

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

STEMを知られば薬がわかる

120

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

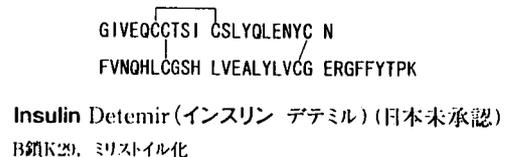
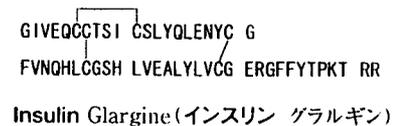
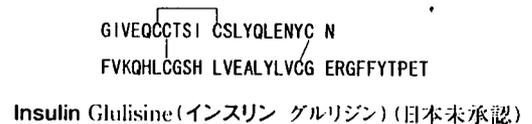
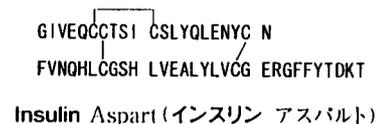
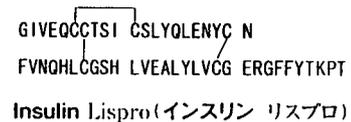
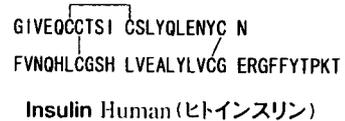
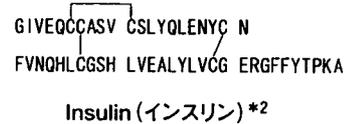
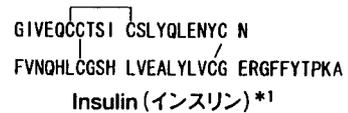


図1 インスリン類を示すSTEM「Insulin」を持つJAN収載品目

ヒトインスリンと異なるアミノ酸残基を赤字で示す
*1: プタ由来インスリン
*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 ^① 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}
		三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)	
持効型	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

成長因子-1 (insulin-like growth factor-1, 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 Liatermin 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

AAGSITTLPA LPEDGSGAF PPGHFKDKR LYCKNGGFFL RIHPDGRVDG
 VREKSDPHIK LQLOAERGV VSIKGVCANR YLANKEDGRL LASKCVTEEC
 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(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。

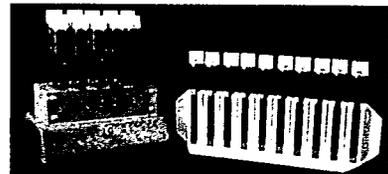
SPORTROL 米国・NAMSA社
 バイオリジカルインディケータ



- 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	胞子名	ATCC
EOG滅菌	Bacillus atropheus	9372
乾熱滅菌	Bacillus atropheus	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)
 スポアーストリップ、スポアードิสケット



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)	3541
GP-06	Geobacillus stearothermophilus(#2)	7953
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・ビル
 TEL 03-3839-6321(代) FAX 03-3839-6324
 E-mail: info@senkom.com
 URL: http://www.senkom.com

ステムを知れば薬がわかる

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、近年では炎症を通じ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、抗がん剤のメルファランとともに温熱還元で用いる。その他、INN品目として、Ardenermin, 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。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。

SLRRSSCFGG RMDRIGAGSG LGCNSFRY

Carperitide (カルペリチド)

SVSEIQLMHN LGKHLNSMER VEWLRRKQLQD VHNH

Teriparatide (テリパラチド)

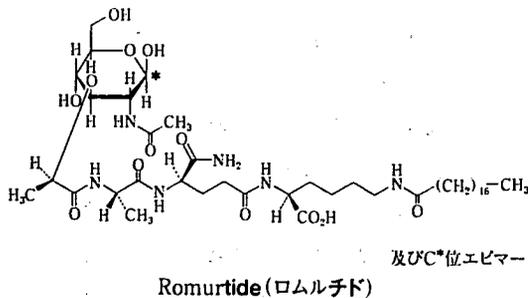
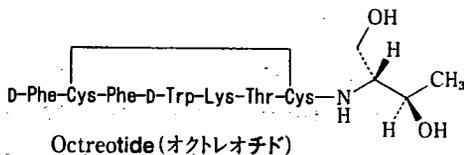


図4 ペプチド/糖ペプチドを示すステム「-tide」を持つ医薬品

「-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

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。



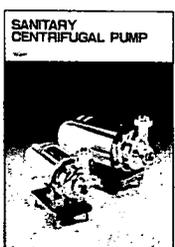
■総合カタログ



■クランプ



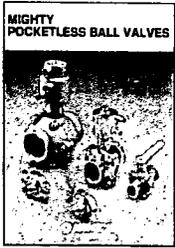
■パウブレンダー



■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。



(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ペビル 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

STEMを知られば薬がわかる

124

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

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	Icrocaptide
抗不整脈	Rotigaptide
抗うつ	Nemifitide
抗糖尿病	Amlintide, Exenatide ¹ , Liraglutide, Pramlintide ¹ , Seglitide
	Lagatide
止痢	Eptifibatide ¹
抗血栓	Enfuvirtide ¹ , Tifuvirtide
抗ウイルス	Anaritide, Neseritide ¹ , Ularitide
心房性ナトリウム利尿因子様	Carperitide ²
強心	Betiatile, Bibacptide, Ceruletide ¹ , Depreotide ¹ , Mertiatide ¹ , Pendetide ¹ , Technetium (^{99m} Tc)apcptide ¹ , Teriparatide ^{1, 2}
診断	Edotreotide, Ilatreotide, Lanreotide, Octreotide ^{1, 2} , Pentetreotide ^{1, 2} , Vapreotide
消化管出血/抗腫瘍	Teduglutide
	Nosiheptide
	Ociltide
	Semparatide
	Almurtide, Delmitide, Disomotide, Edratide, Goralatide, Murabutide, Ovemotide, Pentigetide, Pimelaotide, Prezatide Copper Acetate, Rolipoltide, Romurtide ² , Tabilautide, Temurtide, Tiplimotide
	Pasireotide
	Ecallantide
	Ebiratide
	Sulglitotide, Trileotide
	Lusupultide, Sinapultide
	Emideltide
	Doreptide, Pareptide
	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應されるが、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

ステム	基原	主な日本承認医薬品	号	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, フセレリン, 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	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

アンブル、バイアル等の製品開発・工程検査・品質管理に

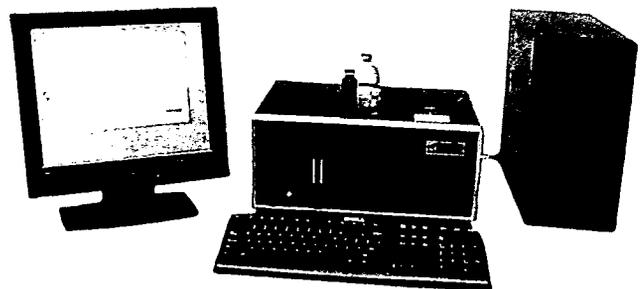
IN-LINE 全数検査 VISTA

- 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

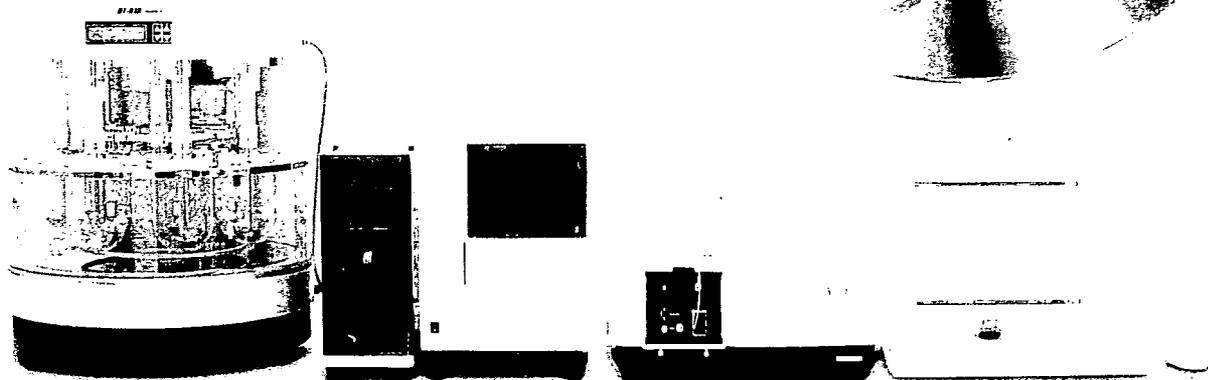
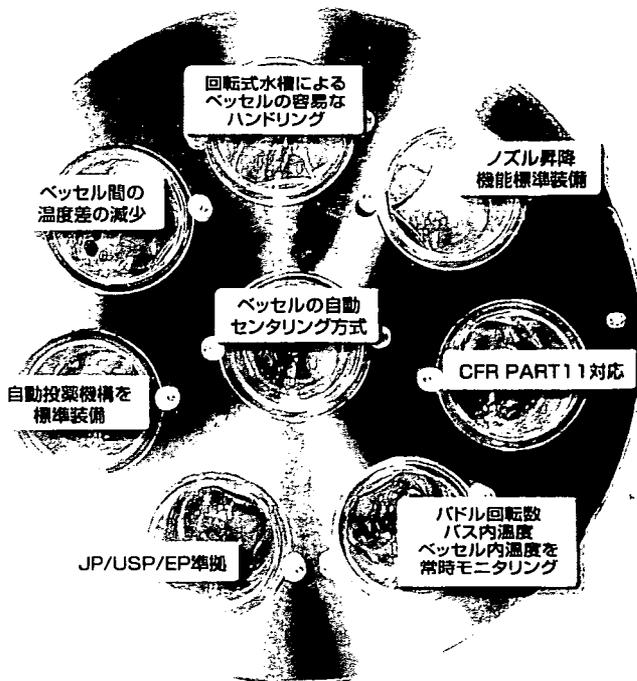
E-mail: jmchitec@japanmachinery.com
http://www.japanmachinery.com

DM資料請求カードNo.27

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(フラクショナルコレクタ)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。

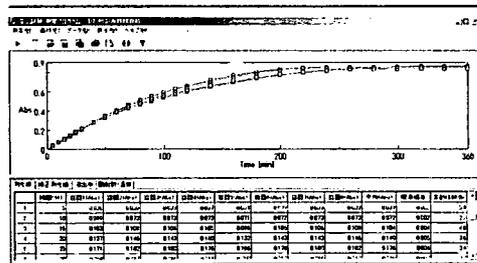
DT-810 フローシステム

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。

測定画面



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は日本分光株式会社の登録商標です。

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)5285
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(989)1711
名古屋S-C 052(452)2671
大阪S-C 06(6312)9173
広島S-C 082(238)4011
九州S-C 092(588)1931



ISO14001 ISO9001
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18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17回(本誌2007年12月号)では、抗悪性腫瘍薬のステムとして、

「-sulfan」：メタンサルホネート系抗悪性腫瘍薬

「-mustine」： β -クロロエチルアミノ構造を持つ抗悪性腫瘍薬

「-tepa」：チオテパ系誘導体

「-ribine」：ピラゾプリン系リボフラニル誘導体

「-trexate」：葉酸類縁化合物

「-trexed」：チミジル酸合成酵素阻害薬

「mito-」：細胞核に対して毒性を有する抗悪性腫瘍薬を紹介した。

今回は、生物薬品の第6回目として、酵素性医薬品のステムを紹介する。



「-ase」：酵素

「-ase」は、酵素(Enzyme)を示すステムである。「-ase」は、さらに「-uplase」(ウロキナーゼ型プラス

ミノーゲンアクチベーター)、「-teplase」(組織プラスミノーゲンアクチベーター)、「-diplase」(プラスミノーゲンアクチベーターと他の酵素との融合タンパク質)、「-lipase」(リパーゼ活性を持つ酵素)、「-dismase」(スーパーオキシドジスムターゼ活性を持つ酵素)などのサブステムに分けられる。

(1)「-ase」：タンパク質分解酵素

「-ase」は、タンパク質分解酵素(proteinase)の(サブ)ステムとしても使用される。タンパク質分解酵素を示すサブステム「-ase」を持ち、わが国で承認されている医薬品にKallidinogenase(カリジノゲナーゼ)、Serrapeptase(セラペプターゼ)、L-Asparaginase(L-アスパラギナーゼ)、Pronase(プロナーゼ)、Urokinase(ウロキナーゼ)およびTisokinase(チソキナーゼ)がある。このうち、カリジノゲナーゼ、セラペプターゼおよびウロキナーゼは日局収載品目である。

カリジノゲナーゼは、血液中のキニノーゲンに特異的に作用してキニンを遊離するキニノーゲナーゼ(カリクレイン)の1種で、ブタ膵臓由来のものが医薬品として使用されている。遊離したキニンは、末梢血管の拡張なら

STEMを知られば薬がわかる

110

びに微小循環速度の亢進を介して血流増加作用を示す。わが国でカリジノゲナーゼは、高血圧症、メニエール症候群、閉塞性血栓血管炎(ピュルガー病)における末梢循環障害の改善および更年期障害、網脈絡膜の循環障害改善薬として適用されている。

セラペプターゼは、セラチア(*Serratia*)属細菌から精製したタンパク質分解酵素である。わが国では、手術後および外傷後、慢性副鼻腔炎、乳汁うっ滞における腫脹の緩解、ならびに気管支炎、肺結核、気管支喘息の喀痰咯出困難および麻酔後の喀痰咯出困難に適用される。

L-アスバラギナーゼは、321個のアミノ酸残基からなるサブユニット4つで構成されるタンパク質である。血中のL-アスバラギンを分解し、アスバラギン要求性腫瘍細胞を栄養欠乏状態にすることによって抗腫瘍作用を発揮する。日本および米国では急性白血病(慢性白血病の急性転化を含む)および悪性リンパ腫の治療に用いられている。

プロナーゼは、放線菌*Streptomyces griseus*が産生するタンパク質分解酵素である。わが国では、胃内視鏡検査における胃内粘液の溶解除去や消化異常症状の改善を目的に使用されている。また、イソプロテレノールとの混合剤が持続性気管支拡張・粘液溶解剤に適用されている。

その他「-ase」を持つ品目で、海外で承認されている医薬品にRasburicase(ラスブリカーゼ)、Streptokinase(ストレプトキナーゼ)、Pegaspargaseがある。

ラスブリカーゼは、*Saccharomyces cerevisiae*から産生される遺伝子組換え尿酸オキシダーゼである。悪性腫瘍あるいは化学療法に起因して発現する高尿酸血症治療薬として欧米で使用されている。わが国では2007年にJANに収載された。

Pegaspargaseは、大腸菌で産生されたL-アスバラギナーゼに、分子量約5,000のポリエチレングリコールを共有結合させたPEG化タンパク質で、米国で承認されている。なお、「Peg-」はポリエチレングリコール(PEG)が結合していることを意味する接頭語である(本連載第5回(本誌2006年12月号)参照)。

その他タンパク質分解酵素を示すサブシステム「-ase」を持つ医薬品としてINNには、Brinase、Ocrase、Promelase、Sfericaseが収載されている。

INNには「-ase」を持たないタンパク質分解酵素もいくつか収載されている。わが国で承認されている医薬品

ではBromelain(プロメライン)がある。プロメラインは、パイナップルの果汁、または葉茎の搾汁より調製したタンパク質分解酵素で、手術後および外傷の腫脹の緩解、慢性気管支炎や気管支喘息の喀痰困難の改善、熱傷や化膿創などの創傷面の壊死組織の分解除去・洗浄およびそれに伴う治癒促進に用いられている。

「-ase」を持たないタンパク質分解酵素性医薬品としては、欧州で承認され、JAN収載品目でもあるChymotrypsin(キモトリプシン)や、米国で承認されているChymopapainもある。その他、INNにはBatroxobin、Defibrotide、Fibrinolysin(human)、Sutilainsが収載されている。

タンパク質分解酵素には血栓溶解系に関与するものもある。循環血液中には血栓溶解作用を持つプラスミンの前駆体であるプラスミノゲンが存在する。循環血液中のプラスミノゲンは、プラスミノゲンアクチベーターによって560番目のアルギニンと561番目のバリンの間が切断されて、活性型のプラスミンとなる(図1)。プラスミンは、血栓の主成分であるフィブリンを分解することにより血栓を溶解する。哺乳類のプラスミノゲンアクチベーターは、ウロキナーゼ型のプラスミノゲンアクチベーターと組織型のプラスミノゲンアクチベーターに大別される。前者は古くは尿中に見出されたことから、現在でも単にウロキナーゼと呼ばれる。

ウロキナーゼは、セリンプロテアーゼの1つで、411個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質である。ウロキナーゼは、ブロウロキナーゼ(411個のアミノ酸残基からなる1本鎖糖タンパク質、分子量約55,000)として産生された後に、プラスミンやカリクレインによって158番目のリジンと159番目のイソロイシンの間が限定分解されることによって生じるA鎖(N末端側ペプチド、分子量約22,000)およびB鎖(C末端側ペプチド、分子量33,000)からなる2量体タンパク質である。ウロキナーゼは、活

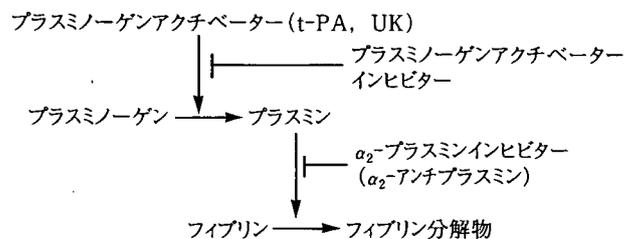


図1 血栓溶解機構
t-PA：組織プラスミノゲンアクチベーター
UK：ウロキナーゼ

性型高分子量ウロキナーゼ(分子量約55,000)または、さらに分解された低分子量ウロキナーゼ(分子量約31,500)として存在する。

INNに収載されているウロキナーゼは、「A plasminogen activator isolated from human sources」とあるようにヒト由来である。わが国で承認され、日局に収載されているウロキナーゼは、ヒト尿から精製した高分子量型ウロキナーゼである。わが国では、急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解剤として適用されている。ヒト尿由来ウロキナーゼは欧州でも承認されており、EPに収載されている。EP収載ウロキナーゼは高分子量および低分子量ウロキナーゼを含むものである。

米国で承認されているウロキナーゼは、尿由来ではなく、組織培養(新生児腎細胞)由来のもので、分子量約32,000の低分子量ウロキナーゼである。また、INNにはUrokinase Alfaが収載されており、これは遺伝子組換え型糖タンパク質で、非ヒト哺乳動物由来細胞で産生された高分子量ウロキナーゼである。

欧米で血栓溶解剤として使用されているストレプトキナーゼも、プラスミノゲンアクチベーターである。ストレプトキナーゼは、黄色ブドウ球菌由来のタンパク質分解酵素で、プラスミノゲンをプラスミンに活性化する。わが国では販売されていない。

(2)「-uplase」：ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター

「-uplase」はウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター(urokinase-type plasminogen activator)に共通のサブシステムで、JANにはNasaruplase(ナサルプラーゼ(細胞培養))が収載されている。

ナサルプラーゼは、ヒトプロウロキナーゼと同一のアミノ酸配列を持つ糖タンパク質である。ナサルプラーゼは、ヒト腎臓に由来する2倍体細胞の培養により繊維芽細胞をクローン化し、株化した細胞で産生される。急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解を効能とした血栓溶解剤として承認されている。

ナサルプラーゼと同一のアミノ酸配列を持ち、糖鎖が異なる品目として、INNにNasaruplase Betaが収載されている。これは、マウス細胞で産生される遺伝子組換え糖タンパク質である。Nasaruplaseは、Alfaが収載されず、Betaが収載されている唯一の例である。その他、「-uplase」を持つ品目としてINNにはSaruplaseが収載されている。

(3)「-teplase」：組織プラスミノゲンアクチベーター類

「-teplase」は、組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)類(tissue-type-plasminogen activator)に共通のサブシステムである。t-PAは、ウロキナーゼと同様にプラスミノゲンの560番目のアルギニンと561番目のバリンの間を切断することによって、プラスミノゲンをプラスミンに活性化する(図1)。t-PAは、主に血管内皮細胞で産生される527個のアミノ酸残基からなる分子量約70,000の1本鎖糖タンパク質で、分子内の3カ所(Asn117, 184, 448)に糖鎖が結合している。N末端側から、フィンガードメイン、EGFドメイン、クリングル1ドメイン、クリングル2ドメイン、Catalyticドメインから構成されている(図2)。t-PAは、プラスミンによりCatalyticドメイン上の275番目のアルギニンと276番目のイソロイシンの間が切断されると、重鎖(N末端側)と軽鎖(C末端側)からなる2本鎖t-PAになる。2本鎖t-PAになると十分な活性を発揮するが、1本鎖でも2本鎖t-PAの約1/10の酵素活性を有する。t-PAがウロキナーゼと大きく異なる点は、フィブリン親和性を有する点である。t-PAは血栓に特異的に結合してプラスミノゲンを活性化するので、血栓溶解効率が非常に高い。これに対してウロキナーゼは、循環血液中のプラスミノゲンを活性化するために、生じたプラスミンが特異的インヒビター(α_2 -プラスミンインヒビター等)で失活したり、出血傾向を引き起こしたりする。t-PAの高いフィブリン親和性には、フィンガードメインとクリングル2ドメインが関与しているといわれている。

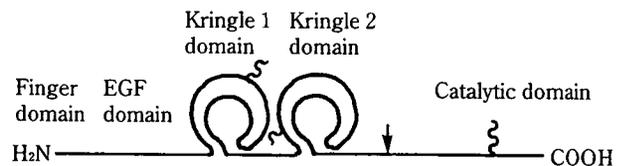
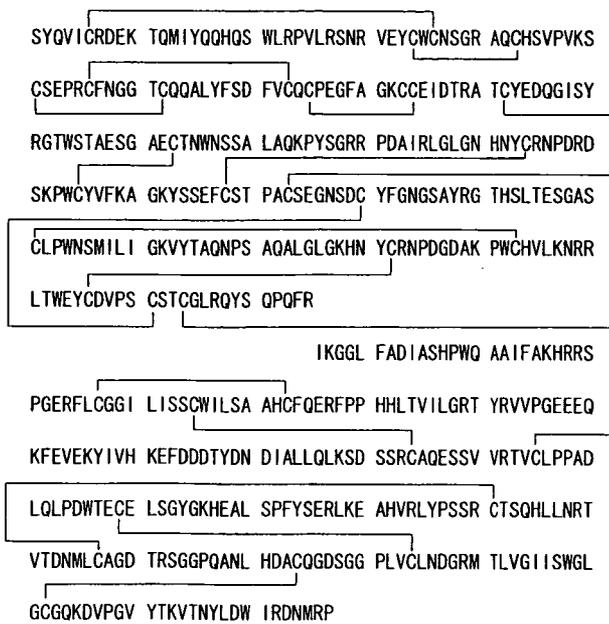


図2 t-PAの構造

- フィンガードメイン：1～43番目
- EGFドメイン：44～91番目
- クリングル1ドメイン：92～173番目
- クリングル2ドメイン：180～261番目
- Catalyticドメイン：276～527番目
- ~~~~~：糖鎖
- ：プラスミン限定分解部位

サブシステム「-teplase」を持ちわが国で承認されている医薬品として、Alteplase(アルテプラーゼ)、Monteplase(モンテプラーゼ)およびPamiteplase(パミテプラーゼ)がある。



N117, N184, N448 : 糖鎖結合

図3 アルテプラゼの一次構造、ジスルフィド結合と糖鎖結合部位

アルテプラゼは、遺伝子組換えヒト組織プラスミノゲンアクチベーターで、CHO細胞によって産生される(図3)。虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後3時間以内)および急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内)に適用される。アルテプラゼは、海外でも承認されており、EPおよびUSPにも収載されている。わが国では日局収載候補品目になっている。

t-PAは、血中からの消失が速く、静脈投与する場合は点滴投与が必要とされている。t-PAの肝臓での代謝には、クリングル1ドメイン上のAsn117に結合している高マンノース型糖鎖やEGFドメインが関与していると考えられている。そこで、血中での滞留時間を延長させるために、遺伝子工学的にt-PAを改変する研究が進められた。現在ではさまざまな改変型t-PAが血栓溶解薬として使用されている。

モンテプラゼは、t-PAの84番目のシステインをセリンに変換した改変型t-PAで、ベビーハムスター腎細胞により産生される。わが国では急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内)および不安定な血行動態に伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解に適用されている。

バミテプラゼは、t-PAのクリングル1ドメインを欠失させることによって血中半減期を延長し、かつt-PAが2本鎖に解離しないように天然型t-PAのN末端から275番目のアルギニンをグルタミン酸に変換してフィブリン親和性を回復させた改変型t-PAで、CHO細胞によって産生される。バミテプラゼは、急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内)に適用されている。

サブシステム「-teplase」を持つその他の品目としてJANには、Duteplase(デュテプラゼ)、Lanoteplase(ラノテプラゼ)、Sileteplase(シルテプラゼ)、Nateplase(ナテプラゼ)、およびEcolteplase(エコレテプラゼ)が収載されている。欧米では、TenecteplaseとRetepaseが承認されているが、いずれもJAN未収載である。

Tenecteplaseは、CHO細胞で産生されるt-PA改変体で、103番目および117番目のアミノ酸残基がそれぞれアスパラギンおよびグルタミンに変換され、さらに296~299番目のアミノ酸残基がアラニンに変換されている。Retepaseは、クリングル2ドメインとCatalyticドメインからなる改変体で、大腸菌で産生される糖鎖非結合タンパク質である。

その他サブシステム「-teplase」を持つ医薬品として、INNにはAnistreplaseおよびDesmotepaseが収載されている。

「-ase」の項で述べたTisokinase(チソキナーゼ)は、t-PAを示すサブシステム「-teplase」を持たないが、天然型t-PAである。チソキナーゼは、527個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質で、ヒト肺由来する2倍体繊維芽細胞で産生される。血栓溶解剤として承認されている。

(4)「-diplase」: プラスミノゲンアクチベーターと他の酵素との融合タンパク質

「-diplase」はプラスミノゲンアクチベーターと他の酵素との融合タンパク質に与えられたサブシステムである。サブシステム「-diplase」を持つ品目として、AmediplaseがINNに収載されている。Amediplaseは、t-PAのクリングル2ドメインとプロウロキナーゼのC末端側ドメインから構成される遺伝子組換えキメラ型プラスミノゲンアクチベーターである。

(5)「-lipase」: リパーゼ活性を持つ酵素

リパーゼ(lipase)活性を持つ酵素にはサブシステム

「-lipase」が与えられている。リパーゼはグリセロールエステルを加水分解し、脂肪酸を遊離する酵素である。サブシステム「-lipase」を持ちINNに収載されている品目として、遺伝子組換えヒト胆汁酸塩活性化リパーゼであるBucelipase Alfaや、*Rhizopus arrhizus*が産生するリパーゼRizolipaseがある。

(6)「-dismase」：スーパーオキシドジスムターゼ活性を持つ酵素

「-dismase」は、スーパーオキシドジスムターゼ(Superoxide dismutase)活性を持つ酵素に共通のサブシステムである。スーパーオキシドジスムターゼは、異性化酵素(isomerase)の1種で、スーパーオキシドアニオンラジカルの不均化反応(下式)を触媒する。



スーパーオキシドジスムターゼは、細胞内に発生したスーパーオキシドアニオンラジカル濃度を低下させることにより、DNA、膜脂質、タンパク質、炭水化物の酸化損傷を抑制し、酸素障害を防御している。サブシステム「-dismase」を持ちINNに収載されている品目として、LedismaseとSudismaseがある。また、「-dismase」

を持たないが、INNに収載されているOrgoteinは赤血球由来スーパーオキシドジスムターゼである。そのPEG化体PegorgoteinもINNに収載されている。

ステム「-ase」を持つその他の酵素性医薬品として、INNやJANには多くの糖分解酵素も収載されている。それらは本連載の第21回で紹介する予定である。

以上、今回は、酵素を示すステム「-ase」を持つ医薬品の中から、タンパク質分解酵素、ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター類、組織プラスミノゲンアクチベーター類、プラスミノゲンアクチベーターと他の酵素との融合タンパク質、リパーゼおよびスーパーオキシドジスムターゼ活性を持つ酵素を紹介した。

■参考文献

本稿作成に使用した参考文献は、本連載第5回(本誌2006年12月号)に記載している。また、以下の文献を参考にした。

- 1) 一瀬白帝編著：図説、血栓・止血・血管学、血栓症制圧のために、中外医学社、2005
- 2) 池田康夫編著：血栓症治療ハンドブック改訂第3版、メディカルレビュー社、1999
- 3) 鈴木宏治、松田道生編：止血・血栓・線溶、中外医学社、1994

直打用賦形薬

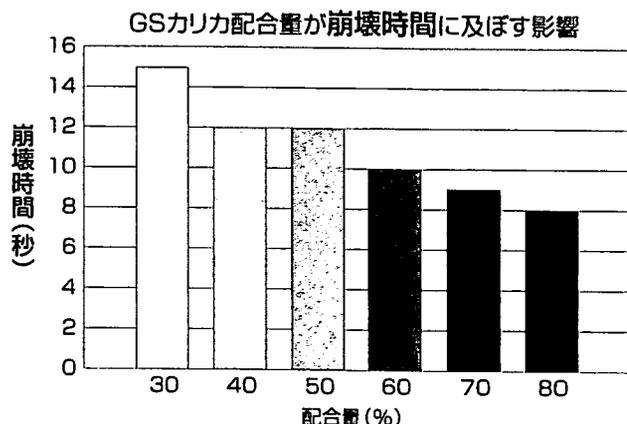
無水リン酸水素カルシウムGS(GSカリカ)

特長

- 崩壊時間 — “極めて早い崩壊”(速崩壊)
- 混合均一性 — 良好
- 直打 — 連続打錠可能
- 小型の錠剤 — 可能
- JP/USP/EP — 3局対応

錠剤1錠中(200mg)の成分	
成分名	配合量(%)
アセトアミノフェン	5
GSカリカ	30 40 50 60 70 80
結晶セルロース	61 51 41 31 21 11
クロスカルメロースナトリウム	3
ステアリン酸マグネシウム	1

打錠条件：φ8 200mg錠 打錠圧力：10KN



コメント：GSカリカ30%配合処方では崩壊時間15秒の早い崩壊を示す。GSカリカ配合量の増加に伴い、崩壊時間はより短くなる。

協和化学工業株式会社

東京都中央区日本橋本町3-9-4 TEL.03-3667-8037

製薬用水のスペシャリスト

濾過・水処理の

エンジニアリングメーカー



注射用水・精製水製造プラント/調液・調合システム/総合バリデーション/EDI・RO・UF/無菌濾過・精密濾過/蒸留機・PSG



<http://www.rosuiki.co.jp>

日本ろ水機工業株式会社

本社・工場・研究所 〒232-0052 横浜南区井土ヶ谷中町91 ☎(045)712-1211
東京営業所 〒101-0047 東京都千代田区内神田3-4-3 ☎(03)3256-5531
大阪営業所 〒530-0054 大阪市北区南森町2-2-29 ☎(06)6361-6591
中部営業所 〒456-0004 名古屋市熱田区桜田町4-11 ☎(052)881-2310
静岡出張所 〒420-0042 静岡市葵区駒形通6-8-20 ☎(054)252-9725

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、「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・プロトコー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、

②挿入変異の可能性と検出法, ③生殖細胞への挿入の可能性について議論し, RCLの検出は適切な陽性対照を置いて実施すべきであること, RCLの試験・検査の1つとしてRCLにenv配列が含まれないことを確認すること, の2点が推奨された。また, レンチウイルスベクターの体内動態, 染色体への挿入及び生殖細胞系列への伝達を調べるための適切なモデル動物を用いたアッセイ系の開発が推奨された。また, レンチウイルスベクターの臨床応用にあたってはリスクベネフィットを十分考慮した上で開始すべきであると結論された。一方, EMEAからは2005年に「レンチウイルスベクターの開発と製造に関する指針」が発出されている⁵⁾。指針には, レンチウイルスベクターの設計や製造において安全性確保のために留意すべき事項, 特性解析や品質管理試験として実施すべき事項が提示されている。

3.5 腫瘍溶解性ウイルス

腫瘍溶解性ウイルスとは, 正常細胞内では増殖できず, 標的とするがん細胞内で特異的に増殖可能な制限増殖性ウイルスのことである。がん細胞に腫瘍溶解性ウイルスが感染すると, 細胞内で増殖してがん細胞を破壊・死滅させるのみならず, その際放出されたウイルスは周辺のがん細胞にも感染して腫瘍全体を縮小させることから, 非増殖性のウイルスベクターを用いたがん遺伝子治療よりも高い抗腫瘍効果が得られると期待されている。腫瘍溶解性ウイルスの開発は, ニューカッスル病ウイルスやレオウイルスなどの腫瘍特異的増殖性を示す野生型ウイルスや弱毒化ウイルスを用いたものから, ヘルペスウイルスやアデノウイルスなどを遺伝的に改変して病原性を除去し腫瘍指向性をより高めた制限増殖性ウイルスの開発, さらに治療用遺伝子を搭載して抗腫瘍効果をさらに高めたウイルスの開発へと移行しつつある。腫瘍溶解性ウイルスの開発はここ数年急速に進展し, 中国では既に2005年に1品目が承認されているが, 臨床適用は未知・未経験の要素も多く, 基礎となる科学的知見も十分に集積されていない。そこで, ICH 遺伝子治療専門家会議では, 2005年に腫瘍溶解性ウイルスに関する公開ワークショップを開催して問題点を検討した。その結果, 腫瘍

溶解性ウイルスの品質・安全性に関する重要な課題として, 1) 腫瘍溶解性ウイルスの選択・設計(野生型・弱毒型・遺伝子組換え型), 2) 動物やヒトで期待される効果の評価, 3) ウイルス複製の腫瘍選択性, 4) 腫瘍溶解性ウイルスに混入する増殖性ウイルス及び目的とする腫瘍溶解性ウイルスの分子変化体の検出法, 5) 迷入ウイルスの試験法, 6) 臨床上の安全性, 7) 動物試験に用いる適切な動物モデル, 8) 腫瘍溶解性ウイルスの体外排出の測定法とそのリスク評価などが挙げられた。今後, このコンセプトペーパーを基に, 腫瘍溶解性ウイルスの品質・安全性評価に関するICH見解の作成が2008年を目標に予定されている。

4 ICH 見解

4.1 生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的考え方

ICHは, 2006年にICH見解「生殖細胞への遺伝子治療用ベクターの意図しない組み込みリスクに対応するための基本的考え方」⁶⁾を公表した。本見解の最も大きな目的は, 遺伝子改変された次世代を作らないということにある。本見解では, 非臨床試験において, 生体内分布試験により生殖組織にベクターが分布するか否か, ベクターが生殖組織で検出された場合にはその検出が持続的か一過性か, さらに生殖組織で持続的に検出された場合, 生殖細胞そのものに遺伝子が組み込まれているのかどうかを明らかにすることが求められている。非臨床試験でベクターが一過性にせよ生殖腺に局在する可能性が示された場合には, 臨床試験で患者の精液のモニタリングを考慮する必要がある。また, 臨床試験の期間中は, 非臨床生体内分布試験の結果によらず避妊手段をとるべきことが推奨されている。

4.2 ウイルス/ベクターの体内からの排出

遺伝子治療薬の臨床適用に当たり, ベクターやベクターに混入する可能性のある増殖性ウイルスが患者から排出(shedding)されることは非常に大きな問題であ