び◇◇(単糖)からなる◎◎(例：グリコサミノグリカン、低分子量ヘパリン)(分子量約△△)である。本品は、□□活性を有する。」

3.10 成分の含量規定**3.10.1 原薬の記載**

原薬は、通例、次のように記載する。

[例] たん白質性医薬品 (溶液)

「本品は定量するとき、1mL当たり○～○mgのたん白質を含み、たん白質1mg当たり×単位以上を含む」

3.18 製剤試験**3.18.1.2 エンドトキシン試験の設定**

エンドトキシン規格値は、日本薬局方参考情報「エンドトキシン規格値の設定」に基づいて設定する。ただし、たん白質性医薬品の原薬でエンドトキシン試験を設定する必要がある場合には、参考情報に加え必要に応じて実測値も考慮すること。

3.23 その他

3.23.2 「別に規定する」の定義

各条原案作成時には必要な試験項目と規格値を設定する。

しかしながら、原案審議委員会の審議を経て、1.1.2にあるように、生物薬品等の工程由来不純物、残留溶媒、経口固形製剤の溶出性などにみられるように、同一品目であっても製法が異なること等によって、一定の品質の保証に必要な値を画一的に設定することが極めて困難な場合や知的所有権の一部で保護されるべき内容等については、規格値の設定は行わず、「別に規定する」と記載し、適切かつ柔軟な各条規格とすることができる。

「別に規定する」とは、薬事法に基づく製造販売承認書の中の規格値として別途規定されていることを意味する。

なお、法に基づく承認審査において設定する必要がないと判断され、承認書に規定されない場合も含む。

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・アザシチジン誘導體)

「-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」：キノリン誘導體系多剤耐性阻害薬

「-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

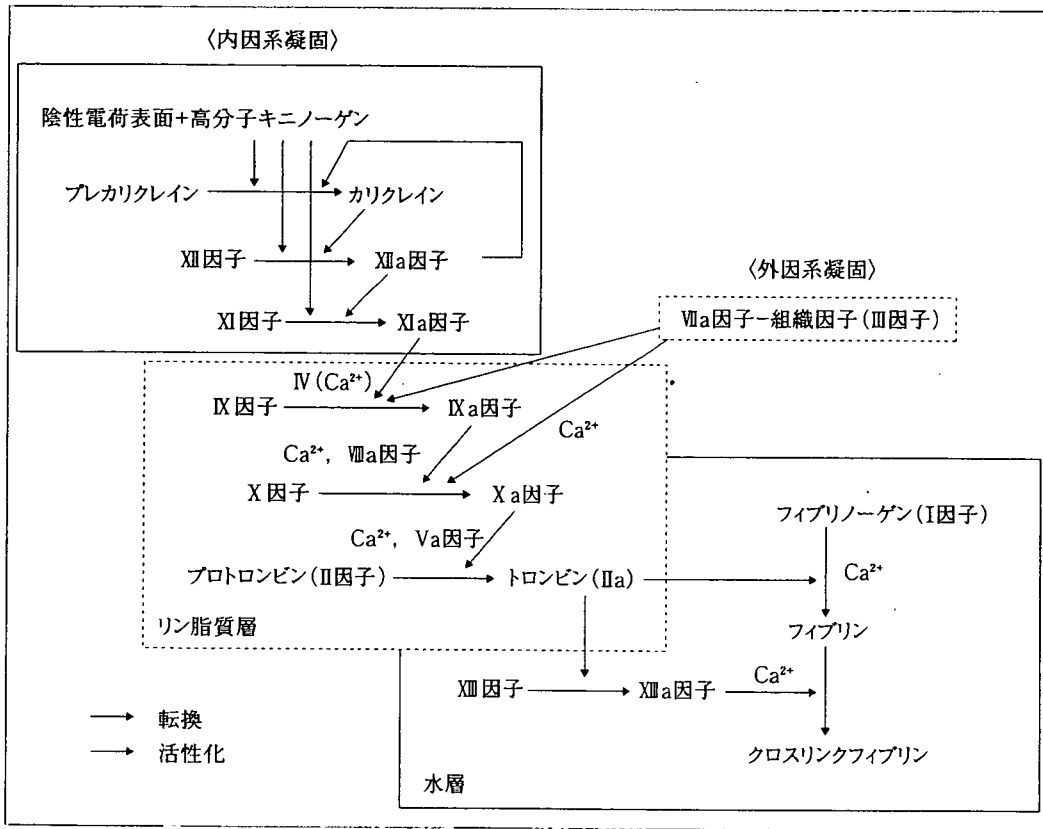


図1 血液凝固カスケード

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。

「-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Xa因子、第IXa因子、トロンビン、第XIIa因子などにより活性化され、Arg152とHe153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、

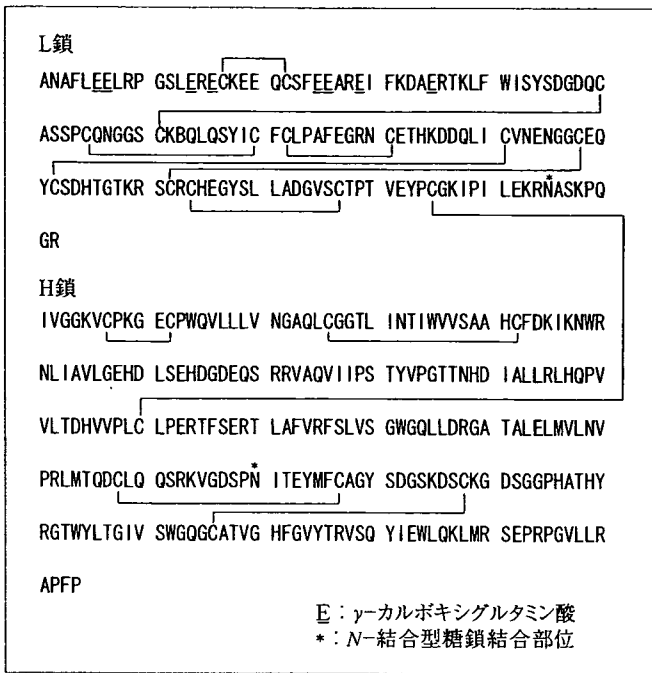


図2 血液凝固第Ⅶa因子の構造

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Ⅶ因子を表すシステムは、「-octocog」である。

第Ⅶ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。トロンピ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Ⅶ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Ⅶ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Ⅶ因子」が、第Ⅶ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。

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Ⅶ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Ⅶ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Ⅶ因子製剤で、第Ⅶ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Ⅶ因子製剤で、第Ⅶ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

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、Ca²⁺の複合体(外因系凝固)またはCa²⁺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VIIa因子、リン脂質、Ca²⁺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および局方に取載されているが、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、Ca²⁺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。

「-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が取載されているが、JANには未取載である。

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VIII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。

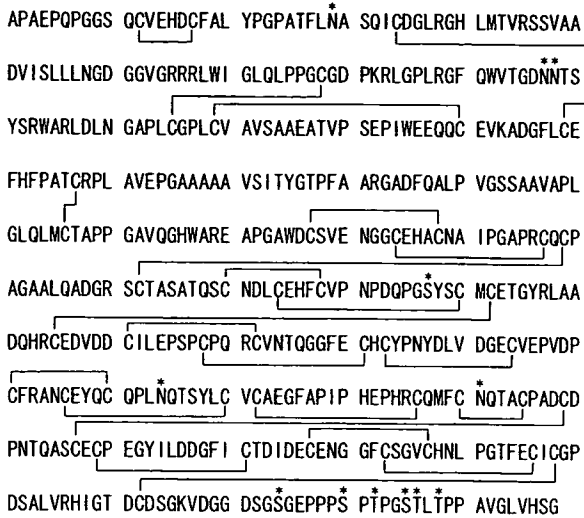
なお、対応する天然の血漿分画製剤として、「乾燥濃縮人活性化プロテインC」が、先天性プロテインC欠乏症に起因する深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症、電撃性紫斑病を適応として承認されている。

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IXa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。

「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



*: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、造血管悪性腫瘍・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。

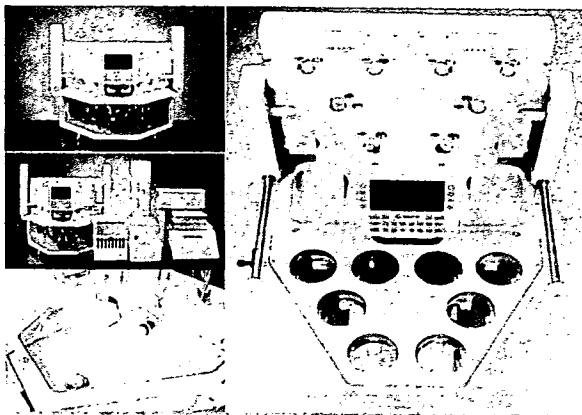


「Antithrombin」: アンチトロンビン類

「Antithrombin」は、アンチトロンビンⅢ類(antithrombinⅢ)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パドル偏心
- 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

ステムを知られば薬がわかる

（1）

合し、それらを不活性化させる。ヒトアンチトロンビンⅢは、432個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質で、N-結合型糖鎖結合部位が4カ所存在する。「Antithrombin」をステムに持つ医薬品として、INNにはAntithrombinⅢとAntithrombin Alfaが収載されている。

AntithrombinⅢは、血漿分画製剤「乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ製剤」として、先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向治療薬、およびアンチトロンビンⅢ低下を伴うDIC治療薬として国内承認されている。

Antithrombin Alfaは、遺伝子組換えヤギ(トランスジェニックヤギ)で産生される糖タンパク質で、ヤギの乳中に分泌タンパク質として発現される。Antithrombin Alfaは、AntithrombinⅢとアミノ酸配列が同一であるが、結合している糖鎖の構造が異なる。2006年に欧州で先天性アンチトロンビン欠損症治療薬として承認され、米国では現在フェーズⅢ臨床試験中である。

「-parin」：ヘパリン類
および低分子量ヘパリン

「-parin」は、ヘパリン類(heparin)および低分子量ヘパリン(low molecular weight heparin)を含むヘパリン誘導体に共通するステムである。

ヘパリンは、健康な食用獣の肝、肺、または、腸粘膜から得たD-グルコサミンおよびウロン酸(L-イズロン酸またはD-グルクロン酸)の2糖単位からなる硫酸化グリコサミノグリカンで、平均分子量10,000~15,000である。アンチトロンビンⅢと結合することによりトロンビンや第Xa因子などの凝固因子を阻害し、血液凝固阻止作用を発揮する。ヘパリン類としてJANにはHeparin Sodium(ヘパリンナトリウム)およびHeparin Calcium(ヘパリンカルシウム)が収載されている(図4)。

ヘパリンナトリウムおよびヘパリンカルシウムは、DIC治療、血栓塞栓症の治療および予防、ならびに血液体外循環時における血液凝固防止等に適用されている。ヘパリンナトリウムは、日局収載品目である。ヘパリンカルシウムは、第16改正日局に収載が予定されている。

低分子量ヘパリンは、ヘパリンナトリウムやヘパリンカルシウムを亜硝酸や過酸化水素等により分解して得られる分子量約数千のヘパリン誘導体である。アンチトロンビンⅢには結合するがトロンビンには結合しないので、

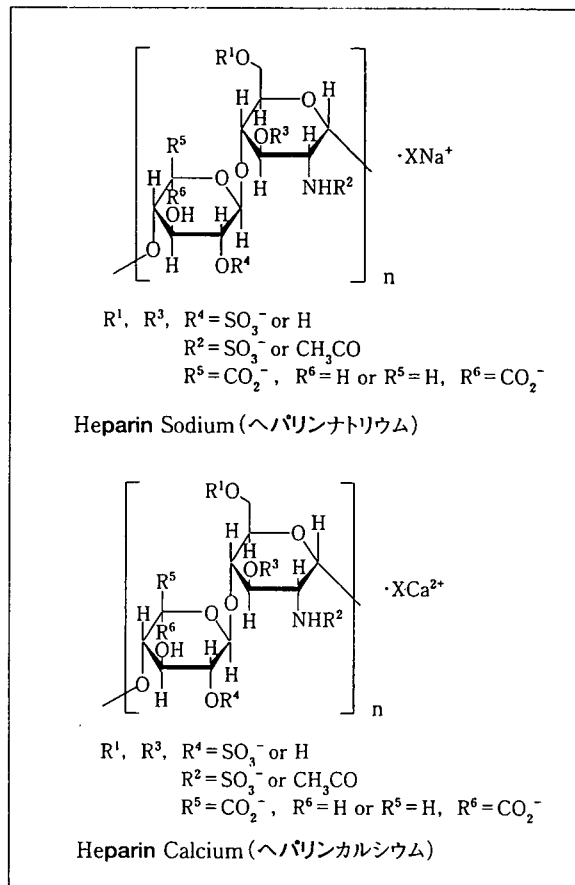


図4 ステム「-parin」を持つヘパリン医薬品

第Xa因子活性を阻害するがトロンビンの作用を阻害しない。低分子量ヘパリンは、出血の副作用が少ない抗凝固薬として用いられている。INNに収載されている低分子量ヘパリンを表1にまとめた。

Parnaparin Sodium(パルナパリンナトリウム)は、ヘパリンナトリウムを過酸化水素および酢酸第二銅で分解して得られる低分子量ヘパリンナトリウムで、平均分子量は4,500~6,500である。血液体外循環時の灌流血液の凝固防止に適用されている。日局には第15改正から収載され、欧州でも販売されている(EP収載)。

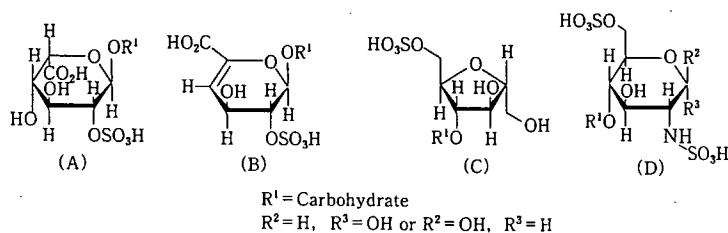
Dalteparin Sodium(ダルテパリンナトリウム)は、ヘパリンナトリウムを亜硝酸で分解して得られる低分子量ヘパリンナトリウム(平均分子量5,600~6,400)で、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止およびDIC治療薬に適用されており、今後日局への収載が予定されている。ダルテパリンナトリウムは、欧州や米国でも販売されている(EP収載)。

Enoxaparin Sodium(エノキサパリンナトリウム)は、米国および欧州で販売されており(EP収載)、日本では現在承認申請中である。その他、ステム「-parin」を持つ医薬品として、JAN収載品目であるReviparin Sodium

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
Livaroparin 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-enopyranosuronic 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。

「-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。

ステムを知れば薬がわかる

154

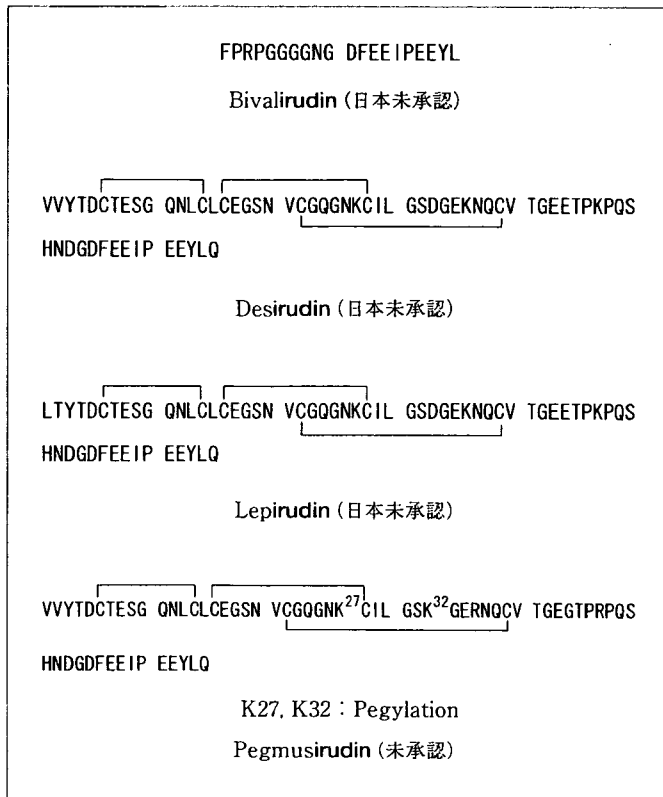


図5 ヒルジン類を示すステム「-irudin」を持つ医薬品

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。



**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
- 内服用液剤、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